

Varinia Paredes V. MSc., Médico Veterinario



# UNIVERSIDAD NACIONAL AGRARIA

DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN EXTENSIÓN Y POSGRADO  
(DIEP)



## FARMACOLOGÍA VETERINARIA II



Varinia Paredes V. MSc., Médico Veterinario



# UNIVERSIDAD NACIONAL AGRARIA

DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN EXTENSIÓN Y POSGRADO  
(DIEP)



## FARMACOLOGÍA VETERINARIA II



N  
636.089  
P227 Paredes V., Varinia  
Farmacología Veterinaria II / Varinia  
Paredes V. – 1a ed. – Managua :  
UNA, 2010  
195 p.

ISBN : 978-99924-1-006-6

1. FARMACOLOGÍA VETERINARIA

® Todos los derechos reservados  
2010

© **Universidad Nacional Agraria**

Km 12 ½ Carretera Norte, Managua, Nicaragua

Teléfonos: 2233-1265 / 2233-1267 • Fax: 2233-1267 / 2263-2609

Varinia Paredes V. MSc., Médico Veterinario

Diseño e impresión: Editronic, S.A. • Telefax: 2222-5461

La UNA propicia la amplia diseminación de sus publicaciones impresas y electrónicas para que el público y la sociedad en general, obtenga de ella el máximo beneficio. Por tanto en la mayoría de los casos, los colegas que trabajan en docencia, investigación y desarrollo no deben sentirse limitados en el uso de los materiales de la UNA para fines académicos y no comerciales. Sin embargo, la UNA prohíbe la modificación parcial o total de este material y espera recibir los créditos merecidos por ellos.

Nota general: La mención de productos comerciales en este libro, no constituyen una garantía ni intento de promoción por parte de la UNA.

***La publicación de este libro es posible gracias al apoyo financiero del pueblo y Gobierno de Suecia, a través de la Agencia Sueca para el Desarrollo Internacional (ASDI).***

# PRESENTACIÓN

La Universidad Nacional Agraria (UNA), pone en manos de la comunidad educativa superior nicaragüense y en manos de la sociedad en general, el libro de texto Farmacología Veterinaria II cuya autoría corresponde a la médico veterinaria Varinia Paredes V. MSc., miembro del claustro de profesores de la Facultad de Ciencia Animal.

El documento está en correspondencia con las temáticas que se abordan en el Curso de Farmacología Veterinaria y fue elaborado con el propósito de colaborar con la preparación de los estudiantes de la Carrera de Medicina Veterinaria de la Universidad Nacional Agraria.

En el texto se enuncian fármacos de reciente incorporación y temas que conciernen a la terapéutica antimicrobiana, como los antibióticos, antisépticos y desinfectantes. También se nombra la farmacología de los sistemas digestivo, cardiovascular, tegumentario así como lo concerniente al equilibrio de líquidos, corticosteroides suprarrenales sintéticos, antihistamínicos y vitaminas.

La profesora Paredes ha sido una estudiosa de la farmacología veterinaria, la cual como toda ciencia, está en constante cambio y actualización. Es por eso que el contenido del presente texto es un material de consulta útil para los profesionales veterinarios, a quienes en su labor, les permitirá hacer uso racional de los fármacos.

Con la publicación de este texto, la Universidad Nacional Agraria está cumpliendo con su objetivo institucional de establecer los mecanismos para la vinculación entre la investigación, innovación, extensión y docencia de grado y posgrado, que tienen como propósito la formación integral de los estudiantes. El texto está a disposición de los estudiantes de grado y de postgrado, en las bibliotecas institucionales, pero también puede ser obtenido de forma electrónica a través de la página Web de la universidad ([www.una.edu.ni](http://www.una.edu.ni)), específicamente en la sección correspondiente al Centro Nacional de Documentación Agropecuaria (CENIDA). La publicación de este libro es posible gracias al apoyo decidido del pueblo y gobierno de Suecia quienes durante más de 25 años han contribuido al desarrollo de la Universidad Nacional Agraria, tanto en la formación del recurso humano que necesita la institución, así como en la generación y difusión del conocimiento generado por los académicos.

**Freddy Alemán**

Director de  
Investigación,  
Extensión y Posgrado

**UNA**

# ÍNDICE DE CONTENIDO

I.	QUIMIOTERAPIA DE LAS ENFERMEDADES MICROBIANAS .....	7
	1.1 Antimicrobianos .....	9
	1.2 Antimicóticos .....	61
II.	DESINFECCIÓN EN MEDICINA VETERINARIA .....	77
III.	FARMACOLOGÍA GASTROINTESTINAL .....	105
IV.	FÁRMACOS QUE ACTÚAN EN EL SISTEMA CARDIOVASCULAR .....	123
V.	MEDICAMENTOS QUE ACTÚAN SOBRE LA PIEL .....	139
VI.	FÁRMACOS QUE INFLUYEN EN EL EQUILIBRIO DE LÍQUIDOS Y ELECTROLITOS .....	147
VII.	CORTICOSTEROIDES SUPRARRENALES SINTÉTICOS .....	163
VIII.	ANTIISTAMÍNICOS .....	171
IX.	VITAMINAS .....	181
X.	BIBLIOGRAFÍA .....	195



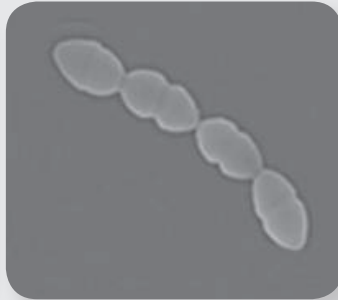
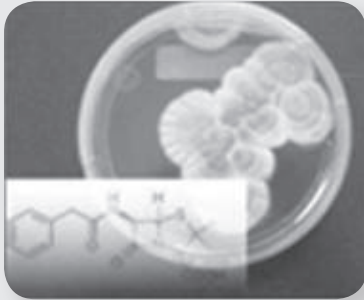
# I

## QUIMIOTERAPIA DE LAS ENFERMEDADES MICROBIANAS



# I

## QUIMIOTERAPIA DE LAS ENFERMEDADES MICROBIANAS



8

### 1.1 ANTIMICROBIANOS

- Aspectos generales
- Quimioterapia
- Definición
- Propiedades de un agente quimioterapéutico ideal
- Clasificación por mecanismo de acción
- Clasificación según su espectro antibacteriano
- Combinación de antibióticos
  
- SULFONAMIDAS
- ANTIBIÓTICOS B-LACTÁMICOS
- AMINOGLUCÓSIDOS Y AMINOCICLITOLES
- TETRACICLINAS
- MACRÓLIDOS Y LINCOSAMIDAS
- QUINOLONAS Y FLUOROQUINOLONAS

## 1.1 ANTIMICROBIANOS

### » Aspectos generales

La investigación en el campo de los antibióticos fue estimulada por el descubrimiento y uso de la penicilina, aunque ésta no fue la primera sustancia descubierta con fines antimicrobianos.

Ya Pasteur observó, en 1887, que el bacilo del carbunco se inhibía en presencia de contaminantes del aire. Después, observó que *Pseudomonas aeruginosa* antagonizaba al mismo *Bacillus anthracis* y de aquella bacteria se elaboró la pirocinasa, que tenía un efecto lítico sobre varias bacterias. Este fue, definitivamente, uno de los inicios de la quimioterapia.

### » Quimioterapia

Es el tratamiento de una enfermedad haciendo uso únicamente de productos químicos que tienen efectos antagonistas sobre los organismos causantes de la enfermedad. Esta acción se logra impidiendo los procesos metabólicos del organismo, por neutralización de las enzimas o por obstrucción en la formación de coenzimas, privando al organismo de la sustancia esencial para su vida normal.

### » Definición

Los antibióticos son sustancias producidas por varias especies de microorganismos (bacterias, hongos, actinomicetos) que suprimen el crecimiento de otros microorganismos y pueden incluso llegar a destruirlos. Los antibióticos son sustancias normalmente de bajo peso molecular producidas por seres vivos (antibióticos naturales) o modificadas artificialmente a partir de ellas (antibióticos semisintéticos), que a pequeñas concentraciones tienen efectos antimicrobianos (microbicidas o microbiostáticos), tras ser administrados por vía adecuada a un organismo receptor. La mayor parte de los antibióticos proceden del metabolismo secundario de microorganismos procariotas (actinomicetos, *Bacillus*, etc.) o eucariotas (hongos de los géneros *Penicillium*, *Cephalosporium*, etc.).

Se ha ido comprobando que muchas bacterias producen sustancias que a la vez actúan como antibacterianas. Sin embargo, la acción antibiótica no sólo se ha observado en bacterias. En 1929, Alexander Fleming advirtió que un moho contaminante causaba lisis en el cultivo de estafilococos. Aisló y cultivó al hongo, y comprobó que el caldo donde había crecido tenía las mismas propiedades antibacterianas, por lo cual la sustancia que tal organismo producía se podía considerar como el primer antibiótico identificado, al



que se llamó **penicilina**, en honor al género de hongos que la producían: *Penicillium*.

#### » Propiedades de un agente quimioterapéutico ideal

- El agente debe tener actividad antimicrobiana eficaz y selectiva y ha de ser **bactericida** más que **bacteriostático**.
- Que no produzca resistencia bacteriana.
- Su eficacia antimicrobiana no ha de ser reducida por los líquidos corporales, exudados, proteínas plasmáticas o enzimas proteolíticas.
- Eficaz por vía tópica, oral o parenteral.
- Especificidad de acción
- Ser de baja toxicidad
- Que no sea destruido por enzimas de los tejidos
- Que no se elimine rápidamente por vía renal
- Que sea de alta penetrabilidad
- Que se pueda producir en gran cantidad, sin ser costoso
- La excreción del medicamento en la orina en concentraciones bactericidas es de gran valor en las infecciones del aparato urinario.

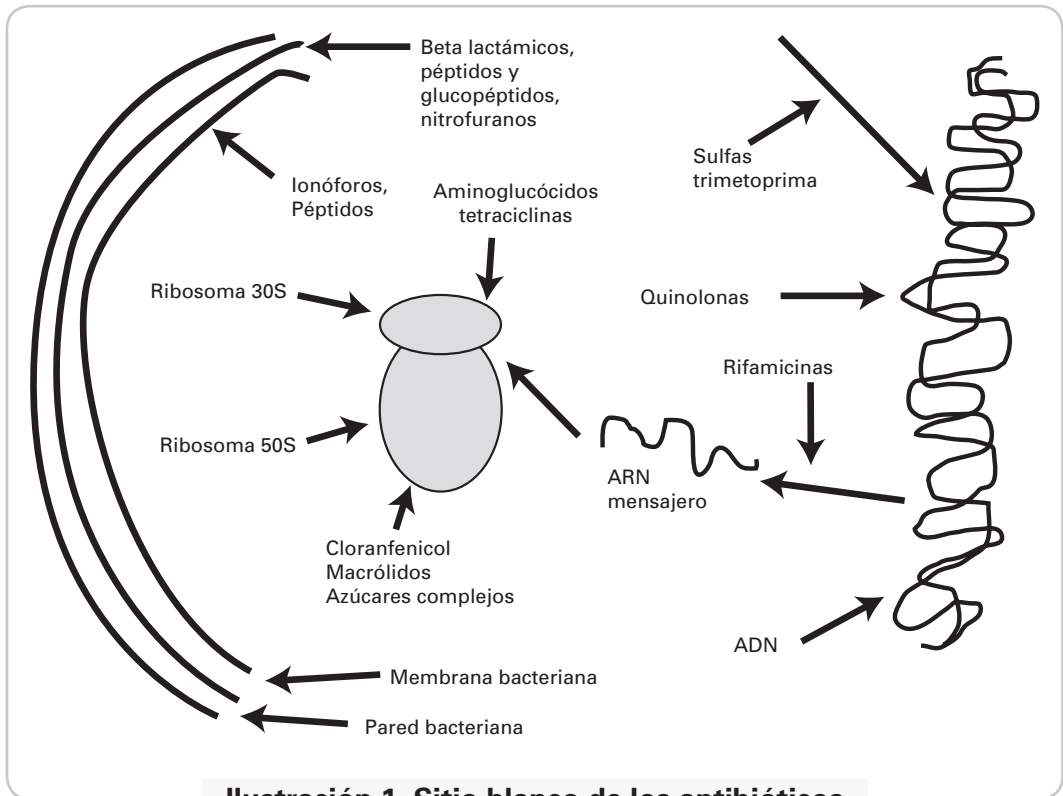
En el uso de los antibióticos bacteriostáticos se necesita un mecanismo activo de la propia inmunidad del organismo animal. Estos antimicrobianos impiden la multiplicación de los organismos patógenos, pero el sistema de inmunidad tiene que combatir y eliminar las bacterias, entonces es mejor que no se use un bacteriostático en un animal muy enfermo o con el sistema inmunológico deprimido. Por ejemplo en septicemia aguda.

#### » Clasificación por mecanismo de acción

\*Por esta clasificación se puede decir que un antimicrobial es **bacteriostático o bactericida**.\*

**Cuadro 1. Clasificación por mecanismo de acción**

Mecanismo de acción	Antibiótico
Inhiben la síntesis de la pared celular de la bacteria	Penicillinas, Cefalosporinas, Bacitracina
Afectan la permeabilidad de la membrana celular	Polimixinas, Nistatina, Anfoteracina B
Inhiben principalmente la síntesis proteínica al actuar en los ribosomas	Cloranfenicol tetraciclinas, macrólidos (eritromicina y oleandomicina) y aminoglucósidos (estreptomina y gentamicina)
Afectan el metabolismo de los ácidos nucleicos	Ácido nalidíxico, rifampicina, fluoroquinolonas, nitrofuranos
Antimetabolitos	Trimetroprim-sulfametoxazol y los nitrofuranos
Inhibidores de la topoisomerasas	Quinolonas, Fluoroquinolonas



**Ilustración 1. Sitio blanco de los antibióticos**

## » Clasificación según su espectro antibacteriano

- **Espectro amplio:** actúan sobre bacterias grampositivos y gramnegativos, hongos y rickettsias.
- **Espectro intermedio:** contra gran variedad de bacterias pero sin abarcar la mayor parte de los grampositivos y negativos a la vez.
- **Espectro reducido:** actúan sobre unos cuantos microorganismos grampositivos y gramnegativos.

Para que un antimicrobiano sea de valor práctico en el tratamiento de infecciones, debe ejercer sus efectos en los microorganismos invasores sin dañar a las células del huésped. El principal resultado de la actividad antimicrobiana es un retardo en la velocidad de multiplicación bacteriana. Casi siempre el compuesto requiere una intervención eficaz de los mecanismos de defensa del huésped, tanto humoral como celular.

## » Combinación de antibióticos

Un antibiótico se puede administrar junto con otro para varios fines:

- Para aumentar la acción quimioterapéutica
- Con objeto de incrementar el espectro antibacteriano
- Para disminuir la resistencia bacteriana
- Para reducir los efectos secundarios

Como puede haber antagonismo al utilizarse una combinación de antibióticos, se les separa para este fin en dos grupos:

1. Penicilina, estreptomina, bacitracina, que son de espectro reducido. Cuando se vinculan causan efectos de suma potencialización.
2. Tetraciclinas y sulfonamidas de amplio espectro. Son bacteriostáticos, y cuando se asocian entre sí se pueden obtener efectos aditivos.

La combinación del primer grupo con el segundo puede causar antagonismo, con muchas excepciones, por que es preferible utilizar siempre que se pueda un solo antibiótico, que sea el más eficaz en el problema a tratar. En caso de infecciones mixtas, se determina bacteriológicamente la conveniencia de la asociación.

Desgraciadamente, también son muchas las interacciones adversas, ya que la adición de un segundo medicamento puede resultar en:

1. Interacción de una sustancia con otra, retardando la absorción al competir por los sitios de unión en las proteínas plasmáticas, con trastorno del metabolismo o de la excreción.

2. Disminución de la eficacia antibacteriana (antagonismo) que se manifiesta por una disminución en la actividad inhibitoria o de la tasa bactericida inicial.

Los medicamentos que causan interferencia, como las tetraciclinas, inhiben la síntesis proteínica y antagonizan a los agentes bactericidas como las penicilinas, ya que participan inhibiendo la síntesis del mucopéptido de la pared celular. Esto ocurre porque al bloquearse la síntesis proteínica, no ocurre síntesis de dicho mucopéptido.

**Cuadro 2. Algunos sinergismos in vivo**

<b>Fármaco</b>	<b>Sinérgico con</b>
Fluoroquinolonas	B-Lactámicos y aminoglucósidos
Trimetoprim	Polimixinas (contra <i>Salmonella</i> sp.)
Penicilina	Tienamicina, ácido clavulánico
Carbenicilina	Gentamicina
Sulfonamidas	Trimetoprim, dimetoprim, ormetoprim, tetraciclina, novobiocina, neomicina, ácido acetilsalicílico (potencializador)
Espectomicina	Lincomicina
Nifuraldezona	Subsalicilato de Bismuto

**Cuadro 3. Algunos antagonismos posibles de fármacos in vivo**

<b>Fármaco</b>	<b>Incompatibles con</b>
Sulfonamidas	Penicilina
Penicilina	Cloranfenicol
Cloranfenicol	Sulfonamidas, hipoglucemiantes
Cefaloridina	Aminoglucósidos (nefrotoxicidad)
Eritromicina	Penicilina
Aminoglucósidos	Polimixina B (aumento bloqueo neuromuscular)
Tetraciclinas	Antiácidos, penicilinas, metoxifloranos (nefrotoxicidad)

**Cuadro 4. Propiedades generales de las principales familias de antimicrobianos y sus espectros**

ACTIVIDAD GENERAL ANTIMICROBIANA										
Familias	Mecanismo de acción	Gram	Gram	Anaerobios	Micoplasma	Clamidas	Rickettsias	Ruta de eliminación	Efectos adversos	Uso en animales de abasto
$\beta$ lactámicos	Inhiben síntesis y ensamble de la pared bacteriana	✓	+/-	✓				Riñón	Hipersensibilidad	Sí
Minoglucósidos	Inhiben la síntesis proteínica	+/-	✓		✓			Riñón	Nefrotóxicos	Prohibidos en EU/Canadá aceptado en LA
Tetraciclinas	Inhiben la síntesis proteínica	✓	✓	+/-	✓	✓	✓	Hígado y Riñón	Irritación interna con fórmulas de baja calidad por vía IM	Sí
Trimetoprim + Sulfonamidas	Inhiben la síntesis de DNA/RNA	✓	✓	✓	No	✓	No	Riñón	Queratoconjuntivitis seca	Sí
Fluoroquinolonas	Dañan el DNA	+/-	✓	Ninguna	✓	✓	✓	Riñón e hígado	Lesiones en cartilago	Prohibido
Cloranfenicol	Inhibe la síntesis proteínica	✓	✓	✓	+/-	✓	✓	Hígado	Anemia aplásica solo en seres humanos	Prohibido. Se usa tiafenicol y florfenicol
Macrólidos	Inhiben la síntesis proteica	✓	Campylobacter	✓	✓			Hígado	Irritación dolor	Sí. Infusión intramamaria en bovinos

## SULFONAMIDAS

### » Aspectos generales

Fueron los primeros agentes quimioterapéuticos eficaces que se emplearon en la prevención y cura de las infecciones bacterianas. Siguen siendo los compuestos antibacterianos más utilizados en la práctica veterinaria. Aunque Gelmo preparó la sulfonamida por primera vez en 1908, pasó un cuarto de siglo antes de que se utilizara contra infecciones bacterianas. Las sulfonamidas son derivados de la sulfanilamida. Todas tienen el mismo núcleo, al que se han añadido varios grupos funcionales al grupo amino o se han hecho varias sustituciones en el grupo amino. Estos cambios originan compuestos con distintas propiedades físicas, químicas, farmacológicas y antibacterianas. El efecto de las *sulfonamidas* es bacteriostático, son más eficaces en las primeras etapas de las infecciones agudas, cuando los gérmenes se están multiplicando rápidamente. Todas las sulfonamidas son ácidos débiles, y forman sales con las bases fuertes, esto es, son compuestos anfóteros, excepto la sulfaguanidina. Son poco solubles en el agua y en la orina; pero son algo más solubles en el suero.

Varias *sulfonamidas* se pueden adquirir en forma de sal sódica, estas sales son utilizadas para aplicación IV, aunque en el caso de la sulfaclorpiridacina sódica puede administrarse por vía oral.

Las sales sódicas de las siguientes sulfonamidas se utilizan comúnmente en la terapéutica veterinaria:

- SULFATIAZOL
- SULFAMETACINA
- SULFADIMETOXINA
- SULFADIACINA
- SULFACETAMIDA
- SULFAPIRIDINA
- SULFAGUANIDINA
- SULFAQUINOLAXINA
- SULFAETOXIPIRIDACINA
- SULFACLORPIRIDACINA (en aves y cerdos)

Las sales sódicas se convierten en las sulfonamidas correspondientes poco después de administrarlas al paciente.

### » Mecanismo de acción

Las sulfonamidas tienen actividad antimicrobiana variable contra microorganismos grampositivos y gramnegativos en general. Origina sólo un efecto bacteriostático y son los mecanismos de defensa celular y humoral del huésped, los que causan la erradicación final de la infección, aunque en el caso de las combinaciones de sulfonamidas con trimetoprim puede haber bacteriólisis.





El núcleo químico de las sulfonamidas es el ácido paraminosulfónico, análogo, químicamente al ácido paraminobenzoico (PABA), el cual es un factor de crecimiento imprescindible para el desarrollo de muchos tipos de bacterias patógenas. Las sulfonamidas reemplazan al PABA cuando se encuentran en mayor concentración. La sustitución provoca la detención del crecimiento bacteriano, y por lo tanto se detiene el desarrollo de la infección, lo que facilita la acción del sistema retículo-endotelial en su función fagocitaria. La penetración de las sulfonamidas en las bacterias ha quedado bien establecida por medio del microscopio de fluorescencia. Se sabe también que las sulfonamidas pueden inhibir las respiraciones aerobia y anaerobia de las bacterias.

#### » Microorganismos sensibles a las Sulfonamidas

Inhiben las bacterias grampositivas y gramnegativas, algunas *Clamidias*, *Nocardia* y *Actinomyces spp*, y algunos protozoos como coccidias y *Toxoplasma spp*. Las sulfonamidas más activas pueden actuar frente a varias especies de *Streptococcus*, *Salmonella*, *Pasteurella* e incluso *E. Coli*.

#### » Excreción

Las sulfonamidas se excretan principalmente por los riñones, aunque las que se absorben se eliminan poco por las heces. Se excretan en pequeñas cantidades en bilis, jugos pancreático, gástrico e intestinal, saliva y leche. Se ha informado sobre la excreción de sulfonamidas en el huevo (albúmina y yema) y en tejido comestible de pollos.

#### » Dosificación

La mayoría de las sulfonamidas se proporciona por vía oral; casi todos las sales sódicas son inocuas y de ordinario se aplican por vía IV a dosis de 71.3 mg/kg. La dosis intraperitoneal también es de 71.3 mg/mg.

El número de estados patológicos en que las sulfonamidas son terapéuticamente útiles y constituyen sustancias de primera elección ha aumentado notablemente con el desarrollo de las combinaciones de sulfonamidas con trimetoprim, que son más eficaces y útiles por el aumento gradual de la resistencia a muchos antibióticos.

#### » Efectos adversos

##### *Toxicidad aguda*

La incidencia de la toxicidad aguda en medicina veterinaria es consecuencia de la inyección IV de soluciones de cualquiera de las sulfonamidas sódicas, administradas con demasiada rapidez o en dosis excesivas. Los signos

típicos en bovinos son: ceguera transitoria, dificultad en el enfoque visual, midriasis, debilidad y temblores musculares, movimientos de cabeza de un lugar a otro.

Las dosis altas en perros estimulan al SNC y los síntomas son: carreras sin finalidad, parálisis espástica, convulsiones, depresión de los reflejos condicionados, ataxia, anorexia, diarrea, náusea y vómito.

### *Toxicidad crónica*

De las sulfonamidas que inicialmente se utilizaron en medicina veterinaria, la reacción tóxica más importante se presentaba a nivel renal por insuficiencia en la excreción, lo cual generalmente ocurría después de varios días de tratamiento. El principal problema era la obstrucción renal, que depende de:

1. Solubilidad de la sulfonamida
2. Volumen de orina
3. Cantidad de sulfonamida excretada
4. pH de la orina
5. Sensibilidad individual

Estos factores provocan cristalización de las sulfonamidas precipitadas, que pinchan y desgarran las células del aparato urinario y pueden llegar a ser suficientemente numerosos para formar cálculos que obstruyen los túbulos colectores, la pelvis renal o los uréteres. Esos efectos indeseables se pueden disminuir aumentando el consumo de agua.

### *Otros signos de toxicidad crónica son:*

1. Nefritis periférica y degeneración mielínica
2. Anomalías hematopoyéticas (agranulocitosis, leucopenia, anemia, trombocitopenia, reducción de la hemoglobina)
3. En aves, baja la postura y hay deformación del cascarón
4. Hipersensibilidad
5. Hiperplasia tiroidea
6. Reducción de la síntesis de vitamina K
7. Opacidad ocular en perros

Es evidente que todas estas desventajas limitaron el uso de las sulfonamidas sin embargo, la aparición de compuestos mejorados de lenta excreción y alta solubilidad ha hecho de estos efectos tóxicos un conocimiento histórico. Por añadidura, la corta duración de los tratamientos con las sulfonamidas



potencializadas con trimetoprim hace casi imposible la presentación de signos de toxicidad; como ventaja adicional, esta combinación reduce de manera notable los tiempos de espera después del tratamiento para la utilización comercial del huevo o las canales.

#### » Otras combinaciones

El trimetoprim (TMP) es una diaminopirimidina, un antagonista sintético del ácido fólico, de uso amplio en combinación con las sulfonamidas; es una base débil. El ortometoprim, es una diaminobenzilpirimidina parecida al trimetoprim y al aditoprim.

Por lo general, el trimetoprim es bacteriostático, de amplio espectro, aunque muy poco contra anaerobios, especie de *Mycoplasma* y de *Chlamydia*. En los seres humanos, se ha informado que el trimetoprim causa alteraciones gastrointestinales (náuseas, vómitos), prurito, depresión de la hematopoyesis. El ormetoprim tiene vida media mucho más prolongada en la mayoría de las especies que el trimetoprim. Debido a ello, se prefiere combinarlo con sulfonamidas de larga duración, como la sulfadimetoxina. En los rumiantes adultos, la mayoría de las diaminopirimidinas se degradan en forma sustancial por la microflora ruminal, por lo que la administración oral de las sulfonamidas potencializadas a rumiantes no es práctica, y además por lo siguiente:

1. Alta degradación de ciertos inhibidores de la dihidrofolato reductasa por la microflora (trimetoprim).
2. Supresión de la flora intestinal, lo que genera la aparición de superinfecciones o diarrea.

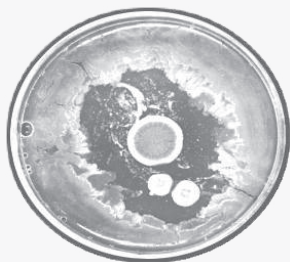
Trimetoprim, ormetoprim, aditoprim o baquiloprim se combinan con varias sulfonamidas (sulfadiacina, sulfametoaxol, sulfadoxina y sulfaclopiridacina), en una proporción promedio de 1:5: La combinación produce un efecto bactericida contra un amplio espectro de bacterias.

## ANTIBIÓTICOS $\beta$ -LACTÁMICOS

### PENICILINAS

Las Penicilinas son una familia de antibióticos  $\beta$ -lactámicos de uso extendido y habitual que comparten muchas características, como su estructura química, mecanismo de acción, propiedades farmacológicas, efectos clínicos. Se

#### Penicilinas y Cefalosporinas



**Ilustración 2.**  
**Penicillium notatum**

puede asegurar que uno de los grupos de antibióticos más generosos, desde el punto de vista de su eficacia y casi nula toxicidad es el de las *penicilinas*. Aunque el cultivo de donde se obtuvo esta sustancia inicialmente fue de *Penicillium notatum*, en la actualidad los cultivos en tanques de *Penicillium chrysogenum* irradiado hacen de la extracción de la penicilina un proceso fácil y productivo.

De las Penicilinas que se obtienen por el proceso anterior (*F, X, G, O, K.*), las únicas que resultaron clínicamente útiles son la **bencilpenicilina G o penicilina G (en forma de sal sódica, potásica, procaínica o benzatínica) y la fenoximetilpenicilina o penicilina V.**

Todas ellas tienen una molécula común en su estructura que es el ácido penicilámico ( $\beta$ -lactamatosolidina). Todos los antimicrobianos del grupo  $\beta$ -lactámico comparten una propiedad estructural y es la que posee un enlace  $\beta$ -lactámico pero además tienen un enlace  $\beta$ -lactámico parecido estructuralmente a la D-alanina que es un componente base importante en la composición de la célula. Todos los  $\beta$ -lactámicos actúan impidiendo el crecimiento de la pared celular bacteriana.

El aislamiento del núcleo básico de la penicilina, hecho que ocurrió en 1957 y que fue facilitado por las técnicas de cultivo de *P. Crysoyenum*, ha hecho posible la creación de compuestos con propiedades superiores a la penicilina G: las penicilinas biosintéticas y semisintéticas.

#### » Equivalencias «

- Una unidad internacional (UI) es la actividad de penicilina incluida en 0.6  $\mu$ g de la sal sódica, y por lo tanto 1 mg de dicha sal contendrá 1,667 UI de penicilina.
- 1 mg de la sal potásica contiene 1,595 UI.
- 1 mg de sal procaínica tiene un equivalente de 1,000 UI.
- Las penicilinas semisintéticas se estandarizan con base en su peso molecular. Las unidades se calculan en función de la capacidad inhibitoria sobre la proliferación de una cepa oficial de *Bacillus subtilis*.

Desde el punto de vista del desarrollo las Penicilinas se clasifican en 4 grupos:

- **Primera generación:** Penicilina G, Penicilina V, Feneticilina y las resistentes a las penicilinasas como Meticiclina, Nafciclina, Oxacilina, Dicloxacilina y Flucoxilina.



- **Segunda generación o de amplio espectro:** Ampicilina, Amoxicilina y Hetacilina.
- **Tercera generación o de amplio espectro mejorado:** Ticarcilina, Carbenicilina y Bacampicilina.
- **Cuarta generación o amidinopenicilinas:** Mezlociclinas, Piperacilina, Azlocilina.

### » Farmacodinámica «

#### » Mecanismo de acción

La pared de las bacterias está formada por cadenas poliméricas de peptidoglucanos compuestas de N-acetil-glucosamina y ácido acetilmurámico, unidas por puentes de pentaglicina, que dan la rigidez final a la pared. A estas unidades o bloques estructurales se les conoce como nucleótidos Park. La capa de peptidoglucano es mucho más gruesa en la pared celular de las bacterias grampositivas que en las gramnegativas, y esta pared está en constante recambio, a una tasa controlada por una enzima denominada autolisina, a su vez controlada por el ácido lipoteicoico desde el interior de la bacteria. Los enlaces entre nucleótidos Park se ven interrumpidos por las denominadas proteínas fijadoras de penicilinas (PFP), y a esta proteína están asociadas a enzimas responsables de la polimerización de los nucleótidos Park, **carboxipeptidasa y transpeptidasa**.

Las penicilinas alteran el desarrollo de la pared celular bacteriana al interferir con las enzimas transpeptidasas responsables de la formación de los puentes entre los filamentos del peptidoglucano. La penicilina impide la transpeptidación de la pared, se evita la unión polimérica de los nucleótidos de Park. La inhibición de la transpeptidación ocurre por el bloqueo de dos enzimas PFP: **la transpeptidasa y la carboxipeptidasa**. Cuando una penicilina reacciona con PFP e inhibe las proteínas de síntesis, se forma una pared celular defectuosa que origina un alargamiento anormal de las células, la formación de esferoblastos y lisis osmótica. El resultado de la interrupción en la regeneración de la pared y de la inhibición del ácido lipoteicoico, con la consecuente activación de enzimas autolíticas en la pared celular, es un desequilibrio de presiones que destruye a la bacteria. Al inhibirse dicho ácido, queda sin control la enzima autolisina o hidrolasa mureínica y la pared bacteriana se degrada sin media, por lo que el efecto de las penicilinas sobre las bacterias es considerado como bactericida, especialmente si se toma en cuenta que las bacterias sensibles llegan a tener una presión interna cinco a 15 atmósferas superior a la del medio que las contiene, con lo que las bacterias literalmente “estallan”.

De estos mecanismos de acción, se puede inferir por qué la penicilina actúa en bacterias en crecimiento con generación activa de pared bacteriana. Las penicilinas naturales son activas contra microorganismos grampositivos. Aunque todas las penicilinas actúan de igual manera, la capacidad que tienen algunas penicilinas semisintéticas (ampicilina) para generar efectos contra bacterias grampositivas y gramnegativas se debe a que se pueden difundir a través de las capas externas adicionales que tienen casi todas las bacterias gramnegativas, mientras que la capacidad de difusión de la penicilina G por esta capa es muy limitada.

### » Farmacocinética «

#### » Absorción

Las penicilinas naturales sólo se administran por vía parenteral. En solución acuosa se absorben rápidamente a partir de los lugares de inyección parenteral. La absorción se retrasa cuando las sales inorgánicas de penicilina están en suspensión en excipientes oleosos vegetales, o cuando las sales orgánicas de depósito poco solubles, como la penicilina G procaína y la penicilina G benzatínica, se administran por vía parenteral. Solamente algunas penicilinas son estables en medio ácido y pueden administrarse por vía oral en las dosis habituales. La absorción se produce en el tracto digestivo superior, pero el grado y tasa de absorción varían mucho entre las distintas penicilinas. La penicilina V debe administrarse en dosis orales elevadas. Las aminopenicilinas pueden administrarse por vía oral, aunque los alimentos reducen la absorción de la ampicilina. Las penicilinas naturales conservan su potencia en presencia de sangre, suero, pus y gran cantidad de bacterias.

Definitivamente, la vía oral no se recomienda para las penicilinas naturales, que son destruidas por el pH del estómago. Algunas penicilinas semisintéticas han salvado, este obstáculo con compuestos como la penicilina V, fenoxetilpenicilina, oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina, flucloxacilina, nafcilina, acidocilina, hetacilina, amoxicilina y ampicilina trihidratada.

#### » Distribución

Después de su absorción las penicilinas se distribuyen ampliamente por los líquidos y tejidos corporales. Si no existe inflamación, las *penicilinas* atraviesan en pequeñas cantidades la barrera hematoencefálica, pero esas cantidades aumentan en caso de inflamaciones meníngeas. Se distribuye en bajas concentraciones en los líquidos articulares, pleurales, pericárdicos y



oculares. En sangre, hígado, bilis, piel, semen e intestino se producen valores altos de penicilina. Las penicilinas naturales no atraviesan las barreras placentaria o intestinal.

La persistencia de penicilina en la leche es un problema de salud pública que hace necesario recomendar que se retire de la ordeña al ganado tratado, por lo menos durante una semana posterior a la última inyección de penicilina G procaínica, y de 15 a 20 días si fue benzatínica. La penicilina G también se absorbe por vía intrauterina, dando lugar a residuos detectables en leche por 12 horas como mínimo, en el caso de penicilinas cristalinas (sódica y potásica), y por 36 horas como mínimo si se aplicó penicilina G procaínica. Cuando esta leche se da a los becerros, se requerirán 24 h. de retiro del rastro para la eliminación de todo residuo de penicilina. La penicilina en la leche impide además su transformación en otros derivados; por ejemplo, por su acción inhibitoria sobre bacterias coagulantes de la leche, impide la elaboración de quesos.

