



LIBRO

NOMBRE DE LA MATERIA FARMACOLOGIA
VETERINARIA II

*LICENCIATURA MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA
CUATRIMESTRE 4°*

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:

Los alumnos conocerán las diversidades de los fármacos y su aplicación en la clínica diaria, de acuerdo a las características de los medicamentos y sus presentaciones.

Tabla de contenido

UNIDAD I. ANTIHISTAMINICOS

1.1 La histamina o β -aminoetilimidazol	9
1.2 Factores físicos que liberan la Histamina (alergias)	11
1.3 Factores físicos que liberan la Histamina (alergias)	12
1.4 Efecto farmacológico	13
1.4.1 Cardiovascular	15
1.4.2 En musculo liso	16
1.4.3 Glándula exocrina	17
1.4.4 Aparato Digestivo	17
1.4.5 Terminaciones nerviosas	18
1.5 Receptores de Histamina	19
1.6 Receptore H1	19
1.6.1 Receptor H2	19
1.6.2 Receptor H3 y H4	20
1.7 Mecanismos de acción	21
1.8 Antihistaminicos	22
1.9 Efecto Farmacológico	23
1.10 Antihistaminico H1	24
1.11 Antihistaminico H2	27
1.12 Uso de los Antihistaminicos	29

UNIDAD II DIURETICOS 31

2.1 Concepto	31
2.2 Fisiología del Riñon	32
2.3 Criterios para la aplicación clínica de los diureticos	34
2.4 Clasificación de los diuréticos	35
2.5 Inhibidores de la anhidrasa carbonica.....	37
2.6 Diureticos de asa de Henle	41
2.7 Diuréticos de tubulos contorneados distal.....	42
2.8 Antiduréticos favorece a la absorción de agua.....	43
2.9 Diureticos ahorradores de potasio	44
2.10 Diureticos que actúan sobre el glomerúlo y túbulo colector (osmóticos)	46

2.11	Bloqueadores de canales transportadores de Na ⁺	47
------	--	----

UNIDAD III FARMACOS DEL APARATO DIGESTIVO50

3.1	Trastornos del apetito y estimulantes del apetito	51
3.2	Antiacidos y protectores de mucosa	56
3.3	Fisiología del Vómito	60
3.4	Antieméticos	63
3.5	Demulcentes y Carmintivos	66
3.6	Laxantes	68
3.7	Diarreas	70
3.8	Antidiarreicos	73
3.9	Protectores Hepáticos.....	75
3.10	Meteorismo, espasmos gastrointestinales y Antiespasmódicos	77
3.11	Farmacos que influyen en el equilibrio de líquidos y electrolitos	79
3.12	Dinámica de los líquidos corporales	81
3.13	Principios básicos de la terapia con fluidos y electrolitos	82
3.14	Tipos de soluciones e indicaciones	84
3.15	Calculo de fluidos diario	88

UNIDAD IV FARMACOS DE APARATO RESPIRATORIO E INMUNOTERAPIA..... 94

4.1	Gases terapéuticos. broncodilatadores	94
4.2	Clasificación broncodilatadores.....	95
4.3	Antitusígenos	96
4.4	Mucolíticos y expectorantes	99
4.5	Analépticos respiratorios.....	101
4.6	Farmacos que bloquean sinapsis inhibitorias Estricnina	103
4.7	Fármacos de acción estimulante general del SNC	104
4.8	Inmunoestimulantes	107
4.9	Inmunosupresores	108
4.10	Medicamentos que interfieren en la acción antígeno-receptor	109
4.11	Medicamentos que interfieren en la transmisión de estímulo al núcleo celular ...	110

UNIDAD I. ANTIHISTAMINICOS

1.1. LA HISTAMINA O B-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.

1.2. 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.

1.3. 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.

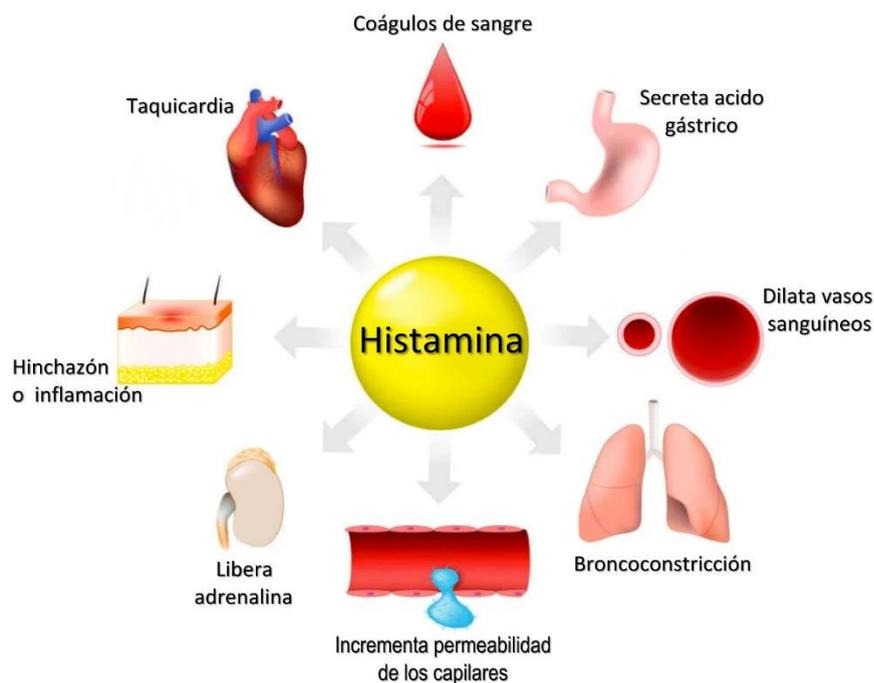
1.4. EFECTO FARMACOLÓGICO

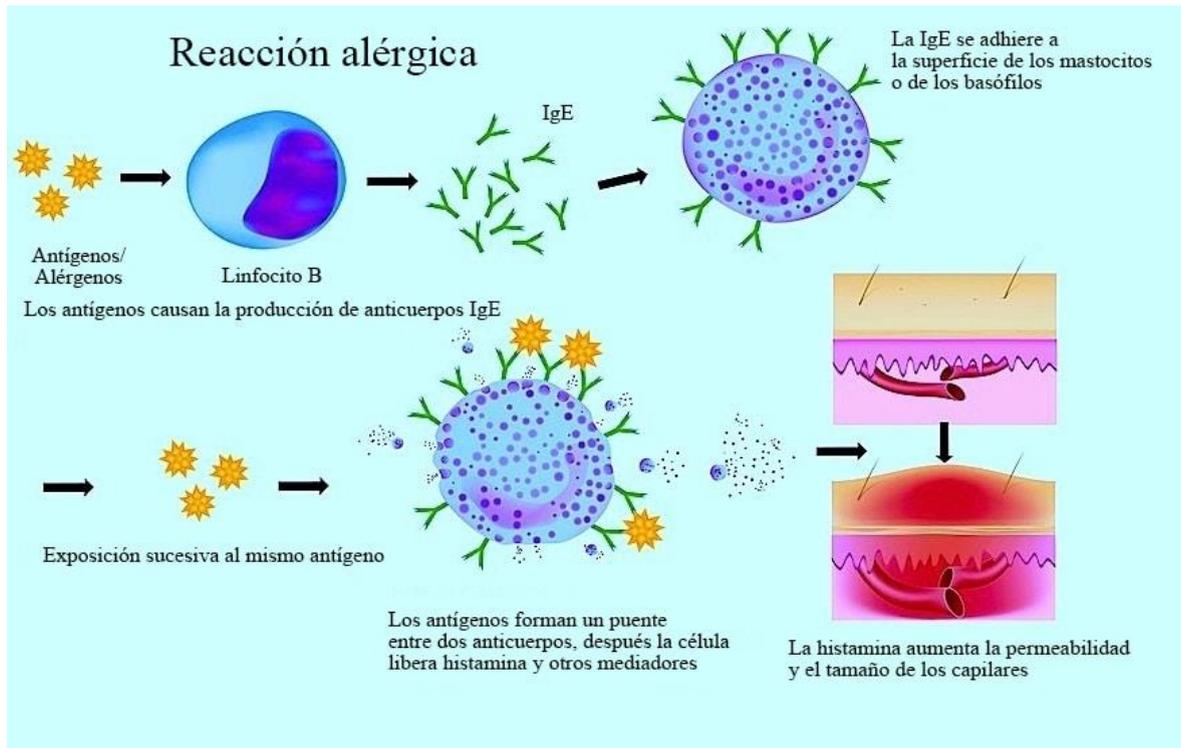
Las reacciones a la histamina son un mecanismo de defensa empleado por el sistema inmunitario para proteger al cuerpo de los alérgenos. Cuando el sistema inmunitario entra en contacto con un alérgeno, envía la histamina química. Las reacciones a la histamina pueden incluir hinchazón nasal, erupciones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





1.4.1. 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.

1.4.2. 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.

1.4.3. 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.

1.4.4. 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.

I.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

1.5. 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.

1.6. 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.

1.6.1. 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.

1.6.2. 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.

1.7 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⁺⁺.

1.8 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):

1.9 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.

1.10 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 inervación 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)

1.11 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.

1.12. 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.

UNIDAD II. DIURETICOS

2.1. CONCEPTO

Los diuréticos son fármacos que estimulan la excreción renal de agua y electrolitos a través de la orina como consecuencia de su acción perturbadora sobre el transporte iónico a lo largo de la nefrona. Los diuréticos, son los agentes farmacológicos más importantes que actúan directamente en el riñón, ellos afectan el control de la tonicidad, la regulación del equilibrio ácido-base, el balance del potasio, la perfusión renal y el efecto de las hormonas sobre el riñón.

La historia de los diuréticos surge en Viena, en el año 1919, cuando un estudiante de Medicina, constató el poder de excreción hídrica que tuvo la inyección mercurial, en pacientes con sífilis. Desde ese momento, estos fármacos constituyeron la base de elección para tratamiento de edemas (Linares Casas, 2015).

En la década del cincuenta, se daba la aparición de los diuréticos actuales, cuando un grupo de investigadores sintetizaron la clorotiazida, lo cual revolucionó el tratamiento de edema cardíaco e hipertensión arterial. A finales de esta década, surge en Alemania la síntesis de la Furosemida, la cual resulta como referente dentro de la familia de Diuréticos. Para su desarrollo, se tomó como punto de partida la estructura de los derivados sulfamídicos, con el objetivo de desarrollar un diurético con menos efectos colaterales que las tiazidas.

A finales de los años sesenta, es introducida en Medicina Veterinaria, mostrándose útil en emergencias cardiológicas (Kittleson y Kienle, 2000; Linares Casas, 2015).

Este grupo de fármacos tiene como principal objetivo, el aumento de la diuresis y la natriuresis, modificando el transporte iónico a través de la nefrona, estimulando la excreción renal de agua y electrolitos, especialmente sodio, a través de la orina. La excreción de este último, se da de forma limitada en el tiempo, ya que resulta 25 compensada por mecanismos homeostáticos, entre los que el Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona, es el más importante (Morales- Olivas, 2013).

El transporte de sodio a través de la membrana celular, se da por el intercambio de éste por un protón, gracias a la acción de una proteína transportadora. Posteriormente, una bomba de sodio, libera a este hacia la sangre y espacio intersticial. En el túbulo proximal, se encuentra una enzima capaz de catalizar la reacción del dióxido de carbono y el agua, formando ácido carbónico.

Los diuréticos que actúan inhibiendo esta enzima, ejercen su acción sobre el túbulo proximal, consiguiendo solamente del 3 al 5% de la excreción de sodio, por tanto, no son el grupo más utilizado. En forma contraria, a nivel del Asa de Henle, donde actúan los diuréticos de asa, se alcanza la excreción del sodio filtrado, en un 15 a 20%, por lo que resultan más efectivos en su uso. Además, sobre la región proximal del túbulo distal (prolongación del asa gruesa de Henle) se haya un cotransportador cloro/sodio, el cual es inhibido por la acción de los diuréticos tiazídicos (Kittleson y Kienle, 2000).

2.2. FISIOLÓGÍA DEL RIÑÓN

El glomérulo renal normal produce un filtrado que contiene un número de componentes fisiológicos esenciales, así como metabolitos y sustancias de desecho. Las sustancias esenciales tales como los electrolitos (iones Na^+ - K^+ - Cl^- - HPO_4 y HCO_3) y la glucosa son selectivamente reabsorbidos a través de las circunvoluciones del túbulo proximal, el asa de Henle y el túbulo distal, además de los túbulos colectores. La orina que llega a la pelvis renal contiene sólo el exceso de electrolitos, excepcionalmente pequeñas cantidades de sustancias esenciales no electrolíticas tales como glucosa y productos de desecho como la urea, el ácido úrico y la creatinina.

Del 98% del agua que pasa a la cápsula de Bowman una parte considerable es reabsorbida bajo la influencia de la hormona antidiurética en el proceso de concentración final subsecuente al fluido proveniente del asa de Henle. Durante el pasaje tubular la reabsorción de los iones sodio y bicarbonato en conjunto con el pasaje de iones hidrógeno desde la célula al lumen del túbulo toman parte en la formación de fosfato monosódico que provee un medio de rectificación de ácidos durante el metabolismo normal.

Los iones hidrógenos son utilizados para la reconstrucción del ácido carbónico mediante el CO₂ metabólico y el agua reabsorbida bajo la influencia de la anhidrasa carbónica. Este ácido carbónico ionizado en hidrógenos y bicarbonatos entran al lumen tubular y al plasma respectivamente. El agua de solución acompaña este intercambio iónico. De este modo cualquier sustancia que incremente la excreción de electrolitos y fluidos o de alguna manera disminuya la reabsorción, dará como resultado un incremento en el volumen de orina. En resumen, en el túbulo contorneado proximal se reabsorbe cerca del 70 al 80% del filtrado glomerular. El sodio es reabsorbido por un proceso activo y el agua sigue pasivamente; el resultado es que el líquido tubular se conserva isosmótico con el plasma.

La localización del mecanismo de la bomba de sodio puede ser a nivel del borde intersticial de las células. La reabsorción de cloruros parece ser pasiva, la reabsorción de potasio en el túbulo proximal probablemente sea activa. En la rama ascendente del asa de Henle el sodio y el cloruro son absorbidos sin agua. En los túbulos distales y túbulos colectores se reabsorbe aproximadamente el 7% del sodio filtrado, se secreta potasio y se acidifica la orina. Este es el lugar de acción de la hormona antidiurética y de la aldosterona. Figura Representación esquemática de la reabsorción de bicarbonato de sodio y la acidificación del ultra filtrado

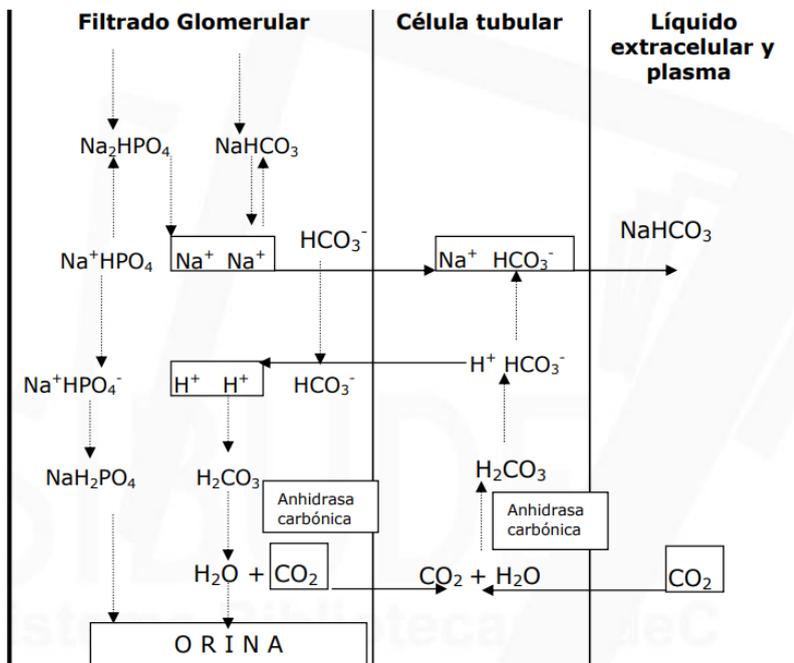


Fig 1: Representación esquemática de la reabsorción de bicarbonato de sodio y la acidificación del ultra filtrado.

2.3. CRITERIOS PARA LA APLICACIÓN CLÍNICA DE LOS DIURÉTICOS

Todos los diuréticos comparten un perfil de efectos adversos similar, incluyendo trastornos electrolíticos y acidobásicos, deshidratación y azoemia prerrenal y renal. El riesgo relativo de azoemia se incrementa cuando se usa un diurético junto con un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) y/o un AINE u otro potencial tóxico renal. Los diuréticos también pueden aumentar el riesgo de intoxicación por digoxina. Además, se puede desarrollar resistencia a los diuréticos con el tratamiento a largo plazo. Las alteraciones electrolíticas y acidobásicas más frecuentes son la hipopotasemia, la hiponatremia, la hipomagnesemia y la alcalosis metabólica. Estos efectos se potencian con el uso de más de un diurético (bloqueo secuencial de las nefronas), hiporexia/anorexia simultánea y el uso de dosis altas. Por lo general, los potenciales efectos adversos son más graves en los gatos que en los perros.

Numerosos factores determinan la respuesta al tratamiento con diuréticos. Estos incluyen la potencia del fármaco, la dosis administrada, la duración de acción del fármaco, la vía de administración, el flujo sanguíneo renal, la tasa de filtración glomerular y el funcionamiento de la nefrona. La concentración plasmática depende de la vía de administración (la administración IV producirá una concentración mayor que la administración oral) y de la dosis. La duración del efecto también determinará el efecto diurético total producido en un determinado periodo de tiempo.

Los animales con insuficiencia cardiaca congestiva pueden volverse refractarios a la furosemida debido a la disminución de la llegada del fármaco a la nefrona como resultado de la reducción del flujo sanguíneo renal o del estímulo hormonal para la retención de sodio y agua. Por lo tanto, las estrategias capaces de aumentar el flujo sanguíneo renal y/o la concentración plasmática pueden mejorar la resistencia a los diuréticos.

1. Los diuréticos se utilizan para remover el exceso de fluido extracelular (edema).
2. Algunas de las causas que condicionan la formación de edemas son las anotadas a continuación:

- Incremento de la presión a nivel capilar.
- Disminución de la presión osmótica en el plasma.
- Incremento de la aldosterona en el plasma.
- Insuficiencia renal crónica.
- Falla congestiva cardíaca.
- Enfermedad crónica hepática.
- Desórdenes de tipo endócrino.
- Deficiencia en proteína y otras causas nutricionales

3. Los diuréticos se usan en los siguientes casos:

- Falla congestiva cardíaca.
- Cirrosis.
- Para bajar el edema Pre y pos parto en yeguas y vacas.
- Reacciones alérgicas.
- En casos de traumas, manipulaciones quirúrgicas, fracturas y otros.
- Para reducir la presión intraocular.
- Para el tratamiento coadyuvante de la azoturia.
- Falla renal post operatoria.
- Uremia.
- Para la reducción de inflamación generalizada.
- Coadyuvante en el tratamiento de laminitis en caballos.

2.4. CLASIFICACION DE LOS DIURÉTICOS

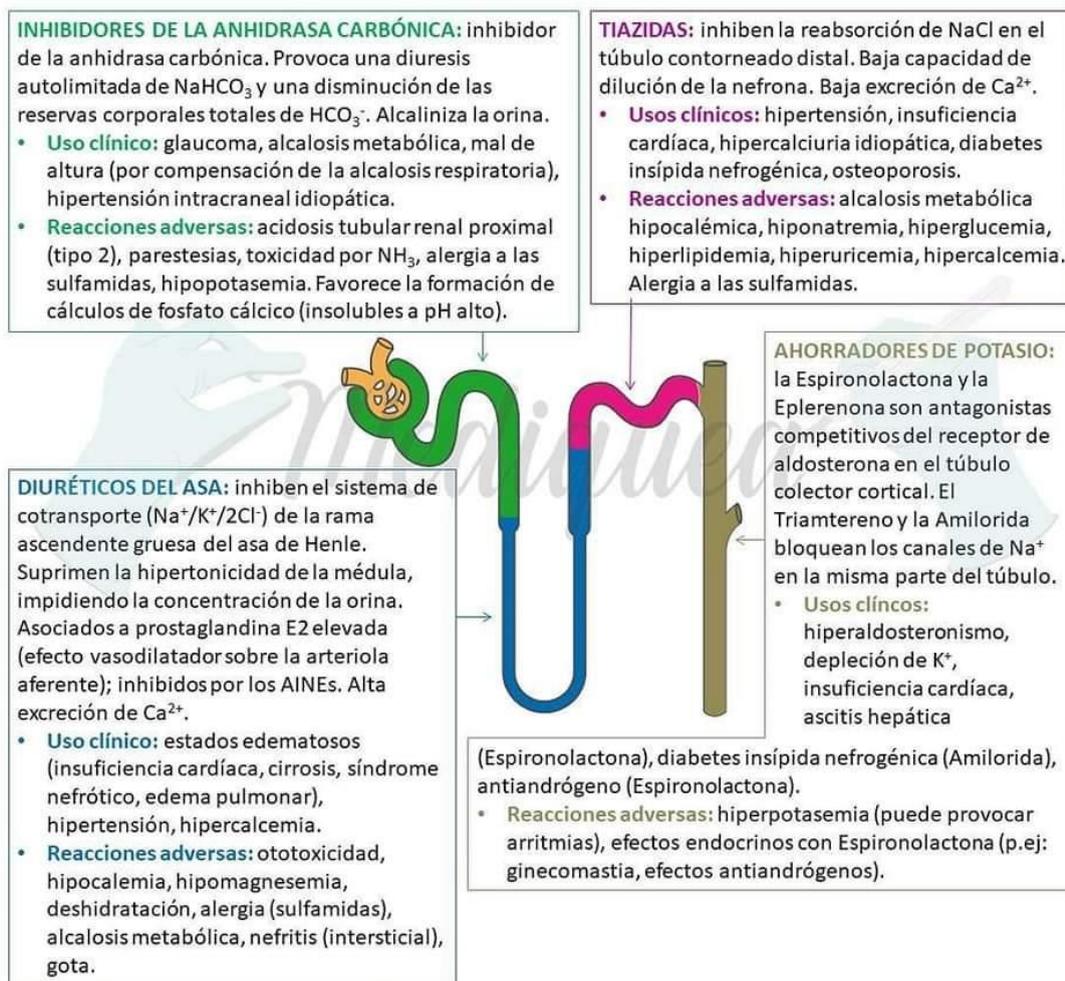
Los diuréticos se clasifican de la siguiente manera:

I. Los que actúan sobre el sistema cardiovascular. Drogas osmóticas. Inhibidores de la reabsorción de Sodio. Inhibidores de la hormona antidiurética (ADH Diuréticos. Los diuréticos se pueden clasificar de acuerdo a su estructura química, potencia, mecanismo de acción, etc. La clasificación que actualmente predomina es la que combina en lo posible la eficacia diurética, con el sitio de acción y la estructura química Tabla Principales grupos de fármacos utilizados como diuréticos.

