



LIBRO

NOMBRE DE LA MATERIA: FARMACOLOGIA
VETERINARIA I

LICENCIATURA: MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA
CUATRIMESTRE: 3°

Marco Estratégico de Referencia

ANTECEDENTES HISTORICOS

Nuestra Universidad tiene sus antecedentes de formación en el año de 1979 con el inicio de actividades de la normal de educadoras “Edgar Robledo Santiago”, que en su momento marcó un nuevo rumbo para la educación de Comitán y del estado de Chiapas. Nuestra escuela fue fundada por el Profesor de Primaria Manuel Albores Salazar con la idea de traer Educación a Comitán, ya que esto representaba una forma de apoyar a muchas familias de la región para que siguieran estudiando.

En el año 1984 inicia actividades el CBTiS Moctezuma Ilhuicamina, que fue el primer bachillerato tecnológico particular del estado de Chiapas, manteniendo con esto la visión en grande de traer Educación a nuestro municipio, esta institución fue creada para que la gente que trabajaba por la mañana tuviera la opción de estudiar por las tarde.

La Maestra Martha Ruth Alcázar Mellanes es la madre de los tres integrantes de la familia Albores Alcázar que se fueron integrando poco a poco a la escuela formada por su padre, el Profesor Manuel Albores Salazar; Víctor Manuel Albores Alcázar en septiembre de 1996 como chofer de transporte escolar, Karla Fabiola Albores Alcázar se integró como Profesora en 1998, Martha Patricia Albores Alcázar en el departamento de finanzas en 1999.

En el año 2002, Víctor Manuel Albores Alcázar formó el Grupo Educativo Albores Alcázar S.C. para darle un nuevo rumbo y sentido empresarial al negocio familiar y en el año 2004 funda la Universidad Del Sureste.

La formación de nuestra Universidad se da principalmente porque en Comitán y en toda la región no existía una verdadera oferta Educativa, por lo que se veía urgente la creación de una institución de Educación superior, pero que estuviera a la altura de las exigencias de los jóvenes que tenían intención de seguir estudiando o de los profesionistas para seguir preparándose a través de estudios de posgrado.

Nuestra Universidad inició sus actividades el 18 de agosto del 2004 en las instalaciones de la 4ª avenida oriente sur no. 24, con la licenciatura en Puericultura, contando con dos grupos de cuarenta alumnos cada uno. En el año 2005 nos trasladamos a nuestras propias instalaciones en la carretera Comitán – Tzimol km. 57 donde actualmente se encuentra el campus Comitán y el Corporativo UDS, este último, es el encargado de estandarizar y controlar todos los procesos operativos y Educativos de los diferentes Campus, Sedes y Centros de Enlace Educativo, así como de crear los diferentes planes estratégicos de expansión de la marca a nivel nacional e internacional.

Nuestra Universidad inició sus actividades el 18 de agosto del 2004 en las instalaciones de la 4ª avenida oriente sur no. 24, con la licenciatura en Puericultura, contando con dos grupos de cuarenta alumnos cada uno. En el año 2005 nos trasladamos a nuestras propias instalaciones en la carretera Comitán – Tzimol km. 57 donde actualmente se encuentra el campus Comitán y el corporativo UDS, este último, es el encargado de estandarizar y controlar todos los procesos operativos y educativos de los diferentes campus, así como de crear los diferentes planes estratégicos de expansión de la marca.

MISIÓN

Satisfacer la necesidad de Educación que promueva el espíritu emprendedor, aplicando altos estándares de calidad Académica, que propicien el desarrollo de nuestros alumnos, Profesores, colaboradores y la sociedad, a través de la incorporación de tecnologías en el proceso de enseñanza-aprendizaje.

VISIÓN

Ser la mejor oferta académica en cada región de influencia, y a través de nuestra Plataforma Virtual tener una cobertura Global, con un crecimiento sostenible y las ofertas académicas innovadoras con pertinencia para la sociedad.

VALORES

- Disciplina
- Honestidad

- Equidad
- Libertad

ESCUDO



El escudo de la UDS, está constituido por tres líneas curvas que nacen de izquierda a derecha formando los escalones al éxito. En la parte superior está situado un cuadro motivo de la abstracción de la forma de un libro abierto.

ESLOGAN

“Mi Universidad”

ALBORES



Es nuestra mascota, un Jaguar. Su piel es negra y se distingue por ser líder, trabaja en equipo y obtiene lo que desea. El ímpetu, extremo valor y fortaleza son los rasgos que distinguen.

Nombre de la materia

Objetivo de la materia:

El alumno aprenderá el origen, la farmacodinamia, farmacocinética, posología y reacciones adversas de los principales fármacos más utilizados en medicina veterinaria con la finalidad que el alumno pueda prescribirlos de una manera racional y profesionalmente a sus pacientes. Y así aplicar su conocimiento ante la sociedad en la prevención y curación de las distintas enfermedades de los animales.

INDICE

UNIDAD I PRINCIPIOS GENERALES DE LA FARMACOLOGÍA, FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

- I.1 Antecedentes históricos de la farmacología
- I.2 Principios generales e introducción a la farmacología veterinaria
 - I.2.1 Definición del concepto farmacología
 - I.2.2 Farmacocinética
 - I.2.3 Farmacodinamia
 - I.2.4 Farmacoterapéutica
 - I.2.5 Toxicología
 - I.2.6 Posología
 - I.2.7 Farmacognosia
 - I.2.8 Quimioterapia
 - I.2.9 Farmacia
- I.3 Origen de los fármacos
 - I.3.1 Naturales
 - I.3.2 Sintéticos
- I.4 Formulación del fármaco para su producción comercial
 - I.4.1 Líquidos
 - I.4.2 Tabletas
 - I.4.3 Capsulas
- I.5 Definición de principio activo
 - I.5.1 Excipiente
- I.6 Margen terapéutico
- I.7 Prescripción del medicamento
 - I.7.1 Tipos de receta
- I.8 Factores que influyen en la absorción de los fármacos
 - I.8.1 Concentración
- I.9 Vías de administración
 - I.9.1 Enterales
 - I.9.2 Parenterales
- I.10 Vías de administración local
 - I.10.1 Cutánea
 - I.11 Aplicaciones en mucosas
 - I.11.1 Ocular
 - I.11.2 Ótica
 - I.11.3 Vaginal
- I.12 Factores que alteran la reacción a los fármacos.

UNIDAD II ANTIINFLAMATORIOS ESTEROIDALES Y NO ESTEROIDALES

- 2.1 Antiinflamatorios no esteroideos (aines)
- 2.2 Meloxicam
- 2.3 Carprofeno
- 2.4 Flunixin meglumina
- 2.5 Metamizol sódico
- 2.6 Ácido tolfenámico
- 2.7 Antiinflamatorios esteroideos (corticoesteroides)
- 2.8 Betametasona
- 2.9 Dexametasona

- 2.10 Flumetasona
- 2.11 Hidrocortisona y metilprednisolona

UNIDAD III ANTIMICROBIANOS

- 3.1 Consideraciones generales
 - 3.1.1 Definición
 - 3.1.2 Mecanismos de acción de los antimicrobianos
 - 3.1.3 Clasificación por mecanismos de acción
- 3.2 Antibióticos betalactámicos
 - 3.2.1 Penicilinas
- 3.3 Cefalexina
- 3.4 Aminoglucósidos y aminociclitores
- 3.5 Tetraciclinas
- 3.6 Fenicoles
- 3.7 Macrólidos
- 3.8 Lincosamidas
- 3.9 Pleuromutilinas
- 3.10 Nitrofuranos, bacitracinas
 - 3.11 Polimixinas
- 3.12 Quinolonas y fluoroquinolonas
- 3.13 Enrofloxacin
- 3.14 Rifamicinas y derivados del ácido fosfónico
- 3.15 Sulfonamidas

UNIDAD IV. ANTIHISTAMINICOS

- 4.1 La histamina o β -aminoetilimidazol
- 4.2 Factores físicos que liberan la Histamina
- 4.3 Factores químicos que liberan Histamina
- 4.4 Efecto farmacológico
 - 4.4.1 Cardiovascular
 - 4.4.2 En músculo liso
 - 4.4.3 Glandula exocrina
 - 4.4.4 Terminaciones nerviosas
- 4.5 Receptores de Histamina
 - 4.5.1 Receptor H1
 - 4.5.2 Receptor H2
 - 4.5.3 Receptor H3 y H4
- 4.6 Histamina y las toxinas (intoxicación y envenenamiento)
 - 4.6.1 Endotoxinas
 - 4.6.2 Exotoxinas
- 4.7 Clasificación de las toxinas
 - 4.7.1 Metabolismo de las toxinas
- 4.8 Evolución de las intoxicaciones
- 4.9 Antihistaminicos
 - 4.9.1 Efecto farmacológico
- 4.10 antihistamínicos h1
 - 4.11 antihistamínicos h2

Unidad I: GENERALIDADES DE LA FARMACOLOGÍA

1.1 Antecedentes históricos de la farmacología

La historia de la farmacología se remonta a los albores mismos de la existencia humana, y se puede afirmar que dondequiera que el hombre se agrupó en sociedades surgió también el empleo de sustancias de todo tipo a las que se adjudicaron diversas propiedades curativas. Por otro lado, no resulta sencillo diferenciar la historia de la farmacología de la de muchas otras ramas de la medicina; de hecho, están indisolublemente ligadas, y pese a la división moderna de esta ciencia debemos obligarnos a recordar siempre que, durante milenios, el arte de curar no ha sido más que una sola y admirable entidad.

Durante la primera guerra mundial se continuó el estudio de los trabajos del biólogo inglés F. Gowland Hopkins, quien dio los pasos decisivos para el conocimiento de las vitaminas y sus efectos en el organismo.

El clásico relato del descubrimiento de la penicilina por Sir Alexander Fleming, ocurrido en 1928, señala una nueva etapa en la historia de la medicina moderna, que a partir de aquel año dispuso de una nueva y poderosísima herramienta: los antibióticos.

Fleming advirtió que las colonias de *Staphylococcus aureus* eran atacadas intensamente por un moho de color verde, *penicillium notatum*. Fleming aisló la sustancia que impedía el desarrollo de *S. aureus* y muchos otros microorganismos y sentó las bases para la producción comercial de un fármaco, que muy pronto adquirió una reputación casi novelesca: la penicilina. El nuevo medicamento demostró ser eficaz en la lucha contra muchas infecciones de variado origen, entre ellas neumonías, difteria, sífilis, gonorrea, etcétera.

La medicina tropical se actualizó continuamente en el decenio de 1930 gracias a la sustitución del milenar aceite de chaulmugra y a la síntesis de compuestos que reemplazaron a la quinina, considerado tradicionalmente el remedio más eficaz para la erradicación del paludismo. En la misma época, la tuberculosis sufrió derrotas, mientras que se perfeccionaban distintas técnicas de vacunación para proteger a grandes masas de población.

Al iniciarse la segunda guerra mundial los equipos sanitarios de las diferentes naciones en conflicto redoblaron sus esfuerzos por lograr un suministro adecuado de fármacos cada vez más confiables. uno de los grandes avances de esa época lo constituyó. La producción en cantidades industriales de penicilina, gracias a lo cual se salvaron incontables vidas.

La farmacología veterinaria se ha desarrollado con la misma celeridad que la medicina y farmacología humanas. a pesar de que los antibióticos disponibles para el hombre al finalizar la segunda guerra mundial eran caros y escasos, el medio veterinario los utilizó desde entonces. en la actualidad, las necesidades de la medicina veterinaria y la medicina humana han provocado que muchos antibióticos no se empleen en ambos campos. por ejemplo, tiamulina, virginiamicina, carbadox, muchas sulfonamidas, algunos nitrofuranos, etcétera, no se utilizan en medicina humana. en realidad, la lista de medicamentos que exclusivamente emplea el veterinario es extensa, e incluye gliceril-guayacol éter, xilacina, fenciclidina, etorfina, y gran número de antiparasitarios como ivermectinas, febantel, dianfenetidina, etc. esta lista crecerá aún más debido a que la investigación farmacocinética se ha visto limitada a los animales domésticos.

En 1973, Pilloud encontró que las dosis entonces recomendadas para animales domésticos a menudo eran insuficientes para lograr concentraciones sanguíneas terapéuticas. También se ha descubierto que muchos de los efectos tóxicos de los medicamentos eran dependientes de la especie. por ejemplo, el cloranfenicol no produce anemia en los animales domésticos y sí en el hombre; el acetaminofeno induce necrosis hepática en el gato, etc. una de las áreas donde más ha progresado la farmacología veterinaria es en el control de los procesos reproductivos de los animales domésticos. Es claro que resulta factible manipular experimentalmente a los animales. destaca en este campo el efecto luteolítico de la prostaglandina $f_{2\alpha}$, o la utilización de la GnRH para diversos propósitos (tratamiento de quistes foliculares, entre otros), el empleo de hormonas para superovular en la transferencia de embriones en bovinos, y muchas otras prácticas que se detallan en este libro. Los logros de la farmacología han sido innumerables en estos últimos cincuenta años, y sus promotores proporcionan hoy muchas más opciones de las que se pueden manejar. A partir de la caracterización del núcleo básico betalactámico de las penicilinas en el decenio de 1950, se han sintetizado antibióticos que probablemente superan con mucho los sueños de Fleming. En la actualidad es posible utilizar bacampicilina, amoxicilina, carbenicilina, piperocilina y aún más, resolver el problema de la adquisición de resistencia mediante la síntesis de betalactamasas con el uso de productos antibetalactamasas, como la tienamicina y el ácido clavulánico, que han llegado a convertirse en una posibilidad real.

La lista de antibióticos con que el veterinario contará en un futuro no muy lejano incluye poderosas tetraciclinas como minociclina, demeclociclina y doxiciclina, la cefalosporinas como cefamandol y moxalactam y una gran lista de compuestos que hacen de la quimioterapia de las enfermedades bacterianas un procedimiento más fácil. Están surgiendo nuevos analgésicos sin efectos colaterales y con grandes propiedades antiinflamatorias, como flunixin-meglumina, etorfina y su antagonista diprenorfina. Estos compuestos facilitarán el manejo de animales de difícil temperamento. Las hormonas serán muy pronto específicas para cada especie, y cuando se estandaricen los procedimientos de producción de hormonas por bacterias mediante ingeniería genética (idea y desarrollo que recibió el premio nobel de 1982), los precios descenderán notablemente. Pronto el veterinario contará con mejores promotores del crecimiento que no conlleven peligros para la salud pública. Seguramente se perfeccionarán los mil caminos de la terapia, añadiendo alternativas nuevas con cicatrizantes, poderosos fármacos de efectos autonómicos, diuréticos sin efectos colaterales y corticosteroides privados de efectos colaterales, así como de efectos hipotálamo-hipofisarios, que eviten los síndromes y atrogénicos de cushing o addison. La lista de sueños y realidades farmacológicas es infinita, y de manera sorprendente se revelan al hombre día a día los secretos fantásticos que la naturaleza guarda para la cura de las afecciones en los animales y el ser humano. Finalmente desarrollada hasta llegar a su etapa adulta, con plétora de promesas y posibilidades, mostrando avances que se encuentran ya al alcance de la mano, y acusando las contraindicaciones que hemos esbozado rápidamente en este resumen de su desarrollo histórico, la farmacología en general y la farmacología veterinaria en especial constituyen uno de los más fértiles y promisorios campos de la investigación moderna, que guarda sin duda sorpresas a las nuevas generaciones de investigadores.

1.2 Principios generales e introducción a la farmacología veterinaria

1.2.1 Definición del concepto farmacología

La farmacología constituye uno de los componentes básicos de la medicina. Es la ciencia que estudia los fármacos; esto es, todo aquel agente químico que cause un efecto medible, deseable o indeseable, sobre los fenómenos que se llevan a cabo en los seres vivos. Desde el punto de vista etimológico, procede de la voz griega *pharrnakiia*, "empleo de los medicamentos, que a su vez deriva de *phármakon*, "medicamento".

En un sentido más estricto, la farmacología es la ciencia que estudia toda sustancia (de origen vegetal, animal, sintético o mineral) que sea capaz de afectar a un ser vivo en una magnitud tal, que se le pueda cuantificar y excluir de un efecto meramente alimentario. el cuerpo médico tradicional solía afirmar que la farmacología es la ciencia de las drogas o fármacos, y en otros tiempos se incluía la materia médica, la toxicología y la terapéutica. hay quienes se inclinan por definir a la farmacología como la ciencia que estudia las propiedades y reacciones de los fármacos, especialmente en relación con su valor terapéutico un médico debe poseer un conocimiento preciso acerca del mecanismo de acción, el metabolismo del paciente y los usos y contraindicaciones de los medicamentos su alcance, para poder aplicarlos y recomendarlos en su práctica clínica diaria, en cualesquiera de las actividades que desempeñe. el conocimiento de la farmacología resulta indispensable prácticamente en todas las facetas del arte de curar, incluyendo la medicina preventiva y la zootecnia, entre otras. un profesional de la salud que carece de este conocimiento se encuentra privado de uno de los elementos más esenciales de su actividad.

1.2.2 Farmacocinética

Se ocupa del estudio del destino de los medicamentos; es decir, estudia los desplazamientos de los fármacos en los organismos vivos, a menudo en ausencia de enfermedad, pero más recientemente se ha incorporado el estudio farmacocinético bajo condiciones especiales, ya sea en la enfermedad, en neonatos, en la senectud, etcétera.

1.2.3 Farmacodinamia

Estudia el mecanismo intrínseco mediante el cual los fármacos logran inducir su acción en el organismo, o en los microorganismos asociados a éste.

1.2.4 Farmacoterapéutica

Determina y analiza el empleo apropiado de los medicamentos en presencia de enfermedad y su verdadero valor para curar o prevenir las enfermedades.

1.2.5 Toxicología

Estudia los venenos y anódotos que pueden afectar a los animales y al ser humano, así como los efectos adversos que puedan tener los medicamentos, tanto por sobredosis como por idiosincrasia.

1.2.6 Posología

Se encarga de la dosificación de los medicamentos en las diferentes especies animales, especificando de modo preciso la cantidad del fármaco que se debe administrar a un animal enfermo para obtener un efecto benéfico.

1.2.7 Farmacognosia

Investiga el origen de los fármacos obtenidos de las diversas fuentes y determina sus propiedades fisicoquímicas.

1.2.8 Quimioterapia

Estudia la utilización de productos químicos específicos, con efectos mínimos sobre el paciente, contra agentes patógenos definidos; también estudia la relación entre la estructura química y la actividad antiinfecciosa de los fármacos, tanto en el huésped como en el agente patógeno.

1.2.9 Farmacia

Estudia la forma de coleccionar, normalizar, preparar recetas magistrales y expedir los medicamentos.

1.3 Origen de los fármacos

Los fármacos pueden proceder de diferentes fuentes como vegetales, animales, minerales o sintéticas. En raras ocasiones solía prepararse un compuesto que constaba de orígenes "mixtos". En la actualidad se han modificado mucho

las técnicas de laboratorio vigentes, y los fármacos se han clasificado de acuerdo con un nuevo esquema. hoy se distinguen entre fármacos naturales, sintéticos, biosintéticos y por biotecnología recombinante.

1.3.1 Naturales

Es obvio que el nombre "naturales" se aplica a las sustancias que no están modificadas y que han sido tomadas directamente de un vegetal, animal o mineral; la quinina y la belladona son buenos ejemplos de este grupo.

1.3.2 Sintéticos

En los casos de fármacos biosintéticos, los compuestos químicos naturales son insustituibles y no se pueden imitar por métodos completamente artificiales, o el método resulta excesivamente costoso. Esta razón lleva a los bioquímicos modernos a la obtención de "núcleos químicos" a partir de fuentes naturales, a menudo vegetales y mediante diversas técnicas de laboratorio añaden o eliminan radicales, fracciones u otras moléculas, modificando así las propiedades iniciales de los compuestos naturales. Tal es el origen de productos biosintéticos como los anticonceptivos preparados mediante esteroides vegetales. Los compuestos sintéticos se obtienen de manera íntegra a través de técnicas de laboratorio y con el empleo de sustancias procesadas, con uso mínimo o nulo de sustancias naturales, como el caso de las anfetaminas, que es un grupo de fármacos preparados a partir de otras sustancias sintéticas. Según cálculos muy optimistas, no se ha explorado aún más allá del 15% de los vegetales conocidos desde el punto de vista de sus propiedades medicinales, y esto puede dar una idea aproximada de la vastedad de la labor de investigación farmacológica que todavía queda por efectuar. Para este siglo se abre una promesa farmacológica adicional: los medicamentos producto de la biotecnología. el caso más famoso ya en uso en la producción veterinaria es la somatotropina bovina recombinante (STBR), pero ya se dispone en medicina humana de productos virtualmente idénticos a los equivalentes fisiológicos; tal es el caso de eritropoyetina, insulina, calcitonina y proteínas estimulantes de colonias de los granulocitos.

1.4 Formulación del fármaco para su producción comercial

Para ser administrados, los medicamentos se deben formular como líquidos, cápsulas, tabletas, inyecciones, etc. la formulación del principio activo del fármaco requiere un excipiente que lo contendrá y le dará volumen. por ejemplo, la lactosa es un excipiente común para cápsulas o tabletas; en los líquidos e inyecciones, suele utilizarse un disolvente o vehículo. Se incluyen conservadores para evitar contaminaciones, oxidación, ~~libión~~ etcétera, y en ocasiones es necesario el empleo de colorantes. Los fármacos así formulados facilitan la correcta dosificación del producto, que a su vez redundará en mejores posibilidades para su administración y absorción. A pesar de que se considera al principio activo la parte más importante de un medicamento, los vehículos han llegado a ser igualmente claves para el desempeño adecuado de una formulación. por ejemplo, es más útil y eficaz un omeprazol (inhibidor de la producción gástrica de hcl) de liberación sostenida que uno que se absorba rápidamente; o bien una enrofloxacina formulada estratégicamente para promover su absorción y lograr concentraciones pico más grandes, para una respuesta clínica superior. esto implica la presencia de sustancias promotoras de la absorción a diferentes niveles en el organismo y consecuentemente esto da lugar al concepto de bioequivalencia, es decir, la similitud o ausencia estadística de ésta, del comportamiento entre dos preparados farmacéuticos.

1.4.1 Líquidos

La real farmacopea española define las preparaciones líquidas para uso oral como disoluciones, emulsiones o suspensiones que contienen uno o más principios activos en un vehículo adecuado. en la práctica diaria, las principales preparaciones que se elaboran son:

- Solución: mezcla, química y físicamente homogénea, de dos o más sustancias en la que el solvente es líquido y el soluto es sólido o líquido. visualmente, sólo se percibe una fase y tiene que ser clara y transparente.
- Suspensión: sistema disperso heterogéneo constituido por partículas de un sólido insoluble (fase dispersa) de un tamaño mayor de $0,1 \mu\text{m}$ en un líquido (medio dispersante). presenta un aspecto turbio,

percibiéndose a simple vista la presencia de las partículas del soluto.

- Jarabe: preparación acuosa de uso oral caracterizada por un sabor dulce y consistencia viscosa. puede contener sacarosa a una concentración de al menos 45% (m/m). su sabor dulce se puede obtener también utilizando otros polioles o agentes edulcorantes.
- Elixir: es un tipo de solución constituida por agua, alcohol y generalmente azúcar, que actualmente está en desuso.

1.4.2 Tabletas

Formas farmacéuticas solidas de dosificación unitaria, preparadas por moldeo o compresión, que contienen principios activos y excipientes.

1.4.3 Capsulas

Las capsulas son formas farmacéuticas solidas que contienen el principio activo solo a acompañado por excipientes dentro de una cubierta soluble rígido blanda. Generalmente, la gelatina es el componente principal de las paredes de las capsulas.

Las capsulas rígidas pueden contener colorantes como, óxidos de hierro, agentes opacantes como dióxido de titanio, dispersantes, agentes endurecimiento como la sacarosa y conservantes. Contienen normalmente entre el 10 y 15% de agua.

Las capsulas rígidas se llenan con polvos o gránulos. Generalmente las formulaciones contienen excipientes. lubricantes y deslizantes para facilitar el llenado.

1.5 Definición de principio activo

Principio activo o sustancia activa: toda sustancia o mezcla de sustancias destinadas a la fabricación de un medicamento y que, al ser utilizadas en su producción, se convierten en un componente activo de dicho medicamento destinado a ejercer una acción farmacológica, inmunológica o metabólica

con el fin de restaurar, corregir o modificar las funciones fisiológicas, o de establecer un diagnóstico.

1.5.1 Excipiente

Un excipiente farmacéutico es un aditivo que se añade al principio activo para darle forma, conservarlo, facilitar su ingesta o regular su actividad en el organismo. así, los excipientes:

- Aumentan el volumen de la fórmula, pues las cantidades de principio activo por dosis a veces son sumamente pequeñas.
- Aseguran la estabilidad del principio activo, actúan como conservantes o antioxidantes.
- Permiten "vehicular" ese principio activo, como lubricantes, viscosizantes, deshidratantes, aglutinantes, espesantes.
- Como colorantes, edulcorantes y aromatizantes mejoran las propiedades organolépticas (es decir el sabor, el olor y la apariencia) del fármaco facilitando su ingesta.
- Mejoran la biodisponibilidad (es decir la cantidad de fármaco que llega al torrente sanguíneo)

1.6 Margen terapéutico

Para el desarrollo y evaluación de nuevos fármacos se requiere que el medicamento inicialmente descubierto se pruebe en el laboratorio para que se compruebe su eficacia y su margen de seguridad. una prueba útil para estos puntos consiste en comprobar la capacidad terapéutica o dosis eficaz (de) con la gráfica de dosis letal (dl), utilizando para ello papel logarítmico (fig. 2-3).

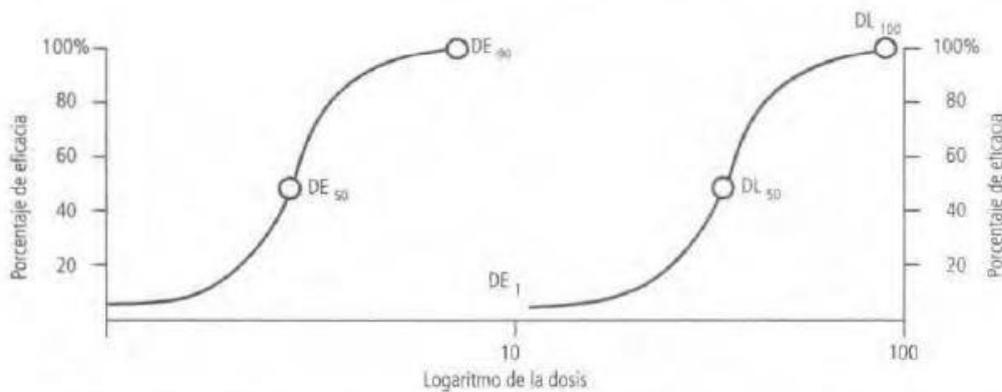


Fig. 2-3. Forma de graficar relaciones dosis-reacción. DE, dosis eficaz; DL, dosis letal.

Resulta aún más fácil el uso de programas de computación como el origin, donde se grafica la eficacia y mortalidad en probabilidad y la dosis en log10. el resultado es una línea recta más fácil de interpretar.