#### » Excreción

Las penicilinas naturales se excretan en un porcentaje aproximado de 80% por vía renal y sin biotransformación. De este total, 20% se excreta por filtración glomerular y 80% mediante transporte tubular activo. La vía de excreción renal no es la única que siguen todas las penicilinas. Existen excepciones notables, como la ampicilina que tiende a acumularse en vesícula biliar y duodeno, por lo que se emplea para infecciones biliares y de las vías GI.

#### » Efectos adversos

Es importante señalar que existe la posibilidad de enfrentarse a una reacción alérgica con cualquier penicilina.

Produce tres tipos de reacciones:

- Alérgicas: dermatitis, urticaria, faringitis en el perro.
- Nerviosas: post administración IV e intrarraquídea produce temblores musculares y convulsiones.
- Locales: dolor muy fuerte en el punto donde se administra.
- Además de diarrea, edema generalizado hasta choques anafilácticos agudos de consecuencias fatales.

Por todo esto no está de más recomendar que se lleve a cabo una prueba de sensibilidad cutánea previa a la aplicación de medicamentos por vía parenteral y que se tenga en cuenta este problema al dosificar penicilinas por VO. Además de suspender el tratamiento, se recomienda la terapéutica

de mantenimiento correspondiente que incluye el uso de glucocorticoides, antihistamínicos, hidratación broncodilatadores, antidiarréicos etc. Se debe evitar la administración de penicilinas oleosas en caballos, por la posibilidad de prolongar las reacciones de hipersensibilidad.

#### » Interacciones

La actividad de las penicilinas puede verse afectada por diversos factores, p. ej., la presencia de metales pesados como cobre, mercurio, hierro, y zinc, los cuales alteran al anillo de tiazolidina de su molécula. También se puede considerar antagonistas de la penicilina los grupos alcohólicos y tiol. Por ello, la recomendación es que no se mezclen las penicilinas con ningún otro medicamento, y que se adopten medidas muy estrictas para seleccionar el diluyente. En el caso de agua para dilución, debe estar desionizada y estéril. Es importante recordar que la penicilina G y virtualmente todos los  $\beta$ -lactámicos se degradan rápidamente en cuanto entran en contacto con el agua. Cuando las penicilinas se administran VO, la presencia de alimento o de medicamentos antiácidos limita su absorción. Así,

- La neomicina bloquea la absorción de penicilinas por vía oral.
- La acción bacteriostática de antibióticos aminoglicósidos y cloranfenicol, eritromicina y tetraciclinas antagoniza el efecto de las penicilinas.
- El ácido acetilsalicílico, la indometacina y la fenilbutazona incrementan la concentración sérica de las penicilinas, debido a que las desplazan de sus sitios de unión a la proteína plasmática y a que compiten por su transportador activo a nivel renal.

### Penicilinas Naturales

Se obtienen a partir de los cultivos de *Penicillium chrysogenum*. Solo la penicilina G y V se utilizan clínicamente. La penicilina G se encuentra disponible en forma de las sales sódica, potásica, benzatínica y procaínica. La penicilina V se encuentra en forma de sal potásica.

En ninguna especie se utiliza la VO para las penicilinas G, ya que son destruidas por el pH del estómago y porque en los herbívoros alteran el metabolismo bacteriano.



**Ilustración 4.**  
**Penicillium chrysogenum**



**Aves:** Es poco común el uso de penicilina G, principalmente porque los microorganismos patógenos sensibles a este medicamento son pocos y de rara ocurrencia, además de que la vía parenteral exige mucha manipulación. No obstante, se le ha usado en casos de enteritis ulcerosa por *Clostridium colinum* o en la dermatitis necrótica del ala por *Staphylococcus sp.*

### Penicilinas Biosintéticas

#### Penicilina V

La penicilina V es una penicilina natural, mejor considerada dentro del grupo de las penicilinas biosintéticas, que se diferencian de las llamadas semisintéticas por el medio en que se produce el hongo que las produce. La penicilina V se produce a partir del *Penicillium chrysogenum* y se encuentra disponible comercialmente en forma de sales potásica, sódica o cálcica. Las tabletas y el polvo para preparar soluciones de uso oral se deben almacenar en lugares con temperatura entre 15-30° C, y la forma inyectable, después de reconstituirla, se debe almacenar a temperatura de 2-8° C, con lo que puede permanecer estable hasta por 14 días.

La administración por vía VO se utiliza principalmente en seres humanos, en pequeñas especies y en cerdos como premezclado.

### Penicilinas Semisintéticas resistentes a la $\beta$ -lactamasa

Las penicilinas semisintéticas resistentes a las  $\beta$ -lactamasas también se conocen con el nombre de isoxazolilpenicilinas. Son fármacos que al haberse modificado son más estables en medios ácidos, por lo que se pueden administrar vía VO. La administración por las vías IM, IV, intrauterina, intraarticular, intrapleural e intramamaria también es muy eficaz. En este grupo se encuentran: Oxacilina, Cloxacilina, Dicloxacilina, Meticilina, Flicloxacilina, Nafcilina, Acidocilina y Mecilinam. Atraviesan la barrera placentaria y se pueden encontrar en la glándula mamaria.

## Penicilinas de amplio espectro

### $\alpha$ -Carboxipenicilinas

También se les conoce como penicilinas antiseudomonas. Atacan anaerobios gramnegativos, microorganismos que no son atacados por las penicilinas naturales. Los fármacos de este grupo son: **Carbenicilina** que fue la primera carboxipenicilina con excelente actividad contra *Pseudomonas aeruginosas* y *Proteus sp.* Se encuentra disponible sólo para uso por vía IV.

**Piperacilina** es una ureidopenicilina antiseudomonas. Se considera de amplio espectro, el cual se debe a su mecanismo de acción y a que penetra con facilidad en bacterias gramnegativas. Es susceptible a las  $\beta$ -lactamasas estafilocócicas.

### Aminopenicilinas

Algunas sales de las aminopenicilinas (amoxicilina, ampicilina, hatacilina, bacampicilina, pivampicilina) son estables en medios ácidos incluyendo el del estómago. Una de las diferencias primarias entre amoxicilina y ampicilina es que la primera tiene mayor biodisponibilidad oral. Las aminopenicilinas se distribuyen amplia y rápidamente en la mayoría de los tejidos y líquidos, incluyendo cerebro y líquido sinovial, con excepción de ojo y próstata. La ampicilina se aplica por vía IM y por vía VO en monogástricos, tiende a acumularse en la vesícula biliar y el duodeno, por lo que se emplea para infecciones biliares y de las vías GI. La amoxicilina se encuentra disponible comercialmente en forma trihidratada para administración por VO, y de sal sódica para aplicación parenteral.

### Ampicilina

La ampicilina es una aminopenicilina semisintética. Como otras aminopenicilinas, tiene buena actividad contra microorganismos resistentes a otras penicilinas, entre losaos que se encuentran *E. coli*, *Klebsiella* y *Haemophilus sp.*, pero igual que las penicilinas naturales, es susceptible a la inactivación por lactamasas.

Cuando se combinan las penicilinas con otros fármacos, generalmente se inactivan debido a que son muy inestables, pero existen casos en que



se logran estabilizar y se forman compuestos de gran eficacia clínica; por ejemplo, la combinación de ampicilina con sulbactam o ácido clavulánico ha demostrado gran eficacia contra infecciones a nivel respiratorio, digestivo y en casos de mastitis por microorganismos gramnegativos y grampositivos, aun los resistentes a beta lactamasas.

### Interacciones

La combinación de ampicilina y gentamicina es una preparación de gran potencia y amplio espectro. Es incompatible con sulfato de amikacina, clorhidrato de clorpromazina, clorhidrato de dopamina, lactobionato de eritromicina, clorhidrato de hidralazina, succinato sódico de hidrocortisona, sulfato de kanamicina, clorhidrato de lincomicina, clorhidrato de Oxitetraciclina, polimixina B, bicarbonato de sodio y clorhidrato de Tetraciclina. En tubos para administración intramamaria se le aplica junto con cloxacilina.

### Amoxicilina

La amoxicilina es una aminopenicilina que se encuentra comercialmente disponible en forma trihidratada para administración por VO, y de sal sódica para aplicación parenteral. Su actividad es muy similar a la propia de la ampicilina, pero se absorbe mejor y la concentración sérica es mayor, así que las indicaciones son similares.

### Interacciones

*Proteus sp* y *Pseudomonas sp*. También son resistentes a la amoxicilina; sin embargo, la combinación de inhibidores de beta lactamasas (ácido clavulánico, sulbactam y tazobactam) con amoxicilina tiene alta eficacia antibacteriana, incluso contra los géneros mencionados como resistentes. La combinación de amoxicilina con sulbactam o ácido clavulánico es eficaz contra infecciones causadas por gramnegativos y grampositivos a nivel respiratorio y digestivo y en casos de mastitis (400-500 mg de amoxicilina + 100 mg de ácido clavulánico).

Existen preparaciones de gran potencia y amplio espectro de fármacos que eran considerados químicamente antagónicos. Tal es el caso de la mezcla de amoxicilina con gentamicina, con una interfase que evita su reacción (p. ej., inclusión en liposomas), de lo que resulta un excelente antimicrobiana una vez que se inyecta al organismo.

Cuadro 5. Espectro bacteriano de las penicilinas

Tipo	Espectro	Inactiva contra	Ejemplo
Penicilinas naturales	<p><b>Grampositivas:</b> <i>Staphylococcus sp.</i>, <i>Streptococcus sp.</i></p> <p><b>Grampositivas y gramnegativas:</b> <i>Corynebacterium sp.</i>, <i>Listeria monocytogenes</i>, <i>Pasteurella multocida</i>, <i>Haemophilus influenzae</i>, <i>Bacillus sp.</i>, <i>Actinomyces sp.</i></p> <p><b>Anaerobios grampositivos y gramnegativos:</b> <i>Fusobacterium sp.</i>, <i>Bacteroides sp.</i>, <i>Clostridium sp.</i></p> <p><b>Espiroquetas:</b> <i>Leptospira sp.</i> y <i>Borrelia sp.</i></p>	<i>Pseudomonas</i> y <i>Proteus sp.</i> , así como productoras de $\beta$ -lactamasas y enterobacterias	Penicilina G sódica, potásica, procainica, benzatínica y las biosintéticas como penicilina V.
Aminopenicilinas	Además <b>enterobacterias:</b> <i>E. Coli</i> , <i>Proteus mirabilis</i> y <i>Salmonella sp.</i>	<i>Pseudomonas sp.</i> , <i>Bacteroides fragilis</i> y <i>Staphylococcus sp.</i> , productores de $\beta$ -lactamasas	Amoxicilina, ampicilina, hatacilina, bacampicilina, pivampicilina
Penicilinas resistentes a $\beta$ -lactamasas	Bacterias productoras de $\beta$ -lactamasas resistentes a los grupos anteriores	---	Cloxacilina, dicloxacilina, metilicina, nafcilina y oxacilina
Penicilinas de amplio espectro	<p><b>Bacterias grampositivas y gramnegativas:</b> <i>E. Coli</i>, <i>Shigela sp.</i>, <i>Salmonella sp.</i>, <i>Proteus sp.</i>, <i>Pseudomonas sp.</i>, <i>Klebsiella sp.</i>, <i>Enterobacter sp.</i>, <i>Citrobacter sp.</i>, <i>Serratia sp.</i> y <i>Bacteroides fragilis</i></p>	---	Azlocilina, carbencilina, mezlocilina, piperacilina, ticarcilina

## CEFALOSPORINAS

### » Aspectos generales

Las verdaderas cefalosporinas se derivan del hongo *Cephalosporium acremonium* originalmente encontrado en los sistemas de drenaje de Cerdeña por Giuseppe Brotzu. Las propiedades físicas y químicas de las cefalosporinas son similares a las de las penicilinas, aunque son más estables frente a cambios de pH y temperatura. Las cefalosporinas son ácidos débiles derivados del ácido 7-aminocefalosporánico. Se usan en forma de base libre para administración oral si son estables en medio ácido, o como sales de sodio en solución acuosa para administración parenteral.

Las cefalosporinas también contienen un núcleo  $\beta$ -lactámico que es sensible a la hidrólisis por  $\beta$ -lactamasas o cefalosporinasas. Estas  $\beta$ -lactamasas pueden también atacar opcionalmente a las penicilinas. Las modificaciones del núcleo del ácido 7-aminocefalosporánico y las sustituciones en las cadenas laterales por medios semisintéticos hayan originado diferencias entre las cefalosporinas con respecto a sus espectros antibacterianos, sensibilidad a las  $\beta$ -lactamasas y farmacocinética.

Tanto por cronología de aparición como por sus características farmacológicas se dividen en tres generaciones:

- **Primera generación:** Cefaloridina y Cefacetilo (parenteral), Cefalotina y Cefazolina (IM-IV), Cefapirina (IM-IV-Intramamaria), Cefradina, Cefalexina y Cefadroxilo (solo VO), activas frente gérmenes grampositivos, con muy poca actividad contra gramnegativos. Son muy activas contra *Streptococcus  $\beta$ -hemolítico* y *bovis*, *Staphylococcus intermedius* y *S. aureus* (cefalosporinas de aplicación parenteral), algunas cepas de *E.coli*, especies de *Klebsiella*, *Actinobacillus*, *Pasteurella*. La mayoría de los anaerobios es muy sensible (a excepción de *Bacteroides fragilis*).
- **Segunda generación:** Cefamandol, Cefonida y Ceforanida (IM- IV) y Cefuroxima (Oral, IM – IV), la Cefoxitina, Cefotetán y Cefmetazol (del grupo de las cefamicinas, en sentido estricto no se consideran cefalosporinas) (IM – IV). Estos medicamentos tienen acción tanto grampositiva como gramnegativa. Además, la cefoxitina y el cefotetán tienen actividad contra *Bacteroides fragilis*. Además son relativamente resistentes a las  $\beta$ -lactamasas. No son eficaces contra enterococos. De esta generación, en medicina veterinaria sólo se han encontrado algunos usos para la cefoxitina.
- **Tercera generación:** Cefotaxima y Ceftriaxona (IM – IV), Moxalactam (mejor clasificado como un 1-oxa- $\beta$ -lactam; IM –IV), Cefoperazona (IM-IV), Ceftizoxima (IM-IV), Ceftazidima (IM-IV), Ceftiofur (IM) y Cefixima (oral). Su actividad contra grampositivos es igual que la de los fármacos de la primera generación, pero son muy potentes contra gramnegativos, incluyendo especies de *Salmonella* y *Proteus*, y generalmente sólo la Ceftazidima y la Cefoperazona son activas contra *Pseudomonas aeruginosa*. Sus buenos efectos terapéuticos contra microorganismos gramnegativos y aun grampositivos y su baja toxicidad, las han incorporado a la medicina veterinaria. El ejemplo más conocido es el del Ceftiofuro, cefalosporina que empezó a usarse en cerdos y vacas.
- **Cuarta generación:** Cefepima, Cefquinoma y Cefpiroma (parenteral); Son resistentes a cefalosporinas de tercera generación las  $\beta$ -lactamasas estafilococicas, enterobacterianas y seudomonales.

### » Farmacocinética «

Son pocas las cefalosporinas que se absorben por VO, y su absorción no es suficiente para casos graves como la septicemia. En estos casos el riego del tubo gastrointestinal se reduce de manera drástica. De hecho, tampoco se recomiendan las vías SC e IM, porque su absorción se hace lenta. Para casos de septicemia se recomienda la aplicación IV y de preferencia una cefalosporina de tercera generación, como cefotaxima y ceftriaxona. La absorción de las cefalosporinas disminuye con la administración conjunta de alimentos, aunque en el caso de la cefradina esto es poco evidente. Las cefalosporinas se distribuyen en la mayoría de los líquidos y tejidos, incluyendo hueso (sobre todo las de primera generación y cuando hay lesión, dados los cambios en el pH). Pueden encontrarse en tejido pleural, sinovial y pericárdico, y llegan a riñón y orina; si no hay obstrucción biliar, suelen estar presentes en la bilis. La mayoría de las cefalosporinas de primera y segunda generaciones tienen una pobre penetración a través de la barrera hematoencefálica, y llegan al SNC, humor acuoso y próstata en menor cantidad que a otros fluidos corporales. Su penetración a glándula mamaria después de la aplicación parenteral es variable, pero a menudo constituyen un gran recurso en el tratamiento de la mastitis, vía intramamaria o parenteral. Al parecer su eficacia no está relacionada con las concentraciones que logran en leche, pues muchas de ellas (de las tres generaciones) llegan hasta el epitelio y no difunden hacia la leche; por lo tanto, sus períodos de eliminación de la línea de ordeño son muy cortos.

#### » Mecanismo de acción

Es similar al de las penicilinas. Las cefalosporinas también pueden unirse a proteínas conjugantes de la penicilina localizadas bajo la pared celular y, por lo tanto, interferir con la acción de la transpeptidasa y otras enzimas de la pared celular. Como grupo, estos antibióticos son más estables y eficaces cuando el pH está entre 6 y 7.

#### » Efectos adversos

Pueden generar reacciones de hipersensibilidad en pacientes con antecedentes de alergia a los  $\beta$ -lactámicos. Estas reacciones son variables, pudiéndose presentar anafilaxia aguda, angiodema, agranulocitosis alérgica y fiebre. Por vía oral se puede generar anorexia, vómito y diarrea. Algunas cefalosporinas alteran la flora gastrointestinal y promueven la generación de superinfecciones, que se presentan con diarrea, particularmente en caballos, conejos y hámsters. Las cefalosporinas pueden alterar la microflora normal intestinal en conejos y roedores fermentadores de colon, particularmente



cuando se dan dosis elevadas. La aplicación IM suele ser dolorosa, excepto en el caso de la cefazolina. Las reacciones locales incluyen dolor, enrojecimiento e inflamación. Para los otros fármacos, se usa Lidocaína como parte de la formulación (la aplicación IV de un preparado con lidocaína puede inducir arritmias cardíacas graves). Se ha informado de tromboflebitis después de la aplicación IV pero no es frecuente.

Las cefalosporinas son nefrotóxicas, pero en mucho menor grado que los aminoglucósidos; en especial su efecto sólo es evidente cuando coexiste una lesión previa (en particular cefalotina) o cuando se combinan con otros agentes nefrotóxicos. Por ejemplo, puede presentarse nefrotoxicosis en pacientes con insuficiencia renal, dado que las cefalosporinas se eliminan por vía renal. Las dosis muy altas y el uso muy prolongado (meses, como se ha sugerido para el tratamiento de la pioderma en perros) puede inducir neurotoxicidad, neutropenia, agranulocitosis, trombocitopenia, hepatitis, nefritis intersticial y necrosis tubular. Estos fármacos deben usarse con cautela en animales con enfermedad renal. No se ha documentado teratogenia por el uso de cefalosporinas durante la preñez. Las cefalosporinas atraviesan la placenta, pero aún no se conocen los daños que pudieran causar en los fetos.

## AMINOGLUCÓSIDOS Y AMINOCICLITOLES

### » Aspectos Generales

Los aminoglucósidos (AG) se considera un grupo análogo de los Aminociclitoles (AC). Los aminoglucósidos y los aminociclitoles son químicamente estables en un amplio espectro de pH y temperatura. Los aminoglucósidos son una clase de antimicrobianos obtenidos a partir de *Streptomyces sp.*, *Micromonospora sp.* y *Bacillus sp.* Son antibióticos aminoazúcares policatiónicos de reacción básica que se ionizan en gran proporción en los líquidos corporales. Tanto los aminoglucósidos como los aminociclitoles forman complejos con la proteína de exudados; los iones bivalentes y la baja presión de oxígeno reducen su actividad. Estas propiedades explican por qué se obtienen mejores resultados terapéuticos con estos antibióticos al inicio de una infección, antes de que se modifiquen las condiciones microambientales del área afectada.

### » Mecanismo de acción

Este se ha explicado en función de la unión del antibiótico a una proteína receptora en la membrana bacteriana (P10 en el caso de la estreptomycin), facilitada por la electropositividad de los aminoglucósidos y aminociclitoles, y la electronegatividad de la superficie celular. El antibiótico entra a la bacteria por transporte activo, dependiente de oxígeno, relacionado con el

transporte de electrones y quinonas respiratorias y, al parecer, esto altera la permeabilidad de la membrana bacteriana, lo que explica el sinergismo que logran estos compuestos (aminoglucósidos) con muchos antibacterianos  $\beta$ -lactámicos. Dentro del citoplasma bacteriano, se unen a la unidad ribosomal 30S y en mucho menor proporción, a la 50 S y se origina una disgregación de polisomas en monosomas, lo cual provoca la síntesis desorganizada de péptidos. La combinación del efecto en la membrana y el de la síntesis proteínica induce bacteriólisis.

### » Farmacocinética «

#### Absorción

Los aminoglucósidos no se absorben del tubo gastrointestinal en condiciones habituales y, por tanto, por esta vía su eficacia antibacteriana se limita al lumen del tubo digestivo. En casos de infecciones por especies de *Salmonella* o bacterias invasivas, la bacteriemia se puede combatir mediante la aplicación parenteral de aminoglucósidos. La aplicación de aminoglucósidos por vía tópica en heridas, permite la absorción de estos compuestos y su uso por períodos prolongados puede generar toxicidad renal.

#### Distribución

Dada la ionización de los aminoglucósidos y los aminociclitoles, su difusión fuera del compartimiento sanguíneo, es limitada. En concentraciones terapéuticas, no llegan al líquido cefalorraquídeo o a tejidos respiratorios, aún en los casos de gentamicina y amikacina que tienen una mejor distribución. El volumen de distribución de los aminoglucósidos puede aumentar en animales con insuficiencia cardiaca congestiva o ascitis.

#### Biotransformación

Los antibióticos aminoglucósidos no se metabolizan en el organismo. Se eliminan inalterados en la orina por filtración glomerular, recuperándose en la orina del 80 al 90 % del fármaco administrado en las 24 h. siguientes a su administración IM. Las tasas de filtración glomerular difieren entre las especies y suelen ser menores en el neonato, lo que podría explicar la mayor sensibilidad a los aminoglucósidos de los potros y cachorros recién nacidos.

#### Excreción

La eliminación depende de las funciones cardiovascular y renal, edad, volumen de distribución, fiebre y otros factores.





### Efectos adversos

La ototoxicidad en cualquier especie animal, el bloqueo neuromuscular y la nefrotoxicidad son las reacciones adversas que se registran con mayor frecuencia; estos efectos pueden variar según el aminoglucósido y la dosis o intervalo utilizado, pero todos los integrantes del grupo son potencialmente tóxicos. Se ha dicho que la sordera inducida por aminoglucósidos es irreversible, pero no es así cuando se detecta temprano. En medicina veterinaria, la principal toxicidad de los aminoglucósidos es la nefrotoxicidad., puede originar insuficiencia renal por necrosis tubular aguda con lesión intersticial secundaria. Se presentan típicamente cilindruria, proteinuria y hematuria. En algunos pocos casos el daño renal es reversible y el tejido puede regenerarse. Como regla general, la administración de aminoglucósidos se debe suspender cuando existe evidencia de daño renal.

Los aminoglucósidos pueden causar ototoxicidad por afectar el octavo par craneano, que se manifiesta en forma de trastornos auditivos o vestibulares. La lesión vestibular causa nistagmo, falta de coordinación y pérdida del reflejo de enderezamiento. La lesión suele ser irreversible aunque puede producirse una adaptación fisiológica. El gato es especialmente sensible a los efectos tóxicos vestibulares.

### Interacciones

Con los antibióticos  $\beta$ -lactámicos los aminoglucósidos tienen un efecto sinérgico, aunque no necesariamente hay compatibilidad química. Puede ser patente un aumento de la nefrotoxicidad con la administración concomitante de aminoglucósidos y otros compuestos potencialmente nefrotóxicos, como polimixinas, tetraciclinas, anfotericina B, cefaloridina, agentes mercuriales, arsenicales, analgésicos salicilatos y no salicilatos y carbamazepina. La administración de aminoglucósidos junto con antiinflamatorios no esteroideos y diuréticos aumenta la probabilidad de producir toxicosis renal. La ototoxicidad por aminoglucósidos aumenta con la administración de compuestos que actúan sobre el asa de Henle, especialmente la furosemida. Los aminoglucósidos pueden agravar la depresión cardiovascular cuando se administran a animales anestesiados con halotano. Los efectos miorrelajantes son más evidentes aplicando el aminoglucósido por vía IV o de manera concurrente con otros fármacos que abatan el tono, como amitraz, ivermectinas y relajantes musculares. El efecto de agentes bloqueadores neuromusculares junto con aminoglucósidos puede incrementarse, particularmente durante la anestesia.

## AMINOGLUCÓSIDOS

### » Sulfato de estreptomina y Sulfato de dihidroestreptomina

La estreptomina es un potente antibiótico aislado del *Streptomyces griseus* por Waksman y colaboradores en 1943, fue el primer aminoglucósido introducido para la terapia antimicrobiana. La dihidroestreptomina se obtiene a partir de la reducción de estreptomina.

La estreptomina y dihidroestreptomina son agentes terapéuticos muy valiosos a causa de su efectividad sobre las bacterias gramnegativas. También aumentan la actividad de otros fármacos que son activos solamente sobre las bacterias grampositivas.

El método de elección para el tratamiento de las infecciones generales es la administración de estreptomina por vía IM. También puede usarse la inyección SC. La inyección IV de estreptomina o de dihidroestreptomina no se recomienda por la posibilidad de intoxicación aguda fatal, tromboflebitis y choque.

La administración oral de estreptomina o dihidroestreptomina es satisfactoria para el tratamiento de las infecciones entéricas, pero no para la terapéutica de las infecciones generales porque se absorbe poco. La aplicación tópica está contraindicada por su escasa absorción y por el riesgo de sensibilización y desarrollo de resistencias.

### » Espectro antibacteriano

La estreptomina es especialmente efectiva contra *Pasteurella*, *Brucella*, *Hemophilus*, *Salmonella*, *Klebsiella*, *Shigella* y *Mycobacterium*. Esencialmente la dihidroestreptomina es igual a la estreptomina en cuanto a su acción antibacteriana.

### » Resistencia

La introducción de nuevos aminoglucósidos ha desplazado el uso de la estreptomina debido a que rápidamente induce resistencia. Su uso en veterinaria debe ser limitado, ya que sigue siendo de gran utilidad como antifímico (contra tuberculosis) en seres humanos. Aunque se administró por vía VO durante algún tiempo, la rápida generación de resistencias hace poco recomendable esta vía en veterinaria.



**» Efectos adversos**

Los aminoglucósidos más tóxicos son estreptomicina y dihidroestreptomicina; la neomicina es probablemente la más tóxica. La estreptomicina es capaz de producir nefrotoxicosis, pero menor que la producida por otros aminoglucósidos. Puede generar parálisis flácida y paro respiratorio y aunque no se detecta clínicamente, sí induce ototoxicosis. Se recomienda utilizarla con precaución extrema en gatos, pues con dosis de 50mg/kg/ 8h-9028 días por vía IM les provoca pérdida irreversible de la audición. La dihidroestreptomicina es ligeramente menos nefrotóxica que otros aminoglucósidos, pero también se asocia con la producción de toxicosis auditiva.

**» Interacciones**

Desde el punto de vista químico, es incompatible con preparaciones de calcio, heparina, tilosina, nitrofurantoína, carbencilina y otros aminoglucósidos. No se recomienda administrarla con sulfas sódicas, barbitúricos, gluconato de  $\text{Ca}^{2+}$  o carbonato de  $\text{Na}^+$ . En una misma presentación suele encontrarse la combinación estreptomicina-dihidroestreptomicina. La estreptomicina puede provocar bloqueos neuromusculares en diversas especies, en particular cuando se administra luego de una dosis anestésica de pentobarbital.

**Gentamicina**

Se introdujo en 1960, se obtuvo a partir de *Micromonospora purpurea*. Es una mezcla de tres fracciones: gentamicina  $\text{C}_1$ , gentamicina  $\text{C}_2$  y gentamicina  $\text{C}_{1A}$ . El sulfato de gentamicina está disponible para uso parenteral y tópico; sin embargo, no se administra oralmente puesto que se absorbe muy escasa cantidad por el tracto GI.

La gentamicina es activa frente a *Enterobacter aerogenes*, *E. coli* y *Klebsiella pneumoniae*; especies de *Proteus*, *Pseudomonas aeruginosa*; algunas especies de *Serratia* y muchas especies de *Salmonella* y *Shigella*. No es activa contra bacterias anaerobias o en condiciones de anaerobiosis.

La gentamicina es efectiva para el tratamiento de infecciones oculares por *Pseudomonas aeruginosa*. Se ha usado una solución de sulfato de gentamicina para sumergir los huevos con el propósito de reducir las infecciones por *Mycoplasma*. La administración general de sulfato de gentamicina debe reservarse para infecciones agudas causadas por bacterias gramnegativas sensibles. La administración de gentamicina a los perros y gatos puede resultar efectiva en el tratamiento de infecciones urinarias, respiratorias, gastrointestinales, de la piel y de los tejidos blandos.

La gentamicina atraviesa la placenta y puede inducir alteración renal y ototoxicidad en el feto. Su uso en los animales en gestación está contraindicado. La gentamicina puede interactuar con numerosos fármacos por ejemplo puede producir parálisis neuromuscular y aumentar la acción de los fármacos bloqueantes neuromusculares, los anestésicos generales y las propiedades relajantes musculares del magnesio.

### Kanamicina

La kanamicina fue aislada en Japón en 1957 a partir del *Streptomyces kanamycetus*. Tiene una actividad antibacteriana contra *E.coli*, algunas cepas de *enterobacter*, *Klebsiella*, *Mycobacterium*, *Proteus SP.*, *Salmonella*, *Vibrio* y *Staphylococcus sp.* Algunos *E. coli* y *estafilococos* desarrollan rápidamente resistencia. La kanamicina se ha usado para el tratamiento de las conjuntivitis y queratoconjuntivitis purulentas en el perro y en el gato. Se usa por vía parenteral para el tratamiento de infecciones causadas por organismos sensibles; a pesar de que existen preparados para administrarse por VO, su uso por esta vía es cuestionable, pues selecciona rápidamente cepas resistentes, sobre todo en el caso de *Salmonella sp.* Se absorbe fácilmente del sitio de la inyección IM o SC. Aunque muestra un espectro muy amplio contra muchas bacterias gramnegativas, actualmente enfrenta el problema de la resistencia y tiene a caer en desuso.

El uso parenteral de la kanamicina puede causar alteración permanente de las porciones coclear y vestibular del octavo par craneal. Los mismo que otros antibióticos aminoglucósidos, la kanamicina tiene una acción de bloqueo neuromuscular que aumenta el efecto de los fármacos bloqueantes neuromusculares y de los anestésicos generales.

### Neomicina

La neomicina se introdujo al mercado pocos años después que la estreptomina. El sulfato de neomicina se obtuvo a partir de *Streptomyces fradiae*. La sal más común de la neomicina es el sulfato. En presencia de leche su actividad disminuye casi por completo, y cuando hay pus baja su eficacia. Tiene actividad contra gramnegativos y algunos grampositivos, incluyendo *Bacillus anthracis*, *Corynebacterium difteriae*, *Staphylococcus sp.* y *Streptococcus sp.* También actúa contra *Listeria sp.*, *Mycobacterium sp.* y *Borrelia sp.* sin embargo, su principal acción es contra gramnegativos, en especial *E. coli* y de manera secundaria *Klebsiella sp.*, *Proteus sp.*, *Pasteurella sp.*, *Shigella sp.*, *Salmonella sp.*, *Haemophilus sp.*, *Neisseria sp.*, y *Treponema hyodisenteriae*.

La resistencia a la neomicina se genera rápidamente, al igual que con todos los aminoglucósidos, pero si se administran por vía IM las dosis recomendadas, se logran en el suero concentraciones terapéuticas contra *S. aureus*, *El coli*, *Proteus sp.* y *Klebsiella sp.*

#### Efectos adversos

La neomicina es el aminoglucósido más tóxico, y produce fácilmente nefrotoxicosis y sordera. No se recomienda su aplicación por vías parenterales, salvo en casos excepcionales. Su uso es limitado, ya que es el aminoglucósido más polar y por ello es de peor distribución y mayor toxicidad renal; al parecer los potros y los cachorros son más sensibles.

Se requiere hacer un seguimiento cuidadoso al usar este antibiótico en equinos. El caballo es especialmente susceptible a los efectos de la neomicina, y pueden presentar toxicosis ótica, renal o ambas; la última es más común en los potros. Después de la administración por vía IM se puede desarrollar una miositis local. La sobredosis oral induce a un síndrome de mal absorción predispone a las superinfecciones por hongos, las cuales se manifiestan por diarreas de difícil tratamiento, particularmente en equinos.

#### Interacciones

La neomicina generalmente se combina con polimixina, bacitracina o ambas, con las que tiene un efecto sinérgico importante como antibacteriano tópico en cremas, colirios y tubos intramamarios contra *Proteus sp.*, *Pseudomonas sp.*, *Staphylococcus sp.* y *E coli*.

Para el secado de la glándula mamaria, se le usa combinada con nitrofurazona o con lincomicina. Para el tratamiento de mastitis se encuentra en combinación con Oxitetraciclina, oleandomicina, lincomicina y prednisolona. Puede encontrarse en combinación con caolín-pectina para el tratamiento de diarreas.

---

## AMINOCICLITOLES

---

Los Aminociclitolos son antibióticos estrechamente relacionados con los aminoglucósidos; la diferencia radica en que mientras que los aminoglucósidos contienen un aminoazúcar unido a un grupo glucósido, los aminociclitolos tiene un grupo amino unido a un anillo ciclitol. Los dos principales aminociclitolos son: apramicina y espectinomina.

### Apramicina

La apramicina es un aminociclitol derivado de la nebramicina, sustancia obtenida de *Streptomyces tenebrarius*. Su estructura química es similar a la de los aminoglucósidos pero con la diferencia de que no es afectada por las enzimas bacterianas que atacan a estos últimos. Cuando se administra en agua de bebida se recomienda revisar el sistema de conducción de agua y evitar la presencia de moho, ya que éste reduce la actividad de este fármaco. Los operarios deben utilizar lentes protectores, ropa especial y máscara cuando estén en contacto con la apramicina.

La apramicina es activa contra *Staphylococcus aureus* y muchos microorganismos gramnegativos, principalmente contra *E. coli* y algunas especies de salmonera que son resistentes a estreptomycin y neomicina. Aun a bajas concentraciones, la apramicina es más eficaz que kanamicina, estreptomycin, amikacina o gentamicina para inhibir la síntesis de proteínas bacterianas. No se debe mezclar con suplementos minerales u otros fármacos.

### Espectinomicina

La espectinomicina es un aminociclitol producido por *Streptomyces spectabilis*; la sal más utilizada es el clorhidrato pentahidratado de espectinomicina. Entre las bacterias sensibles, destacan por su importancia etiológica *E. coli*, *Clostridium prefringens* y *Actinomyces pyogenes* (antes *Corynebacterium pyogenes*).

#### Efectos adversos

En pavos una dosis de 90 mg/animal por vía SC favorece la presentación de ataxia y coma. Causa reacciones anafilácticas y bloqueos neuromusculares en dosis elevadas. En bovinos hay inflamación y cambios en la tonalidad del músculo en el sitio de administración. Algunos individuos que manejan la espectinomicina han desarrollado reacciones serias que afectan piel, uñas y ojos. Todos aquellos que hayan experimentado urticaria u otro tipo de reacción alérgica deben evitar entrar en contacto con este fármaco.