1. Diuréticos osmóticos: - Manitol, urea, soluciones hipertónicas
2. Inhibidores de la anhidrasa carbónica: Acetazolamida Tiazidas: Clorotiazida Bendroflutiazida Hidroclorotiazida
3. Diuréticos de acción en el asa de Henle Furosemida Bumetanida, Torasemida-Acido etacrínico.
4. Diuréticos ahorradores de potasio. Antagonistas de la aldosterona. Espironolactona, Verospirona Bloqueadores de canales transportadores de Na⁺ - Amiloride - Triamtereno

@mediquea

ESQUEMA: DIURÉTICOS



2.5 INHIBIDORES DE LA ANHIDRASA CARBONICA:

La anhidrasa carbónica, es una importante enzima en lo que se refiere al transporte del ion hidrógeno desde la célula tubular hasta el lumen. Las drogas que inhiben la anhidrasa carbónica, bloquean la formación de ácido carbónico lo que se manifiesta en una pérdida de sodio que determina un arrastra de agua por aumento de la presión osmótica en el lumen de los túbulos renales, hay también eliminación de bicarbonato y de potasio, aumento del pH de la orina por la disminución en la eliminación del amonio (NH_4) y acidosis metabólica por la disminución de la reserva alcalina.

Administración y dosis: Se administran vía oral cada 24 horas y se eliminan por orina en el transcurso de 12-24 horas. Acetazolamida: 1 - 3 mg/Kg de peso. 0,1 mg/Kg PO cada 8 horas en pacientes pediátricos con hidrocefalia. En rumiantes y porcinos la dosis es 6–8 mg/Kg IV/IM/SC Etozolamida: 2-15 mg/Kg de peso. Metazolamida: Puede provocar sedación, depresión, excitación, etc. Para el tratamiento de glaucoma en caninos 2 - 5 mg/Kg PO cada 8 – 12 horas. En felinos, 3 - 4 mg/Kg PO cada 12 horas. Los gatos son más sensibles que los perros a este medicamento

Diclorfenamida: Se utiliza para el tratamiento médico del glaucoma. Está contraindicada en casos de insuficiencia hepática o renal, desequilibrio electrolítico. Caninos: 10 –12 mg/Kg PO cada 12 horas; 10 –15 mg/Kg 2 –3 veces al día; 2 –5 mg/Kg PO cada 8–12 horas. En felinos, 0,5–1,5 mg/Kg cada 8–12 horas. La anhidrasa carbónica está presente en muchos sitios de la nefrona siendo la localización predominante la membrana luminal del túbulo proximal, donde cataliza la deshidratación del H_2CO_3 , que es un paso crítico en la reabsorción proximal de bicarbonato. De este modo los inhibidores de la anhidrasa carbónica bloquean la reabsorción de bicarbonato de sodio, causando diuresis de esta sal y reducción de las reservas totales corporales de HCO_3^- . La sulfanilamida fue el primer fármaco usado para ensayar la posibilidad de que interfiriendo con el suministro de iones H^+ se puede inhibir la reabsorción de sodio. En pacientes edematosos la inhibición de la anhidrasa carbónica por la sulfanilamida resultó en diuresis de Na^+ , HCO_3^- y H_2O . Al año de este informe se introdujo la acetazolamida.

Sin embargo, la acción de la acetazolamida se limita por sí misma, porque después del uso crónico del inhibidor de la anhidrasa carbónica resulta una acidosis de magnitud suficiente que proporciona bastantes iones H^+ para estimular la reacción que lleva a la formación de H_2CO_3 sin la asistencia enzimática. Es deseable entonces un tratamiento de curso intermitente, lo que determina un aumento en la excreción de Na^+ , K^+ y HCO_3^- , el efecto sobre el cloro es mínimo pero la pérdida de K^+ puede ser grande. Usos clínicos. Glaucoma.

La inhibición de la anhidrasa carbónica (AC) disminuye la velocidad de formación acuoso, causando descenso de la presión intraocular. Alcalosis metabólica Mal de montaña. Al disminuir la formación de líquido cefalorraquídeo y reducir su pH mejora el estado funcional y disminuye los síntomas. Alcalinización urinaria. Para favorecer la eliminación de ácidos por la orina.

Toxicidad. Acidosis metabólica hiperclorémica Cálculos renales por fosfaturia e hipercalciuria

3. Tiazidas: Clorotiazida, Hidroclorotiazida, Bendrofluoazida Las tiazidas y derivados diuréticos son el resultado de una intensa investigación farmacológica de las sulfonamidas y sus derivados que actúan por inhibición de la anhidrasa carbónica. Durante estas investigaciones fueron sintetizadas disulfamidas que eran diuréticos, pero no en virtud de los efectos inhibidores sobre la anhidrasa carbónica. Mecanismo de acción: Las tiazidas actúan desde la superficie luminal de la célula epitelial en la porción inicial del túbulo contorneado distal donde se fijan selectivamente. Allí inhiben el cotransportador de Na^+/Cl^- , interfiriendo de esta manera la corriente iónica de Na^+ y de Cl^- , Acciones y usos: Luego de la administración por vía oral su absorción es rápida y completa. Se distribuyen en el líquido extracelular y no se concentran en ningún otro órgano o tejido que no sea el riñón. La excreción es rápida y se realiza por filtración glomerular y por secreción tubular. Aumentan de forma moderada la eliminación urinaria de Na^+ , Cl^- y H_2O elevándose la fracción de eliminación de Na^+ entre el 5 y 10%. Aumentan notablemente la excreción de K^+ porque al incrementar la concentración de Na^+ en el túbulo distal se produce un gradiente electroquímico producto de una disminución del potencial de la membrana

luminal favoreciendo el paso de K^+ desde la célula hacia el lumen. Eleva ligeramente la eliminación de HCO_3^- como consecuencia de la inhibición de la anhidrasa carbónica. A diferencia de los diuréticos de asa, reducen la eliminación de Ca^{2+} . En cambio, aumentan la eliminación de Mg^{2+} provocando hipomagnesemia tras la administración crónica.

Estos fármacos son activos hasta una hora después de la administración oral; pero la hidroclorotiazida y la Bendrofluoazida persisten por mucho más tiempo haciendo más simple la dosificación diaria. La mayor ventaja de este grupo de diuréticos aparte de su baja toxicidad es la duración de su eficacia. El efecto salurético también hace a estos fármacos estar indicados en el tratamiento del envenenamiento por sal. Derivados de las benzotiadiazina: Son compuestos derivados de la clorotiazida o de la hidroclorotiazida. Los mecanismos de acción de estos compuestos se sintetizan como siguen: 1. Inhiben la reabsorción tubular del sodio, cloruros y del agua. 2. Inhiben la anhidrasa carbónica. 3. Producen hipokalemia por incrementar la excreción del potasio. Estos diuréticos, tienen un efecto diabetógeno cuando los pacientes tienen cuadros subclínicos de diabetes mellitus. El uso de las tiazidas, puede agravar el cuadro de los pacientes con problemas de insuficiencia hepática y problemas renales. Administración y dosis: Clorotiazida: Debe utilizarse con precaución en pacientes anúricos o que reciben sulfonamidas. Después de la administración vía oral, se absorbe bien desde el tubo digestivo. La acción diurética se inicia a las 2-3 horas después de la administración. Se utiliza como hipotensor. La dosis recomendada es de 12 - 15 mg/Kg cada 12 horas. Para el tratamiento de diabetes insípida nefrogénica en caninos, 20 - 40 mg/Kg PO cada 12 horas, para el tratamiento de hipertensión sistémica, 20-40 mg/Kg PO cada 12-24 horas. Los felinos se tratan con dosis 20-40 mg/Kg PO cada 12 horas para tratamiento de diabetes insípida. Los bovinos adultos reciben dosis de 4 - 8 mg/Kg Po 1-2 veces por día.

Hidroclorotiazida: Es diez veces más potente que la clorotiazida. Se administra vía PO o IV en dosis de 1 mg/Kg cada 12 horas. Precaución en pacientes anúricos o que reciben sulfonamidas. Puede producir hipopotasemia, alcalosis hipoclorémica, especialmente cuando se presenta vómito, diarrea, nefropatías caluréticas, etc. Caninos: Para el tratamiento de diabetes insípida nefrogénica: 0,5 - 1,0 mg/Kg PO cada 12 horas; 2,5 - 5 mg/Kg PO cada 12 horas. Para el tratamiento de hipertensión sistémica, 2 mg/Kg PO cada

12 horas. Deben supervisarse los electrolitos séricos. Como diurético para insuficiencia cardíaca: en combinación con furosemida: 2 – 4 mg/Kg PO cada 12 horas.

En casos de hipoglucemia: 2–4 mg/Kg PO cada 12 horas. Felinos: Para el tratamiento de hipertensión sistémica, 1 mg/Kg PO cada 12 -24 horas. Como diurético para insuficiencia cardíaca: en combinación con furosemida: 1 – 2 mg/Kg PO cada 12 horas. Bovinos: Para el tratamiento de edema mamario: 125–250 mg/Kg IV/IM cada 12 horas. Flumetiazida: 12-15 mg/Kg PO cada 12 horas. Benzotiazida: 0,10-0,15 mg/kg po cada 12 horas. Hidroflumetiazida: 1,0 mg/kg po cada 12 horas. Metilclorotiazida: 0,10-0,15 mg/kg po cada 12 horas. Bendroflumetiazida: 0,15 mg/kg po cada 12 horas. Ciclotiazida: 0,10-0,15 mg/kg po cada 12 horas. Politiazida: 0,10-0,15 mg/Kg PO cada 12 horas.

Por vía endovenosa es excretada en pocas horas lo que hace repetirla 2 veces al día. Por vía intramuscular aún después de 48 horas se mantienen niveles adecuados. La excreción del fármaco al usar la vía oral, se produce después de un período prolongado de manera que una dosis diaria sería adecuada para todas las especies excepto la clorotiazida la cual debe administrarse 2 veces al día para obtener mejores resultados. Suplementos de K⁺ pueden ser necesarios si el tratamiento es muy prolongado. Toxicidad: Son notablemente atóxicas.

Dosis orales diarias de clorotiazida e hidroclorotiazida de 1.000 mg/kilo se han suministrado a perros durante meses sin producir efectos sobre la estructura y funcionalidad renal. La DL50 de las sales de sodio excede los 800 mg/Kg. Entre los efectos adversos más destacados están la hipokalemia, hiperuricemia e hipercalcemia. Contraindicaciones: Se debe evitar su uso en pacientes con cirrosis hepática Inhibidores de la reabsorción del sodio: Diureticos mercuriales: Estas drogas en la actualidad son poco utilizadas y su importancia reviste solo interés histórico. El mecanismo de acción de los diuréticos mercuriales es el siguiente: el mercurio penetra en las células que conforman el tubo proximal y se combinan con las enzimas sulfhídricas, encargadas de producir energía para el transporte activo del sodio, y las inactivan evitando de esta forma la reabsorción del sodio y otros iones. La aparición de más iones cloruro que de sodio implica la aparición de un problema de alcalosis metabólica. El resultado final de todo esto se muestra en un incremento de la excreción de

agua, sodio y cloruros. Los diuréticos mercuriales causan daño en los túbulos renales y puede provocar hipokalemia, hipocloremia, hiponatremia, daños renales, alergias, estomatitis etc. Administración y dosis: La mejor vía de administración es la intramuscular, asociando el mercurial con teofilina para evitar la irritación local y mejorar la absorción de los medicamentos. Los mercuriales se eliminan por orina y una pequeña parte por bilis y heces. Estos compuestos se administran por lo general a pequeños animales en las dosis siguientes por vía IM

2.6. DIURÉTICOS DE ASA DE HENLE.

Diuréticos de acción en el Asa de Henle: Furosemida, Bumetanida, Torasemida y ácido etacrínico. Se denomina así a un grupo de fármacos altamente potentes con una relación dosis respuesta relativamente excesiva y que incluye agentes tales como: furosemida y Torasemida. Estos compuestos son los diuréticos más potentes desarrollados. Ambos son no sólo más potentes que las tiazidas, sino que poseen además mayor eficacia. Estimulan la excreción de un porcentaje mayor de sal filtrada que los demás diuréticos. Este porcentaje es del orden de 20-30% en comparación con 10% para las tiazidas, es decir, ellos causan efectos diuréticos aún en pacientes que ya respondían máximamente a otros compuestos. Estos agentes tienen un rápido comienzo y una corta duración de efectos.

Mecanismo de acción: Los diuréticos de asa actúan sobre el cotransportador $\text{Na}^+ \text{K}^+ / 2\text{Cl}^-$ - ubicado en la membrana apical de las células del asa de Henle. Por lo tanto, la reabsorción que Na^+ , K^+ y Cl^- es inhibida. También, disminuyen la absorción de Ca^{2+} y Mg^{2+} . Es decir que el uso prolongado puede provocar hipocalcemia, hipomagnesemia e hipokalemia. Compuestos análogos:

Ácido etacrínico: Se utiliza en perros y gatos. La dosis es de 5 mg/Kg de peso PO. La sal sódica de este compuesto se utiliza para la administración endovenosa. Es un derivado del ácido antranílico.

Furosemida: Es un diurético del asa para el tratamiento de cardiomiopatía dilatada, edema pulmonar, edema mamario, nefropatía hipercalcémica, uremia. Previene o reduce la hemorragia pulmonar debida al esfuerzo en caballos. Debe evitarse en pacientes anúricos. Caninos y felinos: o Como diurético general, 2,2 – 4,4 mg/Kg IV/IM cada 12 horas. En felinos la dosis debe ser inferior. o En casos de edema cardiogénico o pulmonar, 0,5–2 mg/Kg PO. En casos de edema pulmonar pronunciado: En canes, 7,7 mg/Kg IV/IM cada 1 –2 horas hasta que mejore la frecuencia respiratoria. Los felinos pueden recibir 4,4 mg/Kg. o En perros y gatos la dosis PO o parenteral es de 4-5 mg/Kg de peso pudiéndose elevar la misma a 10 mg/Kg cada 6-8 horas. Se aplica también en caballos en dosis de 1,5-3 mg/Kg de peso.

Tanto la furosemida como el ácido etacrínico causan pérdida de K⁺ y perturban la tolerancia para la glucosa. La pérdida de K⁺ aumenta mucho en presencia de una mayor secreción de aldosterona. En estas circunstancias, los diuréticos que retienen K⁺, como el triamterene o la Espironolactona, son complementos útiles de la terapéutica con furosemida o ácido etacrínico.

Los mayores peligros que acompañan el empleo de la furosemida o el ácido etacrínico son la diuresis excesiva con colapso circulatorio y la hipopotasemia. Indicaciones Edema agudo del pulmón Insuficiencia cardíaca crónica Síndrome nefrótico Insuficiencia renal En hipertensión con deterioro renal En el tratamiento agudo de la hipercalcemia. Presentación: Furosemida tabletas 40 mg Ácido etacrínico tabletas 25 a 50 mg Dosis de furosemida: Equinos: 0,5 mg/ kg. Bovinos: 0,5 - 1 mg/ kg cada 12 a 24 horas. Perros: 1-5 mg/ kg

2.7 DIURÉTICOS DE TÚBULOS CONTORNEADOS DISTAL.

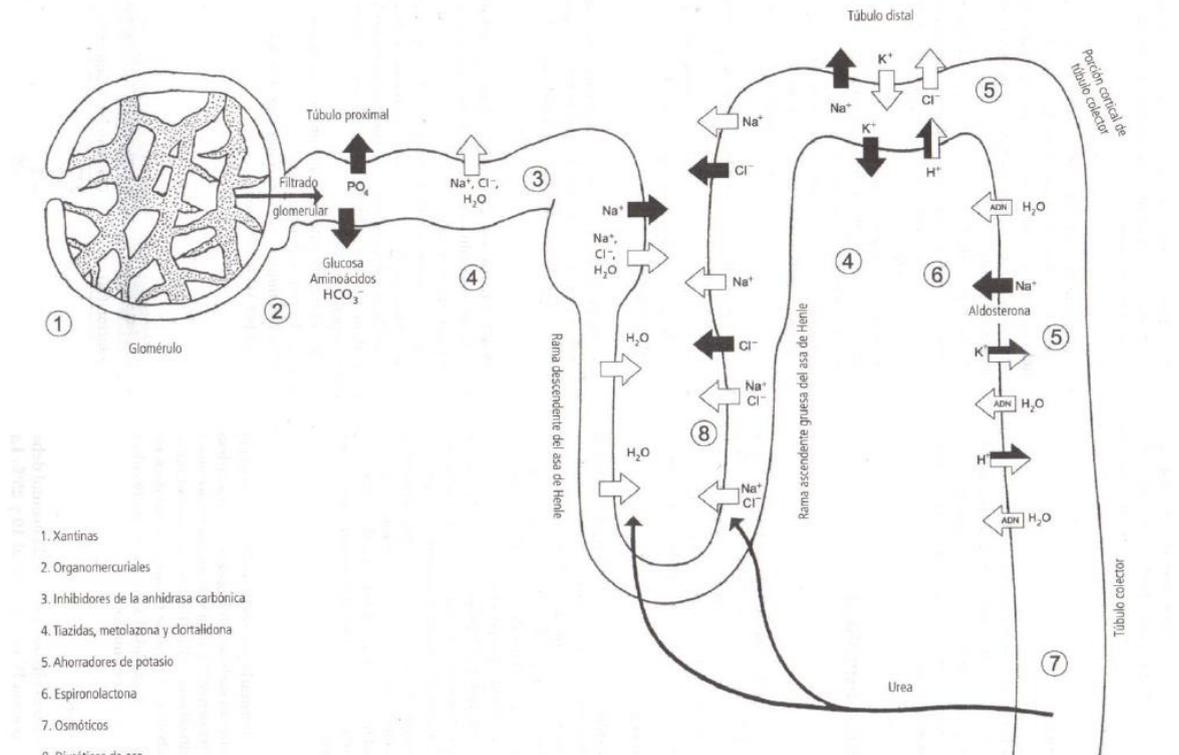
Al inicio de este tramo se transportan hacia fuera de la luz cl (transporte activo) y Na (transporte pasivo) esto provoca la dilución del líquido tubular, al parecer los diuréticos que actúan en el asa de Henle, también lo hacen a este nivel impidiendo el transporte de cl y na con aumento lógico de la osmolaridad tubular y por ende impedimento de la salida de agua de la luz.

Posteriormente pasan por los tubos colectores se va a cabo una absorción activa de Na y Cl y bicarbonato hay pocas secreciones de hidrogeno. A este nivel el líquido tubular es hipomolar, por el soluto resorbido en los túbulos puede hacerse evidente el efecto de las siguientes hormonas:

2.8. ANTIDIURÉTICOS FAVORECE A LA ABSORCIÓN DE AGUA

Aldosterona: favorece la reabsorción de Na en forma activa Cuando los túbulos conectores se unen y se encuentran en la porción medular del riñón el líquido isostático o ligeramente hipostático se reabsorben en forma activa Na y Cl y bicarbonato mientras que K e hidrogeno se secretan a la luz tubular.

Aunque hay anhidrasa carbónica a este nivel se sabe que los inhibidores de anhidrasa carbónica a este nivel se sabe que los inhibidores de esta enzima no actúan aquí. Por ultimo en la porción final de los túbulos colectores la osmolaridad de la orina varía enormemente por la acción de la hormona antidiurética se reabsorben la urea y el Na por la influencia de la aldosterona y sus valores descienden casi a cero en la orina.



2.9 DIURÉTICOS AHORRADORES DE POTASIO.

Diuréticos ahorradores de potasio. Son diuréticos que al inhibir la reabsorción de Na^+ en el túbulo contorneado distal y la porción inicial del tubo colector, reducen su intercambio con el K^+ y de este modo reducen la eliminación de K^+ .

Inhibidores y antagonistas de la aldosterona. Espironolactona, Verospirona Estos inhibidores actúan impidiendo la reabsorción de iones sodio debido a que interfieren la actividad de la aldosterona en los túbulos distales. En el hombre cerca del 25% de la reabsorción de sodio diaria se debe a la aldosterona.

La Espironolactona es el más potente antagonista de aldosterona que compite por los sitios receptores citoplasmáticos de la hormona. Inhibe de manera competitiva y reversible la acción de la aldosterona sobre el receptor específico que se encuentra en el citoplasma de las células epiteliales del túbulo distal. En consecuencia, impiden que la aldosterona promueva la síntesis de proteínas para facilitar la reabsorción de Na^+ .

La Verospirona (una preparación antialdosterónica), en humanos ha demostrado su utilidad en el tratamiento de la descompensación cardio-pulmonar resistente a otros diuréticos. La administración sistémica no cambia significativamente los valores del pH y del bicarbonato estándar. Bloqueadores de canales transportadores de Na⁺.

Amilorida y Triamtereno. Ambos fármacos actúan en el túbulo contorneado distal y comienzo del tubo colector desde la superficie luminal. Bloquean los canales de Na⁺ que se encuentran en la membrana luminal de las células principales, por donde penetra el ion a favor del gradiente electroquímico creado por la bomba de Na⁺. El bloqueo del canal hace que la membrana luminal pierda su potencial transmembrana y se hiperpolarice; en consecuencia, se pierde la carga negativa intraluminal que hacía salir a los cationes K⁺, H⁺, Ca²⁺ y Mg²⁺. Por lo tanto, estos diuréticos inhiben la reabsorción de sodio en grado muy moderado (no más del 2% de la carga filtrada) y reducen la secreción de K⁺. En consecuencia, provocan una moderada saluresis, reducen la eliminación de K⁺ y elevan el pH urinario.

