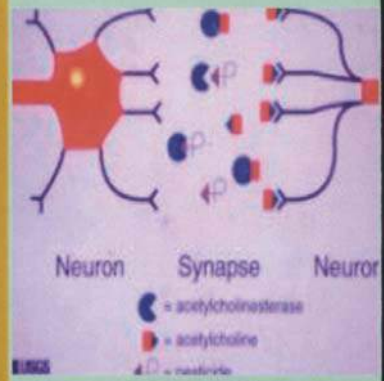


Universidad Nacional Agraria



FARMACOLOGIA VETERINARIA I

Dra. Varinia Paredes V. MSc





UNIVERSIDAD NACIONAL AGRARIA
FACULTAD DE CIENCIA ANIMAL
Departamento de Veterinaria

FARMACOLOGÍA VETERINARIA

I

Dra. Varinia Paredes V. MSc

Managua, Nicaragua
Octubre, 2007

PRESENTACIÓN

El presente **Compendio de Farmacología Veterinaria I** fue elaborado con el espíritu de colaborar con la preparación de los estudiantes de la carrera de Medicina Veterinaria que cursan el III año de esta noble profesión.

Se presentan de manera resumida los temas que conciernen a la Farmacología General, dando al estudiante las bases de los procesos farmacodinámicos de los medicamentos, sus vías de administración, las diferentes presentaciones farmacéuticas, la manera de calcular las dosis de los medicamentos y la escritura de la receta médica. Así también se presentan los temas relacionados a la Farmacología del Sistema Nervioso donde el estudiante obtendrá la información concerniente a anestésicos, analgésicos, antiinflamatorios y relajantes musculares.

La Farmacología como toda ciencia está en constante cambio y actualización y es por esto que cito textualmente a los Doctores. Sumano y Ocampo: *“Las palabras que se eligen para establecer un hecho farmacológico como cierto, son válidas en el mejor de nuestro entendimiento, pero sólo por un tiempo limitado, hasta que surge nueva información que matice estas “verdades” o incluso las contradiga”*

Dra. Varinia Paredes Vanegas MSc

Docente de Farmacología Veterinaria

***A mis PADRES gracias por la vida y por sus enseñanzas,
A mi esposo y mis hijas por su apoyo incondicional siempre***

I. FARMACOLOGÍA GENERAL

- 1.1 PRINCIPIOS GENERALES DE FARMACOLOGÍA
- 1.2 FARMACOGNOSIA
- 1.3 FARMACODINAMIA
- 1.4 FACTORES QUE ALTERAN LA REACCIÓN A LOS FÁRMACOS
- 1.5 FARMACOCINÉTICA
- 1.6 FORMAS FARMACÉUTICAS Y RECETA MÉDICA



1.1 PRINCIPIOS GENERALES DE FARMACOLOGÍA

Introducción

La **farmacología** es la ciencia que se ocupa de los fármacos o drogas.

Fármaco: Es toda sustancia que introducida en el organismo interactúa con él, dando lugar a un beneficio o a un perjuicio, en función de ello hablaremos de **sustancia medicamentosa** o **medicamento** si lo que aparece es beneficio o hablaremos de **tóxico** si el resultado es perjudicial.

La farmacología se ocupa del estudio de los procesos que sufre un fármaco desde que se administra hasta que se elimina, entendiéndose por ello la farmacodinamia, farmacocinética, toxicología.

En función de que la farmacología estudie fármacos con acción terapéutica beneficiosa o estudio de fármacos en general, podremos hablar de **Farmacología pura** cuando estudia las interacciones de los fármacos con el ser vivo sin tener en cuenta la acción del fármaco y la **Farmacología aplicada**, cuando estudia los fármacos que devuelven un efecto beneficioso para el ser vivo.

Puede a su vez dividirse la farmacología en función de los fármacos que estudia en cuanto a la acción sobre los diferentes sistemas del organismo. De esta forma se habla de farmacología del sistema nervioso, farmacología del sistema digestivo, farmacología del sistema cardiovascular, farmacología del aparato excretor, farmacología de la piel,...

La Farmacología constituye uno de los componentes básicos de la medicina. En su expresión más simple, puede decirse que es la ciencia que estudia los fármacos y agentes químicos que afectan en cualquier sentido, deseable o indeseable, los fenómenos en los seres vivos.

Desde el punto de vista etimológico, procede de la voz griega: *PHARMAKEIA* “empleo de los medicamentos”, que a su vez deriva de *PHARMAKÓN*: “medicamento”.

De modo un poco más estricto, la farmacología es la ciencia que estudia toda sustancia de origen vegetal, animal o mineral capaz de afectar a un ser vivo. Hay quienes se inclinan por definir a la farmacología como la ciencia que estudia las propiedades y reacciones de los fármacos, especialmente en relación con su valor terapéutico.

Un médico debe poseer un conocimiento preciso acerca del mecanismo de acción, el metabolismo, de los usos y de las contraindicaciones de los medicamentos a su alcance para poder aplicarlos y recomendarlos en su práctica clínica diaria. El conocimiento de la farmacología resulta indispensable prácticamente en todas las facetas del arte y la ciencia de curar, incluyendo la medicina preventiva y la zootecnia.



Objetivo de la Farmacología Veterinaria

La farmacología especializada en animales distintos al ser humano comparte con muchas otras actividades médicas los mismos objetivos médicos. Es posible afirmar que el fin primordial de esta ciencia consiste en: recomendar y prescribir productos terapéuticos adecuados para la práctica clínica veterinaria; en otras palabras, para la prevención y el tratamiento de los padecimientos en los animales.

Dada la profusión de conocimientos que el avance de la ciencia ha permitido lograr, el médico clínico no necesita forzosamente comprender la forma en que se obtienen los medicamentos, ni cómo se formulan.

Lo que más directamente le concierne es:

- La manera en que funciona el fármaco contra el agente causal de la enfermedad,
- Saber que enfermedades pueden reaccionar a que sustancias,
- Como deben aplicarse los medicamentos en cada especie animal
- Las precauciones que han de acompañar al uso de cada fármaco
- Que antagonismo y sinergismo pueden producirse cuando dos o más medicamentos actúan de manera simultánea en el organismo las contraindicaciones de cada fármaco cuando se le emplea como agente terapéutico

Considerando este gran número de campos y perspectivas de la medicina veterinaria, la farmacología se puede dividir en varias ramas:

- La Farmacocinética
- La Farmacoterapéutica Las cuales son las más importantes
- Toxicología

Farmacocinética: Se ocupa del estudio de los efectos de los medicamentos. Estudia la reacción de los organismos vivos a los fármacos, en ausencia de enfermedad.

Farmacoterapéutica: Abarca un campo exactamente opuesto al de la farmacocinética, que es determinar y analizar el empleo apropiado de los medicamentos para curar o prevenir las enfermedades, estudia el efecto de los fármacos en presencia de enfermedad.

Toxicología: **Estudia** los venenos y contravenenos que pueden afectar a los animales y al ser humano, así como los efectos adversos de los medicamentos.

Los fármacos pueden proceder de diferentes sustancias vegetales, animales o minerales. En infrecuentes ocasiones solía prepararse un compuesto que constaba de orígenes mixtos. En la actualidad, las técnicas de laboratorio vigentes se han modificado mucho; ello permite que se clasifiquen los fármacos de acuerdo con un nuevo esquema. Hoy se distingue entre **fármacos naturales, sintéticos y biosintéticos**.

Es obvio que el nombre de “naturales” se aplica a las sustancias no alteradas, tomadas directamente de un vegetal. La quinina y belladona proporcionan un buen ejemplo de este grupo. En otros casos, los compuestos químicos naturales *son insustituibles* y no se pueden obtener por métodos completamente artificiales, o bien el método resulta excesivamente costoso. Esta razón lleva a los bioquímicos

modernos a la obtención de “núcleos químicos” a partir de vegetales y, mediante diversas técnicas de laboratorio, añaden o eliminan radicales, fracciones u otras moléculas, modificando así las propiedades iniciales de los compuestos naturales. Tal es el origen de los productos Biosintéticos ejemplo: Las Tetraciclinas son compuestos derivados del anillo Policíclico naftacenocarboxamida.

Los compuestos Sintéticos, finalmente, se obtienen de manera íntegra por medio de técnicas de laboratorio y el empleo de sustancias procesadas, con mínimo o ningún uso de sustancias naturales.

1.2 FARMACOGNOSIA

Definición

La rama de la Farmacología que se ocupa del apasionante campo del origen de los fármacos recibe el nombre de FARMACOGNOSIA. Por ejemplo: el conocimiento del origen de la atropina no reviste aparentemente interés alguno para el clínico; a primera vista podría juzgarse que su conocimiento de la Farmacognosia es absolutamente superfluo.

Origen de los Fármacos

Las sustancias de valor terapéutico se obtienen de fuentes minerales, animales y vegetales. En el laboratorio químico se está obteniendo un número creciente de medicamentos orgánicos por síntesis.

Medicamentos minerales



El médico primitivo usaba minerales crudos como fuente de muchas de sus medicinas. Estas sustancias naturales han sido utilizadas durante siglos y todavía se usan hoy en forma purificada. El óxido de hierro obtenido por la exposición del hierro a los agentes atmosféricos era usado por los antiguos médicos griegos en el tratamiento de la anemia; hoy, el hierro en forma purificada constituye la terapia específica para el tratamiento de ciertos tipos de anemia. Otros elementos minerales se emplean en el tratamiento de enfermedades, entre ellos el yodo, el cobre, el manganeso y el cobalto.

Medicamentos animales



Figura 5. Glándula tiroides ya reseca. Se evidencia el gran tamaño considerando el uso en donde se emplea.

Los órganos de los animales han sido usados desde los tiempos más antiguos de la medicina en el tratamiento de enfermedades. En su origen, este tratamiento fue completamente empírico. Hoy representa una de las más grandes proezas de la medicina moderna. Los órganos completos o sus extractos se emplean como terapia de reemplazo en pacientes que muestran síntomas de deficiencia de dichos órganos. La glándula tiroides desecada se usa en el tratamiento del hipotiroidismo, el extracto purificado del lóbulo anterior de la hipófisis (ACTH) se usa para estimular la producción de hormonas por la corteza adrenal.

Medicamentos vegetales



Muchos de los medicamentos vegetales empleados en el pasado han sido sustituidos por medicamentos sintéticos modernos de mayor potencia y menor toxicidad. A pesar de extenso desarrollo de la síntesis de medicamentos en el laboratorio químico, la medicina depende todavía de la naturaleza en cuanto a muchos medicamentos importantes. Las raíces, hojas y cortezas de plantas fueron las fuentes principales de los medicamentos usados por el hombre primitivo en el tratamiento de las enfermedades. Sin embargo, la mayoría de las drogas vegetales usadas hace siglos no se emplean actualmente; unas cuantas drogas vegetales, como la digital, la belladona y el opio, no tienen sucedáneos satisfactorios.

CARBOHIDRATOS Y COMPUESTOS RELACIONADOS

Entre los azúcares que se consideran fármacos, se pueden mencionar la SUCROSA, que se utiliza en la elaboración de jarabes y para la corrección de sabor poco agradable de ciertos medicamentos. La SUCROSA se obtiene de muchas plantas, entre las que se destacan *Sacharum officinarum* (caña de azúcar) y *Beta vulgaris* (Remolacha).



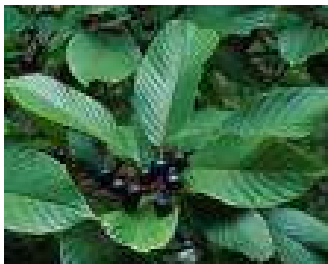
La SACAROSA $C_{12}H_{22}O_{11}$ constituye el principal azúcar de la savia de muchas plantas y está presente en la miel de abeja junto con la fructosa y la glucosa. La Sacarosa se derrite a $186^{\circ}C$ y forma caramelo. La Dextrosa (d-glucosa) se obtiene del almidón mediante la hidrólisis y se utiliza como alimento por vía oral o parenteral. Con este elemento se elabora el GLUCONATO DE CALCIO, útil en hipocalcemias, el GLUCONATO FERROSO aplicado en lechones para la prevención de la anemia. Otros azúcares incluyen la fructosa (abundante en la mayor parte de las frutas) y la lactosa, presente en la leche de seres humanos, bovinos, caprinos y demás mamíferos.

Entre los fármacos que contienen azúcares (o derivan de azúcares) se destacan:

- El alcohol etílico que se obtiene mediante fermentación,
- El Manitol que se utiliza como diurético osmótico
- El almidón resulta útil para la elaboración de cápsulas y tabletas con capa entérica.



Otros agentes que se clasifican como sacáridos incluyen GOMAS Y MUCÍLAGOS utilizados como vehículos de muchos medicamentos. El agar y las sustancias similares se obtienen de algas. La pectina proviene de la manzana o de frutos cítricos.

**Glucosidos**

Son sustancias que al hidrolizarse producen un azúcar y otra sustancia no glucídica. El componente azúcar recibe el nombre de GLICONA. El no glucósido se llama AGLICONA. Muchos glucósidos se obtienen de la llamada "cáscara sagrada" (*Rhamnus purshiana*) y se emplean como catárticos.



El aloe (*Aloe vera*) se ha empleado como paliativo en quemaduras, laceraciones y otras lesiones dermatológicas. Los glucósidos – flavonol tienen como ejemplo a la vainilla utilizada como saborizante, y a la salicina, extraída de *Salix purpúrea*, la cual por su semejanza con la aspirina se ha usado como medicamento antiinflamatorio.

Taninos

Estos se encuentran en la mayor parte de los vegetales. Por su poder antiséptico protegen a los vegetales de los insectos. Su principal empleo en medicina se debe a sus propiedades astringentes, tanto para las vías GI para la piel. Ejemplo: ácido tánico obtenido del roble.

Lípidos

Este grupo incluye aceites, grasas y ceras. Desde el punto de vista químico, son ésteres de ácidos grasos con alcoholes. Ejemplos de usos farmacológicos de este grupo incluyen al aceite de ricino (*Ricinus communis*), que se utiliza como catártico y en la elaboración de jabones.

El aceite de oliva (*Olea europea*) se emplea en jabones, linimentos, es además emoliente y laxante suave. El aceite de cacahuate (*Arachis hypogaea*) se utiliza como solvente para inyecciones intramusculares.

Las grasas comprenden aceite de cacao, útil como vehículo de jarabes. La grasa de cerdo y la lanolina del borrego son emolientes y se han utilizado como bases para ungüentos. Los aceites oleico y linoleico son, aparte de complementos dietéticos, útiles para emulsificar preparaciones farmacéuticas. El ácido undecilénico se usa como fungistático. De las ceras, *espermaceti*, obtenido de la grasa o “esperma” de ballena, se emplea como emoliente en cosméticos, la cera de abejas recibe usos similares.

ÁCIDOS VOLÁTILES, ACEITES ETÉREOS O ACEITES ESENCIALES

Estos nombres se derivan de su característica de evaporarse al contacto con el aire a temperatura ambiente. Químicamente se conocen casi todos como *MONOTERPENOS*; la mayoría son antisépticos y retardan la putrefacción de las legumbres y frutas.

Esteroles

Son sustancias como el *colesterol*, abundante en los tejidos animales y en algunos hongos, algas, actinomicetos, bacterias y plantas superiores. Ciertos citosteroles y otros análogos se obtienen para evitar la absorción del colesterol y evitar la arteriosclerosis en seres humanos, además de que otros esteroides son precursores de la vitamina D.

Ácidos Biliares

Los principales son los ácidos: cólico y cenodesoxicólico. En la emulsificación de grasas en el duodeno, se ha utilizado el extracto de bilis de buey (45% de ácido cólico).

Glucósidos Cardíacos

Estos se caracterizan por su poderoso efecto sobre el miocardio. Se administran en el tratamiento de diversos estados de insuficiencia cardíaca. Los digitálicos de varias plantas, como Digitales purpúrea, Digitales lanata y otras especies, son la fuente principal de estas sustancias.

Alcaloides

Significa semejante a los álcalis. De ALCALI con el sufijo –OIDE. Este grupo no es homogéneo desde el punto de vista químico, bioquímico o fisiológico, y esto es así porque sus componentes son sustancias orgánicas nitrogenadas.

Se hallan en muchas plantas, principalmente en las raíces y semillas y se supone que son residuos del metabolismo vegetal. Por lo general, su efecto farmacológico es intenso, generalmente actúan sobre el SNC, si bien algunos afectan al Sistema Nervioso Parasimpático y otras al Sistema Nervioso Simpático, están los euforizantes como la cocaína y la cafeína y los depresores como la morfina y casi siempre se les clasifica de acuerdo con la naturaleza de su grupo básico:

♦ **PIPERIDÍNICOS- PIRIDÍNICOS**

Un ejemplo de este grupo lo constituye la *nicotina* extraída del tabaco, la arecolina (*Areca cateccu*), empleada contra cestodos.

♦ **SOLANÁCEOS**

Son como la atropina (anticolinérgico) obtenido de *Atropa belladona*.



En este grupo puede incluirse la cocaína extraída de las hojas de *Erythroxylon cocca*.

♦ **QUINOLÓNICOS**



Son los derivados de la chinchona, extracto de la corteza de *Cinchona succirubra*, árbol del Perú, llevada a occidente después, tras su descubrimiento hecho por los jesuitas; Linneo le puso ese nombre en honor a la virreina de Perú, condesa de Chinchón. De la chinchona, se obtiene el sulfato y el gluconato de quinidina, utilizados como depresores del miocardio en caso de arritmias. También se obtiene sulfato de quinina uno de los agentes más útiles en el tratamiento del paludismo.

♦ **ISOQUINOLÓNICOS**

Existe un gran número de plantas que los contienen. Aunque la mayor parte de los alcaloides del opio pertenecen a este grupo, no son los más importantes.

♦ **INDOL**



Destaca en este grupo la estricnina (*Nux vomica*) la cual posee propiedades estimulantes para el sistema nervioso central a dosis bajas. También es este grupo, los alcaloides de la ergotina (*Claviceps purpurea*) como el maleato de ergonovina o ergometrina, de propiedades Oxitóxicas, útiles en retenciones placentarias. Algunos compuestos son Psicoactivos son sintetizados a partir de dichos alcaloides de la ergotina. Tal es el caso del ácido lisérgico (LSD).

♦ **IMIDAZOLÍNICOS**



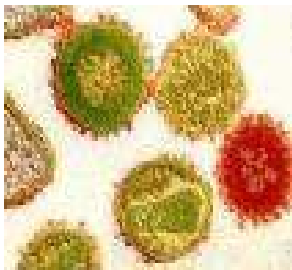
Entre ellos se encuentra la Pilocarpina (*Pilocarpus jaborandi*) utilizado en el tratamiento del glaucoma.

♦ **AMINADOS**



Se destacan la efedrina de *Ephedra distachya*, las Xantinas: cafeína (*Coffea arabica*; *Coffea liberica*); la teofilina, extraída de varios tés (familia Theaceae), y la teobromina (*Theobroma cacao*) se les considera sustancias diuréticas, en especial a la teobromina.

Enzimas y Otras Proteínas



Definidas como compuestos orgánicos catalíticos, las enzimas se pueden usar en la medicina en diversos procesos por ejemplo:

La *pepsina* enzima proteolítica obtenida del estómago de los cerdos se emplea para ayudar a la digestión en algunos casos de colitis en el ser humano, la *pancreatina* también del cerdo, que tiene amilasas, lipasas y proteasas, se ha utilizado como ayuda para la digestión.

La *papaina* se extrae de la papaya (*Carica papaya*) y se ha utilizado para facilitar la digestión proteínica al igual que la pepsina. Algunas proteínas de utilidad práctica incluyen la gelatina obtenida de la hidrólisis de la colágena de bovino partir de tendones, piel y tejido conectivo, útil en la elaboración de cápsulas y esponjas hemostáticas.

Vitaminas

Son compuestos orgánicos imprescindibles para el crecimiento y mantenimiento del organismo; actúan como reguladores metabólicos. Aceite de hígado de bacalao (*Gadus morrhua*), que contienen vitaminas A, D. La levadura es rica en vitamina B, al igual que la cascarilla de arroz. En la actualidad se ha logrado sintetizar la mayor parte de las vitaminas.

Antibióticos



Son sustancias producidas por varias especies de microorganismos como bacterias, hongos y actinomicetos. Utilizados en la terapéutica de diversas enfermedades de origen infeccioso.

1.3 FARMACODINAMIA

Introducción

La parte de la farmacología que estudia la acción de los fármacos y sus efectos es la *farmacodinámica*. Los fármacos actúan modificando procesos celulares (los estimula o los inhibe). Para ello debe estimular primero un receptor celular. Tengamos en cuenta que un fármaco no crea una función en el ser vivo, se trata de activar o inhibir una función ya existente, nunca crearla. Como ya está indicado es necesaria la presencia de unos receptores para que el fármaco pueda llevar a cabo su acción farmacológica, se entiende por receptor aquellas macromoléculas celulares generalmente proteicas, capaces de reaccionar con un fármaco y producir una respuesta constante, específica y previsible.

Acción y efecto de un fármaco

Es conveniente diferenciar entre acción de un fármaco y efecto de un fármaco. Cuando un fármaco es administrado, este va a actuar sobre una función determinada modificándola, para ello interactúa con receptores celulares; a eso se le denomina *acción* de un fármaco, un ejemplo de acción sería la acción sobre el centro termorregulador que puede producir un fármaco antipirético. Mientras que el *efecto* de un fármaco podría decirse que es la manifestación externa de la acción farmacológica, en este sentido la disminución de la temperatura sería el efecto del antipirético.

Hay que tener en cuenta que para que exista efecto farmacológico es necesaria previamente la acción farmacológica y téngase en cuenta también que puede haber acción y no haber efecto.

La acción que un fármaco puede realizar sobre el organismo puede ser acción estimulante, depresora, sustitutiva, antiinfecciosa.

Para que un fármaco realice la acción farmacológica es necesario que alcance los receptores adecuados y no solo esto sino que los alcance en concentración adecuada. En base a esto podemos hablar de fármacos de acción local o fármacos de acción sistémica o generalizada. Cuando hablamos de acción local, entendemos aquella que se produce en el lugar donde se administra el fármaco, mientras que una acción sistémica hace mención a la acción del fármaco una vez que es absorbida y distribuida por la sangre.

Los fármacos terapéuticos deben ser selectivos es decir, deben actuar únicamente sobre aquellos receptores celulares específicos para el fármaco y por otro lado deben ser de acción reversible, es decir la función sobre la cual actuaron, activándola o inhibiéndola, debe volver a la normalidad en el momento que comienza a producirse una disminución de la concentración del fármaco en el receptor. La selectividad de un fármaco esta relacionada estrechamente con la composición química del mismo y la afinidad que el fármaco tiene sobre el receptor.

Es necesario también comprender el concepto de **potencia y eficacia** de un fármaco. La **potencia** de un fármaco relaciona la cantidad o dosis administrada y la acción que produce, de esta forma diríamos que un fármaco es tanto más potente que otro, cuanto menor sea la dosis administrada en comparación con el segundo para conseguir la misma acción. La **eficacia** de un fármaco hace referencia al efecto máximo que ese fármaco es capaz de alcanzar. Un fármaco será más eficaz que otro si consigue un mayor efecto máximo.

Mecanismo de acción de un fármaco. Receptores

La parte de la farmacología que estudia la acción de los fármacos y sus efectos es la farmacodinámica. Los fármacos actúan modificando procesos celulares (los estimula o los inhibe). Para ello debe estimular primero un receptor celular.

Receptores: macromoléculas celulares generalmente proteicas, capaces de reaccionar con un fármaco y producir una respuesta constante, específica y previsible.

La respuesta puede ser de varios tipos:

- Activación de un sistema enzimático, produciendo una cascada de reacciones.
- Receptor asociado a un canal iónico: la activación del receptor abre o cierra el canal.

Los dos requisitos básicos de un receptor farmacológico son la **afinidad** (capacidad de un fármaco de fijarse a un receptor) elevada por su fármaco, con el que se fija aún en presencia de una concentración muy pequeña de fármaco, y **la especificidad**, gracias a la cual puede discriminar una molécula de otra, aún cuando sean parecidas.

Existen receptores que no se estimulan con la presencia del fármaco: son los denominados **aceptores**.

Hay que decir que los receptores son moléculas del organismo que han aparecido en la evolución, no destinados a servir de receptores a los fármacos. Tienen una función biológica, independientemente de que a ellos se les unan los fármacos. Son receptores de sustancias endógenas (hormonas, neurotransmisores). Si los fármacos se unen a los receptores es por afinidad estructural a las sustancias endógenas.

Unión fármaco-receptor: es generalmente por enlace iónico, es reversible. Aunque a veces puede ser irreversible (antibióticos que se unen a pared bacteriana). A veces el receptor no está en la membrana, sino en el citoplasma o núcleo, y tiene que atravesar la membrana para actuar (ej. hormonas esteroideas). Muchos fármacos no tienen un receptor específico, su acción es inespecífica sobre algún componente. También existen fármacos que no actúan sobre estructuras celulares, actúan o interaccionan físico-químicamente sobre el medio.

Es frecuente que muchos fármacos tengan afinidad por un mismo receptor, en cuyo caso se da un fenómeno de competición.

Actividad intrínseca: es la capacidad del fármaco de iniciar su acción tras su unión con el receptor. Es una propiedad intrínseca del fármaco.

La intensidad de la acción del fármaco depende de los siguientes factores:

- Número de receptores ocupados: será necesario un número mínimo para que aparezca la acción.
- Afinidad del fármaco por los receptores: si aumenta la afinidad, aumenta el efecto.
- Actividad intrínseca del fármaco.

Agonista: fármaco que además de afinidad tiene actividad intrínseca.

Antagonismo: fármaco que se une al receptor pero no posee actividad intrínseca.

El fármaco antagonista impide que un fármaco agonista se una al receptor ocupado por el primero, lo bloquea.

Hay un tipo de antagonismo, que es el **antagonismo competitivo**, por el cual dos fármacos compiten por un mismo receptor.

Agonista parcial: fármaco que tiene afinidad por un receptor, pero que posee un grado menor de actividad intrínseca. Puede actuar como agonista o antagonista, según exista un agonista puro (en cuyo caso actuará como antagonista) o no (actuará como agonista).

Desensibilización de receptores: es la pérdida de respuesta de una célula a la acción de un ligando. Dicha pérdida puede ser por la alteración de los receptores. La desensibilización es un componente importante en la capacidad homeostática en los procesos de activación celular. La desensibilización determina que la célula quede protegida frente a la estimulación excesiva o prolongada. Es un mecanismo de defensa celular.

Hablaremos de **sinergia medicamentosa** al aumento en la acción de un fármaco como consecuencia de la administración de otro fármaco. Podemos tener sinergia aditiva o sinergia de suma, cuando la acción resultante es la suma de las acciones individuales de ambos fármacos, sinergia de potenciación cuando la acción resultante es mayor que la suma de las acciones individuales. Como consecuencia de la sinergia se pueden disminuir las dosis de fármacos administrados. En la sinergia aditiva ambos fármacos se unen al mismo receptor, mientras que en la sinergia de potenciación se unen a receptores diferentes.

Se denomina **antagonismo**, a la disminución o cese de la acción de un fármaco. Tenemos el **antagonismo competitivo**, cuando ambos fármacos compiten por el mismo receptor, se conseguirá alcanzar el efecto máximo si se administra agonista en cantidad suficiente que desplace al antagonista. En el **antagonismo no competitivo**, se unen a receptores diferentes, en este tipo de antagonismo no se puede alcanzar el efecto máximo, por mucho que se aumente la cantidad de agonista. En el dualismo de acción, ambos fármacos actúan sobre los mismos receptores, pero se diferencian en la actividad intrínseca.

1.4 FACTORES QUE ALTERAN LA REACCIÓN A LOS FARMACOS

Diferencias debidas a la especie

En ocasiones el MV encuentra que los fármacos que administró produjeron resultados distintos a los esperados, o no generaron una reacción orgánica. Las variaciones entre especies en las respuestas obtenidas con una dosis dada de un fármaco pueden atribuirse a diferencias en los procesos farmacocinéticas. Por ejemplo el anestésico Esteroideo *Altesin* solo sirve para gatos, su administración, en perros causa liberación de histamina que puede ser mortal, dado que el vehículo necesario para diluir las *pregnanedionas* (principio activo del *altesin*) es el *cremofor-L*, que es tóxico para perros. La morfina y sus derivados sintéticos (meperidina), pueden provocar convulsiones y muerte en gatos, mientras que en otras especies (perros) funciona como depresor del SNC. La *xilacina* tienen efectos mínimos en aves; el *amitraz* es particularmente tóxicos para caballos. La Lincomicina puede ocasionar diarrea intensa potencialmente letal en equinos, La vida media del cloranfenicol en los caballos es de 54 min. mientras que en gatos es de 5 h. 10 min. , en los humanos desarrolla anemia aplásica, en contraste, en animales domésticos aún no se ha logrado reproducir dicho efecto. La diferencia no sólo se dan entre especies, sino que la raza puede predisponer a reacciones no esperadas, como en el caso de las *ivermectinas*, que deprimen mucho más a los perros de la raza Collie, los galgos y lebreles en general son muy susceptibles al *tiopental*, que genera largos períodos anestésicos. Los doberman son más susceptibles a la presentación de queratoconjuntivitis seca por *sulfonamidas*.

Diferencias causadas por la Anatomía y Fisiología del Aparato digestivo.

La farmacocinética de los medicamentos administrados es muy diferente debido a las distintas características que hay entre los aparatos digestivos del perro, caballo y los rumiantes. En perros, cerdos y gatos la absorción estomacal de sustancias estables en PH ácido es eficaz, mientras que en rumiantes el factor de dilución y las acciones microbianas en el rumen evitan la acción eficaz de los fármacos. Sin embargo, el rumen puede alojar un bolo de alta densidad para que libere minerales traza y antiparasitarios durante períodos largos, lo que no suele suceder en especies con tránsito GI más rápido. La vía oral es muy útil en el tratamiento de grandes poblaciones animales; sin embargo, debe tomarse en cuenta que la presencia de diarrea retrasa la absorción, mientras que el estreñimiento permite que el fármaco se absorba en demasía lo cual es tóxico. La dieta llega a modificar también la cinética; así, *Griseofulvina* y *Florfenicol* se absorben más en presencia de grasas, y la leche evita la absorción gastrointestinal de las *Tetraciclinas*. El efecto anticonvulsivo del *Valproato de sodio* en perros se reduce drásticamente cuando hay diarrea que limite su absorción.

Diferencias entre individuos de la misma especie

Basta recordar que estadísticamente, los animales reaccionan a los medicamentos conforme a una distribución normal, y por ello, habrá una mayoría que responda como se esperaba y unos pocos que no responden o lo hacen de más. Un ejemplo clásico lo proporciona la experiencia con *anestésicos barbitúricos*. Un porcentaje de individuos reaccionan con depresión excesiva del SNC y otros con depresión leve. Sin embargo, la mayor parte reaccionan conforme a lo esperado. Hay ejemplos clásicos de sensibilidad de algunas razas a ciertos fármacos; así 10 a 20 % de los cerdos de raza Landrace reacciona al *halotano* con hipertermia maligna. Se ha identificado que aproximadamente 1 de 200 perros responde de manera paradójica al *droperidol*, presentando un comportamiento agresivo. Otro ejemplo puede ser la hipertermia maligna producida por la *succinilcolina* en algunos caballos.

Temperamento

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

Diferencias debidas a la hora del día

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

Diferencias por Idiosincrasia

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

Diferencias causadas por enfermedades

La disminución de la función hepática por algún estado patológico provoca que los medicamentos se biotransformen más lentamente. Además la fiebre, la hipoalbuminemia y la bilirrubina pueden alterar la unión de fármacos a las proteínas e inducir alteraciones notables en la cinética. De hecho, se ha postulado que los estudios farmacocinéticos se hagan en animales que padecen la enfermedad por la cual se administra el medicamento. En pacientes con insuficiencia renal, han de ajustarse las dosis y sobre todo los intervalos de dosificación, o bien se evitará su uso en lo posible, buscando otras alternativas. En un animal debilitado se presentará con más facilidad parálisis flácida al aplicar un *aminoglucósido* por vía IV. La absorción GI de *electrólitos y agua* en un perro afectado por parvovirus será mínima o nula. Si se quiere tratar una yegua con endometritis purulenta utilizando *gentamicina*, el efecto será nulo, pues el efecto de los *aminoglucósidos* es contrarrestado por la presencia de macromoléculas como las del material purulento. Se sabe que los animales con septicemia tienen una

lenta absorción de *antibióticos*, aun por vía IM o SC, y por ello esos agentes deben administrarse por vía IV.

Diferencias debida a variables fisiológicas

Es importante recordar que las funciones orgánicas se alteran de manera parcial o total en animales bajo tratamientos internos. Por ejemplo, un animal hipotenso tendrá graves problemas para controlar su presión si se le anestesia con halotano. La acidosis ruminal constituye una verdadera trampa de iones para los fármacos pH alcalino (analgésicos narcóticos). Otro ejemplo lo proporciona el animal que presenta acidosis metabólica; en él los diuréticos del tipo de los inhibidores de la anhidrasa carbónica no producen el efecto deseado.

Peso

Debe considerarse que la tasa metabólica de un individuo obeso será virtualmente idéntica a la de un individuo normal. Sin embargo, el obeso es difícil de anestésiar porque la grasa acumula anestésico y los valores en SNC no serán los adecuados. Además, se tiende a sobredosificar a este tipo de pacientes porque la dosis en función de peso es amor. Por otra parte, los animales esbeltos son más sensibles a las intoxicaciones agudas con insecticidas organoclorados y organofosforados, porque no poseen capacidad de almacenamiento en grasa y los valores sanguíneos ejercen su efecto tóxico en el SNC (organoclorados) o en la placa neuromuscular (organofosforados).

Edad

Los animales muy jóvenes no desarrollan todavía sus mecanismos de biotransformación y excreción. Igualmente, en la edad avanzada disminuye la eficacia de dichos mecanismos. Por ello, la capacidad de biotransformación y excreción en animales jóvenes y adultos será mucho mejor.

Sexo

Este factor sólo es importante en caso de gestación, durante la cual la administración de *catárticos* fuertes puede originar abortos. Otras sustancias inducen problemas; p.ej., el *mebendazol* es prácticamente atóxico en ovejas no preñadas, pero en las gestantes la administración de una dosis cuatro veces mayor a la terapéutica, puede originar efectos teratógenos. Además durante la lactancia algunos medicamentos pueden secretarse con la leche, lo cual suele afectar la salud del animal lactante.