El mismo programa proporciona los datos con confiabilidad superior a 95%. estos datos dan el margen terapéutico (mt) con lasiguiente fórmula:

$$MT = \frac{DL\ 50\%}{DE\ 50\%}$$

Sin embargo, en la actualidad un fármaco debe tener un buen margen terapéutico, incluso en condiciones menos favorables, lo cual se logra calculando el margen terapéutico verdadero (mtv) que se obtiene como sigue:

$$MTV = \frac{DL\ 1\%}{DE\ 99\%}$$

Además de esta prueba, se realizan muchas otras en diferentes especies para cerciorarse de que los efectos terapéuticos del fármaco no están acompañados de efectos teratógenos, carcinógenos o quepuedan afectar el funcionamiento del aparato digestivo, sistema circulatorio, sistema nervioso, etcétera en cada una de las especies estudiadas. También se realizan pruebas de toxicidad crónica. Estudios farmacocinéticos y otros. finalmente, se llevan a cabo también pruebas para identificar la mejor vía de administración y la mejor manera de dosificar el medicamento estudiado,

así como la velocidad de absorción (rápida o lenta), desde el músculo o desde el estómago, etcétera.

1.7 Prescripción del medicamento

Un diagnóstico correcto de las enfermedades es la base para lograr el éxito en el tratamiento de animales enfermos. El diagnóstico se establece con base en un examen clínico adecuado y, cuando se requiera, con el apoyo de pruebas de laboratorio.

Cuando se identifica el padecimiento del animal, es preciso indicar los medicamentos que se requieren para su curación a través de una prescripción que recibe también el nombre de receta. Para la formulación de una receta es necesario conocer los principios de la farmacología relacionados con las propiedades fisicoquímicas de las sustancias que se prescriban, el mecanismo de acción, su distribución y los procesos de biotransformación en el organismo, las vías de eliminación, los efectos tóxicos agudos o crónicos y la frecuencia de repetición de la dosis. Es necesario también conocer las presentaciones de patente por su nombre y fórmula, así como el nombre de los laboratorios fabricantes y su presentación farmacéutica. Después de ello, se atiende al pronóstico y curso de las enfermedades, la selección de la vía de administración más práctica y segura, la frecuencia de las dosis y la duración aproximada del tratamiento. Hay dos últimas cuestiones que en medicina veterinaria revisten la mayor importancia: los costos del tratamiento, lo cual permite al dueño del animal el restablecimiento de la salud a un costo razonable, y la estipulación de conveniencia para que el animal se destine o no para el consumo humano; un error en este último punto puede, obviamente, tener consecuencias desastrosas (cuadro 2-2).

Cuadro 2-2. Diez puntos que debe recordar el MVZ que elabora una prescripción

1.	¿Reviste el consumo del animal que recibe esta sustancia un peligro de cualquier índole para el ser humano? ¿Puede consumirse su carne? ¿Hay riesgos al mantenerlo como mascota? ¿Es probable que transmita su enfermedad al ser humano o a otros animales?
2.	¿Cuáles son las propiedades fisicoquímicas de las sustancias que prescribo?
3.	¿Pueden el mecanismo de acción o la distribución del fármaco en el organismo generar complicaciones posteriores?
4.	¿Es incompatible esta sustancia con otras que está recibiendo el animal?
5.	¿Cuál es la vía de administración más rápida y segura?
6.	¿Son potencialmente dañinos los efectos a largo plazo?
7.	¿Qué laboratorio elijo, cuál presentación, qué costo tiene el fármaco?
8.	¿Está bien informado mi cliente acerca de la enfermedad que padece el animal que se trata? ¿Podría culparme, incluso injustamente, de no haber tomado las medidas necesarias? ¿Estoy seguro de que anoté claramente especificaciones del tratamiento, dosis, vía de administración, duración del tratamiento, posibles efectos secundarios, etcétera?
9.	¿Resulta más humanitario, para bien del animal, sugerir la aplicación de la eutanasia?
10.	¿Cabe la posibilidad de que esté siendo sorprendido en mi buena fe? ¿Podrían destinarse esos medicamentos para uso en seres humanos o para otra finalidad poco ética?

1.7.1 Tipos de receta

Es posible optar por las prescripciones clásicas (fig. 2-4), pero en México la receta moderna es la que se utiliza más en la actualidad (fig. 2-5). Consiste en una lista de los nombres de aquellos productos de patente que se han elegido.

RECETARIO

MVZ _____
Nombre: _____ Apellido paterno: _____ Apellido materno: _____

Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, UNAM

Registro Profesional núm: _____

Dirección: _____ Tel: _____
Días y horarios: _____

Nombre del dueño: _____
Dirección: _____
Nombre del animal: _____
Especie: _____ Raza: _____ Edad: _____
Sexo: _____ Señas particulares: _____

PARTES DE LAS QUE CONSTA UNA RECETA:

1. Superinscripción

Rx o Rpe (recipe) significa "tómese o adminístrese en la lista...."

2. Inscripción

Lista de los ingredientes de la fórmula:

Ejemplo:

Sulfato de atropina	0.045 g
Extracto de frambuesa	1.5 g
Agua destilada	1000 ml

3. Suscripción

Son instrucciones al farmacéuta para medir, preparar y anotar en el marbete el tipo de medicamento. Se emplean algunas abreviaturas como M (mézclase) y S (añálase o rótílese): "GOTAS"

4. Asignatura o instrucciones

Se anota en el marbete cómo y cuándo tomar el medicamento. "Dar XX gotas cada 12 h en agua durante tres días."

5. Fecha

6. Firma

Para recetas de preparaciones comerciales o de patente, en la inscripción se anota nombre del producto, presentación y laboratorio que lo fabrica.

RECETA PARA PREPARACIONES Y INSTRUCCIONES

Adminístrese por vía intramuscular (IM), la cantidad de 1 ml a cada uno de los lechones de la camada a los cinco días de nacidos y repíase una sola vez más el mismo tratamiento a los 15 días.

FECHA _____ FIRMA _____

MVZ David López Márquez

Ced. Prof. 00000

Día-mes-año _____

Paciente: Golden Retriever de 6 años, macho

Sexo y edad: macho, 6 años

Peso: 30 kg

ID: Bronconeumonía

Rx:

1 Fcp. Cefradex Tabletas
(Cefradina-ácido clavulánico)

Dar después del alimento tres tabletas, dos veces al día, durante una semana.
(20 mg/kg/12 h/5-7 días (1 tableta/10 kg de peso))

Firma _____

MVZ

Av. La Presa 48 • C.P. 00000 Coahuacán • México, D.F. • Tel. consultoría: 00 00 00 00
Urgencias: 00 00 00 00, clave: 00 00

Fig. 2-5. Ejemplo de prescripción moderna.

La receta inicia con las iniciales r.p.e. o con el símbolo r. fórmulas ambas que sobreviven desde los viejos días de la farmacopea tradicional y significan: "tome de la siguiente lista". En las recetas clásicas es preciso indicar con mucha claridad los nombres químicos de las sustancias, sin emplear abreviaturas ni símbolos químicos.

Es menester especificar las cantidades de cada fármaco utilizando el sistema métrico decimal, de uso en todos los países de habla hispana. en este tipo de receta es común el afán por emplear algunas abreviaturas latinas que es necesario conocer. En las recetas de tipo moderno se escriben los nombres de los productos farmacéuticos con marca registrada o de patente, la presentación farmacéutica apropiada que se elige para cada caso y el nombre del fabricante. Se debe procurar iniciar el listado de los fármacos en orden de importancia para facilitar la puesta en práctica de la prescripción.

En ambos tipos de receta debe anotarse la fecha en que se le extiende y la firma oficial que aparece en el título profesional, para evitar suplantaciones o cualquier acción dolosa. en todos los casos se deben incluir las indicaciones para la administración de los medicamentos, la frecuencia de la dosificación y la duración del tratamiento, todas ellas a manera de instrucciones legibles que deben ser claras, sencillas y categóricas.

Al prescribir productos de uso en seres humanos (especialmente los que están sometidos a control oficial la prevención de la farmacodependencia), se debe indicar si debe repetirse la dosis mencionada en la receta.

De esta manera se evitan reclamaciones legales y usos indebidos de la prescripción (para recetar productos derivados de drogas heroicas, el veterinario debe registrar su título ante la secretaría de salud y solicitar el recetario especial y con hojas foliadas, que permiten demostrar el uso correcto del recetario).

Los instructivos que acompañan a los productos de patente no siempre son claros ni se adaptan en todos los casos a las necesidades específicas del animal en tratamiento, por lo que el veterinario debe indicar, en consecuencia, la mejor forma de tratamiento en cada caso, sin apartarse notablemente de las indicaciones de empleo recomendadas por el fabricante.

1.8 Factores que influyen en la absorción de los fármacos

Los fármacos se absorben o pasan barreras por medio de los diversos mecanismos descritos; sin embargo, es importante señalar que esa absorción también depende de los factores que se describen en los siguientes apartados.

1.8.1 Concentración

Es obvio que un gradiente de concentración adecuado promueve la difusión o absorción de fármacos más concentrados, de modo que en la mayoría de los casos se establece una relación lineal entre concentración creciente y velocidad de difusión.

Esta relación tiene un límite físico. Esto es, habrá una concentración tal que no aumente la velocidad de absorción, dado que se ha llegado a la máxima capacidad del sitio; de hecho, una concentración desmedida puede causar daño al sitio de aplicación y reducir drásticamente la absorción.

Esta relación no siempre es lineal, como sería ideal, pues a su vez depende de otros factores. Por ejemplo, una sustancia con muy baja hidrosolubilidad no se podrá disolver bien en el contenido gástrico y tenderá a acumularse ahí, alcanzando sólo un mínimo de absorción. La curva tendrá el aspecto que se muestra en la figura 5-1.

Lo mismo sucede cuando la secreción de bilis es errática y favorece un aumento variable de la liposolubilidad de algunos fármacos, según la cantidad de bilis secretada. Otro ejemplo es la capacidad variable de dilución que se observa en fármacos de alta osmolaridad, en cuyo caso el medicamento se diluirá a distintos tiempos y la relación no será lineal.

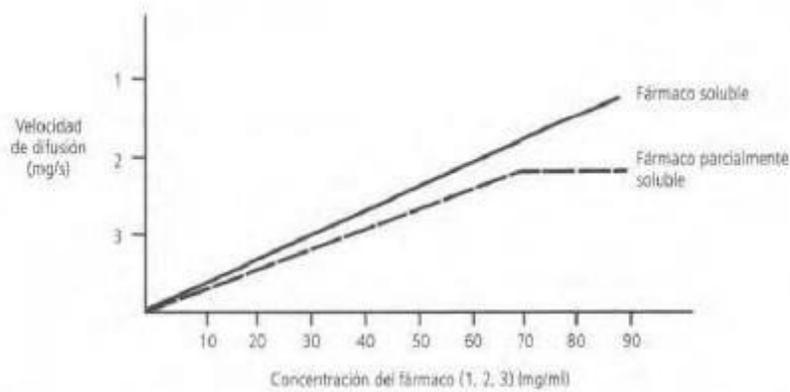


Fig. 5-1. Relación lineal o asintótica de la velocidad de difusión al aumentar la concentración de un medicamento soluble y otro poco soluble.

1.9 Vías de administración

hay muchas vías de administración, como la oral, sublingual, bucal, tópica, transdérmica, inhalación, instilación ocular, rectal, vaginal o parenteral (subcutánea, intramuscular, endovenosa). cada medicamento está preparado para ser administrado por una vía determinada y para que ejerza su acción de la manera más conveniente. para cada vía de administración hay formas farmacéuticas diferentes.

1.9.1 Enterales

El aparato digestivo es la vía de administración más utilizada, tanto para lograr un efecto local, como para obtener un efecto sistémico. las presentaciones farmacéuticas pueden ser polvos, tabletas, bolos, cápsulas, suspensiones, emulsiones, soluciones, tinturas, extractos, jarabes y supositorios.

Vía oral (VO, PO)

De las vías enterales, la oral es la más utilizada, y sus principales ventajas son:

- Facilidad y conveniencia de administración
- Bajo costo
- Seguridad

Los pacientes aceptan bien la medicación oral, ya que la técnica en sí es indolora y no se requiere personal capacitado para su aplicación. La comodidad y el bajo costo de este método con respecto a otras formas de tratamiento se hacen más evidentes en el caso de medicamentos que deben administrarse varias veces al día. La mayor seguridad de la vía oral se debe a que la absorción del fármaco es relativamente lenta y por ello es poco probable que se alcancen con rapidez valores sanguíneos altos, a diferencia de lo que ocurre cuando la administración es por cualquier vía parenteral, como inyección intramuscular o intravenosa. Además, la posibilidad de reacciones alérgicas es menor, especialmente las de carácter grave. Sin embargo, la vía oral tiene algunas desventajas, como:

- Necesidad de cooperación del paciente para una terapéutica óptima.
- Posibilidad de que la absorción se retarde (en promedio un mínimo de 30 a 60 min).
- Posibilidad de que la dosis y por tanto la absorción sean incompletas debido a las características individuales de ingestión de agua y alimento cuando estos se utilizan como vehículo para administrar el fármaco.
- Posibilidad de que ocurra también inactivación metabólica.

Por la formación de complejos antes de que el medicamento tenga oportunidad de alcanzar la circulación sistémica estas limitaciones de la vía oral generan variabilidad en la respuesta clínica. A menudo se pondera que los animales enfermos beben y comen menos que los sanos, y que en el caso de cerdos y aves esto puede limitar la dosis lograda. Por ejemplo, si una perra es afectada por *actinobacillus pleuroneumoniae*, se reducirá en 70-80% su consumo de agua. Por lo tanto, la medicación vía oral será poco o nada eficaz, y se deberá recurrir a la vía parenteral.

Los clínicos dedicados a las aves no deberán realizar cálculos de dosificación con respecto al consumo de agua normal, sino al consumo que se presenta en cada una de las enfermedades y considerando múltiples factores, como cantidad de sales en el alimento, temperatura ambiental (las aves consumen 7-9% más de agua cuando aumenta la temperatura arriba de los 21 °C), calidad del agua, etcétera.

El fármaco administrado por vía oral puede absorberse a todo lo largo del tubo digestivo, aunque el grado relativo de contacto con la mucosa

determinará la cantidad de captación en cada segmento. las variables que afectan la absorción incluyen: duración de la exposición, concentración del medicamento y superficie disponible para la absorción. en condiciones normales, la mucosa oral y la esofágica están expuestas demasiado brevemente al fármaco durante el proceso de deglución como para que ahí se produzca una absorción importante.

Lo general, el colon tiene un cometido limitado en la absorción de medicamentos administrados por vía oral, porque éstos casi nunca llegan a él en concentraciones significativas; por consiguiente, la mayor parte de la absorción de los medicamentos ocurre en el estómago y sobre todo en el intestino delgado, particularmente en el duodeno.

Influencia del pH

La absorción se favorece cuando los fármacos que se ingieren son liposolubles. en el caso de los electrolitos débiles, el medio que los rodea afecta su grado de ionización y, por lo tanto, su absorción. Debido a que las concentraciones de iones hidrógeno varían en el estómago y en el intestino, ambas estructuras parecen cualitativamente distintas en relación con su capacidad para absorber medicamentos. casi todos los fármacos ácidos se absorben eficazmente de la mucosa gástrica, y los medicamentos alcalinos se ionizan menos en el intestino, de donde se absorben mejor.

Otras vías enterales

La mucosa oral y la rectal se eligen en ocasiones como lugar para la absorción de medicamentos. la administración sublingual, en la que se permite que una tableta se disuelva por completo en la cavidad oral, aprovecha la permeabilidad del epitelio oral y se le prefiere para unos cuantos fármacos, como la nitroglicerina en el ser humano. en veterinaria no se utiliza; aunque también se puede colocar la tableta entre la encía y el carrillo, no se le contempla como sitio de absorción, sino como sitio de depósito de ciertas pastas, por ejemplo de antiparasitarios.

La mucosa oral y la intestinal no difieren cualitativamente como superficies de absorción, y se ha demostrado que ocurre una absorción similar de muchos fármacos. una razón para escoger la vía sublingual es evitar la destrucción de los medicamentos, debido a que se evitan la acidez gástrica, el

paso por el rumen y las enzimas intestinales y hepáticas. la absorción sublingual puede ser, en suma, más eficaz para algunos fármacos que la intestinal. sin embargo, aún no se diseñan pastas que permanezcan el tiempo suficiente en el hocico de los animales.

Cuando no es factible emplear otras vías entéricas, se puede elegir la administración rectal, principalmente en casos de pacientes en estado inconsciente o con náusea y vómito. aunque una fracción significativa del medicamento absorbido entra en la circulación sin tener que pasar a través del hígado, casi nunca se puede predecir la absorción. es posible administrar por vía rectal algunos fármacos que irritan la mucosa gástrica, pero en otros casos la sensibilidad rectal evita la administración por esta vía. Por lo común, los medicamentos administrados por vía rectal son supositorios convehículos que se derriten a la temperatura corporal esta vía, sobretodo utilizada en perros y gatos, se usa poco en medicina veterinaria, dado que se requiere la cooperación del paciente para que el supositorio permanezca el tiempo adecuado en el recto.

1.9.2 Parenterales

Pulmonar

Si se considera el profuso riego del pulmón y que la barrera alveolar sólo tiene de 0.5 a 1 μm de grosor, entonces se deduce por qué la membrana alveolar es una vía de entrada importante para algunos medicamentos y para muchas sustancias tóxicas. A pesar de que el revestimiento alveolar es muy permeable, sólo es accesible para dos tipos de compuestos. Los primeros son aquellos que se encuentran en estado gaseoso, como los gases terapéuticos, ejemplificados por monóxido de carbono, los anestésicos inhalados y varios disolventes orgánicos volátiles; estos compuestos llegan a la sangre gracias a sus altos coeficientes de partición lípido-agua y a su pequeño tamaño molecular, por lo que están suficientemente divididos para alcanzar las partes más profundas del árbol respiratorio. la segunda categoría de compuestos que penetran la membrana alveolar se describen colectivamente como aerosoles; este término se refiere a una suspensión en el aire de partículas sólidas o líquidas, tan pequeñas que no caen fácilmente con la fuerza de la gravedad. Estas partículas, cuyo diámetro es mayor de 10 μm . se depositan principalmente en la porción nasal, mientras que las que miden menos de 2 μm penetran mucho más profundamente en el aparato respiratorio antes de depositarse; para que lleguen en cantidad suficiente a los conductos alveolares es probable que deban tener un diámetro de menos de 1 μm . los aerosoles se pueden utilizar para

administrar fármacos que actúan de manera local en el pulmón. además, en este diámetro se incluyen bacterias, virus, humo, polen, aerosoles y polvo. cualquier material dividido con esa finura llegará, al ser inhalado, a alguna porción del árbol respiratorio, donde hará efecto al sedimentarse o precipitarse. La mayor parte de los aerosoles están constituidos por una mezcla de partículas de distintos tamaños. las partículas relativamente grandes (de más de 4 μm) chocan en los bronquiolos terminales y en las ramas menores del árbol respiratorio y son retiradas de los pulmones por una capa de moco que los cilios de la mucosa se encargan de mover constantemente hacia la faringe. Las partículas más pequeñas que llegan a los sacos alveolares pueden absorberse hacia la corriente sanguínea a través del revestimiento celular por un proceso de fagocitosis, o se les acarrea en una capa acuosa que recubre las células alveolares hasta los bronquiolos terminales, donde se unen a la capa mucosa. Cuando todos los factores anteriores se combinan, se aprovecha a los pulmones como el área de absorción más eficaz del cuerpo, donde se calcula que un cerdo llega a tener hasta 100 m^2 de superficie de absorción. En la actualidad se está desarrollando rápidamente la tecnología de aerosoles en nanopartículas, las cuajales pueden llegar más profundo en los pulmones y actuar a ese nivel o absorberse. de esta forma se podrán dosificar inmunomoduladores, broncodilatadores, antibacterianos, etcétera.

Intravenosa (IV)

La administración de medicamentos al torrente sanguíneo por inyección directa o a través de venoclisis resulta particularmente útil cuando se desean efectos inmediatos, concentraciones sanguíneas exactas o una gran velocidad de presencia del fármaco en la sangre. En virtud de que se evita la absorción, la inyección intravenosa obvia los retrasos y las variaciones en la respuesta a un medicamento, como sucede con otras formas de administración. La dilución rápida de los fármacos en la sangre también permite el suministro de compuestos o soluciones demasiado irritantes por otras vías. por lo general, cuando se aplican medicamentos por la vía IV, se prefiere hacerlo lentamente, durante 1-3 min, que es más o menos el tiempo que requiere la sangre para completar su circulación a través del organismo en un perro (ese tiempo es de 5-7 segundos caballos y bovinos). Este procedimiento evita la presentación temporal de grandes concentraciones del fármaco y permite suspender la administración en caso de que se observe un efecto indeseable durante el proceso de la inyección, aunque existen excepciones, pues para inducir anestesia con barbitúricos la administración de la mitad de la dosis debe ser rápida a fin de evitar los problemas de excitación que se presentan durante la etapa de inducción cuando el fármaco se aplica con lentitud.

Entre las desventajas de la vía IV se incluyen las siguientes:

- Una vez que se ha inyectado el medicamento, poco o nada se puede hacer para retirarlo de la corriente sanguínea; en cambio, cuando ocurre una respuesta adversa al medicamento administrado por otra vía, en ocasiones es posible retardar la absorción, e incluso puede prevenirse.
- A menudo, las reacciones tóxicas a los fármacos que se suministran por vía iv son instantáneas y graves; las respuestas anafilácticas ocurren con más frecuencia debido a la reacción masiva antígeno- anticuerpo que se provoca.
- Otras complicaciones de la inyección iv incluyen vasculitis y embolias (ambas por initación inducida por el medicamento, por microtrombos en la solución inyectada, o por traumatismo con la aguja).
- La hiperpirexia consiste en el aumento de la temperatura corporal como consecuencia de la presencia de pirógenos en el producto inyectado, como es el caso de los lipopolisacáridos bacterianos.
- También puede ocurrir inoculación de agentes patógenos contaminantes que produzcan infecciones, y se pueden formar hematomas por extravasación en la piel del área de inyección.

Se puede utilizar la venoclisis cuando se administran fármacos que tienen vida media muy corta o margen de seguridad muy estrecho; así se asegura la biodisponibilidad del medicamento, como en los antibacterianos, en cuyo caso se desea obtener una concentración mínima inhibitoria exacta y constante. intramuscular (IM) a menudo se selecciona la vía IM para administrar medicamentos que no pueden darse por vía oral en virtud de su absorción lenta y variable, o por el alto porcentaje de inactivación del fármaco (p. ej., por microorganismos del rumen) o debido a escasa cooperación del paciente. la velocidad de absorción de un fármaco depositado por vía intramuscular depende de los mismos factores que influyen en la asimilación gastrointestinal, y entre ellos están: el coeficiente de partición lípido/ agua, grado de ionización,

Tamaño molecular, etc. sin embargo, a pesar de estos factores muchos fármacos se absorben casi a la misma velocidad. La única barrera que separa al medicamento ahí depositado de la corriente sanguínea es el endotelio capilar, una membrana multicelular con grandes poros (80 á de diámetro). Muchas sustancias hidrosolubles pueden entrar en el

compartimiento vascular a través de estos poros, e incluso se pueden absorber algunas proteínas, y no es extraño que el principal determinante de la velocidad de absorción de un fármaco sea el grado de perfusión sanguínea del tejido. Por ello, los músculos con altas perfusiones sanguíneas tienen tasas de absorción más rápidas que los músculos con menor perfusión. En muchos de los casos, se requieren de 30-60 min para que se alcance el efecto máximo del medicamento, aunque según la preparación del fármaco se puede controlar hasta cierto grado este periodo de latencia.

Entre las ventajas de la administración im están:

- Cuando el animal hace ejercicio se acelera de manera notable la absorción por estímulo de la circulación local, y a la inversa, se puede disminuir la absorción si se aplica hielo (en casos de urgencia) o de torniquetes.
- Con la excepción de unos cuantos medicamentos que son insolubles al pH de los tejidos, la absorción a partir de inyecciones intramusculares es rápida y completa.
- Se han desarrollado formas de dosificación que permiten la liberación prolongada y constante de los fármacos; este tipo de preparados están hechos con sales insolubles, se expenden en vehículos oleosos, o existen en ambas presentaciones. tal es el caso de la penicilina procaínica suspendida en aceite de cacahuete o en monoesterato de aluminio.
- Por esta vía, se pueden administrar volúmenes relativamente grandes.
- La presencia de un vasoconstrictor (p. ej., adrenalina) puede disminuir la absorción de un anestésico local y aumentar notablemente la duración de su efecto.

Algunas desventajas de la vía IM son:

- El dolor en el sitio de inyección es frecuente, y algunos medicamentos (como el cloranfenicol y las tetraciclinas) son demasiado irritantes para ser administrados de esta manera, por lo cual a algunos preparados se les añade un anestésico local.
- No todos los fármacos se hallan biodisponibles por completo a nivel sistémico cuando se les administra por vía im; tal es el caso de diazepam, digoxina y difenilhidantoína, que se absorben de forma incompleta, mientras que gentamicina y kanamicina están totalmente disponibles a nivel

sistémico en perros. la sal de un antibiótico puede tener biodisponibilidad muy distinta; tal es el caso de la sal sódica de cefalexina, que se absorbe más eficazmente que la sal de lisina el mismo fármaco.

Subcutánea (SC)

La inyección de medicamentos en el tejido conectivo subcutáneo es un método muy utilizado para el suministro de fármacos con volúmenes variables. se pueden administrar 500 ml de un líquido (como solución salina a temperatura corporal) en diversos sitios para hidratar a un perro (hipodermoclisis), o bien, volúmenes de 20 ml de algunos antiparasitarios en bovinos, o unos cuantos mililitros de fenilbutazona en caballos. la absorción subcutánea es similar a la del músculo en reposo y el inicio de los efectos puede llegar a ser comparable.

Al igual que en la administración intramuscular, se puede retardar la absorción al reducir el flujo sanguíneo, ya sea presionando o enfriando el área. también es una estrategia común la interrupción farmacológica de la circulación con vasoconstrictores, sobre todo en la anestesia local. Otra modalidad de administración vía SC es la implantación subcutánea, a través de la cual se pueden insertar medicamentos comprimidos o gránulos (pellets), que en ocasiones están mezclados en una matriz de material insoluble, lo que brinda una liberación casi constante del fármaco durante semanas o meses. con este método se han suministrado con éxito testosterona, varios anticonceptivos progestágenos y hormonas que estimulan el crecimiento de los animales. se ha postulado que para que la absorción a partir de implantes sea homogénea durante todo el tiempo, éstos deben tener la forma de momento de la administración discos aplanados. en la actualidad también se empieza a utilizar esta vía para implantar microchips con fines de identificación de animales domésticos y fauna silvestre. También se puede lograr una absorción lenta con el uso de formas de dosificación especiales, como las descritas para las inyecciones intramusculares. en ocasiones, cuando se escoge la administración subcutánea para un efecto sistémico, resulta aconsejable acelerar la absorción del compuesto, lo cual se puede lograr dando masaje o calentando el tejido, lo que promoverá la absorción por un aumento de la circulación local. el masaje en el sitio de inyección ayudará también a extender el medicamento, incrementando así el área de absorción. Así mismo se puede lograr este efecto administrando conjuntamente hialuronidasa, enzima que degrada la matriz mucopolisacárida del tejido conectivo.

Algunas ventajas de la vía se son:

- A través de esta vía es considerable la diseminación de la solución acuosa, y en ocasiones se utiliza hialuronidasa para inyectar grandes volúmenes de líquido, sobre todo en situaciones en que es difícil o imposible la administración intravenosa continua.