Usos: Triamtereno y Amilorida se utilizan asociados a diuréticos tiazídicos y de asa por sus propiedades ahorradoras de K⁺. Reacciones adversas: La hiperpotasemia es la más importante, por lo que está contraindicado el uso de estos diuréticos en casos de insuficiencia renal u otras condiciones que presenten riesgo de producir retención de K⁺, como es el caso de pacientes que toman inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o suplementos de potasio.

Usos generales de los diuréticos. El uso de diuréticos para corregir el edema o hipertensión depende de la fisiopatología de la enfermedad, de la farmacología y cinética de los diuréticos, además de los cambios que estos inducen en el riñón. Cuando los metabolitos tubulares y los niveles de toxinas suben durante una infección bacteriana o viral, o cuando se reduce la excreción como ocurre en las nefritis, los diuréticos pueden ser valiosos, tanto en la reducción de los niveles de metabolitos y toxinas, así como también ayudando a disipar el calor producido durante el tiempo en que la temperatura del cuerpo está elevada. La pérdida de calor durante la insolación puede ser reforzada dando diurético, junto con líquidos. Cuadros de insuficiencia cardíaca, hepática o renal que dan como resultado

retención de líquido en los tejidos y cavidades corporales representan un campo donde los diuréticos son útiles para la reabsorción y eliminación de líquidos.

En la insuficiencia cardíaca el efecto beneficioso de los diuréticos se produce por la reducción del volumen plasmático y del retorno venoso sistémico y pulmonar. Aunque no ejercen un efecto directo sobre el miocardio, la mejor oxigenación y el alivio de la congestión pulmonar y la menor carga ventricular derecha ayudan a una mejor actividad expulsiva del corazón aumentando el gasto cardíaco

2.10. DIURÉTICOS QUE ACTÚAN SOBRE EL GLOMÉRULO Y TÚBULO COLECTOR (OSMÓTICOS).

Ejercen gran atracción osmótica arrastrando agua y la eliminación de esta en la orina. La excreción de sodio puede no estar aumentada.

Los diuréticos osmóticos como el manitol (administrado por vía intravenosa) y el isosorbide (vía oral) son filtrados libremente en el glomérulo y experimentan muy poca o nula reabsorción, aumentan la presión osmótica del líquido tubular y reducen de esa forma la reabsorción de agua y disminuyen la concentración luminal de Na^+ con la subsiguiente disminución de Na^+ en el túbulo contorneado proximal y en la rama descendente del asa de Henle.

Incrementan el volumen de líquido extracelular mediante el aumento de la pérdida de agua de los compartimentos intracelulares. Este aumento inhibe la liberación de renina y reduce la viscosidad de la sangre efectos que aumentan el flujo sanguíneo renal.

Los diuréticos osmóticos se utilizan a veces en el tratamiento de la oliguria y en el edema cerebral. Si se administran a pacientes con insuficiencia cardíaca pueden causar edema pulmonar como consecuencia del agua extraída de los compartimentos intracelulares y de la expansión del volumen de líquido extracelular.

Las sales de amonio se utilizan como diuréticos, siendo el cloruro de amonio el más usado en caballos y pequeños animales. Actúa como un agente acidificante de la orina y también como diurético. Parte del cloruro de amonio absorbido es eliminado por el pulmón lo que produciría un efecto expectorante.

La mayor parte del radical amonio es convertido en urea por el hígado y riñón. Manitol Es un azúcar complejo que ha sido usado efectivamente en ascitis hepáticas No sería adecuado en el caso de ascitis cardíaca. El manitol hipertónico que se encuentra en el comercio es una solución al 25 y 30% se usa a veces para estimular la excreción de sustancias tóxicas. Los diuréticos osmóticos tienen el inconveniente de que no son diuréticos sódicos potentes, ni aún administrados en grandes cantidades. Sorbitol y manitol: 1-2 mg/kg de solución al 5-10% a un ritmo de 4 ml/min. Sol. Glucosa al 50%: 1 ml/kg de peso. Sol. Sacarosa al 50%: 1 ml/Kg de peso.

Antidiuréticos Los antidiuréticos actúan de las siguientes formas: Reducen la producción de orina: vasopresina y la hormona antidiurética. La liberación de ADH es estimulada por drogas tales como la morfina, la acetilcolina, y la nicotina. Otras drogas reducen el fluido de sangre a nivel renal por los siguientes mecanismos: Producen constricción en los vasos aferentes del riñón: epinefrina y norepinefrina Reducen la presión arterial sistémica: histamina y colinérgicos. Las anfetaminas reducen la ingestión de agua y la sed.

La diabetes insípida, que es el producto de una lesión del lóbulo posterior de la hipófisis o del núcleo supra óptico del hipotálamo, produce un síndrome caracterizado por la polidipsia y poliuria cuyo tratamiento se basa en la utilización de vasopresina en las siguientes dosis: Animales pequeños: 2-20 unidades. Animales grandes: 30-60 unidades.

2.1 BLOQUEADORES DE CANALES TRANSPORTADORES DE Na^+ .

Amilorida y Triamtereno.

Ambos fármacos actúan en el túbulo contorneado distal y comienzo del tubo colector desde la superficie luminal. Bloquean los canales de Na^+ que se encuentran en la membrana

luminal de las células principales, por donde penetra el ión a favor del gradiente electroquímico creado por la bomba de Na^+ . El bloqueo del canal hace que la membrana luminal pierda su potencial transmembrana y se hiperpolarice; en consecuencia se pierde la carga negativa intraluminal que hacía salir a los cationes K^+ , H^+ , Ca^{2+} y Mg^{2+} . Por lo tanto, estos diuréticos inhiben la reabsorción de sodio en grado muy moderado (no más del 2% de la carga filtrada) y reducen la secreción de K^+ . En consecuencia, provocan una moderada saluresis, reducen la eliminación de K^+ y elevan el pH urinario.

Usos: Triamtereno y amilorida se utilizan asociados a diuréticos tiazídicos y de asa por sus propiedades ahorradoras de K^+ .

Reacciones adversas: La hiperpotasemia es la más importante, por lo que está contraindicado el uso de estos diuréticos en casos de insuficiencia renal u otras condiciones que presenten riesgo de producir retención de K^+ , como es el caso de pacientes que toman inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o suplementos de potasio.

Usos generales de los diuréticos. El uso de diuréticos para corregir el edema o hipertensión depende de la fisiopatología de la enfermedad, de la farmacología y cinética de los diuréticos, además de los cambios que estos inducen en el riñón.

Cuando los metabolitos tubulares y los niveles de toxinas suben durante una infección bacteriana o viral, o cuando se reduce la excreción como ocurre en las nefritis, los diuréticos pueden ser valiosos, tanto en la reducción de los niveles de metabolitos y toxinas, así como también ayudando a disipar el calor producido durante el tiempo en que la temperatura del cuerpo está elevada. La pérdida de calor durante la insolación puede ser reforzada dando diurético, junto con líquidos.

Cuadros de insuficiencia cardíaca, hepática o renal que dan como resultado retención de líquido en los tejidos y cavidades corporales representan un campo donde los diuréticos son útiles para la reabsorción y eliminación de líquidos. En la insuficiencia cardíaca el efecto beneficioso de los diuréticos se produce por la reducción del volumen plasmático y del retorno venoso sistémico y pulmonar.

Aunque no ejercen un efecto directo sobre el miocardio, la mejor oxigenación y el alivio de la congestión pulmonar y la menor carga ventricular derecha ayudan a una mejor actividad expulsiva del corazón aumentando el gasto cardíaco.

UNIDAD III. FÁRMACOS DE APARATO DIGESTIVO

Generalidades

La función gastrointestinal puede alterarse por el efecto de drogas, estimulación neurohumoral, agentes patógenos y toxinas, ocasionando una disfunción en la absorción, motilidad y procesos secretorios normales del intestino. Existen drogas que pueden influenciar directa o indirectamente la actividad gastrointestinal, modulan la secreción y motilidad y son frecuentemente usadas en el tratamiento de trastornos gastrointestinales.

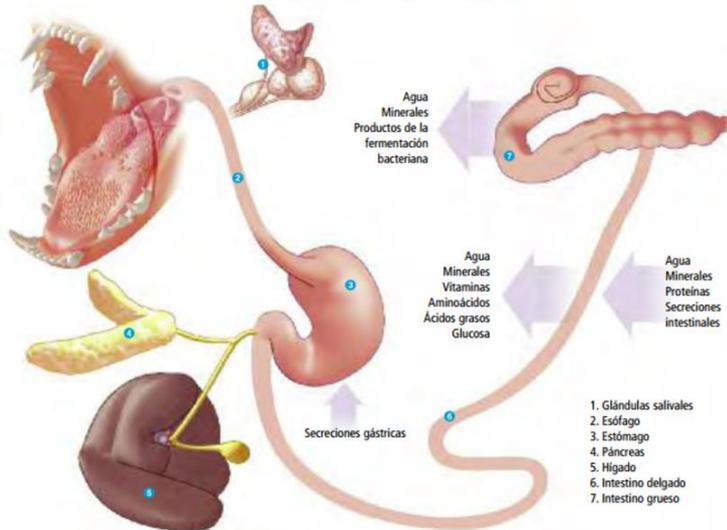
Aspectos farmacocinéticas: A absorción de drogas. Desde una perspectiva farmacológica el tracto gastrointestinal desempeña una importante función adicional: la absorción sistémica de drogas administradas por vía oral o rectal.

Principios que rigen la absorción de las drogas: En general, las drogas para circular, distribuirse e interactuar con sus receptores d deben previamente absorberse hacia la circulación sistémica. La mayoría de las drogas administradas por vía oral se absorben en la porción proximal del intestino delgado.

Las propiedades físico-químicas de una droga influyen en la extensión y el ritmo de la absorción. Las drogas administradas oralmente deben permanecer estables en el medio ácido del estómago y en el alcalino del intestino delgado.

Las moléculas pequeñas son absorbidas más rápidamente que las moléculas grandes; e l grado de liposolubilidad y la ionización en condiciones fisiológicas o patológicas también influye directamente en la absorción. Otros factores que también influyen en la absorción gastrointestinal de las drogas son la forma farmacéutica y la presencia y gravedad de una enfermedad.

FIGURA 1 - ANATOMÍA DEL TRACTO DIGESTIVO DEL GATO



3.1 TRASTORNOS DEL APETITO Y ESTIMULANTES DEL APETITO

Los trastornos del apetito son frecuentes en los pacientes veterinarios.

En los animales de compañía es frecuente la obesidad como resultado de una alimentación excesiva, y la mejor solución consiste en educar al propietario y regular la dieta del paciente.

La anorexia es un signo clínico frecuente de muchas enfermedades sistémicas, que exagera el catabolismo inducido por la enfermedad. En un paciente anoréxico que no responde a la persuasión con pequeñas cantidades de alimentos muy apetitosos, se puede utilizar un tratamiento farmacológico para estimular el apetito.

Hay fármacos específicos que pueden influir en la ingesta de alimentos al afectar al hambre, la saciedad o la evaluación positiva del gusto. Si el tratamiento farmacológico no tiene éxito, pueden ser necesarios procedimientos más invasivos, como la alimentación por sonda nasogástrica o por gastrotomía, o la nutrición parenteral total.

Supresión del apetito en animales monogástricos

La dirlotapida es un inhibidor de la proteína de transferencia de triglicéridos microsomal (MTP) desarrollado específicamente para la pérdida de peso en los perros. La MTP cataliza el ensamblaje de lipoproteínas ricas en triglicéridos que contienen apolipoproteína B para

formar quilomicrones en la mucosa intestinal y lipoproteínas de muy baja densidad en el hígado. Después de la administración oral, la dirlotapida tiene selectividad in vivo para la MTP intestinal.

El mecanismo de acción como fármaco para perder peso no se conoce completamente; sin embargo, la dirlotapida parece reducir la absorción de grasa y enviar una señal de saciedad desde los enterocitos repletos de lípidos. La dirlotapida también disminuye el apetito de una manera dependiente de la dosis, probablemente mediante una mayor liberación del péptido YY a la circulación. La disminución en la ingesta de alimentos es responsable de la mayor parte del efecto de reducción de peso.

La dirlotapida está disponible sistémicamente, pero la absorción en perros es muy variable. La dirlotapida absorbida se metaboliza en el hígado; el fármaco original y sus metabolitos se secretan en la bilis, con posibilidad de circulación enterohepática. Aunque las concentraciones sanguíneas no se correlacionan directamente con la eficacia (la eficacia se ha relacionado con las concentraciones del fármaco en el intestino), sí que parecen correlacionarse con la toxicidad sistémica.

La dirlotapida no debe usarse en los gatos. Aumenta el riesgo de lipidosis hepática durante la pérdida de peso en los gatos obesos.

Estimulación del apetito en animales monogástricos

Fármacos empleados para estimular el apetito

Los esteroides anabolizantes son derivados sintéticos de la testosterona que presentan potentes efectos anabolizantes, con mínimos efectos androgénicos. Los esteroides anabolizantes no afectan directamente el hambre, la saciedad o la percepción sensorial de los alimentos. En cambio, los esteroides anabolizantes antagonizan el efecto catabólico de los glucocorticoides y el balance negativo de nitrógeno asociado a cirugía, enfermedad, traumatismo y edad. En todos los casos, la mejoría en el balance de nitrógeno depende de que la ingestión proteica y calórica sea adecuada y del tratamiento de la enfermedad subyacente.

Los esteroides anabolizantes estimulan la hematopoyesis, el apetito y la ganancia de peso. Entre los efectos adversos del tratamiento con esteroides anabolizantes están la hepatotoxicosis, la masculinización y el cierre precoz de las epífisis óseas en los animales jóvenes. Los esteroides anabolizantes están contraindicados en los animales con insuficiencia cardíaca congestiva debida a retención de sodio y agua.

Los glucocorticoides incrementan la gluconeogénesis y antagonizan los efectos de la insulina, produciendo hiperglucemia como efecto final. La euforia inducida por los esteroides estimula el apetito. El uso continuado de glucocorticoides tiene efectos catabólicos, ya que el músculo esquelético y las proteínas del colágeno se descomponen para proporcionar precursores de la gluconeogénesis.

El acetato de megestrol es un progestágeno sintético. Presenta una actividad antiestrogénica y glucocorticoide significativa, con la consiguiente supresión adrenal. Se emplea como estimulante del apetito y promueve la ganancia de peso en pacientes con cáncer y caquexia y puede presentar un efecto similar en gatos y perros anoréxicos.

El acetato de megestrol está contraindicado en pacientes gestantes y en pacientes con trastornos uterinos, diabetes mellitus o neoplasia mamaria. En los gatos, el acetato de megestrol puede inducir supresión adrenocortical intensa, atrofia adrenal y diabetes mellitus, que pueden ser reversibles o irreversibles. Los efectos tóxicos son un problema menor en los perros.

Las benzodiazepinas son bien conocidas por sus efectos estimulantes del apetito independientemente de su actividad ansiolítica. La unión estereoespecífica de una benzodiazepina a los receptores GABA A en el núcleo parabraquial produce un fuerte aumento dependiente de la dosis en el consumo de alimentos. El nivel de hambre y el grado de saciedad no tienen efecto sobre la ingesta de alimentos inducida por las benzodiazepinas. Por lo tanto, parece que las benzodiazepinas no modulan directamente el hambre o la saciedad, sino que actúan específicamente para mejorar el sabor y otras características sensoriales de los alimentos.

Los antagonistas de los receptores de las benzodiazepinas bloquean los efectos simuladores del apetito de los agonistas totales o parciales, así como los efectos supresores del apetito de los agonistas inversos. Por tanto, el control bidireccional de la ingesta de alimentos está mediado por un subconjunto común de receptores benzodiazepinérgicos. Pueden lograrse cantidades específicas de ingesta de alimentos, que van desde el consumo voraz en un extremo hasta la anorexia completa en el otro, con todas las variaciones intermedias, mediante la unión de las concentraciones relativas de agonistas y agonistas inversos a los receptores benzodiazepinérgicos específicamente implicados en el control del apetito.

El diazepam estimula el apetito en los gatos cuando se administra por vía IV. Si responden, los gatos comienzan a comer a los pocos segundos de recibir el fármaco, por lo que se debe disponer de alimentos palatables antes de la inyección.

El diazepam administrado por vía oral (tanto de marca como genérico) se ha asociado con necrosis hepática fulminante en gatos. Los signos clínicos iniciales comprenden letargo, ataxia y anorexia, que aparecen tan solo 5 días después de la administración oral de diazepam, y hay una alta tasa de mortalidad. Si el diazepam se administra por vía oral en gatos, se deben controlar las enzimas hepáticas antes de iniciar el tratamiento y de nuevo 5 días después. Si las enzimas hepáticas están elevadas, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con diazepam e instaurar un tratamiento de apoyo.

El oxazepam, un metabolito del diazepam, puede administrarse por vía oral a los gatos y parece seguro.

La ciproheptadina es un antihistamínico con acción antagonista de la serotonina utilizado clínicamente en gatos como estimulante del apetito. Actúa como antagonista del receptor 5-HT₂. El hipotálamo lateral suele excretar opioides endógenos, que estimulan la ingesta. Los gatos son sensibles a los cambios en las concentraciones de serotonina, por lo que los antagonistas de los receptores de la serotonina son muy potentes en los gatos.

La ciproheptadina puede disminuir el umbral convulsivo, aumentar la gravedad de las convulsiones y reducir la eficacia de los fármacos anticonvulsivos. Puede provocar excitación del SNC y comportamiento agresivo en algunos gatos.

Clínicamente, la mirtazapina oral es un eficaz estimulante del apetito y antiemético en los gatos con enfermedad renal crónica y parece ser un complemento útil en el manejo nutricional de estos gatos.

Se dispone de poca información farmacocinética sobre la mirtazapina en perros y gatos; sin embargo, en humanos, el metabolismo hepático de la mirtazapina se ve afectado por el sexo, por lo que es probable que exista una variación similar en el metabolismo en perros y gatos, junto con el potencial de variación en su eficacia. La dosificación oral de la mirtazapina suele ser de una vez al día para perros y de dos veces por semana para gatos.

En EE. UU. hay un producto de mirtazapina transdérmica disponible aprobado para gatos. Se ha demostrado la absorción y eficacia del producto aprobado. La formulación transdérmica de mirtazapina (2 mg/gato, aplicada por vía tópica en la cara interna del pabellón auricular, cada 24 horas durante 14 días) ha demostrado ser eficaz para el tratamiento de la estimulación del apetito en gatos. La mirtazapina transdérmica no debe administrarse en combinación durante los 14 días antes o después del tratamiento con inhibidores de la monoaminoxidasa (p. ej., selegilina, amitraz) porque el riesgo de síndrome serotoninérgico puede ser mayor. Los efectos adversos más comunes incluyen reacciones en el punto de aplicación (eritema, dermatitis o irritación, residuos, costras o escamas), alteraciones del comportamiento (vocalización e hiperactividad) y vómitos.

La capromorelina es un ligando endógeno del receptor de secretagogos de la hormona del crecimiento activo por vía oral que es un agonista del receptor de grelina potente y selectivo. Como agonista del receptor de la grelina, la capromorelina estimula el apetito y aumenta el peso corporal en perros con inapetencia por muchas causas.

En los ensayos clínicos, la capromorelina se toleró bien, y los vómitos y la diarrea fueron los efectos adversos más frecuentes. También se han descrito polidipsia e hipersalivación.

La capromorelina está registrada para perros en EE. UU., y sus datos de seguridad son lo suficientemente sólidos como para que la capromorelina no tenga restricciones de duración, edad o peso. La capromorelina también parece segura y eficaz en los gatos.

Otros fármacos utilizados como estimulantes del apetito incluyen vitaminas B.

Existe un interés creciente en el uso de cannabinoides (cannabidiol [CBD] y tetrahidrocannabinol [THC]) en perros y gatos para estimular el apetito; hasta ahora, sin embargo, la evidencia de su eficacia es limitada. Los efectos del CBD sobre la ingesta de alimentos no han sido concluyentes en estudios en humanos y animales. Algunos pacientes humanos con cáncer tratados con CBD afirman que mejora el apetito y hace que la comida sepa mejor.

3.2 ANTIÁCIDOS Y PROTECTORES DE MUCOSA.

Los antiácidos han sido usados y abusados por clínicos y consumidores de todo el mundo por muchas décadas. A pesar de la gran popularidad del uso de antiácidos, hay controversias sobre su mecanismo de acción y su rol en el manejo de la úlcera gastrointestinal.

La reducción de la secreción ácida gástrica (neutralización) inducida por el antiácido ha sido considerada el mecanismo primario de acción del antiácido. Aunque datos recientes indican la neutralización ácida como mecanismo primario y sugieren un efecto cito protector de la mucosa gastrointestinal para estas drogas. Los antiácidos reducen la acidez de los fluidos gástricos por neutralizar la secreción gástrica.

Además, estos autores describen los efectos de buffer más pronunciados de los antiácidos (>3 horas) cuando fueron administrados después de una comida cuando el alimento estuvo presente en el estómago. Estos datos fueron utilizados para establecer la dosis común ahora recomendada 1 hora después de comer. Además de las diferencias en las dosis de los antiácidos usados, persiste una confusión sobre cuál es el pH óptimo a disparar en el fluido gástrico con la terapia antiácida.

Esta pérdida de un blanco definido en la reducción de la concentración ácida gástrica, compromete la capacidad para evaluar críticamente los datos e individualizar la terapia antiácida para un paciente específico. A pesar de la pérdida de consenso respecto a un óptimo blanco para reducir la acidez gástrica en el tratamiento de la úlcera gastrointestinal o en el tratamiento o profilaxis de la úlcera de stress, muchos autores indican las dosis de antiácidos dirigidas directamente a una temprana y completa neutralización del ácido gástrico.

La pérdida de consistencia de muchos de estos estudios con respecto a las dosis de los antiácidos necesaria para reducir la acidez gástrica y la duración de la terapia antiácida, ha llevado a una confusión en la interpretación de los estudios individuales, así como a resultados conflictivos en la eficacia de los antiácidos. Hoy, muchos autores agregan que la administración en dosis "adecuadas" de antiácidos, promueve la cicatrización de las heridas.