Diferencias generadas por interacciones farmacológicas

Este es un factor muy importante dada la tendencia al uso de múltiples fármacos que caracteriza al pensamiento médico moderno. Las interacciones pueden ser benéficas (sinérgicas, potenciaciones, sumaciones etc.), pero quizá también disminuyan o modifiquen los efectos de las sustancias. Los antagonismos llegan incluso a ser letales. Se sabe, por ejemplo, que la administración de *propranolol*, una sustancia bloqueadora de receptores adrenérgicos beta, muy empleada en medicina humana, seguida por el suministro de un analgésico narcótico, causa la muerte del individuo por decremento de la presión sanguínea y paro respiratorio. La administración de adrenalina a un caballo que reaccionó con hipotensión a un *fenotiacínico* le inducirá más hipotensión y seguramente la muerte. Si se administra *amitraz* en baño por inmersión a terneros y se aplica *ivermectina*, se pueden sumar los efectos depresores e inducir colapso del SNC con postración y quizá la muerte. Los *glucocorticoides* o *corticoides* como *dexametasona* o *prednisolona* predisponen a un paciente (perro, gato) a sufrir úlceras gastrointestinales como sangrado si se aplica concomitantemente un analgésico como *dipirona*, *piroxicam*, etc.

Las interacciones pueden ser de índole química, por ejemplo los *betalactámicos* (*penicilinas* en general) no se deben combinar con ningún fármaco en la misma jeringa, pues se inactivan.

Diferencias por desarrollo de tolerancia

La tolerancia puede ser adquirida o natural.

Tolerancia natural

La tolerancia natural se puede ejemplificar con el caso de la ineficacia de la atropina en ratas, o del *lorazepam*, que es ineficaz en el perro, pero excelente como tranquilizante en el ser humano. Las vacas no se sedan con *fentanilo*, y las gallinas no se tranquilizan con la administración de *xilacina*.

Tolerancia adquirida

La tolerancia adquirida es un fenómeno común en farmacología. Por ejemplo, la dosis de anfetamina necesaria para lograr un efecto estimulante del SNC, administrada por segunda vez, debe ser cuatro a seis veces mayor que la dosis inicial. Otro ejemplo de tolerancia adquirida es el dato característico de que los conejos que han consumido atropina, al ingerir la planta *Atropa belladonna*, no manifiestan síntoma alguno. Pero los depredadores que hacen presa de estos conejos pueden morir intoxicados, por las cantidades excesivas de atropina que hay en su organismo. La tolerancia de las bacterias a los *antibióticos* (resistencia bacteriana) constituye un grave problema en la quimioterapia moderna, y lo mismo sucede con los parásitos. Durante la insuficiencia cardiaca congestiva se usan *agonistas β_1 cardiacos*, como la *dobutamina*. Su uso genera tarde o temprano un fenómeno de taquifilaxia (tolerancia), y el corazón reacciona progresivamente menos a este fármaco.

Acciones de los medicamentos

- 1. Acumulación:** Es una característica de toda droga que es excretada a un ritmo inferior al de su absorción; por lo tanto, si la admón. dosis normales, o incluso bajas, de una droga acumulativa es prolongada, se verifica una concentración gradual de esta en los tejidos y en la sangre hasta llegar a un nivel de proporciones toxicas. (arsénicos, estriquinas, bromuros).
- 2. Sinergismo:** Es un fenómeno farmacológico que hace relación a la actividad de drogas combinadas. Cuando 2 medicamentos se usan al mismo tiempo y la acción conjunta es mayor que la que se obtendría utilizándolas solas en cantidad igual a la de la combinación. Se dice que las dos drogas son sinérgicas: este es un caso en que 1 mas 1 son 3. La Sumación, que ha sido confundida con el sinergismo, consiste en la simple adición del efecto de una droga al de la otra, y aquí mas 1 hacen 2.
Ejemplo: la acción de 9mg. de penicilina más 1mg de estreptomina es superior a la de 10mg de penicilina o de estreptomina solas.
- 3. Potenciación:** Es un término relacionado que se aplica al caso en que una droga protege a otra y le permite continuar su acción. Esto puede ilustrarse considerando la acción de la Fisostigmina, alcaloide que bloquea los efectos destructivos de la enzima colinesterasa y permite la acción de la Acetilcolina producida naturalmente durante mayor tiempo que el normal.
- 4. Incompatibilidad:** Es un término que se aplica a drogas que no deben combinarse a causa de su mutua antipatía.

1.5 FARMACOCINÉTICA

Introducción

Todos los medicamentos tienen unas características comunes, es lo que se denomina proceso LADME.: L= Liberación, A= Absorción, D= Distribución, M=Metabolismo E=excreción. Cuando se introduce un fármaco en el organismo debe superar numerosas barreras biológicas antes de llegar al receptor. Ello depende de la vía de administración.

Para que un fármaco pueda ejercer su acción debe alcanzar una concentración crítica en la biofase, entendiendo por tal el medio en el cual un fármaco está en posición de interactuar con sus receptores para realizar su efecto biológico sin que intervengan barreras de difusión.

Para alcanzar esta concentración crítica en la biofase es preciso que el fármaco pueda: penetrar en el organismo a favor de los procesos de absorción, llegar al plasma y, por medio de él, distribuirse por los tejidos a favor de los procesos de distribución, pero el fármaco, tan pronto como penetra en el organismo, está sometido a los procesos de eliminación que comprenden dos subtipos de mecanismos: excreción por las vías naturales (orina, bilis, saliva, etc..) y metabolismo o biotransformación enzimática.

La Farmacocinética estudia el movimiento de los fármacos en el cuerpo, calculando su desplazamiento en los diversos niveles orgánicos (compartimientos), la forma en que el organismo biotransforma estos medicamentos y las características de su excreción o eliminación. Desde el punto de vista práctico la Farmacocinética es la disciplina que a través del estudio de la dinámica de la absorción, distribución, biotransformación y excreción explica las fluctuaciones plasmáticas, urinarias, histológicas etc. de los fármacos.

La Farmacocinética se puede dividir entonces en:

- ▶ Absorción
- ▶ Distribución
- ▶ Biotransformación
- ▶ Excreción

Transporte de fármacos a través de las membranas celulares

Cualquier desplazamiento de una molécula farmacológica dentro del organismo exige su paso a través de las membranas biológicas. Esto influye tanto en los mecanismos de absorción como en los de distribución o eliminación. Existen dos mecanismos:

- A través de hendiduras intercelulares: **Filtración a través de membranas celulares**. Para atravesar la pared de los capilares (endotelio) los fármacos utilizan la filtración. La filtración depende de: peso molecular del fármaco: a mayor peso molecular, más difícil es pasar.
- **Gradiente de concentración**: el fármaco pasa de donde hay más concentración a donde hay menos.

Distancia entre células. Presiones a un lado y otro de la pared: presión hidrostática, que hace que el fármaco entre, y presión osmótica, que hace que se quede. Existen diferentes mecanismos de transporte a través de membranas celulares, dependiendo si se trata de moléculas grandes o pequeñas. Las

moléculas de gran tamaño atraviesan la membrana por procesos de pinocitosis y exocitosis. Las de pequeño tamaño bien en contra o a favor del gradiente:

Contra gradiente: se realiza con consumo de energía y gracias a una proteína transportadora. Es el **transporte activo**

A favor: sin gasto de energía y con ayuda de una proteína transportadora. Es la **difusión facilitada**. No se requiere la ayuda de ninguna proteína y puede hacerse por canales o a través de membrana. Es la **difusión pasiva**. El transporte a través de membranas celulares depende de: peso molecular del fármaco

El factor clave en la dinámica farmacológica es el desplazamiento o paso de los fármacos a través de las barreras orgánicas. Este desplazamiento obedece a leyes fisicoquímicas o bioquímicas específicas. En virtud de ellas, el desplazamiento puede llevarse a cabo de dos maneras:

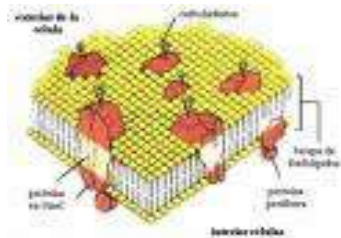
- A través de una cinética de primer orden
- A través de una cinética de orden cero

Cinética de primer orden: implica que el medicamento pasará de un lado a otro de la membrana, en función de la cantidad del fármaco en un compartimiento. Esto significa que si, por ejemplo, hay una concentración alta del fármaco en el plasma, una cantidad proporcionalmente elevada pasará a los tejidos, o se eliminará. De esta forma, si se logra una concentración plasmática de un fármaco en forma rápida, de modo igualmente rápido se eliminará del organismo.

Cinética de orden cero: implica la participación de un sistema enzimático o de transporte saturable. En este caso, la eliminación o el paso de un fármaco de un compartimiento a otro no podrá incrementarse al aumentar la concentración, una vez que el sistema enzimático o de transporte se ha saturado. De esta manera, cuando la concentración plasmática es superior a la capacidad del sistema de transporte, la eliminación será constante y se podrá deducir que el tiempo de eliminación si será proporcional a la cantidad adicional del fármaco en plasma. Una vez que la concentración plasmática, o en un compartimiento, es más baja que la capacidad de transporte (o de acción enzimática), el fármaco se elimina o desplaza de acuerdo con una cinética de primer orden.

ABSORCIÓN

Se considera como el paso de sustancias de diversos puntos del organismo hacia la sangre. Para efectos de farmacología absorción se considera el paso de un fármaco de un lado a otro de una membrana o barrera, sin que se modifique la estructura del mismo.



Las barreras del organismo están constituidas por células y éstas a su vez se encuentran rodeadas por una membrana. Se considera que las membranas constituyen un mosaico fluido, en el que flotan proteínas y glucoproteínas en continuo movimiento.

Podría imaginarse que la membrana es como una pompa de jabón que incluye a otra, y que ambas están en movimiento constante. El carácter fluido de las membranas depende básicamente de los fosfolípidos. Existirán diferencias en su fluidez, dependiendo de la cantidad de ácidos grasos

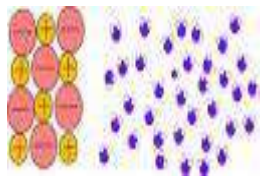
insaturados presentes. En la membrana existen poros de diversos tamaños, existen otro tipo de comunicaciones en la membrana que no deberían considerarse poros sino “fenestras” o ventanas verdaderas. Se ha postulado que por estos poros y ventanas, moléculas y iones pueden atravesar las barreras orgánicas pequeñas, aunque ésta no es la única manera en que ello sucede. Las proteínas pueden atrapar a los iones transportarlos al interior o exterior de las células, utilizando para ello la rotación de la proteína, liberando el ion en el espacio extra e intracelular.

Absorción por gradientes de concentración (Absorción pasiva)

Este tipo de absorción se conoce también como absorción no iónica o absorción pasiva. Es la más importante y común en farmacología, porque la mayor parte de los fármacos actuales se absorben mediante este proceso.

Los medicamentos son, casi sin excepción, ácidos o bases débiles. Esto quiere decir que cuando están en solución sólo se disocian en pequeña proporción, a diferencia de los ácidos o bases fuertes, que se disocian totalmente al encontrarse en solución y reciben el nombre de electrólitos (fuertes o débiles) porque al separarse son capaces de funcionar como conductores eléctricos. Dadas estas características de los medicamentos, su absorción depende en gran parte de la ionización o disociación que las moléculas sufren en el organismo.

Concepto de Ionización



Según la teoría de la **Ionización** (en ocasiones se usa indistintamente ionización como sinónimo de disociación o de porción hidrosoluble. De modo similar, no ionizado se utiliza con no disociado o fracción liposoluble) los ácidos o bases se separan en iones cargados con valencias positivas y negativas cuando entran en solución.

Estos iones con carga eléctrica se mueven libremente a través de la solución. Los ácidos liberan al ion hidrógenos (H^+) y, por otro lado, las sustancias alcalinas deben sus propiedades a la liberación de iones hidroxilo (OH^-).

Desde el punto de vista farmacológico es interesante resaltar como el pH modifica el grado de disociación de un fármaco. Esto significa que un fármaco ácido débil que llega a un medio ácido, se ionizará en menor proporción. Lo contrario ocurrirá si llega a un medio alcalino. Un fármaco base débil llega a un medio alcalino, se ioniza en menor proporción. Lo contrario ocurre si llega a un medio ácido.

Sólo el fármaco no ionizado podrá atravesar las barreras lipoides del organismo, ya que los compuestos ionizados presentan cargas que los hacen hidrosolubles y por ello poco miscibles en lípidos. Si se administra un fármaco de reacción ácida por vía oral a un paciente, el pH del estómago determinará el grado de disociación y, por tanto, su absorción, que existe una marcada diferencia entre el pH del estómago y el de la sangre, aunque en el organismo no se alcanza el equilibrio hipotético en el cual se puede calcular la cantidad de fármaco presente en ambos compartimientos.

Ciertos medicamentos se aplican en sitios determinados (piel, vagina) para que actúen precisamente allí, sin que se requiera de su absorción. Sin embargo, para que un fármaco actúe o realice su efecto sistémico, debe absorberse y lograr concentraciones suficientes en el sitio de acción; por tanto, la intensidad del efecto del fármaco está más correlacionada con su concentración plasmática, que con la dosis administrada. Así pues la absorción resulta clave para que el medicamento lleve a cabo su

acción, y aquella depende la forma de dosificación, las características físico- químicas del compuesto y la vía de administración que se utilice.

La forma de dosificación se planea conforme a los requerimientos individuales de absorción y, evidentemente un fármaco en solución acuosa se absorbe más rápidamente que una cápsula, un comprimido o una solución oleosa. La vía de administración puede clasificarse como PARENTERAL Y ENTERAL. En la vía parenteral se evita el acceso a las vías GI y en la administración enteral éste es precisamente el sitio donde se absorbe o deposita el fármaco.

- Factores que Influyen en la Absorción de los Fármacos

Concentración

Una sustancia con muy baja hidrosolubilidad no podrá disolverse bien en el contenido gástrico y tiende a acumularse allí alcanzando sólo un mínimo de absorción.

Presentación farmacéutica

La lógica indica que tardará más en absorberse una tableta comprimida que un polvo o una suspensión, se toma en cuenta que para que el fármaco se absorba o difunda debe de estar en solución. Este conocimiento es esencial para la formulación de presentaciones adecuadas con respecto al inicio del efecto deseado.

Área de absorción

Resulta evidente que cuanto mayor sea el área de absorción, más rápida será ésta.

Riego del área

Un área más profunda será más eficaz para absorber el fármaco de su sitio de aplicación. La aplicación IM pondrá al fármaco en contacto con un perfusión profusa, equivalente a un promedio de 1000 capilares /mm², por lo que el fármaco tiene que recorrer una distancia mínima para llegar a los capilares, mientras que si se inyecta por vía SC, tendrá que recorrer una distancia mayor para llegar a los mismos.

Motilidad gástrica

Por lo general, la absorción a partir del estómago es de poca importancia, por que su vaciamiento resultará clave para determinar la velocidad de paso del fármaco al intestino. En sujetos monogástricos, la comida gaseosa retarda dicho vaciamiento, en tanto que el agua lo acelera. Por su superficie de contacto, el intestino es más importante que el estómago en términos de absorción.

Vías enterales

El aparato digestivo es la vía de administración más utilizada tanto para lograr un efecto local como para obtener un efecto sistémico. Las presentaciones farmacéuticas pueden ser polvos, tabletas, cápsulas, suspensiones, emulsiones (suspensiones acuosas de sustancias líquidas solubles en agua o a las que se les agrega un emulsivo para aumentar la estabilidad del preparado), soluciones con o sin sabor, tinturas, extractos, jarabes y supositorios. De las vías enterales, la oral (per os) es la más utilizada. Sus principales ventajas radican en: conveniencia, bajo costo y seguridad. Algunas desventajas: se requiere la cooperación del paciente para una terapéutica óptima. Quizá la absorción se retarde (aprox. 30 min.-60 min.) y puede ser incompleta debido a las características individuales de ingestión de agua y alimento cuando se aplica el fármaco en estos vehículos.

Puede ocurrir también una inactivación metabólica por la formación de complejos antes de que el medicamento tenga oportunidad de alcanzar la circulación sistémica. Estas limitaciones de la vía oral generan una variabilidad incrementada de la respuesta de los pacientes. El fármaco administrado por vía oral puede absorberse a todo lo largo del tubo digestivo, aunque el grado relativo de contacto con la mucosa determinará la cantidad de captación en cada segmento.

Las variables que afectan la absorción incluyen:

- ▶ Duración de la exposición
- ▶ Concentración del medicamento
- ▶ Superficie disponible para la absorción

En condiciones normales, las mucosas oral y esofágica están expuestas muy brevemente al fármaco durante el proceso de deglución como para que se produzca una absorción importante. Por lo general, el colon tiene un papel de poco valor en la absorción de medicamentos administrados por vía oral, porque éstos casi nunca llegan a él en concentraciones significativas; por consiguiente, la mayor parte de la absorción de los medicamentos ocurre en el estómago y sobre todo en el intestino delgado.

Influencia del pH

La absorción se favorece cuando los fármacos que se ingieren son liposolubles. Casi todos los fármacos ácidos se absorben eficazmente de la mucosa gástrica y los medicamentos alcalinos se ionizan menos en el intestino de donde se absorben mejor.

- Papel de la Absorción del Fármaco en la Absorción por Vía Enteral

Una de las características ideales de un medicamento debe ser producir una rápida concentración plasmática y proporcionar después una cantidad adicional para mantener dicha concentración durante cierto número de horas. Por esa razón se crearon las presentaciones de “acción prolongada”. Evidentemente, después de la administración de fármacos por vía oral, es necesario que éstos se disuelvan antes de poder ser absorbidos. Es esta forma, la velocidad de absorción de los medicamentos administrados en forma sólida está determinada por la velocidad a la que se disuelven en el líquido intestinal.

Otras vías enterales:

- ▶ Mucosa oral: sublingual en la cual se permite que una tableta se disuelva por completo en la cavidad oral.
- ▶ Rectal: supositorios en estados de inconciencia, náusea y vómito

- Vías Parenterales

Pulmonar: La membrana alveolar es una vía de entrada importante para algunos medicamentos y para muchas sustancias tóxicas. A pesar de que el revestimiento alveolar es muy permeable, sólo es accesible a los agentes que se encuentran en estado gaseoso o que están suficientemente divididos para alcanzar las partes más profundas del árbol respiratorio.

Estado gaseoso:

- ▶ Gases terapéuticos: Monóxido de carbono
Anestésicos inhalados

Estos compuestos llegan a la sangre en virtud de sus altos coeficientes de partición lípido-agua, y por su pequeño tamaño molecular.

Suficientemente divididos:

- ▶ Aerosoles: Suspensión en el aire de partículas sólidas o líquidas, tan pequeña que no caen fácilmente con la fuerza de la gravedad. Las partículas cuyo diámetro es mayor de 10 μm se depositan principalmente en la porción nasal, mientras que las que miden menos de 2 μm penetran mucho más profundamente en el aparato respiratorio antes de depositarse.

Absorción a través de la piel

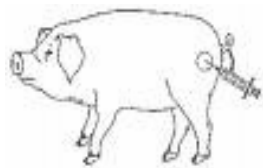
La piel está integrada por células epiteliales. La función de la piel como barrera al movimiento de solutos reside casi por completo en su capa de células muertas. Por lo general, el soluto logra pasar a través de ella ya no existe impedimento alguno para su absorción, ya que el tejido subyacente, la dermis, está muy regada por capilares linfáticos y sanguíneos.

Las preparaciones pueden aplicarse a la piel ya sea para lograr un efecto superficial y local o con el de que penetren en la piel y afecte las estructuras subyacentes. Los emolientes que ablandan y suavizan la piel, como la glicerina y lanolina, y los parasiticidas son ejemplos de acción superficial. Contraindicaciones tales como el yoduro mercúrico y el yodo, que se aplican con frecuencia para que actúen sobre huesos y glándulas bajo la piel, son ejemplos de aplicaciones penetrantes.

Administración Intravenosa

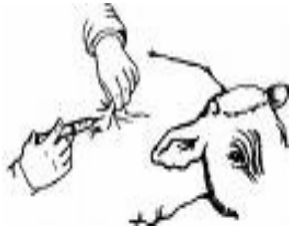
La administración de medicamentos por venoclisis o inyección directa al torrente sanguíneo resulta particularmente útil cuando se desean efectos inmediatos, concentraciones sanguíneas exactas o una velocidad determinada de la presencia del fármaco en la sangre. La dilución rápida de los fármacos en la sangre, permite a menudo el suministro de compuestos o soluciones demasiadas irritantes para otras vías. Por lo general, cuando se proporcionan medicamentos por esta vía, se prefiere hacerlo en un período de 1-3 minutos,

que es más o menos el tiempo que requiere la sangre para completar su circulación a través del organismo. Una de las principales desventajas de la vía IV radica en que una vez que se ha inyectado el fármaco, poco o nada se puede hacer para retirarlo de la corriente sanguínea. Otras complicaciones incluyen la VASCULITIS Y LAS EMBOLIAS (ambas por irritación inducida por el medicamento, por micro trombos en la solución inyectada o por traumatismo con la aguja), la HIPERPIREXIA (a partir de inyección de pirógenos), las infecciones y la formación de HEMATOMAS.

Administración Intramuscular

A menudo se selecciona la vía IM para proporcionar medicamentos que no pueden administrarse por vía oral en virtud de su absorción lenta y variable, por el alto porcentaje de inactivación del fármaco (ej. microorganismos del rumen) o debido a una deficiente cooperación del paciente. La única barrera que separa al medicamento depositado por vía IM de la corriente sanguínea es el endotelio capilar, una membrana multicelular con grandes poros (80 Å de diámetro).

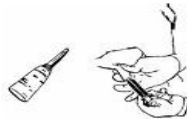
Muchas sustancias hidrosolubles pueden entrar en el compartimiento vascular a través de poros, e incluso se pueden absorber algunas proteínas. Tomando esto en cuenta, no es extraño que por lo regular la principal determinante de la velocidad de absorción de un fármaco sea el grado de PERFUSIÓN SANGUÍNEA del tejido, por ello los músculos con grandes perfusiones sanguíneas tienen tasas de absorción más rápidas que los músculos con menos perfusión. El ejercicio acelera de manera notable la absorción por estimulación de la circulación local. A la inversa, se puede disminuir la absorción con la aplicación de hielo o de torniquetes.

Administración Subcutánea

Cuando la rapidez en la dispersión de la droga es todavía menos importante que cuando se administran las inyecciones IM, se usa todavía la vía SC. El riego sanguíneo del tejido subcutáneo es mucho menor que el del tejido muscular. En consecuencia la mayoría de las sustancias depositadas subcutáneamente sólo serán removidas lentamente del lugar de la inyección.

- Otras Vías

- Membranas mucosas:
Ojos: Oculentum : Pomada para los ojos
Colyrium: Loción ocular
- Intramamaria
- Intracardiaca
- SNC: Epidural entre la primera y segunda vértebra del coxis.

**DISTRIBUCIÓN****Definición**

La distribución es el transporte del fármaco por la sangre hasta el lugar donde ejerce su acción. En la sangre las moléculas de fármaco pueden ir de tres formas:

1. Disuelto en el plasma
2. En el interior de determinadas células
3. Unido a proteínas plasmáticas: la interacción con proteínas plasmáticas es muy frecuente, si bien es variable según los fármacos. Con mucho es la albúmina la proteína que tiene mayor capacidad de fijación. La unión es importante porque sólo la fracción libre va a ser farmacológicamente activa, es decir, la fracción no unida a proteína es la que puede salir del territorio vascular y actuar.

Salida de los capilares: el paso de fármacos de los capilares a los tejidos depende de: Flujo sanguíneo de ese tejido: a mayor flujo mejor y más pronto llega el fármaco.

El fármaco alcanza primero los órganos que estén vascularizados. En farmacología se habla de dos compartimentos:

- (a) Central (bien vascularizado): corazón, riñón, pulmón.
- (b) Periférico (mal vascularizado): hueso, piel, tejido graso.

- * **Afinidad del fármaco por el tejido:** por ej. los digitálicos tienen afinidad por el tejido cardíaco y la tetraciclina por el hueso.
- * **Características anatomofuncionales del tejido:** existen tejidos en los cuales van a haber barreras que limitan el paso de fármacos, que impide que pasen sustancias desde la sangre hacia el lugar de acción. ejs.: SNC, ojo, placenta. El SNC tiene la BHE (barrera hematoencefálica) formada por las meninges y el líquido cefalorraquídeo y que limita el paso de sustancias al SNC. Transporte de fármacos ha de realizarse por difusión pasiva.

El término Distribución indica por sí solo que el medicamento absorbido y presente en la sangre se concentra en diferentes proporciones en todas partes del organismo.

Los medicamentos no se distribuyen a iguales concentraciones en los diversos compartimientos (hígado, riñón, grasa, plasma, orina, etc.). Los compuestos que atraviesan libremente las membranas celulares se distribuyen con el tiempo en la totalidad del agua corporal, tanto extracelular como intracelular. Las sustancias que pasan fácilmente a través o entre las células endoteliales capilares, pero que no penetran en otras membranas celulares, se distribuyen en el espacio líquido extracelular. En alguna ocasiones, la molécula del fármaco puede ser tan grande (>65,000 daltons), o estar tan fuertemente unida a proteínas plasmáticas, que permanece en el espacio intravascular tras su administración IV.

La mayoría de los fármacos no se distribuyen homogéneamente por todo el organismo, sino que tienden a acumularse en algunos tejidos o líquidos específicos. Los fármacos básicos tienen a acumularse en tejidos y líquidos con valores de pH inferiores y los fármacos ácidos se concentran en las regiones con pH más elevado, siempre que el fármaco libre sea lo suficientemente liposoluble para poder penetrar en las membranas que separan los compartimientos. Sólo las moléculas de fármacos que difunden libremente y que no están conjugadas pueden pasar de un compartimiento a otro. Sólo la fracción no conjugada o libre de un fármaco puede difundir desde los capilares a los tejidos.

BIOTRANSFORMACIÓN

Los fármacos y sustancias químicas extrañas liposolubles se van transformando mediante procesos enzimáticos en compuestos cada vez más hidrosolubles, hasta que se pueden excretar por una o varias de las vías disponibles.

Metabolización: cambios bioquímicos verificados en el organismo por los cuales los fármacos se convierten en formas más fácilmente eliminables. La metabolización junto con la excreción constituyen los procesos de eliminación.

Fases de metabolización:

El organismo trata de inactivar a la molécula. Lo consigue alterando la estructura química de esa molécula. Consisten en **reacciones de oxidación y reducción, hidrólisis, descarboxilación**. Al modificar la molécula, el resultado va a ser el metabolito, que es un fármaco que ha pasado la primera fase de metabolización.

Fase de conjugación. El fármaco o el metabolito procedente de la fase anterior se acopla a un sustrato endógeno, como el ácido glucurónico, el ácido acético o el ácido sulfúrico, aumentando así el tamaño de la molécula, con lo cual casi siempre se inactiva el fármaco y se facilita su excreción; pero en ocasiones la conjugación puede activar al fármaco (por ej, formación de nucleósidos y nucleótidos).

Lugares donde se metaboliza el fármaco: puede ocurrir en cualquier órgano (pulmones, riñones, plasma, intestino, placenta, SNC,...) pero el lugar más importante es el hígado. Existen fármacos que absorbidos por vía digestiva pueden metabolizarse en el tubo digestivo y alterar su estructura. No sólo los enzimas del tubo digestivo pueden metabolizar el fármaco, sino también la flora bacteriana. El fármaco también puede metabolizarse en la sangre por proteínas hidrolasas plasmáticas. La metabolización también puede tener lugar en el propio órgano diana. En el SNC las neuronas

poseen enzimas encargadas de la metabolización de neurotransmisores que servirán para metabolizar el fármaco.

Sistema Microsómico

Los sistemas enzimáticos incluidos en la biotransformación de muchos fármacos se localizan en el RETICULO ENDOPLASMÁTICO HEPÁTICO. La liposolubilidad del medicamento es uno de los principales requisitos para que éste pueda ser metabolizado por los microsomas hepáticos, debido a que esta propiedad favorece la penetración del fármaco en los microsomas del hígado, así como su unión con el CITOCROMO P450, componente primario del sistema enzimático oxidativo.

La velocidad de biotransformación por el sistema mixtooxidasas está determinada por la concentración del CITOCROMO P450 (grupo de proteínas (oxidasas terminal)).

EXCRECIÓN

La excreción estudia las vías de expulsión de un fármaco y de sus metabolitos activos e inactivos desde el organismo al exterior, así como los mecanismos presentes en cada órgano por el que el fármaco es expulsado.

Vías de excreción: son todas las que contribuyen fisiológicamente a expulsar los líquidos y las sustancias orgánicas.

Vía renal: es la vía más importante de excreción de fármacos. Su importancia en farmacología disminuye cuando un fármaco es metabolizado en su totalidad, y sólo se eliminan por el riñón los metabolitos inactivos.

La unidad fisiológica es la nefrona que tiene dos partes: tubular: cápsula de Bowman, túbulo contorneado proximal, asa de Henle, túbulo vascular: contorneado distal, tubo colector y uréter. Arteriola aferente, arteriola eferente y glomérulo.

El fármaco al llegar por la sangre se filtra hacia la nefrona. Parte de este fármaco que ha sido filtrado, se eliminará. No todo el fármaco filtrado se elimina, sino que hay un proceso de reabsorción tubular. Al mismo tiempo que se produce la reabsorción se produce una nueva filtración, sustancias que no se habían filtrado pasan a los túbulos (es lo que se denomina secreción, sentido vaso-túbulo).

Excreción biliar: el fármaco se metaboliza en el hígado, pasa al sistema biliar, luego al intestino y sale por las heces. En algunas ocasiones parte del fármaco que va por el intestino vuelve a reabsorberse y pasa como consecuencia de nuevo a la circulación dando lugar a la circulación enterohepática (fármaco sale por la bilis, se reabsorbe en el intestino, pasa por el sistema porta y de nuevo al hígado, produciéndose un círculo vicioso)

Excreción pulmonar: algunos fármacos se eliminan por la respiración, como por ejemplo el alcohol y los anestésicos inhalados.

Excreción por leche materna: esta excreción es importante porque ese fármaco puede pasar a la cría lactante y producir toxicidad. Suelen ser fármacos muy liposolubles.

1.6 FORMAS FARMACEÚTICAS Y RECETA MÉDICA

Introducción

La Farmacología al igual que otras ciencias tiene una terminología específica la cual debe ser manejada adecuadamente.

En este sentido, esta guía recoge los principales términos en lo que se refiere a formas farmacéuticas, su clasificación y vías de administración. Además, se presentan las abreviaturas más utilizadas en el área médica.

Por último, pero no menos importante se desarrolla el aspecto de la receta médica, la cual es fundamental para el cumplimiento del tratamiento farmacológico por parte del dueño del paciente.

- Formas Farmacéuticas

Introducción:

El grado de evolución alcanzado en la elaboración de los medicamentos ha obligado a una revisión de la teoría y la práctica de la farmacotecnia, que es una rama de la farmacología que se encarga del estudio de las técnicas u operaciones de orden mecánico, físico o químico, que utiliza el farmacéutico para convertir las drogas en medicamentos, con sus formas y dosis adecuadas para su correcta administración al enfermo.

I.- Terminología Farmacéutica:

Principio Activo:

Constituyente(s) del medicamento que le confiere el efecto farmacológico o propiedades medicinales. Ej. Ácido acetilsalicílico, principio activo de la aspirina.

Vehículo:

Es uno de los componentes del medicamento que carece de actividad terapéutica y es atóxico. Existen varios tipos de vehículos: acuosos (agua, NaCl, Solución Ringer, etc.), miscibles con el agua (alcohol etílico, polietilenglicol, etc.) y no acuosos (aceite de maíz, de ajonjolí, etc.).

Excipiente:

Sustancia más o menos inerte que determina la consistencia, forma o volumen de las preparaciones farmacéuticas; además, del color y el sabor, tales como: los colorantes, aglutinantes, diluyentes, saborizantes, edulcorantes, ceras etc.

Droga:

En Farmacología se debe entender como droga, aquellos productos naturales, vegetales, animales o minerales, utilizados en farmacia como materias primas para la elaboración de medicamentos. Además de las especies químicas puras, naturales, sintéticas o semisintéticas, empleadas para la misma finalidad.

Droga Farmacéutica o Medicinal:

Es toda sustancia simple o compuesta, natural o sintética, así como todo material, de origen vegetal, animal o mineral, que puede ser empleado en la elaboración de medicamentos, medios de diagnóstico, productos dietéticos, higiénicos, cosméticos que pueda modificar la salud de los seres vivos.

Medicamento:

La droga se convierte en medicamento, después de ser manipulada por el farmacéutico con el objeto de responder a una indicación terapéutica (la droga es la materia prima del medicamento).

Se entiende por medicamento o preparaciones farmacéuticas, toda sustancia o composición elaborada, puesta en venta o presentada para su empleo con la finalidad de:

- 1.- Tratar, atenuar, prevenir o diagnosticar una enfermedad, en estado físico anormal o sus síntomas tanto en el hombre como en el animal.
- 2.- Restaurar, corregir o modificar funciones orgánicas en el hombre o animal.

La forma farmacéutica y la dosis son las dos condiciones que caracterizan al medicamento y lo distinguen de la droga.

Los medicamentos se han clasificado en: oficial, y no oficiales (no inscritos en la Farmacopea). En los no oficiales tenemos los medicamentos: Magistrales, especialidades farmacéuticas y los genéricos.

Medicamento Oficial:

Aquellos descritos o incluidos en algún libro o publicación reconocida por el gobierno (la farmacopea) como instrumento legal para establecer normas y patrones; Ejemplo: las sales para hidratación oral.

Medicamento No Oficiales:**1.- Medicamento magistral o galénico:**

Es todo medicamento prescrito por orden médica y preparado según cada caso, detallando la composición cualitativa y cuantitativa, la forma farmacéutica y la manera de suministrarlo. Ejemplo: (Licor de Person 15 mL, bifosfato de calcio 20g y jarabe yodotánico c.s.p. 450 mL, tomar dos cucharadas diarias).

2.- Especialidad farmacéutica o medicinal:

Es todo medicamento de fórmula declarada, acción terapéutica comprobable y forma farmacéutica estable, envasado de modo uniforme y distinguido con un nombre convencional.

3.- Genéricos:

Es todo aquel medicamento que es ofrecido bajo el nombre que identifica a la droga activa que lo constituye, el cual tiene reconocimiento internacional, no es patentable y tiene la misma composición química y propiedades terapéuticas que los productos de marca.

Remedio:

Es todo recurso de orden químico, físico o psíquico, que puede producir un cambio favorable en las enfermedades; los remedios más importantes son los medicamentos que actúan no sólo en función de su composición química, sino de acuerdo con su forma farmacéutica y sus dosis.

Dosis:

La dosis de un medicamento es la cantidad administrada por kilogramo de peso del paciente. Es obvio que el tamaño del individuo receptor debe tener una relación con la dosis, el médico puede elegir administrar la droga sobre la base del peso corporal o del área de superficie en lugar de una dosis fija.

Posología:

La posología esta relacionada con la cantidad de droga que se administra a un ser vivo en un día. Ej. Solución nasal, 2 ó 4 gotas en cada fosa nasal.