- En animales de piel laxa se puede recurrir a la intradermoclisis en los sitios donde la piel se encuentre más laxa, como el cuello de algunos perros. Lo que se suministra son líquidos y electrolitos, que deben ser estériles y encontrarse a la temperatura del cuerpo. Unadesventaja de esta vía es que no permite administrar soluciones irritantes; en ese caso se prefiere la vía iv, para aprovechar la capacidad amortiguadora de la sangre.

En la figura 5-3 se presentan los valores plasmáticos de un fármacohipotético después de la administración por las vías intravenosa, intramuscular y subcutánea.

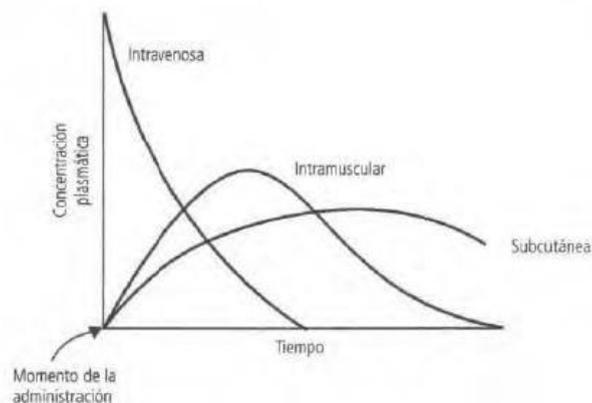


Fig. 5-3. Valores plasmáticos de un mismo medicamento administrado por las vías intravenosa, intramuscular y subcutánea.

Intra arterial

Esta vía se utiliza cuando se desea un efecto localizado en un órgano o área del cuerpo. los ejemplos más comúnmente encontrados son la inyección de sustancias radiopacas para fines diagnósticos y la administración de agentes antineoplásicos para el control de tumores localizados.

Intraperitoneal

La infusión de líquidos por vía intraperitoneal es un sustituto útil de la hemodiálisis en el tratamiento de intoxicación farmacológica. en animales experimentales se utiliza regularmente la inyección intraperitoneal, aunque existe el riesgo de infección y de causar lesiones a órganos internos. Todas

estas técnicas especializadas de inyección son peligrosas para el paciente, y deben llevarse a cabo sólo cuando se requiera y por personal calificado.

Intracardiaca

Aunque peligrosa, esta vía puede llegar a ser útil para la aplicación de estimulantes cardiacos durante fibrilaciones ventriculares o en el paro cardiaco.

Intratecal

La inyección intratecal se realiza en el espacio subaracnoideo a nivel lumbar o en la cisterna magna, requiere de una asepsia total y el medicamento no debe ser irritante. esta vía de administración se utiliza principalmente en la quimioterapia de las enfermedades bacterianas del SNC y en la introducción de medios de contraste confines diagnósticos.

Epidural o extradural

Este tipo de inyección es eficaz en la administración de anestésicos locales con objeto de inducir anestesia de la región inervada por las eminencias espinales de la región lumbosacra y sacrococcígea. las soluciones no deben contener adrenalina, pues en caso contrario se produce daño medular por isquemia.

Paravertebral

la inyección paravertebral se utiliza como una forma de bloqueode la conducción de los nervios espinales lumbares. consiste en inyectar anestésico local en los espacios interespinales primero, segundo y tercero de las vértebras lumbares, a nivel de las apófisistransversas, principalmente en caballos. En este caso, sí se puede acompañar de adrenalina para prolongar el efecto anestésico.

1.10 Vías de administración local

10.1 Cutánea

la piel está integrada por células epiteliales y funcionalmente es una estructura que consta de un *estrato córneo* muerto y de una *capa* subyacente de células vivas llamada *estrato germinativo*. El *estrato* córneo está formado por hileras de células unidas entre sí con gran fuerza y que constituyen una membrana densa, cuyos espacios intercelulares son submicroscópicos. La función de

la piel como barrera para el movimiento de solutos reside casi por completo en su capa de células muertas.

Por lo general la absorción es muy escasa, aunque si el soluto logra pasar a través de ella ya no existe impedimento alguno para su absorción, ya que el tejido subyacente, la dermis, está muy irrigada por capilares linfáticos y sanguíneos. El paso de agentes químicos por la piel se realiza por una simple difusión pasiva. Sin embargo, aunque la piel es una barrera eficaz para el transporte de casi todas las sustancias, existen otras que sí pueden penetrar, como es en el caso de algunos metales pesados (p.ej., mercurio). De hecho, el contacto dérmico es la principal vía de intoxicación en el caso de insecticidas como paratión, malatión, disolventes, etc., debido a su absorción percutánea cuando llega a contaminar la piel o la ropa. Al aplicar medicamentos en la piel, se espera que produzcan su efecto sólo en el área de aplicación, pero no se debe olvidar que la piel no es una barrera absoluta y que puede existir cierto grado de absorción del medicamento, el cual puede ocasionar efectos sistémicos, algunas veces tóxicos, como sucede con el ácido tánico y los insecticidas organofosforados y organoclorados. La penetración de los fármacos a través del epitelio es fuertemente condicionada por el grado de queratinización. Los factores que influyen en la absorción de medicamentos a partir de la piel (absorción percutánea) son:

- Velocidad de disolución del medicamento

- Liberación del fármaco desde el vehículo que lo transporta (petrolato, almidón, etc.)

Velocidad de paso a través de la capa queratinizada, lo que a su vez depende directamente de la liposolubilidad del compuesto es evidente que habrá también notables diferencias en la capacidad de absorción percutánea entre especies; en orden descendente los animales con mayor capacidad de absorción percutánea son rata, conejo, cobayo, gato, caballo, vaca, ovino, caprino, perro y cerdo. Algunos medicamentos se aplican en la piel para que se absorban y produzcan un efecto sistémico, como es el caso de algunos ectoparasiticidas organofosforados como el fenitión en gotas (tiguvon). Otros fármacos, como los antihelmínticos, los antifúngicos y algunos antiinflamatorios esteroides se están estudiando para administrarlos por vía cutánea, utilizando vehículos altamente liposolubles y de rápida absorción percutánea, como dimetilsulfóxido, dimetilformamida y dimetilacetamida. Las sustancias que se apliquen en la piel de preferencia deben ser atáxicas, ya que los animales tienden a lamer la sustancia que se aplique o

tienen el hábito de lamer su capa para asearse, como en el conocido caso de los gatos.

1.11 Aplicaciones en mucosas

La aplicación local de fármacos sobre las membranas mucosas ofrece varias ventajas potenciales para la terapéutica local. A menudo el clínico tiene acceso a estos tejidos, lo que permite una administración precisa del medicamento. por lo general, la utilización de esta vía disminuye los efectos sistémicos y proporciona una concentración óptima del fármaco en el área que se está tratando. a diferencia de lo que ocurre en el caso de la piel, los medicamentos atraviesan fácilmente las membranas mucosas. por ejemplo, el uso local de corticosteroides como antiinflamatorios tópicos ha causado reacciones sistémicas, como es el caso de la disfunción suprarrenal por triamcinolona. Aunque por lo general estos efectos son leves y pasajeros, pueden ocasionar problemas en pacientes con hipertensión arterial, diabetes mellitus o úlcera péptica. La terapéutica local puede alterar también las condiciones del sistema al servir como estimulante antigénico y, en el caso de los antibióticos, al alterar la flora microbiana normal y promover la generación de microorganismos resistentes.

1.11.1 Ocular

Consiste en la aplicación de soluciones con gotero para depositar unas cuantas gotas en el borde interno del ojo, evitando tocarlo con el cuentagotas y que el líquido salga del saco conjuntival y se desperdicie. también se llegan a aplicar medicamentos en forma de pomadas que deben depositarse con cuidado y no en gran cantidad sobre la córnea o en el borde palpebral inferior.

1.11.2 Ótica

En este caso se instilan unas cuantas gotas de soluciones en propilenglicol o pomada ligera en el conducto auditivo externo, aplicando después masaje ligero en la oreja para favorecer que la medicación entre en contacto con el revestimiento del mismo conducto. los polvos y soluciones acuosas están contraindicadas por esta vía.

1.11.3 Vaginal

Es común aplicar dispositivos de progestágenos en vacas con el fin de sincronizar el estro; también se aplican óvulos para casos de vaginitis en perras y vacas, en las que además es frecuente aplicar irrigaciones antisépticas.

1.12 Factores que alteran la reacción de los fármacos

Diferencias debidas a la especie

A menudo, en un individuo o una población no se obtiene la respuesta que se deseaba después de administrar un fármaco. las razones son diversas y van desde un diagnóstico equivocado o un inicio a destiempo del tratamiento, la aplicación por la vía equivocada, o el uso de un preparado no bioequivalente, hasta factores inherentes al individuo o los individuos por tratar. En seguida se presentan algunos de los factores que modifican la reacción o respuesta a los medicamentos. cuando el médico veterinario encuentra que los fármacos que administró produjeron resultados distintos de los esperados, o no generaron una reacción adecuada en una especie determinada, se encuentra en una situación clave en su profesión, por lo que debe conocer a fondo la farmacología de los medicamentos para cada especie; p. ej., el anestésico esteroideo *altesin* sólo funciona para gatos. su administración a perros causa liberación de histamina que puede ser letal, dado que el vehículo necesario para diluir las pregnanedionas (principio activo del altesin) es el cremofor-I, que es tóxico para perros.

La morfina y sus derivados sintéticos, como la meperidina (petidina), pueden provocar convulsiones y muerte en gatos, mientras que en perros actúa como depresor del SNC; la xilacina tiene efectos mínimos en aves; el amitraz es particularmente tóxico para caballos. La lincomicina puede ocasionar diarrea intensa potencialmente letal en equinos; la difenilhidantoína induce epidermolisis necrosante letal en gatos; el dextropropoxifeno (analgésico) excita a los caballos a nivel de SNC. otras diferencias menos drásticas se presentan con medicamentos como el cloranfenicol, que posee vida media de 54 min en caballos y de 5 h 10 min en gatos; en seres humanos induce anemia en ocasiones irreversible y letal. En contraste, en animales domésticos aún no se ha logrado reproducir dicho efecto. las diferencias no sólo se dan entre especies, sino que la raza puede predisponer a reacciones no

esperadas, como en el caso de las ivermectinas, que deprimen mucho más a los perros de la raza collie aún no se tiene una explicación lógica de este fenómeno. Los galgos y lebreles en general son muy susceptibles al tiopental, que genera largos periodos anestésicos. Los doberman son más susceptibles a la presentación de queratoconjuntivitis seca por sulfonamidas.

Diferencias causadas por la anatomía y fisiología del aparato digestivo

Las diferencias características entre los aparatos digestivos del perro, las aves, el caballo y los rumiantes son tan grandes, que la farmacocinética de los medicamentos administrados es muy diferente. En perros, gatos y cerdos, la absorción estomacal de sustancias estables en pH ácido es eficaz, mientras que en rumiantes el factor de dilución y las acciones microbianas en el rumen evitan la absorción eficaz de estos fármacos. Sin embargo, el rumen puede alojar un bolo de alta densidad para que libere minerales traza y antiparasitarios durante periodos largos, lo que no suele suceder en especies con tránsito GI más rápido.

La vía oral es muy útil en el tratamiento de grandes poblaciones animales; sin embargo, debe tomarse en cuenta que la presencia de diarrea evita la absorción, mientras que el estreñimiento puede inducir un estado tóxico, al absorberse demasiado el medicamento. La dieta llega a modificar también la cinética; así, griseofulvina y aorfenicol se absorben más en presencia de grasas, y la leche evita la absorción gastrointestinal de las tetraciclinas. El efecto anticonvulsivo del valproato de sodio en perros se reduce drásticamente cuando hay diarrea que limite su absorción. En general, las aves eliminan más rápido la mayoría de los medicamentos, a pesar de tener la mitad de la capacidad de filtración glomerular que los mamíferos. Esto se debe a que por lo menos la mitad del riego renal está dado por el sistema porta. Así, un medicamento absorbido pasará del GI al sistema porta y de ahí directamente al órgano excretor. entonces, no es extraño que el ácido pipemídico (quinona antibacteriana) tenga biodisponibilidad mayor de 90% en el ser humano y menor de 30% en pollos de engorda, o que la oxitetraciclina sea 40-50% biodisponible en el ser humano y sólo 20% en aves.

Diferencias entre individuos de la misma especie

Basta recordar que estadísticamente, los animales reaccionan a los medicamentos conforme a una distribución normal (gaussiana o en forma de

campana) y, por ello, habrá una mayoría que responda como se esperaba y unos pocos que no responden o lo hacen de más. un ejemplo clásico lo proporciona la experiencia con anestésicos barbitúricos. Un porcentaje de individuos reaccionan con depresión excesiva del SNC y otros con depresión leve. sin embargo, la mayor parte reaccionan conforme a lo esperado.

Temperamento

Este término se refiere a las variaciones en la respuesta a las formas de sujeción, manejo o administración de fármacos entre especies o individuos, que se pueden presentar según el estado de ánimo. Se trata de conductas propias que suelen facilitar o dificultar las maniobras. por ejemplo, es fácil administrar fármacos por vía oral a un bovino, pero se requiere mayor destreza si se trata de pasar una sonda nasoesófago-gástrica en equinos. Asimismo, es común que la succinilcolina genere fibrilación ventricular en caballos por descargas adrenérgicas, sobre todo cuando el animal está sujeto a tensión emocional por manejo y no se le ha tranquilizado. La succinilcolina produce parálisis flácida, lo que le causa un gran estrés al caballo y puede generar liberaciones masivas de adrenalina y, por ende, respuestas no esperadas. la administración de un fenotiacínico (como acepromacina) a un caballo temperamental bajo estrés logra generar hipotensión grave, dado que los fenotiacínicos bloquean los receptores alfa vasculares y deja los beta vasculares libres. La adrenalina liberada actuará solo en los beta y generará una vasodilatación forzada con hipotensión, que provocará aún más estrés y mayor hipotensión, en un círculo vicioso que puede desencadenar choque y la muerte.

Diferencias debidas a la hora del día

Se sabe que la capacidad de transformación de un animal se desarrolla en función de su tasa metabólica; entonces, un animal cansado por la noche será sensible a tranquilizantes, anestésicos, etc. algunos medicamentos, como los glucocorticoides, se administran de preferencia muy temprano en la mañana, para imitar los ritmos circadianos de secreción de corticosteroides propios de los animales. las aves consumirán más agua medicada durante el mediodía o en días con mucha luz. Las yeguas pura sangre en anestro no responden a la sincronización de celos durante el invierno, con días de pocas horas de luz.

Diferencias por idiosincrasia

éstas ocurren totalmente al azar en unos pocos individuos que en apariencia son de igual fenotipo (e incluso de genotipo similar) a otros que responden de manera normal; por ejemplo, se dan reacciones de hipersensibilidad a las sulfamidas en cerdos o a la penicilina en caballos, a los tranquilizantes en bovinos, o a la producción de colestasis hepática en perros que han recibido eritromicina. estas diferencias de idiosincrasia no deben confundirse con las diferencias entre individuos de la misma especie (véase antes), ya que en el primer caso únicamente ocurren en un individuo, y en el segundo caso se identifica alguna característica de varios animales.

Diferencias por desarrollo de tolerancia

La tolerancia puede ser adquirida o natural. tolerancia natural latolerancia natural se puede ejemplificar con el caso de la ineficaciade la atropina en ratas, o dellorazepam, que es ineficaz en el perro, pero excelente como tranquilizante en el ser humano. las vacas nose sedan con fentanilo, y las gallinas no se tranquilizan con laadministración de xilacina. La tolerancia adquirida es un fenómenocomún en farmacología. por ejemplo, la dosis de anfetaminanecesaria para lograr un efecto estimulante del snc, administrada por segunda vez, debe ser cuatro a seis veces mayor que la dosisinicial.

Otro ejemplo de tolerancia adquirida es el dato característico de que los conejos que han consumido atropina, al ingerir la planta *atropa belladonna*, no manifiestan síntoma alguno.pero los depredadores que hacen presa de estos conejos pueden morir intoxicados, por las cantidades excesivas de au opina que hay en su organismo. la tolerancia de las bacterias a los antibióticos (resistencia bacteriana) constituye un grave problema en la quimioterapia moderna, y lo mismo sucede con los parásitos. durante la insuficiencia cardiaca congestiva se usan agonistas (31 cardiacos, como la dobutamina. su uso genera tarde o tempranoun fenómeno de taquifilaxia (tolerancia), y el corazón reacciona progresivamente menos a este fármaco.

Diferencias causadas por enfermedades

La disfunción hepática por algún estado patológico provoca que los medicamentos se biotransformen más lentamente. Además, fiebre, hipoalbuminemia y bilirrubina Pueden alterar la unión de fármacosa las proteínas e inducir alteraciones notables en la cinética. De hecho, se ha

postulado que los estudios farmacocinéticos se hagan en animales que padecen la enfermedad por la cual se administra el medicamento.

UNIDAD II ANTIINFLAMATORIOS ESTEROIDALES Y NO ESTEROIDALES

2.1 Antiinflamatorios no esteroideos (AINES)

Los aines son un grupo de fármacos que permiten disminuir la inflamación, bajar la fiebre, combatir el dolor (analgésicos). se usan para controlar los síntomas producidos por la inflamación aunque no tratan su causa ni modifican el curso de las enfermedades reumáticas.

Bloquean una enzima (ciclooxigenasa) que facilita una reacción química en el cuerpo fundamental para la formación de sustancias que pueden producir inflamación. Estas sustancias, llamadas prostaglandinas, además de producir inflamación tienen otros efectos, incluyendo la protección contra el ácido del estómago, la llegada de sangre al riñón, etc. La alteración de estas otras funciones explica los efectos secundarios de los AINE.

Los más comunes son las alteraciones gastrointestinales (leve molestia abdominal después de tomar la medicación hasta dolor intenso y hemorragia digestiva).

Los aines también pueden producir una elevación leve de neurotransmisor; 3) el neurotransmisor actúa en los receptores postsinápticos 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: las enzimas del hígado (las transaminasas).

Se entiende por analgesia el estado de inhibición o supresión del dolor sin pérdida de la capacidad sensorial, y en el que la conciencia se encuentra inalterada. el objetivo de lograr analgesia ha constituido la meta suprema de muchos que dedican su vida profesional al arte de curar y mantener la salud. el veterinario no debe ignorar el dolor de sus pacientes; de hecho, debe reforzar se por reconocer el dolor y su intensidad.

Existen dos clasificaciones para reconocer y evaluar el dolor en pequeñas especies. Sin embargo, el hecho indiscutible de que el dolor ha sido considerado por muchas culturas un elemento necesario para la expresión plena de algunas facetas de la vida provoca importantes cuestiones éticas en el que hacer médico y que se encuentran en la base misma de la filosofía médica occidental.

Cuadro 44-1. Modificaciones del comportamiento observadas en el perro y el gato con diferentes grados de dolor

Postura y actitud general	Protección de las zonas dolorosas Cifosis antálgica (lumbalgia, dolores abdominales) Posición de rezolodosis Cabeza baja si sufre cervicalgias Alteraciones de la actividad: letárgico o hiperactivo Sentado o acostado en una postura anormal Gato sentado al fondo de su jaula o acostado en decúbito esternal
Locomoción	Rigidez Rehusa el movimiento de las zonas dolorosas Cojera No se desplaza Raros en el gato; escupe al aproximarse el personal
Vocalizaciones anormales	Sin motivo o al aproximarse el personal (llama la atención) Aullidos; gemidos (intermitentes, constantes, con la palpación) Suelen calmarse con caricias en el perro Raros en el gato; escupe al aproximarse el personal
Aspecto	Disminuye el aseo: pelo pegado en el gato Pelo sucio (heces y orina en el perro)
Apetito	Disminuido, sobre todo en el gato
Comportamiento interactivo	Alteración del comportamiento normal Indiferencia (gato) Ocasionalmente agresivo No mueve la cola si se le llama (perro)
Expresión facial	Estupor Mirada al vacío, pupilas dilatadas Gato: ojos semicerrados-gestos faciales
Manipulación (palpación/presión)	Retira el miembro antes de solicitarlo Llora o muestra agresividad Hiperalgia-alodinia Lamido-mordedura-mutilación de las zonas dolorosas

En otras palabras, a menudo el veterinario recurre al antropomorfismo para clasificar el dolor que sufre el animal. No existe una forma objetiva de cuantificar el dolor, pero esto no debe convertirse en un argumento para no evitar el sufrimiento de los animales. No obstante, el veterinario deberá utilizar su criterio clínico para no suprimir por completo el dolor que se genera en casos como lesiones de la columna vertebral o el derivado de

una cirugía delicada, a fin de fomentar la movilidad del área y permitir la reparación del sitio lesionado. La supresión ciega del dolor puede evitar que se valore adecuadamente la progresión o regresión de un problema. así, aunque es obligación del médico remediar el dolor, ante todo debe utilizar su criterio para ejercer una acción médica equilibrada (cuadro 44-1).

Fisiología del dolor

se sabe que no todos los dolores son iguales; la clasificación misma de los dolores es subjetiva. a pesar de esto, los dolores que pueden aliviarse con los fármacos considerados analgésicos se clasifican como sigue:

A) Lentos: conducidos del lugar de origen a la médula espinal y de allí a la corteza sensorial o posrolándica por fibras de tipo e, que por ser amielínicas conducen el estímulo doloroso a una velocidad aproximada de 2-4m/segundo.

B) Rápidos: conducidos por fibras de tipo a, que por ser mielinizadas llegan a transmitir el impulso a velocidades hasta de 80 m/s. los analgésicos no narcóticos no bloquean con eficacia este tipo de dolores. Hay excepciones, como en el caso de la combinación de un analgésico narcótico con un tranquilizante o neuroléptico (neuroleptoanalgesia), pero en estos casos se pierde la conciencia y el proceso puede clasificarse como anestesia.

Entre los dolores lentos se consideran los viscerales (cólicos por torsión, distensiones viscerales, cálculos renales, etc.) y pueden ser intensos, intermedios o leves, como los de cabeza, articulaciones, musculares, tendinosos, etc. los dolores intensos sólo suelen ser aliviados por analgésicos del tipo de los narcóticos, o sea, fármacos que se derivan de la morfina o que ocupen sus receptores (excepto el cólico por cálculos biliares, que se puede agravar mucho por contracción vesicular).

- Los dolores leves e intermedios suelen aliviarse con por ejemplo a la denominada zona de Lissauer, que disipa la señal a varios segmentos espinales. esto a menudo hace que una señal dolorosa no se identifique con un sitio de origen preciso. si el estímulo es activado, llega al tálamo y realiza importantes sinapsis en este lugar, del cual emanan radiaciones talámicas que llevan a la corteza posrolándica (entorno a la cisura de Rolando) el estímulo sensorial. se ha postulado que en el tálamo los estímulos de dolor se dividen en dos

Componentes: el emotivo y el dolor por sí solo, de tal manera que el individuo que sufre un dolor no sólo percibirá el dolor por

sí mismo, sino que además se sentirá deprimido. este último componente puede ser tan importante como el dolor por sí solo y su supresión puede aliviar el sufrimiento del individuo, aunque literalmente aún persista el dolor. en el cuadro 44-2 se presentan algunas escalas de evaluación del dolor en perros. la manera en que el estímulo nociceptivo llega del sitio en donde se origina a la corteza se esquematiza en la figura 44-1 y puede resumirse como sigue:

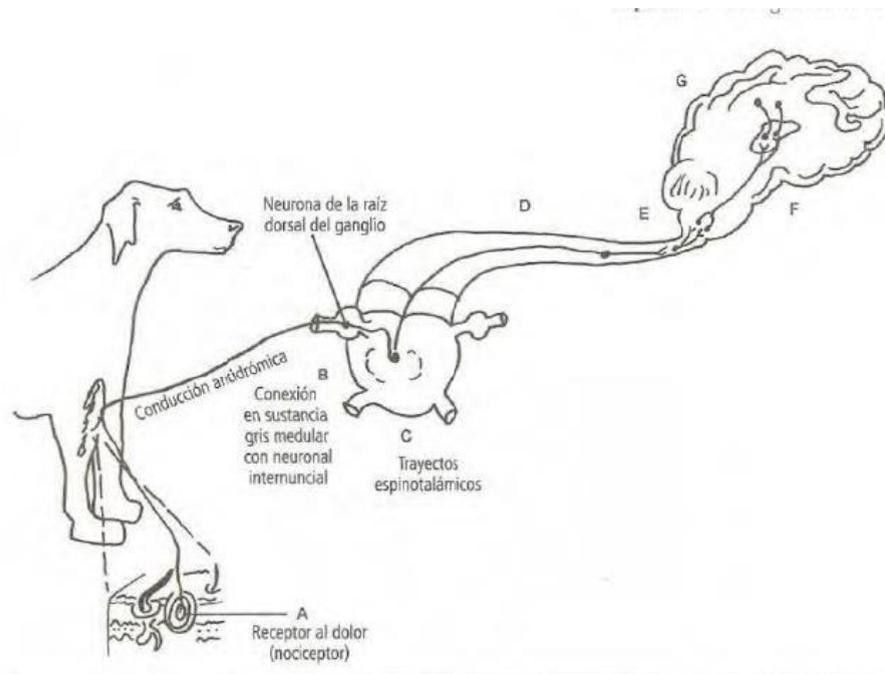


Fig. 44-1. Esquema de la vía de conducción del dolor.

1. El estímulo nociceptivo es captado por los receptores del dolor (golgi, mazzoni, puccini, etc.), que actúan como transductores convirtiendo la presión y los estímulos químicos, eléctricos y otros en despolarización.
2. Si el estímulo es del tipo de una cortadura, un golpe o una quemadura, al principio se conducirá el impulso por fibras tipo a (dolor rápido). posteriormente la lesión causada origina inflamación, la síntesis de prostaglandinas y leucotrienos y la liberación de histamina y cininas, entre las que destaca la bradicinina (nonapéptido vaso activo) como

2.2 Meloxicam

Acción:

inhibe la enzima cox-2 de la forma preferente, limitado así la producción de prostaglandinas involucradas en la inflamación. actúa inhibiendo la síntesis de prostaglandinas a través de la inhibición de las ciclooxigenasas y fosfolipasa A2, lo que resulta en efectos antiinflamatorios, analgésicos y antipiréticos.

Indicaciones alivio de la inflamación y dolor agudo y crónico, en trastornos musculoesqueleticos, así como reducción del dolor postoperatorio y la inflamación después de las cirugías ortopédicas y de tejidos blandos. Todos los AINES se deben administrar con precaución durante el periodo perioperatorio, ya que pueden afectar negativamente a la perfusión renal durante los periodos de hipotensión.

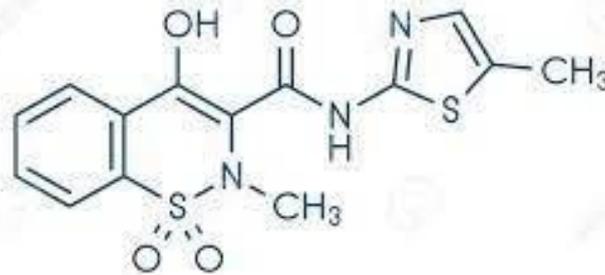
FARMACOCINÉTICA: El meloxicam presenta una excelente absorción por vía oral en perros, la cual no se ve alterada en presencia de alimento. La concentración máxima plasmática se alcanza entre las siete y ocho horas posadministración. El volumen de distribución en perros es de 0.3 L/kg, con una unión a proteínas plasmáticas alrededor de 97%. El meloxicam se transforma en el hígado en varios metabolitos, ninguno de ellos tiene actividad farmacológica. Un gran porcentaje del meloxicam se excreta por heces sin ningún cambio, y otro porcentaje significativo del meloxicam presenta recirculación enterohepática. La vida media de eliminación es de 24 horas. En gatos, el meloxicam también se une a proteínas plasmáticas en 97%, el volumen de distribución es de 0.27 L/kg. La vida media de eliminación es de 15 horas. La principal vía de biotransformación es la oxidación y su ruta de eliminación es la fecal.