#### Interacciones

Cuando se le combina con lincomicina o clindamicina presenta actividad potenciada contra *Mycoplasma sp.* y menor tendencia a la resistencia bacteriana. La mezcla de lincomicina-espectinomicina se usa en:



- En el control de *E. coli* en aves 200-400 ppm
- En becerros para control de brotes por *Salmonella dublín* SC
- En bovinos para tratamiento de la neuma artritis por *Mycoplasma bovis*
- No se recomienda utilizarla en becerros, terneros y vaquillas de menos de 20 meses de edad ni en vacas gestantes.

## TETRACICLINAS

Las Tetraciclinas son un grupo de antibióticos descubiertos a finales de la década de 1940, producidos por los actinomicetos *Streptomyces sp.* El género *Streptomyces*, es una rica fuente de antibióticos aplicables al control de las enfermedades bacterianas en las especies animales y en el hombre. Se han formulado numerosas sales en forma semisintética (doxiciclina y minociclina) o por cultivo natural (clortetraciclina (aeuromicina)), oxitetraciclina (terramicina) y tetraciclina (aeromicina). El nombre genérico de Tetraciclina se usa para describir el grupo, además de un compuesto específico. Las tetraciclinas se producen por procesos de fermentación o por transformaciones químicas de los compuestos naturales. Las tetraciclinas son compuestos anfóteros y forman sales con los ácidos o las bases. Las tetraciclinas son compuestos derivados del anillo policíclico naftacenocarboxamida.

### » Espectro antibacteriano

Son antibióticos de amplio espectro porque tienen una gama amplia de actividad antibacteriana. Las bacterias más sensibles son: *estreptococo β-hemolítico*, *estreptococo no hemolítico*, *neumococos*, *gonococos*, *clostridios*, *Brucella*, *Hemophilus influenza* y *Hemophilus pertusis*. Moderadamente sensibles: *E. coli*, *Pasteurella*, *Salmonella* y *Bacillus anthracis*. Además, las tetraciclinas pueden actuar contra algunos agentes patógenos no afectados por otros antibióticos (por ejemplo las *rickettsias*, algunos de los virus grandes pertenecientes al grupo de la psitacosis en los animales y al grupo del linfogranuloma venéreo en el hombre). También tiene actividad contra los micoplasmas, espiroquetas y actinomicetos. A dosis altas se ha observado alguna actividad contra protozoos. Las Tetraciclinas son relativamente potentes contra la mayoría de las bacterias grampositivas, pero son menos activas contra organismos gramnegativos.

**Cuadro 6. Características principales de las tetraciclinas**

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

**» Farmacocinética «****Absorción**

Tras la administración de la dosis oral habitual, las tetraciclinas se absorben principalmente en el intestino delgado superior. La absorción desde el tracto GI puede verse afectada por el bicarbonato sódico, hidróxido de aluminio, hidróxido de magnesio, hierro sales de calcio, leche y productos lácteos. Las tetraciclinas no deben administrarse por vía oral en dosis terapéuticas a los rumiantes: se absorben mal y pueden reducir sustancialmente la actividad de la flora ruminal. Las tetraciclinas pueden provocar necrosis tisular en los lugares de inyección, donde los residuos pueden permanecer durante varias semanas. Las tetraciclinas también pueden absorberse desde el útero y la ubre, aunque las concentraciones plasmáticas alcanzadas son bajas.

**Distribución**

Las tetraciclinas se distribuyen rápida y extensamente en el organismo especialmente tras su administración parenteral. Penetran en casi todos los tejidos y líquidos corporales; se encuentran concentraciones elevadas en riñones, hígado, bilis, pulmones, bazo y huesos. Se detectan concentraciones menores en los líquidos seroso, sinovial; LCR, prostático y humor vítreo.



Las tetraciclinas más liposolubles, la doxiciclina y la minociclina, penetran fácilmente en los tejidos y a través de la barrera hematoencefálica. También están presentes en la saliva y las lágrimas. Debido a su tendencia a quelar iones calcio, a excepción de la doxiciclina, estos antibióticos se depositan irreversiblemente en los huesos, dentina y esmalte dental que todavía no han salido en los animales jóvenes, o incluso en el feto si se produce paso transplacentario. El fármaco que se une de esta forma es farmacológicamente inactivo. Debido a esta propiedad, pueden servir como marcadores del hueso en desarrollo o del tejido óseo en proliferación.

### Biotransformación

En la mayoría de los animales domésticos, la biotransformación de las tetraciclinas parece ser limitada, y normalmente se excreta un tercio de la dosis administrada sin transformar.

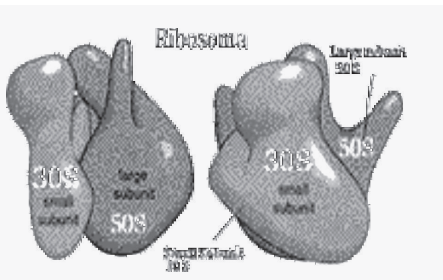
### Excreción

Las tetraciclinas se excretan a través de los riñones por filtración glomerular, y en el tracto digestivo por eliminación biliar y directamente. En general se recupera en orina entre el 50 y el 80 % de a dosis administrada. La eliminación intestinal (biliar) es siempre significativa, generalmente ~10 -20 %, incluso tras administración parenteral; en el caso de la doxiciclina y sus metabolitos, ésta es la principal vía de excreción.

Las tetraciclinas también se eliminan en la leche; se alcanzan concentraciones máximas a las 6 h. de la administración parenteral, y se detectan pequeñas cantidades hasta 48 después.

### Mecanismo de acción

No se ha determinado el lugar exacto implicado en la actividad antimicrobiana de las tetraciclinas, pero estos antibióticos se unen de forma reversible a los



ribosomas de 30 s bacterianos e inhiben las síntesis proteica, posiblemente a través de varios mecanismos. Las tetraciclinas inhiben el metabolismo celular bacteriano.

Al bloquear la unión del RNA aminoacil transportador, interfieren en la síntesis proteínica.

Las tetraciclinas generalmente son bacteriostáticas, y para que sean eficaces resulta esencial la respuesta del sistema inmunitario del huésped. En

concentraciones elevadas, como las que pueden alcanzarse en la orina, estos compuestos resultan bactericidas, ya que los microorganismos parecen perder la integridad funcional de su membrana citoplásmica. Las tetraciclinas son más eficaces frente a microorganismos en fase de multiplicación y tienen a ser más activas con un pH entre 6 y 6,5.

#### Indicaciones terapéuticas

Las tetraciclinas se usan para tratar infecciones sistémicas y locales. Entre las infecciones sistémicas están las bronconeumonías, las enteritis bacterianas, las infecciones urinarias, las metritis, las mastitis, las prostatitis y el piodermatitis. Entre las enfermedades específicas están la queratoconjuntivitis infecciosa en ganado bovino (conjuntivitis), clamidiosis, hidropericardio, anaplasmosis, actinomycosis, actino-bacilosis, nocardiosis, ehrlichiosis (especialmente doxiciclina).

#### Efectos adversos

En general se considera que las tetraciclinas poseen un buen margen de seguridad. Sin embargo, cuando se administran por vía IM son muy irritantes. Algunos perros sólo presentan vómito. En herbívoros, la administración IV repetida puede provocar que las tetraciclinas se excreten en grandes cantidades por bilis y ocasionan trastornos digestivos, falta de apetito y a veces diarrea al alterar la fermentación bacteriana. Hay irritación moderada de la mucosa GI. Las complicaciones más graves se deben a que estos antimicrobianos afectan la flora microbiana benéfica en el intestino y así favorecen la proliferación de microorganismos patógenos resistentes, como *Candida albicans*. En caballos tratados con tetraciclinas puede aparecer diarrea grave e incluso mortal, especialmente si se encuentran muy enfermos o sometidos a mucho estrés.

La eliminación de la flora intestinal en los animales monogástricos reduce la síntesis y disponibilidad de las vitaminas del grupo B y de la vitamina K a partir del intestino grueso.

Las tetraciclinas quelan el calcio en dientes y huesos, y por lo tanto se incorporan a estas estructuras e inhiben la calcificación y originan una coloración primero amarillenta y luego parda. En concentraciones muy elevadas alteran el proceso de cicatrización en los huesos fracturados. La inyección IV rápida de una tetraciclina puede causar hipotensión y colapso vascular súbito. Las tetraciclinas también son potencialmente nefrotóxicas y están contraindicadas, excepto la doxiciclina, en presencia de insuficiencia renal.





**Ilustración 5. Producto de la administración de Tetraciclina se producen malformaciones dentarias durante la osteogénesis y odontogénesis. Se ha observado además, decoloración de los dientes e hiperplasia del esmalte.**

### Interacciones

Las tetraciclinas son incompatibles con Mg, Al, Fe y antiácidos cuya base es el calcio. Los iones bivalentes disminuyen su biodisponibilidad sistémica. Se recomienda usar acidificantes en el alimento para promover la absorción de Oxitetraciclina o clortetraciclina. Este es mucho menos marcado con la doxiciclina.

Las tetraciclinas son compatibles farmacodinámicamente con sulfonamidas, tilisina y tiamulina. Su mecanismo de acción es incompatible con las penicilinas y cefalosporinas y compite con el cloranfenicol por los mismos sitios de acción, por lo que estas combinaciones disminuyen el efecto de los antimicrobianos mencionados.

### Tetraciclina (aeromicina)

La Tetraciclina propiamente dicha o aeromicina es un antimicrobiano que apareció en el ámbito clínico en 1952. Es una Tetraciclina semisintética de corta duración que se obtiene de *Streptomyces sp.*

La utilidad clínica de la Tetraciclina depende de su concentración en los tejidos afectados. En el tratamiento de la conjuntivitis se utiliza una pomada oftálmica de Tetraciclina al 0.1%.

### Efectos adversos

La Tetraciclina se administra a veces por vía IV; por las vías IM o Sc es muy irritante y puede causar edema e inflamación en el lugar de la inyección. Ha provocado choque anafiláctico en algunos perros.

Cuando se administra por vía IV en bovinos puede provocar colapso vascular, que se previene administrando previamente borogluconato de calcio.

### Interacciones

La combinación de Tetraciclina con niacinamida es de utilidad para el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias de la piel. Junto con metoxiflurano produce nefrotoxicosis y posteriormente insuficiencia renal grave en perros.

## Clortetraciclina (aureomicina)

La clortetraciclina fue la primera Tetraciclina descubierta e introducida a la práctica clínica hacia 1948. Es producida por *Streptomyces aureofaciens*. Además del mecanismo de acción común para todas las tetraciclinas, se menciona que la clortetraciclina, en dosis útiles para bloquear la proliferación bacteriana, reduce la conversión de glutamato a proteína celular, y en dosis más altas evita su acumulación. Parece ser que impide la adhesión de algunas enterobacterias al epitelio GI, previniendo así algunas enfermedades, incluso producidas por bacterias resistentes.

### Efectos adversos

La clortetraciclina es excesivamente irritante por vía IM. No se han diseñado preparados para aplicación parenteral.

### Interacciones

Para ampliar su espectro se ha combinado con penicilina G (*feed-grade*), también con tiamulina o tilosina, amporlio, buquinolato, robenidina, monensina y decoquinato.

## Oxitetraciclina (terramicina)

La Oxitetraciclina, también denominada terramicina, se obtiene a partir de *Streptomyces rimosus*. Es una de las tetraciclinas más utilizadas en la terapéutica veterinaria. Existen las formas de sal dihidratada, clorhidrato y sal disódica dihidratada. Se encuentra en dos presentaciones:



- a) De larga acción: con la que se obtiene valores sanguíneos terapéuticos durante 120 h cuando está al 20%.
- b) De acción intermedia: que produce valores terapéuticos por alrededor de 78 h en dilución al 10%.

En solución acuosa neta, la oxitetraciclina pierde la mayor parte de su actividad en tres o cuatro días.

### Indicaciones

La utilidad clínica de la Oxitetraciclina depende de su concentración en el tejido afectado. Para infecciones uterinas se puede administrar por vía IV lenta, mastitis conforme, útil contra actinomicosis, actinobacilosis y queratoconjuntivitis. Se ha utilizado en el tratamiento de dermatofitos y anaplasmosis. En perros es útil en el tratamiento de leptospirosis y erliquiosis.

### Efectos adversos

Con dosis de 130 mg/kg por vía IV en perros se puede inducir nefrotoxicosis aguda, a menudo irreversible. También se ha informado de choque anafiláctico por la aplicación IV de preparaciones de Oxitetraciclina en vacas, así como hipotensión y alteraciones del ritmo cardíaco.

Se sabe que la administración de Tetraciclina por vía IM produce irritación, y en la experiencia de algunos autores son muchos los casos en que la inyección IM de Oxitetraciclina de larga acción ha producido abscesos estériles, que a menudo afectan el nervio (usualmente el poplíteo), lo cual genera cojeras y parálisis flácida permanentes. Es entonces necesario puntualizar que no deben usarse estas preparaciones de Oxitetraciclina en pequeñas especies, a riesgo de inutilizar un miembro.

### Interacciones

La combinación de Oxitetraciclina con tiamulina (100-300 ppm en el alimento) tiene efecto aditivo para combatir las enfermedades respiratorias bacterianas del cerdo. La mezcla de Oxitetraciclina + estreptomycin es sinérgica contra infecciones producidas por *Brucilla sp.* Las tetraciclinas no son del todo compatibles con las quinolonas de primera y segunda generaciones, pero quizá no afecten a las fluoroquinolonas de tercera generación.

La Oxitetraciclina es químicamente incompatible con amikacina y otros aminoglucósidos, ampicilina sódica, glucocorticoides, penicilina G, etc. y por lo tanto no debe combinarse. Por lo común, para inyección por vía IM

profunda se emplea un preparado especial de clorhidrato de Oxitetraciclina con 5% de cloruro de magnesio y 1% de clorhidrato de procaína, para amortiguar el dolor. También se encuentra en combinación con piroxicam para disminuir el dolor de la administración IM.

### Doxiciclina

La doxiciclina es una Tetraciclina sintética obtenida a partir de la modificación química de la Oxitetraciclina o de la metaciclina. Se ha demostrado que la doxiciclina es una de las tetraciclinas más activas contra bacterias anaerobias y varias facultativas gramnegativas, y que es cuatro a 64 veces más potente contra *Nocardia sp.* y quizá contra *Staphylococcus aureus* en comparación con otros antibióticos. La doxiciclina es activa contra *Salmonella sp.*, *Campylobacter sp.*, *Shigella sp.* y otras enterobacterias.

### Indicaciones

No altera la flora bacteriana tanto como las tetraciclinas de corta duración. Se dice que la doxiciclina es más eficaz que la Tetraciclina para tratar la erliquiosis canina, ya que penetra adecuadamente en las células. Como no se elimina vía renal, se puede recomendar en pacientes con deficiencia renal. En perros y gatos es importante señalar que irrita al estómago, por lo que se debe administrar con el alimento.

### Efectos adversos

La doxiciclina se distribuye de modo eficaz en el tubo GI, logrando valores terapéuticos contra bacterias patógenas a este nivel. A pesar de este comportamiento, su efecto contra la flora normal es menos drástico que el observado con la Oxitetraciclina y la clortetraciclina, aunque en realidad el desequilibrio de la flora sólo tiene importancia práctica en caballos, en los que puede inducir diarrea secundaria, a veces de difícil resolución. La doxiciclina administrada por vía IV a caballos puede provocar incluso la muerte, en particular cuando se utiliza como vehículo etanolamina-etilenglicol éter dietílico-agua en proporciones de 5:25:70.

### Interacciones

Es sinérgica con rifampicina y estreptomina, y resulta útil en el tratamiento de la brucelosis. Así mismo, se le ha utilizado con clindamicina para el control de la enfermedad crónica complicada de las aves.

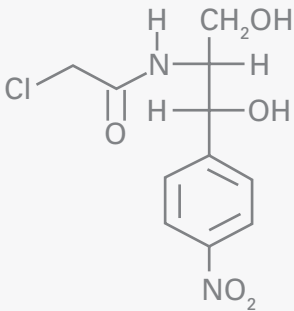


## FENICOLES

## Aspectos generales

Cloranfenicol, Florfenicol y Tianfenicol son antibacterianos de amplio espectro que están estrechamente relacionados entre sí y poseen estructura química muy similar.

## Cloranfenicol



El Cloranfenicol fue descubierto por Ehrlich y colaboradores después de un intenso estudio de microorganismos aislados de casi 6000 muestras, y de suelo por Burkholder, botánico de la Universidad de Yale. Primero se produjo una cloromicetina, antibiótico sumamente activo y, en 1949, se dio a conocer la estructura química y la síntesis del cloranfenicol. A la fecha, se ha prohibido su uso en muchos países, por los residuos que puede generar y las resistencias cruzadas con el ser humano. Una ppm es suficiente para inducir anemia aplásica reactiva en individuos susceptibles y,

con ello, a menudo un problema que resulta letal. El cloranfenicol se obtiene a partir del filtrado de cultivos de *Streptomyces venezuelae*. En diversos ensayos, investigadores recuperaron más de 95% del Cloranfenicol de leches hervidas, procesadas para dulces y en carnes preparadas para embutidos. Esto significa que los residuos de Cloranfenicol resisten cualquier proceso de preparación.

## Mecanismo de acción

El cloranfenicol es un antibiótico que inhibe la síntesis de proteínas a nivel ribosomal, es decir, bloqueando la incorporación de aminoácidos en las cadenas peptídicas de las proteínas en proceso de formación. Actúa sobre todo ligándose de modo reversible a la subunidad ribosomal 50S, cerca del sitio de acción de los macrólidos. El cloranfenicol puede bloquear también la síntesis de proteínas mitocondriales en las células de los mamíferos.

## Espectro antibacteriano

El cloranfenicol es un antibiótico de amplio espectro cuyo empleo debe ser cuidadoso en medicina veterinaria porque al actuar contra algunas bacterias patógenas, éstas han desarrollado resistencia. Posee gran actividad antimicrobiana contra una amplia variedad de infecciones patógenas, incluyendo *Salmonella*, *Staphylococcus*, *Pasteurella*, *Bordetella* y *Hemophilus*,

microorganismos *coliformes*, *clamidias* y *rickettsias* muchos de los cuales pueden ser resistentes a otros agentes antimicrobianos.

### Farmacocinética

#### Absorción

Es un compuesto no ionizado y altamente liposoluble que es bien absorbido después de su administración parenteral para ser distribuido en todos los tejidos y líquidos del cuerpo. Su absorción supera el 90% en la mayoría de las especies excepto los becerros prerrumiantes, quienes tienen una absorción más limitada. Este dato puede disminuir su biodisponibilidad sistémica, por ende, reducir su eficacia en casos clínicos como en la salmonelosis.

El cloranfenicol administrado por vía oral en rumiantes es destruido por la microflora rumiante; su absorción neta resulta escasa.

#### Distribución

El cloranfenicol se distribuye rápidamente a través del cuerpo, obteniéndose concentraciones más altas en hígado y riñón. El fármaco penetra al cerebro, LCR, bilis, orina y humor acuoso. Atraviesa la placenta y alcanza concentraciones en el feto similares a las del suero de la madre. En animales lactantes, las concentraciones del fármaco en la glándula mamaria son semejantes a las del suero cuando la mastitis está presente.

#### Biotransformación

El cloranfenicol es metabolizado principalmente por reducción del grupo nitro y conjugación glucurónica. En animales recién nacidos, existe deficiencia de las enzimas que favorecen su metabolismo, por lo que en estos animales se prolonga su efecto. En consecuencia se debe reducir la dosis para prevenir su acumulación y toxicidad.

#### Excreción

Después de ser metabolizado el cloranfenicol se excreta por la orina, las heces reciben al medicamento por vía hepática y luego lo excretan. Debido a la extensa biotransformación del fármaco en metabolitos inactivos, sólo cerca de 10% del cloranfenicol administrado se excreta en la orina como antibiótico activo. Asimismo se ha observado que buena parte del cloranfenicol se elimina por la leche.

#### Indicaciones

El cloranfenicol se ha utilizado durante más de 40 años para el tratamiento de diferentes padecimientos, principalmente en aves y bovinos, administrado





en el alimento y el agua de bebido, pero ha caído en desuso por los efectos negativos que produce en el ser humano.

**Caballos, perros, gato y aves de ornato:** Por su alto volumen de distribución y su amplio espectro, el cloranfenicol se puede utilizar en:

1. Infecciones del SNC, ya que atraviesa la barrera hematoencefálica.
2. Infecciones de la vías urinarias, ya que se elimina por vía renal con el 10% activo.
3. En infecciones oftálmicas, se recomienda la aplicación tópica en pomada al 1% tres veces al día, debido a que es uno de los pocos antibióticos que penetran a los líquidos oculares.
4. Infecciones de la piel: piodermas, quemaduras y úlceras, de preferencia por vía sistémica. Tópicamente se deberá administrar con mucha precaución y por poco tiempo para evitar así la sensibilización de la piel.
5. Salmonelosis sistémica.
6. Se ha usado con éxito en enfermedades infecciosas en caballos (neumonía, abscesos pulmonares y pleuritis), así como para infecciones de patas y cascos.
7. Mastitis en perras y gatas
8. En general, en infecciones causadas por gérmenes grampositivos y gramnegativos.

#### Efectos adversos

El cloranfenicol se prohibió en 1990 para uso en medicina veterinaria. La principal razón es que cantidades pequeñas como 1ppm son capaces de producir anemia aplásica en el ser humano, virtualmente mortal.

Se sabe que incluso la aplicación oftálmica de preparados de cloranfenicol puede inducir este tipo de anemia. Es importante señalar que el cloranfenicol causa dos tipos de anemia en el ser humano (y no en los animales domésticos, incluyendo al gato); la anemia dependiente de la dosis, que es reversible; y la independiente de la dosis, o reactiva, irreversible y mortal. Es obligación de todo veterinario cuidar que se cumpla esta disposición y que no se tolere el uso de cloranfenicol para animales destinados al consumo humano.

#### Interacciones

Se debe evitar usar el cloranfenicol con agentes inmunizantes. Inhibe el sistema microsómico, enzimático hepático, por lo que no es recomendable administrarlo conjuntamente con fármacos que se metabolizan por esta misma vía; por ejemplo, el cloranfenicol puede prolongar la duración de

la anestesia con Pentobarbital en perros y gatos. Cuando se combina con sulfametoxipiridazina, puede causar daño hepático.

### Tianfenicol

El tianfenicol es un derivado del cloranfenicol que se ha usado en medicina humana desde hace tres décadas, y a diferencia de lo que ocurre en el caso del cloranfenicol no se ha detectado que produzca anemia aplásica en todo este tiempo. Así mismo, el tianfenicol tampoco induce aplasia irreversible de la médula ósea en los seres humanos. El tianfenicol es una opción para el control de enfermedades bacterianas en aves, ovinos, bovinos y cerdos. Es menos activo que el cloranfenicol, pero tiene buena actividad contra *Haemophilus sp.*, *Bacteroides fragilis* y *estreptococos*.

#### Indicaciones y usos

**Aves:** se le ha utilizado con mucho éxito en el control de diversas enfermedades respiratorias y en colibacilosis, asociada o no a micoplasmas.

**Cerdos:** resulta potencialmente útil contra pasteurelisis y contra *actynobacillus pleuropneumoniae*.

**Beceros:** se ha usado para el tratamiento de diarreas bacterianas. Por su biodistribución, puede ser útil para el tratamiento de neumonías en becerros.

#### Efectos adversos

No existen informes de que el tianfenicol tenga algún potencial tóxico. Se le utiliza en Europa desde hace 30 años con fines terapéuticos en el ser humano y no se ha detectado un solo caso de anemia aplásica o algún otro tipo de anemia grave. En aves y en el ser humano, en casos de uso en dosis elevadas y durante un tiempo mayor al recomendado se ha visto disminución reversible del número de eritrocitos. En becerros puede inducir diarrea después de tres días de tratamiento.

### Florfenicol

El Florfenicol es un antibiótico de amplio espectro que se desarrolló a partir del tianfenicol al sustituir un radical hidroxilo de la cadena alifática por uno de flúor, como una alternativa para generar menos daño en el ser humano y disminuir la resistencia bacteriana, en comparación con el cloranfenicol.



### Espectro

Tiene espectro más amplio que el cloranfenicol y es cerca de 100 veces más potente. Ataca microorganismos grampositivos y gramnegativos, e incluso muestra un espectro superior a su análogo el tianfenicol.

### Indicaciones

**Bovinos:** el florfenicol es útil por su efecto bactericida para el tratamiento de neumonías bacterianas e infecciones respiratorias (complejo respiratorio bovino) por *Pasteurella multocida*, *Manhemia haemolitica* y *Haemophilus sonmus*.

**Cerdos:** se ha usado mezclado con el alimento a razón de 200ppm, con resultados favorables en el tratamiento de diversas infecciones del aparato respiratorio, su eficacia es mejor por vía parenteral.

### Efectos adversos

El Florfenicol produce irritación moderada en el sitio de inyección. En becerros, con una dosis elevada provoca anorexia marcada, disminución del peso, cetosis ligera (secundaria a la anorexia), disminución en la actividad ruminal, heces líquidas y menor consumo de agua. En bovinos ocurren diarrea (generalmente transitoria) y disminución del consumo de agua y alimento. Las personas deben evitar el contacto directo con ojos, piel y ropa. No existe una terapia específica para la intoxicación por Florfenicol, y se maneja una terapia de soporte. En casos de reacciones anafilácticas se prescribe adrenalina parenteral, oxígeno y respiración asistida.

## MACRÓLIDOS Y LINCOSAMIDAS

### Aspectos generales

El término macrólido se aplica a la estructura constituida por un anillo lactona macrocíclico. Actualmente se conocen cerca de 200 compuestos clasificados como macrólidos, los cuales pueden contener desde ocho hasta 72 átomos de carbono con enlaces glucósidos con uno o varios azúcares neutros o básicos que le confieren sus características básicas. Las lincosamidas y los cetólidos son antibióticos clasificados en lo general como macrólidos debido a que poseen características farmacológicas semejantes. Son quizá los fármacos más utilizados en La clínica aviar, y por ende los más estudiados en estas especies; sus diferencias farmacodinámicas son sutiles. Estos grupos de antibióticos (macrólidos, lincosamidas y pleuromutilinas)

comparten algunas propiedades fisicoquímicas; por ejemplo, se caracterizan por ser muy liposolubles, son de reacción alcalina, se absorben bien, tienen distribución amplia, se eliminan por las vías renal y hepática y penetran a través de barreras celulares.

## MACRÓLIDOS

Los macrólidos constituyen un grupo de compuestos similares químicamente y resultan del metabolismo de *Streptomyces sp.*, con excepción de la mirosamicina, la cual se obtiene a partir de *Micronospora sp.* Se caracterizan por tener un anillo lactónico macrocíclico al cual están unidos aminoazúcares. Al igual que otros fármacos, su efecto es dependiente del pH del medio donde se deposita; presenta mayor actividad en medios ligeramente alcalinos y se reduce en medios con pH por debajo de 7, como los que se encuentran en buche, molleja, rumen, estómago y exudados orgánicos, cuyo pH puede ser considerablemente ácido. Se inactivan en proporción diversa en presencia de tejido necrótico y orina ácida.

### Espectro

Se acepta en general que los macrólidos son bacteriostáticos, pero se sabe que pueden ser bactericidas, en especial contra *Streptococcus sp.*, dependiendo de la fase de la reproducción bacteriana, la concentración que logren en el tejido afectado y el tiempo de exposición. Son eficaces contra grampositivos y micoplasmas. Se informa que se acumulan hasta 100 veces más en el interior de grampositivos que en gramnegativos, por lo que su actividad es limitada o nula contra éstos. Los antibióticos de este grupo poseen un espectro de actividad antibacteriana similar al de las penicilinas y se pueden utilizar en el tratamiento de infecciones por microorganismos resistentes a la penicilina.

### Efectos adversos

Debido al tipo de metabolismo que siguen, no se recomienda administrarlo en animales con insuficiencia hepática o renal. El uso de macrólidos puede verse limitado en algunos casos por los efectos que producen en herbívoros como caballos y otros equinos, cobayos, hámsters y conejos, en los cuales provocan desequilibrios de la flora GI (fermentadores en colon) y diarrea a menudo letales cuando se administran VO; cuando se usan por vía IM provocan dolor e inflamación en el sitio de inyección.



Cuadro 7. Clasificación de los Macrólidos

Anillo lactona macrocíclico con 14 átomos de carbono	Macrólidos cetólidos con anillo lactona macrocíclico de 15 átomos de carbono	Anillo lactona macrocíclico con 16 átomos de carbono	No clasificados
Eritromicina, Oleandomicina, Trolenadomicina, Roxitromicina, Claritromicina	Azitromicina	Espiramicina, Josamicina, Tilosina, Carbomicina	Tilmicosina

### Eritromicina

La eritromicina es un antibiótico de espectro intermedio descubierto por McGuire y colaboradores en 1952, en los productos metabólicos de una cepa de *Streptomyces erythreus*, obtenida de una muestra de tierra del archipiélago filipino.

#### Espectro antibacteriano

La eritromicina puede ser bactericida o bacteriostática, dependiendo de la naturaleza del microorganismo y de la concentración del antibiótico. Su actividad antibiótica es muy similar a la de las *bencil-penicilina*. Es muy eficaz contra cocos grampositivos como *Staphylococcus aureus* tipo A; *Streptococcus pyogenes* y *faecalis*, y *Pneumococcus*; ataca incluso a los siguientes: *Neisseria gonorrhoeae*, *Hemophilus influenzae*, *Corynebacterium*, *Listeria*, *Pasteurella multocida suis*, *Rickettsia*, *Erisipelotrix*, *Bacillus anthracis*, *Clostridium*. La administración por vía oral del fármaco no altera la flora coliforme intestinal, pero las bacterias gram positivas disminuyen y las bacterias del género *Clostridium* desaparecen prácticamente.

#### Mecanismo de acción

Se combina con la subunidad ribosomal 50 s, bloqueando o disminuyendo la capacidad de unión del tRNA-fenil-alanina con los complejos ribosomales, lo cual evita la polimerización de la fenilalanina hacia los sistemas acidopoliuridilicos de los ribosomas y las enzimas, produciendo así una inhibición de la síntesis proteínica.

## Farmacocinética

### Absorción y metabolismo

Se absorbe bien en la parte inicial del intestino delgado, difundándose muy rápido hacia todos los tejidos. El pH ácido del estómago puede destruir al antibiótico, lo que se puede evitar utilizando capas entéricas. La presencia de grandes cantidades de alimento, retrasa la absorción del antibiótico. En perros, el antibiótico cruza la barrera hematoencefálica y entra en el LCR en cantidades muy pequeñas. Se distribuye en el semen y en el líquido prostático y vesical, se difunde fácilmente hacia peritoneo, líquidos pleurales y placenta, con concentraciones terapéuticas.

### Excreción

Las eritromicinas son excretadas en gran parte por la bilis, en la cual los valores pueden ser 50 veces mayores que en sangre. Una porción del medicamento excretado en bilis es absorbida en el intestino. Solo 5% de la dosis administrada se excreta en orina.

### Efectos adversos

Acompañan a la administración oral los siguientes efectos gastrointestinales: anorexia, náusea, vómito y, a veces, diarrea.

Toxicidad hepática: El estolato de eritromicina y la trolenadomicina pueden producir hepatitis aguda colestática con fiebre e ictericia o mal funcionamiento hepático subclínico.

## Tilosina

La *tilosina* es un antibiótico del grupo de los macrólidos, que se caracteriza químicamente por poseer un anillo lactona sumamente grande en su estructura. Este antibiótico, al igual que los demás macrólidos, se obtienen de una cepa de *Streptomyces fradiae*, que se desarrolló especialmente para veterinaria.

### Espectro antibacteriano

La *tilosina* es activa contra microorganismos grampositivos con especial acción sobre *Mycoplasma gallisepticum* sp. También actúa sobre algunos gramnegativos. Las bacterias sensibles a la tilosina en los cerdos con principalmente: *Mycoplasma hyoneumoniae*, *Bordetella bronchiseptica*, *Staphylococcus aureus* y *Erysipelothrix rhusiopathiae*, en bovinos: *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Streptococcus*, *Salmonella*, *Herlla*, *Pasteurella multocida*,



*fusobacterium, Corynebacterium pyogenes, Streptococcus haemolyticus.* En el perro: *Pasteurella, Staphylococcus, Leptospira, Micoplasma.* En aves: *Micoplasma gallisepticum y meleagridis, y Coccidia.*

#### Mecanismo de acción

La tilosina interfiere con la producción de proteínas, afectando la unidad ribosomal 3 s.

#### Contraindicaciones

La tilosina no se debe administrar en gallinas de postura, porque el huevo puede adquirir concentraciones altas del antibiótico, además de que las gallinas no se deben inyectar por vía IM tres días antes del sacrificio, ni 24h antes si la sustancia se proporciona vía oral.

#### Efectos adversos

Se considera que la tilosina es un fármaco relativamente seguro. Sin embargo, dependiendo del preparado puede provocar inflamación y dolor en el sitio de inyección. Se menciona el desarrollo de reacciones alérgicas, edema y prolapso rectal en algunos animales, pero son poco frecuentes. En cerdos se presentan diarrea, eritema y prurito. Se informa que en caballos produce diarrea que puede llegar a ser letal. La administración IV de tilosina en bovinos puede provocar choque, disnea y depresión.

## LINCOSAMIDAS

Las lincosamidas son bases débiles y liposolubles en un medio con pH de 7.4-7.6 son antimicrobianos de espectro moderado que tienen actividad contra bacterias, grampositivos, anaerobios y micoplasmas, pero en comparación con los macrólidos son menos eficaces contra gramnegativos. Las lincosamidas (lincomicina y su derivado clorado clindamicina) son antibióticos bacteriostáticos que inhiben la síntesis proteínica bacteriana al unirse a la subunidad ribosómica de 50S y evitan la formación de péptidos de cadena larga.

#### Efectos adversos

El uso tanto de clindamicina como de lincomicina está contraindicado en chinchillas, cobayos, hámster, caballos y conejos debido a que alteran la microflora GI y provocar enterocolitis, diarrea acuosa y a veces hemorrágica. A menudo la diarrea es de difícil control y los pacientes mueren. El uso de este tipo de fármacos puede alterar el equilibrio entre los microorganismos,

provocando una sobrepoblación de *Clostridium sp.* (principalmente *Clostridium difficile*) o *Salmonella sp.* y la aparición de microorganismos resistentes.

### Interacciones

El uso de lincosamidas son anestésicos como halotano, isoflurano, metoxiflurano o bloqueadores neuromusculares acentúa el bloqueo neuromuscular provocando respiración respiratoria y parálisis; se recomienda tener precaución durante la cirugía o en el periodo postoperatorio.

## Lincomicina

La *lincomicina* es un antibiótico producido por *Streptomyces lincolnensis*. La *lincomicina* posee varios derivados semisintéticos, entre los cuales destacan *hidrocloruro*, *palmitato* y *fosfato de clindamicina*. Todos estos compuestos poseen un espectro limitado muy semejante a la eritromicina.

### Espectro antibacteriano

Ataca a *Micoplasma*, pero en este caso no es mejor que la estreptomina. La eficacia de la lincomicina es variable contra estafilococos. No ataca a gérmenes gramnegativos, virus ni hongos.

### Usos

Se utiliza como coadyuvante contra la micoplasmosis aviar. En cerdos se piensa que este antibiótico podría ser útil en la erradicación de *T. hyodysenteriae* (disentería porcina).