Biodisponibilidad:

Es la proporción de droga administrada que alcanza la sangre sin modificaciones.

Bioequivalencia:

Dos fármacos son bioequivalentes si poseen exactamente la misma forma física, componentes, vía de administración, concentración y al ser administrados a igual dosis ocasionan en el paciente los mismos efectos.

Formas Farmacéuticas (O Medicamentosas):

Producto proveniente de la transformación de una droga o de una asociación de drogas mediante procedimientos farmacotécnicos, a fin de darle características físicas y morfológicas particulares que faciliten su administración y acción farmacológica, pero sin dosis establecidas.

II.- Clasificación de las Formas Farmacéuticas: Se han Clasificado por su Estado Físico o la Vía de Administración**Estado Físico:**

- 1.- **Líquidos:** suspensiones, jarabes, elixir, loción, solución, aerosol, etc.
- 2.- **Sólidos:** tabletas, comprimidos, cápsulas, supositorios, etc.
- 3.- **Semisólidos:** ungüentos, pomadas, cremas, etc.

Vías de administración:

- 1.- **Oral:** tabletas, comprimidos, cápsulas, jarabes, suspensiones
- 2.- **Parenteral:** inyectables (suspensiones y soluciones)
- 3.- **Intracavitarios:** Rectal, Vaginal y Uretral. Se presentan bajo la forma de óvulos, soluciones, cremas y supositorios.
- 4.- **Tópica:** (Dérmicas o superficiales): cremas, ungüentos, pomadas, lociones y aerosoles.
- 5.- **Inhalaciones:** aspiradas por la nariz o la boca.

III.- Definición de las Distintas Formas Farmacéuticas:**1.- Líquidas:****Suspensiones:**

Desde el punto de vista fisicoquímico una suspensión es un sistema bifásico donde un sólido finamente dividido (aproximadamente. $0,1\mu\text{M}$) está disperso en un líquido, sólido o un gas. Las suspensiones farmacéuticas son preparaciones de la droga finamente dividida, dispersa en vehículos líquidos. Se pueden utilizar por vía oral, parenteral o tópica. Por vía oral pueden ser utilizadas para proveer drogas en estado líquido a pacientes con dificultades de deglutir formas sólidas y además, es más fácil ajustar la dosis según las necesidades de los pacientes. Para la administración oral llevan saborizantes. Ej. *Suspensión oral de ampicilina o la leche de magnesia.*

Para la administración parenteral, las suspensiones son estériles. Ej. *Penicilina procaínica y benzatínica.* **Nunca se deben utilizar las suspensiones para administración intravenosa o intratecal.**

Los farmacéuticos, diferencian a las suspensiones de otras formas farmacéuticas como las lociones, geles, mezclas y magmas, pero en un sentido general todas estas preparaciones son suspensiones y por eso podemos encontrar que drogas insolubles se pueden formular en forma de suspensión para uso tópico como por Ej. *La loción de Calamina*.

Las magmas y leches son suspensiones acuosas de drogas inorgánicas insolubles y difieren de los geles principalmente por el hecho que las partículas suspendidas son más grandes. Estas preparaciones son espesas y viscosas. Se recomienda que se agiten antes de ser usadas.

Jarabe:

Los jarabes son soluciones concentradas de azúcares en agua o en otro líquido acuoso, a menudo tiene incluido el alcohol como conservador, como solvente de sustancias aromatizantes y contiene la droga. Los jarabes son eficaces para enmascarar el sabor de las drogas amargas o saladas. Se utilizan por vía oral. Ej. *Jarabes vitamínicos y antitusígenos*.

Elixir:

Elixir es una solución hidro-alcohólica que contiene el principio activo, para la administración oral. Ej. El *elixir de Metoxifilin* actúa como antiasmático.

Inyectables:

Los inyectables son soluciones o dispersiones estériles y apirógenas, (emulsiones o suspensiones) de uno o más principios activos en un vehículo apropiado. En lo posible, una inyección debe ser preparada utilizando un vehículo acuoso. Pero existen otros disolventes (aceites). Los inyectables que son dispersiones deben tener la estabilidad suficiente para que después de la agitación pueda retirarse una dosis homogénea.

Es preferible el empleo de inyectables de una sola dosis o monodosis, esta preparación está destinada a la administración por vías en la que no es admisible el empleo de un agente conservador antimicrobiano, Ej. Intra raquídeo. Las formas de multidosis, deben contener un agente conservador antimicrobiano y los recipientes están equipados de modo que garanticen la protección del contenido después de la toma de la muestra parcial; y su contenido no debe normalmente pasar de 30 ml. Ej. Inyectable monodosis: *Sedantes y antiespasmódicos* inyección de *metoclopramida*.

Soluciones:

Son preparaciones líquidas, no utilizadas para inyección, estériles que contienen una o más sustancias solubles en agua Ej. Solución oftálmica y descongestionantes nasales (*Clohidrato de Oximetaxolina*).

Lociones:

Consisten en preparaciones líquidas o semilíquidas que contienen uno o más componentes activos en un vehículo apropiado. Pueden contener conservadores microbianos y otros excipientes como estabilizadores. Están destinadas para aplicarse sobre la piel indemne sin fricción. Pueden tener propiedades refrescantes, suavizantes, secantes y protectoras. Ej. *Loción Calamina*, antipruriginoso (la calamina es óxido de cinc con una pequeña proporción de óxido férrico).

Aerosoles:

La definición denota a los productos que dependen del poder de un gas licuado o comprimido para expeler el (los) componente(s) activos en una niebla, una espuma o un semisólido finamente disperso. Los sistemas de Bomba, que también expelen el (los) componente(s) activo(s) en forma de niebla en

una fina dispersión (aunque con un tamaño de partícula mayor) se suelen clasificar como aerosoles. Se usan por vía oral o tópica.

Las ventajas de los aerosoles: comienzo de acción rápida, eliminación de efectos de primer paso, evita la degradación en el tracto gastrointestinal, menos dosificación que reducen acciones adversas, titulación de la dosis según la necesidad individual. El tratamiento inhalatorio es sencillo y cómodo y más aceptable que los atomizadores Ej. Descongestionantes de mucosa nasal (*oximetazolina*) y que los nebulizadores que son aparatos voluminosos y requieren limpieza. Los tratamientos por vía inhalatoria y nasal se usan para aquellas drogas que normalmente se descomponen en el tracto gastrointestinal.

Existen aerosoles tópicos: anestésicos locales, (*lidocaína*) y germicidas. Ej. Aerosoles: nasal, para tratamiento de rinitis alérgicas como compuestos con *glucocorticoides* y por vía oral, broncodilatadores para trastornos obstructivos crónicos. (*ipratropio* y *fenoterol*).

Las formas en aerosoles se envasan bajo presión en recipientes con sistemas de válvula o envasados a presión ambiente y llevan bombas de rociado.

2- Semisólidas:

Cremas:

Las cremas son preparaciones homogéneas y semisólidas consistentes en sistemas de emulsión opacos. Su consistencia y sus propiedades reológicas (viscosidad, plasticidad y la elasticidad) dependen del tipo de emulsión, bien sea agua /aceite (hidrófobas) o aceite/agua (hidrófilas) y la naturaleza de los sólidos de la fase interna. Las cremas están destinadas para su aplicación en la piel o ciertas mucosas con efecto protector, terapéutico o profiláctico, en particular cuando no se necesita un efecto oclusivo.

Las cremas pueden ser:

- Cremas hidrófobas:

Son habitualmente anhidras y absorben sólo pequeñas cantidades de agua. Contienen agentes emulsificantes agua / aceite, tales como: grasa de lana, ésteres de sorbitano y *monoglicéridos*.

- Cremas hidrófilas:

Contienen bases miscibles con agua. Los agentes emulsificantes son aceite /agua tales como jabones de sodio o *trietanolamina*, alcoholes grasos sulfatados. Estas cremas son fundamentalmente miscibles con las secreciones cutáneas. Ej. Crema antibacteriana activa de *sulfadiazina de plata*.

Ungüentos:

Los ungüentos son preparaciones homogéneas y semisólidas destinadas a la aplicación externa sobre la piel o las mucosas. Se utilizan como emolientes o para aplicar ingredientes activos en la piel con fines protectores, terapéuticos o profilácticos, cuando se desea obtener cierto grado de oclusión.

Los ungüentos se formulan utilizando bases hidrófobas, hidrófilas o hidroemulsificantes para obtener preparaciones que son inmiscibles, miscibles o emulsificables con las secreciones cutáneas.

- Ungüentos hidrófobos:

Son generalmente anhidros y sólo pueden absorber pequeñas cantidades de agua. Para su f

ormulación se usan las parafinas, aceites vegetales, grasas animales, ceras, glicéridos sintéticos y polialquisiloxanos.

- Ungüentos hidrófilos:

Son miscibles con el agua. Consisten por lo general en polietilenglicoles líquidos o sólidos (macrogeles).

- Ungüentos emulsificantes en agua:

Estos pueden absorber altas cantidades de agua. Consisten típicamente en una base de grasa hidrófoba a la que puede incorporarse, para que sea hidrófilo, un agente agua/aceite, tal como la grasa de lana, alcoholes de lana, los monoglicéridos o los alcoholes grasos. También, pueden ser emulsiones agua/aceite que permiten incorporar cantidades adicionales de soluciones acuosas.

Pomadas:

Las pomadas son preparados semisólidos para aplicación externa sobre la piel o las mucosas que habitualmente contienen sustancias medicinales. Los tipos de bases para pomadas usadas como vehículos para drogas son seleccionados o diseñados para la dispensación óptima de las drogas y también para impartirle propiedades emolientes (que relaja y ablanda los tejidos) u otras cualidades de tipo medicinal. Las preparaciones que contienen una gran cantidad de polvo insoluble se denominan pastas.

Geles:

Son preparaciones homogéneas claras y semisólidas a veces llamadas jaleas que poseen una fase líquida dentro de una matriz polímera tridimensional con unión cruzada física o a veces química por medio de agentes gelificantes apropiados. Los geles se aplican a la piel o a ciertas mucosas para fines protectores, terapéuticos o profilácticos. Los geles a menudo proveen una liberación más rápida de la droga, independiente de la hidrosolubilidad de la droga en comparación con las cremas y pomadas. Ej. Preparaciones tópicas para las quemaduras, tratamiento antiinflamatorio, del músculo esquelético. Si contiene partículas muy grandes se llaman magmas.

3.- Sólidas:

Cápsulas:

Son formas farmacéuticas sólidas donde la droga está encerrada en un recipiente o cubierta soluble, duro o blando en una forma adecuada. La gelatina obtenida por hidrólisis de un material de colágeno, se usa para fabricar la cápsula.

Cápsulas de gelatina dura:

Su uso permite elegir una droga única o una combinación de drogas a nivel de dosis exacta. Las cápsulas duras poseen dos secciones una que desliza sobre la otra, para rodear por completo la formulación de la droga. Estas cápsulas se llenan al introducir el material en polvo en el extremo más largo o cuerpo de la cápsula.

Cápsulas de gelatina blanda:

Son de tamaño variable algo más gruesas que las cápsulas duras y vienen cerradas de fábrica. Se usan para drogas poco solubles en agua (aceites) Ej. *Cápsulas de aceite de ajo, de aceite de pescado y vitaminas liposolubles.*

Cápsulas de liberación modificada:

Son cápsulas duras o blandas en las que el contenido o la envoltura o ambos contienen aditivos o están preparados por procedimientos especiales, como la microencapsulación, que separados o en conjunto están destinados a modificar la tasa de liberación del ingrediente o los ingredientes activo(s) en el tracto gastrointestinal. Existen dos tipos: 1) liberación prolongada, están ideadas para que la liberación del ingrediente o los ingredientes activos en el tracto gastrointestinal sea más lenta. 2) liberación retardada (cápsulas entéricas), las cápsulas de liberación retardada o sostenida, son cápsulas duras o blandas preparadas de modo que la envoltura o el contenido resista la acción del jugo gástrico, pero que liberen el o los ingrediente(s) activos en presencia del líquido intestinal.

Comprimidos:

Son formas farmacéuticas sólidas, que contienen drogas con diluyentes adecuados o sin ellos, que se preparan por métodos de compresión o de moldeado y se administran por vía oral. Algunos comprimidos tienen una ranura que permite fraccionar el comprimido.

Los comprimidos siguen siendo una forma farmacéutica popular debido a las ventajas que ofrece al paciente como: exactitud de la dosis, facilidad de transporte y facilidad de administración.

La forma de los comprimidos puede variar: los hay discoidales, redondos, ovales, oblongos, cilíndricos o triangulares y pueden diferir en tamaño y peso según la cantidad de droga que contengan.

Existen diferentes tipos de comprimidos: 1) Recubiertos con azúcar, 2) recubiertos con películas (polímeros). 3) con cubierta entérica que se desintegra en el intestino y que pueden retardar la liberación de la droga o evitar su destrucción en el estómago. 4) compresión múltiple, que son comprimidos de acción prolongada, 5) comprimidos para disolver 6) comprimidos efervescentes que además de la droga contiene bicarbonato de sodio y ácido orgánico y en presencia de agua se libera el dióxido de carbono, 7) comprimidos bucales y sublinguales.

Los comprimidos también se denominan tabletas y las tabletas entéricas se utilizan para evitar que las sustancias irritantes, dañen la mucosa gástrica por lo tanto, también existen tabletas de acción prolongada y retardada.

Pastillas:

Son sólidos discoides que contienen el agente medicinal en una adecuada base saborizada. Las pastillas se ponen en la boca, donde se disuelven con lentitud y liberan los componentes activos. Ej. *Pastillas de cloruro de ceptilpiridinio*.

Píldoras:

Son formas farmacéuticas sólidas, pequeñas, redondas, con dos ó más principios activos y están destinadas a la administración oral.

Grageas:

Son comprimidos recubiertos con varias capas de azúcar, generalmente coloreadas, de aspecto brillante y también existen presentaciones entéricas y de acción prolongada.

Supositorios:

Son formas farmacéuticas sólidas de diversos pesos y formas usualmente medicadas para inserción en el recto, la vagina o uretra. Después de colocados los supositorios se ablandan, se funden y se dispersan o se disuelven en los líquidos de la cavidad. Las drogas que tienen efectos sistémicos, por Ej. Sedantes, tranquilizantes y analgésicos, se administran en forma de supositorio rectales. Los supositorios tienen como base la manteca de cacao. Los supositorios rectales deben ser colocados con el extremo más

grueso hacia adelante, para evitar su expulsión. Los supositorios vaginales pesan aproximadamente 5 gramos y su forma es globular, también se denominan óvulos donde el excipiente es la gelatina. Los supositorios Uretrales: poseen un diámetro de 5 mm 125 mm de longitud con un peso de 4 gramos y la base por lo general es manteca de cacao.

Protectores:

Un protector es cualquier agente que aisle la superficie expuesta de estímulos nocivos o molestos. Son protectores los talcos, los adsorbentes y los yesos. Los Talcos: son sustancias relativamente inertes e insolubles se usan para cubrir y proteger las superficies epiteliales, las úlceras y las heridas.

Vías de Administración de las Formas Farmacéuticas:

Formas Farmacéuticas:	Vía
Tabletas, cápsulas, jarabe, elixir, suspensión, gel	Oral
Tableta, cápsula	Sublingual
Solución, suspensión	Parenteral
Ungüento, crema, pasta, polvo, loción, solución, aerosol.	Dérmica
Colirio, unguento	Ocular
Solución, suspensión, crema, unguento.	Ótica
Solución, aerosol, inhalador,	Nasal
Aerosol, nebulizadores.	Respiratoria
Solución, unguento, supositorio.	Rectal
Tabletas, óvulos, crema, unguento, solución, espuma.	Vaginal

Abreviaturas

Las abreviaturas se utilizan en los procedimientos relacionados con la administración de medicamentos para facilitar la anotación y el registro de órdenes en las historias clínicas. La mayor parte de estas abreviaturas corresponde a las palabras en latín y por eso puede ser diferente el significado en español. Existen abreviaturas para indicar: la dosis, la presentación, la preparación, la vía y frecuencia de administración.

Para el profesional de la veterinaria es importante conocer esta nomenclatura ya que además de ser universal, se utiliza no sólo en las historias clínicas y récipes, sino que también se encuentran en la descripción del diseño metodológico en los trabajos publicados en revistas científicas que involucran el uso de fármacos.

Para abreviar la vía de administración se utilizan las iniciales en mayúsculas, como se muestra a continuación:

Vía	Abreviatura
Intravenosa	I.V.
oral	V.O. P.O.
Intramuscular	I.M.
Subcutánea	S.C.
Intraperitoneal	I.P.
Intracardiaca	I.C.

Las abreviaturas relacionadas con formas de administración de uso más común, con las cuales debe familiarizarse son:

Latín	Abreviatura	Español
Ad libitum	Ad lib.	Como se desee
Ante cibos	a.c.	Antes de las comidas
Staim	stat.	inmediatamente
Hora somni	H.S.	Al acostarse
Misce	M.	Mezcle
Per os	p.o.	Por boca
Post cibum	p.c.	Después de las comidas
Pro re nata	p.r.n.	Cuando sea necesario
So opus sit	s.o.s.	Cuando sea necesario
Ne repetatur	Ne rep (n.r.)	No se repita
Repetatur	Rep.	Repítase
Omni hora	Omn. hor. (o.h)	Cada hora
Bis in diem	B.I.D.	Dos veces al día
Ter in diem	T.I.D.	Tres veces al día
<i>Quater in diem</i>	q.i.d.	Cuatro veces al día

Prescripción Facultativa, Récipe o Receta Médica:

El récipe es un pedido escrito que hace el médico al farmacéutico para que éste expendia fármacos al paciente. Es un documento de carácter legal, debe escribirse con tinta, en LETRA LEGIBLE y de ser posible, en una computadora o máquina de escribir. La claridad de la letra es un requisito imprescindible para la elaboración de la receta.

Después que el médico veterinario examina al paciente tiene una tarea fundamental que cumplir. **El médico veterinario es un profesional responsable y autorizado para suministrar récipes**, ya que, deberá escoger el fármaco para el caso clínico, la vía de administración, la dosis, el tiempo de tratamiento y además, evitar gastos infructuosos al dueño del paciente. Deberá también tomar en cuenta las interacciones de los medicamentos, los efectos adversos y el índice riesgo / beneficio. La prescripción médica expresa una sinopsis de la capacidad científica del médico y resultaría poco útil para el médico el conocimiento riguroso de la farmacología, si no es capaz de aplicar todo su conocimiento en un récipe adecuado para el paciente.

El récipe comprende las siguientes partes:

- 1.- Información
- 2.- Super inscripción
- 3.- Inscripción
- 4.- Indicaciones o Instrucciones

Información:

Esta parte del récipe consta del nombre y apellido del médico veterinario, dirección del consultorio, número(s) telefónico(s), correo electrónico o fax, horas de atención al público. Estos datos permiten mantener contacto con el farmacéutico para aclarar inconvenientes de carácter técnico y con el dueño del paciente para asesorarlo adecuadamente en caso de reacciones adversas del medicamento.

Superinscripción:

Se refiere a la letra **R o Rp.** que resulta de abreviar la palabra latina "**Récipe**" que significa *tome usted* y se escribe por debajo de los datos de la información.

Inscripción:

Es indudablemente que es la parte más importante de la receta, en ella se inscribe el nombre genérico o comercial de los fármacos, con la forma farmacéutica, la cantidad, vía de administración y tiempo del tratamiento. El nombre inicial del fármaco debe escribirse con mayúscula. Cuando se prescribe dos o más fármacos, **es preferible utilizar una receta para cada uno.**

Indicaciones:

Son dirigidas al dueño del paciente y contiene las indicaciones que garantizarán la administración correcta del fármaco, por lo tanto, deben ser claras, sin abreviaturas, ni símbolos y con un lenguaje asequible al nivel intelectual del mismo. Las instrucciones deberá contener: La forma farmacéutica, la frecuencia de administración, la vía y la manera de administrar el medicamento, además, es una obligación preguntarle al dueño del paciente si entendió las instrucciones.

Requisitos Legales:

El récipe o receta puede convertirse en un documento de carácter legal, por lo tanto, debe llevar: Nombre y Apellido, firma del médico, N° colegiado.

**POSOLOGÍA**

La **posología** es una rama de la Farmacología que se encarga del estudio de la dosificación de los fármacos. Para ello se ayuda de otras ciencias, como es la metrología, terapéutica, propedéutica y la Fisiología entre otras.

Para hacer una adecuada posología de los diversos fármacos que existen, se debe de tomar en cuenta diversos factores como son:

- Sólo un profesional Médico lo puede hacer (Médico general, Médico Veterinario, dentista, cirujano etc.).
- Conocer la dosis/kg de peso del principio activo o sal activa.
- Agente etiológico.
- Causas de enfermedad.
- Diagnóstico preciso, de preferencia con pruebas de laboratorio que lo confirmen.
- Peso del paciente.
- Estado fisiológico. (edad, sexo, especie (humanos, perros, gatos, bovinos, etc.)
- Conocer a la perfección el sistema de unidades que se use en la región.

(Sistema Internacional de Unidades, Imperial).

Saber el tipo de solución que se administrará. Recordemos que la mayoría de los medicamentos comerciales vienen en estado de solución, ya sea de tipo:

- peso/peso, como sería una tableta, cápsula o comprimidos en general;
- peso/volumen, por ejemplo una solución inyectable de penicilina sódica, la cual es un sólido (penicilina) disuelto en su solvente líquido.

- volumen/volumen, por ejemplo los gases anestésicos como el sevoflurano que se disuelve en oxígeno.

Existen otros tipos de soluciones, las cuales debemos adaptar a nuestro sistema de medición. El sistema más estandarizado es el Internacional de Unidades, el cual se usa en una gran cantidad de países, por ende será en el cual nos basemos para este documento.

Las unidades que manejaremos son: Las de masa y las de peso, con sus múltiplos y submúltiplos en base 1000.

Ejemplo:

1 Tonelada = 1.000 kg = 1.000.000 g = 1.000.000.000 mg = 1.000.000.000.000 mcg

1 metro cúbico = 1.000 l = 1000.000 ml = 1.000.000.000 mcl etc.

Para motivos prácticos debemos hacer equivalentes las unidades de masa con las de volumen, pensando lo siguiente:

1 gramo de agua bidestilada a 20 grados centígrados pesa 1 gramo. Sabemos que si al agua le incorporamos algún soluto, pesará más. Sin embargo en posología esto está ya determinado, por eso no hay que hacer ningún ajuste.

La forma de dosificar un medicamento es la siguiente:

Conociendo el peso del individuo y la dosis del principio activo, obtenemos la cantidad de sal activa necesaria para el paciente, ejemplo:

La dosis de un agente antibiótico H es de 10 mg / kg de peso. Esto indica que para 1 kg de peso se administran 10mg de la sal activa, para administrarlo a un paciente necesitamos saber su peso corporal, por ejemplo, un individuo que pesa 50 kg necesitará 500 mg en total de ese principio activo.

Ahora:

Si es una solución inyectable debemos calcular la cantidad del medicamento comercial ya fabricado es decir principio activo más diluyente o vehículo. Para ello requerimos la concentración de esta solución, la cual estará referida en la fórmula del frasco comercial:

Ejemplo: el Medicamento comercial que contiene el antibiótico H está fabricado con una concentración de 5 % del principio activo. Esto indica que hay 5g de principio activo por cada 100 ml del producto comercial.

Para hacer el calculo final, para saber la cantidad de producto comercial que debemos administrar que contengan 500 mg de la sal activa que requiere el paciente, tenemos que hacer una regla de tres: Si 5 gramos están en 100 ml del producto comercial en cuantos ml estarán 500 mg. 5 g es a 100 ml 500 mg es a X

Primero hay que convertir los gramos a miligramos para poder hacer el cálculo, recordemos que las reglas de tres deben ser entre factores similares, es decir hablar de miligramos siempre o de gramos, para este caso.

5000 mg es a 100 ml

500 mg es a X

Se multiplica: 500 por 100 y el resultado se divide entre 5.000, esto nos da: 10 ml (se anulan las unidades iguales, es decir los mg)

Entonces del preparado comercial se le administrarán al paciente 10 ml, que se sacarán del frasco con una jeringa hipodérmica.

En farmacología, la **Unidad Internacional (UI**, abreviada alternativamente **IU** -del inglés International Unit-) es una unidad de medida de la cantidad de una sustancia, basada en su actividad biológica mediada (o sus efectos). Es usada para vitaminas, hormonas, algunas drogas, vacunas, productos sanguíneos y sustancias biológicamente activas similares.

La definición precisa de 1 UI difiere de una sustancia a otra y es establecida por acuerdo internacional. El Comité de Estandarización Biológica de la Organización Mundial de la Salud proporciona una preparación de referencia de una sustancia determinada, (arbitrariamente) fija el número de UI contenidas en esa preparación y especifica un procedimiento biológico para comparar otras preparaciones con la preparación de referencia. Lo bueno de este procedimiento es que diferentes preparaciones que tengan el mismo efecto biológico contendrán el mismo número de UI.

Para algunas sustancias, la masa equivalente de 1 UI es establecida más tarde, y la UI es entonces oficialmente abandonada para esa sustancia. No obstante, la unidad normalmente permanece en uso porque es conveniente. Por ejemplo, la vitamina E existe en diferentes formas, teniendo todas diferentes actividades biológicas. Más que especificar el tipo y la masa precisos de vitamina E en una preparación, para los propósitos de farmacología es suficiente con simplemente especificar el número de UI de vitamina E.

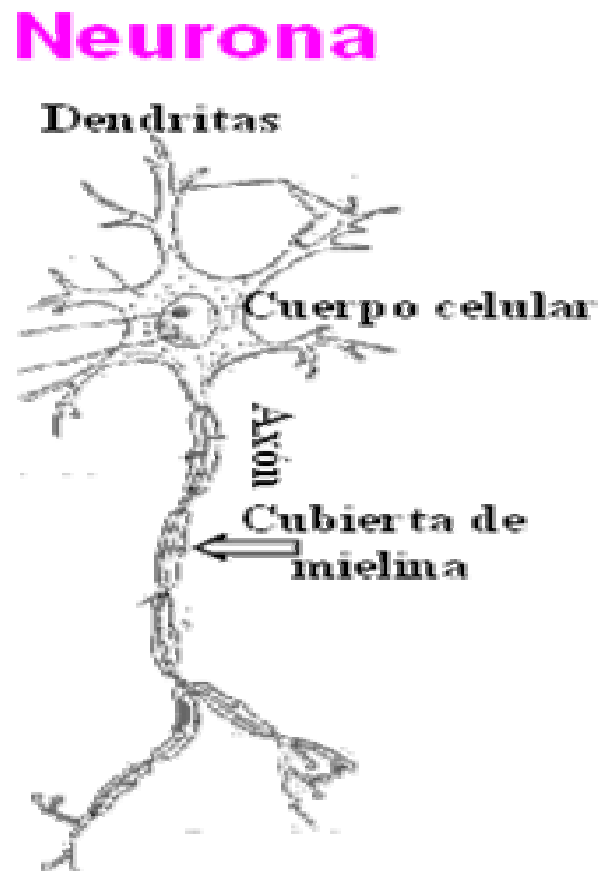
Las masas equivalentes de 1 UI de las sustancias seleccionadas:

- 1 UI de insulina: el equivalente biológico de alrededor de 45,5 µg de insulina cristalina pura (1/22 mg exactamente).
- 1 UI de vitamina A: el equivalente biológico de 0,3 µg de retinol, o de 0,6 µg de beta-caroteno.
- 1 UI de vitamina C: 50 µg de vitamina C.
- 1 UI de vitamina D: el equivalente biológico de 0,025 µg de colecalfiferol/ergocalciferol (1/40 µg exactamente).
- 1 UI de vitamina E: el equivalente biológico de 0,666 mg de d-alfa-tocoferol (2/3 mg exactamente), o de 1 mg de acetato de d-alfa-tocoferol.

La UI no debe confundirse con la unidad de enzima, que es también conocida como la «Unidad internacional de actividad de los enzimas» y es abreviada como U.

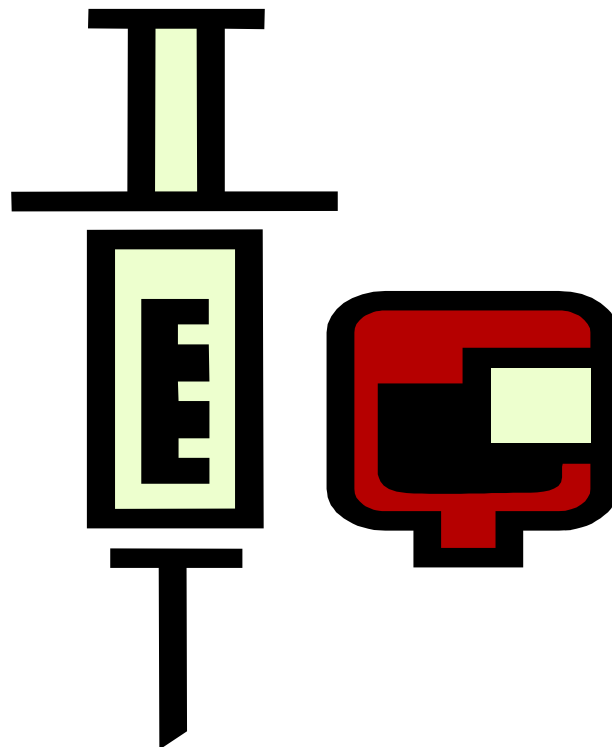
II. FARMACOLOGÍA DEL SISTEMA NERVIOSO

- 2.1. FÁRMACOS QUE ACTÚAN SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL
- 2.2. FÁRMACOS QUE ACTÚAN SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO



2.1 FARMACOS QUE ACTUAN SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

- ◆ **FÁRMACOS QUE DEPRIMEN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL**
- ◆ **FÁRMACOS QUE ESTIMULAN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL**



◆ **FARMACOS QUE DEPRIMEN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL**

Glosario básico de términos de anestesiología veterinaria

Analgésico: Sustancia capaz de abatir la percepción del dolor.

Anestésico: Sustancia capaz de lograr de manera controlada y reversible la supresión de la conciencia y de la capacidad motora y sensorial de un individuo.

Anestesia: Término que describe genéricamente el estudio de las técnicas para insensibilizar a un animal superior.

Anestesia o analgesia local: Pérdida de la sensibilidad en un área determinada por inhibición de la transmisión de los estímulos dolorosos.

Anestesia o analgesia regional: Insensibilidad de un área extensa, aunque delimitada del cuerpo.

Anestesia disociativa: Estado de indiferencia e incapacidad para integrar, clasificar y reaccionar a los estímulos del medio. En este caso, el individuo se ha descrito como disociado del medio. Un ejemplo de este tipo de anestesia se consigue con la ketamina. Existen otros términos menos usados, como narcosis, notria, etc., por carecer de una definición homogénea en el medio veterinario deben omitirse en lo posible.

Anestesia general: Estado de inconsciencia e insensibilidad, reversible, obtenido por intoxicación del SNC, pero sin alterar sus funciones vitales.

Anestesia quirúrgica: Básicamente, lo mismo que la anestesia general, pero con la especificación de que ésta es útil para la cirugía.

Ataraxia o tranquilizar: Estado de sedación, pero sin inducción de la somnolencia. Es un estado de comportamiento en el que el paciente se encuentra relajado, es indiferente a lo que sucede a su alrededor y no siente los dolores de poca intensidad.

Hipnosis: Estado de sueño profundo con pérdida parcial de la conciencia, no apto para la cirugía, pues es posible adquirir conciencia después de varios estímulos.

Narcosis: Estado de sueño profundo debido a sustancias, el cual se acompaña de analgesia (medicina humana). El paciente narcotizado reara vez está dormido, pero se encuentra sedado y es indiferente al dolor (medicina veterinaria).

Neuroleptoanalgesia: Estado de tranquilidad profunda aunado a analgesia, apto para la cirugía. Generalmente, en este estado el paciente no pierde totalmente la conciencia, pero no reacciona a los estímulos del medio. Esta modalidad de anestesia se logra combinando un tranquilizante con un analgésico potente, del tipo de los derivados de la morfina, como el fentaniodroperidol, que es un analgésico narcótico y un tranquilizante del tipo de las butirofenonas, respectivamente.

Sedación: Estado de calma y abatimiento de la aprensión, acompañado de somnolencia.

EVALUACIÓN DEL PACIENTE PARA LA SELECCIÓN DEL ANESTÉSICO

Para lograr la anestesia, se pueden hacer diversas combinaciones. En especial, se usan sedantes o tranquilizantes junto con la anestesia local o regional. La selección de un método anestésico determinado depende de la evaluación integral del paciente, para lo cual es preciso considerar el estado físico general del animal, si existe enfermedad o no, el tamaño y la especie, la edad, el sexo, el estado nutricional y el grado de hidratación, el estrés ambiental y el manejo, además del estado fisiológico general.

CARACTERÍSTICAS DEL ANESTÉSICO IDEAL

El anestésico ideal sería aquel que:

1. No necesite biotransformarse
2. No sea tóxico, irritante, etc.
3. No deprima las funciones vitales, como la respiración función cardíaca, etc.
4. Logre inducir rápidamente y sin forcejeos la anestesia, para propiciar una rápida y segura recuperación.
5. Tenga un antídoto específico, como la naloxona, que es antídoto del fentanil.
6. Sea barato, estable, fácil de usar, no inflamable o explosivo.
7. Sea útil para todas las especies.
8. Propicie buena relajación, incontinencia, inhibición de reflejos y pérdida de la sensibilidad.
9. Reduzca el sangrado capilar (o no lo fomente).

ETAPAS Y SIGNOS DE LA ANESTESIA GENERAL

Las etapas que se observan durante la inducción de la anestesia son:

Etapa I: Analgesia o movimiento voluntario

Se caracteriza por la inducción de un estado de analgesia ligero, no apto para la cirugía. Si el anestésico es un gas, habrá forcejeo, chillidos, excitación y paro voluntario de la respiración, seguidos de inspiraciones profundas. No todos los anestésicos en dosis muy bajas producen analgesia, por ejemplo los barbitúricos pueden aumentar la captación del dolor, el efecto desaparece conforme se administra más barbitúrico.

Etapa II: Delirio o movimiento involuntario

Se inicia al perder la conciencia. El animal aún reacciona a estímulos fuertes del medio y manifiesta taquipnea e hiperventilación. Por momentos se detiene voluntariamente la respiración, las pupilas están dilatadas, aumento de la frecuencia cardíaca. Hay chillidos, salivación y movimientos de deglución. En esta etapa, se presenta el vómito en perros y gatos, particularmente si los animales han comido.

Etapa III: Anestesia quirúrgica

Se caracteriza por inconsciencia con pérdida progresiva de los reflejos. Se acentúa la relajación muscular y la respiración se torna más lenta y regular. Esta etapa se clasifica en dos planos: anestesia quirúrgica leve y el de la anestesia quirúrgica profunda.