A pesar de haber sido desplazados como agente principal en el tratamiento de las enfermedades relacionadas con el ácido siguen siendo importantes en el control de la sintomatología como se demuestra por el consumo importante que existe de estos agentes. Bicarbonato de sodio El bicarbonato de sodio es uno de los compuestos más antiguos usados como antiácido y asociado a un comienzo de acción rápido y corta duración de acción. Es poco empleado en clínica, pero posee todavía un uso popular importante. El bicarbonato de sodio es una sal de un ácido débil (ácido carbónico) con una base fuerte (hidróxido de sodio), es muy soluble y reacciona en forma inmediata con el ácido clorhídrico (HCl). $\text{CO}_3\text{HNa} + \text{HCl} = \text{Clina} + \text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$

Las sales de hidróxido, carbonato y óxido son más potentes que las sales de trisilicato en su capacidad neutralizadora de la acidez gástrica. En general su potencia antiácida es mayor que las sales que contienen aluminio, pero menor que la del bicarbonato de sodio o carbonato de calcio.

Los antiácidos que contienen magnesio reaccionan con el ácido formando cloruro de magnesio y agua. El magnesio también forma sales insolubles responsables de la diarrea asociada a los antiácidos que contienen magnesio. Estas sales de magnesio producen catarsis

osmóticamente. El hidróxido de magnesio induce la secreción de colecistokinina, con la consiguiente contracción de la vesícula biliar y relajación del esfínter de Oddi (efecto colagogo), lo cual contribuye al efecto laxante de este agente. Además, parte del magnesio administrado es absorbido sistémicamente como cloruro de magnesio que generalmente es rápidamente eliminado del cuerpo por los riñones en individuos con función renal normal.

Hidróxido de Aluminio

Al igual que los antiácidos que contienen magnesio muchas sales que contienen aluminio son útiles como antiácidos, incluyendo hidróxido, carbonato, fosfato y amino acetato. El hidróxido de aluminio es el más potente y frecuentemente usado antiácido con aluminio. El contacto con el ácido gástrico lleva a la producción de tricloruro de aluminio, agua y fosfato de aluminio insoluble.

Aunque la terapia crónica con sales que contienen aluminio puede llevar a la hipofosfatemia e hipercalcemia. Aunque estudios previos sugieren que el aluminio no se absorbe sistémicamente, varios trabajos han demostrado elevadas concentraciones de aluminio en suero y/o en hueso en pacientes que reciben terapia crónica. El aluminio se absorbe en el intestino delgado y pequeñas cantidades son excretadas diariamente en la orina.

En pacientes con función renal inmadura o comprometida, se puede acumular y producir seria neurotoxicidad.

Efectos adversos de los antiácidos:

Las complicaciones gastrointestinales incluyendo diarrea y constipación son los efectos adversos más comunes asociados a la terapia con antiácidos.

Aunque se hicieron intentos para reducir la incidencia de estos efectos sobre el tracto gastrointestinal combinando magnesio y aluminio en los antiácidos, puede ocurrir diarrea con altas dosis de antiácidos con esta combinación. más frecuentemente en pacientes que reciben tratamientos prolongados y altas dosis o con riñón inmaduro o función renal comprometida.

PROTECTORES DE LA MUCOSA

Sucralfato

El sucralfato es una sal básica de aluminio de sucrosa sulfatada, formada por sacarosa sulfatada e hidróxido de aluminio. Por vía oral tiene efecto formador de barrera. A un pH de 3-4 el sucralfato se polimeriza produciendo un gel muy pegajoso, viscoso de color amarillo blanquecino que se une selectivamente a las proteínas del cráter ulceroso (albúmina, fibrinógeno, etc.). Esta sustancia también puede actuar como una barrera física protectora contra el ácido gástrico, pepsina, y ácidos biliares en superficies de mucosa dañada.

Compuestos de Bismuto

Los compuestos de Bi son coloides que aumentan la secreción de mucus, inhiben la actividad de pepsina y podrían interactuar con macromoléculas del cráter formando una barrera protectora.

El bismuto por un mecanismo desconocido contribuye a la curación de la úlcera. Se enlaza a la base de la úlcera inhibiendo la actividad de pepsina y llevando a una síntesis local de prostaglandinas. Su efecto antimicrobiano contra el *Helicobacter pylori* no produce una erradicación predecible de este microorganismo para explicar su acción benéfica en la úlcera.

La terapéutica con dicitrato de bismuto tripotásico combinada con antagonistas H₂ de las histaminas tiene muy pocas recaídas de úlceras después de un año de seguimiento. Podría deberse a su efecto bactericida contra *Pylori* o su absorción sistémica y sostenida liberación de bismuto de depósitos corporales. La aparición de evidencias de que el *H. pylori* podría jugar un papel etiológico o fisiopatológico en las gastritis y úlceras no debidas a Aines, revitalizó el uso del Bi ya que es un agente bactericida y posee ventajas sobre otros antibióticos sobre el *H. pylori* (amoxicilina, penicilina G, eritromicina, metronidazol) por no tener efectos sistémicos y no alterar la flora normal.

Su uso en patología gástrica aún puede considerarse experimental se deben esperar mejores evaluaciones clínicas para poder tener conclusiones sobre su eficacia terapéutica.

3.3 FISILOGIA DEL VOMITO

El vómito es un acto nervioso reflejo que tiene como resultado la expulsión de los alimentos y líquidos del estómago a través de la cavidad oral. Siempre está precedido por fenómenos tales como premonición, náuseas, salivación y temblores y contracciones repetidas de los músculos abdominales.

El vomito o emesis es la expulsión oral violenta del contenido gástrico, mientras que las náuseas es el deseo inminente de vomitar, habitualmente referido al epigastrio y la garganta. Necesitamos diferenciar entre lo que es el vómito con una arcada, regurgitación y rumiación.

- **Arcada:** son contracciones rítmicas forzadas de los músculos respiratorios y abdominales que preceden al vómito pero sin descarga del contenido gástrico.
- **Regurgitación:** es el retorno del contenido gastroesofágico a la boca sin esfuerzo ni náuseas.
- **Rumiación:** es la regurgitación seguida nuevamente por masticación y deglución a menudo esto ocurre múltiples veces luego de cada comida.

El mecanismo de las náuseas no se conoce, pero se sabe que para su producción requiere la activación de sitios corticales y, a diferencia del vómito, no puede generarse en animales descerebrados. Las náuseas habitualmente preceden al vómito, se asocian a una disminución de la actividad del estómago y del intestino delgado y están acompañadas por actividad parasimpática refleja.

Cuando ocurre un vómito se produce una interacción coordinada de mecanismos neurales, humorales, musculares somáticos y musculares mioeléctricos gastrointestinales.

Durante el vómito se produce una contracción de los músculos torácicos inspiratorios, de la pared abdominal y el diafragma con el consiguiente aumento de la presión intrabdominal. A esto se suman la relajación de esfínter esofágico inferior y del techo gástrico y la contracción pilórica.

El contenido gástrico que tiene una acción pasiva pasa al esófago y, por aumento de la presión intratorácica a la boca. El aumento de la presión intratorácica tiene lugar por la falta de contracción de la porción crural del diafragma y esto permite la transmisión de la presión abdominal elevada al tórax. En la arcada esto no ocurre, y se impide el pasaje del contenido gástrico a la boca.

Entonces, se produce la elevación del paladar blando para impedir el ingreso a la nasofaringe, y se cierra la glotis para impedir la aspiración pulmonar.

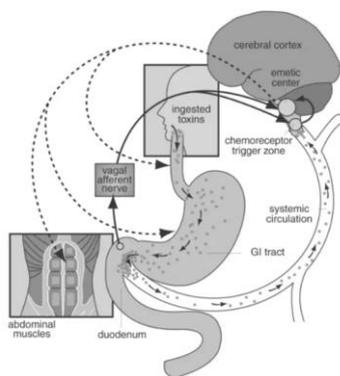


Ilustración 1 Esquema general de la fisiología del vómito causada por toxinas

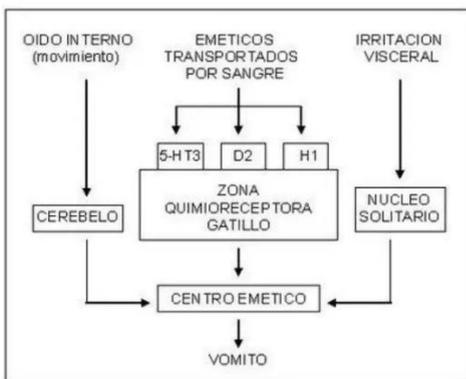
Existen dos centros bulbares que coordinan el acto del vómito:

- **Centro del vómito:** esta ubicado en la Proción distal de la formación reticular lateral del bulbo, vecino al centro vasomotor y respiratorio. Recibe múltiples aferencias y envía vías eferentes las cuales son:
 - **Vías aferentes:**
 - Corteza: estas vías median el vómito por exposición a gustos u olores, dolor o estímulos visuales.
 - Tronco cerebral: núcleos vestibulares, vías histaminérgicas HI o muscarínicas MI. Se activan por movimiento, infecciones o tumores de laberinto.
 - Tubo digestivo: vías vagales. Activadas por distensión antral, intestinal, colónica y biliar, inflamación peritoneal y oclusión vascular mesentérica.
 - Zona quimiorreceptora gatillo.
 - Otros sitios: corazón, faringe, vías vagales.

○ **Vías Eferentes**

- Nervio frénico: diafragma.
- Nervios espinales: músculos intercostales y abdominales.
- Nervio vago: fibras viscerales a la laringe, faringe, esófago y estomago.

- **Zona reflexógena quimiorreceptora:** está ubicada en la zona posterior del piso del cuarto ventrículo (área postrema). Carece de barrera hemotoencefálica y por si sola no puede desencadenar el vómito. Tiene receptores dopaminérgicos D2, muscarínicos M1, histaminérgicos H1 y serotoninérgicos 5HT3.



3.4 ANTIEMÉTICOS

Agentes antieméticos y procinéticos

Mecanismo de acción:

Los fármacos antieméticos pueden actuar a nivel central y/o a nivel periférico: Efectos periféricos: Luego de varios vómitos, y facilitado por la paresia gástrica, el estómago se rellena con líquido intestinal, siendo esto importante para comprender el efecto de fármacos procinéticos como la cisaprida, que, al promover la actividad peristáltica normal del músculo liso gastrointestinal, por actuar sobre receptores 5-HT₄, tiende a evacuar el contenido gástrico hacia el intestino, evitando el reflujo y bloqueando de este modo el vómito. Efectos centrales:

El centro del vómito está localizado en la formación reticular bulbar en el borde dorsolateral y en posición ventral con respecto al núcleo tracto-solitario, posee conexiones cercanas con los centros respiratorio y vagal, esto facilita la coordinación de movimientos para producir el vómito.

Metrocloropramida

La metrocloropramida (2-metoxi-5 cloropropamida) es una benzamida, prototipo de los fármacos antieméticos procinéticos (gastro y enterocinéticos) bloqueante de los receptores D₂ de la dopamina y agonista de los receptores 5HT₄. Se desarrollaron derivados predominantemente agonistas 5HT₄ como al cisaprida, zacoprida y cleboprida.

La procinéticos se vincula más a la acción agonista 5HT₄ siendo la cisaprida la droga más potente y la metrocloropramida menos potente. Como la metrocloropramida posee acciones sobre la motilidad gástrica.

La metoclopramida se absorbe rápidamente luego de la administración oral, se han observado variaciones interindividuales en las concentraciones séricas básicas luego de varias dosis, así como también en la biodisponibilidad oral (promedio 32-97%).

Esta variación se debe posiblemente a el metabolismo del primer paso de esta droga. Aproximadamente el 40% de la metoclopramida circula ligada a proteínas plasmáticas, principalmente la glicoproteína ácida alfa I.

Algunas informaciones limitadas sugieren una distribución y pasaje de la metoclopramida en la secreción láctea. La mayor proporción de metoclopramida es metabolizada en el hígado hacia los siguientes metabolitos: N-4sulfato y N-4glucurónido, que representan el 32 al 40 % y menos del 2% de la dosis administrada respectivamente. Aproximadamente el 20% de la dosis administrada se elimina por orina en forma inalterada. A pesar que solo el 20% de una dosis se elimina por orina sin biotransformarse, su vida media puede extenderse por más de 14 horas en pacientes con insuficiencia renal. Aunque la metoclopramida puede ser una droga efectiva para el tratamiento de desórdenes de motilidad gastrointestinal y para el reflujo gastroesofágico, la droga puede encontrar mayor uso como un coadyuvante en el manejo de las náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia antineoplásica.

El mecanismo por el cual las drogas antineoplásicas estimulan vómitos no es bien conocido, pero aparentemente se relacionan con una estimulación de la dopamina, histamina, serotonina y receptores muscarínicos en el SNC.

La emesis parece ser controlada por el centro del vómito localizado en la formación reticular lateral de la médula. El centro del vómito no parece ser directamente sensible a estímulos químicos sino más bien responde a impulsos de la zona quimiorreceptora gatillo (ZQG), localizada en el área postrema, en el centro vestibular a través de nervios viscerales del vago y del sistema simpático y probablemente otros centros en la corteza cerebral.

Así, no es difícil de entender el uso clínico de drogas antieméticas en combinación considerando estas complejas interrelaciones que asocian diferentes centros y neurotransmisores relacionados en la producción de vómitos por drogas antineoplásicas.

Cisaprida

La cisaprida es un derivado benzamídico, es un agente procinético, estimulante de la motilidad gastrointestinal. Se relaciona estructuralmente con la metoclopramida. El mecanismo de acción sobre los efectos gastrointestinales es debido a su acción agonista sobre receptores 5HT₄ gastrointestinales, que, al ser activados, en forma indirecta, producirían liberación de acetilcolina en neuronas mientéricas (plexo de Auerbach).

Cisaprida no posee acciones sobre receptores D₂, no posee acciones antieméticas directas o depresoras del SNC y por lo tanto la administración de esta droga no aumenta los niveles plasmáticos de la prolactina (galactorrea, ginecomastia, irregularidades menstruales) ni produce reacciones extrapiramidales. Sus efectos son procinéticos. Se han desarrollado análogos como la cleboprida y la zacoprida, con similares acciones anti 5HT₄. Al igual que la metoclopramida, la cisaprida incrementa la presión en el esfínter esofágico bajo y la motilidad esofágica en pacientes con reflujo gastroesofágico y en personas normales. Acelera el vaciamiento gástrico y el tránsito intestinal desde el duodeno a la válvula ileocecal. Los efectos estimulatorios sobre el músculo liso gastrointestinal coordinan la actividad motora gástrica, pilórica y duodenal (ej. antro duodenal). A diferencia de la metoclopramida, la cisaprida incrementa también la motilidad colónica y aumenta el vaciamiento cecal y colónico ascendente pudiendo incrementar la frecuencia de las heces en individuos sanos y en constipados, el aumento de la defecación puede deberse en parte a la disminución del tono del esfínter anal por la droga.

Ondansetrón (Bloqueante 5HT₃) Este agente prácticamente carece de efectos sobre receptores D₂ y 5HT₄. Se están utilizando en clínica otros análogos del ondansetrón como el granisetrón, el tropisetrón.

La metoclopramida y los agonistas 5HT₄ son también bloqueadores de 5HT₃, pero mucho menos potentes.

Los bloqueantes 5HT₃ han sido aprobados para el tratamiento de los vómitos por antineoplásicos. Demostraron gran eficacia en los vómitos agudos por cisplatino (primeras

24 horas), siendo el ondansetrón el primer fármaco que logró que un porcentaje estadísticamente significativo de pacientes no vomite. Sin embargo, para la prevención de los vómitos tardíos no demostró ser más eficaz que otros tratamientos antieméticos. Los bloqueantes 5HT₃ carecen de efectos bloqueantes D₂ y agonista 5HT₄, por ello poseen baja potencia procinéticos. Tiene baja biodisponibilidad oral. El 95% de una dosis de ondansetrón se elimina por biotransformación hepática, con una vida media de 3-4 en adultos; 2,5 horas en niños y mayor de 4 horas en ancianos. Los efectos indeseables son difíciles de evaluar debido a que se administran con antineoplásicos que son drogas con numerosos y severos efectos adversos.

3.5 DEMULCENTES Y CARMINATIVOS

Carminativos

La acumulación de gases en las vías digestivas, pueden ser causadas por diversos factores, causando en el individuo, una variedad de molestias, especialmente, en los intestinos.

Para su tratamiento existen los carminativos, compuestos obtenidos de forma sintética o provenientes de la naturaleza, especialmente configurados para combatir esos trastornos digestivos.

En medicina, esta palabra dice de cualquier fármaco o medicamento que favorece la eliminación de los gases que se desarrolla en el tubo digestivo. La teoría afirmaba que estos medicamentos actuaban diluyendo y relajando los densos humores de dónde provenía el aire o gas y el malestar abdominal que provocan.

Un medicamento carminativo, tiene un efecto antiespasmódico en los músculos estomacales lisos y un efecto de disminución de la fermentación en la flora intestinal que provoca la formación de gases. A continuación te los describimos:

Eliminar gases del tubo digestivo

La flatulencia o meteorismo consiste en un exceso de gases en el intestino, principalmente por nitrógeno o metano, que provocan la sensación de hinchazón en el abdomen.

Etimológicamente la palabra proviene del latín *carminativus*, que significa limpiar, purificar o expeler gases. Carminativo es un antiguo término médico-farmacológico inspirado en las viejas teorías de humores.

Dimeticona

Está indicada para la flatulencia, el meteorismo, la distensión abdominal, la dispepsia, el tránsito intestinal lento

La dimeticona es un silicón inerte, polímero lineal de siloxanos metilados, con propiedad tensoactiva que disminuye la tensión de las burbujas mucogaseosas, responsables de la retención de gases en las vías digestivas.

Demulcente

Un demulcente es una sustancia viscosa que ejerce una acción protectora local, igual que hacen las mucosidades en las membranas mucosas. Se usan en el tratamiento local de gingivitis, estomatitis, faringitis: en tos y en ocasiones en gastroenteritis.

Los demulcentes son sustancias farmacológicamente inertes que por lo común forman soluciones coloidales. Algunos demulcentes pueden ser encontrados en el hogar, como la clara de huevo, jarabes, aceite de oliva y la pasta de harina.² Entre los demulcentes comúnmente utilizados están los siguientes:

- Miel: Es sin duda el demulcente más conocido y usado de modo universal. A sus propiedades demulcentes une sus propiedades nutritivas y vitamínicas, e incluso — si bien es menos habitual— su uso como cosmético o cicatrizante.
- Goma de acacia: Es un exudado gomoso de los tallos y ramas del árbol acacia. Se presenta en forma de hojuelas o de manera molida. Esta última es un polvo blanco amarillento, libremente soluble en agua, pero insoluble en alcohol. Es llamada comúnmente goma arábica.
- Tragacanto: Es una goma similar a la arábica, pero es difícilmente soluble en agua, aunque se hincha en ella para formar una masa gelatinosa homogénea.

- Almidón: El almidón posee acción demulcente cuando se administra por vía oral en solución con agua.
- Pectina: Extraída de las manzanas, es un polvo amarillento casi sin olor. En el aparato gastrointestinal forma soluciones coloidales al igual que ciertos polisacáridos.

3.6 LAXANTES.

Los laxantes son comúnmente usados para el tratamiento de la constipación ocasional o crónica. Cuando la constipación es severa los laxantes son utilizados para evacuar materia fecal sólida e impactada. El curso usual de la terapéutica con laxantes para una constipación severa crónica con materia fecal impactada es de 3 a 6 meses. Sin embargo, no es infrecuente que la terapéutica con laxantes sea mantenida por varios años.

El objetivo de la terapéutica es permitir al megacolon dilatado disminuir en tamaño y evitar un inapropiado espasmo del esfínter externo que se asocia con el pasaje de materia fecal de gran tamaño y que provoca dolor. Una cantidad de laxantes están disponibles para el consumo general público.

Laxantes emolientes:

Los decusatas (sódico y cálcico) son surfactantes aniónicos que posiblemente promueven una hidratación de las materias fecales manteniéndolas blandas y de esa manera pasan fácilmente a través del colon. Estas drogas son usadas frecuentemente para prevenir dificultades asociadas con la defecación. Tienen escasa indicación en la constipación crónica excepto cuando el paciente está restringido de líquidos o incapaz de incrementar en su dieta las fibras. Laxantes estimulantes: Los laxantes estimulantes son derivados de antraquinona (Sen, cáscara sagrada), o derivados difenilmetano (fenolftaleína o bisacodilo).

Estos compuestos ejercen sus efectos laxantes por una estimulación directa de los nervios y sus efectos se ejercen sobre el flujo neto de líquidos en la luz del intestino grueso. El efecto adverso más común de esta clase de laxantes son las excesivas contracciones intestinales. El uso de compuestos a base de sen ha sido asociado con melanosis cólica que presumiblemente es una afección benigna.

La fenoltaleína puede producir reacciones alérgicas dermatológicas severas. Las dosis recomendadas de estos agentes pueden producir resultados variables en los pacientes: la dosis que puede ser terapéutica para un paciente puede ocasionar severas contracciones abdominales y diarreas en otros.

Laxantes osmóticos:

Los catárticos salinos se absorben escasamente y promueven catarsis por sus propiedades osmóticas. Algunos datos preliminares sugieren que las sales de magnesio pueden también estimular la secreción de fluidos intestinales y la motilidad por incremento de la secreción duodenal de colecistokinina.

Los agentes osmóticos pueden facilitar las deposiciones por promover flujo de agua en el colon. La distensión luminal resultante promueve la perístasis. La glicerina, (usada solo rectalmente) y la lactulosa son ejemplos de esta clase de agentes. La lactulosa es un azúcar no absorbible que puede fermentar en el colon con producción de gas.

Ocasionalmente la producción de gas es abundante de tal manera de aconsejarse la disminución o supresión de las dosis de esta droga. Polietilenglicol en solución y sales de sodio y potasio son otros agentes disponibles los cuales si se consumen en cantidades suficientes pueden inducir un lavaje colónico suficiente para limpiar el colon previo a estudios radiológicos o colonoscópicos.

Los laxantes lubricantes:

Recubren las heces duras y facilitan su pasaje. La posibilidad de aspiración limita su uso en pacientes con reflujo gastroesofágico. El gusto ha sido mejorado en muchos debido a combinación con agentes emulsionantes. Se han descrito posibles interferencias en la absorción de vitaminas liposolubles, no hay estudios prospectivos que muestren este efecto.

Los enemas han sido de utilidad en el manejo inicial de impactación fecal. Deshidratación hipocalcémica, hiperfosfatémica e hipernatrémica de tipo iatrogénica ha sido descrita con

el uso agresivo de estos agentes. Enemas de aceite mineral dadas la noche antes del enema purgante de bifosfato pueden facilitar la desimpactación.