Contraindicaciones: no administrar en animales deshidratados, hipovolémicos o pacientes hipotensos o en aquellos con enfermedad gastrointestinal o trastornos de la coagulación.

Reacción adversa: después de la administración de aines, todos los animales pueden presentar síntomas gastrointestinales.

Dosis

Perros: la dosis inicial es de 0,2 mg/kg s.c si se administra como inyección única preoperatoria; la duración del efecto es de 24hrs. se puede seguir con una dosis mantenimiento de 0,1 mg/kg p.o.q24horas.



meloxicam

Este medicamento está disponible en diferentes formas, incluyendo tabletas, suspensión oral, y en algunos casos como una solución inyectable.

Las dosis pueden variar dependiendo del peso del animal y la condición que se esté tratando.

Se recomienda almacenar Meloxicam en un lugar fresco, seco y protegido de la luz, y mantenerlo fuera del alcance de los niños y animales domésticos no tratados.

CONTRAINDICACIONES: Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al meloxicam. No se ha evaluado el uso en pacientes menores a seis semanas de edad. No se debe utilizar en animales con úlceras o hemorragias gastrointestinales. Debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática, cardíaca o renal. No se debe administrar junto con otros antiinflamatorios.

EFFECTOS ADVERSOS: El meloxicam es relativamente seguro de utilizar. El efecto adverso más comúnmente reportado está asociado al aparato gastrointestinal, presentando algunos animales vómito, heces blandas, diarrea, melena, inapetencia y ulceraciones. También se presenta aumento en las enzimas hepáticas, prurito, anemia, letargia, azotemia, creatinina elevada y falla renal.

2.3 Carprofeno

El carprofeno es un derivado del ácido propiónico que se encuentra en forma de polvo cristalino; es prácticamente insoluble en agua. En la figura 44-8 se presenta su fórmula estructural.

farmacodinámica

tiene propiedades analgésicas, antiinflamatorias y antipiréticas; tales efectos se deben a la inhibición de las ciclooxigenasas 1 y 2 en el proceso de síntesis de prostaglandinas. fig. 44-8. fórmula estructural del carprofeno.

farmacocinética

cuando se administra por VO en perros tiene 90% de biodisponibilidad. La C_{pm} max se alcanza en 1-3 h posdosificación. el 90% de la dosis se une a proteínas plasmáticas y tiene V_d de 0.12-0.22 l/kg. Se metaboliza en hígado, principalmente por glucuronación y oxidación. Alrededor de 70-80% de la dosis se elimina en heces y 10-20% en orina. La vida media de eliminación es de 8-12 horas.

Acción:

Inhibe la enzima COX-2 de la forma preferente, lo que limita la producción de prostaglandinas involucradas en la inflamación. Se cree que existen otros mecanismos, no mediados por COX que contribuyen al efecto antiinflamatorio, aunque todavía no se han identificado.

Indicaciones:

Control del dolor postoperatorio y la inflamación postquirúrgica y reducción de la inflamación crónica: por ejemplo, enfermedades degenerativas de las articulaciones, osteoartritis. En gatos, el carprofeno solo está autorizado para la administración de dosis perioperatorias únicas para el control del dolor postoperatorio.

Contraindicaciones:

no administrar en animales deshidratados, hipovolémicos o pacientes hipotensos. no administrar en hembras gestantes o animales de menos de 6 meses de edad.

Está contraindicado en animales con trastornos hematológicos, como anemia hemolítica. debe usarse con precaución en animales geriátricos o con insuficiencia hepática o renal. sus efectos van desde irritación gi hasta daño hepático, renal o hematológico. dosis mayores a las indicadas producen hipoalbuminemia y melena.

Interacciones

Debe evitarse la administración de carprofeno con otros fármacos que irriten el tubo gi. se une en gran porcentaje a proteínas plasmáticas y puede desplazar a otros fármacos. No se recomienda administrarlo con ácido acetilsalicílico. el probenecid incrementa la concentración sérica y la vida media del carprofeno. reduce el efecto diurético de la furosemida.

Dosis

Perros: 4mg/kg i.v.,s.c. antes de la operación o en el momento de la inducción de la anestesia; una única dosis debería proporcionar analgesia hasta 24hrs.

Gatos: 4mg/kg i.v.,s.c. dosis única preoperatoria o en el momento de la inducción de la anestesia.

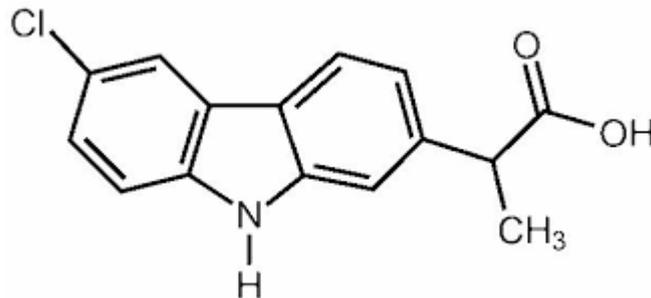


figura 44-8

2.4 Flunixin meglumina

La flunixina es una anilina halogenada que se deriva del ácidonicotínico. Su principal sal es la meglumina. Su nombre químico es ácido 2-[[2-metil-3-(trifluorometil)-fenil]amino]-3-piridincarboxílico. desde el punto de vista de la capacidad analgésica, se dice que es muy superior o al menos comparable a pentazocina, fenilbutazona y aun a meperidina y codeína. Sin embargo, su notable efecto antiinflamatorio puede considerarse uno de los más altos entre los aines, incluso comparable al de los esteroides (fig. 44-11).

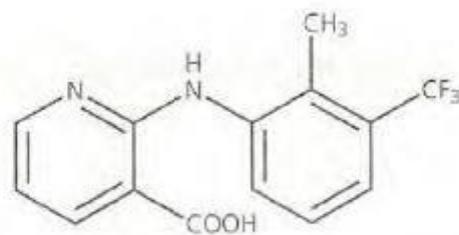


Fig. 44-11. Fórmula estructural de la meglumina de flunixina.

Farmacodinámica

En particular, la flunixina inhibe la producción de pg y leucotrienos liberados por los efectos citotóxicos de toxinas bacterianas y endotoxinas. se ha especulado que además de actuar sobre la ciclooxigenasa puede tener efectos notables a nivel central. el efecto no es inmediato; alcanza su máximo a las 2 h y puede durar 12-36 h. al compararse sus efectos analgésicos con los de la xilacina, se ha mencionado que esta última es superior a la flunixina en el tratamiento del cólico en equinos, pero su administración conjunta puede considerarse adecuada y complementaria.

Farmacocinética

En el caballo se absorbe rápidamente cuando se administra VO, tiene biodisponibilidad de 80% y alcanza concentraciones máximas en 1.5- 2h, cuando se manifiestan su efecto máximo y dura aproximadamente 36 h, aun cuando no se detectan ya concentraciones plasmáticas, lo que se debe a que la unión a la cox, principalmente cox-1, perdura por más tiempo. no se conoce aún el porcentaje de flunixina que se une a proteínas o cómo se distribuye en el organismo. Se elimina por vía renal y el resto se elimina por hígado y

secreciones intestinales. la flunixinina se detecta en orina de equino hasta por 48 horas.

Indicaciones y dosis

Este compuesto es un analgésico de uso oral o parenteral de alta potencia analgésica, comparable con agentes narcóticos como la meperidina, con la ventaja de que no induce dependencia física, además de que se consigue sin las restricciones de los narcóticos. Tiene efectos antiinflamatorios bien definidos y muy intensos y también es antipirético. Se le considera útil en casos de choque séptico en dosis de 2.2 mg/kg. se ha postulado que aumenta la supervivencia de pacientes con este problema. por supuesto, entre sus usos clínicos están los de reducir la inflamación y todo tipo de dolores musculares y articulares (incluyendo la espondilitis) (cuadro 44-7).

Cuadro 44-7. Indicaciones para meglumina de flunixinina en caballos y perros			
Especie	Dosis y vía	Frecuencia	Formulación
Caballos	1.1 mg/kg IV, IM, VO (<5 días) 2.2 mg/kg (dosis antiendotóxica)	Sid	Inyectable, gránulos o pasta
Perros	0.5-1 mg/kg IM, IV	24 h, 3 dosis máximo	Inyectable

Cuadro 44-8. Dosis en diferentes especies de meglumina de flunixinina	
Perros	
Indicaciones	Dosis
Como antiinflamatorio y analgésico	IM o IV: 1 mg/kg/día/no más de 3 días
Como antiinflamatorio es ideal en cirugía de ojo (disminuye la inflamación y las molestias relacionadas con ésta) Puede administrarse 30 min antes de la cirugía diluyendo la flunixinina en solución salina hasta una concentración 1:9	IM: 0.25 mg/kg/día/1-2 días
Dilatación gástrica	IM: 1 mg/kg
Obstrucción GI	IM: 0.5 mg/kg/1-2 veces al día/3 días
Como antipirético	IM, IM o SC: 0.25 mg/kg/12-24 h
Analgesia posquirúrgica	IM, IM o SC: 1 mg/kg
Gatos	
Como antiinflamatorio y analgésico en casos de dolor por cirugía y como antipirético (sólo en caso de no tener disponible otro analgésico menos agresivo)	SC: 0.25 mg/kg /12-24 h si es necesario
Bovinos	
Como antiinflamatorio y analgésico	IV o IM: 1.1-2.2 mg/kg cada 12-24 h
Para el tratamiento de dolor por daño del nervio radial	IV o IM: 250-500 mg (si es necesario, repetir la dosis dejando pasar 2-3 días)
Caballos	
Cólico	IV o IM: 1.1-2.2 mg/kg/día/5 días VO (pasta o gránulos): 1.1 mg/kg/día/no más de 5 días
Tratamiento de dolor moderado a intenso	IV o IM: 1.1 mg/kg/12 h
Aves	
Puede administrarse en casos de dolor, choque o traumatismos	IM: 1-10 mg/kg

Diferentes autores han recomendado la meglumina de flunixinina en diferentes dosis y para distintas especies, como se resume en el cuadro 44-8. Uno de sus usos más comunes es en todo tipo de mastitis. de hecho, se ha comprobado que sólo la meglumina de flunixinina, el ácido acetilsalicílico y probablemente el piroxicam y el ketoprofeno mejoran la actividad de macrófagos mamarios, o no interfieren en ella. Se sabe que el uso de aine en la mastitis con o sin antibióticos reduce drásticamente la destrucción de tejido glandular y la tasa de recaídas. en especial, se le recomienda como primera alternativa en cualquier inflamación de la ubre, en la mastitis por *E. coli* y como tratamiento adjunto en la metritis. Su efecto es abatir el malestar, aumenta la penetración de antimicrobianos. se le ha usado con éxito en la terapéutica del choque tóxico. en tales casos disminuye la acidosis láctica, tiende a restablecer la presión sanguínea y atenúa el daño a los endotelios capilares.

También disminuye la presión portohepática en sus etapas iniciales. Por ello, se le ha incluido como fármaco de elección en casos de choque séptico en dosis de 2.2 mg/kg por vía iv. El tratamiento con flunixinina funciona mejor si se sospecha la posible ocurrencia de choque y se administra cuanto antes. una vez establecido el choque, los efectos son menos notorios.

Efectos adversos

Está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a la fórmula, úlceras gástricas o enfermedades renales, hepáticas o hematológicas. Cuando se utiliza para el tratamiento de cólico puede enmascarar los signos cardiopulmonares y de comportamiento asociados con endotoxemia o daño intestinal. no se recomienda en bovinos utilizados como pie de cría y vacas gestantes, debido a que se desconocen los efectos que pueda tener. Puede producir inflamación local, entumecimiento y sudación. no debe administrarse por vía intraarterial, ya que provoca estimulación intensa del SNC, ataxia, hiperventilación y rigidez muscular.

Los signos son transitorios y por lo general no requieren tratamiento. al parecer su uso resulta seguro en caballos, pero existe el riesgo de intolerancia GI, hipoproteinemia y anomalías hematológicas. en caballos y bovinos no es frecuente la aparición de anafilaxia relacionada con la inyección IV rápida de flunixinina. En los perros, los efectos adversos más comunes son vómito, diarrea y ulceración GI, que se presentan a partir de la tercera dosis.

El flunixin meglumina es un analgésico relativamente potente, no narcótico y no esteroideo, con propiedades antiinflamatorias y antipiréticas. En equinos, el producto está indicado para el alivio de la inflamación asociada a trastornos musculoesqueléticos agudos.

En bovinos, el producto está indicado como adyuvante de la terapia antibacteriana para reducir los signos clínicos de la inflamación aguda en casos de enfermedad respiratoria infecciosa.

Contraindicaciones

Su uso está contraindicado en animales con enfermedades cardíaca, hepática o renal, o cuando exista la posibilidad de úlceras o hemorragias gastrointestinales (causadas por endoparásitos, por ejemplo), o cuando existan signos de discrasias sanguíneas o hipersensibilidad al producto. No usar en yeguas lactantes que producen leche para consumo humano.

Posología para cada especie, modo y vía(s) de administración

Equinos: la dosis recomendada es de 1,1 mg de flunixin/kg de peso vivo, equivalente a 1 ml por 45 kg de peso vivo, una vez al día durante un máximo de 5 días en función de la respuesta clínica.

Bovinos: la dosis recomendada es de 2,2 mg de flunixin/kg de peso vivo, equivalente a 2 ml por 45 kg de peso vivo. repetir, en caso necesario a intervalos de 24 horas durante un máximo de 3 días consecutivos.

2.5 Metamizol sódico

Indicaciones terapéuticas:

Está indicado para el dolor severo, dolor postraumático y quirúrgico, cefalea, dolor tumoral, dolor espasmódico asociado con espasmos del músculo liso como cólicos en la región gastrointestinal, tracto biliar, riñones y tracto urinario inferior. Reducción de la fiebre refractaria a otras medidas. Debido a que metamizol sódico puede inyectarse por vía i.v., es posible obtener un potente analgesia en muchas condiciones y tener control del dolor. aun con altas dosificaciones no causa adicción ni depresión

respiratoria. no tiene efectos en el proceso de peristalsis intestinal, o expulsión de cálculos.

Sólo se debe usar la solución de metamizol sódico inyectable en los casos en los que no es posible su administración por otra vía.

El metamizol sódico, también conocido como dipirona, es un medicamento utilizado en medicina veterinaria como analgésico, antiinflamatorio y antipirético. Se administra por vía intramuscular o endovenosa lenta en especies como bovinos, caballos, cerdos, ovinos, perros y gatos.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula y a las pirazolonas como isopropilaminofenazona, propifenazona, fenazona o fenilbutazona.

Asimismo, está contraindicado en infantes menores de tres meses, o con un peso menor de 5 kg, por la posibilidad de presentar trastornos en la función renal. también está contraindicado en el embarazo y la lactancia.

Precauciones generales:

No se debe administrar en pacientes con historia de predisposición a reacciones de hipersensibilidad, alteraciones renales.

Es importante tener precaución en pacientes con historial de agranulocitosis por medicamentos y anemia aplásica.

No aplicar por vía subcutánea.

No usar por períodos prolongados de tiempo.

No aplicar conjuntamente con anticoagulantes como la warfina, ni asociado o junto a tratamientos con Fenilbutazona o Barbitúricos.

La Dipirona puede causar agranulocitosis y leucopenia.

También se ha descrito la producción de Nefritis Tubular y convulsiones en caso de sobredosis.

Tiempo de retiro:

Los animales tratados no deben sacrificarse para consumo humano hasta 2 días después de finalizado el tratamiento. La leche producida durante el tratamiento y 48 horas después de finalizado el mismo, no debe darse para consumo humano.

Venta bajo fórmula del Médico Veterinario.

Uso veterinario.

Manténgase fuera del alcance de los niños y animales domésticos

Consérvese en lugar fresco y seco.

2.6 Ácido tolfenámico

Inhibición de la ciclooxigenasa, aunque no se sabe si inhibe la cox-2 sobre cox-1, de forma preferente. la inhibición de la cox limita la producción de las prostaglandinas que participan en la inflamación. También se sabe que tiene una acción antagonista directa sobre los receptores de las prostaglandinas.

Indicaciones:

Alivio de la inflamación y del dolor en perros y gatos. también se utiliza en el manejo de enfermedades crónicas del aparato locomotor en perros y, en gatos, para el tratamiento de la fiebre y los trastornos de las vías respiratorias superiores, combinado con antibióticos.

Este medicamento también se encuentra en forma de comprimidos y solución inyectable para perros y gatos, siendo útil en el tratamiento de crisis agudas de procesos inflamatorios crónicos en perros y síndromes febriles en gatos. Además, se utiliza para prevenir el dolor postoperatorio en perros y como tratamiento coadyuvante en enfermedades de las vías respiratorias altas en gatos.

Contraindicaciones:

No administrar en animales deshidratados, hipovolémicos o pacientes hipotensos o en aquellos con enfermedad gastrointestinal o trastornos de la coagulación. no administrar en hembras gestantes o animales de menos de 6 meses de edad. en gatos no administrar por via intramuscular.

Dosis

perros y gatos: 4mg/kg i.m., s.c.; se puede repetir una vez después de 24hrs durante 3 días.



tolfenamic acid

2.7 Antiinflamatorios esteroideos (Corticoesteroides)

Las glándulas suprarrenales se encuentran situadas en los polos anteriores de los dos riñones, y cada una de ellas está constituida por dos partes: la médula suprarrenal y la corteza suprarrenal. la corteza y la médula son dos porciones con origen embrionario distinto: la corteza se desarrolla a partir del mesodermo y secreta hormonas esteroideas semejantes al colesterol, mientras que la médula se origina del ectodermo y secreta adrenalina y noradrenalina, ambas catecolaminas (semejantes a la tirosina).

Contrariamente a lo que mencionan muchos autores, existen pruebas de una estrecha relación entre las dos porciones. La médula está constituida por tejido cromafínico, que posee gran afinidad por tinturas o colorantes, y también se sabe que las catecolaminas influyen en el flujo sanguíneo a través de la corteza. La corteza consiste en tres capas o zonas que producen diferentes esteroides:

1. Glomerular: mineralocorticoides, corticosterona y desoxicorticosterona. (escasa)
2. Fascicular: glucocorticoides, cortisol (hidrocortisona o complejo f), cortisona y corticosterona (muy escasa), denominadas de manera genérica corticoides.
3. Reticular: esteroides sexuales, andrógenos, estrógenos y progesterona.

La farmacología de los esteroides nace con los descubrimientos de Beard en 1897 y de Edgar Allen en 1923, que permitieron identificar y comprender los procesos reproductivos. En la actualidad, aún se utilizan los esteroides sexuales como anabólicos (solos o combinados con otros) y para el tratamiento de algunas enfermedades del aparato reproductor.

Por otro lado, los corticoides o glucocorticoides a diario son utilizados ampliamente en la clínica veterinaria. Ello hace necesario que cuando se empleen ambos grupos de esteroides se lleve a cabo un tratamiento racional, para lograr una terapéutica adecuada y evitar a la vez los efectos colaterales indeseables; es conveniente entonces considerar en esta breve revisión el margen metabólico de los esteroides naturales, sus efectos en el organismo, su farmacocinética, su empleo clínico y las formas y vías de administración en los animales domésticos. Se denomina esteroide a toda aquella sustancia que tiene como núcleo común el ciclopentano perhidrofenantreno, como son esteroides, ácidos biliares, hormonas sexuales (femeninas y masculinas), corticosteroides suprarrenales, vitamina D, saponinas y glucósidos cardíacos.

Cuadro 53-1. Características antiinflamatorias y farmacológicas de los principales glucocorticoides

Compuesto	Potencia antiinflamatoria relativa	Potencia mineralocorticoide relativa
Cortisona	0.8	2+
Hidrocortisona	1	2+
Prednisona	3.5	1+
Prednisolona	4	1+
Metilprednisolona	5	0
Triamcinolona	5	0
Dexametasona	30	0
Betametasona	250	0
Flumetasona	250	-

2.8 Betametasona

Es un potente corticosteroide de larga duración. el dipropionato de betametasona y el fosfato sódico de betametasona se encuentran disponibles en forma de dipropionato de betametasonay el fosfato sódico de betametasona en suspensión inyectable; son el resultado de la mezcla de dos ésteres. El éster fosfato disódico en solución es hidrolizado para que su efecto como antiprurítico y antiinflamatorio sea más sostenido. En el cuadro 53-5 se encuentran las principales características de la betametasona y sus sales.

Farmacodinámica

Es un antiinflamatorio esteroideo inductor del parto. Su efecto antiinflamatorio es 25-30 veces mayor que el del cortisol, seis veces mayor al de la prednisolona y similar al de la dexametasona. Sus efectos antiinflamatorios los logra por inhibición de las células inflamatorias y supresión de mediadores de la respuesta inflamatoria.

Farmacocinética

Puede lograrse un efecto prolongado con la administración de betametasona en forma de dipropionato, cuando se administran suspensiones concentradas vía IM o SC se absorbe lentamente y su efecto es más prolongado.

Indicaciones y dosis

La betametasona tiene efecto mineralocorticoide mínimo.

Perros: se utiliza para evitar el prurito asociado con problemas dermatológicos. el dipropionato de betametasona se usa a razón de 0.14-0.27 mg/kg por vía im, y el fosfato sódico de betametasona en dosis de 0.055-0.11 mg/ kg por vía im o 0.1-0.2 mg/ kg cada 12-24 horas. El efecto antiprurítico tiene duración aproximada de una a seis semanas. se puede administrar por vía im, y si es necesario las dosis pueden repetirse, ajustándolas según la gravedad del caso. es importante no exceder de cuatro aplicaciones; si se requiere continuar el tratamiento, se recomienda la vía oral, reduciendo o alternando la dosificación.

Bovinos v ovejas: para la inducción del parto. sin embargo, se sabe que los glucocorticoides en dosis elevadas durante el último tercio de la gestación inducen el parto, y en el primer tercio pueden ejercer efectos teratogénicos.

Efectos adversos

No se recomienda administrarla cuando existan infecciones crónicas, excepto en aquellos casos en que se utilice junto con una terapia antimicrobiana. La probabilidad de inducir aborto prematuro en ruminantes es más alta con productos metilados como la betametasona. Se menciona que en perros disminuye el volumen espermático e incrementa la producción de espermatozoides anormales.

Tratamiento de la intoxicación

Se recomienda una interrupción gradual del tratamiento, y cuando se requiere de una terapia prolongada, la dosis se debe reajustar periódicamente, dependiendo de los resultados obtenidos.

Interacciones

Es compatible con heparina sódica, cloruro de potasio, complejo b y soluciones de dextrosa al 5%, de ringer con lactato y salina.

2.9 Dexametasona

La dexametasona es un antiinflamatorio esteroideo eficaz, un agente glucogénico, inductor del parto y capaz de producirlo, además de que sirve para realizar pruebas diagnósticas. Es un análogo sintético de la prednisona. Se deben mantener a 2-30°C y estar protegidos de la luz. Las tabletas de dexametasona, fosfato de dexametasona inyectable e isonicotinato de dexametasona inyectable también se deben almacenar en lugares a menos de 40°C, de preferencia a 15-30°C.

Farmacodinámica

Ejerce sus efectos antiinflamatorios por inhibición de las células inflamatorias y supresión de mediadores de la respuesta inflamatoria. Tiene potencia 25-30 mayor que el cortisol y seis o siete veces mayor que la prednisona.

Farmacocinética

Cuando la dexametasona actúa como antiinflamatorio es difícil medir el tiempo que dura su efecto, pero el conocimiento de la velocidad de absorción puede utilizarse para tomar decisiones terapéuticas. Algunos productos son específicos para utilizarse en casos de urgencia por vía IM o RV (Vía Rectal); la absorción es variable, por lo que estas vías no son recomendables.

En los animales, los corticosteroides en general se metabolizan en el hígado. En ratas, la dexametasona se une en un 83% a las proteínas. El metabolismo hepático es el primer camino para la eliminación de los corticosteroides, pero en algunas especies se elimina por vía biliar y renal.

En bovinos generalmente se administra con prostaglandinas para inducir el parto. Se debe considerar el riesgo de momificación fetal, retención placentaria, metritis o distocias.

Otros usos

La dexametasona inyectable en perros y gatos se utiliza como medio de diagnóstico para detectar el hiperadrenocorticismos. Se toma una muestra sanguínea para determinar los valores basales de cortisol; después se administra una dosis de 0.1 mg/kg y a las 4 y 8 horas se toman otras muestras

sanguíneas. Se define la supresión corticosuprarrenal normal cuando a las 8 h se encuentran concentraciones menores a 1.4pg de cortisol/ dl de sangre. En el caballo también se utiliza para el mismo diagnóstico, pero la dosis es de 0.04 mg/ kg y las muestras sanguíneas se toman a las 19-24 h; se establece que existe supresión corticosuprarrenal cuando se encuentran concentraciones menores a 1 pg/ decilitro.

La dexametasona se puede utilizar para inducir aborto en perras, y se maneja el siguiente régimen de dosificación:

- 0.2 mg/ kg/ día/ 5 días
- al 6° día se administran 0.16 mg/ kg/ 12 h
- al 7° día se administran 0.08 mg/ kg/ 12 h
- al 8° día se administran 0.02 mg/ kg/ 12 h

2.10 Flumetasona

Es un antiinflamatorio esteroideo e inductor del parto. polvo blanco, cristalino y sin olor cuyo nombre químico es 6a,9a- difluoro-16a-metilprednisolona. la presentación inyectable se debe mantener a menos de 40°C, de preferencia a 15-30°C. no debe congelarse.

La flumetasona es un glucocorticoide antiinflamatorio y antialérgico que se utiliza en el tratamiento de afecciones musculoesqueléticas con inflamación, así como en dermatosis con componente inflamatorio agudo o crónico, particularmente las que presentan prurito.

También se utiliza en casos de alergias, dermatitis y otras afecciones que responden a la acción terapéutica de los corticosteroides antiinflamatorios en caninos, felinos, equinos, bovinos, porcinos, ovinos y caprinos.

Farmacocinética

Sigue un metabolismo hepático en animales; sin embargo, la excreción biliar y la depuración renal contribuyen a su eliminación en algunas especies.

Indicaciones y dosis

Perros: para el tratamiento de inflamación (incluyendo la del sistema musculoesquelético), problemas alérgicos, dermatosis y enfermedades de discos intervertebrales la dosis es de 0.15 mg/kg/día por las vías iv, im o subcutánea. para artritis se recomienda la administración intraarticular de 0.15-1 mg/animal.

Gatos: para el tratamiento de inflamación (incluyendo la del sistema musculoesquelético) y dermatosis la dosis es de 0.

2.11 Hidrocortisona y metilprednisolona

Es un antiinflamatorio esteroideo. tiene peso molecular de 362.4 da. es un polvo blanco, cristalino y sin olor. es poco soluble en agua, éter y cloroformo y casi insoluble en acetona y alcohol. se debe mantener a menos de 40°C, de preferencia a 15-30°C. su contenido puede variar \pm 10% de lo especificado. la disolución en agua de 70% del producto se logra a los 30 minutos.