ANESTESIA INHALADA

Constituye un proceso dinámico de inhalación y expulsión de gases. Además, es indispensable entender que el anestésico en forma de gas tendrá que pasar por varias barreras y distribuirse en todo el organismo, de acuerdo con sus características de solubilidad, presión de vapor, etc.

DISTRIBUCIÓN DE LOS AGENTES INHALADOS

La cantidad de anestésico que se distribuye en un tejido depende del grado de riego sanguíneo de éste y de la solubilidad del anestésico en él. Desde el punto de vista del grado de perfusión, se pueden clasificar los tejidos en:

- A. Tejidos de alta perfusión: riñón, cerebro, corazón, hígado, pulmones y vías GI.
- B. Tejidos de perfusión media: músculo esquelético y piel.
- C. Tejidos de perfusión limitada: grasa (tejido adiposo)
- D. Tejidos de perfusión mínima: cartílago, hueso, tendón.

CLÍNICA DE ANESTÉSICOS INHALADOS

HALOTANO

Líquido claro, incoloro, de olor dulce. No es irritante, inflamable o explosivo, siempre y cuando se mezcle con adecuadas concentraciones de oxígeno. El vapor y la humedad descomponen el halotano en ácidos halogenados que corroen aluminio, latón, plomo, acero inoxidable, magnesio, bronce e incluso cobre. Sin embargo, el halotano no reacciona con níquel ni titanio. Deteriora el caucho (hule) y el plástico, pero no el polietileno. Es dos veces más potente que el cloroformo y cuatro veces más potente que el dietiléter.

Indicaciones y Usos: Es el anestésico inhalado más usual en todo el mundo debido quizás a que no irrita el aparato respiratorio, no es inflamable, es potente y el paciente se anestesia con rapidez. Se ha utilizado con éxito en manipulaciones obstétricas gracias a que inhibe el tono miométrial. Se aconseja que se tenga cuidado con los pacientes con problemas cardiovasculares. También se recomienda para anestesiarse pacientes asmáticos, incluso en operaciones torácicas, ya que permite controlar fácilmente la respiración. Sin embargo no debe usarse en caso de hipovolemia, porque la vasodilatación que produce el halotano origina un descenso drástico de la presión arterial. Después de períodos largos de anestesia, el tiempo de recuperación es variable. El promedio varía entre 30 min. y 2 horas. El poder analgésico del halotano va de moderado a escaso antes de la etapa quirúrgica y la relajación muscular que produce no es buena, aunque se ha descrito más adecuadamente como suficiente.

METOXIFLUORANO

Líquido claro, transparente con olor dulce a frutas que no reacciona con la luz pero puede oxidarse y adquirir un color marrón, lo cual no afecta sus cualidades anestésicas. No es inflamable excepto a temperaturas altas o a altas concentraciones, condiciones que difícilmente se encuentran en un quirófano. La relajación muscular que brinda el *metoxifluorano* se debe a depresión de los reflejos espinales monosinápticos, sin ejercer acción sobre la placa neuromuscular. Se pueden llegar a acentuar los efectos de los bloqueadores neuromusculares, por lo que debe tenerse mucho cuidado al utilizar *metoxifluorano* combinado con éstos.

Indicaciones y Usos: Es el más potente de los anestésicos inhalados, pero gracias a que es muy soluble en sangre tarda en inducir anestesia, el equilibrio se logra después de muchas horas y hasta días; la recuperación es también muy lenta, por que se recomienda utilizar algún otro agente como inductor y suspender la anestesia antes de terminar la operación, en especial si ésta es prolongada. Es excelente analgésico, incluso en valores subanestésicos y durante la recuperación, debido en parte a su lenta eliminación lo que hace que también ésta sea prolongada. Resulta ser un agente no muy satisfactorio para grandes especies, pero es útil para anestesiarse perros y gatos. No estimula las secreciones bronquiales ni salivales ni irrita la mucosa respiratoria. Es muy útil en la cesáreas pues disminuye la irrigación del miometrio y en cirugía ortopédica ha dado magníficos resultados gracias a su potencia, a la buena relajación muscular que propicia y a la calidad analgésica buena y prolongada que proporciona. No debe usarse en pacientes que están en tratamiento con tetraciclinas ya que dicha combinación se ha asociado con insuficiencias renales.

CLOROFORMO

Líquido incoloro de olor dulce. Es fotosensible No es inflamable. Es muy soluble en sangre por lo que tanto la inducción de la anestesia como la recuperación son lentas. Es un buen relajante muscular. Es notable su capacidad de deprimir el miocardio, el centro respiratorio y el centro vasomotor.

Usos: Debido a su toxicidad y a la existencia de anestésicos inhalados más seguros, no se justifica su uso en la actualidad excepto para eutanasia. Si por alguna razón se utiliza, la cirugía debe llevarse a cabo en un tiempo no mayor a 20 min. Preferentemente se administra a grandes especies debido a su potencia.

ETER

Líquido incoloro, extremadamente volátil. Su olor es característico e irritante y es soluble en sangre y en grasa. Es inestable y forma peróxidos que al mezclarse con el aire estallan, además de ser tóxico e irritante del árbol respiratorio. Todas las mezclas de aire y éter, o éter y oxígeno son explosivos.

Usos: El éter tiene un largo historial como agente anestésico seguro, potente, excelente analgésico y produce adecuada relajación muscular; además es barato, no es hepatotóxico ni altera la hemostasia cardiovascular. Quizá la razón más importante por la que ya no se usa en su carácter explosivo y, en segundo término, por la irritación respiratoria y la salivación que produce. Es tan explosivo, que la chispa que libera el uso de ropa de material sintético puede originar la explosión. Si se maneja con precaución es uno de los agentes más seguros para el paciente.

CICLOPROPANO

No es de uso muy amplio en veterinaria debido a que altamente explosivo, casi tanto como el éter. Gas incoloro de olor suave, poco perceptible, no irrita y es explosivo, casi tanto como el éter.

Usos: Si se tienen las debidas precauciones para eliminar la electricidad estática en la sala de operaciones y se evita el uso de instrumentos como el electrocauterio, se puede utilizar este anestésico con el mejor margen de seguridad para el paciente de todos los anestésicos. Está indicado en anestesia de animales pequeños, rumiantes, cerdos y caballos.

OXIDO NITROSO

El óxido nitroso (N₂O) está íntimamente ligado a la historia de la anestesia: en 1879 Bert describió la forma de utilizarlo racionalmente en ser humano. Es un gas incoloro e inodoro o de olor ligeramente dulce. Es el anestésico menos potente y es inútil para la cirugía. No es inflamable, pero es capaz de mantener el fuego, debido al oxígeno de su molécula; éste no puede ser asimilado por células animales o vegetales.

- BARBITÚRICOS

Conceptos Generales

Elshots llevó a cabo el primer intento real de anestesia por vía intravenosa. En 1665 inyectó un opiáceo a un paciente, para producir insensibilidad. El uso de la anestesia por vía IV sólo se popularizó cuando se produjo la introducción de los barbitúricos de acción ultracorta, en 1930. Esta última fecha señala el inicio de la “*revolución de los barbitúricos*” que usados en pequeñas especies mejoraron notablemente el control de la anestesia. Los primeros barbitúricos ejercían una acción que tardaba en surtir efecto y la recuperación era lenta, razones que dificultaban el uso de estas sustancias. El primer anestésico IV práctico fue el *hexobarbital*, barbitúrico de efecto hipnótico rápido. Muy pronto fue desplazado por el *Tiopental*, introducido por Lundy en 1935.

Propiedades fisicoquímicas

El ácido barbitúrico (malonilurea) es producto de la condensación del ácido malónico y la urea. Adolph von Baeyer lo preparó por primera vez en 1854. Todos los barbitúricos pueden existir en dos formas isoméricas: **Lactam (ceto) Lactim (enol)**

La forma lactim se disocia libremente, adoptando la molécula las propiedades de un ácido débil. La conversión de los derivados del ácido barbitúrico en sales hidrosolubles ha hecho posible la aplicación por vía IV de los barbitúricos. Se han descubierto y sintetizado cientos de derivados del ácido barbitúrico, pero sólo unos pocos han aprobado las estrictas pruebas clínicas. Los barbitúricos en los cuales se han reemplazado el O₂ en el C2 por un azufre se denominan *tiobarbitúricos*, en la práctica común referirse a ambos grupos de compuestos como *barbituratos*, se hace la distinción entre ellos cuando es necesario usando los términos *tiobarbitúricos* y *oxibarbitúricos*.

Efectos en el SNC

Los *barbitúricos* deprimen de manera reversible la actividad de todos los tejidos excitables. Aunque no todos se ven afectados a una misma dosis o concentración, el SNC es extremadamente sensible, por lo que cuando se administran barbitúricos en dosis sedantes o hipnóticas casi no se afectan los músculos esqueléticos, cardíaco o liso. Los *barbitúricos* deprimen en diferentes grados al SNC, desde una sedación ligera hasta un estado de coma. Este grado depende no sólo del *barbitúrico*, sino también de la dosis, la vía de administración, el grado de excitabilidad del SNC, así como el tiempo de administración y de la duración del efecto. Los *barbitúricos* deprimen la corteza cerebral y el tálamo, y las áreas motoras y sensoriales del cerebro, induciendo la anestesia. Las fibras sensoriales son menos sensibles a estos efectos que las motoras, por lo que los barbitúricos son mejores hipnóticos que anestésicos. Los *barbitúricos* ejercen marcada acción sobre el sistema reticular activado del SNC, incapacitando a los animales para levantarse o mantener un estado de alerta.

Sueño

Los *oxibarbitúricos* se emplean con más frecuencia con el propósito de inducir el sueño que con cualquier otro. En la mayor parte de los casos el sueño inducido por los barbitúricos se asemeja al sueño fisiológico. Después de una dosis hipnótica con barbitúricos, el mareo puede durar sólo unas horas. Sin embargo, la distorsión de la conducta y del juicio, así como la capacidad de ejecutar ejercicios motores detallados, pueden persistir por muchas horas.

Hiperalgnesia

A diferencia de los anestésicos volátiles y gaseosos, los *barbitúricos* carecen de la capacidad de amortiguar el dolor, por lo cual no se les clasifica como analgésicos. Aún más, en dosis pequeñas pueden incrementar la reacción a los estímulos dolorosos.

Acción anticonvulsiva

En dosis anestésicas, la mayor parte de los *barbitúricos* que se usan en clínica inhiben las convulsiones, como las causadas por intoxicación con estricnina, tétanos, epilepsia, etc. Sin embargo, de todos ellos, el *Fenobarbital* es el que posee un efecto anticonvulsivo más selectivo. Esta propiedad antiepiléptica no la poseen los otros *barbitúricos*, excepto el *fenobarbital* y el *metarbital*.

Aparato respiratorio

Con la posible excepción del gato, en todos los mamíferos una dosis terapéutica de *barbitúricos* deprime moderadamente la respiración. Quizá debido al marcado efecto de bloqueo sobre la formación reticular que se presente en el gato, éste reacciona de manera muy adversa a dichos fármacos. Las dosis altas de *barbitúricos* deprimen intensamente el centro respiratorio.

Sistema cardiovascular

Por lo general, el centro vasomotor se ve más afectado por la concentración del *barbitúrico* que actúan sobre él, que por la dosis total administrada. Cuando se aplican grandes dosis de *barbitúricos* por vía IV se deprime el centro vasomotor, ocasionando vasodilatación periférica con notable descenso de la presión arterial. Asimismo, se puede dañar la musculatura capilar, a tal grado que puede producir un estado de choque vascular. La aplicación accidental intraarterial de *barbitúricos* ha llegado a ocasionar la pérdida de dedos o de la extremidad debido a trombosis o gangrena.

Útero

Los *barbitúricos* disminuyen la fuerza y la frecuencia de las contracciones uterinas. Se difunden con cierta facilidad a través de la placenta y se incorporan a la circulación fetal, inhibiendo los movimientos respiratorios del feto sin que la madre sufra hipoxia. Este efecto se debe a la carencia del sistema microsómico necesario para la biotransformación o metabolismo de estos agentes, ya que éste se desarrolla durante la primera semana de vida.

Características básicas de los barbitúricos más comunes

Compuesto	Inicio (min)	Duración (h)
<u>Larga duración</u> <i>Fenobarbital</i>	10 a 20	12 a 24
<u>Intermedia</u> <i>Secobarbital</i> <i>Pentobarbital</i> <i>Amobarbital</i>	0.5 a 1	4.6
<u>Ultracorta</u> <i>Tiopental</i>	0.25	0.25 a 1

Principales usos de los barbitúricos

La elección de un determinado *barbitúrico* se basa en la duración de su efecto, aunque éste es sólo uno de los factores, y puede variar de un individuo a otro.

Anestesia: De corta duración por medio de los *tiobarbitúricos* o bien pentobarbital sódico, por vía IV a razón de 25 a 35 mg/kg de peso en solución acuosa a 3 o 6% en el perro. En el gato: 25 mg/kg de peso.

Sedación y sueño: por lo general se requiere sólo un tercio de la dosis hipnótica, repetible varias veces al día, aunque en la actualidad se prefiere el uso de tranquilizantes como las *fenotiacinas* o las *benzodiazepinas*.

Anticonvulsivo: El *Pentobarbital* sódico se utiliza con frecuencia para el control de estados convulsivos como los ocasionados por la estricnina, el tétanos, la eclampsia, la epilepsia, la hemorragia cerebral y las intoxicaciones por sustancias convulsivas.

Como Eutanásico: El *Pentobarbital* sódico es el más común de los barbitúricos empleados con esta finalidad en los perros.

Antídoto: *Doxapram* 3-5 mg/kg

PENTOBARBITAL SÓDICO

Recibe también el nombre de *NEMBUTAL*. Puede tener el aspecto de un polvo blanco o de gránulos cristalinos. Por regla general el pentobarbital se administra “a efecto”. La anestesia adecuada mediante este medicamento ejerce escasa influencia sobre el funcionamiento renal. Sin embargo, la anestesia profunda disminuye la función de los riñones, pues el pentobarbital inhibe la secreción de orina, debido a que estimula la producción de hormona antidiurética (ADH).

La duración de la anestesia quirúrgica tiene un efecto promedio de 30 min. La recuperación completa ocurre por regla general en un lapso de 6 a 18 h., aunque algunos animales –los gatos en especial– pueden tardar de 24 a 72 horas.

Administración por vía oral

Puede ser administrado oralmente a los carnívoros para producir sedación, y si el estómago se encuentra vacío, se produce anestesia quirúrgica en aproximadamente hora y media, dosis: 26mg/kg. La presencia de alimento causa su absorción tardía e incompleta.

Administración IV

La inyección IV de pentobarbital sódico es un método satisfactorio para la obtención de anestesia y se puede usar en perros y otras especies cuando es posible sujetarlos. La dosis por vía IV dependen del estado de anestesia deseada, y se deben administrar hasta que se obtenga dicho estado. La duración de la anestesia en el perro es de 1 a 2 horas pero se requieren 4 horas o más para que el animal sea capaz de caminar después del uso por vía IV.

TIOPENTAL SÓDICO

Es químicamente muy parecido al *pentobarbital sódico*. Se encuentra disponible en forma de polvo, mezclado con carbonato de sodio. El efecto tóxico más importante del *tiopental* sódico es la inhibición de los centros respiratorios. Disminuye la frecuencia y amplitud de la respiración.

El hecho de que el *tiopental* sódico ejerza efectos anestésicos de corta duración permita su uso en diversas situaciones clínicas, como la reducción de fracturas, los exámenes ginecológicos o radiológicos, las intervenciones quirúrgicas o la inducción de anestesia durante el empleo de anestésicos inhalados.

Si bien es cierto que el *tiopental* ejerce un efecto anestésico de breve duración, puede ser empleado con anestesia prolongada mediante la administración repetida de pequeñas cantidades tantas veces como se requiera.

Dosis: Perro: 15 a 17 mg/kg

Gato: 9 a 10mg/kg

El *tiopental* al 5-10% sigue siendo uno de los agentes más populares para la inducción anestésica. Tras la premedicación con agonistas alfa-2 se usa en bolo a dosis de 5mg/kg produciendo pérdida de conciencia y caída del animal en 30 segundos. Su efecto más indeseable es la fuerte depresión respiratoria caracterizada por hipoventilación e incluso apnea de hasta tres minutos de duración. Este efecto puede minimizarse administrando lentamente soluciones de *tiopental* al 5%. La metabolización hepática del *tiopental* contraindica su uso en potros menores de 6 semanas y en hepatopatías.

- TRANQUILIZANTES

Conceptos Generales

En el decenio de 1950 a 1960, se incorporaron a la medicina veterinaria los derivados de la *fenotiacina* (como la *clorpromacina*, la *promacina* etc.) y se les dio el nombre de atarácicos o tranquilizantes. El término “neuroléptico” se ha usado para denotar que los efectos farmacológicos de una sustancia se ejercen sobre ciertas funciones del SNC. Este efecto diferenció a los derivados de las fenotiacinas y los fármacos relacionados de otros compuestos.

Los efectos generales de los tranquilizantes son múltiples. En muchos casos, sus acciones colaterales son terapéuticamente más importantes que sus efectos tranquilizantes. Estas acciones incluyen efectos antihistamínicos, sinergistas con narcóticos, analgésicos; con anestésicos locales y generales, efectos antiespasmódicos, propiedades antipiréticas o hipotérmicas.

- DERIVADOS DE LA FENOTIACINA

El compuesto original, la *fenotiacina*, se introdujo en 1934 como agente antihelmíntico y antiséptico urinario, aunque más tarde se comprobó que no ejerce un adecuado efecto tranquilizante. Posteriormente se incorporó al mercado la *prometacina*, derivado de la *fenotiacina*, como antihistamínico, y se observó que uno de sus efectos colaterales era permitir gran sedación. La búsqueda de un mejor antihistamínico condujo a la síntesis de la *clorpromacina*.

FENOTIACÍNICOS

Mecanismo de acción

Todos los fenotiacínicos ejercen acción sedante por depresión del tallo encefálico y las conexiones con la corteza cerebral. No afectan apreciablemente la respuesta de coordinación motora del animal, pero reducen su actividad espontánea, y poseen actividad antiemética, hipotensora e hipotérmica. Se cree que la principal actividad central de la neurolepsia es el bloqueo de la dopamina, una catecolamina neurotransmisora que se localiza principalmente en los ganglios basales, núcleo cerúleo y sustancia nigra.

Una deficiencia de dopamina dentro de los ganglios basales está relacionada con alteraciones de este sistema neuroanatómico, llamada en los seres humanos síndrome o enfermedad de Parkinson y catalepsia en los animales experimentales. El estado cataléptico se obtiene con grandes dosis de fenotiacínicos. Los animales permanecen por completo inmóviles durante largos períodos cuando se les administra un medicamento de este grupo a *dosis altas*.

De su efecto central se sabe que las *fenotiacinas* bloquean la acción periférica de las catecolaminas, y pueden llegar a evitar e invertir el efecto de la *adrenalina* (está contraindicado el uso de adrenalina cuando se usan derivados *fenotiácnicos*). Las *fenotiacinas* también pueden antagonizar a las anfetaminas durante la excitación que causan sobre el SNC. Igualmente bloquean la serotonina y la hiperactividad y la conducta motora estereotipada inducida por la apomorfina; en forma similar, se puede evitar la hiperexcitabilidad inducida por la morfina en gatos. Las *fenotiacinas*, por tanto potencializan la acción de los *barbitúricos* al administrarse antes de la anestesia, por que debe disminuirse a la mitad la dosis de éstos últimos cuando se emplean los *fenotiácnicos*.

En lo que se refiere a la conducta, producen un estado de indiferencia, detienen las interacciones entre el animal y su medio, disminuyen el miedo y la hostilidad, y la respuesta a la tensión al actuar sobre el eje hipotálamo-hipófisis.

Los derivados *fenotiácnicos*, a diferencia de otros depresores del SNC, no deprimen directamente la formación reticular (FR), sino que incrementan de manera muy marcada el umbral de la conciencia o de la vigilia. Debido a la falta de respuesta para el despertar o reaccionar ante los estímulos periféricos, se produce un cambio de la conducta mediante la pérdida de respuesta emocional a los estímulos. Se cree que en este proceso intervienen un bloqueo parcial de las funciones del sistema límbico (SL).

La formación reticular recibe impulsos sensitivos (aférentes) y los retransmite al sistema límbico y la neocorteza. En condiciones normales, el sistema límbico proporciona reconocimiento emocional y confiere significado al estímulo periférico. Si el estímulo es importante, el sistema límbico actúa para mantener la excitabilidad de la formación reticular y, en consecuencia, mantiene el estado de vigilia hasta que el objeto o acontecimiento haya sido suficientemente estudiado. Si el estímulo no es importante el sistema límbico no actúa sobre la formación reticular para mantener la conciencia o la vigilia, y consecuentemente el organismo no atenderá dicho estímulo. Los *fenotiácnicos* pues, bloquean al sistema límbico por lo que el animal reacciona a todos los estímulos como si no fueran importantes.

- CLORHIDRATO DE CLORPROMACINA

Esta sustancia es una sal blanco grisácea cristalina, en forma de polvo, muy soluble en agua en forma de clorhidrato. Se descompone por la luz, mas no por calentamiento.

Acción: Se presenta cinco minutos después de la inyección por vía intravenosa. Por lo general dura una hora, pero puede prolongarse hasta por seis horas y el efecto hipotérmico se hace evidente después de 24 horas. Las inyecciones intramusculares deben ser lentas, pues son irritantes. En los conejos puede producir miositis intensa, inflamación, atrofia muscular y parálisis, por lo cual está contraindicada por vía IM en esos animales. El efecto antiemético de la *clorpromacina* está relacionado con la depresión del centro del vómito. Aunque no limita el efecto de los eméticos locales, parece que también deprime la zona quimiorreceptora del estímulo en el centro de vómito, aunque no controla la náusea cuando ésta se debe a acciones directas en la mucosa gastrointestinal o a la estimulación vestibular. El centro termorregulador también es deprimido por la *clorpromacina* y el cuerpo tiende a adoptar la temperatura del medio, convirtiendo así al paciente en un animal poiquilotermo.

Usos: Se utiliza como sedante en animales agresivos, para transportarlos, o como preanestésico; facilita la inducción anestésica y reduce la cantidad de ésta. Es útil en el tratamiento de la insolación y del tétanos por su acción depresora central.

Contención general: Tranquiliza al animal, por lo cual facilita su manejo. Facilita la limpieza de dientes, la palpación abdominal, la terapéutica de zonas con eccema, la contención para estudios radiológicos, la desbridación de abscesos y la inyección de anestésicos locales.

Tratamiento de estados psiconeuróticos: Disminuye el nerviosismo y la percepción del ruido y facilita que los animales coman, beban y duerman normalmente son miedo o aprensión. Se ha utilizado en casos de pseudopreñez en perras que rechazan la monta.

Enfermedades inespecíficas: Principalmente dermatológicas que causan prurito; evita el impulso de rascarse y el daño auto producido.

Obstetricia: Es segura porque no deprime el centro respiratorio de los cachorros, ni la labor de parto de la perra, aunque el fármaco atraviesa fácilmente la placenta.

El uso de estos productos en los cerdos es un tanto desaconsejable; pues la inyección por vía IV de 0.55 a 3.3 mg/kg puede causar anestesia pero también excitación.

Se ha informado que los neurolépticos son agentes eficaces en la práctica de zoológico. La *clorpromacina* se ha utilizado por vía IM en reptiles (10 mg/kg) antes de la anestesia con barbitúricos.

Contraindicaciones: La *clorpromacina* está contraindicada si se combina con adrenalina, pues ambas sustancias tienen efectos antagónicos.

En la anestesia epidural; potencializa los anestésicos locales (efecto hipotensor arterial) y el clorhidrato de procaína.

Es ineficaz en intoxicaciones por *estricnina*, *pentilenetrazol* y *picrotoxina*.

La *clorpromacina* potencializa la acción de productos organofosforados como el *paratión*.

Dosis recomendables de <i>clorpromacina</i> en perros, gatos, cerdos y bovinos. Por vía intravenosa se aplica al 2.2 % (1 a 2 mg/kg)				
Contención	1.1 a 2.2 mg/kg cada 12 h	IV	1.1 mg/kg	IM
Sedación y para Tranquilizar	2.2 a 4.4 mg/kg cada 8 h	O	4 mg/kg	IM
Antes del parto	0.55 mg/kg como bloqueador en choque	IV	0.5 a 0.8 mg/kg	IV
Tranquilizar	Bovinos 0.5 a 1 mg/kg	IM	Equinos 1 mg/kg	IM

- **MALEATO DE ACEPROMACINA**

Se emplea en perros, gatos, caballos y cerdos. Es más potente que la *clorpromacina* o la *promacina* y es eficaz parenteralmente en dosis reducidas. Es el tranquilizante de elección en la mayoría de las ocasiones para la preanestesia de pequeños animales, especialmente de los perros. Razas como el bóxer son muy sensibles y pueden sufrir colapso tras la administración, incluso a dosis muy bajas.

Acciones : Disminuye la presión arterial del perro tres minutos después de una dosis IM 1 mg/kg, con duración de dos horas. Por su potencia tranquilizante, deprime al sistema nervioso central, provoca

relajación muscular y reduce la actividad espontánea. Posee propiedades antiheméticas, hipotensoras e hipotérmicas.

Indicaciones: Se usa sólo para inmovilización, y se prefiere en combinación con ketamina. El característico efecto de relajación muscular que produce es de particular valor cuando se emplea con ketamina. Se usa ampliamente en perros, gatos y caballos, como antihemético, antipruriginoso y para controlar animales intratables con fines de examen y cirugía menor. Se puede administrar por vía IV, IM, SC u oral, aunque los efectos por esta última vía son impredecibles en cierto grado. También se puede usar antes de la anestesia con barbitúricos, lo cual reduce la cantidad de éstos en 50%. Cuando se administra por vía IV los efectos son apreciados en un lapso de uno a tres minutos. Por vía IM entre 15 -25 minutos. Para surtir un efecto completo. Los efectos orales se hacen evidentes en un tiempo de 30 a 60 minutos.

Dosis: La dosis general para especies domésticas es de 0.5 a 1 mg/kg. Si se desea mantener la sedación es recomendable repetir la dosis cada 6 u 8 horas en el caso de perros, y cada 8 o 12 horas en el gato, en el caballo se administran de 4.5 a 9 mg/100mg Im o Iv (no más de 65 mg. Por caballo).

Usos: Como preanestésico:

Perros y gatos: 0.11 mg/kg IM simultáneamente 0.044 a 0.066 mg/kg de sulfato de atropina por vía IM o SC. Cuando se alcance el pico del efecto de (15 a 20 min.), se proporciona “a efecto” el barbitúrico de acción ultracorta o anestésico inhalado.

En gatos: el medicamento se emplea a dosis preanestésicas antes de administrar *ketamina* (22mg/kg). Ambos productos deben aplicarse por vía IM. La *acepromacina* reducirá la dosis de *ketamina* 50%.

Efectos adversos y precauciones: Siempre se debe tener precaución al administrar *acepromacina* en combinación con otros agentes hipotensores; en algunas especies, en lugar de producir depresión del SNC, actúa como estimulante y propicia la hiperexcitabilidad.

Nunca debe usarse *acepromacina* para controlar las convulsiones ocasionadas por intoxicación con insecticidas derivados de compuestos orgánicos fosforados, debido a la ineficacia de su acción y a la potencialización de los efectos tóxicos de las sustancias ingeridas.

Puede aparecer depresión cardiopulmonar, rigidez muscular y temblor de los miembros, por lo que se recomienda no dejar sin atención a los animales bajo esta sedación. Se debe administrar con precaución a los animales viejos, débiles o con enfermedades cardiacas para reducir los efectos adversos.

- DERIVADOS DE LA BUTIROFENONA

Los derivados de mayor importancia clínica veterinaria de este grupo son el *droperidol* (*dehidrobenzperidol*) y la *azaperona* (*Stresnil*). Otros miembros de este grupo, como el *haloperidol* se emplean como tranquilizantes mayores en medicina humana y su uso de encuentra muy limitado en medicina veterinaria.

Acciones: Aplicados en animales, los derivados de la *butirofenona* poseen gran número de propiedades neurolépticas:

1. Son potentes psicomotores (reducen la actividad motora).

2. Pueden generar estados catalépticos (rigidez plástica de los músculos, en la cual los miembros tienden a permanecer en cualquier posición que se les coloque).
3. Reducen la mortalidad por traumatismo o tensión.
4. Bloquean la tmesis causada por apomorfina.
5. Inhiben las acciones centrales de la dopamina y la noradrenalina, por bloqueo de la penetración del neurotransmisor catecolamínico a través de las membranas celulares neuronales, con lo cual evitan la actividad de los receptores.
6. De acuerdo con la dosis, sus efectos varían desde sedación hasta inmovilización. La analgesia no es pronunciada ni hay tendencia a la narcosis.

Los fármacos pueden usarse junto con otros agentes para inducir neuroleptoanalgesia y anestesia. Se administran por vía IV o IM. La combinación más común del *droperidol* es con *fentanil* (opioide sintético). Ambas sustancias bajan ligeramente la presión, por bloqueo alfa-adrenérgico directo.

Se emplean ampliamente en el cerdo para sedar y tranquilizar, y son más eficaces que las *fenotiacinas*. Por vía IM, han demostrado tener utilidad como preanestésicos para facilitar la intervención quirúrgica y el control de las peleas al mezclar cerdos en la pira.

- DROPERIDOL

Acciones:

1. Es 400 veces más potente que la *clorpromacina* y 10 veces más que el *haloperidol*; sin embargo, es la *butirofenona* de acción más corta.
2. Es el antiemético más potente conocido: 1000 veces más que la *clorpromacina*.
3. Las *butirofenonas* producen ataxia a dosis mucho más altas y son cuantitativamente menos tóxicas que las *fenotiacinas*.
4. El *droperidol* tiene un amplio margen de seguridad debido a su reducido tiempo de acción.
5. Es uno de los agentes más potentes contra el choque traumático, actividad al parecer relacionada con su capacidad para inhibir la vasoconstricción arterial.

En EEUU se vende una combinación de *droperidol* y de *fentanil* en la siguiente proporción: *droperidol*, *fentanil*, 50:1 es decir, cada mililitro de la combinación contiene 20mg de *droperidol* y 0.4 mg de citrato de *fentanil*.

- FENTANIL

El *fentanil* es un analgésico cuya potencia es aproximadamente 100 veces mayor que la de una cantidad equivalente de morfina y no produce emesis (vómito) en las especies animales, excepto en el ser humano.

El *droperidol* no produce analgesia, pero es un potente agente neuroleptico. Cada compuesto de la mezcla ejerce sus propias acciones farmacológicas sin antagonismo o interacción potenciadora definida, aunque como excepción, el *droperidol* mejora la potencia analgésica del *fentanil* por un efecto potencializador más que aditivo.

La combinación se usa para efectuar diversos procedimientos que requieran analgesia y sedación del perro, exclusivamente. No se recomienda usarlo en gatos.

El *Fentanil* es particularmente útil para procedimientos cortos, ya que el efecto del éste puede invertirse rápidamente y el animal deambula durante varios minutos. La actividad de esta combinación farmacológica en cirugía se caracteriza por estupor, catalepsia (inmovilización) y analgesia.

Los efectos colaterales del *Fentanil* son:

1. Bradicardia
2. Decremento de la presión sanguínea por bloqueo alfa-adrenérgico con *droperidol*
3. Depresión respiratoria
4. Salivación
5. Defecación

El producto se administra por vía IM y su efecto máximo se produce en un lapso de 10 a 15 min.; la analgesia llega a tener una duración de 40 min. El efecto tranquilizante puede durar varias horas. Por lo general, tiene una gran utilidad en la cirugía menor, en los problemas ortopédicos y en las manipulaciones dentales. Además, tiene la ventaja de que su acción puede acabar rápidamente por la administración por vía IV de un antagonista como el *clorhidrato de naloxona* (0.006 mg/kg). Cuando este antagonista se emplea, la recuperación de la inmovilización es inmediata. La sedación persiste por una o dos horas.

- **AZAPERONA (STRESNIL)**

Es un fármaco de acción breve y casi atóxico, que es rápidamente destoxificado y eliminado. Es activo durante dos o tres horas. Sus efectos parecen ser específicos en ungulados. Se caracteriza por reducir la actividad motora, así como por normalizar el sistema de activación reticular en el cerebro. Tiene la propiedad de potencializar los analgésicos e hipnóticos, de lo cual se deriva el estado de neuroleptoanalgesia.

Usos y dosis: Probablemente, la *azaperona* es el agente más útil del grupo de las *butirofenonas* para el cerdo. Los efectos dependen de la dosis utilizada por lo que se indica en múltiples circunstancias, incluyendo prevención de agresividad, tratamiento del estrés y supresión de agresividad de la cerda contra los lechones, procedimientos de cirugía menor y de preanestesia para cirugía mayor. Evita las peleas al mezclar camadas y está indicada en la reducción de excitación durante el parto.

La sedación con *azaperona* no implica analgesia, por lo cual está indicada la anestesia local. En cerdos a los que se ha administrado *azaperona* ocurre salivación excesiva, hipotermia, sensibilidad al ruido y ligera disminución en la presión sanguínea.

La sedación máxima se alcanza en un lapso de 5 a 15 min. Las recomendaciones de los fabricantes para la manipulación de la *azaperona* en el cerdo por vía IM son:

1. Agresividad en lechones: 2 a 2.5 mg/kg
2. Estrés y sedación: 1 a 2 mg/kg
3. Transporte de animales: cerdos al sacrificio: 40mg/animal; lechones destetados: 40mg/animal; verracos: 1mg/kg
4. Efecto de derribo e inmovilización: 5 a 10 mg/kg

- **DERIVADOS DE LA BENZODIAZEPINA**

Algunos de los derivados más conocidos de la *benzodizepina* son el *diazepan sódico* (*valium*), el *clorodicepóxido* (*librium*), y el *flurazepam* (*fluzepam*).

- DIAZEPAM

Es un compuesto cristalino incoloro que tiene limitada estabilidad en solución. El *diazepam* es aproximadamente 20 veces más potente que el *clordiazepóxido*, que puede bloquear la rigidez en animales descerebrados. El principal sitio de acción de la depresión causada en el sistema nervioso central es la formación reticular. Puede actuar sobre el tálamo y el hipotálamo, induciendo comportamiento calmado. El *diazepam* es un anticonvulsivo eficaz, sobre todo en estados epilépticos. Las *benzodiazepinas* son capaces de antagonizar las convulsiones inducidas por el *pentilentetrazol* y la *estricnina*. Además, evitan los efectos convulsivos de la *ketamina* y la *fenciclidina* y pueden usarse como preanestésicos para calmar a los animales excitados.