### Efectos adversos

La susceptibilidad a desarrollar algún efecto negativo con la administración de lincomicina varía con la especie; p.ej., los conejos y equinos en general pueden presentar diarreas incluso letales. En rumiantes se puede producir anorexia, cetosis, diarrea grave y sobrepoblación de bacterias no deseables con alimento contaminado con unas cuantas ppm. Se ha informado que en cerdos pueden presentarse de manera aislada efectos como aumento del tamaño rectal y anal, cambios de comportamiento y enrojecimiento de piel, los cuales son autolimitantes y se resuelven en cinco a ocho días.

## Clindamicina

Es un derivado sintético de la lincomicina. El espectro incluye *Staphylococcus sp.*, *Streptococcus sp.* (excepto *S. faecalis*) y micoplasmas, así como algunos





anaerobios como *Bacteroides sp.*, *Fusobacterium sp.*, *Colstridium prefringes*, *Actinomyces sp.*, *Peptostreptococcus sp.* y *Propionibacterium sp.* además tiene actividad contra toxoplasma y *Plasmodium sp.*

#### Efectos adversos

Los animales susceptibles a la clindamicina pueden serlo también a la lincomicina. Nuevamente, la clindamicina está contraindicada en chinchillas, cuyos, hámster, caballos y conejos debido al riesgo de alterar la microflora GI. La clindamicina se distribuye hacia la leche y alcanza concentraciones altas. Los gatos presentan salivación cuando se les administra suspensión de clindamicina vía oral.

#### Interacciones

La clindamicina puede producir bloqueos neuromusculares, por lo que no se recomienda administrarla junto con fármacos que tengan actividad similar o igual debido a que puede aumentar la intensidad de este efecto.

**Cuadro 8. Indicaciones de la clindamicina**

Especie	Indicaciones
Perro	Tratamiento de infecciones periodontales y de tejidos blandos (abscesos y heridas infectadas), osteomielitis e infecciones cutáneas.
Gato	Tratamiento de infecciones por <i>St. aureus</i> Infecciones por bacterias anaerobias Tratamiento de toxoplasmosis

## QUINOLONAS Y FLUOROQUINOLONAS

#### Aspectos generales

Son el grupo farmacológico de mayor desarrollo en la actualidad. Se distinguen 3 generaciones con potencia antibacteriana y rasgos farmacológicos progresivamente mejores. En 1960 se puso a disposición la primera Quinolona antibacteriana: el ácido nalidixico que fue rápidamente aceptada para la terapéutica de las infecciones de vías urinarias en seres humanos. Hasta la fecha se han sintetizado más de 10 000 compuestos diferentes a partir del anillo básico de las quinolonas y actualmente se distinguen tres generaciones de fármacos con potencia antibacteriana y características farmacológicas cada vez mejores.

### Mecanismo de acción

Las quinolonas son los únicos antibacterianos cuyo blanco son las topoisomerasas bacterianas.

Las topoisomerasas bacterianas son enzimas que mantienen el DNA en un estado adecuado de enrollamiento, tanto en las regiones cromosómicas que se están replicando como en las que están sin actividad de replicación. Las quinolonas actúan sobre las topoisomerasas II (DNA girasa) y IV.

La topoisomerasa II ayuda a remover el superenrollamiento positivo que se presenta por delante del punto de replicación del DNA.

Las Quinolonas no permiten que se remueva este superenrollamiento, detienen la replicación del DNA bacteriano y por ende llevan a la muerte de la bacteria. La topoisomerasa IV ayuda a separar el DNA formado del utilizado como plantilla para la replicación.

Las quinolonas también producen la muerte bacteriana al inhibir esta enzima. Esta unión a las diferentes topoisomerasas implica diferencias en el espectro de actividad de las quinolonas y en el surgimiento de diferentes patrones de resistencia bacteriana.

### Espectro antimicrobiano

En general las quinolonas de primera generación tienen una actividad limitada y suelen ser activas en algunas bacterias gramnegativas. El espectro aumenta en las de segunda generación, siendo la flumequina la más débil *in vitro* y la ciprofloxacina la más potente. En veterinaria las más potentes son las fluoroquinolonas de tercera generación. Se debe ponderar los efectos tóxicos sobre los cartílagos articulares en animales jóvenes o con artropatías preexistentes tan comunes en perros.

## Farmacocinética

### Absorción

Las quinolonas normalmente se administran por vía oral, aunque se dispone de Enrofloxacin y Ciprofloxacina para administración IV, IM y SC. El paso a la sangre tras la administración IM o SC es rápido. La presencia de alimentos puede retrasar la absorción en los animales monogástricos.

### Distribución

Las quinolonas, con algunas excepciones como la cinoxacina, penetran bien y rápidamente en todos los tejidos. Se detectan niveles especialmente



elevados en los riñones, hígado y bilis, pero las concentraciones en el líquido protático, hueso, endometrio y LCR son también bastante importantes. La mayoría de las quinolonas también atraviesan la barrera placentaria.

### Biotransformación

Algunas quinolonas como la ofloxacin se eliminan inalteradas; otras como la cinoxacin, la ciprofloxacina y la Enrofloxacin se metabolizan parcialmente; y unas pocas como la acrosoxacina y la pefloxacina se degradan completamente.

### Excreción

La excreción renal es la vía de eliminación principal de la mayoría de las quinolonas. Las concentraciones urinarias suelen ser elevadas durante las primeras 24 h. tras la administración, y pueden formar cristales en la orina ácida concentrada. La excreción biliar del fármaco original, así como de los conjugados, es una vía importante de eliminación en algunos casos como la ciprofloxacina, la pefloxacina y el ácido nalidíxico.

Las quinolonas se detectan en la leche de animales lactantes, a menudo en concentraciones elevadas que persisten durante algún tiempo.

### Indicaciones terapéuticas

Las quinolonas están indicadas en el tratamiento de infecciones locales y sistémicas causadas por microorganismos sensibles, especialmente en infecciones profundas. Se ha logrado éxito terapéutico en infecciones respiratorias, intestinales, urinarias y de la piel, así como en prostatitis bacterianas, meningoencefalitis, osteomielitis y artritis.

### Efectos adversos

En la actualidad, se sabe poco de la toxicidad potencial de las fluoroquinolonas de segunda y tercera generación en animales domésticos y productivos como aves, cerdos y bovinos (adultos y jóvenes), aunque con las quinolonas más antiguas (ácido nalidíxico y oxolínico) los efectos secundarios eran relativamente frecuentes, parece que las más recientes se toleran bien. Aunque se ha descrito en animales en crecimiento la inducción de artropatías y alteraciones de la estructura del cartílago articular en forma de erosiones, eso no se ha considerado relevante en animales productivos como aves, cerdos y becerros; este problema tiene particular relevancia en cachorros, gatos en crecimiento y potrillos, y es mucho más acentuado en el caso de algunas fluoroquinolonas, como la ciprofloxacina.

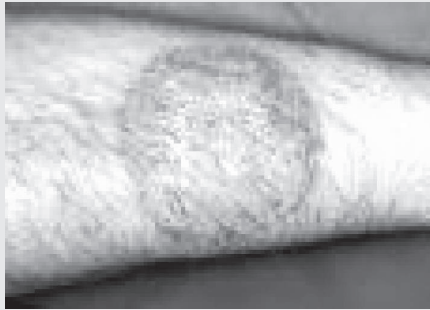
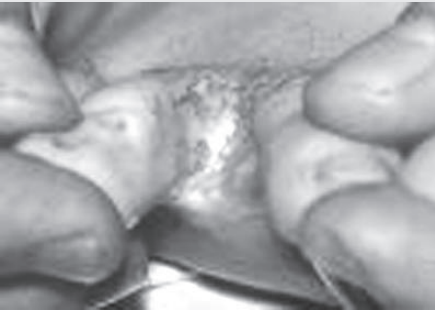
**Cuadro 9. Generaciones a las que pertenecen las principales quinolonas**

<b>Quinolona o fluoroquinolona</b>
I GENERACIÓN Acido nalidíxico Acido Oxolínico
II GENERACIÓN Flumequina Ciprofloxacina (progenitora de la enrofloxacina) Norfloxacina
III GENERACIÓN Enrofloxacina



# I

## QUIMIOTERAPIA DE LAS ENFERMEDADES MICROBIANAS



60

### 1.2 ANTIMICÓTICOS

- Introducción
- Farmacodinámica
- Clasificación según espectro
- Clasificación según acción
  
- POLIENOS
- GRISEOFULVINA Y FLUCITOCINA
- AZOLES
- TRIAZOLES
- OTROS ANTIMICÓTICOS

## 1.2 ANTIMICÓTICOS

### Introducción

Los hongos (del latín *fungus*) son microorganismos eucariotes que forman parte de la microflora normal en animales y personas; son habitantes saprófitos de la tierra, y se encuentran en los vegetales y en materia orgánica en descomposición. Si son hongos unicelulares se les llama levaduras, y sin duda, la más conocida es *Candida sp.* a la "enfermedad" producida por los hongos se le llama MICOSIS, y sus manifestaciones clínicas son muy variadas y pueden ser localizadas y generalizadas. Los hongos pueden ingresar al organismo por inhalación, ingestión, introducción traumática de material contaminado o contacto con superficies contaminadas. Sin embargo, aunque pudieran considerarse saprófitos, habituados a desarrollarse sobre materia orgánica y por tanto sólo de manera casual presentes en un hospedador mamífero, es necesario recalcar que para que estos microorganismos puedan colonizar un animal deben existir los suficientes mecanismos agresores que lo permitan y el animal debe encontrarse inmunodeprimido. Hasta hace pocos años la micología animal quedaba reducida prácticamente a niveles de alteraciones dermatológicas, y de vez en cuando se hacía alguna descripción curiosa como descubrimiento post mortem. Los polienos, como la anfoteracina B, se han usado por más de 40 años, y debido principalmente a sus efectos secundarios, a finales de la década de 1970 se empezó a trabajar con los imidazoles; en 1981 se reconoció el ketoconazol como el primero de ellos y luego los triazoles lo reemplazaron debido a su mucho menor toxicidad para la célula del huésped y su mejor actividad antimicótica.

### Farmacodinámica

En los hongos sobresalen dos estructuras que los diferencian de otros tipos celulares como las bacterias, las cuales son:

- La pared celular, la cual tiene quitina y no peptidoglucano como las bacterias; por lo tanto son insensibles a fármacos que actúen sobre este compuesto.
- La membrana celular micótica, que contiene ergosterol y cimosterol en lugar de colesterol.

Por su efecto, los antimicóticos o antifungales se dividen en:

- Fungicidas: en este grupo se encuentran entre otros las filipinas y la natamicina. Su actividad es independiente de la dosis que se administre.



- Fungistáticos: su efecto depende de la dosis y puede verse inhibido por la presencia de iones  $K^+$  o  $Mg^{2+}$ , por ejemplo: Nistatina, Anfoteracina B y Candidina.

El mecanismo de acción de los fármacos antimicóticos depende de su sitio de acción, y es precisamente esta característica lo que da pie a la siguiente clasificación:

- Inhibidores de la síntesis de macromoléculas (flucitocina)
- Fármacos que alteran la función de barrera de la membrana (polienos)
- Inhibidores de la síntesis de ergosterol (alilaminas, tiocarbamatos, azoles, morfolinias)
- Sustancias que interactúan con los microtúbulos (griseofulvina)

**Cuadro 10. Clasificación de los antimicóticos**

Antimicótico	Efecto
Polienos	Amplio espectro (fungicidas dependiendo de la dosis)
Azoles (traconazol, miconazol, ketoconazol)	Amplio espectro (fungistático)

**Cuadro 11. Clasificación de los antimicóticos según su acción**

Sitio de acción	Grupo químico	ejemplos
Síntesis de DNA y RNA	Pirimidina	Flucitosina
Función de la membrana (interacción con el ergosterol)	Polienos	Anfoteracina B y nistatina
Biosíntesis de ergosterol	Azoles Imidazoles	Ketoconazol, miconazol, fluconazol, itraconazol
Alteración de la mitosis por unión a microtúbulos		Griseofulvina

## POLIENOS

Los polienos son un grupo de antibióticos macrólidos sintetizados por diversas especies del género *Streptomyces*, principalmente *S. nodosus*, cuyo espectro y mecanismo de acción son muy similares entre sí. Su estructura química se caracteriza por la presencia de un anillo lactona macrocíclico. Con base en su estructura, los polienos antifúngicos se dividen de la siguiente manera:

1. *Tetraenos*: anfotericina A, nistatina, primacina y rimodicina
2. *Pentaenos*: filipinas y legocina
3. *Hexaenos*: favicid y medicina
4. *Heptaenos*: anfoteracina B

Los polienos más comúnmente utilizados son nistatina y anfotericina B.

## Anfotericina

Las anfotericinas fueron llamadas así por sus propiedades anfóteras (compuesto químico capaz de disociarse como ácido y como base). Se obtuvieron por primera vez en 1955 a partir del cultivo de cierto tipo de recolectado en suelos de la región del río Orinoco, en Venezuela.

Son reconocidos dos tipos de anfotericinas: la A y la B. Ambos son agentes antifúngicos poliénicos, pero solo la anfoteracina B se emplea clínicamente pues aunque es menos soluble en agua y mucho menos estable que la anfoteracina A, es significativamente más activa in vivo.

### Mecanismo de acción

Las anfotericinas actúan a nivel de las membranas. En este sentido, la integridad de las membranas de los hongos es importante porque en ese lugar se llevan a cabo los intercambios iónicos y metabólicos. Este tipo de fármacos se une de manera irreversible a los esteroides (principalmente el ergosterol) de la membrana. Alteran la permeabilidad y el transporte iónico y metabólico. Hay salida de  $K^+$  y otros componentes celulares; la salida de  $K^+$  de la célula da lugar a la entrada de  $H^+$ , lo que ocasiona acidificación interna y paralización de las funciones vitales de la célula. Las células de mamíferos contienen colesterol en lugar de ergosterol; la anfoteracina B tiene poca o nula afinidad por éste y tiene la desventaja de que puede afectar las membranas de las células del organismo que se está tratando. La anfotericina es generalmente fungistática, pero puede ser fungicida dependiendo de la concentración. No tiene efecto en bacterias, rickettsias ni virus debido a que no contiene esteroides.





### Espectro

Es de amplio espectro. Tiene actividad antifúngica contra:

- *Histoplasma capsulatum*
- *Criptococcus neoformans*
- *Candida albicans*
- *Candida tropicales*
- *Coccidioides immitis*
- *Especies de Microsporium*
- *Algunas lesiones producidas por Aspergillus*
- *Prototheca*
- *Blastomyces dermatitidis*

### Indicaciones

La anfotericina B es el fármaco más tóxico que se utiliza en clínica, pero su acción fungicida lo hace el fármaco de elección en micosis sistémicas (*Blastomyces sp*, *Coccidioides sp*, *Histoplasma sp.*) en pacientes inmunosuprimidos. No es eficaz contra dermatofitos o bacterias. En caso de animales con suficientes defensas, los nuevos triazoles pueden ser de igual valor.

La vía de administración es por vía IV. La anfotericina B resulta excelente en un gran número de infecciones fúngicas de diagnóstico fatal. La duración de la terapéutica varía de acuerdo con el curso, naturaleza y gravedad de la infección, así como el desarrollo de los efectos adversos, que pueden ameritar el cese temporal de la terapéutica o una reducción de la dosis. Cuando se usa por vía IV, debe administrarse con solución de dextrosa al 5% hasta llegar a una concentración final de 0.1 mg/ml. Para cada inyección es necesario preparar soluciones nuevas. En el tratamiento de *Candida albicans*, el periodo usual de la terapéutica es de seis a 10 semanas y en algunos casos se puede alargar hasta tres o cuatro meses. Todo paciente que requiera ser tratado con anfotericina B debe hospitalizarse y permanecer bajo estricta vigilancia del curso de la terapéutica. Cuando existan datos de insuficiencia renal se debe reducir la dosis por precaución.

**Perros:** los casos de aspergilosis en perros y gatos no responden satisfactoriamente al tratamiento con anfotericina.

### Efectos adversos

Durante la administración por vía IV es frecuente encontrar reacciones indeseables, incluso a dosis terapéuticas correctas. Estas reacciones pueden ser peligrosas, por lo que la anfotericina B debe emplearse en casos en los que se tenga confirmado el diagnóstico de infección por hongos, progresiva

y potencialmente letal. Las que se observan con más frecuencia pueden presentarse solas o acompañadas: fiebre, escalofríos, anorexia, pérdida de peso, dolor muscular, náusea, dolor articular, dispepsia, dolor epigástrico, diarrea, dolor local en el lugar de la infección, flebitis, tromboflebitis, anemia normocrómica y normocítica, hipotasemia, hipocalcemia e hipomagnesemia. Con menor frecuencia se producen arritmias, fibrilación, paro cardíaco, hipertensión, trastornos de la coagulación trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia, leucocitosis, melena, gastroenteritis hemorrágica, decremento de la audición, visión borrosa, síntomas neurológicos, insuficiencia hepática, anafilaxia entre otros. Es común que ocurran fiebre, hipotensión arterial y disnea cuando se administra anfotericina B por vía IV, por lo que cada 30 min deben registrarse la temperatura corporal, el pulso, la frecuencia respiratoria y la presión arterial. El tratamiento con anfotericina B se acompaña de modo inevitable de toxicosis renal.

Al administrarla junto con manitol en una infusión IV lenta se reduce la toxicidad, pero a la vez disminuye la eficacia de la terapia, en particular en casos de blastomycosis. Este mismo tratamiento se recomienda para casos de sobredosis. No se ha establecido la seguridad de su uso en hembras gestantes, pero al parecer no hay informes de teratogenicidad asociada a este fármaco. La mayoría de los pacientes presentan efectos de intolerancia incluso con dosis bajas, las cuales pueden disminuir con la administración de antihistamínicos. Se recomienda el empleo de corticosteroides en dosis mínimas antes de la terapia o durante ella para reducir la reacción febril.

### Interacciones

La Anfotericina B es compatible con fosfato sódico de hidrocortisona, soluciones de NaCl al 2% y heparina sódica, la adición de 1 000 U de heparina minimiza el riesgo de tromboflebitis. En casos de aspergilosis el ketoconazol es capaz de antagonizar el efecto de la anfotericina B, por tanto, esta combinación debe usarse con reservas todavía. También tiene efecto antagonístico con el miconazol. No debe combinarse con soluciones de electrolitos, soluciones ácidas ni conservadores, ya que causan su precipitación. No se recomienda administrarla junto con aminoglucósidos, polimixina B, metoxifluorano o vancomicina. Debe tomarse en cuenta que provoca pérdida de potasio y este dato es de especial importancia cuando se administra junto con glucósidos cardíacos (digoxina), relajantes musculares, diuréticos o corticosteroides.

Es incompatible con lactato de Ringer, solución de dextrosa al 25 %, amikacina, carbencilina sódica, clorhidrato de clorpromacina, clorhidrato de cimetidina, clorhidrato de difenhidramina, clorhidrato de dopamina, edetato de calcio,



sulfato de gentamicina, sulfato de kanamicina, clorhidrato de lidocaína, clorhidrato de Oxitetraciclina, penicilina G potásica y sódica, sulfato de polimixina sódica, cloruro de potasio, sulfato de estreptomycin, clorhidrato de Tetraciclina

### Nistatina

La Nistatina es un antimicótico polieno producido por *Streptomyces noursei*.

#### Mecanismo de acción

Tiene mecanismo de acción similar al de la anfotericina B. Se une a los esteroides de la membrana, altera la permeabilidad de la membrana celular al ocupar sitios donde se une al ergosterol (esterol que se encuentra en la membrana de los hongos) de manera tal que permite la salida de  $K^+$  y otros constituyentes celulares. Este efecto es exclusivo en hongos y no bacterias, actuando así como fungistático y a altas dosis, como fungicida.

#### Espectro

Tiene actividad contra una gran variedad de hongos patógenos, pero es especialmente útil administrada por vía tópica y para infecciones faríngeas y GI producidas por *Candida albicans* además de ésta, su espectro incluye algunas cepas de *C. neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Epydermophyton sp.*, *Microsporium sp.*, *Prototheca sp* y *Pityrosporum sp.*

### Farmacocinética

Por lo general se utiliza en forma tópica, o en micosis de las vías GI desde donde no se absorbe. Por su toxicidad se evita siempre la administración parenteral debido a que es extremadamente tóxica para los tejidos internos.

#### Usos

Se recomienda para las micosis cutáneas y vaginitis por *C. albicans* (moniliasis o moniliosis), se ha llegado a usar como promotor del crecimiento en animales de producción. En aves es común el empleo de nistatina en las micosis GI, como la micosis o candidiasis del buche. En bovinos y equinos es útil en el tratamiento de diarreas micóticas por sobredosificación de antibióticos de amplio espectro. Es útil en yeguas con metritis provocada por *Candida sp.* Se ha utilizado en perros para tratar infecciones en el oído externo causadas por *Pityrosporum sp.*

### Efectos adversos

Cuando se aplica por vía tópica su toxicidad es nula, sin embargo, la aplicación parenteral es extremadamente tóxica y por ende nunca se recomienda. En algunos casos, las pequeñas concentraciones que se absorben provocan diarrea, náusea, vómito y en casos extremos, raros, se pueden presentar signos y síntomas de hipersensibilidad. Debido a que no se absorbe por VO, es raro observar casos de toxicosis.

### Interacciones

Puede combinarse con nitrofurazona para aplicación intravaginal, y es útil en el tratamiento de micosis cutánea y vaginitis producidas por *Candida albicans*. La nistatina no debe administrarse con tetraciclinas, debido a que el vehículo en el que ocasionalmente se encuentra contiene calcio.

## Natamicina

Es un polieno semisintético eficaz contra dermatófitos que actúa contra la membrana celular del hongo. No penetra al epitelio corneal intacto. Es el único agente antimicótico aprobado para utilizarse por vía ocular para el tratamiento de queratitis fungal.

Es eficaz contra gran variedad de hongos filamentosos y dismórficos y levaduras como especies de *Alternaria*, *A. fumigatus*. Especies de *Fusarium sp.*, *Microsporum*, *Mucor*, *Trichophyton*, *Candida spp.*, así como *Cryptococcus neoformans* y *Malassezia pachydermatis*.

### Indicaciones

Es inútil en pacientes con micosis profundas, por su escasa absorción. Generalmente se aplica por vía tópica.

**Bovinos:** Se utiliza en casos de mastitis (tópica) por levaduras y en queratitis micóticas.

**Caballos:** es eficaz en casos de dermatomicosis por vía tópica con un a esponja en forma de solución de 100 ppm de natamicina en 1 L de agua.

### Efectos adversos

Se considera un fármaco poco tóxico. Tiene algunas desventajas, p. ej., que en ocasiones provoca inflamación y dolor en el sitio de aplicación. La penetración corneal es pobre y es un fármaco costoso. Sólo es útil en casos de infecciones superficiales.



## GRISEOFULVINA Y FLUCITOSINA

### Griseofulvina

Es un antibiótico benzofurano ciclohexano fungistático que se obtiene de *Penicillium griseofulvum* y *P. janczewski*.

#### Mecanismo de acción

Modifica la replicación de ADN al inducir la generación de filogenia modificada, incapaz de reproducirse o sobrevivir. También se indica que la Griseofulvina se une a los microtúbulos del hongo, los cuales son la causa de la ordenación cromosómica durante la mitosis y de la formación de nueva membrana celular, destruyendo el orden de tal función y provocando la muerte o desadaptación de la filogenia. Su acción es fungistática, y no afecta a los hongos que están en crecimiento activo son eliminados. El tratamiento es prolongado.

#### Espectro

Hongos sensibles al tratamiento:

- Los del género *Microsporum canis*
- *Epidermophyton sp.* y *Trichophyton sp.* (drematófitos en general)

No tiene efecto contra *Actinomyces sp.*, *Nocardia sp.*, *Monilia sp.*, levaduras ni hongos dismórficos. *Candida sp.*, *Actinomyces sp.* y *Nocardia sp.*, son resistentes a este fármaco.

### Farmacocinética

Se administra por VO y se absorbe rápida y completamente de las vías GI cuando se prepara en forma de partículas muy pequeñas. Al administrarla con alimento rico en grasa favorece su absorción

#### Indicaciones

La Griseofulvina es de gran utilidad para la terapéutica de micosis de la piel y faneras por su afinidad con estos tejidos. Debido a su acción antimicótica se ejerce del epitelio basal hacia las capas más superficiales, se recomienda continuar con el tratamiento por los menos siete 15 días después de desaparecidos los signos de micosis.

#### Efectos adversos

Por sus efectos tóxicos en gatos, debe reservarse contra infecciones graves en que no existe otra alternativa, debido a que su efecto es impredecible.

No se recomienda para el tratamiento de infecciones menores, que puedan ser autolimitantes, y que respondan a un tratamiento local. La griseofulvina es teratógena en gatos, en especial cuando se administra en el primer tercio de la gestación; entre los efectos de esta índole están malformaciones del cerebro y de los huesos, espina bífida, anoftalmia y atresia anal.

En gatos adultos se asocia la presentación de anemia con dosis altas. Otros signos de toxicosis en gatos son anorexia, vómito, ataxia, anemia, leucopenia, depresión, prurito, ictericia y pirexia. Algunos de estos signos son reversibles.

Por lo general, los efectos tóxicos son raros. En administraciones prolongadas se pueden presentar, aunque de manera atípica, trastornos GI como diarrea, meteorismo, vómito (si se administra con el estómago vacío) y náusea. En ocasiones ocurren algunas modificaciones de la conducta, efectos leves sobre SNC, fatiga, mareo y fotosensibilidad. No debe administrarse en animales gestantes de ninguna especie.

#### Interacciones

Al administrarla con rifampicina se acelera su metabolismo, ya que hay inducción de enzimas hepáticas.

### Flucitocina

Aunque originalmente descubierto para usarse como agente antineoplásico, en la actualidad se utiliza por sus propiedades antimicóticas.

#### Mecanismo de acción

Este fármaco penetra la membrana fungal, donde es desaminada por la desaminasa de citosina, al parecer inhibe la conversión de citosina en uracilo, por bloqueo de la enzima sintetasa de timidilato. Tal acción bloquea la síntesis de RNA y por ende la reproducción del hongo. Su efecto depende de la dosis, y actúa como fungicida cuando se administra una concentración cinco veces más alta que la concentración mínima inhibitoria.

#### Espectro

Es de espectro reducido. Actúa contra *C. albicans* aunque algunas cepas de éstas son resistentes. Casi todas las especies de *Cryptococcus sp.*, *Torulopsis sp.* y *Cladosporium sp.* son sensibles. Las cepas susceptibles pueden desarrollar rápidamente resistencia. Se recomienda administrarla siempre con otro antimicótico.



### Farmacocinética

El medicamento se absorbe casi por completo de las vías GI; la tasa de absorción puede disminuir si se administra con alimento.

### Indicaciones

En perros para el tratamiento de criptococosis. Su mayor uso clínico está dado en el tratamiento de criptococosis en gatos y se recomienda en combinación con anfotericina B, la terapia puede prolongarse hasta por tres o cuatro semanas. En bovinos y equinos en el tratamiento de criptococosis pulmonares.

### Efectos adversos

En animales se desconocen los efectos adversos que produce, pero en seres humanos ocasionalmente provoca depresión de la médula ósea con anemia, leucopenia y trombocitopenia. En casos esporádicos, ha producido algunos efectos de alucinación y delirio. Puede producir problemas GI como náuseas, vómito y diarrea, erupciones cutáneas y ulceraciones orales. En gatos puede producir alteración del comportamiento. La flucitocina está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

### Interacciones

Más del 66% de los hongos que en un principio eran sensibles se han hecho resistentes, por lo que se recomienda el uso de este fármaco en combinación con otros antimicóticos, como la anfotericina B, con lo que se logra un efecto sinérgico. La Anfotericina B incrementa la permeabilidad hacia la flucitocina.

Esta combinación resulta útil en el tratamiento de la criptococosis en gatos, generalmente se reduce la dosis de anfotericina B a la mitad o menos. Puede combinarse también con ketoconazol.

---

## AZOLES

---

Los fármacos azoles fueron extensamente probados como antimicóticos a inicios de 1970. La sustitución de un anillo imidazol por un triazol ha permitido la obtención de nuevos fármacos antimicóticos con vida media mayor, baja toxicidad y posiblemente mayor actividad, en comparación con el compuesto original. Se relacionan químicamente con los nitroimidazoles, como el metronidazol y el mebendazol, conocidos por sus propiedades antiparasitarias. En este grupo se encuentran miconazol, ketoconazol, clotrimazol, itraconazol y fluconazol.

### Farmacodinámica

Inhiben el desarrollo de los hongos mediante el bloqueo de la biosíntesis de los lípidos fungales, particularmente del ergosterol. Son fungistáticos, por lo que se requieren tratamientos prolongados, en especial en pacientes inmunosuprimidos. Hay inhibición de la respiración endógena, interacción tóxica con los fosfolípidos de la membrana e inhibición de la transformación morfogénica de esporas de forma micelial. Este mecanismo de acción es el mismo para todos los imidazoles y triazoles.

### Ketoconazol

El ketoconazol es un imidazol antimicótico y fue el primer fármaco de este grupo utilizado por VO. Es poco soluble en agua, requiere un pH ácido para disolverse, por lo que se absorbe bien desde el estómago.

### Mecanismo de acción

Es el mismo para todos los Triazoles. Actúa inhibiendo la síntesis de Ergosterol a través de la interacción con demetilasa  $\alpha$  c-14, (una enzima dependiente del citocromo P 450 necesaria para la conversión del lanosterol a ergosterol) al inhibir su desmetilación. La depleción de ergosterol altera la fluidez de la membrana; con ello se reduce la actividad enzimática membranal, hay un aumento de la permeabilidad e inhibición del crecimiento celular y de la multiplicación. El ketoconazol por lo general actúa como fungistático, pero con dosis altas y por periodos prolongados actúa como fungicida alterando las membranas celulares.

### Espectro

Casi siempre es fungistático contra gran variedad de hongos filamentosos, incluyendo dermatófitos, levaduras y hongos dismórficos. Es bastante eficaz para el tratamiento de infecciones vaginales recurrentes causadas por *Candida spp.*, pero *C. tropicalis* es resistente. Es activo contra bacterias grampositivas y algunos protozoarios como *Plasmodium sp.*, *Leishmania sp.* y *Tripanosoma sp.* Casi 75 % de las levaduras aisladas de la mastitis bovina es sensible.

### Farmacocinética

Al administrarlo por VO se absorbe bien en la mayoría de las especies, con excepción del perro. La disolución completa y la absorción del ketoconazol se favorecen en medios ácidos. No debe administrarse junto con bloqueadores  $H_2$  ni antiácidos ni después de ellos, por lo que es controversial la administración de ketoconazol con alimentos.





### Efectos adversos

El Ketoconazol está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática o trombocitopenia. Los efectos adversos más comunes son anorexia, vómito y diarrea.

**Perros:** se ha observado inapetencia, prurito, alopecia y aclaramiento del pelo, puede producir momificación fetal.

**Gatos:** parecen ser más sensibles y se ha observado anorexia, depresión, diarrea, fiebre, daño hepático y leucopenia. No debe utilizarse en animales gestantes.

### Indicaciones

Todas las micosis sistémicas deben tratarse por lo menos durante cuatro semanas. Puede haber una recuperación aparente, y tal vez deban esperarse recaídas. El Ketoconazol tiene un amplio potencial terapéutico para tratar micosis sistémicas y locales.

Criptococosis, histoplasmosis y coccidioidomicosis pueden tratarse con ketoconazol en monoterapia, y en el caso de la coccidioidomicosis la terapéutica debe durar por lo menos seis meses.

### Interacciones

La combinación con flucitosina tiene las siguientes características en el tratamiento de la criptococosis en gatos: a) se reducen las dosis y el tiempo requeridos para la curación del paciente respecto a lo que se observa con cada fármaco por separado, y b) previene la creación de resistencias a la flucitosina y reduce el tiempo requerido en la terapéutica. Debe tenerse especial cuidado de no administrar ketoconazol con fármacos que inhiban o potencien las enzimas microsómicas hepáticas (p. ej., barbitúricos o rifampicina). Los antiácidos, anticolinérgicos y bloqueadores  $H_2$  (p. ej., cimetidina, ranitidina) pueden inhibir la absorción del ketoconazol al incrementar el pH, y de ser necesario deben administrarse al menos 2 h antes. El ketoconazol puede inhibir los efectos anticoagulantes de la warfarina e incrementar el tiempo de protrombina. Altera la disposición e incrementa la duración de la actividad de la metilprednisolona.

## Clotrimazol

### Mecanismo de acción

Es un imidazol que inhibe al citocromo P450 dependiente de la síntesis de Ergosterol, y modifica a la membrana celular y a las enzimas que la

constituyen. Es fungistático por lo que se requieren tratamientos prolongados, especialmente en pacientes inmunosuprimidos. Este mecanismo de acción es el mismo para todos los Imidazoles y Triazoles.

### Espectro

Se considera un antimicótico de amplio espectro. Es activo contra *C. albicans*, *Blastomyces dermatitidis*, *Cryptococcus neoformans*, *Epidermophyton microsporum*, *Trichophyton sp.*, *Corynebacterium cutaneo*. Por sus efectos indeseables cuando se administra por vía oral, su uso se ha reservado para administración tópica (inactiva al sistema microsómico hepático).

### Indicaciones

En solución al 1% es bien tolerado cuando se aplica para el tratamiento de queratitis micótica y en infecciones de la córnea y nasales producidas por *Aspergillus sp.* Podría ser el medicamento de elección en mastitis por levaduras en vacas. Administrado por vía intramamaria a razón de 100 a 200 mg por cuarto por día de una solución o crema al 1% una a 4 veces como dosis única, mostró tener buenos resultados en la mastitis micótica en vacas.

### Efectos adversos

Puede ocasionar irritación local, ardor, eritema, edema, vesicación, descamación y prurito. Debido a su mecanismo de acción (inhibición de hormonas esteroideas), a veces causa anorexia, ginecomastia e impotencia.

## Miconazol

Es un antimicótico imidazol de amplio espectro que además actúa sobre ciertas bacterias. Tiene acción similar al clotrimazol, pero con la diferencia de que no altera el sistema microsómico enzimático hepático; sin embargo tiene la desventaja de que el vehículo que se requiere para su inyección IV es tóxico, por lo que se limitó su uso a la administración local.

### Indicaciones

Tiene la capacidad de penetrar el epitelio corneal intacto. Administrado por vía tópica en útil en el tratamiento contra dermatófitos, Es útil en la terapéutica tópica contra: Dermatófitos, especies de *Aspergillus*, en *Candidiasis* e infecciones por *Malassezia*. En vacas con mastitis por *Candida* se administra por vía IMM en solución de 50 a 100 mg del fármaco en 60 ml. De agua por cuarto durante 8 ordeñas. Debido a su toxicidad por vía IV no se recomienda para tratar micosis sistémicas.



## Enilconazol

### Indicaciones

Se ha utilizado en casos de aspergilosis nasal en perros después de remover tejido necrótico y cuerpos extraños, introduciendo un catéter de forma bilateral en los senos frontales y administrando una solución al 5% (10 – 20 mg/kg) dos veces al día, durante 10 días. También se ha utilizado con éxito para desinfectar casetas de pollos con objeto de prevenir la aspergilosis. En caballos puede administrarse para el tratamiento de micosis en bolsas guturales.

### Efectos adversos

Puede provocar estornudos y salivación cuando se administra por vía intranasal. Debido a la destrucción de los hongos, puede observarse secreción mucopurulenta. En algunos animales se observa pérdida de peso y, con dosis altas, anorexia.