Mecanismo de Acción Tienen una acción directa sobre la mucosa intestinal incrementando la tasa de motilidad colónica, aumentando el tránsito colónico e inhibiendo la secreción de agua y electrolitos.

Estos agentes también pueden actuar sobre el plexo y nervios intramurales del colon. También poseen propiedades ablandadoras de las heces y no alterarían el patrón de defecación normal. La administración oral de glucósidos de antraquinona se absorbe pobremente a nivel intestinal, luego de ser hidrolizados por bacterias colónicas ocurre una moderada absorción. Son eliminados por la orina, bilis, heces y leche. El efecto adverso más común de esta clase de laxantes son las excesivas contracciones intestinales y decoloración de la orina.

El uso de compuestos a base de sen ha sido asociado con melanosis cólica que presumiblemente es una afección benigna.

La fenoltaleína puede producir reacciones alérgicas dermatológicas severas. Las dosis recomendadas de estos agentes pueden producir resultados variables en los pacientes: la dosis que puede ser terapéutica para un paciente puede ocasionar severas contracciones abdominales y diarreas en otros.

3.7 DIARREAS

Las enfermedades específicas causan diarrea por mecanismos variados y característicos y reconocerlos es útil para entenderlas, diagnosticarlas y tratarlas. Los mecanismos principales que producen diarrea son el aumento de la permeabilidad, la hipersecreción y la ósmosis. Los trastornos de la motilidad son a menudo secundarios y contribuyen a la diarrea. En los animales sanos hay una transferencia continua de agua y electrolitos a través de la mucosa intestinal. Tanto los procesos de secreción (de la sangre al intestino), como los de absorción (del intestino a la sangre), ocurren de forma simultánea. En animales

clínicamente sanos, la absorción supera a la secreción, lo que da lugar a una absorción neta. La inflamación del intestino puede acompañarse de un aumento del "tamaño de los poros" de la mucosa, permitiendo incremento del flujo a través de la membrana (un "escape") a favor del gradiente de presión desde la sangre a la luz intestinal. Si la cantidad excretada excede la capacidad de absorción del intestino, se produce la diarrea. El tamaño del material que se escapa a través de la mucosa varía según la magnitud del aumento en el tamaño del poro. Los aumentos grandes en el tamaño del poro permitirán la pérdida de proteínas plasmáticas, ocasionando enteropatías perdedoras de proteínas (p. ej., en la linfangiectasia en perros, la paratuberculosis en el ganado vacuno y las infestaciones por nematodos). Los incrementos aún mayores en el calibre de los poros provocan la pérdida de eritrocitos, lo que causa diarrea hemorrágica (p. ej., en el síndrome de diarrea hemorrágica aguda, la infección por parvovirus y la infestación masiva por anquilostomas).

La hipersecreción es una pérdida intestinal neta de líquidos y electrolitos que es independiente de los cambios en la permeabilidad, la capacidad de absorción o los gradientes osmóticos generados exógenamente. La colibacilosis enterotoxigénica es un ejemplo de enfermedad diarreaica por hipersecreción intestinal. *Escherichia coli* produce una enterotoxina que estimula el epitelio de la cripta para secretar líquido más allá de la capacidad de absorción de los intestinos. Las vellosidades permanecen intactas, lo mismo que su capacidad de digestión y de absorción. El líquido secretado es alcalino, isotónico y no contiene exudados. El hecho de que las vellosidades estén intactas es beneficioso para el animal, porque permite la absorción de una solución de glucosa, aminoácidos y sodio administrada vía oral, incluso en presencia de hipersecreción.

La diarrea osmótica se observa cuando una digestión o absorción inadecuada da lugar a una acumulación de solutos en la luz intestinal, lo que hace que el agua quede retenida por su actividad osmótica. Se desarrolla en cualquier afección que produzca malabsorción o mala digestión de nutrientes (p. ej., insuficiencia pancreática exocrina).

La malabsorción es un fallo de la absorción debido a una disminución de la capacidad de absorción, al daño de los enterocitos o a la infiltración de la mucosa. Varios virus epiteliotrópicos infectan y destruyen directamente las células epiteliales absorbentes de las

vellosidades o sus precursoras (p. ej., los coronavirus, los virus de la gastroenteritis transmisible de los lechones y los rotavirus de los terneros). El virus de la panleucopenia felina y el parvovirus canino destruyen el epitelio de las criptas, impidiendo así la renovación de las células absorbentes de las vellosidades y produciendo el colapso de estas. El proceso de regeneración es más largo tras una parvovirosis que tras infecciones víricas que afectan al borde de las vellosidades intestinales (p. ej., coronavirus o rotavirus). La malabsorción intestinal también puede estar causada por cualquier alteración que afecte a la capacidad de absorción, como en el caso de los trastornos inflamatorios difusos (p. ej., enfermedad inflamatoria intestinal, histoplasmosis) o las neoplasias (p. ej., linfoma).

La capacidad del tracto GI para digerir los alimentos depende de su motilidad y función secretora y, en los herbívoros, de la actividad de la microbiota de los preestómagos de los rumiantes o del ciego y del colon en caballos y cerdos. La flora de los rumiantes puede digerir la celulosa, fermentar los carbohidratos para formar ácidos grasos volátiles y convertir las sustancias nitrogenadas en amoníaco, aminoácidos y proteínas. En ciertas circunstancias, la actividad de la flora puede estar suprimida hasta el punto de que la digestión se torna anómala o cesa. Una dieta incorrecta, el ayuno prolongado o la inapetencia, así como la hiperacidez que acompaña a la indigestión por grano, contribuyen a dificultar la digestión microbiana. Las bacterias, las levaduras y los protozoos también pueden verse adversamente afectados por la administración oral de fármacos con actividad antimicrobiana o que alteran drásticamente el pH del contenido ruminal.

La diarrea acuosa de gran volumen suele estar asociada con hipersecreción (p. ej., en la colibacilosis enterotoxigénica en terneros neonatos) o con fenómenos de malabsorción (osmóticos). Los restos de sangre o fibrina en las heces indican la presencia de una enteritis hemorrágica fibrinonecrotica del intestino delgado o grueso, como ocurre, por ejemplo, en la diarrea vírica bovina, la coccidiosis, salmonelosis o en la disentería porcina. Las heces negras, alquitranadas (melena) indican la presencia de hemorragia en el estómago o parte proximal del intestino delgado. El tenesmo de origen GI se suele asociar con una enfermedad inflamatoria de recto y ano.

Las pequeñas cantidades de heces blandas pueden ser indicio de la presencia de una obstrucción parcial del intestino.

3.8 ANTIDIARREICOS.

Los mecanismos por los cuales puede ocurrir diarrea podemos clasificarlos en 4 categorías: Incrementada osmolaridad del contenido intestinal, disminución en la absorción de líquidos, secreción intestinal incrementada o motilidad intestinal anormal. Algunos de estos mecanismos pueden ser responsables de la diarrea. Por ejemplo, la pérdida de células intestinales Maduras debido a una infección aguda a rotavirus, produce una disminución de la superficie absorptiva de la mucosa, disminuida absorción de líquido y una auto limitada intolerancia a la lactosa y diarrea con ingestión de leche.

Las infecciones con E. coli o V. cólera causan diarrea por una enterotoxina que causa excreción neta de cloruros a través de los enterocitos. En países industrializados la diarrea aguda es debida generalmente, a agentes virales (rotavirus, Norwalk virus o similares) y no requiere tratamiento específico.

Los viajeros a países menos desarrollados están expuestos a enfermedades diarreicas no comunes en sus países (cólera, E. coli entero toxígena, entamoeba histolítica), cada una de las cuales tiene un especial manejo Bismuto Las preparaciones que contienen bismuto han sido utilizadas por más de 2 siglos para distintos trastornos abdominales.

El producto primario o inicial que contenía bismuto en los EE.UU., salicilato de bismuto se estima está en los botiquines de aproximadamente el 60% de los hogares de los Estados Unidos. A pesar de este fenómeno mundial de familiaridad del producto por los profesionales de la salud al igual que consumidores, solo recientemente se han llevado a cabo evaluaciones de productos con bismuto para diarrea y úlcera.

Este interés renovado en determinar la farmacéutica y farmacodinamia de las sales de bismuto bajo condiciones controladas fue muy estimulado por la reciente determinación de

la importancia del *Helicobacter pylori* (antes *Campylobacter pylori*) en las gastritis crónica y úlcera. Independientemente de la forma de la sal de bismuto administrada, únicamente pequeñas cantidades de bismuto son absorbidas a la circulación sistémica, luego de una dosis terapéutica habitual. Aunque estudios preliminares sugerían la no absorción del bismuto de preparaciones orales, estos hallazgos fueron más bien debidos a la que presencia de bismuto en plasma eran inferiores al límite de detección de los ensayos tecnológicos

Loperamida

Es un derivado alfa-difenil-buteramida, que es utilizado ampliamente por sus propiedades como un agente antidiarreico. Esta droga sintética es estructuralmente similar al difenoxilato. Sin embargo, a diferencia del difenoxilato, únicamente pequeñas cantidades de loperamida pasan al SNC, después de una dosis farmacológica. Esta falta de penetración, por lo menos parcialmente explica la carencia de efectos opiáceos sobre el SNC.

Estudios animales y preliminares en humanos sugieren que la loperamida estimula la absorción o tiene un mecanismo anti secretorio sobre la mucosa intestinal como mecanismo antidiarreico primario. Evaluaciones subsecuentes demostraron que la loperamida ejerce su efecto antidiarreico de un modo similar a la codeína y otros agentes afines, por ejemplo, cambian la función motora del intestino disminuyendo el movimiento de líquido a través del intestino.

A pesar de estudios animales previos el estudio cuidadosamente controlado el efecto antidiarreico de la loperamida era debido primariamente a cambios en la función motora intestinal más que un cambio en el grado de absorción por células de la mucosa intestinal. Este efecto en la motilidad intestinal se debe más posiblemente a un efecto inhibidor (enlentecimiento) sobre la actividad muscular de las fibras longitudinales.

3.9 PROTECTORES HEPATICOS

Función depurativa del hígado

Metaboliza numerosos tóxicos antes de eliminarlos; no sólo productos procedentes del exterior, como algunas bacterias patógenas o fármacos, sino también moléculas y células del propio organismo, como las células sanguíneas envejecidas o el amoníaco, entre otros.

Función de síntesis del hígado

El hígado toma parte del metabolismo de glúcidos, lípidos y proteínas e interviene en la producción de factores de la coagulación. También en la producción y secreción de bilis, que se almacena en la vesícula biliar y es necesaria para una correcta digestión del alimento.

Función de almacenamiento del hígado

El hígado almacena vitaminas liposolubles (A, D, K y E) y glucógeno (energía).

Hepatotoxicidad

En la actualidad, las sustancias hepatotóxicas suponen uno de los principales peligros para el sector de producción y alimentación porcina en materia de seguridad alimentaria, debido a los efectos directos sobre la producción, y los indirectos, como la presencia de tóxicos en tejidos animales. Entre estas sustancias, algunas de mayor importancia son las micotoxinas, entre las cuales está la aflatoxina.

Hepatoregeneradores

Una solución para combatir restaurar la fisiología del hepatocito es el uso de extractos vegetales que contienen sustancias activas con actividad hepatoregeneradora, capaces de restablecer la funcionalidad de las células hepáticas tras el contacto con sustancias hepatotóxicas. Estas sustancias son de especial interés, ya que no sólo previenen las lesiones en el hígado, sino que las curan.

Hepatopets, el más reciente lanzamiento de Aranda Pets, funciona como hepatoprotector y tiene actividad antiinflamatoria y antioxidante para el tratamiento de daño hepático agudo, hepatitis crónica, hepatitis viral aguda y lipidosis hepática en animales de compañía.

Hepatopets tiene como principio activo a la Silimarina, la cual está compuesta a la vez por Silidianina, Silicristina, Silibina e Isosilibina, siendo estas últimas dos las más importantes con respecto al efecto terapéutico. En particular, la Silibina actúa mediante mecanismos antioxidantes, antifibróticos, antiinflamatorios, estabilizadores de la membrana celular, inmunomoduladores y regeneradores del hígado.

HEPATO-JECT® es un hepatoprotector, indicado en bovinos (carne y leche), equinos, porcinos, ovinos y caninos, en casos de insuficiencias hepáticas leves o graves, intoxicaciones medicamentosas o como consecuencia de anestesia general, convalecencia de enfermedades, exceso de entrenamiento, falta de apetito, hígado graso, hepatitis agudas o crónicas, cirrosis (infecciosas o tóxicas), astenia y fatiga habitual, urticarias y otras enfermedades de origen alimenticio, meteorismo, flatulencias por causas alimenticias y en fotosensibilización. Ingrediente(s): ácido orótico, ácido tióctico, cianocobalamina, dl-metionina, n-acetil l-metionina, nicotinamida.

Hepatoprotector inyectable a base de ácido tióctico para ser usado en equinos, caninos y felinos. PROHEPAT restaura y previene las disfunciones hepáticas. El ácido Tióctico es un hepatoprotector y desintoxicante metabólico con acción estimulante sobre el ciclo de Krebs celular. Promueve la función hepática debido al aumento de la reserva de glucógeno y tiene marcada acción quelante en intoxicaciones por metales pesados. El ácido Tióctico interviene en la reducción de radicales libres, de allí su actividad antioxidante. Composición: Ácido Tióctico 500 mg

Ornipural Hepatoprotector en solución estéril inyectable. Estimula la actividad hepatodigestiva durante trastornos digestivos o falla hepática. Betaína, arginina, ornitina, citrulina, sorbitol y metacresol. Vía intramuscular, subcutánea o intravenosa lenta. En bovinos y equinos adultos, administrar 50 a 100 ml; en terneros y potros administrar 1 ml por 5 a 10 kg; en porcinos y ovinos adultos administrar 10 a 15 ml; en lechones y corderos administrar 3 a 5 ml y en caninos y felinos domésticos administrar 2 a 5 ml. Repetir las aplicaciones 4 a 5 veces en un intervalo de dos días.

3.10 METEORISMO, ESPASMOS GASTROINTESTINALES Y ANTIESPASMÓDICOS

Meteorismo intestinal en animales. En animales domésticos el meteorismo intestinal es una distensión excesiva del intestino por el desarrollo rápido de gases.

El meteorismo es la acumulación de gases en el tracto digestivo, lo que causa síntomas como hinchazón abdominal, dolor o malestar abdominal, ruidos intestinales, flatulencias y/o exceso de eructos.

Aunque el meteorismo intestinal no siempre tiene una causa específica, puede surgir debido a la ingesta de aire, al hábito de comer muy rápido o en exceso y al consumo de alimentos que suelen generar gases.

El tratamiento puede implicar cambios de hábitos, como no comer rápido o en exceso, evitar alimentos específicos y, en ciertos casos, medicamentos para aliviar las molestias.

La sintomatología más comunes de meteorismo incluyen:

- Hinchazón abdominal;
- Dolor o malestar abdominal;
- Flatulencias y/o exceso de eructos;
- Ruidos intestinales;
- Molestias al respirar;
- Disminución del apetito.

Posibles causas

Las principales causas de meteorismo incluyen: Aerofagia, que es la ingesta de aire; Comer demasiado rápido o en exceso; Fermentación de alimentos en el intestino por bacterias de la flora intestinal; Síndrome de intestino irritable; Obstrucción intestinal.

En estos casos, puede surgir la acumulación de gases en el tracto digestivo, lo que ocasiona meteorismo intestinal. Sin embargo, en la mayoría de las personas no es posible identificar una causa específica para esta condición.

Cómo es realizado el tratamiento

En la mayor parte de los casos, el tratamiento del meteorismo es llevado a cabo con cambios de hábitos, como evitar beber líquidos durante o inmediatamente después de las comidas, o evitar comer en exceso o muy rápido, para reducir la ingesta de aire.

La distensión abdominal puede producirse por la acumulación de gas, líquido o alimento, normalmente debida a hipomotilidad (obstrucción funcional, íleo paralítico adinámico) o por obstrucción física (p. ej., cuerpos extraños o intususcepción). La distensión también puede, naturalmente, resultar de algo tan simple como el comer en exceso. El sonido "ping" oído durante la auscultación y percusión del abdomen, delata la presencia de una víscera llena de gas. La aparición súbita de distensión abdominal grave en un rumiante adulto se suele deber a timpanismo ruminal. La succión puede revelar sonidos de chapoteo cuando el rumen o el intestino están llenos de líquido. Cuando se pierden grandes cantidades de líquido (p. ej., en la diarrea) o se retienen (p. ej., en el vólvulo gástrico o abomasal), se observan diversos grados de deshidratación y desequilibrio ácido-base y electrolítico, que pueden provocar shock.

El dolor abdominal se debe a distensión o inflamación de las superficies serosas de las vísceras abdominales o del peritoneo; puede ser agudo o subagudo y su manifestación puede variar entre especies. En el caballo es frecuente el dolor abdominal agudo. El dolor subagudo es más común en el ganado vacuno y se caracteriza porque el animal es reactivo a moverse y gruñe con cada respiración o palpación profunda del abdomen. El dolor abdominal en perros y gatos puede ser agudo o subagudo y se caracteriza por gemidos, maullidos y posturas anómalas (p. ej., extensión de miembros anteriores, posición con el esternón apoyado en el suelo y elevación de las extremidades posteriores). El dolor abdominal puede ser difícil de localizar en una víscera u órgano en particular dentro del abdomen.

Los antiespasmódicos pertenecen a dos grupos farmacológicos distintos: los que actúan por mecanismo anticolinérgico y los que ejercen acción directa sobre el músculo liso.

ANTIESPASMÓDICOS ANTICOLINÉRGICOS

Actúan antagonizando a la acetilcolina en los receptores muscarínicos. Se suelen clasificar en anticolinérgicos con estructura de amina terciaria y anticolinérgicos con estructura de amonio cuaternario.

ANTIESPASMÓDICOS MUSCULOTROPOS

Tienen acción directa sobre el músculo por mecanismo desconocido, aunque se considera relacionado con la interferencia en el transporte de ión calcio a través de la membrana del músculo liso. La utilidad clínica de este grupo de fármacos ha sido puesta en duda. Probablemente deben ser reservados a casos donde los anticolinérgicos estén contraindicados.

PRINIFIAL. Antiespasmódico del tracto digestivo con actividad antsecretora, en solución estéril inyectable, indicado para la regulación del peristaltismo y supresión del espasmo en patologías del tracto digestivo. Bromuro de prifinio.

3.11 FÁRMACOS QUE INFLUYEN EN EL EQUILIBRIO DE LÍQUIDOS Y ELECTROLITOS

Tipos de soluciones o sueros Algunas de las soluciones o sueros empleados con más frecuencia son: Sangre Se emplea en caso de hemorragia o anemia grave. Plasma Se emplea en condiciones de hipoproteinemia, hipoglobulinemia, deficiencia de la coagulación, pero la serie roja está intacta.

Cristaloides

Son soluciones compuestas de agua y electrolitos. Se emplean para aumentar el volumen circulatorio, aunque hay que administrar grandes volúmenes. Permiten mantener el equilibrio hidroelectrolítico, expandir el volumen intravascular y en caso de contener azúcares aportan energía. Su capacidad de expandir volumen está relacionada de forma directa con su concentración de sodio. Salino 0.9 % (Suero Fisiológico)

La solución salina al 0.9 % también se denomina Suero Fisiológico, es la sustancia cristaloides estándar, es levemente hipertónica (mayor concentración de sodio), y tiene un pH ácido. Se puede administrar de forma bastante segura en la mayoría de los casos, al menos inicial

3.11.1 CONCEPTOS GENERALES

En los animales los líquidos corporales pueden estudiarse suponiéndolos separados en dos compartimentos: intracelular, que representa 48 – 50% del peso del individuo, y el extracelular, que constituye 20 a 30% del peso corporal y a su vez se divide en los espacios plasmáticos 4 – 6 % del peso corporal, e intersticial 4 – 16 % del peso corporal

Aplicar el fluido terapia intravenosa hay que tener en cuenta algunas consideraciones: No existe un protocolo general exacto de fluido terapia intravenosa para cada patología o cuadro clínico.

Las pautas de fluidos deben ser ajustadas a cada caso individualmente, se ajustarán en función del déficit calculados, se ajustarán especialmente en situaciones de insuficiencia orgánica (insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal aguda, insuficiencia hepática). Hay que seleccionar adecuadamente el fluido para cada situación clínica. procedimientos Es una solución indicada en shock y quemaduras extensas. Está contraindicada en insuficiencias cardíacas y en hipertensión fundamentalmente (por el contenido de sodio).

Electrolitos: partículas encargadas que actúan como conductores eléctricos y que se encuentran en solución.

3.12 DINÁMICA DE LOS LÍQUIDOS CORPORALES

La Fluidoterapia intravenosa constituye una de las medidas terapéuticas más importantes y frecuentemente utilizada en Medicina de Urgencias y Emergencias.

Su objetivo primordial consiste en la corrección del equilibrio hidroelectrolítico alterado, hecho habitual en pacientes críticos. Su utilización constituye un arsenal terapéutico de vital importancia en Cuidados Críticos, siendo tradicionalmente mal conocida e infravalorada a pesar de que el manejo de este tipo de tratamiento requiere unos conocimientos precisos sobre la distribución de líquidos corporales y la fisiopatología de los desequilibrios hidroelectrolíticos y ácido básico. El conocimiento de estos fundamentos permitirá adoptar las medidas oportunas en cada circunstancia eligiendo de forma correcta el tipo de solución intravenosa y el ritmo de administración adecuados para cada circunstancia.

Distribución del agua en el organismo:

El agua y electrolitos del organismo se encuentran distribuidos en distintos compartimentos en constante equilibrio. El agua corporal total es aproximadamente de 600 mL/Kg con variaciones individuales, disminuyendo con la edad y el contenido adiposo. El mayor volumen se encuentra en el líquido intracelular (VLIC) (400-450 mL/Kg), mientras que el volumen de líquido extracelular (VLEC) abarca 150-200 mL/ Kg. De ellos, 60-65 mL/Kg representan el volumen sanguíneo (volemia), distribuido un 15% en el sistema arterial y el 85% en el sistema venoso (capacitancia) siendo el volumen plasmático alrededor de 30-35 ml / Kg.