Farmacodinámica

Su efecto antiinflamatorio es débil y tiene propiedades mineralocorticoides mayores, en comparación con prednisolona o dexametasona.

Farmacocinética

la vida media de la hidrocortisona en el perro es de 0.91 ± 0.06 min. en animales el metabolismo hepático es el primer camino para la eliminación, pero la excreción biliar y renal contribuyen a su eliminación en algunas especies.

Indicaciones y dosis

Perros y gatos: es útil para el tratamiento de insuficiencia suprarrenal. en este trastorno se pueden utilizar tabletas, y se recomienda una dosis de 1-2 mg/

kg/ día. sin embargo, generalmente se prefiere otro tipo de glucocorticoides y mineralocorticoides en estos casos. No existen productos de uso veterinario, pero se pueden prescribir formulaciones para seres humanos. como antiinflamatorio la dosis es de 2.5-5 mg/ kg/ 12 días por vía oral.

Efectos adversos

Produce polifagia, polidipsia, poliuria, úlceras gi, hepatopatías, diabetes, hiperlipidemia, etcétera.

Metilprednisolona

En el ratón, la metilprednisolona tiene potencia cinco a seis veces mayor que el cortisol y 1.5 veces mayor que la prednisolona. una vez reconstituidas, las soluciones deben utilizarse en un periodo no mayor de 48 horas no deben ser utilizadas si aparecen turbias o con precipitados. El contenido de las tabletas puede variar \pm 7.5% de lo especificado. la disolución en agua de 70% del producto se logra a los 30 min. en el cuadro 53-14 se mencionan las principales características de la metilprednisolona y sus sales.

Farmacocinética

La unión a proteínas en el conejo es alta (77%), y el fármaco se convierte de manera rápida y reversible en metilprednisona. Las concentraciones plasmáticas de metilprednisolona son más altas que las de la metilprednisona. independientemente de cuál de las dos se haya administrado, sólo $67 \pm 15\%$ de la metilprednisolona se encuentra disponible como metilprednisona. el acetato de metilprednisolona por vía IM se recomienda cuando se requiere absorción sostenida.

El succinato sódico de metilprednisolona administrado por vía IV se recomienda cuando se requiere un efecto rápido vida media plasmática no se correlaciona con la duración de su efecto biológico. Las concentraciones sinoviales son detectables hasta por más de 39 días (4-39 días).

En el gato, la respuesta de la acth se suprime a las 24 h después de haber administrado 2 mg/ kg/ 12 h/ 1 semana, pero vuelve a sus valores normales una semana después de suspender el tratamiento.

En el perro, una dosis de 10 mg/ kg provoca supresión de la acth a los dos días y dura al menos nueve días. En animales el metabolismo hepático es el primer camino para la eliminación de los corticosteroides; sin embargo, la excreción biliar, el metabolismo y la depuración renal contribuyen a su eliminación en algunas especies.

UNIDAD III ANTIMICROBIANOS

3.1 Consideraciones generales

La investigación en el campo de los antibióticos fue estimulada por el descubrimiento y uso de la penicilina, aunque ésta no fue la primera sustancia descubierta con fines antimicrobianos. ya en 1887, Pasteur observó que el bacilo del carbunco se inhibía en presencia de contaminantes del aire. Después, observó que *Pseudomonas aeruginosa* antagonizaba al mismo *Bacillus anthracis*, y de aquella bacteria se elaboró la pirocinasa, que tenía un efecto lítico sobre varias bacterias. Este fue, definitivamente, uno de los inicios de la quimioterapia.

3.1.1 Definición

Los antibióticos son sustancias producidas por varias especies de microorganismos (bacterias, hongos o actinomicetos), que suprimen el desarrollo de otros microorganismos y que incluso pueden llegar a destruirlos. Se ha ido comprobando que muchas bacterias producen sustancias que a la vez actúan como agentes antibacterianos; sin embargo, la acción antibiótica no sólo se ha observado en bacterias. En 1929, Alexander Fleming notó que un moho contaminante causaba lisis en un cultivo de estafilococos y aisló y cultivó el hongo, para comprobar así que el caldo en que se había desarrollado tenía las mismas propiedades antibacterianas por ello, la sustancia que tal microorganismo producía podía considerarse el primer antibiótico identificado, al que se llamó *penicilina*, en honor del género de hongos que la producían: *penicillium*. Desde 1940, muchos microbiólogos dedicaron su atención a buscar bacterias y hongos productores de antibióticos. En 1942 se obtuvo la estreptomina a partir de un germen del suelo que inhibía a microorganismos gramnegativos. Este trabajo, realizado por Waksman y su equipo, les hizo merecedores del premio Nobel. Después, en 1953, apareció la oxitetraciclina, más eficaz aún. Al seguir tomando muestras de suelo, en Venezuela se aisló un actinomiceto llamado *Streptomyces venezuelae*, que produjo la cloromicetina, el actual cloranfenicol. Como se trata de un derivado del ácido dicloroacético, de molécula sencilla, fue el primer antibiótico que se produjo en forma sintética en grandes cantidades; se ha comprobado su eficacia contra bacterias grampositivas y gramnegativas y algunas rickettsias, por lo cual se le considera de amplio espectro. A partir de otros actinomicetos (microorganismos que crecen en forma de micelios ramificados y que pueden dividirse en forma de cocos o bacilos) se elaboran las tetraciclinas, consideradas también de amplio espectro y que difieren entre sí por su fórmula estructural, haciéndose más

o menos específicas para ciertas bacterias. con este núcleo progenitor se sintetizó el tianfenicol y de éste se obtuvo el florfenicol, un antibiótico de gran potencia. se han descubierto cientos de antibióticos, pero sólo algunos son de interés práctico. Otros aún siguen en experimentación. Este grupo de fármacos difieren notablemente en sus propiedades físicas, químicas, y farmacológicas, espectroantibacteriano y mecanismos de acción. la mayor parte han sido químicamente identificados y algunos incluso sintetizados. a continuación se enumeran las propiedades de un antibiótico ideal:

1. El agente debe tener actividad antimicrobiana eficaz y selectiva (no debe afectar células eucarióticas).
2. Ha de ser bactericida, más que bacteriostático.
3. La bacteria no debe desarrollar resistencia al medicamento.
4. Su eficacia antimicrobiana no debe ser reducida por líquidos corporales, exudados, proteínas plasmáticas o enzimas proteolíticas.
5. Las características de absorción, distribución y excreción deben ser tales que los valores bactericidas en sangre, tejidos y líquidos corporales, incluyendo el cefalorraquídeo, sean rápidamente alcanzados y mantenidos durante un periodo adecuado.
6. Debe tener especificidad de acción, lo que reduce efectos indeseables.
7. Es necesario que tenga baja toxicidad.
8. No debe ser destruido por enzimas de los tejidos.
9. Ha de ser estable.
10. No debe eliminarse rápidamente por vía renal.
11. Tendrá alta penetrabilidad.
12. Debe ser eficaz por vía tópica, oral o parenteral.

13. Es deseable que se pueda producir en gran cantidad y a bajo costo.

3.1.2 Mecanismos de acción de los antimicrobianos

La clasificación clásica de los mecanismos de acción de los antibióticos es la siguiente:

1. Alteración de la pared celular: los agentes con esta acción se unen a ciertas proteínas de la pared bacteriana a medida que se ensambla, lo que resulta en una pared incompleta y pérdida de la permeabilidad selectiva de la bacteria, lo que causa la lisis de ésta. Estos antibacterianos son más eficaces al inicio de una infección, cuando la división celular es acelerada.

Funcionan mejor contra bacterias grampositivas, que tienen pared más gruesa y que para su integridad dependen más de ella. Las bacterias gramnegativas tienen pared más delgada pero más compleja. Los agentes antibacterianos con este mecanismo de acción generalmente son bactericidas e incluyen los betalactámicos y la bacitracina.

2. Daño a la membrana celular bacteriana: se trata de agentes tensioactivos que actúan casi como detergentes, alterando la arquitectura y función de la membrana. Tienen efectos bactericidas, y las bacterias gramnegativas son más susceptibles. En este grupo se incluyen las polimixinas A y B, y fungicidas azoles como ketoconazol e itraconazol.

3. Inhibición de la síntesis de ácidos nucleicos o daño al DNA o RNA: los antibióticos con este efecto se unen a diversas enzimas bacterianas, lo que inhibe la síntesis de ácidos nucleicos. Son generalmente bactericidas, p. ej., rifampicina, que inhibe la síntesis del RNA; fluoroquinolonas, que inhiben el desenrollamiento del material genético de la bacteria; metronidazol, que es transformado por las bacterias en un metabolito tóxico para ellas; nitrofuranos, que también afectan de una manera aún no definida el material genético. Las sulfonamidas son parecidas al ácido paraaminobenzoico (PABA), precursor del ácido fólico para la síntesis del DNA y RNA, y por lo tanto detienen el crecimiento (efecto bacteriostático).

4. Inhibición de la síntesis proteínica: a través de este mecanismo los antibacterianos inhiben la unión del RNA con los ribosomas. Generalmente su efecto es bacteriostático (excepto los aminoglucósidos),

como es el caso de tetraciclinas, macrólidos, tiamulina,

3.1.3 Clasificación por mecanismos de acción

Los antibióticos se clasifican por su mecanismo de acción como sigue:

1. Agentes que inhiben la síntesis de la pared celular de la bacteria, como penicilinas, cefalosporinas, cicloserina, bacitracina y otras.
2. Sustancias que afectan la permeabilidad de la membrana celular; p. ej., polimixinas, nistatina y anfotericina b.
3. Agentes que inhiben principalmente la síntesis proteínica al actuar en los ribosomas; p. ej., cloranfenicol, tetraciclinas, lincomicina, antibióticos macrólidos (como eritromicina y oleandomicina) y aminoglucósidos (como estreptomomicina y gentamicina).
4. Fármacos que afectan el metabolismo de los ácidos nucleicos; p. ej., rifampicina, ácido nalidíxico, fluoroquinolonas, nitrofuranos.
5. Antimetabolitos, como trimetoprim-sulfametoxazol y los nitrofuranos.
6. Inhibidores de la topoisomerasa: quinolonas, fluoroquinolonas. esta clasificación puede requerir modificaciones posteriores conforme se obtenga mayor información.

Algunas otras clasificaciones de los antibacterianos o quimioterapéuticos se pueden basar en su eficacia clínica, la cual guarda relación con el espectro de los microorganismos que inhiben; por ello, compuestos como la penicilina G son considerados de espectro muy reducido, debido a que las dosis que normalmente se utilizan afectan sólo bacterias grampositivas (excepto las penicilinas de más reciente introducción, como ampicilina y carbenicilina). Los antibióticos se pueden clasificar según su origen, como los producidos a partir de hongos, bacterias o actinomicetos, pero en farmacología también interesa su clasificación según su espectro antibacteriano:

- Se consideran de *espectro amplio* aquellos que actúan sobre bacterias grampositivas y gramnegativas, y sobre microorganismos más inferiores como hongos y rickettsias.

- Los antibióticos de *espectro intermedio* tienen acción contra una gran variedad de bacterias, pero sin abarcar la mayor parte de las grampositivas y gramnegativas a la vez.
- Los antibióticos de *espectro reducido* actúan sobre unos cuantos microorganismos gramnegativos o grampositivos. Para que un antimicrobiano sea de valor práctico en el tratamiento de infecciones, debe ejercer sus efectos en los microorganismos invasores, sin dañar las células del huésped. El principal resultado de la actividad antimicrobiana es un decremento en la velocidad de multiplicación bacteriana. Casi siempre el compuesto requiere una intervención eficaz de los mecanismos de defensa del huésped, tanto humorales como celulares.

3.2 Antibióticos betalactámicos

Los antibióticos betalactámicos, cuyo mecanismo de acción es la inhibición de la última etapa de la síntesis de la pared celular bacteriana, constituyen la familia más numerosa de antimicrobianos y la más utilizada en la práctica clínica. Se trata de antibióticos de acción bactericida lenta, con actividad dependiente del tiempo, que en general tienen buena distribución y escasa toxicidad. Algunas modificaciones de la molécula original han dado lugar a compuestos con mayor espectro antimicrobiano, pero la progresiva aparición de resistencias limita su uso empírico y su eficacia en determinadas situaciones. Aun así, la penicilina continúa siendo el tratamiento de elección en un buen número de infecciones; las cefalosporinas tienen un gran abanico de indicaciones; los carbapenémicos se usan en infecciones nosocomiales y en infecciones causadas por bacterias multirresistentes, y los inhibidores de las betalactamasas permiten recuperar el espectro de actividad de las penicilinas a las que acompañan cuando la resistencia está causada por la producción de betalactamasas.

3.2.1 Penicilinas

Uno de los grupos antibióticos más generosos desde el punto de vista de su eficacia y casi nula toxicidad es el de las penicilinas. A pesar de su acierto e intuición, quizá sir Alexander Fleming no advirtió integralmente el amplio campo de oportunidades terapéuticas que brindarían sus compuestos originales descubiertos en los años de 1928 y 1929. Diez años después, la purificación hecha por Florey, Chain y Abraham en Oxford permitió disponer de la penicilina en forma clínica. Aunque esta sustancia inicialmente se obtuvo del cultivo de *penicillium notatum* en superficie, en la actualidad los cultivos en tanques de *penicillium chrysogenum* irradiado hacen de la extracción de la

penicilina un proceso fácil y productivo. de las penicilinas que se obtienen (f, g, k, o, x, etc.) por el proceso anterior, las únicas que resultaron clínicamente útiles son la bencilpenicilina g o penicilina g (en forma de sal sódica, potásica, procaínica o benzatínica) y la fenoximetilpenicilina o penicilina v. equivalencias en referencia a la bencilpenicilina, se ha establecido que:

- Una unidad internacional (ui) es la actividad de penicilina incluida en 0.6 pg de la sal sódica, y por lo tanto, 1 mg de dicha sal contendrá 1 667 ui de penicilina.
- Un miligramo de la sal potásica contiene 1 595 ul.
- Un miligramo de la sal procaínica tiene una equivalencia de 1 000 ui
- Las penicilinas semisintéticas se estandarizan con base en su peso molecular. las unidades se calculan en función de la capacidad inhibitoria sobre la proliferación de una cepa oficial de *bacillussubtilis*.

Cuadro 11-2. Espectro bacteriano de las penicilinas.

Tipo	Espectro	Inactiva contra	Ejemplo
Penicilinas naturales	Grampositivas: Staphylococcus sp., Streptococcus sp. Grampositivas y gramnegativas: Corynebacterium sp., Listeria monocytogenes, Pasteurella multocida, Haemophilus influenzae, Bacillus sp., Actinomyces sp. Anaerobios grampositivos y gramnegativos: Fusobacterium sp., Bacteroides sp., Clostridium sp. Espiroquetas: Leptospira sp. y Borrelia sp.	Pseudomonas y Proteus sp., así como productoras de β-lactamasas y enterobacterias	Penicilina G sódica, potásica, procaínica, benzatínica y las biosintéticas, como penicilina V
Aminopenicilinas	Además enterobacterias: E.coli, Proteus mirabilis y Salmonella sp.	Pseudomonas sp., Bacteroides fragilis y Staphylococcus sp., productoras de β-lactamasas	Ampicilina, ampicilina, ticarcilina, bacampicilina, piperacilina
Penicilinas resistentes a β-lactamasas	Bacterias productoras de β-lactamasas resistentes a los grupos anteriores.	—	Cloxacilina, dicloxacilina, meticilina, nafcilina y oxacilina
Penicilinas de amplio espectro	Bacterias grampositivas y gramnegativas: E. coli, Shigella sp., Salmonella sp., Proteus sp., Pseudomonas sp., Klebsiella sp., Enterobacter sp., Citrobacter sp., Serratia sp. y Bacteroides fragilis	—	Azidilina, carbenicilina, mezlocilina, piperacilina, ticarcilina

3.3 Cefalexina

Su fórmula condensada es $C_{16}H_{17}N_3O_4S$. el clorhidrato de cefalexina tiene peso molecular de 401.87 da. la sal monohidratada es un polvo blanco cristalino. tiene pKa de 5.3-7.3. es muy soluble en agua y prácticamente insoluble en alcohol, cloroformo y éter. el clorhidrato de cefalexina es soluble en agua, acetona, alcohol, dimetilformamida y en metano), y prácticamente insoluble en cloroformo, éter, etilacetato y alcohol isopropílico. en forma de suspensión ya reconstituida mantiene su potencia hasta por 14 días a temperatura ambiente.

No debe contener más de 10% de humedad. La suspensión de cefalexina puede contener soluciones amortiguadoras, colorantes, diluyentes y saborizantes. la cefalexina debe almacenarse a temperatura $<40^{\circ}C$, de preferencia entre 15 y $30^{\circ}C$.

Farmacocinética

La cefalexina es una cefalosporina de uso oral principalmente y se absorbe casi por completo en perros y gatos, aunque antes de ello se debe convertir a la sal clorhidrato, lo cual retarda en casi 2 h los valores máximos de 18.5 mg/ml en sangre después de una dosis de 12.7 mg/kg en perros y de 22.9 mg/kg en gatos. su biodisponibilidad es cercana al 75% y tiene vida media de 1 hora y media - 2 horas y media. los preparados para aplicación im son de sal sódica, con 74% de biodisponibilidad en bovinos y vida media de 1 hora y media. como se mencionó, se absorbe rápidamente y se metaboliza dando origen a diferentes compuestos. se elimina principalmente por la orina, pero puede eliminarse también por la bilis.

Indicaciones y dosis

La cefalexina está indicada en el tratamiento de infecciones de piel y tejidos blandos causadas por microorganismos sensibles como *pasteurella multocida*, *staphylococcus aureus*, *s. intermedius* y *s. epidermidis*, así como algunas especies de estreptococos. es útil como profiláctico en cirugías y ortopedia.

vacas, ovinos y cerdos: está indicada para el tratamiento de infecciones respiratorias en dosis de 7-10 mg/kg. en vacas se utiliza la vía im o intramamaria (cefalexina monohidratada y benzatínica,

200 mg/ cuarto) para el tratamiento de mastitis por bacterias grampositivas y para el secado, respectivamente.

Perros y gatos: la dosis por vo es de 11-33 mg/ kg/ 6- 8 o 12 h; la dosis más alta se usa en el tratamiento de la osteomielitis por *staphylococcus aureus* y después se puede aplicar un esquema intermedio, al igual que en el caso de piodermas. Los piodermas recurrentes necesitan hasta tres meses de tratamiento, y los profundos, de seis meses, sin olvidar el seguimiento de la función renal e integridad de la médula ósea. en perros puede ser de utilidad en infecciones de vías urinarias y tejidos blandos.

Aves silvestres: se usa a razón de 35-50 mg/kg/2-6 h por vo; las aves de gran tamaño mantienen las concentraciones séricas durante más tiempo que las pequeñas, y en pájaros pequeños con infecciones graves se puede lograr una adecuada concentración si se administra cada 2-4 h. no se usa en avicultura.

Efectos adversos

la cefalexina produce en raras ocasiones salivación, taquipnea y excitabilidad en perros, así como emesis y fiebre en gatos. los tratamientos prolongados en caballos pueden inducir diarrea. no se conocen efectos adversos en bovinos.

Interacciones

existen preparados de cefalexina con polimixina b para aplicación parenteral en vacas para tratamiento de la mastitis, pero en la mayoría de los casos el prolongado tiempo de eliminación de la polimixina (7-14 días) hace impráctica esta combinación.

3.4 Aminoglucósidos y aminociclitores

Los aminoglucósidos son una clase de antibióticos utilizados para tratar infecciones bacterianas graves, como las causadas por bacterias gram-negativas (especialmente *pseudomonas aeruginosa*). los aminoglucósidos comprenden los siguientes:

- amikacina
- gentamicina
- kanamicina
- neomicina
- plazomicina
- estreptomina

- Tobramicina

La espectinomicina está químicamente relacionada con los aminoglucósidos y funciona de manera similar a éstos. los aminoglucósidos impiden que las bacterias produzcan las proteínas que necesitan para crecer y multiplicarse.

Estos antibióticos son insuficientemente absorbidos en el torrente sanguíneo cuando se toman por vía oral, por lo que generalmente se inyectan en una vena o, a veces, en un músculo. en estados unidos, la kanamicina y la neomicina solo están disponibles para uso tópico y oral (por vía oral se utilizan para descontaminar el tubo digestivo porque no se absorben). Estos antibióticos se suelen administrar junto con un antibiótico que es eficaz contra muchos tipos de bacterias (denominado antibiótico de amplio espectro).

3.4.1 Aminoglucósidos

En este capítulo se presenta un análisis sobre la farmacología clínica de los aminoglucósidos (ag) y se considera un grupo análogo, el de los aminociclitoles (ac). Los aminoglucósidos son una clase de antimicrobianos obtenidos a partir de *streptomyces sp.*, *micromonospora sp.* y *bacillus sp.* son muy solubles en agua y poco solubles en lípidos. su peso molecular varía de 400 a 500 da. su estructura determina su actividad antimicrobiana, su toxicidad y la resistencia que generan. los aminoglucósidos son estables químicamente en medios con un amplio espectro de valores de ph y temperatura. Son aminoazúcares policatiónicos que se ionizan en gran proporción en los líquidos corporales. poseen pka de 7.2-8.8 y su capacidad de difusión es limitada.

Farmacodinámica

El mecanismo de acción de aminoglucósidos y aminociclitoles se ha explicado en términos de la unión del antibiótico con una proteína receptora en la membrana bacteriana; en el caso de la estreptomicina se sabe que es la p10. dicha unión es facilitada por la electropositividad de los aminoglucósidos y por la electronegatividad de la superficie celular. El antibiótico ingresa a la bacteria por transporte activo dependiente de oxígeno y relacionado con el transporte de electrones. Al parecer, esto altera la permeabilidad de la membrana bacteriana, lo que explica el

sinergismo antimicrobiano que logran los aminoglucósidos con otros fármacos como los betalactámicos. los microorganismos anaerobios no son atacados, debido al tipo de vía que utilizan los aminoglucósidos para ingresar a la célula. dentro del citoplasma bacteriano, se unen de manera irreversible a los receptores proteínicos en la unidad ribosómica de 30s y en mucho menor proporción a la de 50s.

En la primera bloquean la formación de mrna (ácido ribonucleico mensajero) y trna (ácido ribonucleico transportador}, y como resultado se produce una proteína no funcional. La combinación del efecto en la membrana y la alteración de la síntesis proteínica induce bacteriólisis, efecto poco común de los antibacterianos que interfieren en la síntesis de proteínas.

Asimismo, el fármaco se difunde por la membrana externa de la bacteria gramnegativa a través de los canales acuosos formados por las proteínas denominadas "porinas". Una característica de la actividad de los aminoglucósidos es que la destrucción bacteriana depende de la concentración, por lo que se hace evidente el efecto posantibiótico (epa). Este se define como la supresión persistente de la proliferación bacteriana después de que se ha eliminado el agente antibacteriano del organismo. el efecto bactericida persiste, aun cuando las concentraciones séricas caen por debajo de las concentraciones mínimas inhibitorias (cmi).

Farmacocinética

En condiciones habituales los aminoglucósidos no se absorben a su paso por el tubo gástrico; por lo tanto, cuando se administran por VO su eficacia antibacteriana se limita a la luz (turno) intestinal. En casos de infecciones por *salmonella sp.* o bacterias invasoras, la bacteriemia puede combatirse mediante la aplicación parenteral de aminoglucósidos. En potros se ha informado de nefrotoxicosis por la aplicación constante de neomicina en heridas externas de la piel. los aminoglucósidos administrados por vías IM o SC se absorben rápidamente y casi por completo desde los sitios de aplicación, logrando valores pico en aproximadamente 30 min. por estas vías, la biodisponibilidad de los aminoglucósidos es por lo menos del 90%. La absorción a través de mucosas es rápida, y por vía IP es casi tan veloz como por la vía IV. la absorción limitada por vía tópica permite el uso de aminoglucósidos en heridas para efecto local. dada la ionización de los aminoglucósidos y los aminociclitolos, su difusión es limitada fuera del compartimiento sanguíneo, y parecer la cantidad de aminoglucósido que se detecta en los tejidos depende linealmente de la dosis administrada. los aminoglucósidos no se distribuyen

bien cuando tienen que atravesar barreras membranosas, por lo que no se encuentran concentraciones medibles en tejido cerebral o respiratorio, líquidos cerebrospinal u ocular y secreciones, aun administrando gentamicina o amikacina, que tienen mejor distribución.

Como la penetración de los aminoglucósidos al tejido pulmonar se describe apenas como intermedia, se ha sugerido que para el tratamiento de infecciones bacterianas a este nivel se aplique el aminoglucósido elegido por vía iv, con lo cual se logra un gradiente de concentración adecuado entre el plasma y el tejido pulmonar y se favorece su penetración. Los sitios en que predomina la acumulación de estos fármacos son corteza renal y oído interno, por lo que pueden dañar las células ciliares y producir sordera. Por su limitada distribución se les ha utilizado con éxito en septicemias producidas por bacterias aerobias gramnegativas. Debido a que la mayoría de los aminoglucósidos se encuentran en forma libre y su peso molecular es bajo (400-500 da), hay una adecuada filtración glomerular, que sólo se encuentra limitada por la atracción de los aminoglucósidos a la electronegatividad de la membrana glomerular. En el filtrado glomerular los aminoglucósidos son captados por las células tubulares con cargas contrarias, forman complejos entre fosfolípidos y el aminoglucósido y dan lugar a vesículas pinocitósicas que se incorporan a los lisomas. Una vez dentro de las células tubulares, el fármaco puede provocar disfunciones en lisosomas, mitocondrias y enzimas y como consecuencia alterar la filtración glomerular.

También se encuentran moléculas libres en el citoplasma, lo que da lugar a la acumulación de los aminoglucósidos, aún en contra de gradientes de concentración. Las concentraciones renales pueden ser 100 veces mayores que las del plasma y más en casos de septicemia. al suspenderse la aplicación del aminoglucósido, se inicia su eliminación lenta con una vida media de por lo menos 30 h, pero puede llegar a ser hasta de 59 días. el 80-85% se excreta por la orina y el resto se fija al riñón; prácticamente no hay biotransformación. sólo en los bovinos una pequeña porción se excreta en la bilis. ya que los riñones son los principales órganos de excreción y acumulación de los aminoglucósidos, el análisis de eliminación se hace directamente en orina.

Aminoglucósidos

- dihidroestreptomycin
- kanamicina
- amikacina

- gentamicina
- neomicina
- tobramicina
- barnberramicina

Aminociclitoles

- apramicina
- especúnicina

3.5 Tetraciclinas

Las tetraciclinas son un grupo de antibióticos descubiertos a finales de la década de 1940, producidos por los actinomicetos *streptomyces sp.*, que son la fuente más abundante de antibióticos utilizables para combatir las enfermedades bacterianas en animales. Se han formulado numerosas sales en forma semisintética (doxiciclina y minociclina) o por cultivo natural [clortetraciclina (aureomicina), oxitetraciclina (terramicina) y tetraciclina (aeromicina)]. el grupo más reciente, denominado de tercera generación, lo constituyen las glicilglicinas, que aún están en fase de desarrollo. Las tetraciclinas son compuestos derivados del anillo policíclico naftacenocarboxamida. Todas las tetraciclinas tienen la misma estructura básica, formada por cuatro anillos unidos en línea (fig. 13-1). Las fórmulas de algunos de estos compuestos se presentan en el cuadro 13-1. En el cuadro 13-2 se resumen las características principales de este grupo de antibióticos. físicamente se encuentran en forma de polvo de color amarillo, no tienen olor y son un poco amargas. Son anfóteras y se destruyen en soluciones alcalinas fuertes y soluciones ácidas (con pH inferior a 2). En medios con pH ácido se disuelven poco; en este caso se pueden utilizar las sales sódicas o clorhidrato, que son más solubles. la sal clorhidrato es ácida y muy estable.