Administración: Puede administrarse por vía oral, IM o IV. La oral no se recomienda para inmovilización

Efectos colaterales y precauciones: Ocurren complicaciones de trombosis venosa y flebitis en el sitio de inyección. Químicamente es incompatible con la mayor parte de los demás agentes inmovilizantes, y no debe mezclarse con ellos en la misma jeringa ni en soluciones por vía IV. Se presenta dolor causado por la inyección IM y puede llegar a desarrollarse una reacción inflamatoria temporal.

El *diazepam* está contraindicado en pacientes con posible glaucoma. Este medicamento genera efectos sinérgicos con *alcohol*, *barbitúricos* y *fenotiacinas*.

Usos y dosis:

Perros: 1 mg/kg por vía IM o 5 mg/kg por vía oral.

Gatos: 1.5 mg/kg por vía oral. 0.75 por vía IV.

Cerdos: 7.5 mg/kg IM

Ovinos: de 0.9 a 1 mg/kg IM

Es preciso considerar los siguientes factores:

1. Se ha utilizado en estados epilépticos por vía IV lenta, a dosis de 5 a 10 mg. Se ha usado para abolir las convulsiones inducidas por *ketamina* en gatos a dosis de 0.44 mg/kg.
2. Se puede usar como sustituto del *fenobarbital* en animales que reaccionan de modo desfavorable a los *barbitúricos*.

- CLORDIAZEPÓXIDO

Se administra a dosis de 5 a 10 mg/kg IM para sedación.

En perros y gatos: Perros: 5mg/kg dos veces al día, por vía oral; 1mg/kg IM o IV.

Gatos: 10mg/kg IV

Tanto el *diazepam* como el *clordiazepóxido* se han usado para la sedación de cerdos jóvenes.

Todos los efectos de las Benzodiazepinas pueden ser revertidos por su antagonista FLUMAZENIL (anexate) 5 – 15 microg/kg IV.

- AGONISTAS α_2 -ADRENÉRGICOS

Estos compuestos se unen a receptores α_2 -adrenérgicos presinápticos en el SNC e inducen hiperpolarización e inhibición de la liberación de noradrenalina y dopamina. El efecto clínico de esta acción farmacológica es sedación, analgesia y relajación muscular. El núcleo cerúleo localizado en la parte superior del tallo cerebral es el sitio que participa de manera más importante en los efectos de los agentes agonistas α -adrenérgicos.

- XILACINA

Es un cristal incoloro, con sabor agrio, fácilmente soluble en agua y estable en solución. Es un analgésico, sedante, no narcótico y relajante muscular. Estos efectos son mediados por depresión del SNC.

Los animales sometidos a su efecto están somnolientos. La estimulación durante la etapa de inducción puede evitar una sedación óptima. Cuando un animal es rápidamente sometido puede parecer sedado y, sin embargo, escapar del operador en forma intempestiva.

Indicaciones:

Es un agente inmovilizante muy usado solo; en combinación con otros medicamentos se utiliza en gran variedad de especies. Se puede administrar por vía IV o IM. La inmovilización ocurre entre tres a cinco min. Después de la inyección por vía IV o 10 a 15 min. Después de la IM. La analgesia dura de 15 a 30 min., pero el estado somnoliento se mantiene durante uno o dos horas. Los procedimientos dolorosos no se deben ejecutar después de 30 min.

Efectos secundarios:

1. Puede ocurrir temblor muscular a veces
2. Bradicardia

Para evitar los efectos cardíacos en los perros y gatos se debe administrar atropina. La *xilacina* causa un efecto aditivo al combinarse con tranquilizantes y barbitúricos; en tales casos, como precaución se reduce la dosis de *xilacina* en un margen de 71 a 26 % para anestesia general. El efecto analgésico es variable. Un animal ligeramente sedado puede usar sus defensas eficazmente si es dañado o molestado.

Otros efectos:

La *xilacina* estimula los receptores periféricos α_2 presinápticos, con lo que se induce liberación de noradrenalina. Además de un efecto analgésico y sedante, la *xilacina* genera actividad relajante muscular por inhibición de la transmisión intraneuronal de impulsos. De hecho, con este fundamento se la ha usado en la terapéutica del tétanos.

Analgesia: Su efecto analgésico es comparable en potencia al de los narcóticos como el butorfanol, aunque no por esa vía y en la actualidad es quizá la mejor opción para el alivio del dolor en el cólico equino.

Motilidad gastrointestinal: En bovinos, hay salivación profusa por disminución de la deglución y presenta parálisis de los movimientos ruminales, sin aparente peligro para la evacuación de gases, pero disminuye la facilidad para respirar por presión diafragmáticas.

Gestación: Incrementa la presión uterina en vacas y puede llegar a producir un parto prematuro.

- DETOMIDINA

Este medicamento tiene una potencia 100 veces superior a la de la *xilacina* y de duración más prolongada. Esto se debe a su afinidad por los receptores ∇ -adrenérgicos. Los efectos clínicos son claros y en ocasiones se ha comentado que los caballos bajo sedación con este agente pueden agredir de manera fácil y coordinada se les provoca. La dosis en el caballo es de 40 mg/kg IV; esa misma dosis se puede aplicar a bovinos.

Los antagonistas de estos medicamentos con yohimbina, tolazolina, idazoxano y atipamazol, que actúan de modo selectivo como antagonistas de receptores α_2 - adrenérgicos.

FARMACOTERAPIA DEL SISTEMA NERVIOSO

Fármacos anticonvulsivos

ESPECIE	TRATAMIENTO DE MATENIMIENTO	ESTADO EPILEPTICO
Perros	Fenobarbital* Primidona Clonacepam Cloracepato Bromuro Ácido Valproico Mefenitoína	Diacepam* Fenobarbital Pentobarbital sodico Fenitoína
Gatos	Diacepam* Fenobarbital	Diacepam* Pentobarbital Sódico
Potros	Diacepam* Fenobarbital	Diacepam* Fenobarbital Fenitoína Pentobarbital Sodico Hidrato de Coral/Sulfato Magnésico
Caballo adulto	Diacepam	Diacepam* Tiamilal

* Fármaco de elección.

La *xilacina* no debe usarse durante la crisis ya que deprime gravemente las funciones cardiovasculares y respiratorias; puede producir sedación prolongada y muerte, incluso en dosis bajas.

Comparación entre los efectos de los fenotiacínicos y de las benzodiazepinas.
Antagonistas de la Xilacina y de las combinaciones de ésta con otros fármacos.

EFEECTO	FENOTIACINAS	BENZODIAZEPINAS
Actividad anticonvulsiva	-Ninguna-	-Útil en los casos de epilepsia mioclónica. -Intoxicación por estricnina y tétanos
Docilidad	Disminuye la agresión y la actividad, suprime la agresión espontánea	Mas activa en animales que tienen miedo
Miedo y ansiedad	Disminuye la respuesta al miedo, aunque no como las benzodiazepinas. Disminuye las reacciones fisiológicas autonómicas.	Disminuye o eliminan el miedo y la ansiedad
Respuestas al estrés	Bloquean las reacciones autonómicas, tanto central (hipotálamo-hipófisis) como periférica (bloqueo ∇-adrenergico)	Se reduce parcialmente a nivel central.
Apetito	Usualmente reducido	No disminuye ni aumenta.

ANTAGONISTA	ESPECIE	DOSIS (mg/Kg) Por Via IV	AGENTES ANTAGONIZADOS
Yohimbina	Perro	0.1 a 0.25	Xilacina, xilacina-atropina, xilacina-pentobarbital xilicina-acepromacina xilacina-ketamina, xilacina-tiopental
	Vaca	0.125	
	Caballo*	0.075*	
	Poni	0.1	
	Rata	2.5	
	Gato	0.1 a 0.5	
Tolazolina	Vaca	1.1	Xilacina Xilacina-ketamina, Xilacina-halotano, xilacina-butofanol (en el perro)
	Becerro	6.6	
	Oveja	2.0	
	Perro	5.0 a 8.0	
	Gato	2.0	
Idazoxán 4-aminopiridina	Becerro	0.05 a 0.1	Xilacina, Xilacina-acepromacina, xilacina-atropina (en el gato), xilacina-ketamina
	Gato	0.3 a 0.5	
	Perro	0.3 a 0.5	
	Caballo	0.2	
	Vaca	0.3	
Doxopram	Perro	0.5 a 5.5	Xilacina sola con efecto parcial en perros.
	Caballo	0.55	

* No se recomienda en esta especie

Utilización de Xilacina y combinaciones en el perro.

FARMACO	DOSIS (mg/kg)	VIA	DURACION (min)	OBSERVACIONES
Xilacina +	0.33	IV	30 a 45	Mejor analgesia que con butorfanolxilacina. Se aplican los narcóticos 15 min. Antes de la xilacina
Morfina	0.55	IV		
Butorfanol +	0.11	IV	30 a 45	Antagonizado con tolazolina
Xilacina	0.33	IV		
Xilacina +	1.1	IM	67	Antagonizado con tolazolina
Ketamina	11			
Xilacina +	1.0	IM	32	-Aumento de la demanda miocárdica de O ₂ -Arritmias cardiacas No debe usarse en perros con reserva cardiacas disminuidas.
Ketamina +	22			
Atropina	0.044			
Atropina +	0.05	IM	43	Antagonismo con 4-aminopiridina y yohimbina
Xilacina +	2.2			
Acepromacina	0.5			
Atropina +	0.05	IM	30 a 60	Antagonismo con 4-aminopiridina y yohimbina
Xilacina +	2.2	IM		
Pentobarbital	28	IV		

Utilización de Xilacina y combinaciones en el gato

FARMACO	DOSIS (mg/Kg)	VIA	DURACION (min.)	OBSERVACIONES
Xilacina	1.1 a 4.4	IM, IV, SC	30 a 180	Emesis predecible. La duración depende de la dosis y de la vía.
Xilacina + Ketamina + Atropina + Xilacina + Ketamina	1.0 25 0.1 1.1 a 4.4 11 a 22	IM IM	63 15 a 25 a dosis bajas de Ketamina; 25 a 40 a dosis altas	Prolonga la anestesia útil en comparación con la Ketamina sola. Vomito común Depresion respiratoria con dosis altas de Xilacina. Antagonismo con Yohimbina
Atropina + Xilacina + Pentobarbital	0.05 2.2 63	IM IM IV	110 o mas	Xilacina: disminuye la dosis del barbiturico

Utilización de Xilicina y sus combinaciones en el caballo

FARMACO	DOSIS (mg/Kg)	VIA	DURACION (min.)	OBSERVACIONES
Xilacina	1.1 a 2.2	IV, IM	30 a 40	Se previene bloqueo cardiaco con atropina 0.01 mg/Kg. Causa menor depresión respiratoria y cardiovascular que la acepromacina. Se usa con Halotano, hidrato de cloral o tiopental
Xilacina + Ketamina	1.1 2.2	IV IM	16	Se observan bloqueos cardiacos. Se aplica Ketamina cinco minutos despues de xilacina.
Xilacina + Butorfanol	1.1 0.1	IV IV	30	Excelente analgesia y sedación. Dar butorfanol seis minutos después de xilacina
Xilacina + Ketamina + Guai fenecina	0.55 2.2 5% a efecto	IV	30 a 40	Se inicia con xilacina. Al obtener efecto, se induce con cualquiera de los dos. La mezcla de Ketamina 1mg/ml en 5% de guai fenecina sirve para infusión continua a 1.1 ml/Kg de inducción y 2.75 ml/Kg para mantenimiento
Diazepam + Xilacina + Ketamina	0.22 1.1 2.2	IM IV IV	25 a 30	Aplicar diazepam y esperar efecto, luego xilacina y esperar efecto y luego Ketamina.
Xilacina + Butorfanol + Ketamina	1.1 0.11 a 0.22 2.2	IV	28	Mejor analgesia que xilacina-ketamina solas

Las soluciones con guai fenecina (gliceril-guayacol-éter) se preparan en 5% de glucosa.

Utilización de Xilacina y sus combinaciones en la vaca

FARMACO	DOSIS (mg/Kg)	VIA	DURACION (min.)	OBSERVACIONES
Xilacina	0.05 a 0.5	IM	15 a 130	Antagonismo con doxopram y 4-aminopiridina. La aplicación por vía intravenosa induce cambios cardiovasculares peligrosos
Xilacina + Ketamina	0.1 6	IM IM	63	En becerros, se usan 0.01 y 5mg/Kg, respectivamente. Se producen fuertes alteraciones cardiovasculares.
Xilacina + Ketamina + Guaifencina	0.1 mg/ml 1mg/ml 50 mg/ml	IV	-----	Inducción: 0.5 ml/Kg y mantenimiento, 1.4 ml/Kg/h

Utilización de Xilacina y sus combinaciones en el cerdo

FARMACOS	DOSIS (mg/Kg)	VIA	DURACION (min.)	OBSERVACIONES
Xilacina + Ketamina	1 10	IV	10 a 25	Aplicase el doble de las dosis para administración intramuscular
Xilacina + Tiletaminazolazepam	1.1 6	IM IM	30 a 45	---
Xilacina + Ketamina + Guaifencina	1 mg/ml 1 mg/ml 50mg/ml	IV	-----	Inducción: 1.25 ml/Kg y mantenimiento, 2.2 ml/Kg/h

- ANESTESIA DISOCIATIVA

Conceptos Generales

El término “*anestesia disociativa*” se originó a partir del uso de la *ketamina* en seres humanos. Describe un estado en que el paciente se siente disociado o indiferente respecto a su entorno: en algunos casos se puede comparar esa condición con un estado cataléptico. En medicina veterinaria, se emplean por o común tres medicamentos para inducir anestesia disociativa: la *Fenciclidina (Cl-395)*, la *Ketamina (Cl-581)* y la *Tiletamina (Cl-634)*.

Mecanismo de acción

Los anestésicos disociativos logran su efecto interrumpiendo la transmisión ascendente desde la parte inconsciente a la parte consciente del cerebro (sistemas talámico cortical y reticular activante), más que por medio de una depresión generalizada de todos los centros cerebrales. La evidencia electroencefalográfica muestra además una disociación entre el tálamo y el sistema límbico. Dichos bloqueos han sido relacionados con la inhibición del transporte neuronal de las monoaminas cerebrales (serotonina, noradrenalina, dopamina). Recientes investigaciones relacionan el efecto analgésico de los anestésicos disociativos a su unión con los receptores NMDA (N-metil-D-aspartato) a nivel talámico, interfiriendo con éstos de manera no competitiva.

Efectos generales

La *Ketamina*, *Fenciclidina* y *Tiletamina* producen diferentes efectos dependientes de la dosis que van desde la inmovilización hasta la anestesia fija, a medida que se incrementa la dosis. La anestesia con estas sustancias recuerda un estado cataléptico en el que los ojos permanecen abiertos y con un ligero nistagmo; hay hipertonicidad y rigidez muscular y los reflejos motores son inhibidos. Persisten además los reflejos de deglución y faríngeo. La analgesia es intensa aunque de corta duración. Hay hipertensión arterial (25%).

- CLORURO DE FENCICLIDINA (FENCICLIDINA)

Una de las grandes diferencias entre la *Fenciclidina* y los anestésicos generales es que con la primera la ausencia de respuesta a los estímulos nociceptivos, no se acompaña con la pérdida de otros reflejos como el corneal, el papilar y otros más. Asimismo cuando se usa la *Fenciclidina* en grandes dosis, se produce un aumento del tono muscular. Sin embargo, los efectos generales de la *fenciclidina* dependen sobre todos de la especie en que se utilice; por ejemplo en el ratón produce excitación y, en el perro depresión. Después de la administración IM ocurre una disminución en la frecuencia cardíaca y en las presiones sistólica, diastólica y venosa central. Hasta el momento parece que la mejor indicación de la *Fenciclidina* es la inducción de anestesia en los primates. Sin embargo, se debe tomar en cuenta la probabilidad de que haya temblores musculares; además, deba hacerse hincapié en la escasa relajación muscular que se obtiene. Se administra a los primates y a otras especies exóticas por vía IM para facilitar su tratamiento sin peligro.

Dosis: 3mg/kg duración aproximada de 1h. Con recuperación total en 4 a 5h.

Para inmovilizar y sujetar se utiliza a razón de: 3mg/kg por Vía IM en pequeñas especies y 0.5 mg/kg en grandes especies.

Con fines de analgesia, la dosis se reduce de 0.5 a 1.5 mg/kg por vía IM en primates.

- KETAMINA

Es un polvo blanco y cristalino e hidrosoluble, derivado de la *Fenciclidina*. Es un anestésico disociativo de acción ultra corta aprobado para su uso en gatos y primates. Sin embargo, también se ha informado de resultados satisfactorios en ovejas, cerdos y animales de laboratorio. Dado que la *Ketamina* causa alucinaciones, se recomienda administrar *droperidol* para prevenirlas. La *Ketamina* está contraindicada en los casos de cirugía abdominal, a menos que se utilice en combinación con un anestésico convencional. En la actualidad se recomienda el uso de *Ketamina* en gatos, pero no en perros, y en la mayor parte de los diferentes tipos de cirugía, en combinación y no como único agente (tranquilizante o agonista alfa-2), y se ha visto que cuando se administra a dosis de 3 a 5 mg/kg sola en el gato, el paciente permanece con los ojos abiertos, presenta pupilas dilatadas, salivación excesiva, rigidez o extensión de los miembros posteriores, opistótonos y posiblemente, convulsiones.

La mayor parte de los efectos farmacológicos de la *Ketamina* se pueden antagonizar o acortar mediante la administración de una mezcla de *anfetamina* y *yohimbina* debido a la siguiente secuencia: La *Yohimbina* aumenta la liberación de serotonina, o bien causa estimulación directamente a los receptores centrales a la serotonina; la *1-anfetamina* tiene rápido acceso al SNC e induce estimulación inespecífica de las terminales adrenérgicas. La *Ketamina* atraviesa la placenta y puede inducir sedación en los fetos. No está asociada como inductora de aborto. Es metabolizada en el hígado y es excretada por vía urinaria.

Contraindicaciones:

Como agente único en cirugía ortopédica, abdominal y en cirugía mayor, y en animales con lesión cerebral (provoca un incremento muy manifiesto de la presión intracraneal debido al aumento del flujo sanguíneo cerebral), no es adecuada para cirugía intraocular por el aumento del flujo sanguíneo cerebral, lesión hepática y renal. En el perro no se debe usar *Ketamina* sola por la gran incidencia de fenómenos convulsivos que se producen y siempre debe asociarse a un *fenotiacínico* o *agonista alfa-2*.

Usos:

Antes de usar *Ketamina* es conveniente aplicar *sulfato de atropina* (0.04 mg/kg IM), para evitar la salivación. La *Ketamina* está indicada en el gato en las siguientes circunstancias:

1. Inmovilización para examen clínico, radiográfico y antes de la inducción de anestesia general. La dosis varía de 5 a 20 mg/kg IM.
2. Cirugía mayor: ovariectomía, cesárea, laparotomía abdominal, ortopedia y otras intervenciones, siempre y cuando se complementen con anestesia inhalada. Dosis: 15mg/kg IM.
3. Cirugía menor: castración y sujeción, a dosis de 10mg/kg IM.

La duración del efecto de la *Ketamina* puede variar entre 15 y 60 min.; permite recuperar la posición erecta a las 2 horas.

Combinaciones:

Algunos autores sugieren el uso de la *Xilacina (Rompun)* 1mg/kg antes de la *Ketamina* 20 mg/kg, para prevenir la hipertonicidad muscular en el gato, con lo cual también se logra sedación, prolongar la duración de la analgesia, reducir la cantidad necesaria de *Ketamina* así como el tiempo de recuperación. Las dos sustancias se pueden mezclar en la misma jeringa.

La rigidez muscular que produce la *Ketamina* 20 mg/kg IM o 10 mg/kg IV, se puede neutralizar al asociarla a una benzodiazepina como es el *Diacepam* 1 mg/kg IM o IV, dado de que ambas sustancias

no son muy compatibles en la misma jeringa, es mejor administrar primero el *Diacepam* y seguidamente la *Ketamina*. El efecto analgésico se potencia poco con esta mezcla y por ello sólo es útil para inmovilizar, explorar o efectuar intervenciones quirúrgicas menores. Combinación para gatos en especial.

Otra combinación puede ser *Ketamina 10 mg/kg IV* y *Midazolam 0.1 mg/kg IV*, la diferencia radica en que el *Midazolam* es más potente que el *Diacepam*. El efecto analgésico es más profundo al igual que la relajación muscular lo que permite efectuar intervenciones de cirugía mayor. Se pueden mezclar en la misma jeringa.

La *Ketamina 20 mg/kg IM* junto con *Acepromacina 0.5 – 1 mg/kg IM* es también otra opción para la especie felina obteniendo una buena relajación muscular y pocas complicaciones en la recuperación. Se pueden mezclar en la misma jeringa.

- TILETAMINA

La *Tiletamina* es un congénere de la *Fenciclidina*. La mayor parte de sus efectos son semejantes a los de la *Ketamina*. Durante la anestesia quirúrgica con *Tiletamina*, persisten los párpados abiertos, y las pupilas ligeramente dilatadas, por lo que se recomienda aplicar pomadas oftálmicas para prevenir la irritación de la córnea. También se ha observado persistencia de los reflejos corneal y palpebral. Debido a la excesiva salivación que se presenta, se utiliza *Sulfato de Atropina (0.04 mg/mg)*.

Usos y Dosis

A dosis bajas la *Tiletamina* se utiliza antes de la anestesia como agente inductor y sedante; sin embargo en el trabajo quirúrgico de abdomen, o de carácter ortopédico, se requiere el uso concomitante de un anestésico inhalado.

Para el gato se recomienda 15 mg/kg en anestesia general, con una duración de 50 a 140 minutos. El tiempo de inducción anestésica con *Tiletamina* varía de 2 a 3 min. IM, con una duración aproximada de 60 min., cuando es utilizada a una dosis promedio de 11 mg/kg.

- TILETAMINA – ZOLACEPAM (ZOLETIL, TELAZOL)

Dado que la *Tiletamina* sola induce rigidez, clono muscular y movimientos convulsivos, es frecuente utilizarla en combinación con *Zolacepam*, en proporción 1:1 (20 mg/kg) IM o IV. Debido a que uno de los efectos colaterales de la *Tiletamina* al administrarla sola es producir convulsiones y rigidez muscular, la adición de *Zolacepam* induce un efecto complementario que consiste en prevenir las convulsiones, lograr acción relajante, mejorar el grado de tranquilidad e inconsciencia y promover una recuperación más suave.

Usos

Estos dependen de la dosis administrada, de tal manera que dosis de 1 a 4 mg/kg IV se utiliza como medio de contención previo a la inducción de anestesia inhalada, por ejemplo, mientras que para inducir anestesia se utiliza una dosis de 11 a 13 mg/kg (perros, vacas, gatos).

- ANESTÉSICOS LOCALES

Concepto

Son aquellos medicamentos que puestos en contacto con un tronco nervioso o con sus terminaciones atenuará o anulará la excitabilidad y la conductibilidad bloqueando así la transmisión de los impulsos nervio-sensitivos desde el lugar afectado hasta la corteza cerebral. Se diferencia de los anestésicos generales por que no afecta la conciencia. Es decir cuando un anestésico local se pone en contacto con un tronco nervioso mixto, primero se deprimen la fibras sensitivas y luego las motoras. El bloqueo que producen los anestésicos locales es reversible

Antecedentes

La analgesia local se empleó por primera vez a principios del siglo XIX, época en que se inició el uso de la cocaína, alcaloide obtenido de *Erythroxylon coca*, arbusto sudamericano, para fines científicos de analgesia. La cocaína fue sustituida posteriormente por la procaína, sustancia sintetizada por Elhorn en 1905. A la procaína, se sumó posteriormente la lidocaína o xilocaína, aislada en 1943 por Lofgren. En general, la analgesia local no constituye la elección ideal para los procedimientos quirúrgicos rutinarios, en parte porque los pacientes no cooperan en el procedimiento.

Químicamente, los anestésicos locales se dividen en dos grupos: los derivados “éster”, como la cocaína, la procaína, la tetracaína, la clorprocaína, etc. Y los derivados “amida”, como la lidocina o xilocaína, la dibucaína, la mepivacaína y varios más.

Usos clínicos de los analgésicos locales

Además de los procedimientos menores, en los que resulta obvia la utilidad de los analgésicos locales, estas sustancias se utilizan en procedimientos quirúrgicos en animales viejos y en pacientes que ofrecen graves riesgos quirúrgicos, debido a deficiencias en el funcionamiento hepático, renal, respiratorio o cardiovascular. En estos casos, es común inducir un estado de anestesia basal no apto para cirugía, y al aplicar analgésicos locales para mejorar la pérdida de la sensibilidad y aumentar la relajación muscular.

Mecanismo de acción de los anestésicos locales

Los anestésicos locales poseen un grupo amino terciario, que se encuentra en sales insolubles en agua, al inyectarse en los tejidos que son ligeramente alcalinos se hidrolizan y se transforman en bases libres. Estas bases libres atraviesan la barrera mística de los tejidos reaccionando con la membrana biológica o celular, modificando la permeabilidad de los iones, inhibiendo la entrada del Na, la salida del K, disminuyendo la excitabilidad de la neurona, evitando la transmisión del impulso nervioso.

Los anestésicos locales se depositan por inyección en el tejido que se desea insensibilizar o en el área donde hay un tronco nervioso, con lo que se logra analgesia de una región mayor. Pero el analgésico local no se inyecta dentro del nervio, pues esto sería en extremo doloroso. El analgésico local debe difundirse a través de grasa, tejido conectivo y fibroso, grandes vasos sanguíneos, cicatrices, edema, hemorragia, etc.

Para llegar al tronco nervioso. Esta difusión es la causa del período de latencia entre la inyección y la presentación de la analgesia. Además de los problemas inherentes al acceso al sitio de acción por barreras como pus, tejido fibroso y otros, los analgésicos locales tienen dificultad para actuar en tejidos infectados, debido al pH ácido de éstos.

Efectos Sistémicos y Toxicidad

• En el Sistema Nervioso Central

Los efectos tóxicos de los analgésicos locales se deben por lo general a la inyección por vía intravenosa accidental del fármaco, o casi nunca, a dosis en extremo altas, aplicadas en el tejido. Como anestésicos que son, estos medicamentos inducen bloqueo neuronal en un área específica del sistema nervioso central. Dicha área parece ser el sistema límbico, y las neuronas afectadas son las inhibitorias. El efecto neto será una excitación o convulsión, o ambas, por inhibición de los sistemas neuronales inhibitorios. El efecto convulsivo es más común en cachorros y se sugiere que el mejor tratamiento es *diazepam* por vía intravenosa (0.1 a 0.5 mg/kg) o *pentotal sódico*.

• En el Sistema Cardiovascular y Aparato Respiratorio

Los analgésicos locales inducen de manera “dosis-dependiente” una disminución de la conducción del impulso contráctil en el miocardio con bradicardia. Si las concentraciones sanguíneas son muy altas, habrá paro cardíaco. Sin embargo, los analgésicos locales en concentraciones bajas producen vasoconstricción, aunque la cocaína es el único analgésico local que induce vasoconstricción a dosis clínicas.

El aparato respiratorio sufre inicialmente una depresión poco o nada notable, pues conjuntamente se induce un efecto de relajación de la musculatura bronquial. Si las concentraciones sanguíneas siguen elevándose habrá un paro respiratorio, ayudado de los espasmos musculares de las convulsiones.

Diferentes formas de analgesia local

1. Anestesia de superficie (tópica, terminal o por contacto)
2. Anestesia por infiltración
3. Anestesia de conducción o de bloqueo nervioso
4. Anestesia epidural (caudal o extracaudal)
5. Anestesia subaracnoidea o intrarraquídea
6. Anestesia paravertebral
7. Anestesia por refrigeración

1. Anestesia de superficie: Se usa cuando aplicamos medicamento en la mucosa, en alguna lesión, en úlceras, quemaduras y no generalmente se aplican en la piel intacta porque no tiene acción. La forma más común de analgesia superficial es la que se induce con *Cloruro de Etilo*, que por tener un punto de evaporación apenas superior a los 17° C, se evapora del sitio donde se aplica para disipar calor y enfriar el área. El frío reduce la sensibilidad de la piel. Cuando se pone en contacto con la piel, el líquido se evapora en forma instantánea, al disminuir la temperatura, provoca anestesia por vasoconstricción, que inhibe en forma temporal el funcionamiento de las fibras nerviosas.

Este procedimiento es útil para cortes superficiales, para desbridar abscesos, etc. El cloruro de Etilo puede inducir necrosis, especialmente si se aplica a mucosas. Algunas mucosas se pueden tratar con analgésicos para que se reduzca el prurito, ardor, dolor u otra sensación de este tipo. Entre los fármacos que destacan para estos propósitos se encuentra la *Tetracaína*, para analgesia de córnea y conjuntiva, así como para la disminución de la sensación de irritación de uretritis, vaginitis, etc. La *Lidocaína* se prefiere en casos de problemas dolorosos en la nariz, el hocico etc. Presentación: en loción, pomada o polvo.

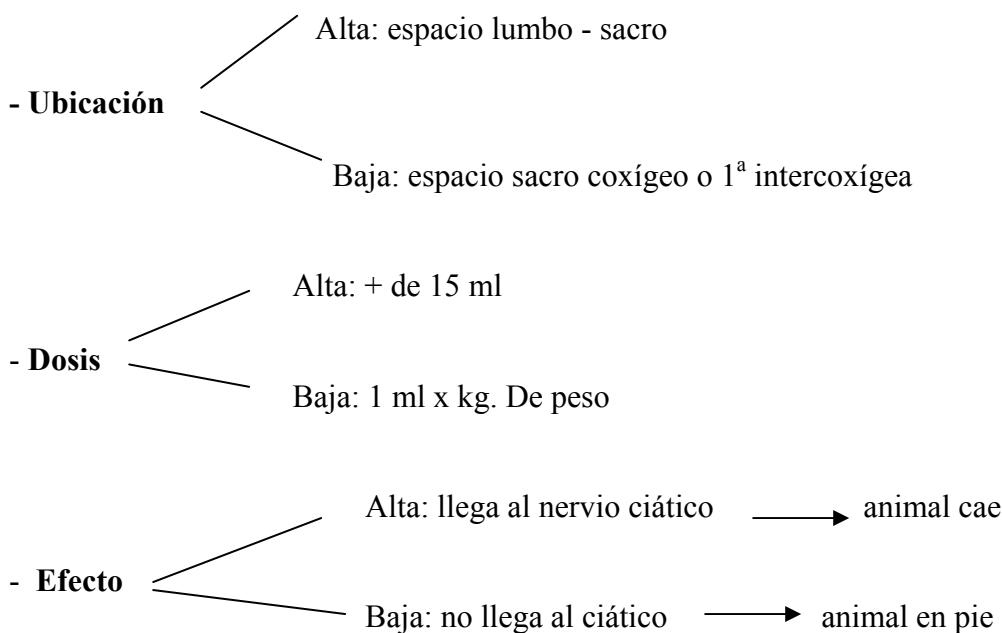
2. Anestesia por infiltración: Es conveniente puntualizar que esta técnica es una de las más usuales y que puede ayudar al clínico en operaciones en las que el sujeto tiene un alto riesgo quirúrgico. Consiste en aplicar pequeñas cantidades alrededor de la zona que queremos anestésiar, debajo de la piel, tejido adyacente afectado y después se puede hacer la operación (cuando en la lesión aparece pus, se acidifica el medio y el anestésico no tiene efecto). Se utiliza en suturas superficiales, extirpación de defectos en la piel, biopsias cutáneas, cortes de cola y combinado con neuroleptoanalgesia, puede utilizarse en cesáreas, cistotomías, enterotomías etc. La infiltración se aplica por vía subcutánea. Se calcula que se debe administrar 1 ml. /1 cm. de incisión. La aguja se introduce casi paralela a la piel y el efecto se establece 5 ó 10 minutos después. La infiltración se puede llevar a cabo en forma de abanico, insertando una aguja larga y haciéndola girar sobre el punto de inserción. De esta manera se empapa el área con el anestésico y se puede ir profundizando en la misma forma. Con esta técnica se concentra el anestésico en el área de incisión. Cualquiera que sea el método, el propósito es establecer un bloqueo que garantice la insensibilidad del tejido en donde se va a intervenir. Se utiliza Novocaína o Xilocaína.

3. Anestesia por conducción o bloqueo: También llamada anestesia conductiva, se produce por la inyección del anestésico en la inmediación de un tronco nervioso, en el cual el anestésico se difunde por todo el tronco nervioso, anestesiando toda el área inervada por éste, impidiendo la conducción del impulso nervioso.

4. Anestesia Epidural: Se produce cuando inyectamos anestésico en el espacio epidural del conducto raquídeo sin perforar el espacio subaracnoideo. Donde no se penetra a las meninges y se procura dejar el anestésico sobre la duramadre Introduciendo la aguja en el espacio entre la 1era. Y 2da. Coxígea. Se emplea en forma más común en bóvidos y équidos. Los anestésicos de uso común son: clorhidrato de xilocaína al 2% y clorhidrato de procaína al 2.5 %.

Tipos de anestesia epidural *

Veremos la clasificación según ubicación, dosis y efecto.



*(Tomado del Dr. Saelzer P. J. - Universidad Austral de Chile)

- 5. Anestesia sub-aracnoidea:** También conocida como intrarraquídea. Es cuando inyectamos anestésico en el líquido cefalorraquídeo, en el espacio sub-aracnoideo. **NO SE USA EN VETERINARIA.**
- 6. Anestesia paravertebral :** El anestésico se inyecta en los nervios raquídeos en el punto que éstos emergen de los agujeros intervertebrales de la región lumbar. Se refiere a la aplicación de anestésico local a nivel profundo en áreas contiguas a la eminencia de los pares espinales en la región lumbar (primera y segunda vértebra) y la primera torácica. Se recomienda la aplicación de 5 a 10 ml. De Lidocaína al 2%. Esta anestesia también es de conducción.
- 7. Anestesia por refrigeración:** Se obtiene rociando sobre la piel un líquido muy volátil que se evapora rápidamente absorbiendo el calor de la piel, congelando así las capas superiores de la misma. Sirve para hacer pequeñas aplicaciones ya que la pérdida de la sensibilidad es muy rápida y su duración es muy corta.

Anestésicos Locales

- Clorhidrato de Cocaína
- Clorhidrato de Procaína (Novocaína)
- Clorhidrato de Lidocaína (Lignocaína y Xilocaína)
- Clorhidrato de Butocaína (Butín)
- Clorhidrato de Hexilcaína (Ciclaína)
- Clorhidrato de Tetracaína
- Clorhidrato de Piperocaína
- Clorhidrato de Fenacaína
- Sulfato de Aclometicaína
- Alcohol etílico
- Alcohol Bencílico

Otros

- Amino benzoato de Etilo (Benzocaína)
- Amino Benzoato de Butilo (Butezina)
- Picrato de Butesín

- **Clorhidrato de Cocaína**

Es un polvo blanco, soluble en agua, relativamente estable, produce toxicomanía, de acción simpaticomimética (es vasoconstrictor por esa razón) produce vasoconstricción en el punto de aplicación, se usa mucho en anestesia de superficie fundamentalmente de aplicación tópica en la mucosa de los ojos, nariz, laringe, cavidad bucal; se usa al 5 % fundamentalmente.