El resto constituye el volumen del líquido intersticial (VLI) que se sitúa entre 120-160 ml/Kg. Todos los compartimentos mencionados permanecen en estrecha relación e interdependencia, teniendo un vínculo especial con los sistemas digestivo, respiratorio, urinario y la piel, a través de los cuales se realizan los aportes y pérdidas fundamentales de agua diariamente.

Necesidades y pérdidas diarias de agua.

Las necesidades de agua del organismo varían con la edad, la actividad física, la temperatura corporal o el estado de salud y son proporcionales a la tasa metabólica. El aporte básico de agua al organismo se realiza mediante su ingesta a través del mecanismo de la sed. Se requiere aproximadamente 1 mL de agua por cada kilocaloría consumida. La tasa metabólica está relacionada a su vez con la superficie corporal, siendo en reposo de 1000 kcal/ m²/ día. En general los requerimientos diarios de agua pueden calcularse mediante la regla 4-2-1, que está basada en la relación peso corporal/ tasa metabólica: Peso Corporal Líquido mL/Kg/h Entre 0-10 Kg 4 Entre 11-20 Kg 2 Más de 1 Kg .

En un caso hipotético de un paciente de 65 Kg se deberían administrar 40 mL/h por los 10 primeros Kg de peso más 20 mL/h por los siguientes 10 Kg de peso y 45 mL/h por los 45 Kg restantes hasta alcanzar el peso total. En total 105 mL/h (40 + 20 + 45). Trabajando con adultos esta fórmula se podría resumir: Se requieren 6 mL/Kg/h hasta 20 kg más 1 mL/Kg/h por cada Kg de peso superior a 20 Las pérdidas de agua se realizan a través de los sistemas digestivo, urinario, sudor (pérdidas sensibles), y por el sistema respiratorio y la piel (pérdidas insensibles).

Por las heces se pierden alrededor de 100 ml/día en condiciones normales, pudiendo alcanzar cifras muy elevadas en caso de diarrea. Las pérdidas urinarias son la vía fundamental de eliminación de agua, abarcando entre 1-2 mL/Kg/ h en condiciones normales. A través del sudor se pierde una cantidad de agua variable, en un rango entre 1 a 2 L/día en la mayoría de los pacientes ingresados, hasta 1 L/h en situaciones de ejercicio máximo.

3.13 PRINCIPIOS BÁSICOS DE LA TERAPIA CON FLUIDOS Y ELECTROLITOS

Fluidoterapia. Necesidades basales de líquidos y electrolitos Se denomina fluido terapia a la administración parenteral de agua y electrolitos en distintas combinaciones y concentraciones a los pacientes en los que el aporte oral no es suficiente o no puede realizarse. Objetivos de la fluido terapia Mantener o restablecer la homeostasis corporal y conservar el volumen sanguíneo eficaz y constante Indicaciones.

Tratamiento de las situaciones de deshidratación. Mantenimiento del estado de hidratación cuando los aportes orales no se pueden administrar (náuseas, vómitos). Situaciones que requieren ayuno (procesos quirúrgicos, anestesia, sedación). Para realizar un tratamiento con fluidos es necesario conocer la fisiología de los compartimentos hídricos del organismo, como hemos estudiado previamente.

También es importante conocer la composición de las soluciones que tenemos a nuestra disposición, así como las necesidades basales de líquidos y electrolitos y las necesidades en situaciones especiales, como son todas las circunstancias que ocurren en el paciente hospitalizado (estrés, dolor, fiebre...). La fluido terapia debe pautarse teniendo en cuenta varias fases: Fluidoterapia de mantenimiento: requerimientos basales.

Fluidoterapia de reposición: o Requerimientos por pérdidas anormales o continuadas o Reposición del déficit ya establecido en el paciente.

Fluidoterapia de mantenimiento Consiste en proporcionar agua y electrolitos en cantidades iguales a las pérdidas producidas en un niño sano en situación basal. Es decir, el agua y los electrolitos que se pierden por la respiración, la piel, la orina y las heces. Estos requerimientos están en relación con el gasto metabólico del paciente, que depende de la edad, la actividad física y la temperatura.

El gasto energético total (GET) es la suma del metabolismo basal (MB), la termogénesis, la acción dinámica específica de los alimentos (ADE), excretas, actividad física y de crecimiento. El GET es un 25% superior al gasto energético en reposo y este es un 10% superior al MB.

El método más conocido universalmente para determinar los requerimientos de mantenimiento de agua y electrolitos es el de Holliday y Segar (años 50) que extrapola las necesidades a través de la composición de la leche materna y/o de vaca y estima el gasto energético entre el metabolismo basal y el gasto energético durante la actividad normal, considerando una situación de LEC y LIC normal, con función renal normal y capacidad de

concentración de orina normal. Este método no considera ninguna pérdida ya establecida de líquidos, ni tampoco las añadidas que son frecuentes en pacientes hospitalizados y ocasionadas por la fiebre, los vómitos y la diarrea; tampoco considera los estímulos no osmóticos de secreción de ADH, como el dolor o estrés. A pesar de ello, la fórmula de estos autores puede seguir empleándose hoy en día teniendo en cuenta todas estas circunstancias.

Signos clínicos de deshidratación

- Historial de vómitos y diarreas, sin signos de deshidratación: 3 - 4%
- Mucosas secas, leve retraso en la recuperación del pliegue cutáneo: 5 - 6%
- Retraso en la recuperación del pliegue cutáneo, mucosas secas, taquicardia, pulso bajo: 8 - 10%
- Retraso en la recuperación del pliegue cutáneo, croneas secas, mucosas secas, frecuencia cardíaca aumentada o disminuida, mala calidad del pulso, nivel de inconciencia alterada: 12%

3.14 TIPOS DE SOLUCIONES E INDICACIONES

Soluciones cristaloides Son soluciones electrolíticas y/o azucaradas que permiten mantener el equilibrio hidroelectrolítico, expandir el volumen intravascular y en caso de contener azúcares aportar energía. Pueden ser hipo, iso o hipertónica respecto del plasma. Su capacidad de expandir volumen está relacionada de forma directa con las concentraciones de sodio.

El 50% del volumen infundido de una solución cristaloides tarda como promedio unos 15 min en abandonar el espacio intravascular. Cristaloides hipotónicos I- hiposalino al 0,45%

Aporta la mitad del contenido de ClNa que la solución fisiológica. Ideal para el aporte de agua libre exenta de glucosa.

Cristaloides isoosmóticas Se distribuyen fundamentalmente en el líquido extracelular, permaneciendo a la hora sólo el 20% del volumen infundido en el espacio intravascular. Se distinguen varios tipos solución fisiológica al 0,9%. Indicada para reponer líquidos y electrolitos especialmente en situaciones de pérdidas importantes de cloro (Ej: estados hipereméticos) ya que en la solución fisiológica la proporción cloro: sodio es 1:1 mientras que en el líquido extracelular es de 2:3. Se requiere infundir de 3-4 veces el volumen de pérdidas calculado para normalizar parámetros hemodinámicos.

Debido a su elevado contenido en sodio y en cloro, su administración en exceso puede dar lugar a edemas y acidosis hiperclorémica por lo que no se indica de entrada en cardiopatías ni hipertensos. solución de ringer. Solución electrolítica balanceada en la que parte del sodio de la solución salina isotónica es sustituida por calcio y potasio. Su indicación principal radica en la reposición de pérdidas hidroelectrolíticas con depleción del espacio extravascular.

Solución de ringer lactato Similar a la solución anterior, contiene además lactato que tiene un efecto buffer ya que primero es transformado en piruvato y luego en bicarbonato durante el metabolismo como parte del ciclo de Cori. La vida media del lactato plasmático es de 20 min aproximadamente y puede llegar a 4-6 horas en pacientes en estado de shock. Los preparados disponibles contienen una mezcla de D-lactato y L-lactato.

D-lactato tiene una velocidad de aclaramiento un 30% más lenta que la forma levógiro. En condiciones fisiológicas existe en plasma una concentración de D-lactato inferior a 0,02 mol/L, concentraciones superiores a 3 mol/l pueden dar lugar a encefalopatía. La presencia de hepatopatías o bien una disminución de la perfusión hepática disminuiría el aclaramiento de lactato y por tanto aumentaría el riesgo de daño cerebral, por lo que se debe usar con precaución en estos casos. solución glucosada al 5%. Sus indicaciones principales son como solución para mantener vía, en las deshidrataciones hipertónicas (por falta de ingesta de líquidos, intensa sudoración etc.) y para proporcionar energía durante un periodo corto de tiempo. Se contraindica en la enfermedad de Addison ya que pueden provocar crisis

adissonianas. solución glucosalina isotónica. Eficaz como hidratante, para cubrir la demanda de agua y electrolitos. C- cristaloides hipertónicas Solucion salina hipertónica.

Se recomienda al 7,5% con una osmolaridad de 2400mOsm/L. Es aconsejable monitorizar los niveles de sodio plasmático y la osmolaridad para que no rebasen el dintel de 160 mEq/L y de 350 mOsm/L respectivamente. Soluciones glucosadas al 10%, 20% Y 40%. Aportan energía y movilizan sodio desde la célula al espacio extracelular y potasio en sentido opuesto. La glucosa produciría una deshidratación celular, atrapando agua en el espacio intravascular. D – Soluciones alcalinizante Indicadas en caso de acidosis metabólica. I- bicarbonato sódico 1/6M (1,4%). Solución ligeramente hipertónica. Es la más usada habitualmente para corregir la acidosis metabólica. Supone un aporte de 166mEq/L de bicarbonato sódico

Fluidoterapia en Enfermedades Gastrointestinales:

El tracto gastrointestinal es de vital importancia en la mantención del normal balance de fluidos y electrolitos corporales. Aproximadamente el 75% de los fluidos que ingresan al tracto gastrointestinal (GI) se derivan de secreciones gastrointestinales, más que de la ingesta diaria. Por lo tanto, cualquier patología del tracto digestivo que involucre la pérdida o secuestro de fluidos ricos en electrolitos, alterará rápidamente el balance corporal.

Ringar Lactato Es de preferencia cuando debemos administrar cantidades masivas de soluciones cristaloides.

Al contener una pequeña cantidad de calcio está contraindicado en pacientes con hipercalcemia (alta concentración de calcio en la sangre).

Salina Hipertónica

Las soluciones hipertónicas (alta concentración en sodio) han comenzado a ser más utilizadas como agentes expansores de volumen en la reanimación de pacientes en shock hemorrágico. El volumen requerido para conseguir similares efectos, es menor con salino

hipertónico que si se utiliza el suero fisiológico normal isotónico. Están contraindicados en cardiopatías e insuficiencias renales en las que no haya una adecuada producción de orina.

Suero glucosado al 5 %

Es una solución isotónica de glucosa, cuyas dos indicaciones principales son la rehidratación en las deshidrataciones hipertónicas (por falta de ingestión de líquidos) y como agente que aporta energía. El suero glucosado al 5 % proporciona, además, un aporte calórico nada despreciable. Cada litro de solución glucosada al 5 % aporta 50 gramos de glucosa, que equivale a 200 kcal. Este aporte calórico reduce el catabolismo proteico, y actúa por otra parte como protector hepático y como material de combustible de los tejidos del organismo más necesitados (sistema nervioso central y miocardio). Está contraindicado en Diabetes.

Suero glucosado al 10 %, 20 % y 40 % Las soluciones de glucosa al 10 %, 20 % y 40 % son consideradas soluciones glucosadas hipertónicas, que al igual que la solución de glucosa isotónica, una vez metabolizadas desprenden energía y se transforma en agua. Hay que tener precaución al usarlas en vías periféricas por el riesgo de flebitis. Soluciones glucosaminas isotónicas Las soluciones glucosaminas son eficaces como hidratantes y para cubrir la demanda de agua y electrolitos. Cada litro de infusión de suero glucosa lino aporta glucosa sodio y cloro.

Coloides

Las soluciones coloidales contienen partículas en suspensión de alto peso molecular. Producen efectos más rápidos y sostenidos que las soluciones cristaloides, precisándose menos volumen que las soluciones cristaloides, aunque su coste es mayor. Son agentes expansores plasmáticos.

Dextrinas

Las soluciones de extraño utilizadas en clínica son hiperoncóticas y promueven tras su administración una expansión de volumen plasmático. Los dextranos también poseen una actividad antitrombótica por su acción sobre la hemostasia primaria (disminuyen la agregación plaquetaria) y sobre los factores de la coagulación (facilitan la rotura del trombo).

Derivados de la gelatina

Las soluciones de gelatina se emplearon por primera vez durante la 1ª Guerra Mundial, debido a su elevada viscosidad y bajo punto de congelación, y se han ido transformando hasta llegar a las gelatinas actuales.

3.15 CALCULO DE FLUIDOS DIARIO

Para calcular la cantidad diaria de fluidos que debe administrar a su paciente considere:
Porcentaje de deshidratación clínica: Porcentaje Signos Clínicos deshidratación < 5 % No detectable – 6 % Leve pérdida de elasticidad cutánea – 8 % Claro retardo en el retorno del pliegue cutáneo Leve aumento del tiempo de llene capilar, ojos levemente hundidos en sus órbitas, Mucosas pueden estar secas 10 – 12 %

Pliegue cutáneo no retorna a su posición Marcado retardo en el tiempo de llene capilar, Ojos claramente hundidos en sus órbitas, Mucosas secas, probables signos de shock (taquicardia, extremidades frías, pulso rápido y leve) 12 – 15 % Signos marcados de shock: Muerte inminente
Deshidratación: Para calcular la cantidad de fluidos a reponer por concepto de deshidratación (reposición de pérdidas) aplique la siguiente fórmula: % de deshidratación X Peso Paciente (kg) = litros

Mantenimiento: Para el cálculo de los fluidos de mantenimiento, que deben ser suministrados diariamente, considere: 40 - 60 ml/kg/día
C) Pérdidas: Idealmente, para calcular la cantidad de fluidos a reponer por concepto de pérdidas (Ej vómitos, diarrea, micción, etc.), estos debieran ser medidos por algún sistema estandarizado. Un buen método, es cubrir el piso de la jaula con material absorbente y al momento de cambiarlo, pesarlo para calcular, en

forma aproximada el volumen de pérdidas. De no ser posible lo anterior, se puede asumir una pérdida promedio de 30 - 40 ml/kg/día. Resumiendo, para calcular la cantidad total de fluidos a administrar a un paciente, debemos sumar la cantidad de fluidos a reponer por concepto de deshidratación que presenta, mantención y pérdidas.

Posteriormente, en forma diaria, será necesario reevaluar el grado de deshidratación clínica y pérdidas, para modificar la cantidad de fluidos a entregar. Cuando ya hemos calculado el volumen total de líquidos a reponer, durante el primer día de tratamiento, debemos calcular la velocidad de administración de estos fluidos en 24 horas. En el caso de un paciente en estado de shock, la velocidad de administración de fluidos puede ser tan rápida como 80 - 90 ml/kg/hora (perros) y 50 - 55 ml/kg/hora (gatos). Sin embargo, en pacientes más estables la velocidad de infusión debe ser menor para permitir una adecuada redistribución del líquido suministrado.

En promedio, la velocidad de administración de cristaloides ideal es 30 - 40 ml/kg/hora. Los equipos de infusión de sueros, que se comercializan en nuestro país, son de uso humano y tienen dos presentaciones: Adulto: 10 - 20 gotas equivalen a 1 ml

Pediátrico: 60 gotas equivalen a 1 ml Para llevar un buen control de los fluidos administrados y evitar errores de sub o sobredosificación, es necesario realizar los cálculos de los fluidos a administrar diariamente, expresando esa cantidad en ml/día; ml/hora y gotas/minuto. Esto que pareciera ser engorroso inicialmente, con la práctica se hace más fácil de calcular y les evitará el riesgo de producir edema pulmonar por una administración excesiva y/o a alta velocidad; o en el caso contrario, retardar el efecto terapéutico de la fluido terapia, por una subestimación de ella. Una buena forma de controlar la velocidad de infusión es colocar una cinta de papel adhesivo en la botella de suero, y marcar en ella la cantidad de suero que debe ingresar cada 30 minutos o 60 minutos.

En la administración constante y frecuente de fluidos, es ideal la utilización de ránulas intravenosas. Si estos dispositivos son adecuadamente insertos y controlados pueden permanecer viables hasta por tres días. Para lograr esto es conveniente revisar, al menos 3 veces al día, los vendajes y la presencia de edema subcutáneo. Para mantener la

permeabilidad del catéter, este debe ser lavado con una solución de heparina (1.000 UI/250 - 500 ml de suero fisiológico) 2 a 3 veces al día.

TERAPIA DE FLUIDOS Y ELECTROLITOS EN BECERROS CON DIARREA

Fluidoterapia El tratamiento con líquidos y electrolitos debe instaurarse rápidamente en los terneros diarreicos, ya que a medida que pasan las horas se pueden producir cambios irreversibles que irán contra la vida del animal.

El clínico deberá hacer una evaluación del enfermo para ver que solución administrar, en que cantidad y por que vía. La cantidad de líquido a administrar se obtiene multiplicando el porcentaje de deshidratación estimado por el peso corporal, también se debe tener en cuenta de agregar a posteriori una cantidad de 50-100 ml/kg como dosis de mantenimiento que debe administrarse en un plazo de 24 horas. La cantidad de bases totales para corregir la acidosis se obtiene de la siguiente manera: Déficit de base x peso del ternero x 0.5 = Total de Miliequivalentes de bicarbonato; para convertir Miliequivalentes a gramos de bicarbonato se divide por 12 (1 gr. de CO_3Na produce 12 Meq. de CO_3H).

La vía de administración a elegir dependerá del grado de deshidratación y del tipo de alteración intestinal. La vía oral, la podemos utilizar eficazmente cuando la deshidratación no supera el 7-8 % y además cuando no existen trastornos de absorción intestinal, o sea que la hace muy útil para las diarreas por colibacilosis.

Las ventajas de esta vía son la practicidad de la misma, si el ternero mantiene el apetito se lo debe dejar que realice la ingestión voluntaria, en caso contrario se deben administrar las soluciones con botella y tetina guardando los cuidados de esta técnica. La cantidad por toma no es conveniente que exceda los 2 lt. y deben estar espaciadas de 2 ha. cada toma, así como de la leche.

Las soluciones orales pueden ser ácidas o alcalinas; se les critica a las alcalinas que a nivel de cuajar retardan la digestión de la leche y al aumentar el pH del mismo pueden proliferar

bacterias patógenas, el beneficio es que neutralizan rápidamente la acidosis logrando beneficios netos en el enfermo. La adición de glucosa o dextrosa favorece a nivel intestinal la absorción de sodio y agua, pero no debe incluirse azúcar común (sacarosa) ya que la misma no tiene ese efecto, no es digerida por los terneros jóvenes y va a agravar la diarrea. Fórmula de algunas soluciones: Solución farmacéutica 20.5 gr. Cloruro de sodio 26.5 gr. Cloruro de potasio 23.5 gr. Fosfato bipotásico 29,5 gr. Bicarbonato de sodio De esta mezcla usar 10-15 gr. por litro de agua. Las soluciones ácidas contienen ácido cítrico y/o fosfato ácido de potasio.

VIA INTRAVENOSA

También pueden utilizarse oralmente las formulaciones para la vía intravenosa. La vía intravenosa es la recomendable para la administración cuando la deshidratación supera el 8%, los resultados por esta vía suelen ser espectaculares. Es de recordar la noconveniencia de la administración de las soluciones Ringer lactato ya que por el estado de un ternero diarreico puede estar comprometido el metabolismo hepático y no producirse la transformación del lactato en bicarbonato.

También es importante tener en cuenta que la adición de glucosa estimula la captación de potasio por parte de la célula. Como terapia guía se puede indicar lo siguiente:

1. Cl Na al 0,9% se utiliza como solución madre.
2. Se agregan 13-50 gr de CO_3Na por litro de solución madre para corregir la acidosis. Si estimamos que el déficit de base es mayor se puede comenzar con una solución hipertónica de CO_3Na o aumentar la concentración de éste en la solución madre.
3. Glucosa 50 gr por litro de solución madre.

4. Cl K es conveniente administrarlo con el último litro de solución madre ya que para este momento estará repuesta la acidosis y en parte disminuida la hipercalcemia, la cantidad puede ser de una ampolla de Cl K por 5 ml conteniendo 15 Meq. o 1,07 gr de K.

5. Se puede aplicar luego de la administración hidroelectrolítica, transfusión de sangre entera o plasma en cantidad de 1 lt. 1/2 lt. respectivamente, esto mejora la efectividad del tratamiento en un alto porcentaje. Sobre la velocidad de administración de los líquidos por vía intravenosa existen las más variadas propuestas, pero se considera aceptable una velocidad de 50 ml/kg/hora, que también se puede expresar como 5 lt/hora/100 kg, una vez administrada la dosis inicial se puede seguir con una dosis de mantenimiento (que es una combinación de las pérdidas continuas y necesidades de mantenimiento equivalente a aproximadamente 1/2 o 3/4 dosis inicial) para las próximas 24 ha a una velocidad cinco veces menor de 1 lt/hora/100 kg, no obstante si fuera posible esta dosis de mantenimiento es conveniente hacerla por vía oral ya que es más práctica su administración y presenta menos peligro de sobre hidratación e intoxicación por electrolitos.

Una respuesta favorable a la terapia se manifiesta al reanudarse la micción en 30-60 minutos y una mejoría en la capacidad de respuesta a los estímulos para el sistema nervioso. Las respuestas desfavorables consisten en debilidad muscular súbita (hiperpotasemia), taquicardia e hiperventilación (sobre hidratación), también a raíz del exceso en la velocidad de administración puede sobrevenir disnea por edema pulmonar; puede manifestarse tetania por exceso de alcalinos; una insuficiencia de la micción significaría insuficiencia renal o parálisis vesical.

Las soluciones electrolíticas para administrar por vía intravenosa se pueden preparar en forma "casera" para disminuir los costos y hacer posibles estos tratamientos. La base de las mismas es agua destilada, las sales las incorporamos en forma individual con recipientes en los que previamente marcamos los pesos más comunes de las sales que vamos a utilizar; en caso de no poder conseguir agua destilada y frente a urgencias se ha utilizado con éxito agua potable de buena calidad.

La aplicación de grandes cantidades de líquidos por vía intravenosa en terneros se puede realizar a través de un catéter flexible (sonda nasoesofágica para bebes) que se canaliza a través de una aguja trocar de 60 x 30 previamente colocada intravenosamente en la yugular, luego de canalizado el catéter se retira la aguja de la vena; a posteriori se fija el tubo plástico en el cuello del ternero con tela adhesiva y una aguja descartable. El tubo plástico se puede sujetar en parte con un elástico a un punto fijo para que el ternero se pueda mover en un radio pequeño mientras transcurre la hidratación.