Farmacodinámica

Las tetraciclinas son bacteriostáticas. no se conoce con exactitud su mecanismo de acción antibacteriano, pero se sugieren las siguientes posibilidades: quelación activa de cationes intracelulares.

- Inhibición de sistemas enzimáticos.
- Supresión de la síntesis proteínica, al unirse de manera específica a las subunidades ribosómicas bacterianas de 50s y en alguna medida a nivel de la subunidad ribosómica de 30s. bloquean la unión del ácido ribonucleico

aminoacilo transportador (trna) al sitio receptor sobre el complejo ribosómico del ácido ribonucleico mensajero (mrna); así evitan la elongación de las cadenas peptídicas, bloqueando la síntesis proteínica. también inhiben dicha síntesis en las células de los mamíferos, pero existe mayor toxicidad selectiva hacia las bacterias, debido en parte a los procesos de captación de estos fármacos que son dependientes de gasto de energía y de cuyos sistemas carecen las células de mamíferos. es decir, las bacterias presentan un sistema de transporte activo que bombea todas las tetraciclinas a través de la membrana citoplásmica interna.

farmacocinética

cuando las tetraciclinas se administran por vo se absorben bien en el estómago y la porción inicial del intestino delgado, logrando una cpmáx en 2-4 h en carnívoros. se reabsorben en el intestino, se concentran en hígado y se excretan en bilis. gracias a este circuito entérico-sanguíneo-biliar, las tetraciclinas persisten en la sangre bastante tiempo después de su administración. en dosis terapéuticas, las tetraciclinas producen valores plasmáticos adecuados, aun después de 24 h de haberse administrado; estos valores se reducen de manera gradual, y posteriormente sólo quedan residuos. la leche y sus subproductos y los antiácidos a base de al, ca^{2+} , mg^{2+} y fe inhiben su absorción, lo que es mucho menos marcado con minociclina y doxiciclina. para mejorar la absorción del resto de las tetraciclinas se pueden utilizar acidificantes y por unos días se puede reducir la cantidad de ca^{2+} en la dieta, p. ej., de 0.8 a 0.4% en pollos. la oxitetraciclina y la tetraciclina tienen mayor biodisponibilidad en comparación con la clortetraciclina en seres humanos, pero en cerdos la bibliografía es contradictoria y puede considerarse que tienen absorción similar. doxiciclina y minociclina son aún más biodisponibles que las anteriores, lo que concuerda con su mayor liposolubilidad; es ésta la que determina su distribución en los tejidos y su velocidad de eliminación. es también la liposolubilidad la que permite establecer

tres grupos con base en la duración del efecto:

- *efecto corto*: clortetraciclina, oxitetraciclina y tetraciclina
- *efecto intermedio*: demeclociclina y metaciclina
- *efecto largo*: doxiciclina y minociclina

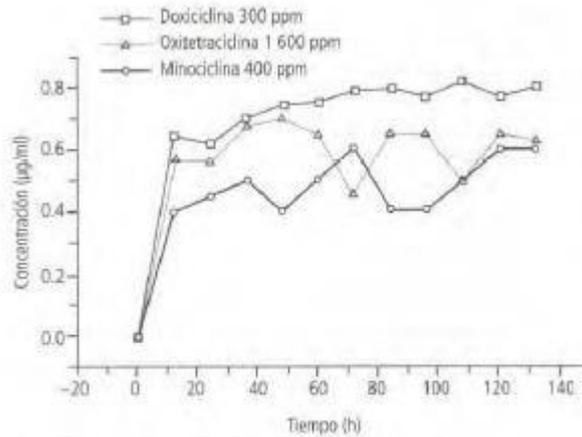


Fig. 13-1. Concentraciones plasmáticas de diferentes tetraciclinas añadidas al alimento.

Cuadro 13-1. Fórmula estructural general de las tetraciclinas y las sustituciones que dan origen a sus diferentes miembros

Análogo	Sustituto	Posición
Clortetraciclina	-Cl	(7)
Oxitetraciclina	-OH,-H	(5)
Demeclociclina	-OH,-H,-Cl	(6;7)
Metaciclina	-OH,-H;=CH ₂	(5;6)
Doxiciclina	-OH,-H,-CH ₃ , -H	(5;6)
Minociclina	-OH,-H; N(CH ₃) ₂	(6;7)

Cuadro 13-2. Características principales de las tetraciclinas

Tetraciclinas	Eficacia	Actividad	Incompatibilidad y efectos colaterales
Doxiciclina Clortetraciclina Oxitetraciclina Tetraciclina Minociclina Metaciclina	Bacteriostáticas; eficaces contra bacterias grampositivas y gramnegativas	Buena absorción en las vias gastrointestinales. Doxiciclina y minociclina poseen mayor liposolubilidad y, por ende, la penetración y la eficacia son mayores en pH ácido	Incompatibles con metales como Mg ²⁺ , Al, Fe, y antiácidos a base de Ca ²⁺ Su aplicación por vía IV rápida causa colapso; por VO, puede manchar los dientes en animales jóvenes. Trastornos GI

3.6 Fenicoles

Cloranfenicol, florfenicol y tianfenicol son antibacterianos de amplio espectro que están estrechamente relacionados entre sí y poseen estructura química muy similar. en la figura 14-1 se señalan los puntos en que tianfenicol y el florfenicol difieren de la molécula del cloranfenicol.

Cloranfenicol

El cloranfenicol fue descubierto en 1947 por ehrlich y colaboradores. primero se produjo la clormicetina, un antibiótico muy activo, y ya en 1949 se dio a conocer la estructura química y la síntesis del cloranfenicol. se obtuvo a partir del filtrado de cultivos de *streptomyces venezuelae* por extracción con acetato de etilo, y actualmente se obtiene de manera sintética. a la fecha, su uso en animales de abasto se encuentra prohibido en medicina veterinaria en muchos países, incluido México, debido a la toxicidad de sus residuos. una ppm es suficiente para inducir anemia aplásica reactiva en individuos susceptibles y, con ello, a menudo problema que resulta letal. de hecho, existen informes de reacciones letales de anemia aplásica posterior al uso de colirios. el médico veterinario debe estar alerta, y podría detectar de manera empírica la existencia de cloranfenicol base contenido en cualquier bolsa, cubeta o cuñete, ya que se trata de un polvo fino, que se dispersa finamente en el ambiente y que al depositarse en los labios genera un sabor en extremo amargo. en tales circunstancias se debe denunciar que es posible que indebidamente se esté manejando cloranfenicol. a pesar de su restricción en el ámbito veterinario, sigue aumentando la tasa de resistencias de *salmonella sp.*

Farmacodinámica

La actividad antibacteriana la proporciona el grupo otreopropanediol, y el grupo aromático posiblemente presente la porción tóxica de la molécula, ya que sólo tiene un débil efecto antibacteriano. su mecanismo de acción se basa en los siguientes pasos:

1. El fármaco penetra en las células bacterianas por difusión simple o facilitada.
2. Se une de manera irreversible a la subunidad ribosómica de 50s (también sitio de acción de los macrólidos).
3. Inhibe la síntesis de proteínas bacterianas a nivel ribosómico (y en menor

grado las eucarióticas); es decir, bloquea la incorporación de aminoácidos a las cadenas peptídicas de las proteínas en proceso de formación.

Espectro

El cloranfenicol es activo contra una gran variedad de bacterias grampositivas y gramnegativas (cuadro 14-1); generalmente es bacteriostático y una buena cantidad de bacterias anaerobias son inhibidas por una concentración fácilmente alcanzada en el organismo con dosis habituales (5 µg/ml).

Cuadro 14-1. Susceptibilidad bacteriana al cloranfenicol

Susceptibles	Con susceptibilidad intermedia	Resistentes
Aerobios grampositivos <i>Actinomyces sp., Bacillus anthracis,</i> <i>Corynebacterium sp., Erysipelotrix</i> <i>rhusiopathiae, Listeria monocytogenes,</i> <i>Staphylococcus sp., Streptococcus sp.</i>	<i>Rhodococcus equi</i>	<i>Mycobacterium sp.,</i> <i>Nocardia sp.</i>
Aerobios grampositivos <i>Actinobacillus sp., Bordetella</i> <i>bronchiseptica, Brucella canis</i>		
Interobacterias		
la mayoría de los anaerobios		

3.7 Macrólidos

Por un anillo lactona macrocíclico. actualmente se conocen cerca de 200 compuestos clasificados como macrólidos, los cuales pueden contener desde ocho hasta 72 átomos de carbono con enlaces glucosídicos con uno o varios azúcares neutros o básicos que le confieren sus características básicas. las lincosamidas y los cetólidos son antibióticos clasificados en lo general como macrólidos debido a que poseen características farmacológicas semejantes. son quizá los fármacos más utilizados en la clínica aviar, y por ende los más estudiados en estas especies; sus diferencias farmacodinámicas son sutiles.

Se ha demostrado que tanto macrólidos como lincosamidas tienen un efecto positivo de estimulación en diversos procesos de inmunidad. evolucionan químicamente de manera constante y tienen una gran variedad de productos en el mercado. al igual que otros grupos de antimicrobianos como las fluoroquinolonas, la modificación en su estructura básica les permite un mayor espectro contra patógenos como *streptococcus sp.* en el decenio de 1980 se desarrollaron diversos análogos 11,12-carbamate de claritromicina más activos que la eritromicina (fármaco modelo de este grupo) contra *s.pyogenes* con resistencia inducida o constitutiva, además de que presentaban cmi ocho a 16 veces menores que ésta.

Con base en el desarrollo de estos análogos se realizaron modificaciones en la posición 4 que dieron lugar a fármacos con cmi insuficientes para permitir su uso clínico; sin embargo, mostraban una clara relación entre estructura química y actividad, lo que sugería que determinadas modificaciones, concretamente en la cladinosa, podrían mejorar la actividad contra *streptococcus sp.* resistentes a otros macrólidos, ya que los nuevos fármacos modificados no inducen la síntesis de metilasa de eritromicina. los cetólidos presentan excelentes características farmacocinéticas, como vida media prolongada, difusión a órganos como pulmón e inactividad contra el citocromo p450 (como la eritromicina).

Si los estudios de toxicidad resultan favorables, los estólidos pueden ser una alternativa para el tratamiento de infecciones resistentes a macrólidos y lincosamidas. estos grupos de antibióticos (macrólidos, lincosarnidas y pleuromutilinas) comparten algunas propiedades. fisicoquímicas; por ejemplo, se caracterizan por ser muy liposolubles, tienen pka de 6 a 9,

Son de reacción alcalina, se absorben bien, tienen distribución amplia, se eliminan por las vías renal y hepática, penetran a través de barreras celulares, etcétera.

Anillo lactona macrocíclico con 14 átomos de carbono	Macrólidos cetólicos con anillo lactona macrocíclico de 15 átomos de carbono	Anillo lactona macrocíclico con 16 átomos de carbono	No clasificados
Eritromicina, oleandomicina, troleandomicina, roxibromicina, claritromicina	Azitromicina	Espramicina, josamicina, tilosina, claritromicina	Timicosina

3.8 Lincosamidas

Las lincosamidas son bases débiles y liposolubles en un medio con pH de 7.4-7.6. son antimicrobianos con espectro moderado que tienen actividad contra bacterias, grampositivos, anaerobios y micoplasmas,

Pero en comparación con los macrólidos son menos eficaces contra gramnegativos (cuadro 15-9). farmacodinámica las lincosamidas (lincomicina y su derivado dorado, clindamicina) son antibióticos bacteriostáticos que inhiben la síntesis proteínica bacteriana al unirse a la subunidad ribosómica de 50s y evitan la formación de péptidos de cadena larga.

Farmacocinética

Cuando se administran por vía oral la absorción es rápida. se distribuyen a la mayoría de los tejidos, incluyendo hueso, articulaciones, tejido respiratorio y tejidos blandos. pueden encontrarse pequeñas cantidades en páncreas y próstata. no penetran muy bien al líquido cefalorraquídeo. se distribuyen adecuadamente hacia leche y alcanzan concentraciones terapéuticas (cuatro a seis veces la concentración plasmática).

Se metabolizan en el hígado y se eliminan principalmente por orina y bilis; pueden aparecer pequeñas cantidades en heces y secreciones pancreáticas y prostáticas.

Cuadro 15-9. Actividad antibacteriana de las incosamidas.

Bacterias susceptibles	Bacterias resistentes
<i>Bacillus spp.</i>	<i>Moraxella spp.</i>
<i>Corynebacterium spp.</i>	<i>Mycobacterium spp.</i>
<i>Erysipelothrix spp.</i>	<i>E. coli</i>
<i>Staphylococcus spp.</i>	<i>Klebsiella sp.</i>
<i>Streptococcus spp.</i> (excepto <i>faecalis</i>)	Enterobacterias
<i>Camylobacter spp.</i>	<i>Proteus sp.</i>
<i>Actinomyces spp.</i>	<i>Pseudomonas sp.</i>
<i>Bacteroides spp.</i> (incluyendo <i>fragilis</i>)	
<i>Clostridium perfringens</i>	
<i>Fusobacterium spp.</i>	
<i>Serpulina hyodisenteriae</i>	
<i>Leptospira spp.</i>	
Micoplasmas	

3.9 Pleuromutilinas

La tiamulina es un diterpeno semisintético derivado de la pleuromutilina. se encuentra comercialmente disponible en forma defumarato hidrogenado, y es un polvo cristalino blanco, amarillento con olor característico. es soluble en agua. si se mantiene en un lugar adecuado sin humedad puede permanecer estable hasta por cinco años. su fórmula condensada es $C_{28}H_{47}NO_4$ y tiene peso molecular de 493.75 da.

Farmacodinámica

se sabe que la tiamulina es bacteriostática y que se une a la subunidad de 50s para inhibir la síntesis proteínica, pero en dosis altas puede ser bactericida.

Espectro actúa contragrampositivos (incluyendo la mayoría de los estafilococos y estreptococos, con excepción de los del grupo d).

Tiene buena actividad frente a micoplasmas y espiroquetas. con excepción de *haemophilus sp.*, *e. coli* y *klebsiella spp.*, tiene baja actividad contra gramnegativos. se le usa principalmente para el control de las micoplasmosis bovina y porcina.

Farmacocinética

Al administrarla por vo en el cerdo se absorbe bien. aproximadamente 85% de la dosis se absorbe y logra una concentración plasmática máxima en 2-4 h después de administrarla por esa vía. tiene buena distribución y se encuentra en pulmones en concentraciones cuatro a seis veces superiores a las plasmáticas. semetaboliza en gran proporción y se han identificado hasta 20 metabolitos, algunos con actividad antibacteriana. aproximadamente 30% de esos metabolitos se eliminan por la orina y el resto por las heces.

Indicaciones y dosis

cerdos: para el tratamiento de disentería porcina se utiliza a razón de 7.7 mg/ kg/ día/5 días por vo en el agua de bebida.

Para el tratamiento de la neumonía producida por *haemophilus spp.* se recomienda una dosis de 23.1 mg/kg/ día/5 días por vía oral. como aditivo alimenticio se utiliza para aumentar la ganancia diaria de peso en el cerdo y para el control de la micoplasmosis en el alimento, en dosis que fluctúan entre 40 y 200 ppm.

Efectos adversos

No deberá utilizarse en cerdos con peso superior a los 125 .kg; en roedores no produce efectos teratógenos, carcinógenos, tumorigenos ni mutágenos. raramente produce enrojecimiento de la piel, principalmente en las piernas y el área perianal, sobre todo en animales de piel clara. si esto ocurre se recomienda interrumpir el tratamiento y proporcionar agua fresca.

Los signos de sobredosis son pasajeros y se observa salivación, vómito y depresión del SNC. inyectada a bovinos puede inducir efectos de excitación del SNC, incluyendo convulsiones en becerros.

3.10 Nitrofuranos, bacitracinas

El reconocimiento y la utilización de los nitrofuranos como agentes quimioterapéuticos data de los trabajos realizados por scott y clampit en el año 1943. poco después, dodd y stilman observaron que cuando a un anillo de furano se le acoplaba un grupo nitrogenado en su posición 5, el compuesto resultante adquiriría un alto grado de poder antimicrobiano. los nitrofuranos son antibacterianos sintéticos, y hasta la fecha se han sintetizado más de 3 500 de ellos. en general son polvos cristalinos de color amarillo, poco solubles en agua pero solubles en dimetil-formamida y alcohol. tienen ph de 4.5-7. son termostables pero fotosensibles, por lo que deben almacenarse en recipientes herméticos y protegidos de la luz solar. en estados unidos se ha limitado el uso de nitrofuranos por vo para animales destinados al consumo, debido a que en algunos estudios se ha demostrado que son cancerígenos. las evidencias son claras en animales de laboratorio, pero sólo utilizando dosis elevadas, como las que se usan en la terapéutica en medicina humana y no con niveles residuales y del metabolito unido a la proteína animal, la 3-amino-2-oxazolidona (aoz). más bien, es probable que la principal razón de su desuso en estados unidos haya sido la dificultad técnica que constituía la detección de residuos de estos compuestos por el método de cromatografía líquida de alta resolución, requisito necesario para el registro de un fármaco en ese país. además, la decisión de prohibir el uso de nitrofuranos para uso sistémico se basa en la denominada cláusula delany, que en síntesis prohíbe en estados unidos el uso de medicamentos que tengan potencial cancerígeno. sin embargo, no se ha demostrado que la aoz tenga capacidad oncogénica o genotóxica. de hecho, información publicada en 1999 indica que la aoz, aun en concentraciones mayores a las residuales, no representa un peligro para el consumidor (xenobiótica, vol. 29, 1999). es difícil pensar que se sabe lo suficiente de cáncer para relacionar de manera tan directa la presencia de residuos de nitrofuranos con el cáncer, y éste siguiendo un enigma; por ejemplo, los japoneses no utilizan nitrofuranos en sus animales y gastan por año una gran cantidad de dinero para el análisis y vigilancia de residuos en productos de origen animal (poa). pese a ello, japon tiene la mayor tasa de cáncer de estómago del mundo. la pregunta es: ¿hay algo en el ambiente, se trata de una razón genética, o ambas cosas? algo similar sucede con el cáncer de colon o el de glándula mamaria en estados unidos; se les ha relacionado con la alimentación, la genética, el estímulo estrogénico, etc., pero la verdad es que sigue siendo un problema de origen desconocido. tanto la sulfametacina como la furazolidona han sido retiradas del mercado veterinario dado su supuesto potencial cancerígeno. sin embargo, en un grupo el resultado fue que con la dosis más alta de sulfametacina se obtenían menos cánceres,

en comparación con los ratones testigo. a menudo, las decisiones de la fda afectan a toda américa, pero no

Por eso deben considerarse como determinantes. en otras palabras, al menor indicio de que pudiera existir un problema, se le desecha. con fármacos tan eficaces como los nitrofuranos y en una economía distinta, es cuestionable adoptar políticas por extrapolación directa. bajo este razonamiento se han retirado muchos fármacos, tanto en la línea humana como en veterinaria. así, la dipirona, que es uno de los fármacos que más se usa como analgésico en el sector salud en México, está prohibida en Estados Unidos; la lincomicina es otro caso si milar. en veterinaria, se pueden mencionar que no se permite la administración de nitrofuranos por VO, de nitroimidazoles (metronidazol, ronidazol, etc.) y de sulfametacina, por ser cancerígenos potenciales y por poner en riesgo el bienestar del ser humano, con el peligro de la generación de cepas patógenas multirresistentes. en contraste, se permite el uso de carbadox, un comprobado agente oncógeno. ¿dónde trazar la línea? es difícil comentar sobre las diferencias, pero no se debe omitir el hecho de que, por ejemplo, el costo por ave tratada con fluoroquinolonas de tercera generación es notablemente más alto que el costo de administrarles furaltadona. en la actualidad, se añade una leyenda en libros y catálogos que alerta sobre la producción de tumores mamarios en ratones y ratas, con base en algunos informes. sin embargo, la tasa de tumores cancerígenos sigue en aumento. lo congruente sería que al eliminar los nitrofuranos se redujera o por lo menos se estabilizara la incidencia de cáncer. ese no ha sido el caso. con otros fármacos la relación es muy clara. por ejemplo, se relacionó el uso de ácido acetilsalicílico en niños con el síndrome de reye (hepatocefalomalacia, de alta mortalidad). se ha suspendido el uso de este fármaco en menores de 12 años de edad a nivel mundial y se ha reducido en 80% dicho síndrome. la correlación es clara. por otro lado, a los nitrofuranos se les acusa de ser causantes del síndrome ascítico. es importante hacer nuevamente un análisis de la información. en dosis terapéuticas, las lesiones producidas en glándulas suprarrenales son reversibles. sólo son tóxicas las dosis grandes y proporcionadas durante periodos prolongados.

Espectro

actúan principalmente contra bacterias gramnegativas, como *e.coli*, *salmonella gallinarum*, *salmonella pullorum*, *salmonella typhimurium*, *salmonella choleraesuis*, *arizona hinshawii*, *vibrio coli*, *shigella sp.*, *haemophilus sp.*, *klebsiella sp.*, *enterococcus sp.*, *citrobacter*

sp. y *corynebacterium sp.* también actúan contra algunas bacterias grampositivas, como *streptococcus sp.*, *staphylococcus sp.*, *bacillus anthracis* y *clostridium sp.* algunos protozoarios susceptibles a la acción de los nitrofuranos son *eimeria sp.*, *histomonas meleagridis*

y *giardia sp.* además, los nitrofuranos tienen actividad contra algunos hongos. no tienen buena actividad contra *proteus sp.*, *serratia sp.*, *acinetobacter sp.* y *pseudomonas sp.* (algunos autores mencionan que esta última es resistente). la resistencia es rara y se genera con lentitud. existe resistencia cruzada entre nitrofuranos, pero no con otros antibacterianos. al igual que otros antibacterianos que atacan el dna, la resistencia suele inducirse por vía cromosómica y se manifiesta por la ausencia de las enzimas y el aumento de la permeabilidad. los nitrofuranos más usados en la medicina veterinaria son furazolidona, furaltadona, nitrofurazona y un tanto menos la nitrofurantoína. en algunos países se ha utilizado el nifuresterinato sódico y, como promotor del crecimiento, la nitrovina.

Farmacocinética

Los nitrofuranos se absorben poco por vo, y la absorción se incrementa cuando se administran con el alimento. se distribuyen ampliamente en el organismo, pero en bajas concentraciones. alrededor de 50% de la dosis administrada se elimina en su forma activa en la orina. la acidificación de ésta promueve la reabsorción. se requiere un medio ácido para que los nitrofuranos atraviesen mejor las barreras celulares. una de las causas que limitan su uso es que tienen un margen terapéutico menor que el de la mayoría de los antibacterianos.

3.11 Polimixinas

De un grupo de cinco polimixinas a las cuales se les ha designado alfabéticamente a, b, c, d y e. son antibióticos polipeptídicos derivados de *Bacillus colistinus* (colistina o polimixina e) y *Bacillus polymyxa* (polimixina b), descritos por primera vez en 1940 y de los cuales destaca su actividad contra *Pseudomonas sp.* y *Proteus sp.* son compuestos hidrosolubles, que se mantienen estables en medios con pH ácido. en medios alcalinos se descomponen fácilmente. una UI de polimixina se define como la actividad contenida en 1.19×10^4 mg; es decir, 1 μ g casi es equivalente a 10 UI de polimixina.

Espectro

Ejercen su acción casi exclusivamente contra bacterias gramnegativas en división y en latencia, dado que actúan sobre la membrana y no sobre la pared. su actividad es 10-100 veces más potente contra bacterias gramnegativas que contra las grampositivas. de hecho, el interés en este grupo nació por su potencial contra *Pseudomonas sp.* son eficaces contra *Escherichia coli*, *Haemophilus sp.* y *Salmonella sp.*, pero tienen baja actividad contra *Proteus sp.*, *Serratia sp.* y *Providencia sp.* se considera que las bacterias que son susceptibles lo deben ser a concentraciones de 1-5 μ g/ mililitro.

Las CMi⁹⁰ de las polimixinas b y e contra algunos microorganismos. se desarrolla resistencia lentamente, como en el caso de *Pseudomonas sp.*, la cual genera nuevas formas para controlar su permeabilidad selectiva. no hay resistencia cruzada entre polimixinas y otros antimicrobianos, pero sí es completa entre la polimixina b y e. su acción se limita en presencia de pus, cationes divalentes, ácidos grasos insaturados y compuestos cuaternarios de amonio.

Farmacodinámica

Se cree que las polimixinas actúan como detergentes catiónicos a nivel de la membrana celular bacteriana, interfiriendo en el equilibrio de iones y líquidos entre el medio interno y el externo. se liberan purinas y pirimidinas y se detiene el metabolismo celular. en muchos casos, la alteración de la permeabilidad selectiva es tal, que se induce lisis. las polimixinas se adhieren a la membrana, al igual que los compuestos cuaternarios de amonio, de ahí que se establece un antagonismo competitivo entre estos dos grupos y no se les

debe combinar, por ejemplo, durante el tratamiento de una herida. se ha relacionado la unión de las polimixinas a los fosfolípidos y polifosfatos con la capacidad de estos antimicrobianos de neutralizar las endotoxinas de enterobacterias como *e. coli*, lo que se ha usado con éxito en el tratamiento de diarreas por *e. coli* y mastitis por este microorganismo, aplicando el fármaco por vía intramamaria.

Farmacocinética

Las polimixinas se absorben lentamente y muy poco por el tubo gi, por lo que las concentraciones plasmáticas son bajas; por ello no resulta de utilidad en el tratamiento de infecciones sistémicas. existen preparados para aplicación parenteral, ya sea el sulfato de polimixina B o la sal aminometanosulfonato sódico. esta última es un poco menos nefrotóxica y tiene mejor farmacocinética. se unen poco a proteínas plasmáticas y llegan en concentraciones moderadas al líquido intersticial y a la leche. por ejemplo, en leche sólo se detecta 1/4 de la concentración plasmática de polimixina B. al igual que en las células bacterianas, las polimixinas se unen a ciertas superficies celulares y por ello tienden a acumularse en tejidos, sobre todo con dosis repetidas. los tejidos donde tienden a acumularse son el hepático y el renal. se destruyen casi por completo en el intestino. se excretan con lentitud y sin cambio por la orina, y puede recuperarse casi el 60% de la dosis. se sabe que se eliminan erráticamente, y aun después de 7-14 días de haber concluido el tratamiento se les puede detectar en orina y/ o plasma.