---

## TRIAZOLES

### Itraconazol

### Espectro

Es un potente inhibidor de la mayoría de hongos patógenos en animales con una actividad más selectiva por el sistema microsómico del hongo que el Ketoconazol. Es más potente y de mayor espectro que el Ketoconazol, e incluye:

- *Criptococcus*
- *Sporothrix*
- *Alternatia*
- *Casi todos los Aspergillus*
- *C. tropicales*

Pero su acción contra otras especies de *Candida* y dermatófitos es variable.

### Farmacocinética

Tiene buena absorción por vía oral, pero la cantidad que se absorbe depende del pH del estómago y de la presencia de alimento. Al administrar con antiácidos se reduce la absorción.

### Efectos adversos

En gatos se observan efectos GI (anorexia, pérdida de peso y vómito), los cuales se deben a sobredosis; es menos tóxico que el ketoconazol administrando la misma dosis. En perros el efecto adverso más significativo es la hepatotoxicosis. También puede provocar anorexia. Algunos perros desarrollan úlceras en la piel, vasculitis y edema cuando se administra la dosis más alta.

### Indicaciones

Para micosis sistémicas en perros y gatos y en equinos para tratamiento de sapergilosis.

### Fluconazol

Es más reciente de los Triazoles. Al administrarse por VO se absorbe rápidamente y casi por completo, sin que se vea afectado por el pH. En contraste con el Ketoconazol e Itraconazol puede administrarse por vía IV. Puede ser utilizado en el tratamiento de micosis sistémicas, incluyendo meningitis criptocócicas, blastomycosis, histoplasmosis y para el tratamiento de infecciones más superficiales como candidiasis y dermatofitosis.

## OTROS ANTIMICÓTICOS

### Ácidos orgánicos

Los ácidos grasos (undecilénico, caprílico, propiónico, benzoico) se han usado como micostáticos. Aunque su mecanismo de acción no se conoce, se usan en el tratamiento de las micosis superficiales.

### Ácido undecilénico

Es un líquido amarillento con un olor picante característico. Tiene una potente actividad micostática para infecciones superficiales que afectan a áreas con muy poco pelo y está disponible en polvo en solución alcohólica al 10 %. Se ha usado en combinación con el undecilinato de cinc y salicilanilida para tratar de aumentar su eficacia.

### Ácido caprílico y el ácido propiónico

Son otros dos ácidos grasos que se han usado en el tratamiento de las dermatomycosis. El ácido propiónico se ha incorporado también a los piensos



manufacturados para favorecer el control del desarrollo de hongos.

### **Ácido benzoico**

Es un polvo cristalizado, blanco, inodoro. Es poco soluble en agua. Tiene acción micostática y queratolítica y se usa en el tratamiento de las dermatomicosis.

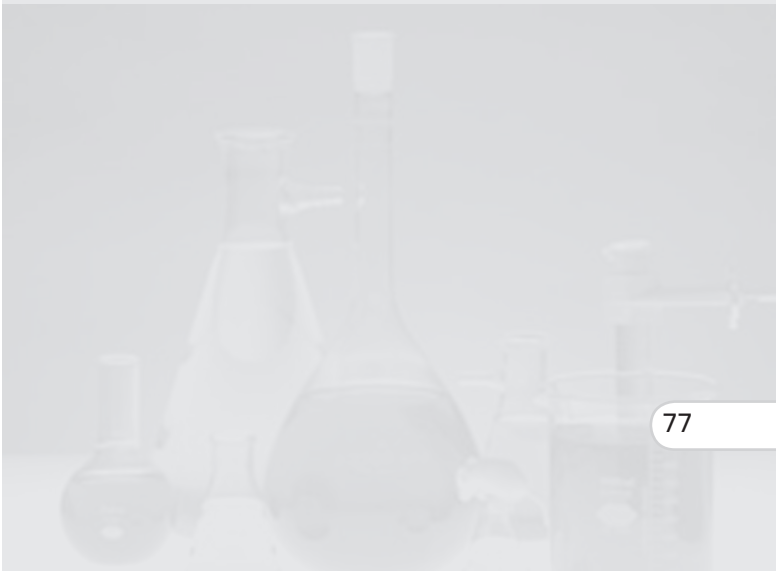
Numerosos antisépticos y desinfectantes (por ejemplo fenoles, yodo, mercuriales), tienen propiedades antimicóticos además de su acción sobre las bacterias. Estos fármacos deben usarse con precaución, porque pueden dañar el tejido normal así como producir en efecto tóxico sobre el hongo. Se ha observado irritación primaria o dermatitis de contacto después de aplicar alguno de estos compuestos a la piel inflamada.

### **El violeta de genciana (cloruro de metilrosanilina)**

Se ha usado para el tratamiento de las infecciones por hongos (candidiasis) solo o en combinación con otras sustancias antimicrobianas tales como el cloruro de bencetonio. El violeta de genciana se ha usado ampliamente durante muchos años para aplicación directa a las heridas.

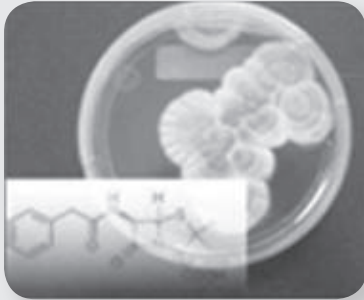
# III

## DESINFECCIÓN EN MEDICINA VETERINARIA



# III

## DESINFECCIÓN EN MEDICINA VETERINARIA



78

- ➔ Introducción
- ➔ Principales agentes desinfectantes y esterilizantes
- ➔ Acción de los agentes físicos sobre las bacterias
- ➔ Efecto de la desecación sobre las bacterias
- ➔ Desinfectantes y Antisépticos
- ➔ Tipos de desinfectantes



## DESINFECCIÓN EN MEDICINA VETERINARIA

### Introducción

Aunque en *La Odisea* Homero menciona al azufre para la desinfección y fumigación de cadáveres, la palabra “desinfectante” se utilizó como término médico por primera vez en el siglo XVII para describir la necesidad de destruir ciertos “efluvios” o emanaciones que se creía eran causantes de las enfermedades.

La bioseguridad consiste en una serie de medidas que forman parte de un plan de defensa estratégico de higiene para ayudar a mantener la salud de un hato o parvada. El objetivo es algo tan aparentemente simple como “evitar que los microorganismos lleguen a los animales o prevenir que los animales lleguen a donde están los microorganismos. En la práctica, un plan de bioseguridad puede llegar a ser en extremo complicado. Dentro de los esquemas de bioseguridad se pueden incluir acciones tan diversas como la vacunación, la selección genética, la planeación estratégica de los movimientos del personal y animales en las granjas, etc., pero uno de los puntos clave en estas estrategias es la desinfección a través del uso de agentes que brindan seguridad en la destrucción de microorganismos sin afectar la salud de los operarios, los animales ni el entorno ecológico.

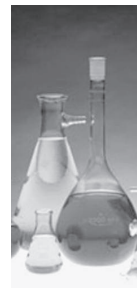
Las siguientes se presentan las definiciones más usadas para describir procedimientos de eliminación de microorganismos:

**Esterilización:** eliminación o muerte de todos los microorganismos que contiene un objeto o sustancia y acondicionamiento de éstos, de tal forma que no pueden contaminarse nuevamente.

**Sanitizante:** agente que disminuye la carga microbiana total a un nivel seguro para la salud de la población. Son agentes que se aplican exclusivamente sobre objetos inanimados.

**Desinfectante:** agente que elimina la carga microbiana total en superficies inanimadas tales como locales, suelo y construcciones.

**Antiséptico:** agente que controla y reduce la presencia de microorganismos potencialmente patógenos sobre piel, mucosas, (sólo puede aplicarse de manera externa en seres vivos) o ambos.





Sin embargo, hoy en día es poco práctico el uso de estas definiciones, ya que un mismo producto se puede emplear para varios propósitos, dependiendo de sus características y la dilución a la que se prepare.

## PRINCIPALES AGENTES DESINFECTANTES Y ESTERILIZANTES

Se distinguen tres grandes grupos de agentes desinfectantes y esterilizantes.

- **Físicos:** calor, radiaciones
- **Químicos:** óxido de etileno, formaldehído, agentes oxidantes, fenoles
- **Filtración:** con la que se separan y eliminan microorganismos presentes en fluidos.

## ACCIÓN DE LOS AGENTES FÍSICOS SOBRE LAS BACTERIAS

Efecto letal del calor

Provocan pérdida de la viabilidad en los microorganismos.

Al subir la temperatura por encima de la temperatura máxima de crecimiento, se dejan sentir los efectos sobre la viabilidad: la pérdida de viabilidad significa que las bacterias dejan de ser capaces de crecer y dividirse, aun cuando las transfiramos a un medio idóneo. La inactivación parcial o la esterilización se pueden lograr por calor húmedo o por calor seco. La inactivación (total o parcial) por calor se debe a la desnaturalización de proteínas y a la fusión de lípidos de membrana, debido a que se rompen muchos enlaces débiles, sobre todo los puentes de hidrógeno entre grupos C=O y H<sub>2</sub>-N . Estos enlaces se rompen más fácilmente por calor húmedo (en atmósfera saturada de vapor de agua), debido a que las moléculas de agua pueden desplazar a los puentes de hidrógeno.

**Cuadro 12. Características de los agentes físicos**

<b>Calor seco</b>	Acción directa de llama	Rojo incipiente-incineración
	Acción directa de generadores de calor	Estufa de calor seco
<b>Calor húmedo</b>	Acción del agua caliente	Baño María hirviente Calentamiento repetido Ebullición
	Acción del vapor de agua	Autoclave
<b>Radiaciones</b>	Ionizantes y ultravioleta	

### Calor húmedo:

Por lo tanto, la inactivación por calor húmedo requiere menores temperaturas que la que se realiza en ausencia de agua. Veamos algunos ejemplos de condiciones de inactivación total por calor húmedo.

### Aplicaciones principales del calor húmedo:

En la práctica cotidiana del laboratorio de microbiología, en la esterilización de medios de cultivo y soluciones. En la esterilización de material quirúrgico. En la esterilización o inactivación parcial, en las industrias alimentarias (conservas, leche y derivados).

Una autoclave es un dispositivo que sirve para esterilizar material médico o de laboratorio, utilizando vapor de agua a alta presión y temperatura para ello. La utilización de una autoclave inactiva todos los virus y bacterias, aunque recientemente se ha llegado a saber de algunos microorganismos, así como los priones, que pueden soportar las temperaturas de autoclave.

Las autoclaves funcionan permitiendo la entrada o generación de vapor de agua pero restringiendo su salida, hasta obtener una presión interna de 103 kPa, lo cual provoca que el vapor alcance una temperatura de 121 grados centígrados. Un tiempo típico de esterilización a esta temperatura y presión es de 15 minutos. El hecho de contener fluido a alta presión implica que las autoclaves deben ser de manufactura sólida, usualmente en metal, y que se procure construir las totalmente herméticas.

Las autoclaves son ampliamente utilizadas en laboratorios e instituciones médicas, como una medida elemental de esterilización de material. Aunque cabe notar que debido a que el proceso involucra vapor de agua a alta temperatura, ciertos materiales no pueden ser esterilizados en autoclave (papel y plásticos por ejemplo).

En otros contextos, la palabra autoclave se utiliza para referirse a una olla a presión de gran talla, utilizada para cocimiento en procesos industriales. En especial, se utilizan para la esterilización de conservas y alimentos enlatados cuyas características requieren un tratamiento por encima de los 100 grados centígrados.

### Ventajas del autoclave

- Rápido calentamiento y penetración
- Destrucción de bacterias y esporas en corto tiempo
- No deja residuos tóxicos



- Hay un bajo deterioro del material expuesto
- Económico

### Calor seco

La esterilización por calor seco necesita recurrir a mayores temperaturas que la efectuada por el calor húmedo, ya que al no existir agua, la rotura de puentes de hidrógeno y la desnaturalización de proteínas, así como la fusión de membranas, se efectúan a mayores energías. Otros efectos del calor seco son los daños por oxidación y el provocar un aumento de la concentración de electrolitos.

### Aplicaciones del calor seco

El llamado horno de Pasteur, mediante calentamiento a 160-170° C durante 2-3 horas permite esterilizar materiales inertes de laboratorio resistentes al calor: material de vidrio y metálico, aceites y jaleas, etc.

Flameado a la llama (hasta el rojo) de asas metálicas de siembra, con las que se inoculan las bacterias.

Incineración de materiales de desecho: Toda explotación pecuaria debe contar con un incinerador que permita el desecho inmediato de todo aquel elemento altamente contaminante.

## EFFECTO DE LA DESECACIÓN SOBRE LAS BACTERIAS

La desecación al aire (sin vacío) mata a las células vegetativas bacterianas, pero no a las endosporas. La sensibilidad a la desecación varía de una especie a otra, ejemplos: *Mycobacterium tuberculosis* (el bacilo tuberculoso) es muy resistente al aire (en ausencia de luz), de ahí que pueda aguantar varios meses a partir de los esputos de enfermos. En cambio, el vibrión cólico (*Vibrio cholerae*) muere expuesto al aire al cabo de sólo dos horas.

Las causas de la muerte son, principalmente: el aumento de concentración intracelular de sales, lo que conlleva efectos tóxicos y desnaturalizantes de proteínas; daños por oxidación. La mayor eficacia de la desecación al aire se logra con 50% de humedad relativa.

### Radiaciones

Su acción depende de del tipo de radiación, el tiempo de exposición y la dosis.

**Radiaciones ionizantes:** Producen iones radicales libres que alteran los componentes de los ácidos nucleicos, de las estructuras proteínicas y lipídicas y otras estructuras esenciales para la viabilidad de los microorganismos. Tienen gran penetración y se utilizan para esterilizar materiales termolábiles (termosensibles) como jeringas de plástico desechables o de precisión, sondas, etc.

Por su bajo costo se emplea a escala industrial pero no para medios de cultivo o soluciones proteínicas, porque producen alteraciones de los componentes.

**Radiación ultravioleta:** afecta las moléculas de DNA de los microorganismos porque forma dímeros de pirimidina adyacentes, lo que induce errores en la duplicación y, por lo tanto, pérdida de viabilidad de las células. Presenta escasa penetración y se utiliza para superficies. La desventaja de este método estriba en el alto costo de los equipos; sin embargo, algunas granjas lo manejan para desinfectar la entrada de las casetas y para los uniformes y utensilios de los empleados. Son muy recomendables en quirófanos, salas de recuperación, incubadoras, almacenes de alimentos, etc.

## Agentes Químicos

### Conceptos generales

Existen ciertas sustancias químicas que influyen negativamente sobre las bacterias, pudiendo ejercer dos tipos de efectos diferentes:

- Bacteriostáticos: cuando impiden el crecimiento bacteriano;
- Bactericidas: cuando destruyen (matan) las bacterias.

En general, si no sólo nos referimos a las bacterias, sino a cualquier tipo de microorganismos, hablamos respectivamente de agentes microbiostáticos y microbicidas. Ahora bien, para una misma sustancia química, la línea de demarcación entre un efecto microbiostático y otro microbicida depende muchas veces de la concentración de dicha sustancia y del tiempo durante el que actúa.

¿Cómo podemos saber que un microorganismo está “muerto”? El único criterio válido es la pérdida irreversible de la capacidad de división celular, es decir, de la pérdida de viabilidad, y se suele comprobar empleando técnicas con placas de Petri (es decir, confirmando que no crecen en medios sólidos adecuados). (Pero ni siquiera esto es garantía de que una bacteria “no viable” está “muerta”: hay bacterias viables pero no cultivables. Como se



ve, demostrar que una bacteria está “muerta” es algo bastante complicado). Antes de proceder al estudio de las diversas moléculas que pueden afectar el crecimiento y/o la viabilidad de los microorganismos. Suelen presentar efectos tóxicos sobre tejidos vivos, por lo que se suelen emplear sólo sobre materiales inertes.

Agentes antisépticos son sustancias químicas antimicrobianas que se oponen a la sepsis o putrefacción de materiales vivos. Se trata de desinfectantes con baja actividad tóxica hacia los tejidos vivos donde se aplican.

## DESINFECTANTES Y ANTISÉPTICOS

**Cuadro 13. Principales agentes químicos**

Antisépticos	Desinfectantes
Yodo, agentes tensoactivos y cloro	Álcalis, ácidos orgánicos, óxido de etileno, cloro y compuestos clorados
Aldehídos	Aldehídos
Alcoholes	Compuestos fenólicos
Biodegradables (cítricos, algunos cuaternarios de amonio de 4ta. Generación y filiferinas/aleínas) Biguanidinas	Biodegradables (cítricos, algunos cuaternarios de amonio de 4ta. Generación y filiferinas/aleínas) Biguanidinas

### Condiciones que afectan a los desinfectantes

#### Presencia de material orgánico

La existencia de materia orgánica en el material a tratar (p. ej., sangre, suero, pus) afecta negativamente a la potencia de los desinfectantes de tipo oxidante (como los hipocloritos) y de tipo desnaturalizante de proteínas, hasta el punto que pueden llegar a hacerlos inactivos en cuanto a su poder desinfectante y/o esterilizante. Siempre debe aplicarse la regla de oro: “Lavar antes de aplicar un desinfectante”.

#### Tipo de superficie

Cuando se desea aplicar un desinfectante se deben considerar tipo de superficie por desinfectar, muchas casetas, zahúrdas y salas de ordeño están construidas con material rugoso absorbente, y en estos casos la presión de

aplicación del desinfectante y su capacidad de penetración en grietas y poros resultan esenciales para el éxito del procedimiento.

### Temperatura

La actividad de la mayoría de los desinfectantes mejora cuando la temperatura a la que se aplican aumenta, hasta un punto crítico en el que se inactiva el desinfectante. En otras palabras, la velocidad de muerte bacteriana y el número de gérmenes afectados/unidad de tiempo aumentan de modo considerable con cada grado que se eleve la temperatura del desinfectante, pero aún en más importante incrementar la temperatura de la superficie por desinfectar. Un error común es creer que se tiene un aumento de temperatura de una pared de concreto por el hecho de calentar el aire de la caseta o recinto.

### Calidad del agua

La dureza del agua altera en mayor o menor medida la eficacia de los desinfectantes. Por ejemplo, los fenoles sintéticos son menos afectados por la dureza del agua que los yodóforos o los compuestos cuaternarios de amonio.

### Tiempo de contacto

El tiempo de contacto requerido por varios desinfectantes para afectar de manera eficaz a la población bacteriana de una superficie varía enormemente entre un producto y otro. Los agentes oxidantes como el permanganato de potasio y el agua oxigenada son muy rápidos, pero los aldehídos requieren hasta 1 hora para actuar y lograr el efecto deseado. En la gran mayoría de los casos la actividad de los desinfectantes se genera mientras la superficie se encuentre húmeda, y es claro que el tiempo de contacto dependerá del microorganismo que se pretenda destruir; por ejemplo; para bacterias como *E. coli*, *Salmonella sp.*, etc., se requieren unos segundos de contacto (20-60); para micobacterias se requieren horas, lo mismo que para virus desnudos como el parvovirus, que requiere por lo menos 2 h de contacto con glutaraldehído para su destrucción.

### pH

El pH afecta tanto a la carga superficial neta de la bacteria como al grado de ionización del agente. En general, las formas ionizadas de los agentes disociables pasan mejor a través de las membranas biológicas y por lo tanto son más efectivos.

Los agentes aniónicos son más efectivos en pH ácidos, los agentes catiónicos muestran más eficacia en pH alcalinos, el yodo y los diferentes tipos de cloro tienen variadas eficacias, dependiendo del pH de la solución. El glutaraldehído requiere una alcalinidad específica para alcanzar su máxima eficacia, y los medios ácidos abaten sus efectos biocidas.



## TIPOS DE DESINFECTANTES

Se suelen clasificar de acuerdo con su mecanismo de acción:

<b>A. Agentes que dañan la membrana celular</b>	
<b>1. Detergentes</b>	A.1.a. Catiónicos A.1.b. Aniónicos A.1.c. No iónicos
<b>2. Compuestos fenólicos</b>	A.2.a Fenol <ul style="list-style-type: none"> <li>• cresoles</li> <li>• difenilos halogenados</li> <li>• alquilésteres del para-hidroxibenzoico</li> <li>• aceites esenciales de plantas</li> </ul>
<b>3. Alcoholes</b>	A.3.a. Alcohol etílico A.3.b. Etanol A.3.c. Isopropanol

<b>B. Agentes desnaturalizantes de proteínas</b>	
<b>1. Ácidos y álcalis fuertes</b>	B.1.a. Cal, val viva u óxido de calcio B.1.b. Sosa o lejía
<b>2. Ácidos orgánicos no disociables</b>	

<b>C. Agentes modificantes de grupos funcionales de proteínas y de ácidos nucleicos</b>	
<b>1. Metales pesados mercuriales</b>	C.1.a. Compuestos de Plata C.1.b. Compuestos de Cobre
<b>2. Agentes oxidantes</b>	C.2.a. Halógenos C.2.b. Agua Oxigenada C.2.c. Óxido de Etileno C.2.d. Permanganato Potásico C.2.e. Ácido Peracético
<b>3. Colorantes</b>	C.3.a. Derivados de la Anilina C.3.b. Derivados de la Acridina (Flavinas)
<b>4. Agentes alquilantes</b>	C.4.a. Aldehídos <ul style="list-style-type: none"> <li>• Formalina</li> <li>• Formaldehido</li> <li>• Glutaraldehido</li> <li>• Paraformaldehido</li> </ul>
	C.4.b. $\beta$ -propionil-lactona
<b>5. Biguanidinas</b>	C.5.a. Clorhexidina

## A. Agentes que dañan la membrana celular

Los solventes orgánicos (fenoles, alcoholes) y los desinfectantes tensoactivos (detergentes) dañan la integridad estructural de la membrana (es decir, la disposición ordenada de lípidos y proteínas), de modo que interfieren con su función, ejerciendo un efecto neto de interferencia con procesos de transporte y metabolismo energético; salida de pequeñas moléculas de la célula.

### A.1. Detergentes (= desinfectantes tensoactivos o surfactantes)

Los detergentes sintéticos, al igual que los jabones, contienen una porción hidrofóbica (normalmente una larga cadena lipófila) y una porción hidrófila (un grupo polar), lo cual les permite formar micelas en solución acuosa, así como formar capas que cubren y solubilizan moléculas hidrófobas. Pero quizá su efecto más importante sea la emulsificación de la grasa superficial y la formación de gotas con los gérmenes incluidos, que son eliminados durante el enjuague. Aun en altas concentraciones no son esporicidas.

Según sea la porción hidrófila, los detergentes se pueden clasificar en:

Detergentes iónicos:

- Detergentes catiónicos (grupo activo con carga positiva)
- Detergentes aniónicos (grupo activo con carga negativa)

#### *A.1.a Detergentes Catiónicos*

Son los detergentes más potentes en cuanto a su actividad desinfectante, siendo activos contra bacterias grampositivas y gramnegativas. Los principales son los llamados compuestos de amonio cuaternario:

Sales de amonio cuaternario, sobre todo aquellas que van como cloruros o bromuros. Su toxicidad es muy baja, mas no ofrecen plena confiabilidad para esterilizar instrumental quirúrgico, aunque si mantienen libres de microbios los previamente esterilizados, por lo que generalmente son más usados como antisépticos.

El estándar de los compuestos cuaternarios de amonio, considerado de primera generación, es el cloruro de benzalconio (cloruro de zefirán), la sustitución de hidrógeno en el anillo aromático por clorometilo y etilo bajo ciertas condiciones dio por resultado los compuestos cuaternarios de segunda generación, de los cuales el cloruro de alquil-dimetil-etil-bencil-amonio es el producto comercial de mayor relevancia. Los compuestos cuaternarios de





amonio de tercera generación se desarrollaron desde 1955 y son los que resultan hoy en día lo más importantes, constituyen una mezcla de iguales proporciones de alquil-dimetil-bencil-amonio y de cloruro de alquil-dimetil-bencil-amonio; esta combinación sinérgica de cuaternarios de amonio con una distribución específica aumenta la actividad biocida y reduce la toxicidad oral aguda. En 1965 se aplicó otro desarrollo tecnológico que fue la aminación catalítica de los alcoholes de cadena larga, lo que hizo posible la producción de desalquilmetilaminas, las cuales se pueden cuaternizar con cloruro de metilo, para obtener así los compuestos cuaternarios de amonio de cadena doble, que son los detergentes catiónicos considerados de cuarta generación. Poseen gran eficacia y tolerancia. Dos ejemplos son el bromuro de dioctil-dimetil-amonio y el bromuro de docecil-dimetil-amonio, que se han introducido rápidamente en la industria alimentaria. Entre sus principales características destacan excelente actividad, cierta tolerancia a los surfactantes aniónicos, a la carga proteínica y al agua dura, y escasa formación de espuma.

**Mecanismo de acción:** La porción hidrófoba penetra en las membranas, mientras que el grupo polar catiónico se asocia con los fosfatos de los fosfolípidos, provocando alteraciones en dichas membranas, reflejadas en la pérdida de su semipermeabilidad, con salida de metabolitos de N y P desde el citosol. Es entonces cuando el detergente puede entrar al interior celular, con un efecto secundario de desnaturalización de proteínas. Su actividad se mejora a pH alcalino. Son rápidamente bactericidas a concentraciones muy bajas (del orden de una parte por millón, 1 ppm), siempre que en el material a tratar no exista materia orgánica.

**Usos, ventajas e inconvenientes:** Son inodoros, no tiñen, no son corrosivos para los metales, son estables, tienen baja toxicidad, por lo que se pueden emplear como desinfectantes y antisépticos de la piel. Se emplean igualmente en la desinfección de material de industrias alimentarias. Su actividad se ve neutralizada por jabones y fosfolípidos, precipitándose en su presencia.

#### *A.1.b. Detergentes Aniónicos*

Con grupos carboxilo como porción hidrófila: jabones

- saponinas
- sales biliares
- ácidos grasos dissociables

**Mecanismo:** Provocan una gran interrupción de membranas, con efectos de lisis. Son activos sobre todo a pH ácido, preferentemente sobre bacterias

grampositivas, pero poco sobre gramnegativas, ya que éstas quedan más protegidas por la barrera del lipopolisacárido de la membrana externa.

Usos: Cuando los detergentes aniónicos se combinan con ácidos, se logran desinfectantes sanitarios muy potentes (debido al efecto sinérgico de ambos componentes) y de rápida actuación (unos 30 segundos).

Los principales surfactantes aniónicos y su porcentaje de actividad son: ácido sulfónico dodecilbenceno, 96-98%; ácido sulfónico naftaleno, 90-98%; y ácido sulfónico dodecilbenceno sal amoniacal, 50-60 %.

## A.2. Compuestos Fenólicos

Son rápidamente bactericidas a bajas concentraciones, causando: daños a membranas, con pérdida de constituyentes citoplásmicos; inactivación irreversible de oxidasas y deshidrogenasas de membrana; desnaturalización de proteínas. En general, las bacterias gramnegativas presentan mayor resistencia a los fenoles que las grampositivas. Tienen baja solubilidad en agua, por lo que se emplean en fórmulas que incluyen agentes emulsificadores (jabones) que, además, aumentan su actividad.

### *A.2.a. Fenol*

El fenol o ácido carbólico, históricamente uno de los primeros desinfectantes en usarse, sólo se emplea en la actualidad como patrón para ensayar el poder desinfectante de otros compuestos. Es similar al glutaraldehído, pero menos eficaz y con un olor más desagradable y duradero; es muy irritante, y deja residuos que persisten largo tiempo luego de tratar las superficies. A partir del fenol se pueden lograr desinfectantes con mayor actividad antibacteriana y con menor toxicidad sustituyendo hidrógenos del anillo bencénico por radicales alquílicos o por halógenos. He aquí algunos ejemplos:

### *Cresoles*

Son los alquil-fenoles. El radical alquílico puede estar en posición orto, meta o para, dando respectivamente el orto-cresol, el meta-cresol y el para-cresol. Normalmente se emplea la mezcla de los tres, denominada tricresol. Se obtienen por destilación del alquitrán de carbón, y se emplean como emulsiones de jabón verde bajo los nombres comerciales de Lysol y Creolín. Se usan como desinfectantes de material de desecho bacteriológico y como desinfectantes de la piel.



### *Difenilos halogenados*

El hexaclorofeno (hexacloro-orto-difenilmetano) es bacteriostático a bajas concentraciones (sobre todo contra cocos grampositivos), incluso incorporado en jabones, pasta de dientes y cosméticos. Algunas marcas comerciales incluían hace unos años este compuesto, hasta que se comprobó que su absorción por la piel, sobre todo inflamada, puede causar neurotoxicidad e incluso, toxicidad sistémica, por lo que en la actualidad ha dejado de usarse.

### *Alquilésteres del para-hidroxibenzoico*

Actúan de forma similar a los alquil-fenoles, pero no son tóxicos, debido a que al ser ingeridos, se hidrolizan rápidamente, dando el inocuo para-hidroxibenzoato. Se emplean como conservantes de alimentos y de productos farmacéuticos.

### *Ciertos aceites esenciales de origen vegetal*

Desde la antigüedad, y de modo empírico, se vienen usando algunos aceites esenciales de plantas aromáticas como conservantes y antisépticos, ya que como se ha podido comprobar, contienen varios compuestos fenólicos: el timol (de *Thymus*, los tomillos); el eugenol se emplea en odontología como antiséptico.

## A.3. Alcoholes

Los alcoholes alifáticos ordinarios son buenos desinfectantes. El más comúnmente utilizado es el **alcohol etílico**, aunque también se ha usado el alcohol **propílico y el isopropílico** como desinfectantes de piel, instrumentos y agujas. Los alcoholes desorganizan las bicapas lipídicas penetrando en la región hidrocarbonada de los lípidos. No afectan a las endosporas, por lo que no son esterilizantes. Su acción desinfectante mejora conforme aumenta la longitud de la cadena alifática de los alcoholes, hasta aquellos con 8 a 10 átomos de carbono (C8-C10), ya que los alcoholes de cadenas más largas de C10 tienen una baja solubilidad en agua. En general, los alcoholes no poseen poder contra las esporas. Ciertos alcoholes, como el **propilenglicol**, se utilizan para desinfectar el aire, como conservadores alimenticios y en combinación con otros desinfectantes (halógenos, generalmente) para formar las llamadas tinturas, logrando así unir las acciones de dos desinfectantes y obtener mayor eficacia.

### *A.3.a. Alcohol etílico ( $CH_2OH$ )*

Se obtiene de la fermentación de los monosacáridos de la caña de azúcar en solución al 80-95%. Es un líquido incoloro de olor vivo y sabor quemante. Es fácilmente flamable, y miscible en éter, agua, cloroformo, glicerina y aceite de ricino. El alcohol que normalmente se expende se encuentra normalmente a 96° una cantidad de casi 250 ml de agua para diluirlo al 70 %, ya que a esta concentración es el antiséptico más utilizado para desinfectar la piel antes de aplicar inyecciones, para la desinfección de las manos de los cirujanos, y en general para limpiar la grasa de la piel. El alcohol etílico ejerce sobre las bacterias una acción deshidratante, por lo cual se tiene que evaporar para tener la seguridad de que ha completado su actividad; mientras la superficie tratada se encuentre aún húmeda con restos de alcohol, no se puede considerar aséptica. Se utiliza también como anestésico, pero puede necrosar las fibras nerviosas El alcohol posee afinidad por las estructuras que contienen lípidos en los microorganismos y actúa destruyendo la cubierta lipídica de la membrana celular.

### *A.3.b. Etanol ( $CH_3-CH_2OH$ )*

Se emplea en desinfección de la piel antes de inyecciones cutáneas, así como en desinfección de los termómetros clínicos, siempre que se deje el tiempo suficiente de contacto. Es más efectivo en soluciones acuosas entre 50-70%, ya que para su mejor acción se implica la intervención del agua. A 100% de pureza es poco efectivo.

### *A.3.c. Isopropanol*

Es menos volátil y más efectivo que el etanol. Se emplea igualmente en desinfección de termómetros. Sin embargo, su efecto tóxico (narcótico) es mayor y más duradero que aquel.

La mayoría de los alcoholes que se encuentran en el mercado son de uso y origen industriales y si se ingieren pueden ser sumamente tóxicos, al grado de causar ceguera, lesiones neurológicas y muerte.

## **B. Agentes desnaturizantes de proteínas**

### **B.1. Ácidos y álcalis fuertes**

Son activamente bactericidas, debido a sus grupos  $H^+$  y  $OH^-$  disociados, respectivamente. Existen ciertas especies bacterianas que resisten



relativamente bien la acción de bases fuertes. Tal es el caso del bacilo tuberculoso.

### *B.1.a. Cal, val viva u óxido de calcio*

Posee bajo poder desinfectante. Al combinarla con agua se forma hidróxido de calcio, que incrementa en grado notable su acción desinfectante al liberar gran cantidad de calor. Sin embargo, se recomienda combinarla con creolina al 1-2 % y formol al 3 %, con lo cual se transforma en un producto con efecto bactericida y esporicida muy seguro y que actúa además como desodorante. Se puede combinar con azufre sublimado para el control tópico de ectoparásitos. Se recomienda para desinfectar pisos, paredes, excretas, cercas, fosas con restos orgánicos etc.

### *B.1.b. Sosa o lejía (hidróxido de sodio)*

Es una solución que debe contener cuando menos 94% de hidróxido de sodio, ya que gran cantidad de materia orgánica merma su eficacia. Este compuesto también puede actuar en concentración de 2-3 % cuando se disuelve en agua caliente, y combinada con cal viva al 1%. Despide gran cantidad de calor y puede aumentar su potencia. Se emplea en edificios, corrales, cercas, fosas, comederos etc. Al 2-5% es útil contra la mayoría de las bacterias, parásitos y virus. Puede matar la espora del ántrax, pero no las de *Mycobacterium sp.* Tiene la desventaja de corroer el aluminio, textiles y la piel. El hidróxido de sodio no se usa en suelo agrícola ya que abate su fertilidad. Es eficaz en diluciones al 0.2 % contra virus en pisos de laboratorios y lugares infectados por animales enfermos, por lo que es innecesario usarlo a mayores concentraciones. Luego de su aplicación deben transcurrir dos a cuatro días para que "se apaguen" la sosa o la cal. Se debe evitar el uso de álcalis sobre tejidos, ya que irritan piel, pezuñas y cascos de los animales.

## **B.2. Ácidos orgánicos no disociables**

Los ácidos orgánicos, que son poco disociables, ejercen su efecto en cuanto a moléculas intactas (sin disociar), que penetran a la célula. El ácido benzoico y el ácido sórbico se usan ampliamente como conservantes alimentarios. Ciertos ácidos (como el acético, láctico, propiónico) aparecen en alimentos fermentados, actuando como conservantes naturales. Estos mismos, así como el cítrico se pueden añadir a otros tipos de alimentos, para prolongar el periodo de posible almacenamiento de los productos. El ácido bórico se ha usado como conservante (a veces ilegal) de alimentos, así como en oftalmología.

### C. Agentes modificantes de grupos funcionales de proteínas y de ácidos nucleicos

Esta amplia clase de agentes se caracteriza, en general, por los siguientes efectos:

- Alteran grupos que forman parte de los centros activos de enzimas y otras proteínas;
- Alteran grupos funcionales de ácidos nucleicos, componentes de pared y de membrana.