- **Clorhidrato de Procaína**

También es un polvo blanco cristalino, soluble en agua, estable, poco tóxico porque se destruye en el hígado rápidamente y en el tejido extrahepático. Se usa fundamentalmente en anestesia por infiltración, se puede usar en anestesia de conducción y epidural a diferentes concentraciones: 2-4 % anestésico de conducción, 1-2 % anestésico epidural.

- **Clorhidrato de Lidocaína**

Polvo blanco amarillento cristalino, soluble en agua, tres veces más potente que la procaína cuando está a igual concentración. Se usa clínicamente en anestesia de superficie al 2 %, anestesia de infiltración al 0,5 % y 1%, en anestesia conductiva del 1-3 %, en epidural 1-2 %.

- **Clorhidrato de Butocaína**

Químicamente se parece a la procaína, pero en su acción anestésica se parece a la cocaína, con la diferencia que no tiene la acción toxicomanógena de la cocaína.

- ANALGÉSICOS

Introducción

Se entiende por analgesia el estado de conciencia inalterada, con supresión del dolor y sin pérdida de la capacidad sensorial en general. El objetivo de lograr la analgesia ha constituido la meta suprema de muchas de las personas que dedican su vida profesional al arte de curar y mantener la salud. En consonancia con los objetivos de la ciencia moderna, el mantenimiento o el establecimiento del equilibrio homeostático del organismo, así como la analgesia que proviene de ese equilibrio, se ha convertido en el objetivo máspreciado del veterinario y el médico de seres humanos.

Analgésico (AN = Sin GESIN= dolor)

Fisiología del dolor

Se sabe que no todos los dolores son iguales; la clasificación misma de los dolores es subjetiva. A pesar de esto, los dolores que pueden aliviarse con los medicamentos considerados analgésicos se pueden clasificar como lentos, esto es, conducidos del lugar de origen a la médula espinal y de allí a la corteza sensorial o posrolándica por fibras de tipo C, que por ser amielínicas conducen el estímulo doloroso a una velocidad de aproximadamente dos a cuatro metros por segundo. En contraste con este hecho, los analgésicos aislados casi nunca bloquean con eficacia los dolores clasificados como rápidos, esto es, los dolores conducidos por fibras tipo A, que por ser mielinizadas llegan a conducir el impulso a velocidades hasta de 80 m/s. Hay excepciones, como en el caso de la combinación de un analgésico narcótico con un tranquilizante o neuroléptico (neuroleptoanalgesia). Entre los dolores lentos se consideran los viscerales (cólicos por torsión, distensiones viscerales, cálculos renales, etc.), que por ser intensos o moderados se distinguen de los dolores lentos leves e intermedios, como los de cabeza, articulaciones, musculares, tendinosos, etc. Los primeros (intensos) sólo se alivian por lo general con analgésicos del tipo de los narcóticos, o sea, fármacos que se deriven de la morfina o que ocupen sus receptores, y los segundos se evitan usualmente al administrar analgésicos no narcóticos, también llamados antipiréticos.

Los analgésicos no narcóticos reciben también el nombre de analgésicos tipo ácido acetilsalicílico, o antiinflamatorios no esteroides. Entre los dolores que alivian se cuentan las cefalalgias tensionales o sanguíneas, el malestar en infecciones virales, etc., todos ellos dolores moderados o intermedios. Actualmente se han desarrollado nuevos medicamentos no narcóticos de tipo analgésico, para los casos de dolores relativamente fuertes aunque no intensos. Tal es el caso de la flunixinina-meglumina y la dipirona.

De cualquier manera, el analgésico no narcótico típico continúa siendo el ácido acetilsalicílico, punto de comparación de todos los analgésicos en general.

El estímulo sensorial iniciado en la periferia llega a la médula espinal por los nervios tipo A o tipo C, y en la médula hacen conexión con las neuronas internunciales en la sustancia gelatinosa, las que seleccionan y permiten el impulso pasándolo a los haces espinotalámicos que, como su nombre indica, conducen al estímulo de la médula al tálamo. Es este lugar emanan radiaciones talámicas que llevan a la corteza posrolándica (en torno a la cisura de Rolando) el estímulo sensorial. Antes de llegar al tálamo, los haces espinotalámicos hacen sinapsis con las neuronas del sistema reticular activamente que altera el mensaje o lo discrimina, dependiendo de su importancia.

Clasificación

Se dividen en:

- Analgésicos Narcóticos (analgésicos propiamente dichos)
- Analgésicos Antipiréticos (no narcóticos)

Analgésicos narcóticos

Actúan a nivel del centro del dolor (corteza) aliviando o anulando los dolores profundos, incluyendo viscerales, es decir dolores generalizados.

Ejemplo: un animal con tumoración se le aplican analgésicos narcóticos no analgésicos antipiréticos.

Un ejemplo típico de analgesia narcótica es la **MORFINA**.

Analgésicos Antipiréticos

Actúan a nivel del tálamo y alivian dolores superficiales (tales como cefaleas, neuralgias); dolores centralizados o localizados.

Ejemplo: *Aspirina (ácido acetilsalicílico)*

Diferencias entre analgésicos narcóticos y antipiréticos

Analgésicos narcóticos	Analgésicos antipiréticos
Actúan en la corteza	Actúan en el tálamo
Producen somnolencia	No producen somnolencia
No bajan la fiebre	Bajan la fiebre
No tienen acción antiinflamatoria	Tienen acción antiinflamatoria

- Analgésicos narcóticos



Medicamentos que se obtienen del opio extraído de la **Amapola (Papaver somniferum)**, es el sustrato que contiene la morfina y constituye la sustancia prototipo de este grupo. Debido a sus efectos eufóricos y de adicción, ya conocidas por los egipcios desde hace más de 4000 años, la morfina y sus derivados son sustancias controladas estrictamente por las autoridades sanitarias de todos los países desde la segunda década del siglo XX. El opio es el exudado lechoso, secado al aire, que se obtiene por incisión de las cápsulas, sin madurar, de la **adormidera (Papaver somniferum)**, planta indígena de Asia menor.



Pocos días después de la caída de los pétalos se practica la incisión en la cápsula verde. El jugo lechoso se seca en la cápsula y forma una masa gomosa pardusca que se recolecta, se seca más y se pulveriza para hacer el opio.

Desde el punto de vista farmacológico, los componentes activos del opio son *alcaloides*, pero solamente **la Morfina y la Codeína** tienen mucho uso clínico. El principal *alcaloide* del opio es la **Morfina** que fue el primer alcaloide vegetal aislado. **La Morfina** fue cristalizada del opio crudo por Seturneren en 1805.

Además de los alcaloides, el opio contiene sustancias farmacológicamente inertes, como ácidos orgánicos, resinas, gomas y azúcares, que componen aproximadamente 75% del peso del opio seco en polvo.

La Codeína (metilmorfina) existe naturalmente en el opio, pero puede fabricarse a partir de Morfina reemplazando el grupo hidroxilfenólico con un radical metilo. **La Codeína** tiene mucha menor virtud para aliviar el dolor que la **morfina**.

Clasificación de los analgésicos no narcóticos

Químicamente, existen dos derivados del opio: los alcaloides derivados de la BENZOISOQUINOLINA que no tienen efecto analgésico, y los derivados del FENANTRENO que tienen calidad analgésica variable.

Mecanismo de acción de la Morfina

Esta dado por la relación droga – receptor en el cual intervienen receptores estéreos receptivos, conocidos también como receptores naturales para ciertos péptidos, específicamente receptores de la Endorfina y la encefalina (sustancias que actúan como mecanismo de defensa del organismo, tratando de aliviar el dolor).

Se plantea que los analgésicos narcóticos tienen un mecanismo de acción sobre estos receptores (receptores μ miú) que se encuentran a nivel del tálamo, relacionados fundamentalmente con la analgesia espinal. Otro receptor estéreo específico son los receptores K kappa a nivel del SNC y los receptores δ sigma que también están a nivel del SNC, relacionados con la ansiedad, el miedo, estimulación respiratoria y la acción vasomotora.

Efectos de la morfina

SNC: Aunque su acción principal es producir analgesia, también produce depresión o estimulación y va a influir mucho la especie animal al que sea administrado el fármaco.

Ejemplo: en el hombre actúa sobre la corteza cerebral produciendo depresión, suprimiendo todo tipo de dolor. Estimula la psiquis propiciando cierta facilidad de palabra, agilidad mental, rapidez de pensamiento.

Bulbo: Deprime el centro de la respiración, centro vasomotor, centro de la tos, estimula el centro del vómito. El centro emético en el perro se estimula fácilmente con dosis pequeñas o moderadas de morfina. En cinco a diez minutos después de la inyección subcutánea de Sulfato de Morfina, la mayoría de los perros vomitan abundantemente, a menos que se les haya vaciado antes el estómago, y

en este caso sólo pierden saliva y bilis. El acto de vomitar es precedido de salivación y náuseas y generalmente va acompañado de defecación.

Médula espinal: produce estimulación medular por lo que está contraindicado en las intoxicaciones por sulfato de estriquina ya que aumenta los umbrales de excitación.

Intestino: Disminuye el peristaltismo, produce estreñimiento.

Acción de la morfina en diferentes especies

En el caballo, cerdo, cabra, asno, ovejas, bovino produce estimulación.

En el gato produce cierta estimulación pero es furiosa; está contraindicada para esta especie.

En el perro inicialmente produce excitación y más tarde depresión.

La **toxicidad de la morfina** se debe a que produce paro respiratorio, náuseas, vómitos, retención urinaria con mareos.

Usos clínicos de la Morfina: como analgésico en dolores profundos, ocasionalmente como preanestésico.

Otros derivados de la Morfina

- **Fosfato de Codeína:** Deprime el centro de la tos y la suprime. Se usa como antitusígeno. Produce también estreñimiento y habituación (igual que la morfina).
- **Heroína:** Se usa como analgésico, es 5 veces más potente que la morfina y produce hábito.
- **Fentanil:** Se le considera un potente analgésico narcótico, tiene un espectro farmacológico similar al de la morfina pero es de 100 a 150 veces más potente que ésta. Debido a sus excelentes efectos analgésicos se le ha combinado con un tranquilizante (Droperidol) para lograr la neuroleptoanalgesia quirúrgica.
- **Meperidina:** Este compuesto destaca por ser espasmolítico, además de analgésico y sedante. Tiene efectos muy similares a los de la morfina y es 10 veces menos potente que ésta en su capacidad analgésica. Es de origen sintético.

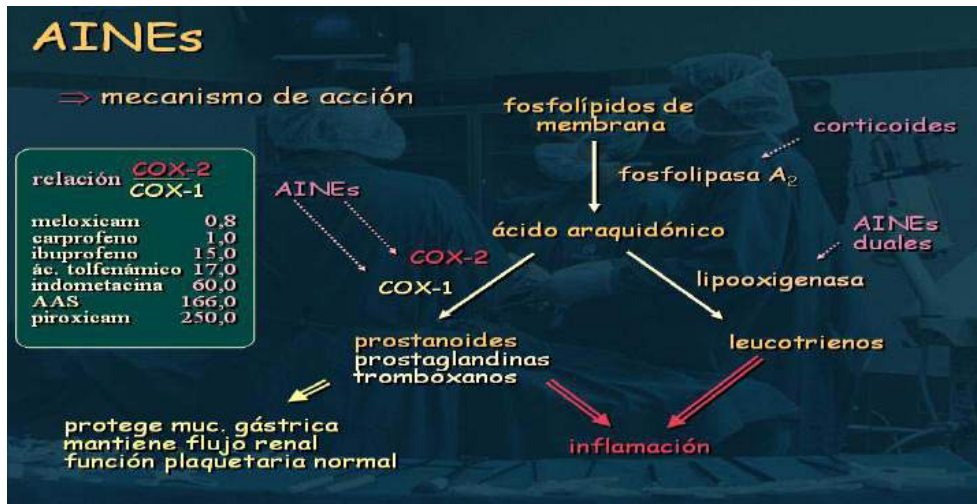
- ANALGÉSICOS NO NARCÓTICOS

Mecanismo de acción

Los analgésicos no narcóticos, o antiinflamatorios, actúan más o menos de la misma forma. Inhiben la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos mediante el bloqueo de la enzima ciclooxigenasa, la cual convierte el ácido araquidónico proveniente de los fosfolípidos de las membranas celulares en prostaglandinas y en cierta medida en leucotrienos. Por ejemplo, la *fenilbutazona*, el *ácido meclofenámico* y el *ácido acetilsalicílico* se unen de manera irreversible con esta enzima, mientras que la *oxibenbutazona* lo hace de manera reversible.

Si los signos clásicos de la inflamación (rubor, tumor, calor, dolor y pérdida de la función) se deben a la liberación de sustancias vasoactivas como la histamina y las prostaglandinas, la inhibición de la síntesis y liberación de estas sustancias, así como la moderación de la respuesta celular dan como resultado un acción antiinflamatoria. Por consecuencia, el dolor se abatirá amén de que habrá una menor acumulación de CO₂ y menor acumulación de mediadores del dolor, incluyendo los mencionados compuestos vasoactivos, que también tienen capacidad estimuladora del dolor.

El efecto antipirético de los antiinflamatorios no salicilatos se explica en función de la inhibición de la liberación de prostaglandinas por pirógenos endógenos liberados por los leucocitos, a su vez estimulados por antígenos de un agente infeccioso o alguna sustancia ajena al organismo y con capacidad pirógena.



Clasificación:

- Salicilatos: ácido acetilsalicílico
- Ácidos orgánicos: (ácido propiónico): ibuprofén, ketoprofén, naproxén etc.
- Indoles: Indometacina
- Paraminofenoles: Acetaminofén (paracetamol)
- Pirazolonas: Fenilbutazona, Dipirona
- Oxicanos: Piroxicam
- Ácido aminonicotínico: meglumina de flunixinina
- Ácido antranílico: ácido meclofenámico
- Antileucotrienos: ácido dihidroguaiarético (Leucotrin)

♦ **Salicilatos**



Ácido acetilsalicílico (Aspirina): El más difundido en el mundo, compuesto que originalmente provenía del **Sauce (Salix alba)** y en la actualidad se sintetiza a partir del fenol. Los dolores que más mitiga son la cefalalgia, los musculares y diversos trastornos inflamatorios no muy agudos, así como los dolores articulares.

Los dolores viscerales, óseos intensos y, en general, los dolores intensos son refractarios a la analgesia con este fármaco; no obstante, se sabe que el ácido acetilsalicílico es incluso superior a los analgésicos narcóticos para los dolores del tipo de la artritis (óseo-muscular).

Antipiresis: La reducción de la temperatura corporal sólo se observa en animales con fiebre y nunca en los animales normales. Se ha considerado la posibilidad de que los pirógenos liberados por leucocitos promuevan la generación de prostaglandinas y éstas actúan sobre las neuronas termorreguladoras en el hipotálamo. El ácido acetilsalicílico quita la fiebre posiblemente al bloquear la síntesis de prostaglandinas.

Inhibición de la agregación plaquetaria: Durante la coagulación sanguínea, las plaquetas se agregan para permitir el depósito de fibrina y el proceso de coagulación en general. Dicha generación depende de una prostaglandina (al menos en parte) llamada tromboxano. El ácido acetilsalicílico interfiere selectivamente con la tromboxano sintetasa, permitiendo la dominación de la prostaglandina antiagregante de las plaquetas, la prostaciclina.

Efectos adversos: El efecto adverso más importante es el de la intolerancia gástrica. Es bien conocido que la administración continua de ácido acetilsalicílico a perros, y sobre todo a gatos, induce fuertes irritaciones y úlceras gástricas. Este efecto se debe presumiblemente a la inhibición de la generación de prostaglandina E1, encargada de reducir las secreciones gástricas, que obviamente se verán aumentadas en los casos de medicación con ácido acetilsalicílico. Vale la pena recalcar que la úlcera gástrica, y en general, los efectos gástricos, se presentan también con la administración parenteral del ácido acetilsalicílico.

Derivados del ácido propiónico

Naproxeno: Es un derivado del ácido propiónico con características farmacológicas similares a las de *ibuprofeno* y *ketoprofeno*. Actúa como analgésico, antiinflamatorio y antipirético. Inhibe la ciclooxigenasa COX-1 y con esto la síntesis de prostaglandina.

Ibuprofén, naproxén, ketoprofén, fenbufén, indoprofén, piroprofén y fluribiprofén están contraindicados en perros y gatos. En perros basta una o dos dosis de **naproxeno** para inducir intensas hemorragias gastrointestinales. Si se persiste en la dosificación, el paciente puede morir por choque hemorrágico y lesión renal. En el caso del gato, la reacción es ligeramente menos grave, pero aun tóxica y no se recomienda su uso.

El **naproxeno** se puede usar en caballos. Al parecer los efectos colaterales mencionados en perros y gatos no se repiten con la misma intensidad en el caballo e incluso ha sido utilizado en yeguas gestantes sin efectos colaterales aparentes.

◆ **Indoles**

Indometacina: Este compuesto fue sintetizado en 1983. Porque se ha utilizado casi exclusivamente en el ser humano, sus efectos farmacológicos aquí descritos se basan en la evidencia disponible sobre esta especie. La **Indodometacina** es por lo menos 10 veces más potente en analgesia que el ácido acetilsalicílico. Sus efectos colaterales incluyen malestares gastrointestinales, fuerte dolor de cabeza, mareo y confusión mental. Se usa exclusivamente en el ser humano.

◆ **Paraminofenoles**

En realidad en este grupo sólo hay un fármaco de utilidad clínica: el **acetaminofén**.

Acetaminofén: Es mejor antipirético que la aspirina, pero tiene efectos analgésicos más débiles y no tiene capacidad antiinflamatoria, no posee valor como antirreumático y no inhibe a las endoperoxidasas que sintetizan prostaglandinas. Tiene poco o nulo efecto sobre el estómago y se recomienda en pacientes sensibles a los salicilatos, además de que no altera la coagulación. Se recomienda en casos de fiebres y en dolores postoperatorios no muy graves, y después de partos prolongados o difíciles. No debe utilizarse en perro ni gatos, y es particularmente tóxico en gatos así que su uso se restringe a caballos y vacas.

En animales jóvenes y con insuficiencia hepática se tiende a acumular el medicamento induciendo toxicidad, que se manifiesta como hepatotoxicidad, incluso en algunos animales sanos. En forma

aguda, una sobredosis induce debilidad, anorexia, mareo y entumecimiento de las extremidades. En gatos y perros hay cianosis, postración, convulsiones, coma y muerte.

◆ **Pirazolonas**

Fenilbutazona y oxifenbutazona: Estos medicamentos ya no se usan en virtud de sus efectos tóxicos, entre los que se cuenta la agranulocitosis como el más grave y mortal.

Dipirona: Tiene un fuerte efecto analgésico, comparable con el de algunos narcóticos. Según afirman los fabricantes, tiene un efecto antiespasmódico bien definido y además es antiinflamatorio y excelente antipirético y también reduce los niveles de síntesis de protrombina. Aparentemente, también inhibe la agregación plaquetaria por bloqueo de las endoperoxidasas; es decir; bloquea la síntesis de prostaglandinas, lo que probablemente contribuye a su efecto analgésico.

◆ **Oxicanos**

Piroxicam: Al igual que los productos denominados antiinflamatorios no salicilatos, se utiliza para abatir la inflamación en diversas formas de artritis, miositis, como antipirético y aun como fármaco postoperatorio, para favorecer una recuperación de la cirugía menos molesta. En caballos, su uso será más notorio en casos de dolores musculares y articulares, así como para reducir la fiebre, y no tanto para el control del dolor en pacientes con cólico.

◆ **Derivados del ácido aminonicotínico.**

Meglumina de flunixinina: Es una anilina halogenada que se deriva del ácido nicotínico. Su principal sal es la meglumina. Desde el punto de vista de la capacidad analgésica, se dice que es muy superior o al menos comparable a pantazocina, fenilbutazona y aun a meperidina y codeína. Sin embargo, su notable efecto antiinflamatorio puede considerarse uno de los más altos entre los AINE, incluso comparable al de los esteroides. En particular, la flunixinina inhibe la producción de PG y leucotrienos liberados por los efectos citotóxicos de toxinas bacterianas y endotoxinas. El efecto no es inmediato; alcanza su máximo a las 2 h y puede durar 12-36h. al compararse sus efectos analgésicos con los de las *xilacina*, se ha mencionado que esta última es superior a la flunixinina en el tratamiento del cólico en equinos, pero su administración conjunta puede considerarse adecuada y complementaria. Este compuesto es de uso oral o parenteral de alta potencia analgésica. Tiene efectos antiinflamatorios bien definidos y muy intensos y también es antipirético. Se le considera útil en caso de choque séptico, pro supuesto, entre sus usos clínicos están los de reducir la inflamación todo tipo de dolores musculares y articulares (incluyendo espondilitis). Está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a la fórmula, úlceras gástricas o enfermedades renales, hepáticas o hematológicas. Puede producir inflamación local, entumecimiento y sudación. En los perros, los efectos adversos más comunes son vómito, diarrea y ulceración GI, que se presentan a partir de la tercera dosis.

◆ FARMACOS QUE ESTIMULAN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Introducción

Los medicamentos que estimulan el sistema nervioso pueden clasificarse arbitrariamente tomando en consideración la parte del sistema que afectan. De acuerdo con esto resultan dos grupos:

1. Estimulantes cerebrales y bulbares y,
2. Estimulantes de la médula espinal

La división es arbitraria porque los miembros del primer grupo producen estimulación de la medula espinal administrados en dosis suficientemente grandes, y viceversa. El principal valor terapéutico de los estimulantes cerebrales y bulbares reside en que contrarrestan la depresión de los anestésicos.

El grupo 1 comprende:

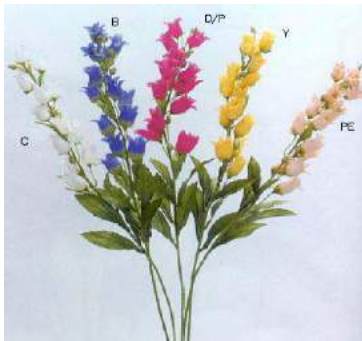
1. Atropina
2. Las Xantinas : Cafeína, Teobromina (cacao) y Teofilina.
3. Anfetamina y Metilanfetamina
4. Analépticos o Convulsivantes:
 - Doxapram(Dopram),
 - Picrotoxina,
 - Pentilenetetrazol(Metrazol,Leptazol)
 - Niketamida (coralmina).

La acción de los analépticos es casi específica sobre el bulbo, pero los demás miembros causan estimulación cerebral y también bulbar.

El grupo 2 comprende:

1. Estricnina

1. Atropina



La *Atropina* es una mezcla racémica de D de E- hiosciamina.

Efectos centrales: A dosis terapéuticas, no produce efectos colaterales, pero a dosis altas genera irritabilidad, intranquilidad, excitación y, en el ser humano, alucinaciones. Aunque es improbable que la atropina se utilice por sus efectos centrales, estos efectos tienen interés desde el punto de vista toxicológico, ya que la atropina está contenida en la *Belladonna*, *Hyoscyamus* (beleño) y, *Datura* (estramonio). En pequeñas dosis, la acción principal de la atropina sobre SNC consiste en ligera estimulación de la respiración; en dosis muy grandes ocasionan convulsiones que van seguidas por depresión del bulbo y de la corteza

cerebral: la muerte ocurre por parálisis respiratoria.

En caso de intoxicación por una de las plantas mencionadas arriba, no hay que olvidar esta estimulación seguida de depresión y conviene usar dosis hipnóticas de *pentobarbital sódico* para dominar la excitación periódica de quizá 4-6 h.

2. Derivados de la Xantina:

Estos compuestos comprenden la *cafeína*, *teobromina* y *teofilina*, conocidos también “derivados de la purina”. Son metilxantinas, y la xantina es dioxipurina de suerte que ambos términos son correctos. Las tres pueden considerarse como alcaloides, pero su actividad como bases es muy débil, y la *teofilina* forma compuestos hidrosolubles con los álcalis. Todas son sustancias cristalinas blancas.

Los derivados de la *Xantina* son rápida y completamente absorbidos administrados por vía bucal o parenteral. La subsiguiente distribución ocasiona una serie de efectos que pueden dividirse en centrales y periféricos. La *cafeína* es preferible por su potente estimulación central, en tanto que los otros dos tienen acciones periféricas más intensas: así la *cafeína* ejerce su más poderoso efecto sobre el cerebro y el bulbo siendo mínimo el de la *teobromina*: sobre el aparato circulatorio la *teofilina* es más potente y la *cafeína* menos, mientras que como diuréticos, la *teofilina* es la más potente, pero de corta acción y la *teobromina*, aunque menos activa como diurético produce menos reacciones secundarias de estimulación central y por consiguiente puede usarse en cantidades mayores que la *cafeína*, obteniendo así un mayor efecto.

Como estimulante del SNC, la *cafeína* en particular, tiene un poderoso efecto sobre la corteza motora y sensorial, aumentando la fuerza física y mental y disminuyendo la fatiga sin causar depresión más tarde. Los centros bulbares son moderadamente estimulados, siendo el más afectado el centro respiratorio. La sobredosificación de las *Xantinas* origina inquietud, excitación y convulsiones. Produce también mayor frecuencia respiratoria, vómito y diarrea. Para restringir la excitación nerviosa se recomiendan bromuros, morfina.

Usos: La *cafeína* misma, así como el citrato, junto con benzoato de sodio, se usan como estimulantes del sistema nervioso y respiratorio.

3. Anfetamina y Metilamfetamina



Las bases son líquidos móviles que huelen a hojas de geranio; pero no normal es emplear el clorhidrato del producto metilado y el sulfato o los fosfatos mono- y dibásicos de la *anfetamina*. Existen en la forma dextro- y levo-rotatoria, así como mezclas racémicas. Las sales son sustancias cristalinas blancas, solubles en agua, inodoras y de sabor amargo.

Acción: ambos compuestos tienen potente actividad vasopresora y están clasificados como aminas simpaticomiméticas que estimulan todas las estructuras de inervación adrenérgica. Son además poderosos estimulantes del SNC y, por su fuerte estimulación bulbar se utilizan como analépticos. Estimulan intensamente los centros vasomotor y respiratorio, así como la corteza cerebral. Clínicamente, los efectos centrales y periféricos se manifiestan por una elevación gradual y sostenida de la presión sanguínea consecuencia de la estimulación del miocardio y vaso constricción periférica, mayor actividad mental y mejor respiración.

Estos efectos aparecen antes de que hayan transcurrido 2 min de la inyección parenteral de *metilamfetamina* y dentro de los 30 min siguientes a la administración bucal, pero las *sales de anfetamina* actúan con más lentitud. Ambos compuestos mantienen sus efectos durante nueve horas o más. La *metilamfetamina* es más potente que la *anfetamina*. Los dos productos aumentan la capacidad mental y física; para este objeto han sido utilizados en el hombre, pero si la dosificación se prolonga acarrea depresión.

Otra de sus acciones es la de disminuir el apetito; la *anfetamina* administrada SC en dosis de 0.5 – 2.0 mg ha reprimido la alimentación al menos durante una hora, en perros sometidos a ayuno. Esta propiedad la utilizan las personas para adelgazar y ha sido aplicada al tratamiento de la obesidad en los perros.

Usos: Las *anfetaminas* son principalmente utilizadas como analépticos, especialmente en casos de shock con colapso o amenaza de colapso respiratorio y circulatorio. Esto ocasiona un aligeramiento de la depresión anestésica, estimulando la frecuencia y profundidad respiratoria y aumentando la presión sanguínea. Con esta presión de la sangre aumentada y sostenida hay un mayor peligro de hemorragia postoperatoria y cuando se ha hecho uso de *anfetamina* deben vigilarse muy de cerca los signos de hemorragia durante las siguientes 12 horas.

Toxicidad: Raras veces se observan síntomas tóxicos, pero consisten en excitación, inquietud, insomnio y posiblemente convulsiones. Los *barbitúricos* de acción corta contrarrestan estos efectos.

Dosificación: perro: 1.1 - 4.4 mg/kg parenteralmente
Caballo y vaca: 100.0 – 300.0 mg SC

Por lo general, para contrarrestar una sobredosis anestésica basta una sola dosis IV o IM, pero, si la dosis inicial no aligera suficientemente la depresión en 15 -20 min, pueden administrarse pequeñas inyecciones suplementarias.

Ordinariamente la inyecciones de *sulfato de anfetamina* contienen 10.0 mg por ml y las tabletas 5.0 mg. Las inyecciones de *metilanfetamina* 20.0 mg/ml y las tabletas 5.0 mg.

4. Analépticos

El término *analéptico* se refiere a los distintos medicamentos que ejercen acción estimulante sobre los centros respiratorio y cardiovascular deprimidos, para aumentar el tono cardiovascular y la ventilación. Por lo general, estos fármacos se emplean en el tratamiento de sobredosis por *barbitúricos*, asfixia neonatal, somnolencia y colapso respiratorio durante la anestesia.

La mayor parte de los analépticos tienen un valor cuestionable durante el desarrollo de una parálisis respiratoria intensa, ocasionada por los *barbitúricos*, por lo que hasta el momento lo más recomendable es la aplicación de ventilación artificial con oxígeno.

Los principales analépticos respiratorios son: *Doxopram*, *Pentilenetetrazol*, *Picrotoxina* y *Niketamida*.

- Doxopram (DOPRAM)

El *doxopram* es un potente estimulante respiratorio que ejerce su efecto a través de los quimiorreceptores carotídeos, más que en los centros medulares; es capaz de aumentar la ventilación a dosis mucho más bajas que las necesarias para producir respuestas corticales. En medicina Veterinaria se utiliza para estimular la respiración durante la anestesia general, y después de ella acelera la recuperación de la conciencia y de los reflejos, además de que estimula la respiración en el neonato. El *doxopram* aumenta la presión sanguínea debido a la estimulación del centro vasomotor localizado en el bulbo raquídeo.

Usos: Se usa en la terapéutica adjunta de apoyo en caso de depresión respiratoria relacionada con sustancias que induzcan estado de coma; sin embargo, no debe emplearse para establecer la conciencia. También se ha utilizado para tratar paros respiratorios causados por electrocutamiento, acumulación de

CO₂, envenenamiento con monóxido de carbono, choque, y cuando hay elevación de presión intracraneal. En gatos anestesiados con *altesin* (anestésico esteroide) y con *tiopental*, el *doxopram* a dosis de 7.5 mg/kg aumentó la frecuencia y profundidad respiratoria, así como la frecuencia cardíaca.

La principal desventaja del *doxopram* es que causa convulsiones; sin embargo, su margen convulsivo-terapéutico lo hace superior a otros analépticos. Otros de sus efectos tóxicos son la hipertensión, la taquicardia, las arritmias, la tos, el vómito, la rigidez muscular, la sudación y la hiperpirexia. Está contraindicado en pacientes epilépticos y en otros estados convulsivos, animales hipertensos y en casos similares.

Gatos y perros: de 5 a 10 mg/kg IV en caso de depresión por barbitúricos, y 0.5 mg/kg IV si se trata de anestésicos inhalados. La dosis se puede repetir 15 20 min. Después, aunque con menores resultados.

- Pentilenetetrazol (METRAZOL, LEPTAZOL)

Es un analéptico orgánico sintético muy soluble en agua. Estimula la corteza cerebral y la médula espinal. Su acción es directa. Actúa en el centro respiratorio, aunque también se han observado efectos en el centro vasomotor. Ejerce una acción más marcada sobre los centros respiratorios de la médula, aumentando la profundidad y la frecuencia respiratorias.

Usos: Se emplea principalmente como estimulante respiratorio para combatir la depresión causada por barbitúrico, morfina, hidrato de coral etc.

Perros: 6 a 10 mg/kg SC o IM; se puede repetir a los 15 min.

- Picrotoxina

La *picrotoxina* se obtiene a partir de las semillas de *Anamirta cocculus*, arbusto indígena que crece al este de la India y en el archipiélago malayo. Originalmente se utilizaba en la pesca, pues paralizaba a los peces. Es un poderoso estimulante del SNC, y sobre todo del bulbo raquídeo. La *picrotoxina* ejerce su efecto estimulante al bloquear los impulsos inhibitorios transmitidos por el ácido gammaaminobutírico (GABA), por lo cual permite que los impulsos nerviosos procedan sin impedimento después del bloqueo del transmisor inhibitorio.

Usos: Se usa como estimulante de la respiración en los pacientes deprimidos por anestesia, especialmente si ésta se administró con barbitúricos. Su efecto es muy breve, ya que se destruye muy rápidamente en el cuerpo (15 a 20 min.) Tiende a inducir convulsiones, y el inicio de su efecto es muy lento (5- 8 min) IV.

Perros: de 1 a 3 mg IV; se puede volver a aplicar la mitad de la dosis a los 15 min. Aunque no es recomendable utilizarlo para acelerar la recuperación de la anestesia, pues puede ocasionar convulsiones.

- Niketamida (CORAMINA)

Es un derivado sintético de la piridina. Estimula el centro respiratorio debido a que aumenta la respuesta a los quimiorreceptores medulares a la PCO₂ y al pH; también estimula a los quimiorreceptores carotídeos de manera no específica. Sin embargo, estimular a los quimiorreceptores no produce beneficio alguno para la estimulación respiratoria en condiciones en las que los factores medulares y nerviosos son insuficientes, ya que en tales casos los quimiorreceptores se encuentran al máximo de su estimulación posible. La *Niketamida* sólo es ligeramente eficaz para combatir la

depresión respiratoria inducida por la morfina, ya que aquélla es ocasionada por una disminución en la sensibilidad a la PCO_2 .

En la actualidad, el uso de la *niketamida*, al igual que el de otros analépticos tiende a reducirse debido principalmente a sus respuestas poco predecibles, lo breve de su efecto y la tolerancia tan rápida que se desarrolla. Además, las dosis excesivas de *niketamida* estimulan la corteza cerebral y la médula espina, ocasionando convulsiones, posteriormente se genera un efecto depresor.

Dosis

Perros: de 20 a 40 mg/kg, vía oral, SC, IM o IV; la dosis puede repetirse si el caso lo requiere y los permite. Cualquier sobredosificación con analépticos puede ser contrarrestada por un *tiobarbitúrico* o un anestésico inhalante. Los relajantes musculares también neutralizan el efecto periférico de los convulsionantes.

- ESTIMULANTES DE LA MÉDULA ESPINAL

Aunque la *estricnina* y el alcaloide afín la *brucina* estimulan casi todas las áreas cerebrales, actúa principalmente sobre la médula espinal.

ESTRICNINA



Este alcaloide de compleja estructura anular procede de las semillas de un árbol, *Strychnos nux vomica*, nativo de la India, Malaya, Indochina y Australia septentrional y también del haba de San Ignacio, semillas de un arbusto trepador oriundo de la indochina e Isla Filipinas. Se presenta en la forma de semillas pulverizadas y también como líquido en la tintura y extractos; el alcaloide se administra ordinariamente como sulfato o clorhidrato, que son sales alcaloides típicas de sabor amargo.