Cuadro 16-3. CM₅₀ (ug/ml) de las polimixinas B y E

Microorganismo	Polimixina B	Microorganismo	Polimixina E
<i>Actinobacillus</i> sp.	0.5	<i>Haemophilus somnus</i>	<0.1
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	0.5	<i>Bordetella bronchiseptica</i>	0.12
<i>E. coli</i>	1	<i>Actinobacillus</i>	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	<i>pleurpneumoniae</i>	
<i>Haemophilus somnus</i>	2	<i>Actinobacillus</i> sp.	<4
<i>Pasteurella multocida</i>	4	<i>Campylobacter jejuni</i>	8
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8	<i>Proteus</i> sp.	>128
<i>Serratia</i> sp.	20		
<i>Campylobacter jejuni</i>	32		
<i>Salmonella</i> sp., <i>Serratia</i> sp. y <i>Brucella canis</i>	>100		

3.12 Quinolonas y fluoroquinolonas

Las quinolonas y fluoroquinolonas son el grupo de fármacos sintéticos de más desarrollo en la actualidad. En 1960, Ishner puso a disposición de la comunidad médica el ácido nalidíxico, primera quinolona antibacteriana, que fue rápidamente aceptada para la terapéutica de las infecciones de vías urinarias en seres humanos. Con el tiempo, se encontró que rápidamente generaba resistencias bacterianas, lo que limitó su uso. Hasta la fecha se han sintetizado más de 10 000 compuestos diferentes a partir del anillo básico de las quinolonas, y actualmente se distinguen tres generaciones de fármacos con potencia antibacteriana y características farmacológicas cada vez mejores. Los compuestos de tercera generación constituyen una esperanza para problemas agudos y crónicos. Dado el gran desarrollo del grupo quinolónico hasta la fecha, pronto aparecerán nuevos miembros de este grupo que serán más potentes y específicos. El núcleo básico de las fluoroquinolonas se muestra en la figura 17-1, donde se señalan los sitios en que es posible añadir algún otro radical para buscar nuevas acciones antibacterianas. Abundan los datos acerca de las manipulaciones de la molécula, de tal suerte que aquí sólo se presentan los resultados resumidos de dichos intentos. A los ácidos nalidíxico, pipemídico, piromídico y oxolínico se les denomina quinolonas de primera generación. Sin embargo, en la mayor parte del mundo sólo se hacen distinciones de tipo químico y de potencia antibacteriana, sin que esto signifique una separación por generaciones. Desde los primeros estudios se descubrió que en la posición 1 existía un largo óptimo de la molécula (índice sterimol) de 0.42 nm, lo que correlaciona a un grupo etilo con un sustituto *n*-i-etilo. Más tarde se encontró que el grupo ideal en esa posición era el ciclopropilo, en función de sus características estéricas, espaciales y de interacción electrónica con su receptor potencial: la cohofig. 17-1. núcleo básico de las quinolonas y fluoroquinolonas girasa de dna bacteriana (también llamada topoisomerasa II). No obstante, en sustancias como tosulfloxacina, difloxacina y temafloxacina, las cuales poseen un grupo *n*-1-fluorofenilo, se puede aumentar la eficacia contra anaerobios, aunque sacrificando algo de potencia contra el resto del espectro.

Cuadro 17-1. Características de las generaciones a las que pertenecen las principales quinolonas y algunas de sus diferencias

Generación	Quinolona	Comentarios
Primera	Ácidos nalidixico, piperídico, promídico y oxolínico	
Segunda	Ciprofloxacina, norfloxacina, flumequina, tinoradaxil, tosufloxacina, enoxacina y difloxacinó	El fluor en la posición 6 distingue a las quinolonas de la segunda generación. Se caracterizan por poseer mayor potencia y utilidad clínica. Si se quiere dividir a las quinolonas, esta sustitución es una verdadera marca, ya que con el F se mejora 2 a 17 veces la unión a girasa de DNA y 1 a 70 veces la penetración celular con respecto a las quinolonas que no tienen ese F en posición 6. Esta adición mejora su acción frente a grampositivos. Norfloxacina, enoxacina y ciprofloxacina se distinguen además por tener un radical piperazín-1-ilo.
Tercera	Enrofloxaciná, danofloxacina, sarafloxacina, ofloxacina, amifloxacina, tosufloxacina, feroxacina, esparfloxacina y perfloxacina	Los cambios en la posición 7 diferencian a las quinolonas de tercera generación. Poseen un anillo 4-metil-piperazín-1-ilo.

Farmacodinámica

El sitio de acción de todas las quinolonas y fluoroquinolonas es la girasa de dna o topoisomerasa II, una enzima esencial para la duplicación del material genético bacteriano. De modo simple, puede decirse que el dna constituye un material que se encuentra aglomerado y que la función de la girasa de dna consiste en convertirlo en lineal y girarlo en sentido contrario a la torsión normal de la doble hélice, para así permitir que el material genético se duplique, transcriba, repare y recombine. Las quinolonas interrumpen la unión de la girasa de dna al material genético. Por todo lo anterior, la inhibición de estos procesos genera el bloqueo de múltiples funciones celulares, muchas de ellas vitales, y de ahí el carácter bactericida de las quinolonas. Es importante señalar que aunque todas las quinolonas tienen efecto sobre la girasa de dna, cada una tiene variaciones en su forma de actuar. Algunas fluoroquinolonas como la norfloxaciná también actúan directamente sobre el dna. La girasa de dna o topoisomerasa II es el sitio de unión de las quinolonas y consiste en dos subunidades: GyA y GyB. Se cree que matan a las bacterias debido a un efecto combinado de inhibición metabólica y destrucción del material nuclear e incluso de la girasa de dna. Las fluoroquinolonas son en su mayoría hasta cuatro veces más potentes como bactericidas a la misma concentración considerada como mínima inhibitoria, lo que las hace especialmente atractivas para el uso clínico. Las fluoroquinolonas en general y en particular las de tercera generación no se inactivan en presencia de suero, actúan

independientemente del tamaño del inóculo y pueden ejercer su efecto antibacteriano a nivel intracelular. investigaciones recientes sugieren que existe un segundo sitio de unión: la topoisomerasa iv.

Espectro

En general, las quinolonas de primera generación tienen una actividad limitada y un efecto sólo contra algunas bacterias gramnegativas. el espectro aumenta en las de segunda generación, de las cuales la flumequina es la más débil *in vitro* y carece de efectos sobre micoplasmas. las otras fluoroquinolonas de segunda generación tienen actividad importante contra *pseudomonas sp., chlamidia sp., mycoplasma sp., ureaplasma sp., legionella sp., pasteurella sp., haemophilus sp., campylobacter sp., mycobacterium sp. y staphylococcus sp.*; algunos estreptococos han demostrado cierto grado de resistencia.

Cuadro 17-2. Espectro y CMI aproximadas de fluoroquinolonas de tercera generación

Bacteria	CMI (µg/ml)	Bacteria	CMI (µg/ml)
<i>E. coli</i>	0.06	<i>Pasteurella multocida</i>	0.008
<i>Klebsiella sp.</i>	0.06	<i>Pasteurella haemolytica</i>	0.06
<i>Salmonella sp.</i>	0.03	<i>Vibrio parahaemolyticus</i>	0.20
<i>Proteus sp.</i>	0.25	<i>Treponema hyodysenteriae</i>	4.00
<i>Serratia marcescens</i>	0.12	<i>Bacillus cereus</i>	0.25
<i>Citrobacter sp.</i>	0.25	<i>Staphylococcus aureus</i>	0.12
<i>Yersinia sp.</i>	0.01	<i>Streptococcus sp.</i>	0.75
<i>Campylobacter sp.</i>	0.25	<i>Corynebacterium pyogenes</i>	0.75
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0.75	<i>Listeria monocytogenes</i>	1.75
<i>Brucella canis</i>	0.25	<i>Erysipelotrix sp.</i>	0.06
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	0.50	<i>Mycoplasma sp.</i>	0.25
<i>Moraxella bovis</i>	0.03	<i>Actinobacillus sp.</i>	0.03
<i>Haemophilus sp.</i>	0.02	<i>Bacteroides sp.</i>	1.60
		<i>Clostridium perfringens</i>	0.50

Cuadro 17-3. Biodisponibilidad de varias quinolonas por VO

Quinolona	Biodisponibilidad (%)
Ciprofloxacina	65.06
Perfloxacina	91.25
Ofloxacina	94.36
Norfloxacina	62.99
Enoxacina	87.38
Ácido nalidixico	60.00
Lomefloxacina	98.00
Temafloxacina	90.00

3.13 Enrrfloxacina

La enrofloxacin es un derivado de ácido carboxílico y su nombre químico es 1-ciclopropil-7-(4-etil-1-piperazinil)-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-ácido quinolincarboxílico (fig. 17-8). su fórmula condensada es $C_{19}H_{22}FN_3O_3$ y tiene peso molecular de 359.4 da. se encuentra en forma de cristal y tiene color amarillo pálido. su ptmto de fusión se encuentra entre 219-221 oc y es ligeramente soluble en agua. se debeproteger de la luz solar y no congelar.

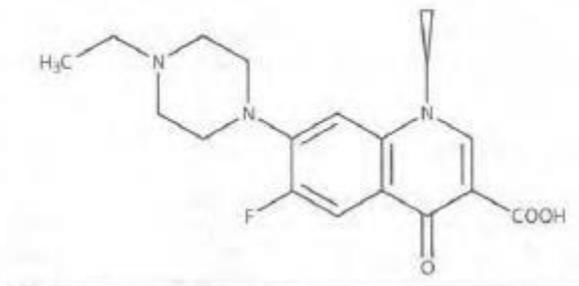


Fig. 17-8. Fórmula estructural de la enrofloxacin.

Espectro

La enrofloxacin es un anúbacteriano de amplio espectro,excelente contra gramnegativos y bueno contra algunas bacterias grampositivas y mico plasmas. no tiene efecto contra anaerobios. tiene efecto bactericida a concentraciones relativamente bajas. es activa con tra *actinobacillus pleuropneumoniae*, *actinobaciius suis*, *corynebacterium pseudotuberculosis*, *bordellella*

bronchiseptica, *brucella canis*, *chlamydia psittaci*, *enterobacter sp.*, *erysipelotrix rhusiopathiae*, *haemophilus parasuis* y *mycoplasma sp.*

Actúa contra diferentes microorganismos dependiendo de la especie; por ejemplo, en perros actúa contra *escherichia coli*, *klebsiella pneumoniae*, *pasteurella multocida*, *proleus mirabilis*, *staphylococcus aureus*, *staphylococcus epidermidis* y *staphylococcus intermedius*. en bovinos ataca *in vivo* e *in vitro* *haemophilus somnus*, *pasleurella haemolytica* y *pasleurella multocida* en el cuadro 17-7 se muestra la cmi de la enrofloxacin para patógenos aislados de bovinos y aves.

Cuadro 17-7. CMI de enrofloxacin para patógenos aislados de bovinos y aves

CMI para patógenos aislados de bovinos		
Microorganismos	Número de aislamientos	Rango de CMI (µg/ml)
<i>Haemophilus somnus</i>	104	0.03
<i>Pasteurella haerolytica</i>	121	0.06
<i>Pasteurella multocida</i> *	108	0.03
CMI para patógenos aislados de pollos y pavos		
Microorganismos	Número de aislamientos	Rango de CMI (µg/ml)
<i>E.coli</i> (pollos)	82	0.06
<i>E.coli</i> (pavos)	59	0.06
<i>P. multocida</i> (pavos)*	45	0.03

* Determinada solamente en pruebas *in vitro*.

Farmacocinética

Desde una perspectiva veterinaria, la ciprofloxacina es una fluoroquinolona de segunda generación, dado que a pesar de que tiene notable potencia, su farmacocinética es menos favorable que en las de tercera generación. se ha descrito que en cerdos tiene biodisponibilidad por vo de 37.3%, y de 53% en becerros. en aves, su biodisponibilidad es inferior en 50%. se une a las proteínas plasmáticas en un 23% en el cerdo y en un 70% en becerros, limitando su eficacia.

Es difícil rastrearla, debido a que se pierde en el organismo hasta el 74% de la dosis administrada en becerros y el 53% en cerdos. en cerdos se metaboliza en el hígado hasta el 46% de la dosis administrada y su vida media es de 2-3 h. la eliminación se realiza por vía renal y se especula que también a través de secreciones intestinales. por vo se requieren dosis de 20-30 mg/ kg en becerros para lograr cmi adecuadas durante 8 h para *salmonella sp.*, *e. coli* y *pasteurella sp.* aparentemente su vd es bueno cuando se le aplica por vía iv, pero se desconoce si su comportamiento es similar por vía im. no se cuenta con más datos acerca del metabolito o los metabolitos perdidos.

En perros, dosis de 11-33 mg/ kg/ 12 h/ 4 días por vo permitieron lograr valores plasmáticos que fluctuaron en los extremos de 0.5-5.6 µg/ ml, con t máx de 2 h y con vida media de 5 h; el fármaco se concentró en orina y heces. en estos sitios, así como en tráquea y tejido respiratorio, alcanza concentraciones muy por arriba del valor de las cmi para *protrus mirabilis*, *e. coli*, *khbsiella pneu.moniae*, *staphylococcus intermedius* y *psrudomonas aeruginosa*.

También se logran concentraciones terapéuticas en próstata y llega a la leche, aunque no se han realizado estudios que validen su uso en mastitis clínicas. en estudios comparativos con enrofloxacin en pollo de engorda, la ciprofloxacina tuvo buen vd y eliminación rápida.

Indicaciones y dosis

Se utiliza en enfermedades respiratorias, urinarias y del tubodigestivo.

- cerdos: 7.5 mg/ kg/ día por vía intravenosa. becerros: 5 mg/kg/día por vía intravenosa.
- perros: 5-8 mg/ kg/ 12 h/ 4 días por vo. para infecciones de hueso y tejidos blandos la dosis recomendada
- es de 10-15 mg/ kg/ 12 h por vía oral.gatos: 5-15 mg/kg/12 h por vía oral

3.14 Rifamicimas y derivados del ácido fosfónico

La rifampicina es un antibacteriano macrocíclico derivado de la rifamicina b y el miembro sintético más importante de la familia de lasrifamicinas, antibióticos obtenidos a partir de *streptomyces amycolaptosi mediterranei*. su nombre químico es 3-[[[(4-metil-1- piperazinil) imino] metil] rifampicina y su fórmula condensada CN1CCN(C1)C(=O)N2C=CC(=O)N2C3=CC=CC=C3 es un polvo cristalino color castaño rojizo, con peso molecular de 822.96 da y pka de 7.9. es soluble en cloroformo, etilacetato y metano) y poco soluble en agua.

Espectro

Es de amplio espectro, se le considera bactericida y es activa contra muchas bacterias grampositivas, algunos aerobios gramnegativos y contra algunos anaerobios facultativos. la mayoría de las bacterias gramnegativas pueden considerarse resistentes o con susceptibilidad impredecible a este fármaco. la rifampicina se considera especialmente activa contra infecciones estafilocócicas,y una característica importante de este fármaco es que ayuda a la

erradicación de patógenos localizados en áreas difíciles, como los que se encuentran dentro de las células fagocíticas. se ha demostrado que tiene buena actividad contra *corynebacterium pseudotuberculosis*, *rwdococcus equi*, *staphylococcus sp.*, *streptococcus equi*, *s. equisimilis*, *s. zooepidermicus*, *actinobacillus pleuropneumoniae*, *actinobacillus suis*, *a. equi*, *pasteurella multocida*, *bordetella bronchiseptica*, *mycobacterium pseudotuberculosis*, *chlamydia sp.*, *klebsiella sp.* y *salmonella sp.* algunas cepas de *bacteroides sp.* y de *fusobacterium sp.* son susceptibles *in vitro* (cuadro 18-1).

Resistencia

algunos patógenos como *pseudomonas aeruginosa*, *e. coli*, *enterobacter cloacae*, *klebsiella pneumoniae*, *proteus sp.* y *salmonella sp.* presentan resistencia, la cual puede desarrollarse rápidamente, por lo que se recomienda combinarla con otros fármacos. la resistencia se debe a una mutación cromosómica. no se ha detectado resistencia cruzada con otros antibióticos o la transferencia de resistencia entre microorganismos. en dosis altas tiene cierta actividad contra poxvirus, adenovirus y *chlamydia trachomatis*.

Farmacodinámica

Actúa como bactericida o bacteriostático, dependiendo de la dosis y de la susceptibilidad del microorganismo. ataca la polimerasa de dna y, por tanto, evita el inicio de la síntesis proteínica bacteriana

.es activa contra microorganismos intracelulares y extracelulares, incluyendo los intraleucocíticos. puede entrar a neutrófilos y macrófagos para matar las bacterias, y no interfiere en la fagocitosis. al parecer penetra a la membrana externa de las bacterias grampositivas más rápido que a la membrana de las gramnegativas, lo que se demuestra con la cmi necesaria para grampositivos (0.01 j.lg/ml), en comparación con la necesaria para gramnegativos (8 a 32 ug/ ml).

Farmacocinética

Cuando se administra por vía im se absorbe $59.8 \pm 3.2\%$ de una dosis de 10 mg/kg. es muy liposoluble y se distribuye ampliamente en los tejidos. alcanza concentraciones importantes en leche, hueso, líquido cefalorraquídeo, exudados, líquido ascítico y tejidos blandos. atraviesa la barrera hematoencefálica.

Cuadro 18-1. valores de la concentración mínima inhibitoria para rifampicina contra algunas bacterias de importancia clínica

Microorganismo	CMi
<i>Rodococcus equi</i>	0.0078-0.0625 µg/ml
<i>Staphylococcus coagulans</i> positivos <i>Streptococcus zooepidemicus</i> <i>S. equi</i>	0.0625 o menos
<i>S. equisimilis</i>	0.125
<i>Corynebacterium pseudotuberculosis</i>	0.0156 o menos
<i>Actinobacillus sp.</i>	1-4 µg/ml

3.15 Sulfonamidas

Las sulfonamidas fueron los primeros agentes quimioterapéuticos eficaces que se emplearon sistemáticamente en la prevención y curade las infecciones bacterianas. han sido muchos los investigadoresdedicados a la búsqueda de compuestos químicos con efectoterapéutico específico. paul ehrlich aportó notables avances, ya que a él se deben los fundamentos de los actuales principiosde laquimioterapia y el descubrimiento de los medicamentos antitripanosómicos y antisifilíticos. aunque gelmo en 1908 obtuvola sulfonamida por primera vez, pasó un cuarto de siglo antes deque se le utilizara contra infecciones bacterianas. en 1913, eisembergdemostró que los compuestos azoicos ejercían efectosantibacterianos *in vitro*, pero no *in vivo*. en 1919, heidelberger y jacobs observaron que ciertos compuestos asulfamídicos poseedores de laestructura p.aminobencensulfonamida combinados con la hidrocupreína tenían efectos bactericidas *in vitro*. en 1935, enalemania, gerhard domagk, de la i. g. farbenindustrie, descubrió el prontosil, compuesto diazótico poco soluble en agua, pero deextraordinaria eficacia en la protección de ratones contra varias cepas letales de *streptococcus haemolyticus*. domagk recibió el premionobel de medicina en 1938 por estas investigaciones. los químicos delinstituto

pasteur demostraron que el complejo p.aminobencensulfonamida (sulfanilamida) era la parte antibacteriana del prontosil. los ensayos clínicos efectuados con la sulfanilamida revelaron las virtudes y limitaciones de esta sustancia en su empleo contra las enfermedades infecciosas. los químicos sintetizaron muchos derivados de la sulfanilamida que podían tener acción antibacteriana más amplia o diferente. se sintetizaron y estudiaron más de 5 400 sustancias relacionadas, de las cuales más de 120 han tenido importancia terapéutica. las modernas preparaciones de sulfonamidas, mejoradas con diaminopirimidinas como ormetoprim, aditoprim, etc., han destacado por su potencia, espectro e inocuidad.

Características fisicoquímicas

la mayoría de las sulfonamidas útiles en quimioterapia se pueden considerar derivados de la sulfanilamida (estructuralmente similar al paba). las sustituciones en el grupo amida han dado origen a algunas sulfonamidas con mayores potencia, espectro antibacteriano e índice terapéutico más amplios. el núcleo p.aminobencensulfonamida es el núcleo básico de todas las sulfonamidas.

Todas las sulfonamidas son compuestos blancos cristalinos, que se comportan como ácidos orgánicos débiles y forman sales con las bases fuertes; es decir, son compuestos anfóteros, excepto la sulfaguanidina. la solubilidad varía con el disolvente y se incrementa conforme aumenta el ph; es decir, son más solubles en medios alcalinos que en medios ácidos o neutros. son poco solubles en agua y algo más solubles en suero; las excepciones son sulfacetamida y sulfacloropiridazina sódica, las cuales son muy solubles en cualquier medio. tienden a cristalizarse en la orina, especialmente en animales sobredosificados o deshidratados. las sulfonamidas unidas a radicales na^+ son muy solubles, y varias de ellas pueden adquirirse en forma de sal sódica, en cuyo caso el ion na^+ sustituye a un ion hidrógeno en la posición n l. estas sales se utilizan para aplicación vía iv, aunque en el caso de la sulfacloropiridazina sódica puede administrarse por vo. en la terapéutica veterinaria, se emplean comúnmente las sales sódicas de diferentes sulfonamidas.

Las combinaciones de sulfonamidas permiten mayor solubilidad total, disminuyendo así las posibilidades de daño renal por la ley de la solubilidad independiente; es decir, en una mezcla de sulfonamidas, cada una de ellas tiene

sus propios índices de solubilidad y de saturación. un ejemplo es el preparado trisulfapirimidina, en el cual la actividad antibacteriana de las sulfonamidas combinadas es aditiva, aunque los componentes se comportan de manera independiente en relación con su solubilidad. sin embargo, las nuevas sulfonamidas son tan solubles que no requieren de mezcla alguna. en términos generales, tienen phde 10.5-12.5 a excepción de la sulfacetamida, que es casi neutra.

Farmacodinámica

Se ha observado que las sulfonamidas poseen gran actividad y eficacia terapéutica en las primeras etapas de una infección bacteriana aguda, ya que en este periodo se reúnen las siguientes características:

- Presencia de bacterias con elevada tasa metabólica que incorporan rápidamente la sulfonamida al metabolismo celular. lassulfonarnidas carecen de actividad, o ésta es muy débil en el casode bacterias en reposo. suele existir un periodo de latencia antes deque se manifiesten los efectos del tratamiento con sulfonamidas,debido a que las bacterias utilizan los depósitos existentes de ácidofólico.

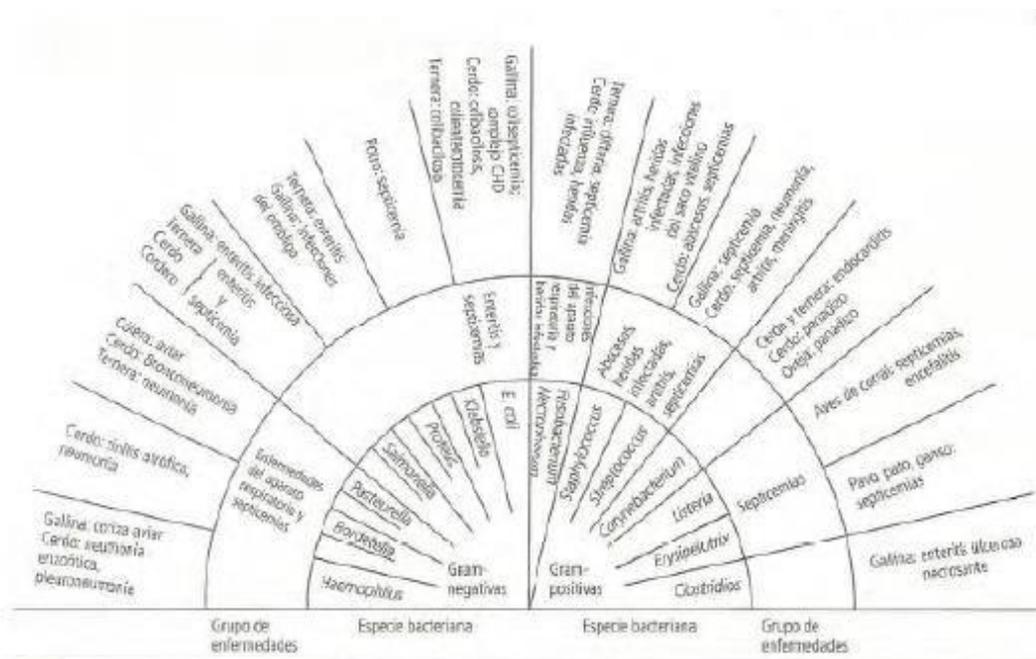


Fig. 10-5. Entidades patológicas contra las que actúan las sulfonamidas.

UNIDAD IV. ANTIHISTAMINICOS

4.1 La histamina o β -aminoetilimidazol

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 ultravioletas, 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.

4.2 Factores físicos que liberan la Histamina

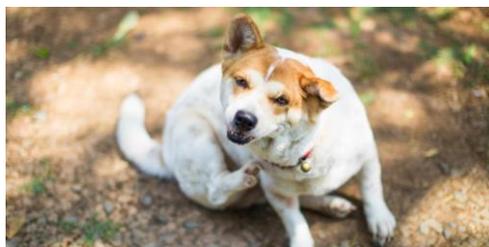
Son múltiples los agentes físicos y químicos que provocan la liberación de histamina. Entre los físicos se encuentran:

- Frío. La alergia al frío es una reacción que sufre la piel cuando se somete, de alguna forma, a temperaturas bajas. Lo que ocurre es que las células de la piel son muy sensibles al frío. Cuando están expuestas a este, el organismo envía señales para producir histamina y otras sustancias químicas que son las causantes de las reacciones alérgicas. Las reacciones alérgicas en todo el organismo pueden causar hinchazón de garganta y lengua, lo que puede hacer que sea difícil respirar.

- Esta sustancia está detrás de procesos relacionados con la urticaria, el goteo nasal, el exceso de mucosidad y la inflamación alérgica.



-
- Calor. El calor genera una serie de cambios y reacciones en el cuerpo: I. En el aparato circulatorio. Produce vasodilatación y liberación de histamina (por estimulación del simpático, parasimpático y una reacción vascular), esta reacción dependerá de la extensión, profundidad, intensidad y duración con que se aplique. (Raquel, 2012)



-
- Radiaciones. Por factores naturales como la luz ultravioleta obtenida de la luz natural puede causar problemas alérgicos por el tiempo prolongado de exposición a estas, al igual que el calor la modificación de la piel puede causar problemas de inflamación,

en los animales se puede observar problemas sobre el epitelio epidérmico y el pelaje, generando daños o reacciones inflamatorias que pueden atrofiar parte de las estructuras.

- Traumatismos. Conocemos que la histamina es uno de los factores que generan la inflamación, esto ocasiona que se generen procesos inflamatorios a causa de la liberación de la histamina por las células blanco que encontramos en el área circundante, también por el proceso que genera el golpe.
- Alimentarias.

Una reacción a la histamina puede ser provocada por sustancias ambientales, animales y alimentos. Los alérgenos ambientales comunes incluyen polvo, polen y moho. Tres animales que comúnmente causan reacciones alérgicas incluyen perros, gatos y caballos. (Spiegato, s.f.)

La intolerancia y alergia son dos condiciones totalmente distintas, por lo que también desarrollan síntomas diferentes. Así, un perro con intolerancia al pienso desarrollará diarrea y/o vómitos, acompañados de dolor abdominal. En cambio, un perro con alergia al pienso mostrará los mencionados signos de dermatitis. (María Besteiros, 201)

Los alimentos más relacionados con reacciones alérgicas son las carnes, la leche, los huevos, el pescado, los cereales o la soja. La alergia es una reacción de hipersensibilidad ante una sustancia, en este caso proteínas, que, en principio, no debería ser peligrosa para el organismo. Si el sistema inmunitario así lo considera, es cuando se produce la alergia, por la liberación de la histamina en el organismo. El animal debe exponerse al alérgeno una o más veces para que se desencadene la reacción.