Como ya vimos en la clasificación de agentes desinfectantes, dentro de este grupo se distinguen a su vez:

- Metales pesados
- Tinturas de colorantes
- Agentes oxidantes
- Agentes alquilantes

#### C.1. Metales pesados mercuriales

Las sales solubles de Hg, As, Ag, Cu, etc., "envenenan" la actividad enzimática formando mercáptidos con los grupos -SH de la cisteína. También interaccionan con -NH<sub>2</sub>, -COOH y radicales fosfato. Los más efectivos son los derivados del mercurio y de la plata (actúan a menos de 1 ppm).

Mercuriales. Se vienen usando desde antiguo en Medicina.

- Cloruro de mercurio (HgCl<sub>2</sub>). En solución al 0,1% fue muy usado como desinfectante potente, pero es muy tóxico, y apenas se emplea en la actualidad.
- Compuestos orgánicos de mercurio (como el Mercurocromo, la Mercromina, el Mertiolato): No son totalmente fiables como desinfectantes y presentan cierta (aunque baja) toxicidad, pero se emplean mucho como antisépticos de la piel y de heridas.
- Sales de fenilmercurio. Son potentes inhibidores no sólo de bacterias, sino de levaduras, hongos y algas. Se usan especialmente en el control de posibles contaminantes microbianos (p.ej., bacterias oportunistas del género *Pseudomonas*) en productos farmacéuticos, cosméticos y oftalmológicos.

#### *C.1.a. Compuestos de plata*

Bien sea en forma de sales solubles, o en preparaciones coloidales, los compuestos de plata se usan ampliamente como antisépticos, aunque están restringidos, al tener efectos irritantes y cáusticos.



- **Nitrato de plata (AgNO<sub>3</sub>).** Es muy bactericida frente al gonococo (*Neisseria gonorrhoeae*), y por ello se usa habitualmente para prevenir la oftalmia gonocócica del recién nacido.
- **Coloides orgánicos de plata.** En ellos los iones Ag<sup>+</sup> se van liberando lentamente. Tienen efectos bacteriostáticos, y encuentran su principal aplicación en oftalmología.
- **Cremas de nitrato de plata y sulfodiazina de plata.** Usadas para el tratamiento de quemaduras, han reducido notablemente la mortalidad derivada de las grandes quemaduras.

### *C.1.b. Sales y compuestos de cobre*

No tienen aplicación en Bacteriología Médica, pero se emplean en Agricultura para el control de hongos y algas.

## C.2. Agentes oxidantes

Los efectos de los agentes oxidantes que se tratan a continuación son la inactivación de proteínas enzimáticas (convirtiendo los radicales -SH en disulfuros -S-S-). Además, los más potentes también atacan radicales amino, el grupo indol (presente en el triptófano), y la tirosina.

### *C.2.a. Halógenos*

Son bactericidas muy útiles y muy potentes. El yodo no tiene parangón como desinfectante de la piel, y el cloro no tiene igual en el tratamiento de aguas.

#### *C.2.a.i. Yodo*

El Yodo es un elemento no metálico esencial, descubierto en 1812 por el científico Coutois. No se le encuentra en su forma elemental, pero sí en forma de yoduro en el agua de mar. El yodo, principalmente en su forma libre, es capaz de penetrar de manera rápida la pared celular de las bacterias. Actúa bien contra grampositivos y gramnegativos, hongos y algunos virus, y en una concentración de 1 600 ppm de yodo libre es eficaz contra esporas. Aparte de su efecto oxidante, se combina irreversiblemente con residuos de tirosina de las proteínas. Sus principales presentaciones son la tintura de yodo y los iodóforos. Tintura de yodo: es una mezcla de 2% de I<sub>2</sub> + 2% de IK en alcohol de 70%. Su máximo efecto bactericida lo tiene a pH<6. Es un magnífico antiséptico de la piel, de hecho el mejor de los conocidos, pero tiene un efecto doloroso y cáustico en heridas abiertas.

Preparados que contienen yodo o lo liberan

En este grupo se han incluido gran cantidad de preparados que contienen yodo elemental, potasio y yoduros en agua, alcohol etílico y glicerol, o en mezclas de estos solventes.

- a. **Solución tópica de Yodo:** solución acuosa que contiene 2 % de yodo y 2.4 % de yoduro de Na.
- b. **Solución reforzada de yodo (Lugol):** solución acuosa con 5 % de yodo y 10 % de yoduro de K; por su elevado contenido de yodo libre molecular. Se considera a la solución de Lugol un poderoso desinfectante, con la desventaja de colorear o teñir de color marrón oscuro y en algunos casos irritación de los tejidos.
- c. **Tintura de Yodo concentrado:** Con 2 % de Yodo y 2.4 % de yoduro de sodio en etanol.
- d. **Tintura de Yodo concentrado.** Con 7 % de yodo y 5 % de yoduro de potasio en etanol al 95 %
- e. **Iodóforos:** Su nombre indica la combinación de yodo con un transportador de elevado peso molecular, son mezclas de iodo con agentes tensoactivos (detergentes), en los que éstos actúan como portadores del iodo, al que van liberando lentamente, sin provocar irritación. Los transportadores son polímeros neutros, como polivinilpirrolidona, glicoles poliéter, alcoholes polivinílicos, ácido poliacrílico y polisacáridos. También se emplean en desinfección de instalaciones de industrias alimentarias. Los yodóforos pueden diluirse en alcohol etílico para el lavado de manos o como esporicida. Los yodóforos (complejos de yodo elemental o triyodo con un transportador) ejercen tres funciones:
  - Aumentan la solubilidad del yodo
  - Proporcionan un reservorio de liberación sostenida del halógeno en forma libre
  - Reduce la concentración del yodo molecular libre, evitando su efecto corrosivo

#### Soluciones acuosas de yodóforos

La química de las soluciones acuosas de los yodóforos es más compleja que la de las soluciones de yodo. Los preparados a base de yodopovidona contienen 1-10 % de yodopovidona, equivalente a 0.1 – 10% de yodo disponible. Los soluciones de yodóforos usadas para limpieza en general contienen uno o más agentes tensoactivos. No se deben aplicar sobre superficies que no se desea que cambien de color, y para mejorar su efecto, las superficies deben estar libres de materia orgánica.





### Efectos adversos

El yodo es extremadamente tóxico por VO; puede causar disfunción tiroidea aun con dosis pequeñas, pero con exposición crónica. Los desinfectantes y antisépticos a base de yodo pueden irritar piel y mucosas (aunque los yodóforos lo hacen en casos excepcionales). Si entran en contacto con una herida o quemadura amplia, puede haber absorción del yodo en cantidades altas (20-21 $\mu$ g/100 ml yodo). El yodo también puede ocasionar inflamación y sangrado de las membranas mucosas. El tratamiento (antídoto) para casos de intoxicación por ingestión de yodo es el tiosulfato de sodio en dosis de 10-20 g/ 70kg y/o almidón en solución por VO, para disminuir la absorción.

### *C.2.a.ii. Cloro y compuesto clorados*

El cloro fue uno de los primeros antisépticos en usarse (antes de conocerse su mecanismo, e incluso antes de que se supiera el auténtico papel de los microorganismos en las enfermedades infecciosas). Durante la Primera Guerra Mundial, se introdujo la solución de hipoclorito de sodio al 0.45-0.50 % (solución de Dakin) para la desinfección de heridas abiertas infectadas.

Aunque el cloro es uno de los elementos más ampliamente distribuidos en la Tierra, casi siempre se le encuentra combando con  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  y  $\text{Mg}^{2+}$ , no en forma libre. El cloro se presenta bajo las formas de  $\text{Cl}_2$  (gaseoso), hipocloritos y cloraminas. El efecto desinfectante se debe a la liberación de cloro libre. Aun en pequeñas cantidades, el cloro altera la permeabilidad de la pared bacteriana, causando la salida de nucleoproteínas de la bacteria. El cloro líquido se transforma en su fase gaseosa.

### Cloro gaseoso

A 1-3 ppm se usa en la cloración de aguas para bebida y de aguas de piscinas. Su actividad se ve muy influida (mermada) por la presencia de materia orgánica; por ello, se suele determinar la demanda de cloro del agua a tratar. Descontada dicha demanda, el cloro gaseoso mata rápidamente (15-30 segundos) a sólo 1 ppm.

### Soluciones de hipocloritos: hipocloritos de sodio, de calcio

El producto clorado que más se utiliza en desinfección es el hipoclorito (agua lavandina) que es activo sobre casi todas las bacterias, incluyendo esporas y además es eficaz en un amplio rango de temperaturas. La actividad bactericida del hipoclorito de sodio se debe al ácido hipocloroso ( $\text{HClO}$ ) y al  $\text{Cl}_2$  que se forman cuando el hipoclorito se diluye en agua. La actividad germicida del ion hipocloroso es muy reducida debido a que por su carga

no puede penetrar fácilmente la célula bacteriana a través de la membrana citoplasmática. El ácido hipocloroso es neutro y penetra con facilidad en la célula, mientras que el  $\text{Cl}_2$  ingresa como gas. Sin embargo, su efecto se ve notablemente mermado ante la presencia de materia orgánica. El hipoclorito de sodio se comercializa en soluciones concentradas (50-100g/L de cloro activo), con pH alcalino y en envases oscuros que favorecen su estabilidad, pero a esas concentraciones es inactivo como desinfectante. Por ello se deben utilizar soluciones diluidas en agua corriente con un pH ligeramente ácido, con el objeto de obtener ácido hipocloroso. Por lo general se emplean soluciones con concentración de 0.1-0.5% de cloro activo. Los hipocloritos constituyen el grupo de desinfectantes más utilizados porque son poderosos germicidas (ya que controlan un amplio espectro de microorganismos), son desodorizantes, son poco tóxicos a las concentraciones indicadas, no manchan, son muy fáciles de manejar, son económicos A 200 ppm de cloro se usan ampliamente, ya como líquidos (lejías), o en polvo, en industrias alimentarias y lácteas (para desinfectar el equipamiento y maquinaria que ha de entrar en contacto con los alimentos a procesar), en restaurantes, hoteles, hospitales, etc.

El hipoclorito de  $\text{Ca}^{2+}$  y  $\text{Na}^+$  puede combinarse con fosfato trisódico en solución 1-15%, cloramina T (Na, P-tolueno sulfocloramina), cloroazodín, halazone (ácido P-sulfon-dicloroamidobenzoico) y dióxido de cloro.

#### Indicaciones para el cloro y sus compuestos

Se deben usar en espacios que puedan ventilarse, para evitar efectos irritantes el árbol respiratorio. Se deja actuar al hipoclorito al 5% en áreas contaminadas durante un mínimo de 10-20 min. Debe emplearse equipo especial de protección durante su uso.

Se emplea para la producción de hielo y en plantas procesadoras de alimentos (pollo y pescado). Para la desinfección del equipo y la planta de ordeño se usa a razón de 50-100ppm con tiempo de contacto mínimo de 10 s y pH de 10. Se emplea así mismo en el tratamiento de aguas residuales (2 000- 6000 ppm), la desinfección de verduras o alimentos contaminados (4-5ppm), la desinfección de heridas, en baños fungicidas para patas (0.1-1.25%) y la conservación de instrumental estéril. La cloramina T, con actividad bactericida igual a la de 50 ppm de una solución de hipoclorito de Cl, se utiliza para la desinfección de piel. El hipoclorito de  $\text{Ca}^{2+}$  se usa para el tratamiento y purificación de agua, (0.6-2.0ppm de cloro libre). El hipoclorito de  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$  es útil para la limpieza y desinfección de incubadoras.



### Efectos adversos

El cloro tiene olor penetrante, y altera el sabor de los alimentos y del agua. Muchas personas y en ocasiones algunos animales son alérgicos a su contacto con piel, mucosas o vías respiratorias. Es extremadamente tóxico por VO, causa excoriaciones graves en mucosa oral, esófago y estómago que conducen a inanición y muerte, y puede producir acidosis sistémica.

### *C.2.b. Agua oxigenada*

El peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ) o agua oxigenada es un desinfectante que se considera muy seguro, al grado que ha sido aprobado para su uso en alimentos en muchos países. Una de las principales aplicaciones es en la esterilización de recipientes (contenedores) para la preservación aséptica de alimentos como leche fresca y jugos de frutas. Se destruye con facilidad con calor o por acción de enzimas como catalasa y peroxidasa, originando oxígeno y agua como productos finales, en solución al 3%, se usó en otro tiempo como desinfectante, pero está actualmente en desuso, debido a que algunas bacterias son resistentes, por la posesión de catalasas y peroxidasas. Además, en desinfección de heridas abiertas su efecto es muy pobre, porque el agua oxigenada es descompuesta por la catalasa tisular. Se emplea en la desinfección de lentillas blandas, dejando tiempo suficiente de actuación. También, en desinfección de superficies inertes y equipos quirúrgicos.

El peróxido de hidrógeno está presente de manera natural en la leche y la miel y es un residente normal de los tejidos como resultado del metabolismo celular. El peróxido de hidrógeno de los fagocitos es el responsable de la destrucción bacteriana. El radical  $OH\cdot$  es el oxidante conocido más potente, y se cree que el peróxido de hidrógeno ejerce efecto biocida por este mecanismo. El grupo  $OH\cdot$  puede atacar los lípidos de la membrana, el DNA y otros componentes esenciales de la célula.

El peróxido de hidrógeno es activo contra una gran variedad de microorganismos, como bacterias, levaduras, hongos, virus y esporas. Ha demostrado ser muy eficiente en el lavado de huevo en las incubadoras, pues disminuye la carga bacteriana de manera significativa sin afectar al embrión ni reducir la fertilidad.

### *C.2.c. Oxido de etileno*

Tiene un efecto similar al del formaldehído: Sustituciones y entrecruzamientos irreversibles en grupos amino, sulfhidrilo, etc., de proteínas. También

reacciona con grupos fosfato y anillos nitrogenados de los ácidos nucleicos. Es un agente empleado como esterilizante gaseoso, aunque es de acción lenta. Se emplea cuando no se puede recurrir a la esterilización por calor: esterilización de material de plástico, drogas, ciertos productos biológicos, equipamiento electrónico. La operación se realiza en cámaras parecidas al autoclave. Sin embargo, es un método caro y exhibe ciertos riesgos: presenta acción vesicante y toxicidad para el hombre (mutágeno y carcinógeno).

#### *C.2.d. Permanganato potásico ( $K_3MnO_4$ )*

Al 1%, se usa como antiséptico uretral. Ácido peracético ( $CH_3CO-O-OH$ ). Es un fuerte agente oxidante. En forma de vapor se usa en la esterilización de cámaras de cría de animales libres de gérmenes.

#### *C.2.e. Ácido peracético*

Es un fuerte agente oxidante. En forma de vapor se usa en la esterilización de cámaras de cría de animales libres de gérmenes.

### C.3. Tinturas de colorantes

Algunos colorantes derivados de la destilación del alquitrán de carbón, sobre todo los trifenilmetanos y las acridinas, no sólo tiñen las bacterias, sino que también actúan como antibacterianos, incluso a pequeñas concentraciones. Los colorantes básicos son los más efectivos. En general, su mecanismo depende de su afinidad hacia los grupos fosfato (ácidos) presentes en las nucleoproteínas. Encuentran su uso como antisépticos de lesiones dermatológicas, infecciones de la piel y pequeñas heridas. Su principal inconveniente es que muchos de ellos se inactivan en presencia de suero y otras proteínas.

#### *C.3.a. Derivados de la anilina*

Son colorantes de trifenilmetano. Entre ellos se encuentran el verde brillante, el verde malaquita, el violeta de genciana, el violeta cristal y la fucsina básica. Son muy selectivos hacia bacterias grampositivas, sobre las que son efectivos a sólo 0,2-2 ppm. En cambio, las gramnegativas suelen ser resistentes, debido a su membrana externa. El efecto antibacteriano se debe a la pseudobase, que es más lipófila que el respectivo catión, y bajo esa forma accede al interior celular, donde se une a los grupos fosfato de los ácidos nucleicos.



### *C.3.b. Derivados de la acridina (llamados flavinas, por su color amarillento)*

Los ejemplos típicos son la acriflavina, la proflavina y la tripoflavina. Interfieren en la biosíntesis de ácidos nucleicos (intercalándose en la doble hélice del ADN) y proteínas. Son bactericidas y bacteriostáticos sobre una gran diversidad de bacterias. A diferencia de las anilinas, ejercen su acción también en presencia de materiales como suero, pus, etc. Su uso principal es la antisepsia de heridas.

### C.4. Agentes alquilantes

Son agentes esterilizantes, activos tanto sobre células vegetativas como sobre esporas, que ejercen su efecto letal por su acción alquilante de proteínas y ácidos nucleicos.

#### *C.4.a. Aldehídos*

Resultan de la oxidación simple de los alcoholes. Su utilización empírica se remonta a la antigüedad, ya que con el formaldehído alcanzaba grandes posibilidades la conservación de alimentos por medio del proceso de ahumado.

El glutaraldehído es el único esterilizante eficaz a temperaturas bajo cero. El formaldehído gaseoso se obtiene por calentamiento del paraformaldehído, lo que produce la despolimerización de este compuesto y la liberación del formaldehído; como gas se utiliza para descontaminar edificios.

#### *Formalina*

Así se conoce la solución que contiene 34-40% de formaldehído y 10-15% de alcohol metílico en solución con agua. Es un líquido incoloro de olor picante, en soluciones 5: 1 000 se emplea para desinfectar instrumentos, y en soluciones 1.5: 1 000, para lavar heridas o cavidades. No penetra materia orgánica, por lo que hay que lavar muy bien antes de su aplicación. La formalina se emplea para preservar tejidos, en líquidos de embalsamamiento, al 0,2-0,4% en la preparación de vacunas de virus y desinfectar instrumentos.

#### *Formaldehído (HCHO).*

Es un gas incoloro de olor picante, soluble en agua y alcohol. Aunque es un desinfectante poderoso cuando está en solución acuosa de formalina al 10 %, su principal uso es como gas fumigante. Usos comerciales: como gas, en la descontaminación de habitaciones; como formalina (34-40 % de

formaldehído y 10-15 % de alcohol metílico en solución con agua.); como paraformaldehído (polímero sólido de 91-99% de pureza). Se debe evitar el contacto directo con la piel, ya que la irrita. El límite permisible de contacto con formaldehído es de 15 min. La concentración legal es de 2 ppm. El calor necesario para que se desprenda el formaldehído de la formalina se produce mejor en combinación con permanganato de potasio.

### *Glutaraldehído*

Es otro derivado del formol que en solución sirve para desinfectar y esterilizar plásticos, metales, vidrio y gomas. Los objetos se deben sumergir durante 10 min para lograr la desinfección, y durante 30 min para una esterilización completa. Es menos tóxico y más potente que el formaldehído, y no se afecta por materiales con proteínas. Cada vez se emplea más como esterilizante frío de instrumental quirúrgico. Es el único recomendado para esterilizar equipamiento de terapia respiratoria. Es el único esterilizante eficaz a temperaturas bajo cero.

### *Paraformaldehído*

Es la forma sólida del formaldehído +permanganato de potasio; necesita 75% de humedad y 20°C durante la esterilización. Esta combinación es muy eficaz. Hay que recordar que el gas liberado es tóxico, irrita piel y ojos y causa dolor de cabeza y alteraciones del sueño, por lo que se requiere protegerse con ropa adecuada y ventilar los locales después de la fumigación. Nunca debe mezclarse con ácido clorhídrico, pues esta combinación causa cáncer en seres humanos.

### *C.4.b. $\beta$ -propionil-lactona*

Es 25 veces más activa que el formaldehído. Actúa como gas en presencia de 80-90% de humedad relativa, aunque es poco penetrante.

## C.5. Biguanidinas

### *C.5.a. Clorhexidina*

La clorhexidina es una biguanidina catiónica con gran actividad antibacteriana. Se utiliza como antiséptico para aplicación tópica y también como conservador farmacológico, particularmente en soluciones oftalmológicas y como desinfectante para superficies inanimadas. Las soluciones acuosas de clorhexidina son estables en pH entre 5-8. Su actividad antimicrobiana es



pH-dependiente; el rango de actividad óptima se encuentra entre 5.5-7, que corresponde a las superficies corporales.

#### Mecanismo de acción:

La clorhexidina desestabiliza y penetra las membranas de las células bacterianas. La clorhexidina precipita el citoplasma e interfiere con la función de la membrana, inhibiendo la utilización de oxígeno, lo que ocasiona una disminución de los niveles de ATP y la muerte celular. En las bacterias Gram-negativas, la clorhexidina afecta la membrana exterior permitiendo la liberación de las enzimas periplasmáticas. La membrana interna de estos microorganismos no es destruida, pero sí que es impedida la absorción de pequeñas moléculas. A bajas concentraciones, la clorhexidina exhibe un efecto bacteriostático, mientras que a altas concentraciones es bactericida. Los siguientes microorganismos muestran una alta susceptibilidad a la clorhexidina: *Streptococos*, *Estafilococos*, *Cándida albicans*, *E. coli*, *Salmonellas*, y bacterias anaeróbicas. Las cepas de *Proteus*, *Pseudomonas*, *Klebsiella* y cocos gramnegativos muestran una baja susceptibilidad a la clorhexidina.

#### Eficacia y aplicaciones clínicas:

La clorhexidina se ha utilizado ampliamente para la desinfección de manos de cirujanos y de todo el cuerpo del paciente quirúrgico. El área se debe mantener húmeda durante 2 min para permitir el máximo efecto. No se inactiva en presencia de materia orgánica, como sangre. Demuestra excelente eficacia contra infecciones de piel por dermatófitos en perros y gatos. La combinación clorhexidina + miconazol es muy útil en perros para el tratamiento de piodermas causadas por *Malassezia pachidermatitis* asociada con seborrea.

#### Desinfectantes biodegradables:

Son desinfectantes naturales a base de extractos de cítricos o a base de aleína/filiferinas, altamente eficaces contra bacterias, hongos, virus y micoplasmas. Su mecanismo de acción depende de su actividad tensoactiva, la cual altera el aporte energético necesario en las distintas fases de duplicación bacteriana cuando el fármaco se une a la membrana celular, causando alteración de la permeabilidad. Además, al ser desinfectantes catiónicos naturales, inhiben la respiración y la producción de proteínas indispensables para el metabolismo de los grampositivos y gramnegativos. Poseen además la propiedad de ser absolutamente biodegradables, por lo que se les considera desinfectantes ecológicos.

Algunas características de los desinfectantes biodegradables son acción rápida, acción residual, solubilidad total, ausencia de irritación de piel y mucosas, bajo costo, amplio espectro (aerobios y anaerobios, hongos y virus), atoxicidad para los animales y el ser humano, efecto desodorizante por su acción contra microorganismos putrefactores, mayor eficacia que otros en presencia de materia orgánica.

#### Indicaciones:

Locales, vados sanitarios, casetas avícolas, zahúrdas, corrales, rastros, incubadoras, salas de ordeño, clínicas veterinarias, zoológicos, desinfección de huevo fértil, desinfección de glándula mamaria, agua de bebida, instrumental médico.

#### La esterilización por filtración:

Consiste de hacer pasar una solución a través de una membrana o filtro de un tipo de material (normalmente nitrato de celulosa) que presenta poros de un tamaño inferior al de cualquier célula bacteriana (diámetro de poro =0,22  $\mu$ m).





## Impacto medioambiental de los fármacos de uso veterinario

La preocupación por la presencia de sustancias tóxicas en el medioambiente se remonta a los años '60. El interés medioambiental por los productos farmacológicos apareció algo más tarde. La utilización masiva de antibióticos en acuicultura a través del uso de piensos medicados, demostró continuas contaminaciones de los sedimentos y de la fauna silvestre de las zonas cercanas a las piscifactorías. Por otro lado, comenzaron a conocerse los resultados de nuevas investigaciones que demostraban que había xenobióticos que eran capaces de simular el efecto de las hormonas en concentraciones muy bajas a nivel ambiental; esto originó una creciente preocupación sobre aquellas sustancias, como los productos farmacéuticos y veterinarios, que se suponían seguras, fundamentalmente porque se esperaba que aparecieran en concentraciones muy bajas en el medioambiente.

El riesgo potencial para el medioambiente de los productos veterinarios surge, en primer lugar, como consecuencia de la amplia utilización de estos compuestos en explotaciones intensivas donde se trata un gran número de animales, lo que supone un incremento considerable de los residuos en heces y orina de estas sustancias, bien sea en su forma activa o como metabolitos. En segundo lugar, los productos veterinarios son sustancias consideradas biológicamente activas que han sido desarrolladas para ejercer una actividad específica sobre microorganismos o parásitos de los animales, pero su presencia en el medio también puede afectar a grupos taxonómicos relevantes desde el punto de vista ecológico.

Por otro lado, para poder ejercer su función, son sustancias que a menudo resisten la biodegradación, debido a que su estabilidad metabólica es una condición necesaria para su acción farmacológica. Además, muchas de estos compuestos son altamente solubles, en agua, lo que junto con su poca biodegradación, los convierte en productos que no desaparecen fácilmente en los procesos de depuración de las aguas residuales, y llegan en gran cantidad al medio acuático. Por lo tanto, en muchos casos, las propiedades fisicoquímicas, el potencial de bioacumulación y su larga persistencia, facilitan su presencia en el medioambiente y justifican el interés por su impacto medioambiental.

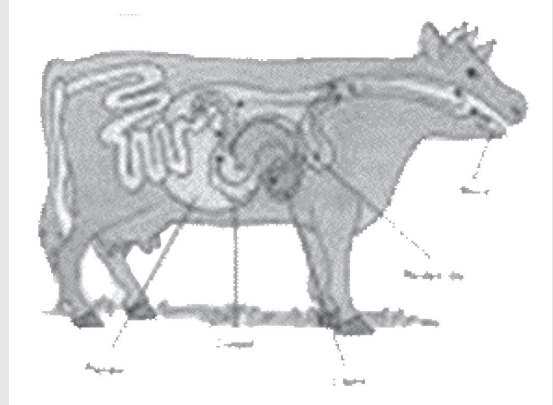
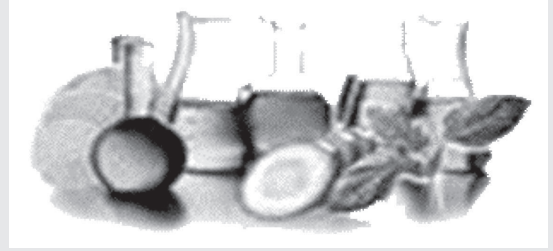
# III

## FARMACOLOGÍA GASTROINTESTINAL



# III

## FARMACOLOGÍA GASTROINTESTINAL



106

- Estimulantes del apetito
- Medicamentos catárticos
- Eméticos y antieméticos
- Antitimpánicos
- Moduladores de la motilidad y secreción gástrica
- Fármacos empleados en el tratamiento de la diarrea



## FARMACOLOGÍA GASTROINTESTINAL

### ESTIMULANTES DEL APETITO

El apetito se controla principalmente en los núcleos ventral y lateral del hipotálamo. Se ha vinculado a varios neurotransmisores con dicho control, tales como noradrenalina, dopamina, GABA y serotonina como inhibidores. También los opioides, polipéptidos pancreáticos y neuropéptidos actúan como estimulantes del apetito.

#### *Acetato de megestrol*

Es un progestágeno regulador del estro, con efectos progestacionales, que se absorbe a través del tubo GI. Se ha utilizado en seres humanos para estimular el apetito en pacientes con cáncer avanzado, pero en veterinaria es útil como esteroide anabólico que secundariamente estimula el apetito. Los efectos adversos del acetato de megestrol se manifiestan cuando se aplica de manera sistemática como estimulante del apetito. Puede ocasionar hiperplasia endometrial quística si se administra por períodos prolongados, así como piometra. No se debe aplicar a perras gestantes.

#### *Diazepam*

Pertenece al grupo de las benzodiazepinas. Se ha utilizado con éxito como estimulante del apetito en gatos, y se supone que lo logra a través de sus efectos gabaminérgicos centrales, ya que inhibe el centro de la saciedad en el hipotálamo (inhibe el efecto de la serotonina). Sin embargo, el diazepam no estimula el apetito en el perro, como sucede en gatos y rumiantes.

#### *Ciproheptadina*

La ciproheptadina tiene efecto antihistamínico y antiserotonina en el centro de la saciedad. Es un potente antagonista del receptor 5-HT<sub>2</sub>.

#### *Glucocorticoides*

Los glucocorticoides y las vitaminas del complejo B se han utilizado como estimulantes del apetito de manera inespecífica en la mayoría de los animales domésticos. Los glucocorticoides aumentan el efecto de las endorfinas en el centro del apetito, además de que simulan el efecto de la hidrocortisona en la reacción al estrés, con lo que el animal se siente mejor y es muy probable

que coma. Todos los glucocorticoides tienden a mejorar el apetito en dosis antiinflamatorias, dado que estimulan las secreciones GI en general. Este efecto desaparece si se desarrolla gastritis o gastroduodenitis irritativa.

## MEDICAMENTOS CATÁRTICOS

Los trastornos de la función motora se presentan generalmente con una disminución de la motilidad. La motilidad depende de la estimulación a través de los sistemas nerviosos simpático y parasimpático. La disminución de la motilidad, acompañada de debilidad de la musculatura, peritonitis aguda e hipopotasemia, conduce a la atonía de la pared intestinal (íleo paralítico), con la consiguiente distensión del intestino por líquidos y gases y reducción de la eliminación fecal. Los catárticos y los laxantes incrementan la motilidad intestinal o aumentan la masa fecal.

En la práctica clínica, estos fármacos se administran para mejorar el paso del contenido intestinal, en la impactación intestinal, para limpiar el intestino antes de realizar radiografías o endoscopias; para eliminar toxinas del tracto digestivo y para ablandar las heces tras cirugía intestinal o anal. **Los medicamentos catárticos pueden clasificarse en:**

### 1. Catárticos irritantes o estimulantes (por contacto)

Irritan el tubo digestivo y con ello aumentan su actividad motora, también activan mecanismos secretores y provocan la acumulación de líquidos en la luz intestinal. Estos fármacos pueden tener efectos potentes y provocar una pérdida excesiva de electrolitos y líquidos. Se obtienen heces líquidas o semilíquidas.

<b>Catárticos irritantes</b>	1. Antracénicos	{ Aloe Cáscara sagrada Ruibarbo Isticina
	2. Oleosos	{ Aceite de ricino Aceite de crotón
	3. Resinosos	{ Jalapa Goma guta Podófilo
	4. Otros	{ Fenolftaleína Cloruro mercurioso

### Catárticos antracénicos

Se llaman catárticos Antracénicos porque contienen glucósidos que se hidrolizan en el intestino grueso (alcalino) y liberan derivados antracénicos irritantes, siendo el más importante la emodina. Los catárticos de emodina contienen glucósidos inactivos que se hidrolizan en el medio alcalino del intestino grueso. Los catárticos de emodina poseen acciones en común por el hecho de contener el mismo principio activo.

Tienen acción lenta, porque permanecen inactivos mientras atraviesan el estómago y el intestino delgado. En general, actúan de 6 a 24 horas después de la administración. La emodina se absorbe parcialmente en el tubo digestivo y se excreta en la orina y la leche. Las crías lactantes pueden mostrar el efecto laxante de la emodina de la leche materna. El aloe es un medicamento demasiado enérgico para ser empleado como catártico en perros y gatos. Se ha usado poco en los últimos años porque es demasiado drástico.

### *Cáscara sagrada*

Se encuentra en la corteza del arbusto *Rhamnus purshiana*. Los glucósidos de esta corteza de planta son la emodina y la frangulina. La corteza fresca contiene también otro principio que actúa como emético, por eso no se usa hasta un año después de su recolección. La cáscara sagrada tiene acción suave, por lo que no produce cólicos ni retortijones. Demora en hacer efecto de 6-10 horas. Puede administrarse vía oral y parenteral. Para administrar parenteralmente se utiliza en solución al 20 % (glucósidos de la cáscara sagrada).

### *Ruibarbo*

Se obtiene de varias especies del género *Rheum*. Este catártico se caracteriza por contener gran cantidad de ácido tánico, por lo que su acción purgante va seguida de estreñimiento.

### *Isticina*

Es un polvo cristalino, anaranjado, poco soluble en agua. Se administra vía bucal y ejerce su acción catártica de manera suave y lenta. Una pequeña parte se absorbe, excretándose en la orina, a la que transmite un color rojizo. También puede eliminarse en la leche de las hembras lactantes.

## Catárticos oleosos

### *Aceite de Ricino*

Se obtiene de las semillas del *Ricinus communis*. Es un aceite de color amarillo pálido y olor característico, cuyo principio activo es el ácido ricinoleico (ácido graso desaturado). En el intestino delgado, el aceite de ricino se saponifica y libera al ácido ricinoleico, que es irritante para la mucosa, excitando la actividad motora y determinando la evacuación de las sustancias y materias contendidas en él. El colon no se estimula, pues el intestino delgado absorbe el ácido ricinoleico. Es un purgante suave que produce pocos cólicos y retortijones.

### *Aceite de crotón*

Es poco usado por ser muy enérgico y tóxico.

## Catárticos resinosos

Los catárticos de este grupo se emplean poco por ser muy irritantes, producen cólicos y retortijones, así como deposiciones abundantes y acuosas. En dosis elevadas son tóxicos.

## Otros catárticos

### *Fenolftaleína*

Son cristales blancos, insolubles en agua. Es un laxante suave que se usa solamente en perros.

### *Cloruro mercurioso*

Polvo blanco, fino, inodoro, insoluble en agua. Es poco usado en la actualidad.

### *Bisacodyl*

Es un laxante afín a la fenolftaleína que actúa preferentemente en el intestino grueso.

## 2. Catárticos de volumen

Aumentan el volumen del contenido intestinal y de este modo estimulan la motilidad de las fibras musculares del intestino. El tránsito acelerado de las materias por el intestino impide la deshidratación normal, por lo que las heces producidas por estos catárticos son líquidas o semisólidas. Su sobredosis puede causar pérdida excesiva de líquidos y deshidratación. Con frecuencia ocurre meteorismo y heces muy líquidas.

<b>Catárticos de volumen</b>	1. Catárticos salinos	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sulfato de magnesio</li> <li>Leche de magnesia</li> <li>Óxido de magnesio</li> <li>Carbonato de magnesio</li> <li>Citrato de magnesio</li> <li>Sulfato de sodio</li> <li>Fosfato de sodio</li> </ul>
	2. Catárticos coloidales y celulósicos	<ul style="list-style-type: none"> <li>Agar</li> <li>Salvado de trigo</li> </ul>

### Catárticos salinos

En general los catárticos salinos son sales cuyos iones se absorben mal por el tubo digestivo. Entre ellos se encuentran el catión magnesio y los iones sulfato, fosfato y citrato. Cuando estos iones son administrados en forma de sales por vía bucal son retenidos en el intestino durante cierto tiempo atrayendo, por presión osmótica, considerables cantidades de agua, ejerciendo un estímulo mecánico que aumenta la actividad motora del intestino y se produce la expulsión de su contenido.

#### *Sulfato de magnesio (Sal de Epsom)*

Se presenta en forma de cristales, incoloros, de sabor amargo y soluble en un volumen igual de agua. Ambos iones, el sulfato y el magnesio, son mal absorbidos en el intestino grueso.



### *Magma de magnesia (Leche de magnesia)*

Es una suspensión acuosa que contiene de 7-8.5 % de hidróxido de magnesio. Se presenta en forma de líquido espeso y blanco. Tiene acción catártica suave y en dosis pequeñas tiene acción antiácida.

#### Catárticos coloidales y celulósicos

### *Agar (Agar-agar)*

Es una sustancia mucilaginosa que se obtiene de las algas del género *Gelidium*. El organismo es incapaz de digerir el agar que al mismo tiempo aumenta el volumen de las heces y las conserva blandas. Es muy efectivo en el tratamiento del estreñimiento en el perro.