Acciones: A pesar del uso de la nuez vómica en Europa desde el siglo XV o XVI y del aislamiento de la *estricnina* en 1818 (Pelletier y Cavantou), la acción farmacológica de la *estricnina* no está aún perfectamente aclarada.

Después de la administración bucal o parenteral, la *estricnina* es rápidamente absorbida y distribuida a los tejidos por el plasma y glóbulos rojos. No hay localización específica en el sistema nervioso. Una vez absorbida, el principal efecto se manifiesta en el sistema nervioso. La corteza cerebral puede ser levemente estimulada por dosis pequeñas, pero los centro bulbares son apreciablemente afectados únicamente por dosis casi convulsionantes y no es recomendable el uso de la *estricnina* como analéptico en la depresión bulbar anestésica.

Sobre la médula espinal, la teoría aceptada supone una mayor excitabilidad de los reflejos espinales que se traduce en respuestas musculares exageradas seguidas por ligera estimulación sensorial. Cuando se administran dosis grandes dos veces al día se observa un efecto acumulativo.

Usos: En dosis terapéuticas, la *estricnina* actúa como un tónico nervioso general que mejora los reflejos y aviva las reacciones nerviosas.

El *sulfato de estricnina* se ha empleado para la eutanasia. Los Síntomas del envenenamiento por *estricnina* se caracterizan y son inconfundibles y consisten en espasmos tónicos análogos a los del tétanos quedando las patas y la cola rígidamente extendidas y moviéndose la cabeza arriba y abajo.

Estos espasmos se hacen cada vez más fuertes hasta que en uno de ellos el animal muere por asfixia. También es inconfundible la asociación de estos espasmos con cualquier estímulo exterior, por débil que sea – un movimiento súbito visto por el animal o un leve ruido, son suficientes. El tratamiento consiste en administrar eméticos locales si las convulsiones no han comenzado y en inducir narcosis o anestesia, de preferencia con anestésicos de duración corta o medio.

2.2 FARMACOS QUE ACTUAN SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO

- ◆ **FÁRMACOS QUE ACTÚAN SOBRE EL SISTEMA AUTÓNOMO**

- ◆ **MEDICAMENTOS DE RELAJACION MUSCULAR**



♦ FARMACOS QUE ACTUAN SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO

Objetivo:

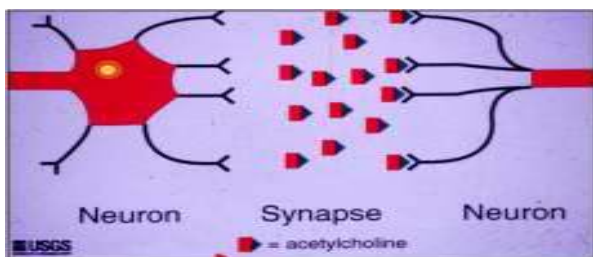
Dar a conocer los fármacos que actúan sobre el SNA, sus efectos y modificaciones a este sistema. Proporcionar al estudiante un arma adicional para su práctica clínica diaria utilizando el SNA.

Consideraciones generales

El SNA está implicado en la inervación de virtualmente todos los sistemas y aparatos del organismo, por lo que la modificación de su función puede resultar útil para un tratamiento determinado. El Sistema Nervioso Autónomo se ha dividido en las secciones SIMPÁTICA Y PARASIMPÁTICA a base de características anatómicas, fisiológicas y farmacológicas. Los nervios parasimpáticos arrancan de cerebro medio, el bulbo y la porción sacra de la médula espinal. Los nervios simpáticos tienen su origen en la sección torácico-lumbar de la médula espinal. Ambas secciones inervan los mismos órganos viscerales por dos cadenas separadas compuestas de dos neuronas cada una. La cadena de dos neuronas está conectada por una sinapsis ganglionar. Las fibras nerviosas preganglionares son meduladas y las fibras nerviosas postganglionares son amielínicas. Los ganglios de los nervios simpáticos están situados próximos a la columna vertebral y paralelamente a ella. Las fibras simpáticas preganglionares pueden pasar por varios ganglios simpáticos y establecer una intrincada intercomunicación de los ganglios. Las fibras postganglionares de esta sección son largas y se extienden desde los ganglios a los órganos inervados por ellas. En la sección parasimpático del SNA, las fibras nerviosas meduladas preganglionares son largas y se extienden desde su punto de origen hasta los órganos inervados. La sinapsis ganglionar para el nervio parasimpático está situada sobre el órgano inervado. La fibra postganglionar es muy corta, pues se extiende solamente desde el ganglio situado en la superficie del órgano a las células reaccionantes del mismo órgano.

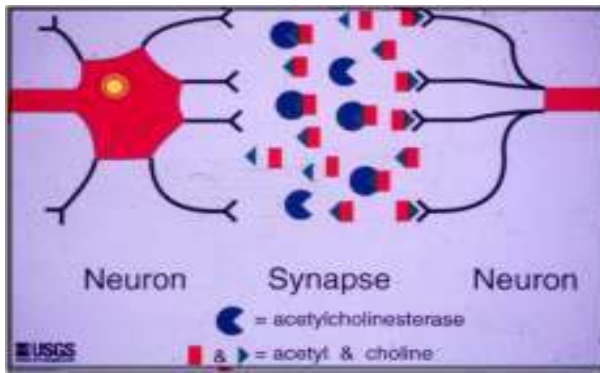
La mayoría de los órganos viscerales están inervados por fibras nerviosas simpáticas y parasimpáticas que ejercen acciones recíprocas en el mismo órgano. A las fibras parasimpáticas competen usualmente los reflejos locales. Al sistema simpático con mayor frecuencia concierne la acción refleja general. El SNA es principalmente un sistema eferente que responde a estímulos aplicados a diversas partes del sistema nervioso somático. El SNA influye en la actividad metabólica de ciertos órganos mediante sus fibras de inervación y sus neurohormonas (levarterenol, epinefrina, acetilcolina), que son liberadas por impulsos autónomos.

Funcionamiento normal de un nervio:



El potencial de acción eléctrico (PAE) viaja a lo largo del axón de la célula nerviosa hacia las dendritas, se convierte en un mensajero químico en la forma de un neurotransmisor: acetilcolina (ACh).

La ACh viaja a través del espacio intersináptico hacia la próxima célula o músculo (en la unión neuromuscular), se une a los receptores y excita la próxima célula. Si la próxima célula es un nervio, el PAE continúa, si se trata de un músculo, se produce una contracción.



Para eliminar el exceso de acetilcolina (ACh) del espacio intersináptico, se libera la enzima acetilcolinesterasa (AChE). De no encontrarse presente la enzima, se produce la estimulación continua de la próxima célula nerviosa y esto resulta perjudicial. La AChE separa la ACh en sus componentes: *acetil* y *colina*, que son reabsorbidos por la primera célula nerviosa (la célula nerviosa precedente) y reciclados para formar más acetilcolina.

Las figuras arriba expuestas corresponden al normal funcionamiento de la transmisión del impulso nervioso. Este proceso ocurre en milisegundos.

Función Simpática y Parasimpática

Los sistemas Simpático y Parasimpático tienen la función principal de mantener la HOMEOSTASIS.

El sistema nervioso simpático se origina en la médula espinal toracolumbar.

El sistema nervioso parasimpático se origina en el tallo cerebral y en la médula espinal.

- **Simpático:** actúa en momentos de stress.

Estimulación generalizada del cuerpo:

- Aumento de la frecuencia cardíaca
- Aumento de la presión sanguínea
- Dilatación de la pupila del ojo
- Elevación en los niveles sanguíneos de la Glucosa
- Incremento en el estado de alerta

Es de mayor duración la descarga simpática que la parasimpática, debido a la circulación prolongada de la epinefrina y norepinefrina.

- **Parasimpático:** Es el anabólico o vegetativo. Es más discreto en cuanto a sus efectos sobre órganos particulares.

- Ayuda a la digestión y absorción del alimento al aumentar la secreción gástrica, incrementar la motilidad intestinal y al relajar el esfínter pilórico.

Clasificación de los medicamentos

Definimos los conceptos:

MIMÉTICOS = similares a los producidos por el simpático y el parasimpático.

LÍTICOS = contrario a los de ellos.

Los medicamentos que actúan sobre el SNA se pueden dividir en 4 categorías:

1. Fármacos Parasimpaticomiméticos (acentúan los efectos del parasimpático)
2. Fármacos Parasimpaticolíticos (disminuyen los efectos del parasimpático)
3. Fármacos Simpaticomiméticos (acentúan los efectos del simpático)
4. Fármacos Simpaticolíticos (disminuyen los efectos del simpático)

- FARMACOS PARASIMPÁTICOMIMÉTICOS

Los receptores de ACETILCOLINA (colinérgicos) se dividen en:

- **MUSCARÍNICOS** (estimulados selectivamente por la muscarina)
- **NICOTÍNICOS** (estimulados de manera selectiva por la nicotina)



Los receptores muscarínicos están localizados en todos los órganos efectores del Sistema Nervioso Parasimpático, como el músculo cardíaco, el músculo liso y las glándulas exocrinas. Las acciones de la ACETILCOLINA (ACh) provocan efectos muscarínicos a estos receptores. Los receptores nicotínicos se encuentran en los ganglios parasimpáticos y simpáticos, en la médula adrenal y en la placa neuromuscular. La acción de la ACh en estos sitios provoca un efecto nicotínico. En virtud de que existen dos tipos de receptores para la

ACh, el conocimiento de las acciones muscarínicas y nicotínicas permitirán comprender los alcances y limitaciones y los medicamentos de acción autonómica.

La mayoría de las neuronas postganglionares anatómicamente simpáticas y que van a los vasos sanguíneos del músculo esquelético producen una vasodilatación y secretan ACETILCOLINA. Las sinapsis liberadoras de NOREPINEFRINA se denominan ADRENÉRGICAS.

Acciones muscarínicas**En el corazón**

- Disminución de la frecuencia del marcapaso
- Prolongación de la conducción atrioventricular
- Disminución de la contractilidad miocárdica

En vasos:

- Vasodilatación (sólo en células musculares lisas de arteriolas y arterias)
- Hipotensión por vasodilatación cerebral coronaria, cutánea y esplécnica (efecto temporal)

En el músculo liso:

- Broncoconstricción
- Motilidad gastrointestinal aumentada
- Contracción de vejiga (micción)
- Constricción del músculo circular del iris (miosis)
- Relajación de esfínteres en las vías GI, en el conducto biliar y en las vías urinarias.

En las glándulas exocrinas aumentan las secreciones:

- Salivales
- Lacrimales
- Sudoríparas
- Bronquiales
- Gástricas (pepsina y secreción de ácido)
- Pancreáticas (tripsina, lipasa y amilasa)
- Intestinales (en las glándulas de Brunner)

* Los efectos muscarínicos de la ACh se pueden bloquear con atropina.*

Acciones Nicotínicas

Como estos receptores están presentes en ganglios, estimularán tanto al SNS como al SNP.

Los efectos nicotínicos de la ACh no se pueden bloquear con atropina. Cuando se produce una estimulación colinérgica de los receptores nicotínicos se observarán los siguientes síntomas:

- Taquicardia
- Aumento del gasto cardíaco

En la médula suprarrenal:

- Aumento de la liberación de adrenalina y noradrenalina

En la placa neuromuscular:

- Se incrementan las despolarizaciones y por ello las contracciones musculares.
- En el SNC aumenta la actividad eléctrica lo que induce temblores y en ocasiones convulsiones.

Clasificación de los fármacos Parasimpaticomiméticos:

De efecto directo: Naturales
Sintéticos

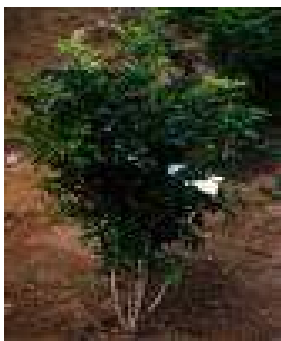
De efecto indirecto: Reversibles
Irreversibles

Fármacos parasimpaticomiméticos de efecto directo- sintético

Por lo general, estos medicamentos son más resistentes a la acción de la acetilcolinesterasa y, por lo tanto, tienen una duración de acción más larga

ACETILCOLINA: La acetil colina es inútil en el tratamiento porque es muy inestable y no es posible dosificarla, y cuando es administrada los efectos que produce son muy variables.

CARBACOL (Lentina): Es un éster de la colina no destruido por la colinesterasas. Se administra por vía oral en animales monogástricos, pero la vía de admón. Más común es la SC. El carbacol provoca salivación profusa y estimulación del músculo uterino (sobre todo al final de la preñez). La potencia del carbacol obliga a utilizarlo con suma precaución en casos de atonías e impacciones, es decir, que sólo debe emplearse cuando el aceite mineral y otros catárticos suaves no hayan surtido efecto. Aumenta la motilidad y la secreción del tubo digestivo, aumento de la secreción bronquial y de la micción, sudación profusa en el caballo y contracciones uterinas en la vaca y la cerda.

Fármacos parasimpaticomiméticos de efectos directos -naturales

PILOCARPINA: Este alcaloide natural proviene de *Pilocarpus jaborandi* o *P. microphyllus* un arbusto indígena de Brasil. Produce su acción en forma directa sobre las terminaciones nerviosas posganglionares colinérgicas efectoras: Induce salivación, hipersecreción gástrica y de la mucosa bronquial. En el ojo produce constricción pupilar (miosis) y espasmo de la acomodación. Estimula el flujo de diversas secreciones del cuerpo, en particular la saliva, sudor, moco, jugo gástrico y la pancreática. Sus efectos colinérgicos son bloqueados por la atropina.



MUSCARINA: No posee importancia terapéutica, pero el hongo del cual se extrae (*Amanita muscaria*) puede causar intoxicaciones bastante graves de estimulación parasimpática, la cual es antagonizada por la atropina.

NICOTINA: Alcaloide obtenido de las hojas del tabaco. En la actualidad, sólo se utiliza para clasificar los efectos de la acetilcolina.

El único fármaco parasimpaticomimético de acción directa – natural que se usa clínicamente es la ***Pilocarpina***, y se utiliza para el glaucoma crónico simple. Causa contracción del músculo circular del iris por lo que induce miosis, lo que facilita el drenaje del humor acuoso a través del canal de Schlemm. Su acción es principalmente muscarínica y un poco nicotínica. Provoca sudación y salivación profusas. Este efecto no se utiliza terapéuticamente en la actualidad.

Fármacos parasimpaticomiméticos de efecto indirecto - reversible

Estos medicamentos inhiben a la acetilcolinesterasa. La duración del efecto de estos compuestos varía de dos a ocho horas.

NEOSTIGMINA: Anticolinesterásico sintético cuya acción es más prominente en la unión neuromuscular y en el intestino. Es eficaz por vía subcutánea o intravenosa. Se puede aplicar en el ojo y se emplea en ocasiones junto con la Atropina para resaltar sus efectos nicotínicos. Se utiliza en el tratamiento de la miastenia grave en el ser humano, el perro y el caballo, en la terapéutica del íleo paralítico, la retención urinaria, el glaucoma y como antídoto para los relajantes musculares no despolarizantes.



FISOSTIGMINA: Es un inhibidor reversible de la acetilcolinesterasa, enzima que degrada la acetilcolina, incrementando así los niveles de acetilcolina que estimulan los receptores nicotínicos y muscarínicos. Antagoniza los efectos de los anticolinérgicos tanto a nivel periférico como central, ya que atraviesa la barrera hemato-encefálica (la neostigmina sólo tiene un efecto periférico).

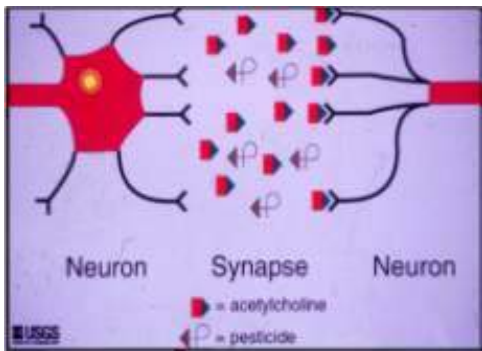
Es un alcaloide natural que fue muy popular en el pasado. **Indicaciones y usos:** Penetra fácilmente en el SNC y puede aplicarse en dosis de 1-2 mg por vía IV lenta para estimular y controlar las manifestaciones de intoxicación nerviosa producidas por fármacos anticolinérgicos. Aumenta la motilidad de los músculos lisos del tubo digestivo. Se usa para producir miosis y para impedir o romper las adherencias del iris alternándola con atropina. Para estimular la actividad del rumen en el tratamiento de atonía simple (sin obstrucción). En el tratamiento de los efectos adversos sobre el SNC producido por agentes anticolinérgicos (atropina, glucopirrolato, escopolamina...). Para revertir los efectos sobre el SNC y cardiovascular por otros agentes como: antihistamínicos, antiespasmódicos. **Efectos adversos:** Con dosis excesivas de fisostigmina, se produce primero un efecto de estimulación seguido por una acción depresora sobre el SNC y especialmente sobre el centro respiratorio. Cuando un animal muere por envenenamiento con fisostigmina, la causa de su muerte se debe a parálisis respiratoria. No debe utilizarse durante la preñez, pues induce abortos en la mayor parte de los casos

EDROFONIO: Es un compuesto cuaternario de amonio sintético. Bioquímicamente similar a la neostigmina, pero la duración de su efecto farmacológico es muy corto además de que posee actividad estimulante directa sobre la unión neuromuscular. Se une a la acetilcolinesterasa por muy poco tiempo. Sólo es eficaz cuando se administra por vía parenteral. Por vía IV su efecto comienza en 1 min. y persiste hasta por 10 min. El Edrofonio se utiliza como antídoto contra sustancias curariformes. Una dosis por vía IV termina su acción en 5 min., pero se debe evitar la sobredosificación, por el peligro de inducir un bloqueo neuromuscular prolongado. Por ello, si se empleó como antídoto de un relajante muscular, debe observarse si el paciente se recuperó totalmente después de 10-15 min. **Efectos adversos:** Está contraindicado en pacientes asmáticos y en obstrucciones GI y urinarias. Se debe tener precaución en pacientes con bradicardia y o bloqueo atrioventricular. No se sabe se es seguro durante la gestación y si llega a la leche materna.

La sobredosificación con edrofonio causa vómito, diarrea, náuseas, salivación, debilidad, aumento de las secreciones bronquiales, edema pulmonar, parálisis respiratoria, miosis, visión borrosa, lagrimeo, bradicardia o taquicardia e hipotensión. El tratamiento consiste en administrar atropina.

Fármacos parasimpaticomiméticos de efecto indirecto – irreversible

En este grupo se incluyen los *insecticidas y antihelmínticos organofosforados* los cuales son muy utilizados en medicina veterinaria. En el organismo forman con la acetilcolinesterasa un complejo enzimático fosforilado que no se disocia.

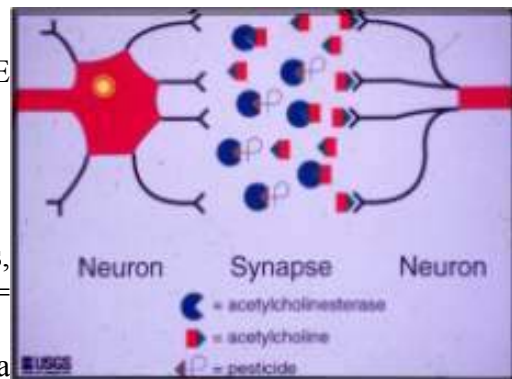


Cuando un animal se expone a un plaguicida organofosforado (OF) o carbámico (CAR), estas sustancias viajan en el torrente sanguíneo y se encuentran disponibles en el espacio intersináptico.

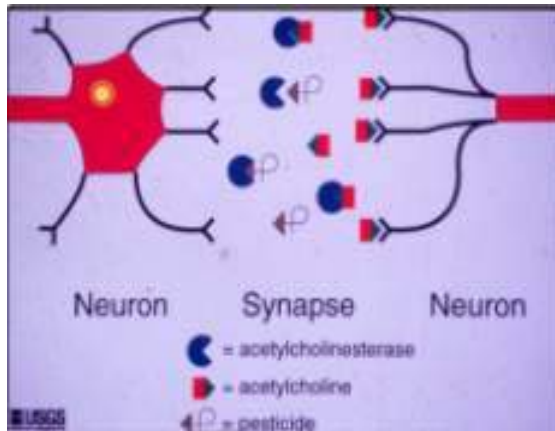
El plaguicida posee sitios de unión a la enzima acetilcolinesterasa (AChE) similares a los del acetilcolina (ACh). Pero la ligazón entre el plaguicida y la enzima es mucho, mucho más fuerte que aquella entre la enzima (AChE) y el sustrato natural (ACh).

- (1) Acetilcolina (ACh)----> colina + ácido acético + E
AChE
- (2) Plaguicida -----> plaguicida-AChE-complejo AChE

- (1) La enzima AChE se une al ACh y libera sus componentes, luego queda nuevamente disponible para otra reacción. E = energía
- (2) El plaguicida secuestra la enzima y se produce una acumulación de ACh



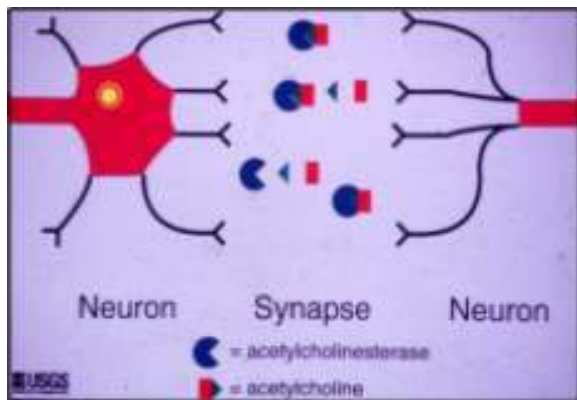
La unión entre el plaguicida y la enzima (Plaguicida-AChE) puede mantenerse por varios minutos, días, semanas o meses dependiendo de las características del plaguicida y de la especie animal interviniente. Para los CAR la ligazón con la enzima resulta más débil que con los OF, y por lo tanto, la recuperación es rápida si el animal intoxicado sobrevive a la exposición del tóxico.



Los pájaros que han sobrevivido a una exposición de carbamatos (ej: Carbofurán, Aldicarb) comenzaron a mostrar signos de recuperación alrededor de los 30 minutos posteriores a una exposición, y en unas pocas horas pueden alcanzar una recuperación total. Las uniones OF-AChE son más fuertes y pueden no disociarse naturalmente demorando días, semanas o meses y por lo tanto se los conoce como

inhibidores irreversibles de la AChE (a los CAR se los conoce como inhibidores reversibles). Las uniones OF-AChE se pueden revertir sólo si se le administra al animal intoxicado atropina. En ocasiones, los signos de intoxicación reaparecen debido a que ya se ha metabolizado la atropina, y esto se debe a que se requieren de dos a seis meses para lograr un nivel adecuado de función la acetilcolinesterasa por novosíntesis de ésta.

La recuperación de animales envenenados por OF ocurre principalmente por síntesis de nueva enzima AChE y por liberación del plaguicida en el hígado. La recuperación de animales envenenados por CAR ocurre principalmente por la naturaleza reversible de la unión CAR-AChE. La síntesis de nueva enzima y la acción recuperadora del hígado resultan de importancia secundaria pues la recuperación es rápida (30 minutos a 1 hora).



El sistema retorna a la normalidad en el animal que sobrevive; el tiempo de recuperación depende de la especie, el principio activo del insecticida y la magnitud de la exposición.

La recuperación de la actividad acetilcolinesterásica se logra a partir de novosíntesis de acetilcolinesterasa, por lo que dicha actividad se recupera lentamente. Dependiendo del agente organofosforado, se puede ejercer una inhibición mortal de la acetilcolinesterasa, como en el caso de los gases de guerra, Sarin, Tabun y otros.

La intoxicación con insecticidas organofosforados incluye estimulación de los receptores nicotínicos y muscarínicos, con síntomas característicos que resultan evidentes si se toman en cuenta los efectos descritos antes para los receptores nicotínicos y muscarínicos.

Contraindicaciones de los fármacos parasimpaticomiméticos

Debe evitarse el uso de estos medicamentos en casos de obstrucción de las vías gastrointestinales y de la vejiga urinaria, para evitar desgarros y roturas. Tampoco deben usarse estos medicamentos en pacientes con asma, pues pueden incrementar la broncoconstricción, o en las úlceras pépticas pues el aumento de movilidad aumenta el dolor y en el hipertiroidismo no deben utilizarse por la posibilidad de originar fibrilación auricular.

- FARMACOS PARASIMPATICOLITICOS

El término parasimpaticolítico se refiere a que bloquean los receptores muscarínicos por antagonismo competitivo, evitando los efectos muscarínicos de la ACh. Sus efectos clínicos en veterinaria se centran esencialmente a proporcionar una medicación preanestésica que evite la depresión miocárdica y el bloqueo auriculoventricular, y en caballos, sobre todo, permite una ventilación adecuada por limitar las secreciones traqueo bronquiales e impide el broncoespasmo por relajación del músculo bronquial.

- **ESCOPOLAMINA**
- **ATROPINA:** Proveniente de *Atropa belladonna*.

Mecanismo de acción: Compite por los receptores colinérgicos muscarínicos y al ocuparlos evita que la ACh produzca su acción estimulante efectora.

La atropina es un fármaco capaz de bloquear la acción del sistema parasimpático gracias a dos características farmacodinámicas:

1. Su afinidad por los receptores muscarínicos es mayor que la de la Ach. Por lo tanto la atropina va a competir con la Ach. endógena por ocupar estos receptores y es la atropina quien los va a ocupar. La atropina tiene afinidad específica por los receptores muscarínicos, no tiene afinidad por los receptores nicotínicos ni neuronales ni musculares.
2. La atropina sólo se une a los receptores muscarínicos, pero ella no puede estimularlos ya que carece de actividad intrínseca por lo tanto la molécula de atropina en sí misma no tiene ningún efecto en los órganos inervados por el parasimpático, los efectos que nosotros observamos son consecuencia de que la atropina, al unirse a los receptores muscarínicos impide la acción de los de la Ach. en esos receptores

Este mecanismo de acción de la atropina se denomina **ANTAGONISMO COMPETITIVO REVERSIBLE**. Es reversible porque el antagonismo desaparece si nosotros logramos aumentar la concentración de Ach en la zona.

Acciones farmacológicas de la Atropina

En el corazón: Produce bloqueo de los efectos desaceleradores del nervio vago sobre el marcapasos, que da lugar a un dominio simpático y, por tanto, a un incremento de la frecuencia y del gasto cardíaco.

En la musculatura lisa de los vasos sanguíneos, no se observa efecto alguno porque no poseen inervación parasimpática. Sin embargo, pueden ejercer una actividad bloqueadora a nivel de estas fibras musculares lisas, lo que explica el enrojecimiento facial característico de la intoxicación por atropina.

En el aparato respiratorio, se produce una broncodilatación por inhibición de los efectos parasimpáticos. Este efecto no es directo. La atropina bloquea la actividad mimética de la acetilcolina y de sustancias afines en las vías GI, con lo que se provoca una disminución en el tono muscular,

incluyendo el rumen. Este fármaco reduce el tono de la vejiga y aumenta el tono del esfínter vesical, al mismo tiempo que fomenta la retención urinaria.

En el ojo la atropina bloquea al III par craneal, con lo que se inhibe la contracción del músculo ciliar del iris y músculo ciliar del cristalino. Esto causa midriasis e inhibición de la respuesta pupilar a la luz.

En la secreción glandular: Disminuye la secreción de la glándula salival y de las glándulas sudoríparas; provoca un incremento de la temperatura corporal, con disminución de la formación de lágrimas, lo que origina resequead de la conjuntiva. También hay una reducción o inhibición en la secreción de las glándulas bronquiales, así como en las de la nariz y faringe.

Por todas estas razones, la atropina se emplea como agente preanestésico.

En las glándulas gástricas: Dosis altas de atropina (más no terapéuticas) pueden inhibir, pero no por completo, las secreciones ácidas del estómago.

Acciones centrales: A dosis terapéuticas, no produce efectos colaterales, pero a dosis altas genera irritabilidad, intranquilidad, excitación.

Usos terapéuticos de la atropina:

- Como antiespasmódico en la hipermotilidad de las vías GI o en la hipertoncicidad de la vejiga urinaria.
- Puede reducir el broncoespasmo
- Como antisecretor para mantener las vías respiratorias libres antes de la anestesia y durante ésta.
- Como tratamiento en la úlcera péptica pues reduce tanto las secreciones como la motilidad gástrica lo que retarda el vaciado del contenido gástrico.
- En el corazón evita el efecto depresor del vago, lo que resulta útil después de infartos, antes de la anestesia.
- Para contrarrestar los efectos de los agentes inhibidores de la enzima acetilcolinesterasa (organofosforados).

A pesar de sus efectos terapéuticos la atropina puede causar intoxicación mortal, cuyos síntomas pueden ser:

- Nerviosismo, alucinaciones, tendencias maníacas, sed, pupilas dilatadas, colapso respiratorio, excitación, debilidad, boca seca, incoordinación muscular, piel enrojecida y caliente, taquicardia y aumento de la presión sanguínea.

La terapéutica de una intoxicación incluye lo siguiente: lavado gástrico, medidas terapéuticas de tipo sintomático para mantener la respiración y la circulación; reducción de la temperatura corporal con esponjas húmedas aplicadas en piel; cateterización de la vejiga y en casos de excitación se pueden administrar barbitúricos para lograr sedación. Asimismo puede proporcionarse fisostigmina por vía intravenosa a dosis –efecto, iniciando con 1 mg/30 kg de peso por vía subcutánea.

- FARMACOS SIMPÁTICOMIMÉTICOS

Los medicamentos simpáticomiméticos provocan en los tejidos respuestas que imitan los efectos de los impulsos transmitidos por las fibras prostganguionares adrenérgicas del SNS.

Clasificación

Los medicamentos de acción adrenérgica (simpaticomiméticos) se pueden dividir en tres grupos:

De acción directa

Estas sustancias interactúan directamente con el receptor adrenérgico en el órgano efector y producen así su efecto farmacológico.

- Dopamina
- Noradrenalina
- Adrenalina
- Isoproterenol

De acción indirecta

Estos fármacos provocan la liberación de catecolaminas endógenas (noradrenalina y adrenalina) de la terminación posganglionar de las fibras simpáticas y de la médula suprarrenal.

- Anfetamina (uso restringido en veterinaria por considerarlos drogas de adicción)

De acción mixta

Los medicamentos que pertenecen a este grupo producen su efecto a través de mecanismos directos e indirectos.

- Efedrina
- Fenilpropanolamina
- Metoxamina

Receptores adrenérgicos

Para comprender el efecto de los medicamentos simpaticomiméticos es necesario conocer los receptores que existen para la adrenalina (E) y noradrenalina (NE).

La clasificación de los receptores adrenérgicos más conocida es la de receptores α y β . Estos receptores se encuentran en los órganos efectores del SNS. Esta clasificación de receptores permite entender con más claridad las acciones simpaticomiméticas y simpaticolíticas de las sustancias que afectan a esta división del SNA.

Los receptores α provocan excitación, constricción y aumento de actividades basales. Los fármacos que estimulan a los receptores α (agonistas) son:

- Noradrenalina
- Adrenalina

Por otro lado, los receptores β pueden ser del tipo β_1 o β_2 . Los primeros se encuentran en el corazón y en el intestino delgado, mientras que los segundos se hallan en el músculo bronquial, en el sistema vascular y en el útero. Los efectos que producen los receptores β son inhibición, relajación y depresión de las actividades.

Los medicamentos que excitan a los receptores β son:

- Isoproterenol
- Adrenalina.

Simpaticomiméticos de acción directa**ADRENALINA:**

Esta hormona es producida en grandes cantidades por la médula suprarrenal como respuesta a estados de tensión, como el miedo repentino agudo y el ejercicio intenso. Los efectos de esta hormona tienen como función estimular los receptores adrenérgicos α y β , y por tal motivo produce un aumento muy grande de la presión sanguínea. Esto se debe a que la adrenalina estimula directamente al miocardio, de tal manera que aumenta su frecuencia cardíaca y la fuerza de contracción (receptores β_1). La adrenalina produce vasoconstricción en piel, mucosas y riñones (receptores α); no posee efecto alguno sobre la circulación del cerebro porque la presión de los vasos sanguíneos del cerebro depende de la presión sanguínea sistémica y de sistemas de autorregulación propios.

La musculatura gastrointestinal se relaja (β_1) en presencia de adrenalina, y disminuye la amplitud y la frecuencia de las contracciones intestinales automáticas espontáneas, a la vez que los esfínteres pilórico e ileocecal se contraen (α). Los músculos bronquiales poseen receptores β_1 – adrenérgicos y por consiguiente la adrenalina produce una relajación bastante marcada. Debe evitarse la administración continua (venoclisis) de la adrenalina por el peligro siempre presente de originar fibrilación ventricular, sobre todo cuando los animales están anestesiados.

Toxicidad

Los efectos tóxicos pueden ser divididos en periféricos y centrales, aunque por lo general las catecolaminas inyectadas no atraviesan la barrera hematoencefálica.

Efectos tóxicos en el SNC: pánico, ansiedad, temblores, y dificultad respiratoria.

Efectos tóxicos periféricos: necrosis, arritmia, fibrilación fatal con el ciclopropano, hemorragia cerebral debido a un aumento excesivo de la presión sanguínea, y edema pulmonar.

Propiedades químicas de la Adrenalina

Es un polvo blanco o blanco cremoso, químicamente clasificada como un arilalquilamina. Puede obtenerse por extracción de la médula suprarrenal de manera sintética.

Absorción, metabolismo y excreción

La administración oral no es útil. Por vía subcutánea, la adrenalina se absorbe lentamente y produce un efecto adrenérgico sostenido. Cuando se administra por vía IM, su absorción es más rápida y su efecto es más drástico y breve; por vía IV, produce efectos adrenérgicos instantáneos. La vía respiratoria (pulmonar) ha sido utilizada en ocasiones en la terapéutica de afecciones locales (anafilaxia). Puede aplicarse directamente en las mucosas o en las heridas abiertas o abrasiones de la piel para inducir hemostasia y lograr su absorción.

La vida media de la adrenalina es muy corta; es rápidamente inactivada por la catecolortometiltransferasa (COMT) que la transforma en normetanefrina, y ésta a su vez es oxidada por la monoaminoxidasa (MAO), de lo que resulta el ácido 3 –metoxi-4-hidroxi mandélico, que se elimina por la orina.

Precauciones

La adrenalina es capaz de originar la muerte por sobredosis. En animales de edad avanzada, debe utilizarse con mucho cuidado y asimismo en pacientes débiles o hipertensos. No se utiliza en presencia de cardiopatías o en animales anestesiados con ciclopropano – cloroformo.