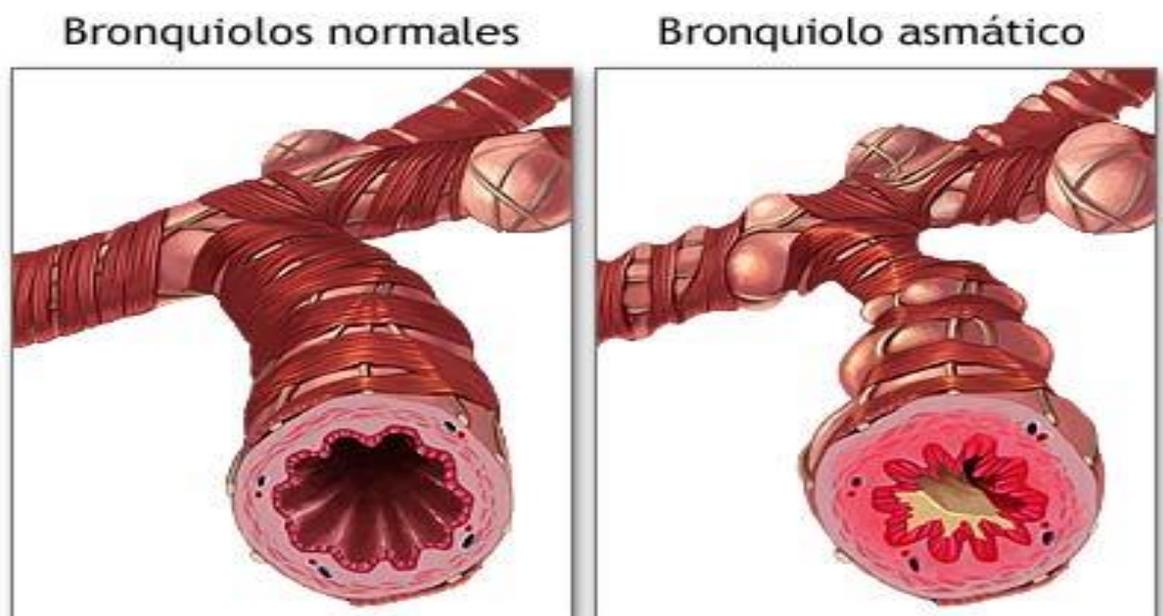
Con una cámara de goteo se puede regular la velocidad de administración, y como recipiente central se puede utilizar un envase plástico de 5 lt. de capacidad que a través de dicha boca se puede ir introduciendo mayor cantidad de líquidos, sales, medicamentos, etc.

UNIDAD IV. FÁRMACOS DE APARATO RESPIRATORIO E INMUNOTERAPIA

4.1 GASES TERAPÉUTICOS. BRONCODILATADORES.

Dilata el diámetro de los bronquios y es una sustancia generalmente es un medicamento que causa que los bronquios y bronquiolos de los pulmones, se dilaten provocando una disminución en la resistencia aérea, perdiendo así el flujo del aire.

Un broncodilatador puede ser endógeno, es decir que se origina dentro del cuerpo, o un medicamento que se administra con el fin de tratar dificultades para respirar, especialmente son útiles en las enfermedades obstructivas crónicas EPOC, El broncodilatador tiene efectos controvertidos y aun no se ha demostrado su importancia en la bronquiolitis y otras enfermedades pulmonares restrictivas.



ADAM.

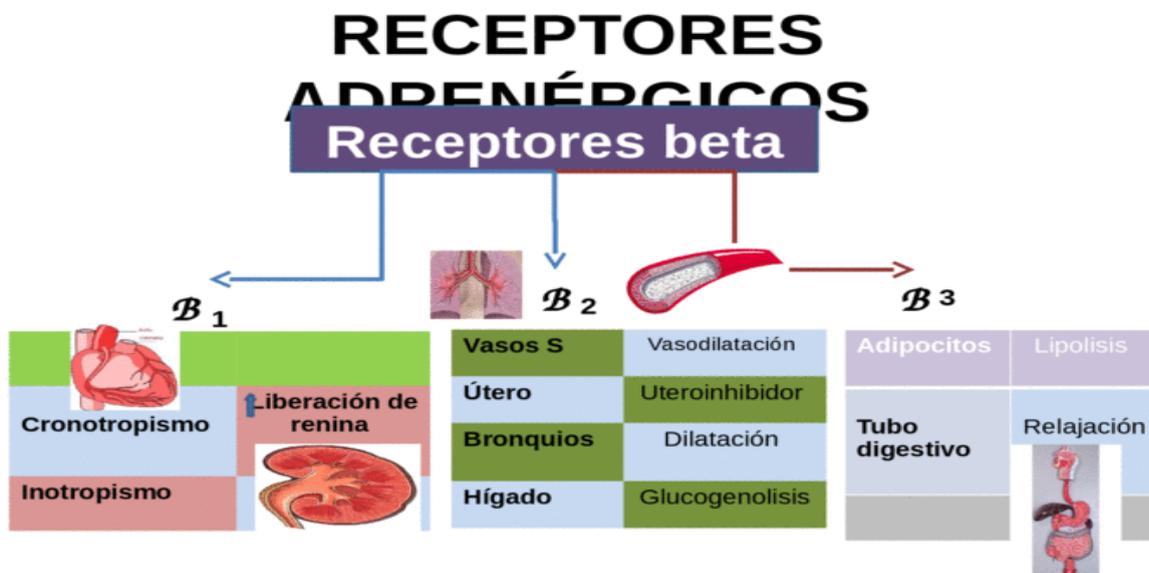
Broncodilatadores de Corta acción que en 2 – 5 min hace efecto y dura poco tiempo.

Broncodilatadores de Larga acción que hace efecto de 5 - 20 min y dura hasta 12 hr. Incluso algunos actúan como brocoprotectores.

4.2. CLASIFICACION BRONCODILATADORES.

Se clasificaban de acuerdo a su acción: Prolongado: ayudan a controlar y prevenir la aparición de síntomas Ultracorto Los dos son usados para el alivio de crisis bronco constrictivas y existen tres grupos de fármacos usados como broncodilatadores los agonistas de receptores adrenérgicos, entre los cuales de acción corta y prolongada y la teofilina de acción prolongada.

Los adrenérgicos de acción prolongada se toman regularmente para controlar y prevenir la broncocotriccion no son separados para el alivio de crisis agudas por razón de que toman mucho tiempo en comenzar un efecto o una acción por lo que las tomas tienne que ser 2 o 3 veces al día.



ALBUTEROL (SALBUTAMOL)

- ⦿ Asma, casos severos presentación de disnea.

- ⦿ Broncoespasmo, función respiratoria comprometida (neumonías, fibrosis, bronquitis).

Agonista B2 adrenérgico, estimula estos receptores para relajar el músculo liso bronquial al causar una disminución del tono muscular.

Efectos secundarios: sobredosificación puede producir taquicardia e hipokaliemia.

Contraindicaciones: no usarse simultáneamente con B adrenérgicos.

AMINOFILINA

- ⦿ Asma felino.
- ⦿ Bronquitis crónica, enfisema o donde haya una restricción de la capacidad respiratoria.
- ⦿ Falla cardíaca congestiva izquierda.

Estimulante B adrenérgico que pertenece al grupo de las metilxantinas. Induce relajación de músculo liso bronquial y de los vasos sanguíneos pulmonares.

Efectos secundarios: irritación gástrica, vómito, anorexia, convulsiones, taquicardia.

Contraindicaciones: Gastritis, úlceras gástricas, insuficiencia hepática o renal, hipoxemia grave.

4.3 ANTITUSÍGENOS

El objetivo del tratamiento antitóxico es reducir la frecuencia y gravedad de la tos sin alterar defensas mucociliares antes de emplearlo es deseable identificar la causa subyacente y tratar la misma ya que al fin y al cabo actúa como un mecanismo protector. Por lo tanto, los antitusígenos deben ser empleados con cautela y están contraindicados si la tos es productiva.

Los receptores irritantes, los quimiorreceptores y los receptores de estiramiento son los responsables de iniciar el reflejo del tesla broncocotriccion es otro simulo, desencadenante bastante reunte, al ser estimulados estos receptores se envía un mensaje al centro de la tos situado en el bulbo raquídeo que a su vez envía mensajes a los músculos del pecho diafragma y pared abdominal para que se contraigan Las vías de la tos se componen de los receptores y los nervios sensitivos de las vías respiratorias el nervio vago el centro de la tos, (tronco encefálico, puente) y los efectores incluyendo la glotis, y los músculos respiratorios.

Esto tienen una consecuencia muy importante la inervación de estos receptores y los lugares donde se desencadena se suplen exclusivamente por el nervio vago. Esto explica que algunas estructuras que no se consideran parte del aparato respiratorio como la membrana timpánica pueden estar implicadas en el reflejo de la tos. También juegan un papel importante en este mecanismo los mediadores químicos ya que sirven para modular la respuesta de la tos, estos mediadores incluyen la sustancia P, calcitonina, CGRP, NKA y otras tunicinas.

La modificación y la degradación de estas sustancias puede en una última instancia ser para el manejo de la tos. Según el lugar donde actúan se los divide en dos: Acción sobre el centro bulbar de la tos. acción local sobre la mucosa de la faringe.

Los antitusígenos, para su mejor estudio se dividen en dos grupos: Los antitusígenos no narcóticos y los antitusígenos narcóticos.

Antitusígenos no narcóticos: Son medicamentos cuya seguridad para su uso aún no han sido bien evaluados. Entre ellos: Trimeprazina y Prednisolona: Combinación de antihistamínico fenotiazinicos y corticosteroirde empleado como antitóxico y en casos de prurito que en medicina veterinaria se utiliza en las siguientes proporciones: Trimeprazina: 5 mg. Prednisolona: 2 mg. Se presenta en tabletas que se administran: ½ tableta hasta 4,5 Kg de peso; 1,0 tabletas entre 5-9 Kg; 2,0 tabletas. entre 9,5-18 Kg, Más de 18 Kg, 3 tabletas vía oral. En general, y para todas las especies se utiliza por todas las vías a razón de 1,1-4,4 mg/Kg cada 6 horas.

Bromhidrato de dextrometorfano: Se administra PO: Perro: 1-2 mg/Kg de peso, 3-4 veces al día. Gato: 2 mg/Kg IV.

Antitusígenos narcóticos: Fosfato de codeína: Metilmorfina Es un opioide para la analgesia, tos y a veces, diarrea en perros y felinos. Hace que el centro de la tos en el bulbo se deprima hasta el punto de ser poco receptivo a los estímulos. Este fármaco, al ser derivado de la morfina, deprime el centro de la tos, pero no el resto del sistema nervioso central. Se añade codeína a jarabes expectorantes y antitusígenos, generalmente para el tratamiento de la tos de los canes. En general, las dosis recomendadas son: 10-65 mg/Kg de peso vía subcutánea. Vía oral se administran 1,1-2,2 mg/Kg 2-3 veces al día. Caninos: o Antitusivo: 1 -2 mg/Kg PO cada 6 -12 horas. Se puede necesitar el aumento de la dosis para lograr eficacia satisfactoria. o Como analgésico: 0,5-2 mg/Kg PO cada 6- 12 horas para dolor agudo leve a moderado. Puede combinarse con acetaminofeno. Felinos: No se utiliza este producto en combinación con acetaminofeno. o Como analgésico: 0,5 -2 mg/Kg PO cada 6 -8 horas para dolor agudo leve a moderado Se usa poco en animales grandes como equinos, bovinos y porcinos, en los cuales se puede aplicar dosis de 0,2-2 g (bovinos-equinos) y 15-60 mg/Kg en los cerdos.

La codeína, tiene efectos secundarios bastante molestos como ser: hinchazón abdominal y la acción depresora respiratoria. Este fármaco, tiene dos derivados el canfosulfonato de codeína y la codetilina.

Bitartrato de hidrocodeinona: Tiene un efecto parecido al de la codeína. Se emplea como antitóxico en caninos. No debe administrarse en animales con insuficiencia renal grave, trauma craneano o incremento de la presión intracraneana, condiciones abdominales agudas, enfermedades respiratorias cuando incrementan las secreciones, pacientes muy debilitados o viejos. Caninos: o Para suprimir la tos sin excesiva sedación: 0,22 mg/Kg PO cada 6-12 horas. o Para colapso traqueal: 0,25 mg/Kg PO cada 6-12 horas. o Para tos: 5 mg 1-4 veces por día en perros medianos o pequeños.

Otros Antitusivo: Becantex: en perros, 40-100 mg/ 10-12 kg de peso. Butopirina: Facilita la expectoración, es un fluidificante bronquial y antitóxico. En perros con peso entre 210-12 Kg, la dosis es de 0,02 g. en comprimidos que se administran 1-3 veces al día. Es un medicamento peligroso. Noscapina: Broncodilatador, fluidificante, antitóxico y expectorante se utiliza en perros a dosis de 1 mg/Kg.

4.4. MUCOLÍTICOS Y EXPECTORANTES.

Medicamentos que promueven un mejor funcionamiento respiratorio para evitar el signo de la TOS. Este signo, se presenta como un acto reflejo o voluntario que tiene como característica fundamental la expulsión de las secreciones de la tráquea y los bronquios. Cuando la tos está acompañada de secreciones mucosas de los bronquios, se denomina tos útil o productiva, ya que ayuda al aparato respiratorio a librarse de obstrucciones bronquiales.

Es importante, en este tipo de tos, que la medicación para evitarla sea intermitente con el propósito de que haya un buen drenaje de los esputos. La tos inútil, no produce esputos por lo que las mucosas del tracto respiratorio se irritan. Esta tos es seca y muy molesta, pudiendo producir hemorragia capilar, aumento de la presión sanguínea, sobrecarga en el trabajo del corazón y otras molestias.

Expectorantes Normalmente el moco de las vías respiratorias bajas, ascienden lentamente hacia las vías respiratorias altas lentamente. Los medicamentos expectorantes tienen la facultad de acelerar este proceso fluidificando las secreciones gracias a una acción refleja que tiene su origen en la mucosa gástrica o actuando directamente sobre las células que componen el tracto respiratorio. Se aplican vía parenteral, oral o por inhalación. Ipecacuana: Es un agente emético para caninos y felinos. Está contraindicado en roedores y conejos, pacientes con hipoxia, disnea, ausencia de reflejos, faríngeos normales, convulsiones, coma, depresión nerviosa.

Esta planta posee tres alcaloides de los cuales la emetina tiene propiedades Expectorantes. En general: 5-15 g para animales grandes. 2-5 g para animales medianos. 100 mg-1 g para animales pequeños.

Guaifenesina: Llamado antiguamente gliceril guayacolato, Es un derivado del alquitrán de madera que disminuye la adhesividad del moco contra las paredes del tracto respiratorio. Actúa como expectorante cuando se administra PO y como miorelajante cuando se administra en forma parenteral. No debe administrarse con fisostigmina en caballos.

Ocasiona inducción y recuperación libres de excitación de la anestesia en caballos. Potencia la actividad de los agentes preanestésicos y anestésicos. La dosis usual es de 100-200 mg PO cada 6 horas. La guaifenesina, se combina con otros Expectorantes bajo varios tipos de fórmulas. Sin embargo, actualmente se recomienda por sus propiedades miorelajantes. Caninos: Guaifenesina sola 44 – 88 mg/Kg IV; guaifenesina 33 – 88 mg/Kg con 2,2 – 6,6 mg/Kg; de tiamilal o con ketamina 1,1 mg/Kg. Para ciertas toxicosis con estriknina, o tétanos por ejemplo 110 mg/Kg IV para provocar miorelajación. Bovinos: Guaifenesina sola 66-132 mg/Kg IV; guaifenesina 44-88 mg/Kg IV con 2,2-6,6 mg/Kg; de tiamilal o con 0,66-1,1 mg/Kg de ketamina. Equinos: 110 mg/Kg IM. Administrar 1/3 o media dosis hasta que el caballo caiga suavemente, luego el resto si no se observan efectos respiratorios o cardiovasculares. Guaifenesina sola 66 -132 mg/Kg IV; guaifenesina 44 - 88 mg/Kg IV con 2,2 – 6,6 mg/Kg; de tiamilal. Porcinos: Guaifenesina sola 44 – 88 mg/Kg IV; guaifenesina 33 – 88 mg/Kg IV con 2,2 – 6,6 mg/Kg; de tiamilal o con 1,1 mg/Kg de ketamina. Caprinos: Guaifenesina sola 44 – 88 mg/Kg IV; o guaifenesina 44 – 88 con 0,66 - 1,1 mg/Kg de ketamina.

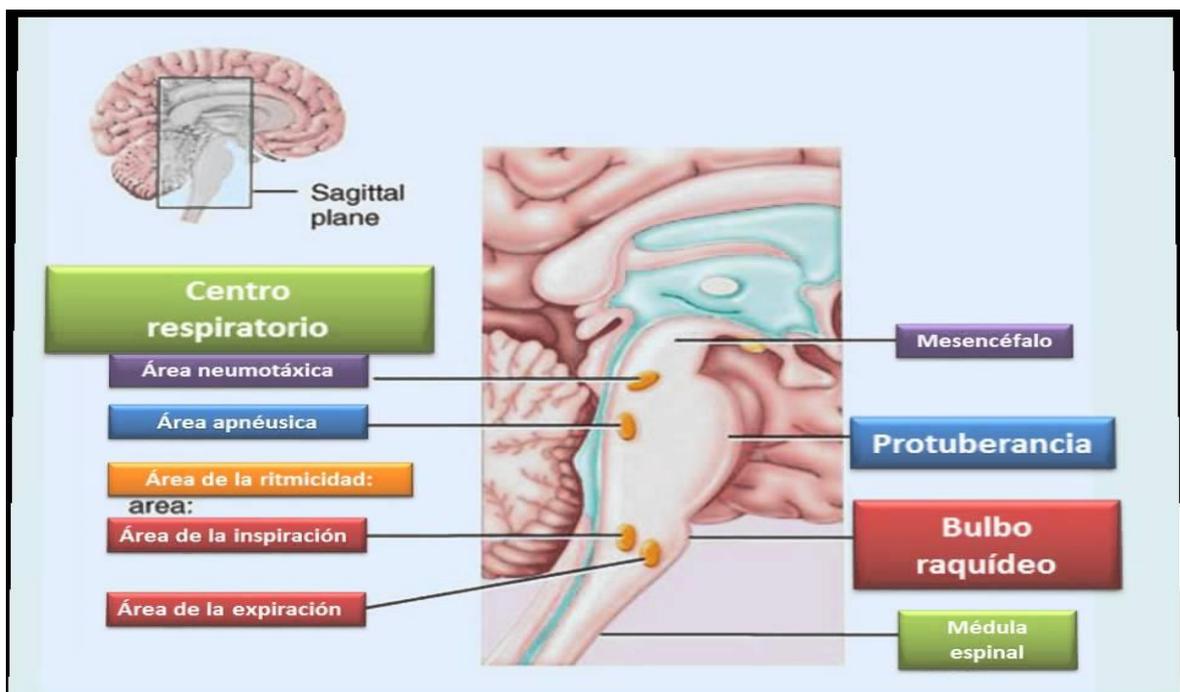
Sales de amonio:

Las principales son el carbonato y el cloruro de amonio. El primero es el que aumenta las secreciones casi en un 100%. La dosis usual es de 440 mg/Kg de peso. Las altas dosis producen edema pulmonar agudo, disnea y convulsiones. Yoduros de sodio y potasio: Son elementos muy irritantes para la mucosa respiratoria. La dosis de yoduro de potasio es de aproximadamente 100-110 mg/Kg de peso. Se combinan con otros productos tales como la efedrina, la teofilina y otros.

Hidrato de terpina:

Se obtiene a partir de la esencia de trementina. En dosis elevadas se utiliza para las bronquitis donde se observa mucha secreción y en pequeñas dosis para fluidificar las secreciones bronquiales. Como desecante en dosis altas, 500 mg-l g; como expectorante la dosis es de 100 - 400 mg/Kg de peso. Dióxido de carbono: Produce la licuefacción de las secreciones ya que produce hiperemia de las mucosas del tracto respiratorio. Llega a las partes más profundas del árbol bronquial. Se utiliza en concentraciones del 5%.

4.5 ANALÉPTICOS RESPIRATORIOS.



Estimulantes del sistema nervioso central Analépticos

Generalmente se ha definido a los analépticos, como fármacos capaces de restablecer las funciones medulares deprimidas, particularmente la respiratoria además de las funciones cerebrales tales como la conciencia. Los analépticos deben ser capaces de estimular el SNC tanto en condiciones normales, como en estados depresivos, especialmente aquellos

producidos por acción de fármacos. Existen diversos factores que limitan el uso de los analépticos y que hacen que su aplicación clínica sea muy baja.

En primer lugar, se señala que son estimulantes no específicos del SNC, capaces de causar convulsiones en dosis peligrosamente cercanas a aquellas que producen estimulación respiratoria.

En segundo lugar, estos fármacos han sido utilizados en situaciones de depresión del SNC debidas o asociadas con hipoxia y bajo estas circunstancias la estimulación del SNC puede producir un aumento de la actividad muscular favoreciendo aún más la deuda de oxígeno existente.

En tercer lugar, los analépticos, generalmente no han sido eficaces en revertir las depresiones profundas del SNC. Principales usos clínicos Estimulantes en depresiones producidas por drogas

Estimulante respiratorio Depresión respiratoria post-anestesia Sobredosis aguda de fármacos sedantes Resucitación de recién nacidos Depresión respiratoria producida por narcóticos, especialmente en la neuroleptoanalgesia. Inducir suspiro farmacológico en cuadros de hipoventilación

Diagnóstico diferencial de la apnea post-anestésica de la hipoventilación severa. Insuficiencia respiratoria crónica Shock hipovolémico

Los fármacos que estimulan el SNC pueden actuar ya sea bloqueando neuronas inhibitorias o estimulando sinapsis actuantes. De acuerdo a estas características se pueden clasificar en: Fármacos que bloquean sinapsis inhibitorias Estricnina - Picrotoxina Fármacos de acción estimulante general del SNC Pentametilentetrazol (Cardiazol), Niquetamida (Coramina Bemegrída. Doxapram Xantinas: Cafeína, Teofilina y Teobromina.