### *Salvado de trigo*

Contiene 20 % de celulosa no digerible, que pasa por el intestino y lo estimula, promoviendo la defecación. Es muy conveniente en yeguas próximas, y se puede administrar humedecido en agua.

#### Laxantes lubricantes

Éstos actúan recubriendo la superficie de las heces con una película insoluble en agua e incrementando el contenido en agua de las heces para conseguir una acción lubricante. Ablandan y lubrican el bolo fecal. Los laxantes lubricantes suelen contener aceite mineral o petróleo blanco. Su uso crónico puede reducir la absorción de vitaminas liposolubles y causar enteritis granulomatosa. El aceite mineral se emplea muy frecuentemente en caballos y ganado y se dispone de productos comerciales que facilitan el paso de las bolas de pelo en los gatos. El Docusato de sodio se excreta en la leche y puede producir un efecto laxante en la cría lactante.

#### Purgantes neuromusculares

Su acción se observa 10 a 30 min. después de la administración parenteral y de 2 a 4 horas después de la administración oral: Neostigmina, Fisostigmina, Betanecol y Carbacol.

#### Potencial adverso de las purgas

La administración excesiva de purgantes está asociada con efectos indeseables. Estos incluyen exceso de purga, deshidratación, pérdida de electrolitos y acidosis metabólica.

### Contraindicaciones para el uso de catárticos potentes

En caso de: Enteritis, colitis, obstrucción intestinal y final de la preñez, varios agentes también entran en la leche y pueden afectar adversamente a las crías lactantes.

## EMÉTICOS Y ANTIEMÉTICOS

### Reflejo del vómito

El reflejo del vómito es un reflejo protector no muy bien desarrollado en muchas especies animales. Gran parte de los fármacos que disminuyen o inhiben el reflejo del vómito lo hacen al modificar los neurotransmisores responsables de diferentes reflejos.

El vómito se controla a través del centro emético, que se localiza en la formación reticular lateral en la médula oblonga. Clínicamente, la émesis es un suceso inducido mediante farmacología para vaciar la porción anterior del tubo digestivo. Esto es útil antes de la anestesia general de urgencia, o tras la ingesta de venenos o agentes tóxicos no corrosivos.

Es muy importante no inducir vómito si se ha ingerido thinner, gasolina, petróleo y álcalis fuertes. Las lesiones inducidas de laringe, faringe y esófago pueden ser irreversibles y de tal magnitud que ahoguen al paciente.

### Eméticos

Un emético es un medicamento para provocar el vómito. El vómito puede originarse por estímulo directo del centro emético en el bulbo, o por reflejo mediante la irritación local de la faringe, del estómago o del intestino, o a veces como acción secundaria de medicamentos administrados para otro fin.

En la práctica veterinaria se administran eméticos solamente a los animales monogástricos. Se administran generalmente en situaciones de emergencia tras la ingestión de un producto tóxico.

Los fármacos emetizantes de acción periférica estimulan directamente la faringe, que activa el centro del vómito a través del noveno par craneal, o a través de los nervios eferentes viscerales del estómago y del intestino produciendo irritación, inflamación o distensión. El vómito puede inducirse centralmente por estímulos intracraneales (traumatismo craneoencefálico, aumento de la presión intracraneal o estímulos psíquicos) o por estimulación

del aparato vestibular (mareo cinético, vestibulitis) toxinas o fármacos, tales como la digoxina y los fármacos antineoplásicos, estimulan directamente el área receptora de quimiorreceptores (AAQ). La Acetilcolina es el principal neurotransmisor que actúa sobre el centro del vómito. Se usan en perros y gatos, rara vez en cerdos y especies exóticas pero nunca en caballos o el ganado bovino.

**Están contraindicados** después de la ingestión de venenos corrosivos o productos de petróleo, en pacientes comatosos o semiconscientes, con depresión medular (peligro de aspiración pulmonar), en casos de obstrucción esofágica, en presencia de hernias o prolapsos y después de cirugía abdominal reciente.

#### Eméticos de acción periférica

Los eméticos de acción periférica irritan el epitelio de la orofaringe, el esófago, el estómago o el duodeno: Agua tibia o caliente, solución salina, cloruro de sodio, carbonato de sodio, sulfato de cobre, sulfato de zinc, semillas de mostaza, agua oxigenada 3% y jarabe de ipecacuana (recomendado en pediatría humana).

La ipecacuana (*Psychotria ipecacuanha*), familia de las rubiáceas, planta floral cuya raíz se utiliza para hacer jarabe de ipecacuana, un emético muy efectivo. El Jarabe de Ipecacuana contiene el alcaloide emetina que es un potente nauseante y emético de acción tanto local como central.



**Ilustración 3.**  
**Psychotria ipecacuanha**

Como la emetina es potencialmente tóxica cuando se absorbe, es importante inducir el vómito con éxito ya que de otro modo puede ser necesario el lavado gástrico para quitar el exceso de jarabe de ipecacuana del estómago. Induce efectos tóxicos e incluso la muerte en gatos.

#### Eméticos de acción central

Los eméticos de acción central estimulan directamente el centro emético o la zona quimiorreceptora:

#### Clorhidrato de Apomorfina

Es un alcaloide que se obtiene sintéticamente a partir de la morfina por simple alteración de la estructura molecular. Con esta modificación se

disminuye, pero no se elimina, la acción depresora central de la molécula progenitora; pero en la apomorfina se aumenta la acción excitante sobre el centro emético.

#### Administración de la apomorfina

Bucal (en el perro se observa su acción de 3 a 10 min. después de la administración), SC (20 a 30 min. se observan vómitos intermitentes), IM o por inserción en el saco conjuntival (delgado disco oftálmico que puede irritar ligeramente la conjuntiva, no es eficaz en cerdos). Puede observarse: intranquilidad, temblores y respiración rápida.

#### Toxicidad de la apomorfina

Dosis excesivas de apomorfina tienen actividad depresora sobre el SNC, efecto peligroso, por el que la apomorfina debe usarse con discreción. Está contraindicada si ya existe depresión central, porque el centro emético deprimido no responde a la acción estimulante de la apomorfina. La apomorfina no debe usarse en asociación con un depresor del SNC y que no se ha de repetir una dosis de apomorfina en tanto no se haya metabolizado el anterior. Si una dosis de apomorfina no estimula el centro emético, la dosis siguiente no hará otra cosa que deprimir todavía más el SNC.

#### *Xilazina*

Es un agonista  $\alpha_2$  sedante analgésico, que se utiliza con frecuencia para producir el vómito en perros y gatos, en dosis menores que las utilizadas con fines de sedación (0.05 mg/kg).

### Antieméticos

El vómito provocado físicamente es agotador y puede causar deshidratación, trastornos ácido-básicos y electrolitos y neumonía por aspiración. Los fármacos antieméticos se emplean para controlar el vómito excesivo una vez establecido un diagnóstico etiológico, para prevenir el mareo cinético y para controlar el vómito inducido por la radioterapia y la quimioterapia.

Los antieméticos pueden actuar periféricamente reduciendo los impulsos aferentes desde los receptores o inhibiendo el componente eferente de la respuesta refleja del vómito. También pueden actuar centralmente bloqueando la estimulación del AAQ y del centro del vómito.

Los medicamentos que suprimen el vómito pueden dividirse en dos grupos:

1. Antieméticos de acción local
2. Antieméticos de acción central

#### Antieméticos de acción local

- **Antiácidos:** Que neutralizan la acidez gástrica (causa de gastritis) y recubren la mucosa inflamada (hidróxido de aluminio, hidróxido de magnesio, agua de cal).
- **Protectores y adsorbentes internos.** Que recubren y protegen la mucosa gástrica inflamada (sales de bismuto, caolín, pectina).

#### Antieméticos de acción central

En caso de vómitos graves puede usarse medicamentos depresores del SNC en dosis hipnóticas (barbitúricos, hidrato de coral). La mayor parte de los derivados de la fenotiazina tienen acción antiemética. Entre ellos se encuentran: clorpromazina, proclorperazina, mepazina. Estos medicamentos bloquean el centro del vómito y la zona quimiorreceptora, sin embargo, no son eficaces para evitar el mareo o enfermedades originadas en el aparato vestibular.

#### *La clorpromazina*

Tiene gran acción antiemética. La aumenta el umbral emético a la apomorfina 10 tantos, brinda protección moderada a los vómitos producidos por la morfina y ninguna contra el sulfato de cobre.

**Algunos antihistamínicos** evitan los vómitos por depresión del centro emético y además son eficaces en la prevención del mareo (enfermedad motion) actuando sobre el aparato vestibular. Actúan también sobre la zona quimiorreceptora. Estos medicamentos son eficaces para dominar el mareo de los perros que viajan en automóvil. Entre los medicamentos antihistamínicos tenemos: la difenhidramina (Benadryl), dimenhidrinato (Dramamina), prometazina, ciclizina (Marezina), meclizina (Bonamina), dietilperazina y otros.

#### Procinéticos

#### *Metoclopramida*

Fisiológicamente, la metoclopramida antagoniza la émesis incrementando el tono del esfínter esofágico bajo, aumenta la fuerza y la frecuencia de las

contracciones del antro gástrico, relaja el esfínter pilórico y promueve el peristaltismo en duodeno y yeyuno; el resultado de todo esto es aumento de la fuerza y frecuencia del vaciamiento gástrico y aceleramiento del tránsito intestinal.

Como antiemético, la principal indicación de la metoclopramida es el vómito intenso intratable por quimioterapia o toxinas en sangre, así como el tratamiento de náuseas y vómito asociado a retraso de vaciamiento gástrico, reflujo gastroesofágico, reflujo por gastritis y úlcera péptica.

#### Efectos adversos

En relación con la dosis puede haber efectos secundarios en el SNC, incluyendo nerviosismo, pesadez, depresión y desorientación. Puede producir convulsiones en pacientes epilépticos. También se han mencionado trastornos GI, como estreñimiento, cuando se administra por tiempo prolongado. Está contraindicada en pacientes con hemorragias GI, obstrucciones, perforaciones.

En caballos adultos se asocia con efectos graves sobre el SNC y se puede observar excitación, seguida de sedación, además de signos de dolor abdominal.

---

## ANTITIMPÁNICOS

---

#### Aparato digestivo de los rumiantes

Aparte de los estómagos anteriores (rumen, retículo y librillo), los componentes del sistema gastrointestinal de los rumiantes son similares a los de los mamíferos monogástricos, y el empleo de compuestos farmacológicos para el tratamiento de enfermedades del estómago glandular (abomaso) y del intestino sigue los mismos principios, comunes a especies monogástricas y rumiantes.

El Timpanismo es una sobre distensión del rumen y del retículo con gases de fermentación, bien en forma de espuma persistente mezclada con el contenido del rumen llamado timpanismo primario o espumoso o bien en forma de gas libre separado de la ingesta, llamado entonces timpanismo de gas libre o secundario. Las opciones terapéuticas para controlar el timpanismo espumoso agudo implican la administración de compuestos antiespumantes que disminuyan la estabilidad de la espuma y promuevan la liberación de gas libre que se eructa entonces rápidamente.

### Antiespumantes

Aumentan la tensión superficial de los líquidos de la panza y promueven la salida de los gases acumulados en las burbujas. Entre los medicamentos antiespumantes tenemos:

- **Silicones.** Son compuestos orgánicos de silicio combinado con oxígenos y enlazados con radicales fenilo y metilo. Actúan aumentando la tensión superficial de los líquidos en la panza.
- **Metil-silicón polimerizado.** Es un líquido viscoso, blanquecino, insípido y atóxico, que se utiliza con gran eficacia en el tratamiento del meteorismo espumoso. Se administra por vía oral, directamente o por sonda gástrica. También se puede administrar por medio de una inyección en el rumen a través del flanco izquierdo, con una guja de gran calibre y de 10-15 cm de largo. Dosis: Se utiliza en concentración de 1-10%, En bovinos adultos entre 50-200 ml según la concentración.
- **Esencia de trementina.** Es una oleorresina, de olor característico, incolora e insoluble en agua. Tiene acción rubefaciente, carminativa y antihelmíntica. Se utiliza además, en el tratamiento del timpanismo espumoso, pues aumenta la tensión superficial de los líquidos de la ingesta y libera el gas aprisionado en las burbujas, el cual es expulsado después por eructación. Dosis: grandes rumiantes: 30-60 ml  
pequeños rumiantes: 5-15 ml
- **Aceites vegetales:** cacahuate, maíz y soya: vía oral
- **Aceites minerales:** parafina

El sulfosuccinato de dioctil sódico un agente tensioactivo se suele añadir a uno de estos aceites y se venden como productos patentados contra el timpanismo.

## MODULADORES DE LA MOTILIDAD Y SECRECIÓN GÁSTRICA

- Aumentan la motilidad: Colinérgicos: Neostigmina, Betanecol y Metoclopramida
- Disminuyen la motilidad: Antimuscarínicos: Atropina, Glucopirrolato, aminopartamida, propantelina y dicitlomina.
- Inhiben la secreción de ácido gástrico: Se usan contra úlceras gástricas y duodenales y gastritis: Cimetidina y Ranitidina (es el inhibidor más potente de la secreción ácida).

## FÁRMACOS EMPLEADOS EN EL TRATAMIENTO DE LA DIARREA

### Introducción

El tratamiento de la diarrea incluye la administración de líquidos, reposición de electrolitos, mantenimiento del equilibrio ácido básico y control del malestar general. Los fármacos antiparasitarios o la dieta también pueden tener un papel importante en el tratamiento de algunos tipos de diarrea. El tratamiento adyuvante puede ser a base de protectores intestinales, modificadores de la motilidad, antibióticos, fármacos antiinflamatorios y antitoxinas.

### Protectores y adsorbentes de la mucosa

Las formulaciones de pectina y caolín suelen emplearse en el tratamiento sintomático de la diarrea. El caolín es una forma de silicato de aluminio y pectina (carbohidrato extraído de la corteza de los cítricos). Aunque se supone que la pectina-caolín actúa como emoliente y adsorbente en el tratamiento de la diarrea (relacionada con la unión a toxinas bacterianas (endotoxinas y enterotoxinas), en el tracto gastrointestinal), ningún estudio clínico ha demostrado que su administración resulte beneficiosa. Puede modificar la consistencia de las heces, pero no reduce la pérdida de líquidos o de electrolitos, ni acorta la duración de la enfermedad. No obstante, suele administrarse a animales pequeños, potros, terneras, corderos y cabritos.

El carbón activado es un derivado de la madera, turba, cocotero o cáscaras de pacana. El material se calienta y se trata de modo que se formen numerosos poros de gran tamaño, lo que incrementa notablemente el área de su superficie interna. El carbón activado resulta muy eficaz en la adsorción de enterotoxinas y endotoxinas bacterianas que producen algunos tipos de diarrea. También adsorbe distintos fármacos y toxinas, y bloquea su absorción gastrointestinal, por lo que constituye un tratamiento inespecífico común para las intoxicaciones.

Muchos gastroenterólogos consideran que el subsalicilato de bismuto constituye el tratamiento sintomático de elección en la diarrea aguda. El bismuto adsorbe las enterotoxinas y endotoxinas bacterianas y protege el tracto digestivo. Algunos animales pueden rechazar el gusto del subsalicilato de bismuto, y debe avisarse a los dueños de que las heces pueden volverse negras. Esto puede interferir en el diagnóstico de hemorragia oculta en heces. Puede aparecer intoxicación por salicilatos, sobre todo en el gato.



### Fármacos que modifican la motilidad

Los fármacos anticolinérgicos son ingredientes habituales en las preparaciones antidiarreicas porque reducen de forma significativa la motilidad y las secreciones intestinales. Sus efectos parasimpaticolíticos reducen las contracciones segmentarias y propulsoras del músculo liso intestinal y relajan los espasmos del músculo liso. Aunque no modifican el curso de la enfermedad, los fármacos anticolinérgicos reducen la urgencia asociada a algunas formas de diarrea en animales pequeños, la cantidad de líquido secretado al intestino y los calambres abdominales asociados a la hipermotilidad. Dado que pocas de las diarreas que se observan en los animales se deben a hipermotilidad, el empleo de los fármacos anticolinérgicos en la práctica veterinaria es limitado. La motilidad intestinal ya se encuentra alterada en muchos animales con diarrea, y en realidad estos fármacos pueden empeorar la diarrea. Si se administran en dosis suficientes como para afectar a la motilidad intestinal, pueden aparecer efectos secundarios como íleo grave, sequedad de boca, retención urinaria, taquicardia y excitación del SNC.

La atropina es el fármaco anticolinérgico más conocido pero, debido a que presenta varios efectos sistémicos, no se suele emplear en el tratamiento de la diarrea. Para evitar la excitación del SNC, se prefieren aminas cuaternarias como la aminopentamida, isopropamida y propantelina, ya que no atraviesan fácilmente la barrera hematoencefálica.

### Analgésicos opiáceos y sus derivados

Los opiáceos inhiben tanto la secreción como la motilidad. Reducen las contracciones intestinales de propulsión e incrementan la segmentación, produciendo estreñimiento como efecto global. También aumentan el tono de los esfínteres del tracto digestivo. Se emplean frecuentemente en la diarrea en el perro, pero su uso en los gatos es controvertido porque pueden provocar excitación.

#### Opiáceos

- Opio en polvo
- Morfina y Codeína (en la práctica no se emplean como antidiarreicos)
- Pargórico ( Derivado de la Tintura de opio o laudano)
- Oximorfina
- Meperidina

#### Derivados sintéticos opioides

- Difenoxilato y Difenoxina (sustancia controlada)
- Loperamida

Estos fármacos deben evitarse en los gatos. En animales con infecciones bacterianas entéricas invasivas porque al retardar el tiempo de tránsito intestinal pueden incrementar la absorción de toxinas bacterianas y en animales con trastornos hepáticos graves.

### Efectos secundarios

Se puede observar en el perro como efectos adversos más comunes el estreñimiento y la flatulencia. Además de sedación, timpanismo, potencialmente puede aparecer íleo paralítico, megacolon tóxico, pancreatitis y efectos sobre el SNC, sobre todo en el gato.

**Cuadro 14. Fármacos Anti diarreicos**

<b>Fármaco</b>	<b>Dosificación</b>
Pectina-caolín	1-2 ml/kg, PO, cuatro veces al día
Carbón activado	2-8 g/ kg, PO
Subsalicilato de Bismuto	1-3 ml/kg/día en varias dosis, PO
Aminopentamida	0,1-0.4mg, IM, SC ó PO, dos veces al día
Isopropamida	0.2-1.0 mg/kg, PO, dos veces al día
Propantelina	0.25-0.5 mg/kg, PO, dos a tres veces al día
Paregórico	0.06mg/kg, PO, tres veces al día
Difenoxilato	0.05-0.1 mg/kg, PO, cuatro veces al día
<b>Loperamida</b>	0.08mg/kg, PO, tres a cuatro veces al día



# IV

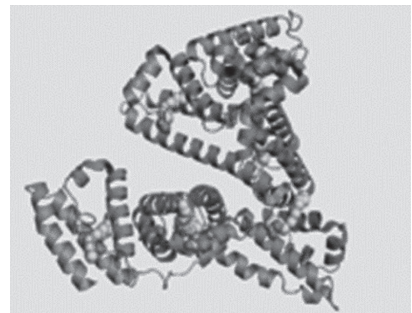
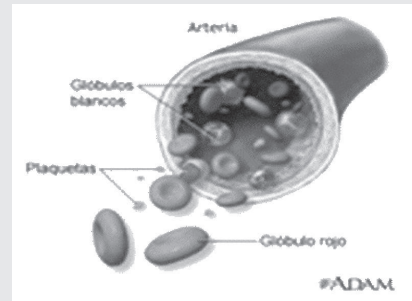
## FÁRMACOS QUE ACTÚAN EN EL SISTEMA CARDIOVASCULAR

# IV

## FÁRMACOS QUE ACTÚAN SOBRE EL SISTEMA CARDIOVASCULAR

124

- ➔ Introducción
- ➔ Agentes hemostáticos
- ➔ Agentes anticoagulantes
- ➔ Agentes fibrinolíticos
- ➔ Agentes hematínicos
- ➔ Digitálicos



## FÁRMACOS QUE ACTÚAN SOBRE EL SISTEMA CARDIOVASCULAR

### AGENTES HEMOSTÁTICOS Y ANTICOAGULANTES

#### Introducción

Los diferentes mecanismos fisiológicos que intervienen en el control de la hemorragia se conocen como Fenómeno hemostático. Este fenómeno comprende entre otras, la respuesta de vasos sanguíneos, plaquetas y factores plasmáticos.

#### 1. Agentes Hemostáticos

##### a. Tópicos

##### *Trombina*

Coagulante Fisiológico que se prepara por la interacción de tromboplastina y calcio sobre la protrombina de origen bovino. Se aplica tópicamente como polvo para controlar la hemorragia capilar durante la cirugía. No se recomienda la vía parenteral ya que puede producir isquemia local y coagulación intravascular (IV) y reacciones alérgicas; actúa transformando el fibrinógeno en fibrina. Es un agente hemostático muy eficaz y se puede usar en combinación con espuma de fibrina y con esponjas de gelatina.

##### *Tromboplastina*

En forma natural, la producen las plaquetas y tejido dañado. Comercialmente, se extrae del cerebro del bovino. Este compuesto acelera la coagulación deteniendo la hemorragia; se administra por vía tópica en aerosol o con esponja.

##### *Fibrinógeno*

Se prepara por purificación del plasma humano, se emplea sobre todo en injertos de piel y membranas mucosas. También se utiliza por vía parenteral para restablecer los valores sanguíneos de fibrinógeno, después de una cirugía mayor o complicaciones hemorrágicas.

### *Fibrina*

Se encuentra en el comercio como espuma de tipo esponjoso que se prepara por la acción de la trombina sobre el fibrinógeno de sangre humana. Se expende en tiras finas de esponja blanca; se aplica directamente y haciendo presión sobre el área de la hemorragia actúa como una red para detener la sangre que emana del área.

### *Esponja de gelatina (GEL FOAM)*

Es una esponja estéril insoluble en agua y posee gran capacidad absorbente. Por lo general, se puede depositar en el área de incisión antes de suturar, ya que se reabsorbe al cabo de 4 a 6 semanas. Se puede aplicar en las superficies cutáneas o mucosas. Se usa para detener la hemorragia capilar o venosa.

### *Celulosa oxidada (OXYCEL, SURGICEL)*

Es una gasa o algodón quirúrgico, tratada de manera especial que favorece la coagulación al reaccionar la hemoglobina con el ácido celulósico. La celulosa oxidada se puede insertar en los alvéolos dentales, presionando fuerte, para el control de hemorragias en extracciones dentales. Se expende en bolitas de algodón, almohadillas o tiras de gasa.

### *Adrenalina o Noradrenalina*

Se aplica tópicamente, produce vasoconstricción inmediata aunque muy breve que favorece el control de la hemorragia. Se absorbe con mucha rapidez por la mucosa. Aunque puede ocasionar graves problemas, sobre todo al reaccionar con otros compuestos como los anestésicos.

#### b. Sistémicos

### *Estrógenos conjugados*

Se obtienen de la orina de yeguas gestantes. Cuando se aplican por vía IV detienen la hemorragia alveolar después de la extracción dental.

### *Carbazocromo o Monosemicarbazona adrenocromo (HEMOSTOP)*

Producto de la oxidación de la adrenalina. Se expende en forma de complejo con salicilato sódico y se administra vía oral o IM en casos de hemorragia en sábana por fragilidad capilar. 0.33 mg/kg perro.

### *Vitamina K*

Su denominación proviene del alemán Koagulation vitamin. La Vitamina K es esencial para la formación de protrombina y los factores VII, IX, X en el hígado.

### *Maleato de ergonovina*

El efecto coagulante se logra por vasoconstricción capilar y éstasis sanguínea. No se recomienda en hembras gestantes.

## 2. AGENTES ANTICOAGULANTES

Estos medicamentos se pueden utilizar en la profilaxis y el tratamiento de trastornos resultantes del bloqueo de vasos sanguíneos por coagulación intravascular con formación de trombos o émbolos. En resumen sus usos principales serían:

- **in vitro** para prevenir la coagulación sanguínea en transfusiones o pruebas de laboratorios,
- **in vivo** para prevenir el agrandamiento del trombo (aunque no disuelven el coágulo ya formado, impiden su crecimiento).

#### In vitro

Existen dos categorías de sustancias químicas utilizadas con este propósito:

1. Las que se emplean como anticoagulantes en muestras de sangre para exámenes físicos y químicos.
  - **Oxalato de sodio 20%**..... 0.01 ml/ml (2mg/ml de sangre)
  - **Citrato de sodio 5%**..... 0.01 ml/ml (2.5 mg/ml) de sangre
  - **Edetato Sódico (Na EDTA)** mg / 5 ml de sangre, es el antídoto por intoxicación por plomo.
  - **Heparina sódica** 75U por cada 10 ml. de sangre completa aplicar 400 a 600 U.
2. Aquellas que se utilizan para preservar la sangre, como es el caso de las transfusiones.
  - **Heparina 7.5 UI/ ml de sangre.**



### In vivo

Actualmente se emplean terapéuticamente dos tipos de anticoagulantes para la prevención y crecimiento de trombos: **la Heparina** y los **derivados de la Cumarina** (antagonistas de la Vitamina K).

### Heparina

La heparina comercial se prepara con pulmón bovino y mucosa intestinal porcina, aunque se puede obtener de ovinos. Se administra por vía IV como también por vía IM en forma de reposición preparada en un medio gelatina-dextrosa. La Heparina Sódica ( Lipo- Hepin, Liquaemin) se usa en preparaciones inyectables que contienen 10 mg (1000U/ml o más, para administración por vía IV).

### Antagonistas de la vitamina k (cumarínicos)

Por lo general se administran por vía oral. Difieren de la heparina principalmente en la duración de su acción y magnitud de su efecto. Existen dos grupos de antagonistas:

#### *a. Derivados de la Cumarina*

En la práctica veterinaria, su importancia radica más en sus efectos tóxicos que en los terapéuticos. La cumarina es el principio activo del trébol dulce (*Melilotus alba*). Cuando el heno del trébol dulce se altera, la cumarina, sustancia que no tiene efectos tóxicos, puede convertirse en dicumarol, que tiene acción competitiva con la vitamina K y produce una enfermedad hemorrágica en el ganado alimentado con este heno.

Debido a ciertos inconvenientes que posee la cumarina (absorción irregular y duración de acción prolongada que impide un control adecuado), se han obtenido otros compuesto sintéticos con acción más rápida y eficaz, entre los que se encuentran: la bishidroxycumarina o dicumarol, warfarina, y las indandionas y derivados.

#### *b. Derivados de la Indandiona*

Provocan la disminución de las concentraciones plasmáticas de los factores de coagulación que dependen de la Vitamina K por lo que disminuyen la coagulabilidad de la sangre.

**Cuadro 15. Comparación entre la Heparina y los Anticoagulantes cumarínicos**

	<b>HEPARINA</b>	<b>DERIVADOS CUMARÍNICOS</b>
Inicio de la acción	Inmediato	Gradual, llegando al máximo a las 48 h.
Duración	4 horas	2-5 días
Vía de administración	Parental	Oral
Tratamiento de la Sobredosis	Sangre fresca	Sangre fresca, plasma, Vitamina K
<b>Precio</b>	Costosa	Baratos

*Derivados de la cumarina*

*Dicumarol (Bishidroxycumarina)*

Se administra por vía oral y su efecto máximo se produce en 3 a 5 días.

*Warfarina sódica*

Se puede administrar por vía oral o parenteral (con la misma dosis) es el más seguro de los anticoagulantes dicumarínicos. Su principal empleo en veterinaria es como raticida.

*Otros compuestos cumarínicos*

- Nicumalona (el más potente de todos)
- Fremprocumón (el más duradero)
- Ciclocumarol

*Derivados de indandiona*

En términos generales, ejercen las mismas acciones que las cumarinas y todos se administran por vía oral.

*Fenindiona*

Actúa con más rapidez pero su actividad es la más breve.

*Brondindiona y clorindiona*

Derivados de Fenindiona y poseen una potencia hasta 10 veces mayor que ésta.

*Difenadiona*

Es la de acción más duradera.

## AGENTES FIBRINOLÍTICOS

Su función principal es disolver los coágulos que se depositan en los vasos pequeños. Aumentan la actividad de la plasmina (fibrinolisisina), la sustancia endógena responsable de la disolución de los coágulos.

### Fibrinolisisina (actase)

Preparación enzimática que se obtiene de la fracción el plasma humano. Se utiliza en el tratamiento de trombosis y del embolismo.

### Estreptocinasa-estreptodornasa (varizime)

Polvo que contiene enzimas espretozócidas combinadas con plasminógeno de origen placentario. La estreptocinasa activa el plasminógeno y la enzima proteolítica plasmina, que licua la fibrina o el coágulo sanguíneo. La estreptodornasa licua los exudados purulentos o caseosos, por su acción sobre la desoxirribonucleoproteína. Se emplea para el tratamiento de heridas, como quemaduras, úlceras, eccema crónico u otitis externa. Su efecto es más fuerte y útil al inicio de la formación de trombos y coágulos.

### Ancrod (arvin)

Enzima parecida a la trombina, se obtiene de veneno de la víbora malaya *Agkistrodon rhodostoma*. Produce émbolos microscópicos que son eliminados rápidamente de la circulación.

## AGENTES HEMATÍNICOS

La sangre de los animales domésticos es capaz de transportar 20 ml de O<sub>2</sub> por cada 10 ml. Un gramo de hemoglobina capta por lo general 1.36 ml de O<sub>2</sub>, estas proporciones permiten un equilibrio adecuado de la oxigenación del individuo, por lo que es imprescindible que dicha proporción se mantenga para asegurar la salud del animal.

Causas de anemia:

- Anemia ferropriva de los lechones (la más conocida)
- Anemia infecciosa equina (teóricamente, el animal debe sacrificarse por ser portador de virus de por vida)
- Anemias: hemorrágica, hipodisplásica e idiopática.

Para la síntesis de la hemoglobina y la formación de eritrocitos se requieren de los factores:

- Hierro (Fe)
- Cobre (Co)
- Cobalto (Cb)
- *Vitamina B<sub>12</sub>*
- *Ácido Fólico*

### *Anemias por deficiencias de Vitamina B<sub>12</sub>*

La vitamina B<sub>12</sub> es esencial para la síntesis de ADN. Su deficiencia inhibe la maduración y división nuclear. La interrupción de la maduración de los eritrocitos en la médula ósea da lugar a anemia megaloblástica o perniciosa. El déficit dietético de Vitamina B<sub>12</sub> es poco frecuente, la deficiencia se debe habitualmente a la mala absorción desde el GI.

### *Ácido Fólico*

Se necesita para la síntesis de ADN y ARN. La anemia asociada al déficit de ácido fólico se clasifica como megaloblástica. Son fuentes de Ácido Fólico: levadura, hígado, riñón, verduras. El ácido fólico puede ser sintetizado por los microorganismos, se almacena en el hígado pero no tanto como la Vitamina B<sub>12</sub>.

### *Hierro (Fe)*

60-70 % del hierro en el organismo se localiza en la molécula de hemoglobina de los eritrocitos, y 5-7 % en los músculos; 25% se halla dentro de la célula en forma de ferritina o hemosiderina y 0.1% en el sistema enzimático de respiración. El hierro se absorbe conforme a la necesidad de la eritropoyesis, que aumenta en caso de hemorragias, anemias y estados de hipoxia, como sucede al desplazar animales a un lugar más elevado sobre el nivel del mar.

El hierro es necesario para la síntesis de hemoglobina. En pérdidas sanguíneas o embarazos. Está disponible en preparaciones para administración oral y parenteral. Las preparaciones orales deben ser sales ferrosas como: SULFATO, GLUCONATO Y FUMARATO.

Pueden administrarse ferrodextranos a los lechones recién nacidos en una sola inyección IM (100 - 200 mg) a los 2-3 días de edad, se repite a los 7-

21 días. En bovinos se aplica según el peso de 500 mg a 1 g. En perro y gatos, la dosis es de 25 a 35 mg. Esta presentación de hierro estabilizado con dextrán, y generalmente con fenol como antioxidante, es la más popular en el mercado.

### *Sobredosis de Hierro (Fe)*

- **Hemosiderosis:** pigmentación de la piel.
- **Hemocromatosis:** además de la pigmentación de la piel, cirrosis hepática causada quizá por la gran destrucción de eritrocitos. Los lechones intoxicados tienen un color oscuro de la cara característico, diarrea sanguinolenta, taquicardia, hipotensión, disnea, postración y finalmente choque. Signos similares se presentan en todas las especies y se pueden tratar con deferoxamina, un agente quelante, a razón de 20 mg / kg, repitiendo la dosis a las 4 horas si es necesario. Si se escoge la vía intravenosa, se administra por goteo, utilizando venoclisis y con dosis de 40 mg/kg en cuatro horas.

### *Cobalto (Cb)*

En todo el mundo se presenta la deficiencia de Cobalto en ovejas, que se caracteriza por emaciación, diarrea y sobre todo por anemia, con capacidad disminuida de acarreo de oxígenos. En bovinos es menos común, pero se evidencia por un mal estado del animal difícil de diagnosticar, con anemia tanto del ganado adulto como de sus crías.

Como la deficiencia de cobalto es endémica, se rocían los campos con éste o se administra en el pienso. Por lo general, la deficiencia de cobalto se manifiesta en deficiente síntesis de cianocobalamina ( $B_{12}$ ) por el rumen y, por tanto, en un brote ya establecido se aconseja la administración parenteral de vitamina  $B_{12}$ .

Es importante que el médico veterinario emplee con precaución el cobalto pues puede inducir una lesión en el miocardio, policitemia o destrucción de las células pancreáticas  $\alpha$ , productoras de glucagon. Las formas en que se administra el cobalto son: carbonato de cobalto, óxido de cobalto y cloruro de cobalto. Para complementar los pastos, se utiliza el sulfato de cobalto a razón de 1.5 a 2 kg / hectárea o incluso más. El exceso de cobalto puede dar signos muy parecidos a la deficiencia (anorexia, escaso crecimiento de lana, pérdida de peso, debilidad, anemia, desarrollo sexual retardado, atrofia muscular y muerte).

### Cobre (Co)

Al igual que el hierro, el cobre participa como cofactor enzimático. Uno de los papeles más importantes del cobre es su participación en la utilización del hierro por la hemoglobina, aunque también actúa con la oxidasa del ácido ascórbico. Su deficiencia se hace evidente a través de cambios en el crecimiento del pelo o del vellón de la lana en ovejas y la piel tiende a oscurecerse. En hembras gestantes, produce aplasia del tejido nervioso, causa anemia microcítica hipocrómica y puede haber desmielinización del sistema nervioso central.

Debe cuidarse la sobredosificación con cobre, que se manifiesta por necrosis hepática aguda con hemólisis aguda, ictericia y lesión renal. La presentación de la toxicidad es aguda en todos los casos y se debe a la liberación hepática masiva del cobre después de cierto nivel de saturación.

## DIGITÁLICOS

### Conceptos generales

El término incluye gran cantidad de glucósidos de esteroides y productos derivados que se encuentran en la naturaleza, todos los cuales tienen los mismos efectos benéficos y tóxicos sobre el corazón, que se resumen en:

- Aumento de la fuerza de la actividad cardíaca sin incremento del gasto de energía ni de la frecuencia.