NORADRENALINA:

Este medicamento produce una estimulación selectiva de las terminaciones adrenérgicas α y una ligera estimulación de los receptores β del corazón y de los músculos esqueléticos. Produce incremento de la presión sanguínea sistólica y sistólica sin afectar el gasto cardíaco; provoca acción vagal refleja, la cual se hace evidente al disminuir la frecuencia cardíaca.

Absorción, metabolismo y excreción

La noradrenalina es destruida por los jugos digestivos y se absorbe de modo muy poco satisfactorio cuando se inyecta por vía subcutánea. Por vía IM se absorbe con rapidez, pero también se destruye rápidamente de manera similar a la adrenalina, de la cual difiere sólo en la carencia de un grupo metilo y, por consiguiente, es inactivada por la catecol – ortometil- transferasa y finalmente por la monoamino- oxidasa.

Mecanismo de acción

Actúa igual que la adrenalina, pero por tener un efecto selectivo sobre los receptores α es capaz de producir un efecto presor hasta 4 veces mayor que la adrenalina en el perro y el gato intactos.

Precauciones

No debe utilizarse en pacientes anestesiados con ciclopropano porque este anestésico sensibiliza al miocardio a las catecolaminas. Se debe evitar su empleo en animales preñados.

ISOPROTERENOL:

O también llamado isopropilnoradrenalina, isoprenalina. Este medicamento posee una acción estimulante de los receptores β , con efectos muy débiles sobre los receptores α . El isoproterenol aumenta el trabajo cardíaco al incrementar la frecuencia y la fuerza de la contracción del miocardio. Estimula en cierto grado al centro respiratorio y también genera broncodilatación muy marcada. Disminuye el tono y la motilidad del intestino y del útero. Puede además estimular el sistema nervioso central por medio de ansiedad y malestar. No se deba administrar por vía oral pues produce poco o ningún resultado. Sin embargo, se absorbe rápidamente por vía sublingual o en aerosol por vía respiratoria.

Se utiliza en el tratamiento del asma bronquial en aerosol al 1 %; alcanza su efecto máximo en 5 min. Para subsistir en una hora.

En el intestino hay receptores α y β , pero en ambos casos su activación causa relajación intestinal, por lo que la Adrenalina, Noradrenalina y el Isoproterenol provocan relajación y pérdida de la motilidad intestinal.

Simpaticomiméticos de acción mixta**EFEDRINA:**

Se obtiene de plantas de la especie *efedra*, de donde se deriva su nombre.

Mecanismo de acción

Es de acción mixta ya que estimula los receptores α y β del sistema simpático suprarrenal además de inhibir ligeramente la destrucción de la adrenalina. Por ello se clasifica como parasimpaticomimético de acción mixta.

Respuesta del organismo animal a la efedrina.

Sistema cardiovascular: Su similitud química con la adrenalina le concede capacidad de estimulación adrenérgica; sin embargo, la efedrina puede administrarse por vía oral sin perder su actividad farmacológica. Cuando se aplica por vía IV, produce aumento de la presión sanguínea no tan poderoso como el que genera la adrenalina, pero hasta 10 veces más prolongado.

Sistema nervioso central: La efedrina posee capacidad de estimular directamente al centro respiratorio, lo cual puede ser útil en algunas ocasiones para combatir depresiones respiratorias causadas por sobredosis de depresores nerviosos. La efedrina alcanza también a estimular el área sensorial de la corteza cerebral.

METOXAMINA:

Posee un efecto estimulante exclusivo sobre los receptores α y puede producir cierto grado de bloqueo de los receptores β . Reduce el trabajo cardíaco al disminuir la frecuencia cardíaca y constreñir los vasos sanguíneos periféricos. No posee efecto alguno sobre la musculatura respiratoria. Es útil en la terapéutica de la hipertensión que resulta durante la anestesia espinal y durante fallas circulatorias. La metoxamina no aumenta la irritabilidad del músculo cardíaco y puede emplearse en estados de anestesia producida por agentes volátiles. Se puede administrar por vía IV o IM. Se debe utilizar con precaución cuando existen hipertensión, enfermedad cardíaca o tirotoxicosis.

SALBUTAMOL Y TERBUTALINA:

Estimulan con más o menos selectividad a los receptores β_2 y se considera que su efecto en el corazón es menor que el de el Isoproterenol. Se puede administrar por vía oral. Su uso continuo puede producir efectos indeseables sobre el corazón.

- USOS FARMACOLÓGICOS DE LOS SIMPÁTICOMIMÉTICOS

Como vasoconstrictor: para prolongar la duración la anestesia local se emplea Adrenalina.

En la intoxicación por barbitúricos se emplean: Efedrina y Noradrenalina.

En emergencias cardiovasculares, como en el choque anafiláctico (para mantener la presión sanguínea): Adrenalina, Noradrenalina.

En el paro cardíaco: Adrenalina, Isoproterenol, Efedrina.

Como broncodilatador, sobre todo en casos de asma y choque anafiláctico y en la obstrucción pulmonar crónica en equinos: Adrenalina, Isoproterenol, Efedrina.

En la epistaxis se puede usar adrenalina en gasas empapadas o en aerosol. No deben usarse soluciones más concentradas, pues puede inducir necrosis.

- FARMACOS SIMPATICOLÍTICOS

Las sustancias de este tipo pueden actuar de manera presináptica o postsináptica, esto es, evitan la liberación de noradrenalina o actúan a nivel del órgano efector. En el primer caso, la inyección de una amina simpaticomimética sí produce efectos, mientras que en el segundo caso esto no ocurre. La acción en el órgano efector es de bloqueo de receptores α y β .

Fármacos que actúan a nivel posináptico como bloqueadores de receptores α - adrenérgicos

Estos bloqueadores inhiben las respuestas del músculo liso y de las glándulas exocrinas que están mediadas por receptores α . Sin embargo, estas sustancias no pueden bloquear la acción estimulante cardíaca de la adrenalina y noradrenalina ni la respuesta inhibitoria del músculo liso, así como tampoco bloquear la capacidad contráctil del músculo liso.

Efectos generales:

En el sistema cardiovascular: En los vasos sanguíneos, los bloqueadores α evitan la vaso constricción y por ende el aumento de la presión observada en casos de estimulación simpática o por administración exógena de aminas simpaticoactivas. La presión sanguínea no solo no aumenta, sino que disminuye, con lo cual se logra un efecto que se conoce como “efecto presor inverso de la adrenalina”. En el trabajo del corazón, estos bloqueadores no tienen un efecto marcado pues el miocardio tiene mayor proporción de receptores β .

En el músculo liso: La aplicación de bloqueadores α - adrenérgicos inhibe el tono del músculo radial del iris, con lo que se logra una dominancia del tono para simpático. Esto provoca cierto grado de contracción pupilar.

Efectos colaterales

Pérdida del tono vascular, hipotensión postural, taquicardia refleja. En seres humanos, hay dolor parecido al de la angina de pecho, arritmias, congestión nasal e inhibición de la eyaculación. Se presenta además miosis y náusea, dolor abdominal y diarrea debida al bloqueo del sistema nervioso simpático.

- ALCALOIDES DE LA ERGOTINA

Se utilizan poco como bloqueadores de receptores α - adrenérgicos, pero se usan frecuentemente por su capacidad para estimular el músculo liso del útero. En este caso la **ERGONOVINA** y la **METIL – ERGONOVINA** se utilizan para promover la expulsión del feto al final del parto, así como para ayudar a la salida de la placenta y los líquidos.

- IMIDAZOLES

Los más conocidos son la **FENTOLAMINA Y TOLAZOLINA**. Su duración de acción es de dos a cuatro horas, y su efecto es inmediato. Además la tolazolina actúa como relajante directo del músculo liso, por lo que se produce disminución de la presión sanguínea casi inmediata después de su administración para vía IV. Por acciones refleja y directa, estas dos sustancias causan taquicardia. Estimulan la secreción de las glándulas salivales, lacrimales, del aparato respiratorio y del páncreas.

- ALCALOIDES DEL CORNEZUELO DE CENTENO

Además de ser antagonistas de los receptores α , poseen capacidad vasoconstrictora poderosa, la cual oscurece la vasodilatación producida al bloquear los receptores α .

Efectos adversos: Pueden incrementar la presión sanguínea, producen vasoconstricción coronaria e insuficiencia vascular y hasta gangrena de las extremidades.

- ERGOTAMINA.

Indicaciones y usos: Origina su efecto vasoconstrictor en la pared vascular. Se puede administrar por vía subcutánea, IM o sublingual. **Efectos adversos:** Se contraíndica en caso de enfermedad coronaria, cerebral o de las arterias periféricas, y de preñez, hipertensión o disfunción hepática o renal. Produce estimulación del SNC seguido de signos de depresión. La estimulación inicial se manifiesta por débiles convulsiones clónicas, seguidas de letargo, fatiga con parálisis de los centros respiratorios. En el tubo GI aumenta la motilidad intestinal, pueden presentarse diarreas. En el útero aumenta el tono del miometrio, y la fuerza de sus contracciones rítmicas.

Bovinos: el tartrato se ha utilizado como oxitócico en dosis de 6mg/vaca para promover el trabajo de parto, o para la expulsión de placenta y loquios en el parto.

- **ERGOMETRINA** También se llama Ergonovina. Se usa para estimular la actividad uterina y es de efecto inmediato por vía IV. Dosis pequeñas de 0.1 a 0.4 mg. son útiles para evitar hemorragias uterinas después del parto o en abortos. Su efecto dura hasta 3 horas. No se debe utilizar en hembras gestantes antes del parto.

**Bloqueadores de receptores β - adrenérgicos**

Los efectos cardioestimulantes, vasodilatadores y broncodilatadores de la adrenalina y el isoproterenol son bloqueados con los antagonistas de receptores β -adrenérgicos. Estos bloqueadores β - adrenérgicos son altamente específicos por sus receptores β .

- **PROPANOLOL:** El propanolol es el antagonista típico de los receptores β y su efecto depende del tono del sistema nervioso simpático. Bloquea los receptores β_1 y β_2 .

Efectos farmacológicos:**En el corazón:**

Disminución de la frecuencia por inhibición del marcapasos y de otros focos auriculares.

Decremento de la fuerza de contracción

Efectos respiratorios

En individuos normales y asmáticos, este medicamento produce broncoconstricción. En estos últimos, tal efecto puede ser grave, por lo que si se requiere la acción de un bloqueador β , que sea selectivo para el corazón, la sustancia de elección es el practolol.

Usos clínicos

En arritmias cardíacas, como las producidas por anestésicos (cloroformo, ciclopropano y halotano). Este efecto se logra por bloqueo de receptores β y por su acción estabilizadora de membranas. En casos de hipertensión, la administración prolongada de propranolol reduce la presión sanguínea, pero no causa hipotensión postura.

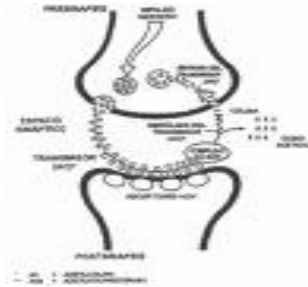
Efectos colaterales

- Insuficiencia cardíaca congestiva
- Hipotensión
- Broncoconstricción
- Alteraciones gastrointestinales como náusea, vómito y diarrea
- Mareos, cansancio y depresión

♦ **MEDICAMENTOS DE RELAJACIÓN MUSCULAR**

Introducción:

Los nervios se comunican entre sí y con otras células del cuerpo, como las musculares o las secretoras.

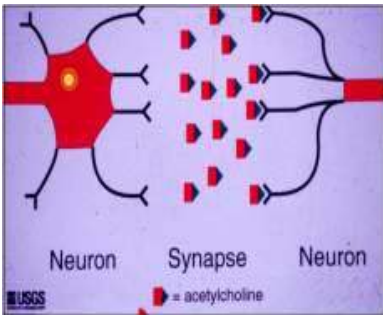


Esta comunicación se produce entre células a nivel de uniones especializadas llamadas **sinapsis**. La transmisión sináptica que se realiza entre las células puede ser eléctrica o química. En la sinapsis eléctrica, los flujos de corriente iónica entre las células pre y postsinápticas funcionan como el mediador para la transmisión. La sinapsis química que mejor se entiende a la fecha es la que se realiza entre una neurona motora y una célula muscular esquelética –la sinapsis neuromuscular.

Molécula molecular de la contracción neuromuscular



La neurona motora (neurona motora inferior α), se coloca en una aposición íntima con la célula muscular esquelética, en una unión especializada llamada sinapsis neuromuscular. Esta sinapsis presenta un lado presináptico (nervio), un espacio estrecho entre el nervio y el músculo (hendidura sináptica) y un lado postsináptico (músculo).



Funcionamiento normal de un nervio. El potencial de acción eléctrico (PAE) viaja a lo largo del axón de la célula nerviosa hacia las dendritas, y se convierte en un mensajero químico en la forma de un neurotransmisor: acetilcolina (ACh).

La ACh viaja a través del espacio intersináptico hacia la próxima célula o músculo (en la unión neuromuscular), se une a los receptores y excita la próxima célula. Si la próxima célula es un nervio, el PAE continúa, si se trata de un músculo, se produce una contracción.



La parte presináptica de la sinapsis está estructurada con la parte terminal de la neurona motora, cuyo axón se extiende desde el sistema nervioso central (SNC) hasta la célula muscular, para dar la señal de la concentración muscular. Esta parte sináptica transmisora terminal del axón contiene un gran número de vesículas sinápticas que incluyen la sustancia transmisora química en este caso la Acetilcolina. Estas vesículas están agregadas alrededor de una zona activa de la membrana presináptica, la cual se encuentra adyacente a los pliegues funcionales postsinápticos. Las membranas celulares presinápticas (nervio) y postsinápticas (músculo) se hayan separadas por un espacio estrecho, con una anchura de 20 a 30 μ m llamado hendidura sináptica. Esta hendidura contiene líquido extracelular y una lámina basal de fibras reticulares esponjosas. En base a que el neurotransmisor sólo se le encuentra en el lado presináptico del nervio en la sinapsis, la transmisión únicamente puede ir del nervio al músculo, pero no en dirección contraria.

Antecedentes

Además del conocimiento de los nativos sudamericanos sobre las propiedades del curare, la primera administración de curare a animales en condiciones de laboratorio fue hecha por Sir Benjamín Brody en 1811, quien posteriormente demostró que la respiración artificial mantenía vivo al animal. Después se aplicó en 1814 curare a un burro, manteniéndolo vivo por cuatro horas con respiración asistida por vía traqueal. El animal sobrevivió. En 1851, el gran fisiólogo, Claude Bernard, demostró que el efecto del curare era a nivel de la placa neuromuscular. En 1942 y 1943, se utilizó curare en dos cirugías en el ser humano, con resultados aceptables. En 1951 Pickett utilizó un preparado de curare en perros con respiración espontánea. Los resultados no fueron muy alentadores pues no se sabía de la liberación de histamina que inducía este preparado en perros. En 1952 ya se había logrado entender que los relajantes musculares no son analgésicos ni pueden inducir narcosis. El resultado es que siempre se deben utilizar en el animal inconsciente (y no para inmovilizar) y junto con un sistema de analgesia eficaz. Además nunca se deben administrar si no se dispone del equipo adecuado para ventilación asistida. **El uso de los relajantes musculares sin observar estas reglas es una muestra de barbarie.** Estos medicamentos reducen la espasticidad. Relajan o paralizan los músculos del esqueleto sin alterar la conciencia. Su principal aplicación es su asociación con los barbitúricos de acción corta.

Los antibióticos como los aminoglucósidos y *polimixinas*, pueden aumentar peligrosamente la relajación. El *metronidazol* altera la biotransformación de los relajantes musculares. Los *organofosforados* y otros *anticolinesterásicos* disminuyen o modifican el efecto de los relajantes. Hay diuréticos que inducen hipopotasemia, aumentando el efecto de los relajantes; hiperpotasemia e hipernatremia incrementan la acción. Medios con acidosis aumentan el efecto, y la alcalosis lo reduce.

- Clasificación de los relajantes musculares

Existen dos tipos de relajantes musculares:

- Despolarizantes
- No despolarizantes o competitivos

Los relajantes musculares reciben también el nombre de bloqueadores mioneurales. Estos fármacos interfieren en la transmisión en la unión neuromuscular, provocando relajación.

Indicaciones:

Los relajantes despolarizantes y no despolarizantes no deben administrarse juntos, debido a que sus efectos se antagonizan. En veterinaria pueden utilizarse para facilitar la intubación endotraqueal durante la anestesia, en la endoscopia y en cirugías ortopédicas de fracturas óseas; facilitan la respiración y en el caso de los equinos disminuyen el movimiento durante la inducción. Permiten utilizar dosis más bajas de anestésicos. Sin embargo, *sólo* deben usarse cuando se tienen condiciones de quirófano adecuadas, y *sólo* en animales anestesiados.

- FÁRMACOS DESPOLARIZANTES

Efectos característicos:

- Producen fasciculación muscular (Las fasciculaciones son pequeñas e involuntarias contracciones musculares, visibles bajo la piel y que no producen movimiento de miembros, debidas a descargas nerviosas espontáneas en grupos de fibras musculares esqueléticas)
- Su efecto se inicia súbitamente y rápido
- Su acción no se invierte con anticolinesterasas
- No reaccionan a otros estímulos

Mecanismo de acción

Los relajantes musculares despolarizantes tienen pequeñas moléculas flexibles (*leptocurares*) que se acoplan a los receptores de la placa motora y, como la ACh, inducen despolarización de la célula muscular. A diferencia de la ACh, el efecto no termina ahí, y el receptor se mantiene ocupado y el músculo despolarizado.

El fármaco se desplaza del receptor cuando los valores sanguíneos bajan (al ser biotransformado y excretado) y pasa a la sangre, donde se biotransforma por medio de hidrólisis mediante las colinesterasas plasmáticas. Los bloqueadores despolarizantes ocupan los receptores colinérgicos postsinápticos y por mecanismos todavía no aclarados, inducen una despolarización prolongada de la región de la placa terminal que impide que la membrana sináptica se repolarice completamente, con lo que las placas motoras terminales no responden a la acción normal de la ACh. La despolarización inicial causa espasmo muscular transitorio, que puede ser doloroso y es seguido de parálisis, la cual es rápida; la recuperación es espontánea. No se dispone de antagonistas para revertir la acción de los relajantes musculares despolarizantes. El único tratamiento en casos de sobredosis es la ventilación continuada con presión positiva hasta lograr la recuperación.

- **CLORHIDRATO DE SUXAMETONIO (SUCCINILCOLINA)**

Es un bloqueador neuromuscular despolarizante se encuentra en forma de polvo cristalino inodoro. El éster dicolinico del ácido succínico es hidrolizado por colinesterasa en colina y ácido succínico. Dado que la colinesterasa se sintetiza en el hígado, animales con daño hepático, caquéticos o debilitados reaccionan de manera más súbita.

Efectos adversos

Los agentes despolarizantes causan fasciculaciones musculares, que pueden llegar a ser dolorosas (por referencia a la experiencia en seres humanos) con daño muscular que se manifiesta como incremento de K^+ sérico y alteraciones consecuentes de la función cardíaca. La succinilcolina tiene muchas desventajas en el caballo. La hipertensión que induce puede originar la rotura de aneurismas mesentéricos y sesiones a nivel cerebral, así como arritmias cardíacas por la liberación de K^+ muscular, y si no se ha sedado o utilizado anestesia, se presenta estrés relacionado con mayor liberación de adrenalina y una disposición más clara a las arritmias. Produce una inducción violenta por lo tanto es mejor utilizar otros medicamentos. Con el equivalente a 3 ml se puede ver una contracción masiva del animal y su colapso, y se presentan fasciculaciones que en seres humanos se han interpretado como dolorosas. *No tiene efectos analgésicos*. Está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática grave, anemias crónicas, glaucoma, enfermedades pulmonares, renales, cardiovasculares y alteraciones metabólicas. Existen muchas alternativas en la farmacología moderna como para cometer un acto criminal con el uso exclusivo de succinilcolina en procedimientos dolorosos.

El uso de succinilcolina con halotano se ha relacionado con algunos casos de hipertermia maligna en el caballo, un síndrome letal que afecta tejidos contráctiles. La neostigmina aumenta el efecto de la succinilcolina. Los efectos de agentes como la succinilcolina son potenciados por algunos anestésicos halogenados inhalables como isofluorano y en condiciones de alcalosis respiratoria, hipotermia y por la presencia de iones Mg^{2+} (el sulfato de Mg^{2+} es relajante por sí solo). Sin embargo el halotano, la acidosis y los relajantes no despolarizantes antagonizan su efecto.

- **NO DESPOLARIZANTES O COMPETITIVOS**

Estos agentes son más numerosos que los anteriores.

Efectos característicos:

- No producen fasciculaciones musculares.
- Su efecto se inicia con lentitud
- Su acción es reversible con otras anticolinesterasas
- El músculo relajado puede aún reaccionar a otros estímulos

Mecanismo de acción

Los *PAQUICURARES* o agentes no despolarizantes tienen una molécula grande y rígida. A diferencia de los *LEPTOCURARES* no producen despolarización y al ocupar el receptor no permiten la acción de la ACh. Los fármacos de los que se dispone actualmente interaccionan con los receptores colinérgicos nicotínicos de las células del músculo esquelético y las hacen inaccesibles a la función transmisora de la ACh, causando de este modo *parálisis flácida*.

En general, los relajantes musculares no despolarizantes no se absorben desde el tracto intestinal y deben administrarse parenteralmente, por lo general por vía IV. Tras la administración IV de estos compuestos, el músculo esquelético se vuelve *totalmente flácido* y no responde al estímulo neuronal. El *metronidazol* altera la biotransformación de este tipo de relajantes musculares.

Desarrollo de la paralización

- Músculo del ojo
- Músculo de la cabeza
- M. del cuello
- M. de extremidades
- M. del tronco
- Diafragma y finalmente se interrumpe la respiración.

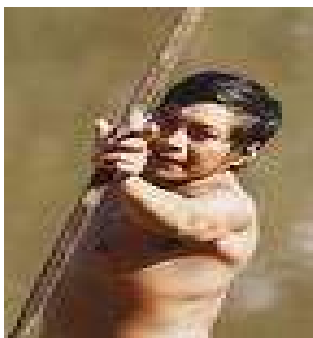
Si la ventilación está controlada no aparecen efectos adversos y se produce una recuperación total en sentido inverso, siendo el diafragma el primero en volver a funcionar.

Fármacos no despolarizantes

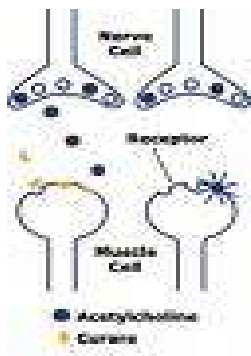


Son más numerosos que los anteriores. El *CURARE* es el compuesto progenitor derivado del árbol *Chondrodendron tomentosum* y aunque todavía se le puede usar en el ser humano, en el perro induce la liberación de histamina y causa cambios graves en la presión arterial durante la anestesia.

El Cloruro de Tubocurarina es el principio activo del curare, veneno usado por los indios de América del Sur para las puntas de las flechas.



Absorción: Se absorbe muy lentamente en el tubo GI, por lo que los riñones pueden excretar el veneno casi a la misma velocidad con que llega a la sangre. Así por ingestión no puede acumularse en los tejidos en cantidad suficiente para producir su acción característica y puede absorberse por una porción lesionada del tubo digestivo.



Acción: La Tubocurarina no es anestésica. No interfiere en la conducción a lo largo de los nervios y no impide la respuesta de los músculos a la estimulación directa. Obra en la placa motriz del músculo o unión mioneural e impide la respuesta de éste a la Ach. La acción de la Tubocurarina puede ser antagonizada por la Neostigmina. La Tubocurarina relaja primero los músculos del esqueleto inervados por los nervios craneales; de ahí que la incapacidad para mantener erguido el cuello sea el primer efecto que se observa ordinariamente. La Tubocurarina muestra ciertas acciones histamínicas, entre ellas la excesiva secreción salival y bronquial, hipotensión transitoria y en ocasiones urticaria y broncoespasmo.

- **GALLAMINA**

Se le encuentra como Tietrilyoduro de Gallamina. Fue el primer relajante muscular sintético y tiene un efecto atropínico a nivel postganglionar, induciendo taquicardia y quizá también tenga un efecto de bloqueo sobre receptores muscarínicos. No induce liberación de histamina en el perro y por tanto se ha usado en esta especie. En caballos los cambios cardiovasculares son muy graves y se prefieren otros medicamentos. La dosis para perros 1mg/kg peso, con un período de relajación de 30 min. No se recomienda repetir la dosis. **Efectos adversos:** La acción neta es un incremento de la presión arterial, que combinado con la taquicardia, induce notable aumento del sangrado.

- **BROMURO DE PANCURONIO**

Es un esteroide bicuaternario sin activada hormonal. Es relativamente barato y se le utiliza mucho en la anestesia de pequeñas especies. Treinta por ciento se metaboliza y se excreta por la orina. Aun sus metabolitos tienen efecto relajante. Su efecto es muy rápido; en dos a tres minutos se presenta la relajación después de una dosis de 0.06 mg/kg de peso por vía IV y su acción dura aproximadamente 30 minutos.

Efectos adversos: Induce liberación moderada de histamina de pocas consecuencias clínicas. Debe utilizarse con precaución en pacientes con daño renal y hasta cierto punto con daño hepático. Su efecto sobre el sistema cardiovascular es de tipo vagolítico, con incremento de la presión y el pulso, aunque menos que la gallamina. No debe administrarse a animales obesos. Los relajantes musculares deben administrarse con precaución en paciente con miastenia grave. Produce hipersalivación, debilidad muscular y depresión respiratoria.

No debe mezclarse en la misma jeringa con barbitúricos, debido a que se forman precipitados. Los siguientes fármacos aumentan la actividad de los bloqueadores neuromusculares: aminoglucósidos, lincomicina, clindamicina, bacitracina, sulfato de Mg, polimixinaB, enflurano, isoflurano y halotano.

- **BESILATO DE ATRACURIO**

Es un producto novedoso, altamente inestable que se destruye en el plasma, es el medicamento de elección para pacientes con insuficiencia de la función renal o hepática o ambas. Se administra a razón de 0.5 a 0.6 mg /kg con algún anestésico inhalado, típicamente Halotano, con el que se obtienen relajaciones musculares completas de hasta 40 a 45 minutos. Si se requiere dosificar, se recomiendan dosis de 0.2 mg/kg adicionales, con los que se obtendrán 17 a 20 min. más de relajación.

Efectos adversos: Induce liberación de histamina tanto en el perro como en el caballo, pero su efecto cardiovascular es mínimo. No tiene efectos analgésicos, sedantes o anestésicos. Otros efectos son hipotensión, vasodilatación, bradicardia, taquicardia, disnea, broncoespasmo y laringoespasmo, urticaria y dolor en el sitio de inyección.

- **BROMURO DE VECURONIO**

Es un derivado químico nuevo del pancuronio, pero farmacológicamente difiere de éste, por ejemplo, no se acumula, es más específico de la placa neuromuscular y su duración es más breve. Casi no se biotransforma y se elimina por vía biliar. Se puede dar a animales con insuficiencia renal. Su duración es más breve. No altera la actividad cardiovascular incluso a dosis altas y al parecer no libera histamina. Una dosis de 0.1 mg/kg tiene una duración aproximada de 20 min. y con halotano ésta es de 25 min.

- **CLORURO DE ALCURONIO**

Es un relajante muscular sintético derivado del alcaloide toxiferina del curare. Tiene una duración de acción muy prolongada en el perro, pero no libera histamina. Se excreta por el riñón, por lo que en pacientes insuficientes resulta muy peligroso su uso. Escasos informes de su uso.

- **METOCARBAMOL**

Es un relajante muscular que se encuentra en forma de polvo, es soluble en agua. Su mecanismo de acción no se conoce con exactitud, pero se cree que actúa a nivel central produciendo depresión y sedación. No actúa directamente en músculo estriado o fibras nerviosas.

Está indicado en perros, gatos y caballos para el tratamiento de inflamaciones agudas y traumatismos en el músculo esquelético; reduce los espasmos musculares. En bovinos para el tratamiento de la hiperactividad.

Efectos adversos: Se desconocen los efectos de su uso durante la gestación. No debe administrarse por vía SC y no debe extravasarse. Puede producir sedación, salivación, emesis, letargo, debilidad y ataxia en perros y gatos. No se recomienda administrarlo en animales de trabajo. No debe administrarse con depresores del SNC, debido a que el efecto se potencia.

- **ANTAGONISTAS DE LOS RELAJANTES MUSCULARES (ANTICOLINESTERÁSICOS)**

Los anticolinesterásicos inhiben la hidrólisis de la acetilcolina por las colinesterasas con lo que la acetilcolina se acumula, haciéndola más biodisponible para competir por los receptores en la placa neuromuscular y permitiendo que tenga un efecto prolongado. Los anticolinesterásicos revierten los efectos de los relajantes musculares no despolarizantes. Este tipo de fármacos se utiliza para antagonizar el bloqueo neuromuscular de los relajantes musculares y se recomiendan sólo cuando se está recobrando la actividad muscular determinada por la estimulación nerviosa. Signos clínicos como los movimientos diafragmáticos pueden usarse como indicativos del retorno de la actividad muscular.

Indicaciones y usos: Los fármacos de este grupo se utilizan principalmente para el diagnóstico confirmativo de la miastenia grave, la cual es una enfermedad congénita o adquirida. En la primera se debe a una deficiencia de la cantidad de receptores para acetilcolina en la membrana postsináptica. La forma adquirida se debe a un trastorno inmunitario de anticuerpos que actúan contra receptores nicotínicos en el músculo esquelético. Dicha enfermedad se caracteriza por una debilidad muscular que se exacerba con el ejercicio y disminuye con el descanso.

Efectos adversos: Pueden provocar salivación excesiva, bradicardia, vómito y diarrea.

Tratamiento de los efectos adversos: Para el tratamiento de estos efectos en cualquier especie se administra glucopirronio o atropina.

EDROFONIO

Se clasifica como antimiasténico y es un inhibidor de la colinesterasa de corta duración.

Indicaciones y dosis: Generalmente se utiliza sólo con fines diagnósticos (caso de miastenia grave) debido a que su efecto se inicia con rapidez y es en extremo breve, aunque puede ser útil para revertir el efecto de agentes *bloqueadores musculares no despolarizantes (pancuronio)* y para tratar el envenenamiento con *curare*.

No se debe dejar sin vigilancia y seguimiento estrecho la recuperación de los animales de un procedimiento anestésico, sobre todo si se usaron relajantes musculares.

Caballos: se prefiere sobre la *neostigmina*, dado que sus efectos muscarínicos son menores que los de ésta (que incluyen bradicardia, hipotensión, salivación, flatulencia, diarrea) y tiene una acción más rápida. La dosis es de 0.5-1mg/kg por vía IV lenta aplicado en no menos de 1 min. Si es necesario, se pueden dar dosis adicionales de 0.25 mg/kg.

Bovinos, ovinos y cerdos: 0.5-1mg/kg vía IV lenta y repetir a los 5 min. si es necesario.

Perros: la dosis de *edrofonio* es de 0.1-0.2 mg/kg.

Gatos: se mencionan dosis de 0.5 hasta 2.5 mg/kg.

Efectos adversos: Debido a su acción breve, los efectos son mínimos: sólo pueden llegar a ser adversos con sobredosis y en tal caso podrían consistir en reacciones colinérgicas como bradicardia, constricción pupilar, laringoespasma, constricción bronquial, náusea, vómito, diarrea y debilidad muscular. En casos de sobredosis se administra *atropina*.

NEOSTIGMINA

Es un bloqueador neuromuscular no despolarizante utilizado para el tratamiento de la miastenia grave.

Indicaciones y dosis: Perros: se puede utilizar a razón de 0.01-0.1mg/kg. Sin embargo la respuesta varía entre pacientes y aun en un mismo animal entre procedimientos quirúrgicos. Miastenia grave: 0.5mg/kg cada 8h. y se recude la dosis conforme a la evolución del paciente.

Gatos: la dosis es de 0.1m/kg y se repite a los 5 min. si es necesario.

Caballos: no debe utilizarse atropina para revertir los efectos de la neostigmina.

Cerdos y ovinos: 0.05 mg/kg IV y repetir a los 5 min. si es necesario.

- RELAJANTES DEL MUSCULO LISO

• FUMARATO DE AMINOPROPAZINA

Es un derivado de la fenotiazina que se encuentra en forma de polvo. Es soluble en agua, fotosensible y termolábil. Provoca la relajación de músculo liso y reduce las contracciones en el tubo GI y en los tejidos respiratorios.

Indicaciones y usos

Está indicado para reducir las contracciones de músculo liso, como las que se producen por problemas de urolitiasis. Se recomienda que los animales estén en ayuno.

Efectos adversos

No se recomienda la vía IV en animales con antecedentes de enfermedades cardíacas, renales o hepáticas. Es muy irritante y debe administrarse por la vía IM profunda y nunca por vía subcutánea.

No debe administrarse junto con organofosforados. Los fármacos depresores del SNC, como los barbitúricos, producen un efecto aditivo y profundizan la sedación. Los antiácidos y antidiarreicos, como caolín/pectina, disminuyen su absorción por vía oral. Si se administra adrenalina provoca vasodilatación e incremento de la frecuencia cardíaca.

III. BIBLIOGRAFIA

- ALFONSO PÉREZ, C. y PADRÓN N. M. 2004. Formas Farmacéuticas. Vías de administración. Fluidoterapia. Prescripción Facultativa. Guía. Universidad Central de Venezuela Escuela de Medicina “Luis Razetti” Departamento de Ciencias Fisiológicas Cátedra de Farmacología y Toxicología. Caracas, Ciudad Universitaria. 17p.
- CUNNINGHAM, J.G. DMV, PhD et al. 1996. Fisiología Veterinaria 2 ed. Interamericana McGraw Hill. México, 716p.
- DAYKIN, P.W. 1987. Farmacología y Terapéutica Veterinaria. Cía. Editorial Continental, S.A. de C.V., México, 903p.
- MEYER JONES, L. Ph D. 1973 Farmacología y Terapéutica Veterinarias. 1 ed. Editorial Pueblo y Educación. La Habana, 929p.
- MOZGOV, I.E. PhD. 1985. Farmacología 8 ed. Editorial Agropromizdat. Moscú, 416p.
- SAELZER, P.J. Dr. 2003. Curso “Tópicos Relevantes de Obstetricia Veterinaria” Universidad Nacional Agraria. Managua, Pp 41-42.
- SUMANO LÓPEZ, H. PhD y OCAMPO CAMBREROS, L. Msc. 2006. Farmacología Veterinaria 3 ed. Editorial Mc Graw Hill, México, 1082p.



Managua
km 12 ½ carretera Norte
Apartado No. 453
Tel.: 2331501 • 2331188
www.una.edu.ni