4.6. FÁRMACOS QUE BLOQUEAN SINAPSIS INHIBITORIAS ESTRICNINA.

Es un alcaloide extraído de la nuez vómica (*Strychnus nux vómica*) plantaoriginaria de la India. Su acción farmacológica consiste en el bloqueo selectivo de neuronas inhibitorias post-sinápticas de la médula espinal, aumentando especialmente la excitabilidad de las motoneuronas de la asta anterior de la médula espinal.

Mecanismo de Acción:

La estricnina reduce la hiperpolarización que producen las fibras aferentes inhibitorias. Esta acción es el resultado del antagonismo competitivo con la glicina neurotransmisor inhibitorio del SNC cuya interacción con su receptor activa un canal de cloro produciendo hiperpolarización de la célula nerviosa.

Produce excitación de todas las porciones del SNC, actuando como un poderoso convulsivante las cuales tienen un modelo característico. El bloqueo que produce incluye la inhibición recíproca de músculos antagonistas, por lo que el modelo de las convulsiones está determinado por los músculos más poderosos que actúan en la articulación. La convulsión se caracteriza por extensión tónica del cuerpo y de todos los miembros.

Bajo la acción de la estricnina un único estímulo que puede ser auditivo, visual, táctil, etc., aunque muy débil pone en acción un número excesivamente grande de neuronas motoras y desencadenar las convulsiones.

Destino en el organismo. Se absorbe muy bien por vía oral, así como por las diversas vías parentales. Es rápidamente destruida por la enzima de los microsomas del hígado aproximadamente el 20 % se excreta sin modificación en la orina.

Usos.

En la actualidad no tiene una aplicación terapéutica, aunque es conocida por su alta toxicidad. Toxicidad. Es un fármaco de interés toxicológico, debido a la intoxicación

intencional o inadvertida. En el país, se le ha utilizado en campañas de control de perros vagos. Sus efectos estimulantes pueden ser antagonizados por la administración de barbitúricos o alternativamente es posible utilizar derivados benzodiazepínicos.

4.7. FÁRMACOS DE ACCIÓN ESTIMULANTE GENERAL DEL SNC

Doxapram.

Es un estimulante del SNC en el cual el margen entre la dosis que produce estimulación de la respiración y las que ocasionan convulsiones es aparentemente más amplio, lo que indica que este fármaco presenta una acción más selectiva sobre el centro respiratorio del tallo cerebral, que lo diferencian de los demás estimulantes del SNC.

Los efectos estimulantes respiratorios del doxapram están relacionados con una acción directa a nivel de quimiorreceptores carotídeos y aórticos como también a la estimulación directa del centro respiratorio del bulbo. El principal efecto sobre la respiración es el aumento de la frecuencia y del volumen respiratorio.

La estimulación de otras áreas del SNC se produce solo cuando se administra en dosis altas. Las dosis convulsivas son 70-75 veces más alta que las que producen estimulación respiratoria. En la evaluación de doxapram con varios agentes analépticos, fue superior a todas las combinaciones evaluadas: el volumen minuto respiratorio fue incrementado en un 200% dentro de un minuto después de la administración de doxapram en el perro.

El mejoramiento en la ventilación se refleja por los cambios observados en el estado ácidobase como también en la tensión parcial de O₂ en la sangre arterial. En perros anestesiados con fenobarbital, la administración de doxapram en dosis de 1 mg/kg, produjo los siguientes efectos: Un inmediato y marcado aumento de la amplitud y frecuencia respiratoria. Aumento de la presión arterial media con una ligera y breve disminución de la presión venosa. Aumento del tono y la motilidad de la vejiga urinaria. Un breve aumento del flujo urinario.

La respuesta presora del doxapram ocurre rápidamente y en forma paralela a la estimulación respiratoria, esta respuesta al parecer, es mediada a través de la estimulación del sistema nervioso simpático.

También, se ha observado un prolongado y notorio incremento del flujo urinario en perros que han recibido una prolongada estimulación respiratoria con doxapram mediante dosis repetidas. Usos clínicos y dosis. Está indicado en la reversión de la depresión respiratoria de origen central debida a barbitúricos y otros depresores del SNC

ESPECIE DOSIS USO CLINICO

Perro y gato 1-3 mg/kg Depresión barbitúrica Perro y gato 1 mg/kg Depresión debida a anestésicos por inhalación Caballo 0,5 mg/kg Depresión por hidrato de cloral y/o barbitúricos Caballo 0,4 mg/kg Depresión debida a anestésicos de inhalación. La dosis de Doxapram pueden ser repetidas cada 15-20 minutos para lograr el efecto deseado. Aunque la segunda dosis no es tan efectiva como la primera. Bemegrida. De estructura química semejante a los barbitúricos. Es un estimulante del SNC y es un antagonista específico del grupo de los barbitúricos. Grandes dosis de 15-30 mg/kg producen temblores musculares y convulsiones, que ocurren más frecuentemente en el gato que en el perro. La administración i.v de 1 mg/kg en ovejas profundamente anestesiadas con fenobarbital, restablece inmediatamente la conciencia.

Al igual que en el gato, la depresión por barbitúricos es revertida y la respiración y circulación s mejora, pero la conciencia no se restablece aún con niveles de dosis que producen convulsiones. En animales que sufren una depresión por barbitúricos y shock hemorrágico, la droga tiene un gran efecto en revertir la hipotensión y depresión respiratoria.

Xantinas: Cafeína, Teofilina, Teobromina. Son alcaloides derivados de la purina estrechamente relacionados entre sí, que se caracterizan por ser fármacos estimulantes suaves del SNC, con propiedades diuréticas, relajantes de la musculatura lisa bronquial y

estimulantes del músculo cardíaco. La cafeína, es un alcaloide presente en el té y el café, que es fácilmente absorbida desde el estómago. En el organismo es parcialmente oxidada y desmetilada, excretándose a través de la orina como ácido metilúrico o metilxantina. Sin embargo, cerca del 10% de la droga es excretada bajo su forma activa. Teobromina y Teofilina, son xantinas metiladas con acciones y propiedades similares a la cafeína.

Mecanismo de acción:

Son inhibidores selectivos de la fosfodiesterasa, enzima que degrada al AMPc luego de la activación de la síntesis por la adenilciclase. Estos fármacos, estimulan el SNC desde la corteza hacia abajo, con aumento de los efectos motores y los reflejos condicionados, por acción sobre áreas motoras del cerebro disminuyen la fatiga y aumentan el trabajo muscular.

Los centros vasomotores, respiratorio y vagal, son estimulados, por lo que en algunos casos también se les utiliza como estimulantes respiratorios. Solo a dosis muy altas producen convulsiones similares a las observadas en la intoxicación por estrocnina. Sobre el músculo cardíaco, producen aumento de la frecuencia y de la fuerza de contracción del miocardio, sin embargo, al mismo tiempo el corazón es deprimido por estimulación del centro vagal.

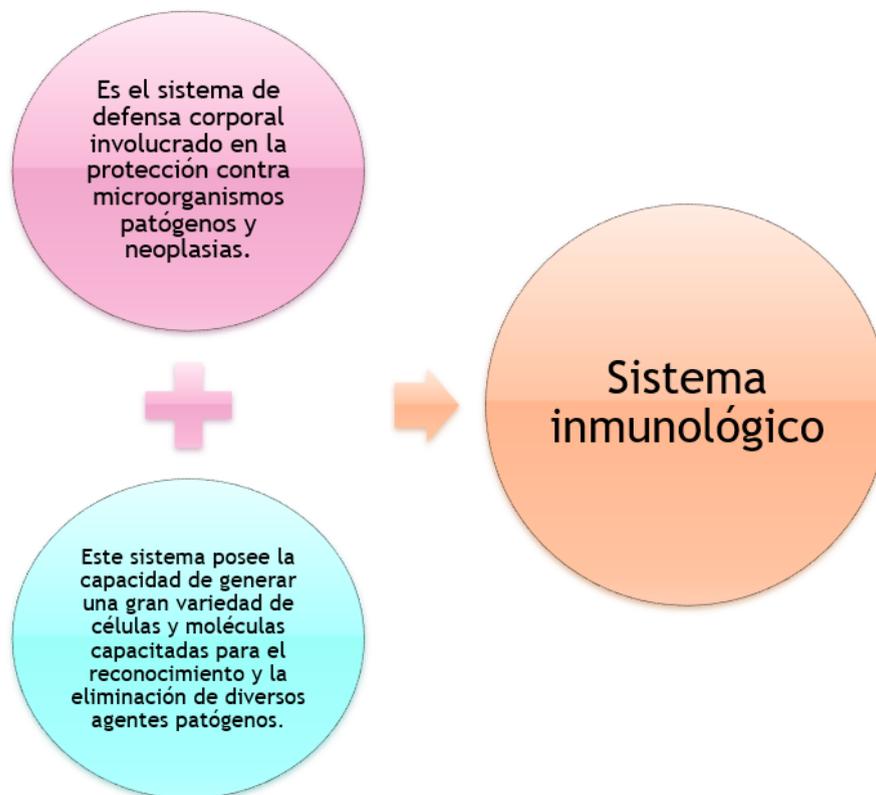
Aunque el centro vasomotor es estimulado, el efecto vasoconstrictor es contrarrestado por su acción vasodilatadora de los vasos sanguíneos. En el músculo liso bronquial produce relajación. Aumentan el flujo sanguíneo cerebral y renal, produciendo en este último un aumento de la diuresis. Este aumento del flujo sanguíneo renal, es producido por su acción sobre el corazón y los vasos sanguíneos ya sea en forma directa o a través de la estimulación de los centros medulares. Además, poseen un efecto depresor de la reabsorción tubular de agua. Por otra parte, se ha comprobado que las xantinas incrementan la formación de protrombina a nivel del hígado, teniendo una acción semejante a la vitamina K.

Usos Clínicos.

Estos fármacos generalmente se utilizan como diuréticos especialmente Teofilina y Teobromina. Por su parte cafeína sola, o como citrato con benzoato de sodio, se utiliza

como estimulante respiratorio, además de estimulante general del SNC. Dosis Caballos 1-4 gr Perros 50-250 mg Ovejas y Cerdos 0.3 - 1.5 gr Bovinos 1-4 gr Teofilina Se utiliza asociada a un diurético mercurial y con etilendiamina, para formar la Aminofilina que tiene utilidad terapéutica en el enfisema alveolar crónico del caballo. También se le utiliza en congestión, después de una descompensación cardíaca en perros. Dosis - Caballos 2-5 gr Perro 50-100 mg 3 o 4 veces al día por 2-3 semanas.

4.8 INMUNOESTIMULANTES.



La Respuesta Inmune. Inicia con la interacción del antígeno (Ag) con los componentes innatos de la inmunidad donde las células dendríticas y/o macrófagos reconocen al agente patógeno por sus Patrones Moleculares Asociados a Patógenos (PAMP) a través de los Receptores de Patrones de Reconocimiento (PRR) como el receptor tipo Toll. A partir de la presentación del Ag a la célula T se inicia la respuesta inmune adquirida. Los

inmunomoduladores pueden actuar a nivel de los mecanismos efectores de la respuesta inmune innata o adquirida.

La inmunización conlleva el propósito de proveer de inmunidad eficiente a un individuo carente y necesitado de tal protección ante una o múltiples agresiones microbianas. El conocimiento de los factores involucrados en las defensas contra las enfermedades infecciosas, nos permite situar, en la mayoría de los casos, la carencia o la necesidad específica de los factores protectores frente a los microbios patógenos.

La inmunización logra sus objetivos casi siempre, a través de factores dotados de alta especificidad, capaces de reconocer los determinantes antigénicos de los microbios responsables de la infección o enfermedad; en otras ocasiones, se obtiene algún efecto profiláctico mediante sistemas o reacciones menos específicas y solo en casos excepcionales se opera con agentes estimulantes (Inmunoestimulantes) o reguladores de la inmunidad (inmunomoduladores) con carácter inespecífico. Sin embargo, la buena inmunización de un individuo depende de un sinnúmero de factores inherentes en él animal y a las características fisicoquímicas y biológicas de un inmunógeno, así como al manejo de éste. Por lo que a continuación describiremos cada uno de estos.

4.9 INMUNOSUPRESORES.

Son fármacos que modulan la respuesta inmunitaria deprimiendo su acción, en procesos inmunes donde falla el mecanismo de autorregulación inmunitaria y trasplantes, su objetivo es omitir y suprimir la capacidad de una respuesta inmune y se utiliza en enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso diseminado y en trasplante de órgano (riñón, corazón, hígado, páncreas)

En el trasplante clínico a menos que el donante y el receptor sean genéticamente idénticos la norma es que se produzca una respuesta de rechazo inmunológico por parte del receptor y para evitarlo se utilizan agentes o drogas inmunosupresoras, (irradiación, corticosteroides, azatioprina, ciclosporina, micocefalo, rapamicina, antilinfocítico) No

obstante, la inmunosupresión es inespecífica y si bien facilitan la tolerancia al injerto, se asocian también con una frecuente aparición de enfermedades infecciosas o tumores a lo largo del plazo. Los medicamentos del grupo se dividen de acuerdo con su mecanismo de acción en los apartados siguientes: Interfieren la acción del antígeno en el receptor del linfocito Interfieren en la transmisión del estímulo al núcleo. Interfieren con la división celular.

4.10. MEDICAMENTOS QUE INTERFIEREN EN LA ACCIÓN ANTÍGENO-RECEPTOR

Es un mecanismo poco usual. Tiene por ejemplo esta acción los anticuerpos específicos contra linfocitos. Los anticuerpos monoclonales OTK3 son específicos del complejo CD3, presente en la membrana en estrecha asociación con el receptor del linfocito T (TCR).

El complejo CD3 está encargado de transmitir al interior de la célula la reacción iniciada por el acoplamiento del antígeno en el TCR. Al unirse el anticuerpo monoclonal al complejo CD3 se produce la internalización del complejo y del receptor.

Al desaparecer el receptor de la superficie celular no es posible reconocer al antígeno. basiliximab es un anticuerpo monoclonal de tipo quimérico (mixto) humano y murino, que se une selectivamente a la cadena alfa (α) del receptor de interleucina 2 (IL-2), bloqueando la activación de los linfocitos T inducida por IL-2. Este efecto se produce sin afectar prácticamente al número de linfocitos T circulantes.

Es un agente con una excelente tolerabilidad, que se utiliza siempre en asociación a terapias inmunosupresoras estándar (ciclosporina/corticosteroides) y su eficacia preventiva del rechazo agudo en pacientes sometidos a trasplante de riñón es razonablemente alta (en torno a un 70% a seis meses, frente a un 56% con placebo). Sin embargo, la supervivencia del injerto al cabo de un año no mejora significativamente.

El daclizumab es otro anticuerpo monoclonal quimérico con un mecanismo análogo al del basiliximab. Usado conjuntamente con ciclosporina y corticosteroides, el daclizumab es

capaz de reducir de forma significativa la incidencia de reacciones agudas de rechazo, en relación a la asociación de ciclosporina y corticoides. En este sentido, la incidencia de reacciones agudas de rechazo a lo largo de seis meses fue del 28% con daclizumab y del 47% con placebo (además de ciclosporina y corticoides). Asimismo, sólo un 8% de los pacientes tratados con daclizumab precisaron de la administración suplementaria de inmunoglobulina antitimocítica o antilinfocítica, frente a un 16% en el grupo placebo.

4.1.1. MEDICAMENTOS QUE INTERFIEREN EN LA TRANSMISIÓN DEL ESTÍMULO AL NÚCLEO CELULAR

El resultado final de la acción suele ser la inhibición de la expresión genética que debería conducir a la producción de interleucina 2 y otras citocinas. Tienen este mecanismo los dos puntales de los tratamientos inmunosupresores actuales: los corticoides y los inhibidores de la calcineurina.

Están en investigación avanzada, pero no disponibles aún, fármacos que bloquean la respuesta proliferativa al estímulo por la interleucina la acción inmunosupresora de los corticoides es muy compleja y está relacionada con sus propiedades hormonales generales: los corticoides se unen a un receptor en el citoplasma y el complejo corticoide-receptor penetra en el núcleo y se acopla al DNA modulando la expresión de diversos genes.

Los corticoides tienen aplicación en casi todos los procesos donde se requiere inmunosupresión. Se suele usar prednisona por vía oral o metilprednisolona por vía IV. El principal inconveniente es la bien conocida panoplia de efectos adversos en uso continuado.

Los inhibidores de la calcineurina tienen un mecanismo de acción mucho más selectivo que los corticoides. Interfieren la cadena de reacciones bioquímicas, altamente dependiente del ión Ca^{++} , que llevan a la síntesis de interleucina 2 (IL2) como respuesta al estímulo en el receptor TCR. La ciclosporina es muy efectiva y posiblemente es la principal causa del aumento del éxito de los trasplantes. Se une a una proteína citoplasmática llamada una inmunofilina y el complejo así formado inhibe la calcineurina, uno de enzimas claves de la

cadena de activación de la síntesis de IL-2. El tacrolimus ha sido introducido pensando en que evitaría el principal inconveniente de la ciclosporina: los efectos secundarios, sobre todo nefrotoxicidad. Pero, aunque tiene una estructura química totalmente diferente de la ciclosporina y se une a una inmunofilina distinta, el paso siguiente de inhibición de la calcineurina es idéntico y no parecer haber grandes diferencias entre los dos fármacos.

De la experiencia actual se deduce que la eficacia es semejante en términos de supervivencia del paciente y del injerto. Tacrolimus puede ser algo mejor que la ciclosporina en incidencia de rechazo agudo y refractario, y es algo peor en términos de efectos adversos. De hecho, se ha autorizado la indicación de inmunosupresión primaria en receptores de al injerto de riñón y rechazo de al injerto de riñón resistente a regímenes de inmunosupresión convencionales Medicamentos que interfieren con la división celular

La mayoría de los fármacos de este grupo fueron originariamente anti leucémicos, que se utilizan a dosis más bajas. El problema de la inmunosupresión es básicamente el mismo que el de la leucemia; inhibir la proliferación de un tipo de células blancas (en este caso los linfocitos T) afectando lo menos posible a otras células. Los productos más específicos y de mayor éxito aprovechan una característica peculiar de los linfocitos. Al sintetizar DNA y RNA las células utilizan componentes elementales (nucleótidos) de dos procedencias: bien son sintetizados de Novo para este fin o bien reutilizan nucleótidos procedentes del metabolismo de cadenas de ácidos nucleicos en desecho. Todas las células hacen uso de los dos mecanismos, pero los linfocitos son extraordinariamente dependientes de la síntesis de Novo, de tal forma que puede inhibirse selectivamente su proliferación interfiriendo la biosíntesis de nuevos nucleótidos.

La azatioprina es otro de los pilares de la inmunosupresión Un antineoplásico reconvertido, es en realidad un pro fármaco que se metaboliza a 6-mercaptopurina, la cual interfiere la biosíntesis de bases púricas. En la realidad el mecanismo de acción es más complejo, porque al parecer las dos fracciones en que se disocia la azatioprina tienen acción inmunosupresora por causas diferentes. En cualquier caso, la falta de especificidad para linfocitos T es su inconveniente principal: la leucopenia es frecuente, especialmente granulocito peña.

El micofenolato de mofetilo es otro pro fármaco que permite la absorción del ácido micofenólico, un viejo antibiótico nunca usado como tal pero que ha resultado ser un inhibidor muy selectivo de la inosina monofosfato deshidrogenasa (IMPDH), el enzima clave de la síntesis de Novo de las bases púricas. A pesar de la mayor selectividad bioquímica, en la práctica la incidencia de anemia y leucopenia es del mismo orden que la azatioprina y la de reacciones gastrointestinales es mayor. Sin embargo, en términos de eficacia los regímenes con micofenolato parecen tener una incidencia de rechazo agudo menores que los que incorporan azatioprina.

Referencias

- Andrés Antonio González Garrido, E. M. (05 de 2013). *ResercheGATE*. Obtenido de ADICCION FARMACOLOGICA Y CONDUCTUAL:
https://www.researchgate.net/publication/262010404_ADICCION_FARMACOLOGICA_Y_CONDUCTUAL
- ARROYO, A. F. (2020). *UDOCZ*. Obtenido de HISTAMINA Y ANTIHISTAMINICOS:
<https://www.udocz.com/apuntes/91683/histamina-y-antihistaminicos-farmacologia>
- BARBANZA. (2018 de 03 de 2016). *CENTRO VETERINARIO BARBANZA*. Recuperado el 25 de 08 de 2022, de ALIMENTACION:
https://www.centroveterinariobarbanza.es/alimentacion_fb8823.html#:~:text=DIETA%20EQUILIBRADA&text=El%20conejo%20necesita%20heno%20para,su%20alto%20contenido%20en%20calcio.
- ESPAÑOLA, R. A. (08 de 12 de 2022). *ASOCIACIÓN DE ACADEMIAS DE LA LENGUA ESPAÑOLA*. Obtenido de DEL: <https://dle.rae.es/epizo%C3%B3tico>
- NAI, M. (17 de 04 de 2015). *IRABUENOSAIRES*. Obtenido de INTERACCIÓN RADIACIÓN IONIZANTE-HISTAMINA: UN RETO A :
http://www.irpabuenosaires2015.org/Archivos/tr-completos/irpa/full_paper_IRPA_2015_Mohamad.pdf
- Raquel, A. B. (02 de 2012). *Imbiomed*. Obtenido de Frio y calor:
<https://www.imbiomed.com.mx/articulo.php?id=86790>
- Romero, H. Q. (2017). *Revista de Ciencia*. Obtenido de Parasitología Veterinaria:
http://www.revistaciencia.amc.edu.mx/images/revista/68_1/PDF/Parasitologia_veterinaria.pdf
- Salud, O. M. (08 de 12 de 2022). *Organización Mundial de la Salud*. Obtenido de centro de prensa: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/zoonoses>
- Spiegato*. (s.f.). Obtenido de ¿Qué son las reacciones a la histamina?:
<https://spiegato.com/es/que-son-las-reacciones-a-la-histamina>

Bibliografía básica y complementaria: Goodman & Gilma. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 12a ed. McGrawHill Interamericana, México. 2012.

Sumano LH, Ocampo CL y Gutiérrez OL. Farmacología Veterinaria. 4ª ed. Diseños e Impresiones Aranda S. A. de C. V. 2015

**Bertram G Katzung. Farmacología básica y clínica. 11a ed.
McGrawHill Interamericana. México. 2010**