4.3 Factores químicos que liberan Histamina

Existen una diversidad de sustancias químicas que hacen que se liberen la histamina, generando reacciones alérgicas, dentro de estas sustancias encontramos a los fármacos que

se pueden ingerir por una medicación o al ser consumidos por algún error en dosis inadecuadas, generando reacciones severas.(NAI, 2015)

No debemos olvidar el factor genético que hace que algunas razas muestren cierta predisposición a sufrir alergia. Entre ellas destacamos los varios problemas de piel del shar pei pero también nos encontramos otras como el bichón maltés, el west highland white terrier, bulldog inglés, bulldog francés o schnauzer miniatura entre otras.

Los síntomas se pueden presentar local o sistémicamente. Suelen hacerse evidentes en la piel o a través de trastornos digestivos, pero también afectan a otros órganos y sistemas como el sistema respiratorio. Síntomas externos frecuentes en una reacción alérgica en perros son:

- Irritación de la piel.
- Picazón constante.
- Enrojecimiento.
- Sarpullidos.
- Granos.
- Pústulas en la piel.
- Estornudos frecuentes.
- Letargo.
- Malestar general.
- Sacudidas de la cabeza frecuentes.
- Rascado frecuente de las orejas.
- Acumulación de cera en el canal auditivo.

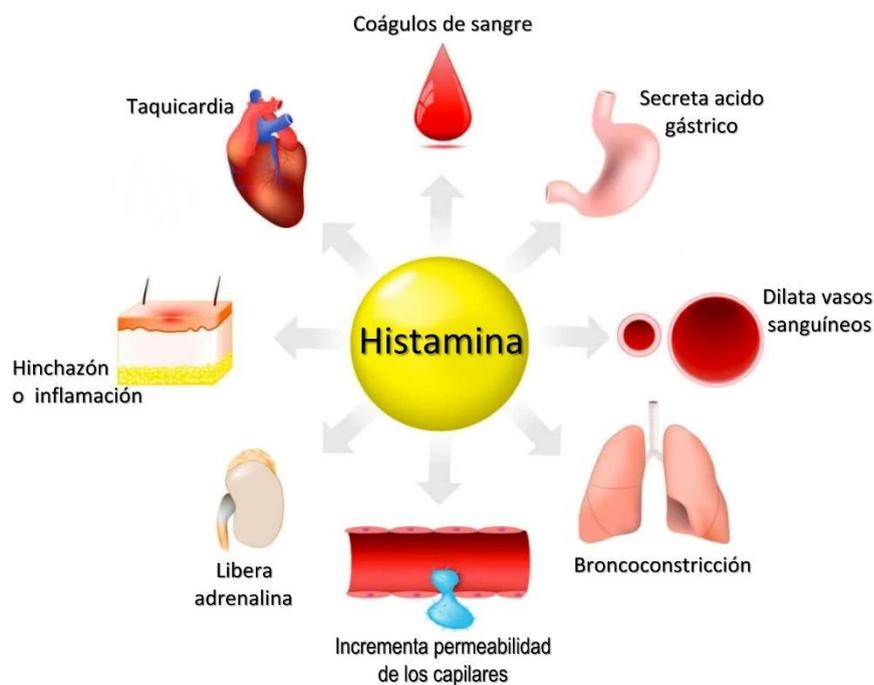
4.4 Efecto farmacológico

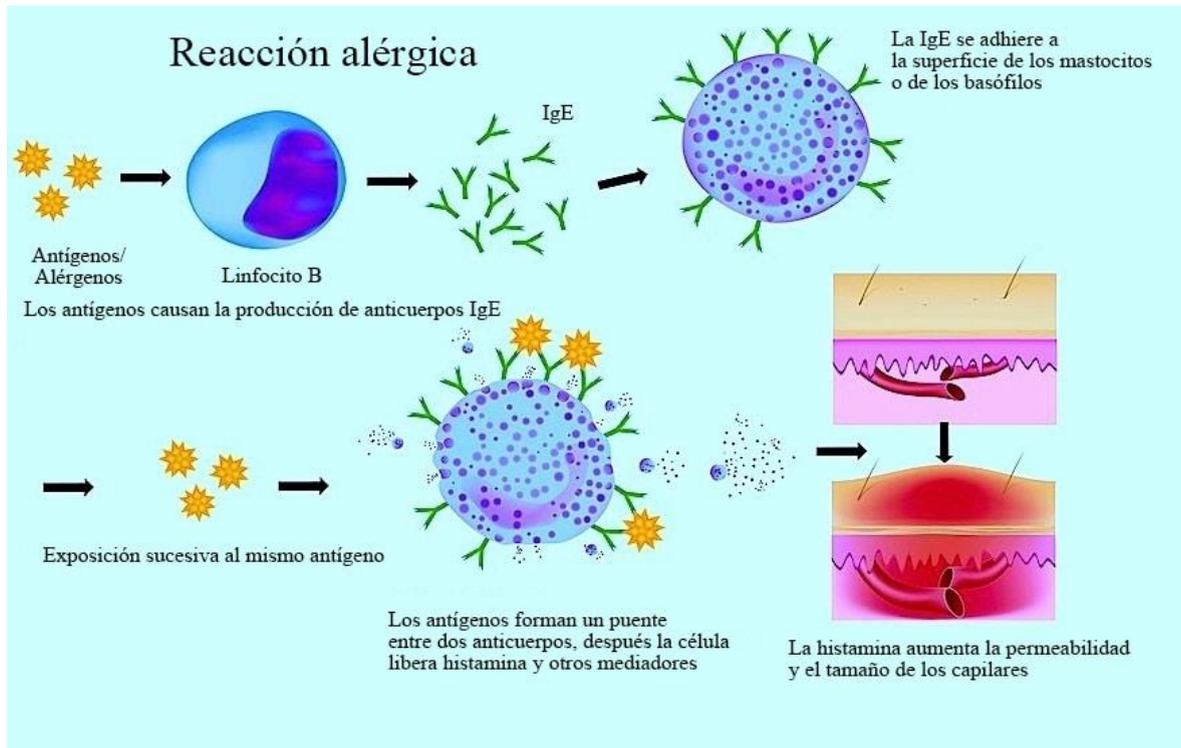
Las reacciones a la histamina son un mecanismo de defensa empleado por el sistema inmunitario para proteger al cuerpo de los alérgenos. Cuando el sistema inmunitario entra en contacto con un alérgeno, envía la histamina química. Las reacciones a la histamina pueden incluir hinchazón nasal, erupciones cutáneas y picazón en los ojos. La gravedad de

una reacción de histamina puede variar de leve a grave. Las reacciones alérgicas graves pueden requerir atención médica. (Spiegato, s.f.)

Cuando una sustancia extraña o alérgeno ingresa al cuerpo, el sistema inmunitario desencadena la producción de inmunoglobulina E, también conocida como anticuerpo IgE. El anticuerpo se empareja con los glóbulos blancos en el torrente sanguíneo y se precipita hacia la sustancia extraña. Por ejemplo, si se inhala un alérgeno por la nariz, la IgE y los glóbulos blancos se precipitarán hacia la nariz.

Cuando la IgE y los glóbulos blancos alcanzan el alérgeno, los mastocitos son alertados para producir histamina. La histamina causa síntomas de alergia como estornudos, ojos llorosos y erupciones cutáneas. Cuando se libera demasiada histamina o si el cuerpo es sensible a la histamina, podría producirse una reacción alérgica grave.





4.4.1 Cardiovascular

Uno de los efectos más comunes de la histamina en el cuerpo es la inflamación. Cuando se liberan histaminas en una parte particular del cuerpo, producen un aumento de la permeabilidad en los vasos sanguíneos circundantes. Esto resulta en un aumento en el flujo sanguíneo y las células inmunes, lo que conduce a la inflamación. Además, la exposición a la histamina desencadena la liberación de células de citocina, que viajan a los leucocitos circundantes y provocan un aumento de la hinchazón y la inflamación en la parte del cuerpo afectada.

Las histaminas son un tipo de proteína almacenada en el cuerpo que son responsables de la identificación y eliminación de alérgenos y otros cuerpos extraños. Por lo general, los efectos de la histamina funcionan de tres maneras. Primero, la histamina afecta la tasa de inflamación en el cuerpo, tanto a través del aumento de la permeabilidad de los vasos sanguíneos circundantes, como a través de la liberación de células de citoquina. La histamina también afecta comúnmente la cantidad y el tipo de producción de moco en el cuerpo.

- Reduce la PA en forma rápida e intensa.

- De corta duración, por que después de 30 seg – 1 min de la PA está en su valor original.
- Actúa sobre el musculo liso vascular. En particular sobre el musculo arteriolar. Que da lugar a Vasodilatación.
- Este efecto mediado por receptores H1 y H2 sobre todo H1.
- La respuesta compensadora es la taquicardia, la cual es compensadora.
- Libera catecolaminas en la medula suprarrenal. Entoces contribuye a la taquicardia (efecto indirecto).
- En las vénulas post capilares y a este nivel se produce un aumento de la permeabilidad haciendo que el plasma exude al espacio perivenoso que produce Edema. Es mediado por H1 y H2.

4.4.2 En musculo liso

En las vías respiratorias, la liberación de histamina puede ser peligrosa, ya que este compuesto también fuerza las contracciones del músculo liso. La vía aérea está hecha de músculo liso y puede contraerse e hincharse, lo que limita el suministro de aire a los pulmones. La liberación de histamina se asocia con ataques de asma, así como el cierre de las vías respiratorias en casos de alergias severas, donde exponerse a un alérgeno provoca una liberación generalizada de histamina y síntomas severos.

Los efectos de las reacciones graves a la histamina pueden incluir dificultad para respirar, respiración dificultosa o hinchazón. En un pequeño número de casos, las reacciones graves a la histamina pueden provocar anafilaxia o shock anafiláctico. El shock anafiláctico es una combinación de reacciones de histamina y restricción pulmonar. La presión arterial baja y la respiración se deteriora o puede volverse imposible.

El shock anafiláctico puede ser mortal si el tratamiento médico no se administra en poco tiempo. El tratamiento para una reacción grave a la histamina, como el shock anafiláctico, puede incluir inyecciones de epinefrina autoadministradas. Las inyecciones de epinefrina requieren una receta médica. No todas las reacciones a la histamina requerirán atención

médica; en muchos casos, los medicamentos de venta libre o la evitación pueden ser suficientes para tratar los síntomas leves.

4.4.3 Glandula exocrina

La histamina también afecta comúnmente la cantidad y el tipo de producción de moco en el cuerpo.

En el cuerpo, hay dos tipos separados de receptores de histamina, comúnmente conocidos como receptores H1 y H2. Durante la activación del receptor H1, se produce un aumento en la producción de moco en un intento de atrapar el alérgeno que está causando la liberación de histamina. Por el contrario, durante la activación de H2, se produce un aumento en el grosor del moco producido por el cuerpo. El cuerpo está tratando de facilitar que los cuerpos extraños y los alérgenos queden atrapados en la mucosidad y excretados.

Medula suprarrenal: activa en la liberación de catecolaminas, especialmente de noradrenalina.

4.4.4 Aparato digestivo

- Uno de los agentes que más produce liberación de HCl y pepsina es la histamina.
- El vago (simpático libera ACh, la gastrina también aumenta la secreción gástrica, y la propia histamina también libera HCl.
- Pero parece que el vago y la gastrina liberan HCl por su liberación previa de histamina.
- La gastrina no estimula directamente a la célula parietal, sino que primero hace liberar la histamina y es la histamina la que finalmente aumenta la producción de ácido. Por los receptores H2. El aumento en la secreción gástrica que es tanto de HCl, pepsina y factor intrínseco, es mediado por receptores H2.

4.4.5 Terminaciones nerviosas

La histamina también es activa en el sistema nervioso central, incluso en el cerebro, donde puede inhibir o interrumpir los neurotransmisores y actúa como un neurotransmisor. La histamina desempeña un papel en el sueño y la mediación de las respuestas físicas al estrés y también puede realizar otras funciones en el cerebro.

Si la concentración de histamina es baja habrá prurito o escozor y si la concentración es elevada provoca dolor acompañado de prurito.

La histamina es uno de los mediadores del dolor junto con la bradicinina, sustancia P, las prostaglandinas y con otros autacoides que se liberan.

Cuadro 54-1. Efectos de la histamina sobre sus receptores

Tipo de receptor	Órganos blanco	Reacción fisiológica/farmacológica	Agonistas específicos	Antagonistas específicos
H ₁	Músculo liso: – Vasos sanguíneos – Bronquios e intestino Glándulas lagrimales, salivales, bronquiales, pancreáticas e intestinales	Vasodilatación, edema Contracción Hipersecreción; causan parte de las manifestaciones alérgicas	Histamina 2-metilhistamina	Pirilamina, metiramina, los antihistamínicos clásicos (antagonistas H ₁)
H ₂	Células parietales en las glándulas gástricas Corazón Útero	Los receptores H ₂ están implicados en el proceso de secreción ácida del estómago por ser mediadores de la acción de la gastrina sobre las células parietales productoras de HCl (hipersecreción), la regulación del sistema inmunitario y la retroalimentación negativa de la secreción de histamina Efecto cronotrópico e inotrópico positivo	Betazol, 4-metilhistamina	Cimetidina, ranitidina (antagonistas H ₂)
H ₁ y H ₂	Capilares sanguíneos SNC	Vasodilatación, aumento de permeabilidad, hipotensión Respuestas de comportamiento	Histamina	Antagonistas H ₁ y H ₂
H ₃	SNC Bronquios Vías GI	Sedación Broncodilatación Regulan las contracciones y la secreción gástrica inducida por H ₁	(R)- α -metilhistamina e imetit	Tioperamida Clobenpropit

4.5 Receptores de Histamina

Las acciones de la histamina son mediadas por su unión a uno de sus cuatro subtipos de receptores: H1, H2, H3 Y H4. Los cuatro subtipos son receptores a la proteína G con site dominios transmembrana y todas muestras actividad constitutiva independiente de la unión agonista.

Las isoformas de receptores difieren en sus niveles de expresión, vías de segundos mensajeros y distribución de tejidos.

4.5.1 Receptor H1

Los receptores H1 se encuentran en el músculo liso bronquial, tracto gastrointestinal, nervioso y linfático de la piel, sistema de conducción del corazón en el cerebro.

Son expresados principalmente en las células del endotelio vascular y del musculo liso.

Median las reacciones inflamatorias y alérgicas.

También son expresados en las neuronas postsinápticas en el núcleo tuberomemilar del hipotálamo, la corteza cerebral y el sistema límbico.

Constricción del músculo liso bronquial y vascular.

Activación de los nervios aferentes vagales de las vías aéreas y de los receptores de la tos.

Función central en los trastornos alérgicos inmediatos.

4.5.2 Receptor H2

La principal, función es mediar la secreción acida gástrica.

Los receptores H₂ están presentes en la mucosa gástrica, útero y cerebro.

Es expresado en las células parietales de la mucosa gástrica, donde la histamina actúa en forma sinérgica con la gastrina y acetilcolina para regular la secreción de ácido.

También son expresados en las células del músculo cardíaco, en algunas células inmunes y algunas neuronas postsinápticas del SNC.

En las células parietales activan la cascada de proteína G, dependiente del AMPc.

Regulación de la secreción de ácido gástrico.

Aumento de la permeabilidad vascular y control por retroalimentación de la liberación de histamina.

4.6 Receptor H₃ y H₄

H₃

- Los receptores H₃ parecen estar presentes en las terminaciones nerviosas histaminérgicas.
- Se localizan sobre todo en las neuronas presinápticas de diferentes regiones del SCN.
- Parece funcionar como autorreceptores y heterorreceptores, lo cual limita la síntesis y liberación de histamina y otros neurotransmisores que incluyen la dopamina, GABA y serotonina.
- Esta compleja interacción entre la histamina y varios sistemas de neurotransmisores contribuye a los amplios efectos de la histamina sobre el SNC: Vigilia, apetito y memoria.
- Intervienen en el control por retroalimentación de la síntesis y liberación de histamina.

H4

- La presencia del receptor H4 en los diferentes tejidos y células se encuentra influenciado por la IL-6 y FNT.
- Posiblemente el propio receptor participe en los procesos inflamatorios y alérgicos.
- Se localiza ante todo en las células de origen hematopoyético, en especial mastocitos, eosinófilos, células dentríticas y basófilos.
- Comparten 40 % de homología con los H3 y unen muchos agonistas de este mismo receptor, aunque con menor afinidad.
- Se piensa que juega un papel importante en la inflamación: la actividad del receptor media la producción de leucotrieno B4 inducida por histamina, regulación al alza de moléculas de adhesión y quimiotaxis de mastocitos, eosinófilos y células dentríticas.
- Pareen jugar un papel importante en el prurito y dolor.

Hasta el momento no existen antagonistas de los receptores H# y H4 para uso clínico, sin embargo, dentro del campo de estudio de estos receptores se ha descubierto que participan, respectivamente en la regulación de la neurotransmisión y el proceso inflamatorios.

4.7 Mecanismos de acción

Es sabido que la histamina ejerce su efecto directamente sobre la glándula exocrina o el músculo liso, independiente de la inervación. 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 cardíaca. 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.

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 proteínacinas 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⁺⁺.

4.8 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 1^a 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):

4.9 Efecto farmacológico

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 vasoreceptores 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.

Especie	Arteriolas pulmonares	Musculo liso bronquial	Musculo liso uterino	Presión arterial
Hombre	+/-	++	+	-
Perro	+	++	+	-
Gato	+	+	+	+/-
Rata	+/-	+	+	+
Conejo	++	+	+	+
Cuyo	+/-	+++	+	+

+ - contracción o presión alta
 -relajación o presión baja
 + - efecto 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.

4.10 antihistamínicos H₁

Los antihistamínicos o bloqueadores de tipo H₁ se dividen en dos generaciones, las primeras generaciones tienen una molécula de etilamina y un grupo de amino terciario, unido generalmente por una cadena de dos o tres carbonos con dos sustituyentes aromáticos AR₁ AR₂ el tipo de átomo que los liga se ha utilizado para caracterizar a estos compuestos.

El efecto sedante y a veces estimulante o depresor que indican los antagonistas H₁ de la primera generación se deben a que se unen a receptores en el SNC los derivados de etilamina y etilendinamina tiene un efecto anticolinérgico mayor a los otros antihistamínicos con los efectos colaterales correspondientes. Son conocidos sus efectos antieméticos y contra el vértigo, aunque son menos eficaces que los fenotiazínicos, también pueden disminuir las secreciones de las glándulas con innervación colinérgica como la del aparato respiratorio.

Mucho antihistamínico de segunda generación tiene diferencias estructurales respecto a los de la primera generación debido a estas diferencias aumenta la polaridad del fármaco y disminuye su capacidad de cruzar barreras, a mayor liposolubilidad mayor efecto a nivel SNC de tal suerte que aztemizol cetiricina loratadina y terfeninadina, segunda generación no tiene efecto a nivel central, pues no logran atravesar la barrera hematoencefálica. Esta es una ventaja ya que así así disminuyen efectos colaterales como la sedación. Entre los efectos de los antihistamínicos H₁, de a segunda generación se encuentra menor infiltración de eosinófilos en el sitio de activación de las células cebadas.

Farmacocinética:

Los antihistamínicos se absorben bien después de su administración por VO en los animales mono gástricos, en los rumiantes, su aplicación debe ser siempre muy lentamente, ya que suelen observarse signos de estimulación nerviosa y trastornos cardiovasculares sobre todo en gatos y caballos.

Los antihistamínicos se absorben muy poco si se aplican en i se aplican sobre la piel intacta, se distribuyen ampliamente en el organismo y se encuentran concentraciones significativas en pulmón, bazo riñón, cerebro, musculo y piel. Casi en su totalidad de la dosis administrada sufre biotransformación que se lleva a cabo sobre todo el sistema microsomicos hepático, aunque también puede efectuarse en pulmón y riñón. Los antihistamínicos se eliminan principalmente por orina, donde aparecen como metabolitos que e n su mayoría se excretan en 24 horas, si bien puede quedar trazas en orina por cuatro a siete días.

Mecanismo de 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, 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. TOXICIDAD La mayoría de los efectos colaterales de los antiH1 se deben a sobredosis, o por la administración IV rápida (o incluso lenta, como en el caballo) a dosis terapéuticas son virtualmente atóxicos, excepto por IV. Los efectos indeseables más comunes son los detectados en el SNC y pueden ser sedación o excitación. En el primer caso habrá lentitud de reacciones, somnolencias e incluso somnolencia e incluso desorientación. Con la clorfeniramina, la ciprogeptadina, la difenhidramina o la trimepricina se observa sedación marcada, mientras que con la hidroxicina la sedación es moderada y con la terfenadina casi nula. En casos de sobredosis se presenta ataxia, atetosis, convulsiones con pupilas midriáticas y fijas.

En particular en gatos la difenhidramina, la hidroxicina y la clemastina provoca mucha excitación; en consecuencia no se les recomienda para esta especie. En casos de toxicidad, es útil la administración de un barbitúrico de acción ultracorta o un sedante con objeto de controlar la fase convulsiva. Debe tomarse en cuenta, sin embargo, que los barbitúricos o los fenotiacínicos administrados conjuntamente con los antihistamínicos inducen depresión severa del SNC, es recomendable usar dosis mínimas y a efecto. En bovinos también se ha descrito nerviosismo o excitación, temblor muscular, salivación, opacidad temporal del ojo, mugidos, ruidos al masticar. En ocasiones se han detectado trastornos gastrointestinales, sobre todo cuando los anti H1 se administran PO durante mucho tiempo. Las manifestaciones son: Anorexia, vomito, malestar epigástrico y constipación o diarrea.

En perros se han presentado con el uso de antiH1: sedación, anorexia, prurito, diarrea, vomito, queratoconjuntivitis seca y seborrea seca. Debe discontinuarse la medicación. En perros con hipertrofia prostática, los antihistamínicos pueden dificultar la micción e incluso impedir la micción con consecuencias graves si el veterinario no detecta este problema. Por tal motivo, en estos pacientes los beneficios pueden ser tan escasos que no justifiquen los efectos colaterales inducidos por estos agentes. Tampoco se recomienda el uso de antiH1 en pacientes con glaucoma o con cierto tipo de alteraciones del SNC, como la epilepsia. La

excepción sería la difenhidramina que se a utilizado con éxito para controlar afecciones con signos extrapiramidales en caballos y en perros. (ARROYO, 2020)

4.11 antihistamínicos h2

En cuanto a los antihistamínicos de tipo 2 la burimamina y la metiamida fueron los dos primeros antagonistas H₂, sintetizados y no se utilizan en clínica ya que la primera no se absorbe por VO y la segunda causa agranulocitosis. Sin embargo, existen en la actualidad tres compuestos con pocos efectos indeseables y de gran potencia cimetidina, ranitidina y famotidina.

Ejercen sus acciones farmacológicas por medio de un atomismo competitivo con la histamina por los receptores 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

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. Interfieren en la secreción gástrica de HCL debido a que tienen receptores en las células parietales, relajan el musculo y vasodilatan el lecho capilar.

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 vagamente), 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.

Cimetidina

La cimetidina ha sido el primer bloqueante H₂ útil para utilización clínica. En 1977 la Food and Drug Administration (FDA) de los EEUU aprobó el uso de cimetidina para el tratamiento de la úlcera duodenal, síndrome de Zollinger-Ellison, y otros estados hipersecretorios gástricos, numerosas publicaciones describen la química, farmacología, eficacia, y seguridad de estas drogas en humanos.

La cimetidina es rápidamente absorbida con una concentración sérica pico a los 45-90 minutos después de la administración oral. La absorción oral aparece lineal sobre una dosis promedio de 200-800 mg. La biodisponibilidad de la droga es del 60%, la cual no parece estar influenciada por la co-administración de alimentos. Los alimentos pueden retardar el tiempo del pico de la concentración máxima. La administración conjunta con antiácidos puede interferir con la absorción de cimetidina, mientras que la administración conjunta con sucralfato no interfiere. La absorción por vía intramuscular es rápida y completa (90-100%), con una concentración plasmática máxima a los 15 minutos de la administración. El 20% aproximadamente de cimetidina se enlaza a proteínas plasmáticas. La cimetidina cruza la placenta y puede haber concentraciones su farmacológicas en la leche materna.

Ranitidina A diferencia de la cimetidina la ranitidina contiene una molécula amino metal furano en lugar de un anillo imidazol. Esta desviación de la estructura del anillo imidazol permite una droga con gran potencia y larga duración de acción. Además, la efectividad farmacológica de la ranitidina demostró que no era necesaria la estructura imidazólica para el reconocimiento y enlace al receptor H₂ de la histamina, y que la pérdida de este tipo de anillo más bien disminuye el tipo y la incidencia de reacciones adversas.

La biodisponibilidad de la ranitidina puede ser variable entre 39 y 86 % con un promedio de 50%. Las concentraciones séricas de ranitidina son lineales con un rango de 50-400 mg de dosis. Un segundo pico de concentración sérica fue hallado por algunos investigadores.

Este carácter bifásico de la curva de concentración sérica ha sido descrito para la cimetidina. Este llamado doble pico de concentración. La absorción oral de ranitidina puede estar disminuida si se administra conjuntamente con antiácidos y existen datos conflictivos con respecto a la interacción con sucralfato. Si el sucralfato interfiere con la absorción el efecto es de significancia clínica limitada.

La administración de propantelina con ranitidina retarda la máxima concentración de ranitidina y el tiempo de máxima concentración por una probable disminución en el vaciamiento gástrico. Estos efectos son de poca significación clínica. La absorción de la ranitidina después de la inyección intramuscular es virtualmente completa (90-100%). La unión a proteínas plasmáticas es del 15%, en forma similar a cimetidina la ranitidina se excreta por la leche materna en concentraciones su farmacológicas. Gran parte de una dosis (70%) es eliminada sin cambios por la orina. El principal metabolito presente en la orina es el N-óxido, que constituye aproximadamente el 4% de la dosis. Otros metabolitos incluyen el S-óxido y dimetil ranitidina, aproximadamente 1% de cada uno con respecto a la dosis administrada. El resto de la droga es eliminado por heces con posibilidad de recirculación enterohepática.

Usos de los Antihistaminicos

Antihistaminico H1

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, mioglobinuria o azoturia paroxística en caballos. También, han demostrado buena efectividad

Los efectos más útiles de los H1 son los que ejercen sobre el músculo liso principalmente la inhibición de la contracción muscular en las vías GI y el antagonismo del efecto broncocotricter, disminuyen la permeabilidad capilar, por lo cual reducen la formación de edema y alivian la urticaria.

El tratamiento con antihistamínicos H1 es solo sintomático ya que no ataca a los factores que desencadenan la liberación de la histamina si no que solo la antagonizan, es necesario tratar la causa primaria que estimula la liberación de histamina de lo contrario esta seguirá secretándose. Se debe mantener la administración de los antihistamínicos hasta que se elimine el o los agentes etiológicos.

Estos compuestos son útiles para la terapéutica de ciertas reacciones alérgicas, los antihistamínicos se administran en la retención placentaria para prevenir los problemas asociados con la liberación de histamina, como la metritis, en la laminitis, en vacas, pero no en caballos, en la medida tóxica aguda en yeguas.

Antihistaminico H2

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.

BIBLIOGRAFIA

Ramsey, I. 2017. *Vademécum farmacológico para perros y gatos, 9na. Edición, parte A*. España: Lexus editores.

Sumano, H. y Ocampo L. 2006. *Farmacología veterinaria 3ra edición*. México: McGraw-Hill interamericana editores, S.A de C.V.

Sumano, H, Ocampo L, y Gutiérrez L. 2015, *Farmacología Veterinaria. 4ª edición*. México Diseños e Impresiones Aranda S. A. de C. V.