### Antecedentes

Hay muchos extractos vegetales que contienen glucósidos cardíacos. Sus efectos fueron conocidos por las poblaciones indígenas de todo el mundo y de estas experiencias se partió para su aislamiento. La planta de donde se aisló posteriormente el principio activo era conocida desde 1250 por los médicos galeses y fue descrito en 1550 por Fuchsius quien la llamó ***Digitalis purpurea*** por la apariencia de dedo que tiene la flor.

### Digitálicos más importantes

- *Digitalis purpurea*
- *Digitalis lanata*
- *Strophantus gratus*
- *Strophantus kombé*
- *Urginea marítima* o índica

Ilustración 7.  
***Digitalis purpurea***



### Efectos más importantes de los digitálicos

- a. Incrementar la fuerza y la eficacia de la contracción. La digital hace que el corazón con actividad reducida se contraiga con más fuerza y más eficazmente (inotropismo positivo).
- b. Como efecto indirecto, se logra diuresis y movilización del edema periférico.
- c. Disminuye la taquicardia.

### Mecanismo de acción

Aunque no se sabe la manera exacta en que los digitálicos causan en el corazón los efectos antes descritos, podemos mencionar los aspectos más importantes.

Los digitálicos no requieren de un metabolismo aumentado del corazón. El consumo de  $O_2$  cardíaco no varía en el corazón en insuficiencia, excepto por lo demandado por el nuevo inotropismo en un corazón sano. El corazón en insuficiencia aumenta el inotropismo, pero reduce la longitud de la fibra y, por lo tanto no consume más  $O_2$ . No estimula a las proteínas contráctiles de la miofibrilla, ni en número ni en función (actinomisina, troponina-tropomiosina). Aumenta el calcio intracelular, fomentando su entrada de manera electroneutra.

Los digitálicos tienen como receptor a la ATPasa, responsable del transporte activo de sodio (hacia el espacio extracelular) y del potasio (hacia el espacio intracelular).

Los digitálicos disminuyen la eficacia transportadora de ATPasa y provocan un potencial de reposo menor (más fácilmente excitable) o nulo (toxicosis digitálica). Se cree que la acumulación del sodio intracelular acarrea al calcio al interior del sarcolema y evita que salga con la eficacia usual. Reduce la conducción de los nodos sinoauricular y auriculoventricular por estimulación vagal.

### Farmacocinética

La absorción de la digoxina por vía oral es variable, depende del tipo de preparado usado y varía de 40 a 80 %, la que puede constituir un problema clínico significativo. Sin embargo, en cuanto a su absorción gastrointestinal, se dice que es mejor la digitoxina y peor la uabaína, que solo se deba administrar por vía IV. Algunos factores alteran la absorción de la digitoxina y digoxina, como la presencia de alimento, los síndromes de mala absorción y la neomicina. Se absorben mejor la digitoxina y digoxina cuando se preparan en forma de tintura.

Se distribuyen lentamente en el organismo. La presencia de insuficiencia cardíaca congestiva puede influir en la rapidez con que se alcanza la distribución inicial, así como la unión a proteínas plasmáticas. Curiosamente, los digitálicos llegan a casi todos los tejidos del organismo pero sólo se concentran en el tejido cardíaco 15 a 30 veces menos que en el plasma.

El tiempo requerido para alcanzar concentraciones máximas plasmáticas y cardíacas de glucósidos digitálicos es por lo general de 60 min., y menor que el tiempo necesario para el efecto máximo, que tarda una hora o más después de que los valores cardíacos llegan a un valor máximo. La permanencia de los digitálicos en el organismo es prolongada, sus vidas medias varían desde 21 hasta cerca de 60 horas.

La digitoxina es biotransformada activamente por el sistema microsómico hepático y se acelera con fenilbutazona y fenobarbital. Existe un ciclo neutro hepático de la digitoxina, pero sólo una fracción menor del fármaco no modificado se elimina por intestino. La mayor parte de los digitálicos se elimina por riñón.

### Usos

Los glucósidos digitálicos son los medicamentos más utilizados en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva (es el resultado de una inadecuación relativa del corazón para impulsar hacia los tejidos cantidades suficientes de sangre oxigenada).

Tal padecimiento puede deberse a un requerimiento aumentado del flujo cardíaco común en las anemias, en la sobrecarga crónica relativa o absoluta, enfermedades coronarias y arterioesclerosis en la dirofilariasis, en lesiones valvulares. También pueden utilizarse en estados como:

1. Fibrilación auricular, donde se busca que baje la frecuencia ventricular y se restablezca el gasto cardíaco.
2. Aleteo auricular, con conducción excesiva del nodo auriculoventricular.
3. Taquicardia ventricular paroxística
4. En el infarto, aunque el empleo inmediato de digitálicos tiene poco valor, son más útiles después del accidente durante la fase de cicatrización.
5. En enfermedades cardíacas reversibles que conllevan insuficiencia cardíaca.
6. Como profiláctico en pacientes con insuficiencias cardíacas que deben ser anestesiados o que serán operados a tórax abierto, cuando se sospecha del inicio de un choque hemorrágico, pero no cuando se está ya en el



curso de un choque circulatorio, pues puede aumentar la hipoxia, sobre todo en páncreas, y fomentar factores inhibidores del miocardio.

Los digitálicos no deben usarse en caso de:

- Choque circulatorio
- Insuficiencia renal (excepto digitoxina en el perro)
- Insuficiencia hepática (excepto digitoxina en el perro)
- Extrasístoles o taquicardias ventriculares
- Bloqueos cardíacos

Los digitálicos se usan comúnmente administrando inicialmente una dosis de ataque o de llenado, que después se reduce para lograr un mantenimiento durante el tiempo necesario. La fase de llenado se cubre con dosis pequeñas cada seis o nueve horas durante 24 a 48 horas, y tanto esta fase como la de mantenimiento deben llevarse a cabo a dosis – efecto, pues es muy difícil establecer dosis exactas. Se aconseja que se tomen electrocardiogramas repetidos para evaluar el progreso de la terapéutica. Debido a que los digitálicos se utilizan para suprimir básicamente un problema de insuficiencia cardiaca congestiva, es común que se les combina con otros fármacos y prácticas.

En la terapéutica de las arritmias cardíacas producidas por intoxicación digitálica, se requiere la suspensión del medicamento. Se recomienda incrementar el potasio disponible con cloruro de potasio y controlar las arritmias con difenilhidantoína, procaínamida o propanolol.

### Toxicidad

Los efectos tóxicos en corazón y en otros sitios se resumen así:

#### *Acciones en el corazón*

Arritmias por bloqueo auriculoventricular parcial, automatismo ventricular con extrasístoles, taquicardia, fibrilación ventricular y para sistólico.

#### *Acciones centrales*

Vómito por estimulación de los quimiorreceptores en el nódulo vagal dorsolateral a nivel del área postrema de la médula oblonga. Trastornos visuales, confusión, dolor de cabeza, espasmos, alucinaciones, coma.

### *Metabolismo mineral*

Trastornos del metabolismo iónico de los riñones, de las células sanguíneas, del músculo esquelético y efecto natriurético. Aumento del nitrógeno ureico sanguíneo.

### *Mucosas*

Estimulación de las mucosas de las vías gastrointestinales, sobre todo por vía oral: hay dolores y diarrea.

### Otros efectos

#### *Gastrointestinales*

Vómito, diarrea, náusea, anorexia, diarrea y dolor abdominal.

#### *Neurológicos*

Cefalea, fatiga, malestar, somnolencia y neuralgia.



**V**

**MEDICAMENTOS  
QUE ACTÚAN  
SOBRE LA PIEL**

# V

## MEDICAMENTOS QUE ACTÚAN SOBRE LA PIEL

140

- ➔ Introducción
- ➔ Emolientes
- ➔ Demulcentes
- ➔ Protectores y Adsorbentes
- ➔ Astringentes
- ➔ Contrainirritantes
- ➔ Caústicos

## MEDICAMENTOS QUE ACTÚAN SOBRE LA PIEL

### Introducción

Se dispone de muchos medicamentos que producen efecto local sobre la piel de manera puramente mecánica o física. Estos medicamentos se usan con fines terapéuticos, pero sus acciones son simples y se limitan al sitio de aplicación. Los nombres usados para clasificar estos medicamentos indican ya su acción respectiva:

- Emoliente
- Demulcente
- Protectora
- Adsorbente

Hay otras tres clases de medicamentos que también actúan en el sitio de aplicación; pero su acción es de índole química más que física; estos son los:

- Astringentes
- Irritantes
- Cáusticos ( o Escaróticos)

---

### EMOLIENTES

---

Son por lo general, sustancias grasas que se aplican para ablandar la piel. Con frecuencia se incorporan agentes medicinales activos en aquellas pomadas inertes. Lubrican, ablandan, suavizan la piel.

### Aceites vegetales

Aceites de semilla de: algodón, maíz, oliva y manteca de cacao (*Theobroma cacao*), todos ellos son líquidos excepto la manteca de cacao, que es un sólido que se funde a la temperatura del cuerpo, se usa mucho como excipiente de supositorio.

### Grasas animales

Principales grasas animales de valor farmacéutico son:

- Manteca de cerdo
- Lanolina ( grasa cruda de lana de oveja)

Como vehículos para incorporar medicamentos con el fin de hacer pomadas.

**Hidrocarburos (Subproductos de las refinerías de petróleo)**

- Vaselina blanca o petrolato blanco: Es una base de pomadas muy común y se usa frecuentemente como vehículo de medicamentos.
- Vaselina líquida o petrolato líquido: (aceite mineral, aceite de parafina, parafina líquida): Se usa a veces como vehículo emoliente y también como lubricante intestinal.

**Ceras**

- Abejas (natural)
- Polietilenglicoles y cera emulsificante (sintéticas)

---

## DEMULCENTES

---

Los medicamentos demulcentes son un grupo de compuestos de alto peso molecular solubles en agua. Tienden a extenderse cuando se aplican y forman un recubrimiento sobre superficies de tejidos irritados o excoriados para proteger las células subyacentes de contactos irritantes. Un demulcente puede aplicarse a la piel en forma de loción o como apósito húmedo. Los demulcentes pueden aplicarse a las mucosas como pulverizaciones y enemas.

- Acacia (goma arábiga)
- Tragacanto (goma tragacanto)

Son exudados gomosos secos de plantas, se disuelven fácilmente en agua y forman mucílagos.

- Glicerina: Se usa mucho como vehículo de medicamentos aplicados a la piel. La glicerina absorbe agua y por ello es deshidratante e irritante cuando se emplea en alta concentración sobre tejidos descubiertos. A la acción irritante debe la glicerina su uso en supositorios rectales.

**Protectores y adsorbentes**

Ciertas sustancias insolubles, químicamente inertes y finamente pulverizadas, se aplican localmente como protectores mecánicos y adsorbentes. Estos productos impiden el rozamiento y absorben ciertos productos de eliminación, como toxinas y exudados.

### *Polvos para espolvoreo*

Los polvos para espolvoreo de uso común son buenos ejemplos de medicamentos protectores y absorbentes. Uno de sus componentes comunes es el Silicato de Magnesio o talco. Se ha usado extensamente el talco para espolvorear los guantes de los cirujanos con objeto de evitar que se peguen y poder ponerlos con más facilidad.

### *Polvos cicatrizantes*

Se emplean polvos relativamente no irritantes como vehículos a los que se incorporan sustancias medicinales: en preparados farmacéuticos se convierte entonces en un polvo cicatrizante que se aplica a las heridas:

- Oxido de cinc
- Estearato de cinc: Se adhiere a los tejidos y absorbe agua, con lo que protege a los tejidos subyacentes de los derrames acuosos o exudados irritantes.
- Acido bórico
- Almidón
- Creta (carbono de calcio lavado)
- Calamina (también en loción)

### Protectores y adsorbentes internos

Se han utilizado por vía interna polvos químicamente inertes como protectores y absorbentes.

### *Carbón activo*

Es un absorbente eficaz que puede emplearse por vía interna o externa. Se administra por vía interna para absorber un veneno ingerido.

### *Pectina*

Carbohidrato obtenido del bagazo de manzanas y de la parte interna (mesocarpio) de la corteza de los frutos cítricos, se usa en diversos trastornos del conducto digestivo, generalmente por su acción protectora de recubrir la mucosa GI irritada y por su acción absorbente, que contrarresta las toxinas bacterianas producidas en la enteritis.

### *Sales de bismuto*

Las sales de bismuto como el subnitrito, subcarbonato y salicilato, se emplean en el tratamiento de trastornos GI.



### Sulfato de bario

Polvo fino, blanco, voluminoso, insoluble que no se absorbe en el tubo digestivo. Tiene cierta acción protectora; pero se usa principalmente en radiología. Es preciso tener cuidado en no confundir, el Sulfato de Bario con el Sulfuro y el Sulfito de Bario que son solubles y venenosos. También debe excluirse el carbonato de Bario, el cual se usa sólo como raticida.

## ASTRINGENTES

Se denominan astringentes los medicamentos que se usan localmente para precipitar proteínas. Estos medicamentos no penetran profundamente y su acción precipitante, que es relativamente débil, se ejerce sólo sobre las células superficiales. Después de actuar un medicamento astringente sobre estas células queda muy reducida la permeabilidad de la membrana celular; pero la célula sigue viable. Muchos preparados germicidas tienen acción astringente. Astringente es cualquiera de las sustancias que con su aplicación externa local (tópica), retraen los tejidos y pueden producir una acción cicatrizante, antiinflamatoria y antihemorrágica. Entre los astringentes usuales, con efectos de muy diverso grado, están el alumbre, los taninos, la quina, el nitrato de plata, acetato de plomo, sulfato de cinc, sales de bismuto y el suero salino. Las lociones para después de afeitarse contienen astringentes. Hay un grupo muy extenso de astringentes vegetales; casi todos ellos deben su actividad al ácido tánico.

El término tanino fue originalmente utilizado para describir ciertas sustancias orgánicas que servían para convertir a las pieles crudas de animales en cuero, proceso conocido en inglés como *tanning* ("curtido" en español). Se extraen de las plantas con agua o con una mezcla de agua y alcohol, que luego se decanta y se deja evaporar a baja temperatura hasta obtener el producto final. Los taninos tienen un ligero olor característico, sabor amargo y astringente, y su color va desde el amarillo hasta el castaño oscuro. Expuestos al aire se tornan oscuros y pierden su efectividad para el curtido.

Químicamente son metabolitos secundarios de las plantas fenólicos, no nitrogenados, solubles en agua y no en alcohol ni solventes orgánicos.

Abundan en las cortezas de los robles (donde están especialmente concentrados en las agallas) y los castaños, entre otros árboles.

Los taninos se utilizan en el curtido porque reaccionan con las proteínas de colágeno presentes en las pieles de los animales, uniéndolas entre sí, de esta forma aumenta la resistencia de la piel al calor, a la putrefacción por agua, y al ataque por microbios.

### *Acido tánico*

En la naturaleza se presenta gran cantidad de ácidos tánicos. El más común es el ácido galotánico que se obtiene del roble. Los ácidos tánicos, se producen por hidrólisis de glucósidos constituidos por varias moléculas de ácido tánico combinadas con glucosa. Estos glucósidos se llaman TANINOS. La mayor parte de la acción astringente de las plantas proviene de su contenido de taninos. La actividad farmacológica más importante del ácido tánico es su acción precipitante de las proteínas. Los taninos tienen muchos usos en la industria, en particular en las del cuero durante el proceso de curtimiento. El ácido tánico se administra a veces PO por su acción astringente sobre las mucosas gástrica e intestinal.

#### Contrairritantes

Se denominan contrairritantes los medicamentos que se emplean para irritar la piel intacta con el fin de aliviar el dolor originado en tejidos subyacentes. Hoy en medicina humana, la aplicación de calor es el tipo de contrairritación de uso más frecuente y satisfactorio. La irritación daña al protoplasma, por lo que en el tejido afectado ocurren reacciones locales (contrairritación) como mecanismo de defensa para protegerlo.

Los irritantes según el grado de intensidad de su acción, pueden ser:

#### Rubefaciente

La irritación ligera produce poco más que vasodilatación que aumenta la circulación en el área de piel afectada. Esta hiperemia reactiva se denomina rubefacción y el medicamento que produce este efecto es un rubefaciente.

#### Vesicantes

Cuando la irritación es mayor, se dilatan más los capilares y se hacen permeables, el plasma trasuda a los espacios intercelulares, se acumula bajo la epidermis y se forman ampollas o vesículas.

En veterinaria la irritación se usa en dolencias crónicas de los huesos, tendones, articulaciones y músculos; en procesos inflamatorios, dolores, distensiones musculares y esguinces.

Entre los irritantes de uso más corriente tenemos: la mostaza negra, el yodo, el alcanfor, la trementina, el cápsico, el amoníaco, el salicilato de metilo y el yoduro de mercurio.

---

## CÁUSTICOS

---

Son agentes que destruyen los tejidos. Se emplean para destruir la granulación excesiva y la rebelde a fin de estimular el crecimiento normal, para eliminar tumores superficiales y menores (verrugas).

*Nitrato de plata*

Para tratar afecciones celulares, para cauterizar heridas y úlceras, incluso las de la córnea, así como en las conjuntivitis y queratitis.

*Tricloruro de antimonio*

Para el descuerne de terneros.

# VI

## FÁRMACOS QUE INFLUYEN EN EL EQUILIBRIO DE LÍQUIDOS Y ELECTROLITOS

# VI

## FÁRMACOS QUE INFLUYEN EN EL EQUILIBRIO DE LÍQUIDOS Y ELECTROLITOS

148

- ➔ Terapia de líquidos y electrolitos
- ➔ Diuréticos en especies domésticas

## FÁRMACOS QUE INFLUYEN EN EL EQUILIBRIO DE LÍQUIDOS Y

### TERAPIA DE LÍQUIDOS Y ELECTROLITOS

#### Conceptos generales

Decir que los compartimientos líquidos del cuerpo se componen de agua es inexacto pues realmente están llenos de agua salada parecida a la de mar aunque su salinidad es mucho menor, esto se debe a las sales o elementos inorgánicos que se encuentran disueltos en ellos. Además estas sales se hallan disociadas en forma de iones cargados de electricidad, de ahí su nombre de ELECTROLITOS.

#### Cationes

- \*potasio
- \*sodio
- \*calcio
- \*magnesio

#### Aniones

- \*cloruro
- \*bicarbonato
- \*fosfato
- \*sulfato

Su función es mantener el equilibrio osmótico entre las células y el medio interno y regular el equilibrio ácido-básico.

El fin que se persigue con la terapéutica de líquidos es el de restablecer el volumen y composición de los líquidos corporales hacia lo normal, y una vez que se logra, conservar y mantener el balance en el líquido externo y de los electrolitos, para que el ingreso de líquidos durante la terapéutica sea equivalente a las pérdidas. Asimismo se requiere de una evaluación cuidadosa del paciente para establecer con precisión la naturaleza y el grado de desequilibrio de líquidos antes del tratamiento.

#### Dinámica de los líquidos corporales

El líquido extracelular (20-30 % del peso corporal) se divide en:

- \*espacio plasmático (5% del peso corporal) y
- \*espacio intersticial (16% del peso corporal)

Para mantener un equilibrio osmótico, el agua se desplaza del espacio celular al extracelular. El plasma circula rápidamente por los vasos sanguíneos, separado del líquido intersticial por el endotelio vascular. El líquido intersticial baña las membranas celulares y al aumento del volumen de dicho líquido se le conoce como edema.

El endotelio vascular proporciona una barrera selectiva permeable entre el espacio plasmático y el líquido intersticial (se asemeja al plasma sanguíneo). La membrana basal capilar es altamente permeable al agua y a los pequeños solutos, aunque relativamente impermeable a las proteínas plasmáticas. La retención intravascular de proteínas resulta en un mayor incremento de la presión osmótica en el espacio plasmático que en el intersticial. A esta pequeña diferencia en osmolaridad se le conoce como presión oncótica plasmática, y a las fuerzas involucradas en el movimiento de fluidos entre el espacio plasmático y el intersticial a través de la pared capilar, se conocen como fuerzas de Starling. La dinámica del agua en el animal depende del ingreso y egreso de ésta en el organismo.

### Ingreso de líquidos

El agua ingresa al organismo por vía:

- **Oral:** bebidas y alimentos
- **Metabólica:** en general 13/100 calorías de energía metabolizante ó 5ml/kg/día

### Egreso de líquidos

**Urinaria:** se elimina de acuerdo con la ingestión en condiciones normales varía entre 2 a 20 ml/kg de peso.

**Fecal:** teniendo en cuenta que las heces contienen 55 a 80 % de agua, la cantidad que se eliminaría por esta vía sería aproximadamente de 10 a 200 ml / día.

**Pérdidas insensibles:** tienen lugar mediante la respiración y por la piel. Se pierden de 15 a 30 ml/kg de peso diariamente, que como se puede apreciar, es un mecanismo muy importante en la pérdida de líquidos.

### Las pérdidas patológicas de agua son:

- **Urinarias:** diabetes insípida, diabetes sacarina, neuropatías.
- **Gastrointestinales:** vómito, diarrea, secuestro por torsión.
- **Otras:** quemaduras, hemorragias y ejercicio extenuante, exposición prolongada al sol.

Una pérdida de líquidos de más de 5 % de peso corporal se puede compensar con el simple ingreso de agua por vía oral.

Con relación a las soluciones utilizadas para fluidoterapia se tiene que tener en cuenta la Osmolaridad que se refiere a la concentración de soluciones en un volumen de agua (mOsm/L). El valor normal del plasma es de 280-300 mOsm/L y la comparación entre este valor y la osmolaridad de una solución dada, indica que esta solución sea iso, hipo o hipertónica, respecto al plasma.

Los principales líquidos de administración parenteral se dividen:

- Electrolíticas (cristaloides)
- Soluciones coloidales
- Dextrosa al 5 % en agua

#### Soluciones cristaloides

Son aquellas soluciones que contienen electrólitos o azúcares (o ambos) disueltos en agua en diferentes proporciones y que pueden ser hipotónicos, hipertónicas o isotónicas respecto al plasma.

#### Solución salina fisiológica al 0.89-0.9% (suero fisiológico)

Sustancia cristaloides estándar. La normalización del déficit de volemia es posible con la solución salina normal. Estas soluciones cristaloides no producen una dilución excesiva de factores de coagulación, plaquetas y proteínas, pero en deficiencias graves se puede producir hipoalbuminemia, con el consecuente descenso de la presión coloidosmótica y la posibilidad de inducir edema. Esta solución está indicada en la alcalosis hipoclorémica en general como las causadas por choque y quemaduras extensas.

#### Soluciones de Ringer con lactato y de Hartmann

Contienen por litro proporciones iónicas muy parecidas a las del plasma; no obstante no deben utilizarse para diluir paquetes globulares pues se genera hemólisis intensa. Son de elección en los casos en que se deben administrar cantidades masivas de soluciones cristaloides.

#### Solución salina hipertónica (NaCl al 7.2%)

Las soluciones hipertónicas e hiperosmolares han comenzado a ser más utilizadas como agentes expansores de volumen en la reanimación y rehidratación de vacas con mastitis coliforme, metritis tóxica, colibacilosis, septicemia neonatal, neumonías y hemorragias. Entre los efectos beneficiosos de la solución salina hipertónica, además del aumento de la presión arterial, están el decremento de las resistencias vasculares sistémicas y aumento del índice cardíaco y del flujo esplénico.



La solución hipertónica al 7.2 % se ha usado con éxito en bovinos y caballos, pero deben observarse las siguientes precauciones:

- Usar catéteres largos (si hay extravasación se genera necrosis)
- Administrar 1L en no menos de 5 min ni más de 10 min.
- Se puede repetir a los 30 min
- Se debe contar con agua de bebida inmediatamente después de la administración, pues el animal tomará grandes volúmenes, del orden de 35 L/vaca
- Si no hay reflejo de beber, se deben aplicar 20-25 L por sonda, cuando mucho en 5 min.
- No deben administrarse soluciones hipertónicas en pacientes con hipernatremia, hipercalcemia o cuando no se ha corregido la hemorragia

#### Soluciones con comportamiento similar al agua

Estas soluciones se clasifican en glucídicas isotónicas o glucosalinas isotónicas

#### Solución glucosada al 5%

Es una solución isotónica de glucosa, cuyas dos indicaciones principales son rehidratación en las deshidrataciones hipertónicas (por sudación o por falta de ingestión de líquidos) y como agente aportador de energía. El suero glucosado al 5% proporciona además un aporte calórico nada despreciable. Cada litro de solución glucosada al 5% aporta 50g de glucosa, que equivale a 200 Kcal. Este aporte calórico reduce el catabolismo proteínico y actúa por otra parte como protector hepático y como material de combustible de los tejidos del organismo más necesidades (SNC y miocardio). Las indicaciones principales de las soluciones isotónicas de glucosa al 5% son la nutrición parenteral en enfermos con imposibilidad de aporte oral y estados de deshidratación intracelular y extracelular como los que se producen en casos de vómito, diarrea, fístulas intestinales, biliares y pancreáticas, estenosis pilórica, hemorragias, choque, sudación profusa, hiperventilación, poliurias, diabetes insípida y con alteraciones del metabolismo de carbohidratos que requieren de la administración de agua y glucosa. Entre las contraindicaciones principales tenemos aquellas situaciones que puedan conducir a un cuadro grave de intoxicación acuosa por una sobrecarga desmesurada de solución glucosada. En caso de deshidratación crónica, la gran concentración de estos solutos en los eritrocitos y células gliales puede generar una entrada desmesurada de agua al compartimiento celular del SNC y provocan edema con signos nerviosos que en ocasiones causan la muerte.

### Soluciones glucosalinas isotónicas

Las soluciones glucosalinas isotónicas son eficaces como hidratantes y para cubrir la demanda de agua y electrólitos. Cada litro de infusión de suero glucosalino aporta 35g de glucosa (140 Kcal).

### Soluciones coloidales

Se les conoce como agentes expansores plasmáticos. Contienen partículas en suspensión de alto peso molecular que no atraviesan las membranas capilares, de modo que son capaces de aumentar la presión osmótica plasmática y retener agua en el espacio intravascular. Así las soluciones coloidales incrementan la presión oncótica y la eficacia del movimiento de líquidos desde el compartimiento intersticial al comportamiento plasmático deficiente. Producen procesos hemodinámicos más rápidos y sostenidos que las soluciones cristaloides, al tiempo que precisan menos volumen, aunque su costo es mayor. Se clasifican en naturales y artificiales.

- Naturales: albúmina
- Artificiales: Dextranos y Derivados de la gelatina.

### Manejo de líquidos

#### Velocidad y volumen de administración de los líquidos

El concepto actual de capacidad de manejo de volúmenes por el sistema cardiovascular íntegro de un perro permite administrar grandes volúmenes en corto tiempo, incluso hasta 360ml/kg/h en 1 h sin efectos colaterales, lo cual representa 7 200 ml en 1 h a un perro de 20 kg. En bovinos esto es posible y se acepta una infusión máxima de 8-10 ml/kg/h.

#### Temperatura de los líquidos

Si se quiere evitar el gasto de energía que implica llevar la solución administrada de 25 a 37°C, se aconseja inyectar el líquido electrolítico a la temperatura corporal. Independientemente de la vía o del tipo de líquido que se usan, éste debe administrarse a la temperatura del cuerpo. Se sabe que los líquidos fríos administrados por todas las rutas se absorben mucho más lentamente que cuando se les calienta antes.

## Vías de administración

### *i. Oral*

Útil, excepto en los casos de:

- Vómito.
- Obstrucción de las vías gastrointestinales altas o desplazamiento de las mismas.
- Estados tan agudos y graves que la absorción intestinal no llega a ser lo suficientemente rápida para poder salvar al animal.

Aun ante una posible disminución en la absorción intestinal, los líquidos orales son extremadamente benéficos. La terapéutica de líquidos por la vía oral tiene varias ventajas sobre la parenteral:

1. Se pueden administrar grandes volúmenes rápidamente, más de 80 ml/kg en perros, gatos y cerdos, 10 a 12 ml/kg en el caballo adulto y el doble en los bovinos adultos una sola vez.
2. Proporciona una entrada de líquido constante, conforme éstos se van absorbiendo
3. Es la forma más económica de proporcionar líquidos, ya que no se requiere su esterilización
4. Es la ruta más segura

### *ii. Subcutánea*

- Es una excelente vía en determinadas condiciones, puede ser utilizada sola o en conjunto con la oral o con la vía intravenosa.
- Se usan solamente líquidos electrolitos estériles calentados a la temperatura corporal.
- La glucosa no es un electrolito, sin embargo, las soluciones que contienen 2.5 % de glucosa pueden administrarse por esta vía.
- Se pueden administrar 80 ml/kg de peso aplicados a razón de un máximo de 10 a 20 ml/kg en un solo lugar.
- La absorción se lleva a cabo en seis a ocho horas.

### *iii. Intrapertoneal*

- No es recomendable en la terapéutica de líquidos; puede causar peritonitis, adhesiones y lesiones de órganos internos, sin embargo, es muy útil para practicar diálisis en pacientes con insuficiencia renal.

### *iv. Intravenosa*

- Se emplea cuando es imposible utilizar otras vías. En situaciones graves es la única ruta en la cual los líquidos y electrólitos llegan al cuerpo con la suficiente rapidez para evitar la muerte, por ejemplo en: Cualquier animal moribundo o muy deshidratado.
- Condiciones de pérdida excesiva de líquidos, de tal manera que los líquidos administrados por otra vías se pueden absorber muy lentamente.
- Choque
- Animales con signos clínicos de valores electrolíticos plasmáticos alterados: hipoglucemias, hipercalcemia o hipocalcemia, hipomagnesemia.

#### Estados especiales

Las principales condiciones que hacen necesaria la terapéutica de líquidos y electrólitos son las siguientes:

- Mantenimiento debido a consumo inadecuado de agua y pérdida ligera de electrólitos.
- Pérdidas excesivas insensibles.
- Pérdida por vías gastrointestinales altas, por ejemplo vómito y secuestro.
- Pérdida por vías gastrointestinales bajas, por ejemplo diarrea.
- Choque

## DIURÉTICOS EN ESPECIES DOMÉSTICAS

#### Conceptos generales

Se clasifica como diurético (inductor de diuresis) a toda aquella sustancia que aumenta la cantidad de orina, aunque en realidad diuresis sólo significa micción de orina y no de mucha orina. Los diuréticos no fuerzan a un riñón con deficiente funcionamiento sino que hacen óptimos los mecanismos que permiten la recolección de agua en el lumen tubular. Si no hay filtrado glomerular, no funcionan los diuréticos.

A los diuréticos se les clasifica por su estructura y por su sitio de acción en la nefrona.

#### Usos

1. Por la variable sensibilidad, se aconseja iniciar siempre con las dosis menores del diurético que se consideren terapéuticas, las cuales luego se incrementan de acuerdo con la respuesta si es necesario.

2. Se aconseja, reducir, pero no suprimir la ingestión de sodio.
3. Por su efecto, es de esperarse que los diuréticos aumenten el hematocrito y las concentraciones séricas de creatinina. Esto último no debe preocupar al clínico pues es un efecto pasajero en la mayor parte de los casos.
4. Los diuréticos usados en exceso pueden inducir insuficiencia renal por reducción súbita el volumen plasmático. Obviamente debe suspenderse su administración.
5. Evítese la interacción (nefrotóxica) de furosemida y aminoglucósidos.

### Xantinas

La teofilina, teobromina, aminofilina y cafeína son muy débiles como diuréticos, por lo que se prefieren en otras circunstancias como en el broncoespasmo y el asma cardíaca.

### Diuréticos osmóticos

#### Manitol

Alcohol polihídrico, único diurético osmótico utilizado clínicamente. El Manitol debe administrarse por vía IV. El Manitol presente en el lumen tubular limita la difusión del agua hacia el plasma, esto aumenta el flujo de orina. El volumen de orina será más o menos proporcional a la velocidad de excreción del manitol y se ha observado que la diuresis osmótica puede mantener un buen flujo urinario, aun cuando la velocidad de filtración glomerular esté muy reducida.

#### Usos

Se ha utilizado en la profilaxis de la insuficiencia renal aguda como la que se presenta después de la isquemia que causa la cirugía del corazón, en traumatismos graves y en el glaucoma. El Manitol es una excelente opción para disminuir el edema cerebral en el paciente traumatizado pero con función cardíaca íntegra.

#### Dosis

Solución 10 % 1-2 ml /kg a una velocidad de 4ml /min/kg

#### Precauciones:

El principal riesgo del uso del manitol está relacionado con el incremento del volumen plasmático, lo que provoca descompensación cardíaca por congestión.

### *Cloruro de sodio*

Es un buen diurético y se usa en ovejas, terneras y gatos, con el fin de evitar problemas de litiasis uretral de vías urinarias.

### *Diuréticos mercuriales*

El Cloruro de mercurio, también conocido como Calomel, fue uno de los diuréticos más utilizados en el siglo XVI, pero su toxicidad obligó a reemplazarlo por los mercuriales orgánicos. De éstos el más importante fue el Mersalil.

Los diuréticos mercuriales orgánicos fueron uno de los adelantos iniciales en el tratamiento del edema, sin embargo, tenían muchas desventajas, entre ellas, su escasa absorción por vía oral y su toxicidad que es muy alta con reacciones secundarias diversas y que incluyen muerte repentina por fibrilación ventricular, fenómenos de alergia aguda, náusea, vómito, fiebre, urticaria. Estos fármacos han sido retirados del mercado y descartados para uso clínico.

### Inhibidores de la anhidrasa carbónica

#### *Acetazolamida*

Puede ser administrada por vía oral porque se absorbe rápidamente por el intestino, de tal manera que se alcanzan valores plasmáticos óptimos en un término de dos horas. Se acumula en los tejidos que contienen mayor concentración de anhidrasa carbónica, como la sangre (eritrocitos) y las células de la corteza suprarrenal. Tienen un efecto débil y algunos efectos colaterales indeseables. Se contraindican en la acidosis aguda, insuficiencia renal e insuficiencia hepática. La anhidrasa carbónica canaliza la hidratación del bióxido de carbono para formar ácido carbónico, primer paso en la producción de bicarbonatos, y de los iones hidrógeno. La acetazolamida actúa inhibiendo de modo no competitivo a la anhidrasa carbónica. La hidratación de bióxido de carbono se lleva a cabo muy lentamente cuando la enzima no se encuentra. Esto causa falta de hidrogeniones ( $H^+$ ), los cuales normalmente pasan hacia el líquido tubular a cambio del sodio resorbido. La inhibición del intercambio de hidrogeniones por el sodio a nivel del túbulo renal provoca aumento en la excreción urinaria del sodio junto con iones bicarbonato. Como respuesta a la administración de acetazolamida, se obtiene orina con cantidades mayores de sodio, potasio y bicarbonato, por lo cual aumenta el volumen de orina.

### Toxicidad

La acetazolamida puede en raras ocasiones producir mareos, dolor de cabeza y fatiga. En ocasiones, también ocurren alergias cutáneas.

### Usos

En veterinaria, la utilización principal es en la terapéutica de glaucoma en el perro porque inhibe también la formación del humor acuoso, al tiempo que disminuye la presión ocular. Como diurético no es el ideal, pero existen otros que ofrecen más ventajas. No obstante, la acetazolamida es un diurético ideal para disminuir la cantidad de líquido cefalorraquídeo en individuos con defectos de drenaje y datos de hipertensión intracraneal (edema de papila, rigidez de cuello y alteraciones motrices).

## Derivados de las Tiazidas (benzotiadiazidas)

Son muy útiles desde el punto de vista práctico por su potencia. Son absorbibles por las vías GI, por lo que son eficaces después de la administración oral. Uno de los primeros diuréticos fue la **Clorotiazida**, a la que le siguieron la **Hidroclorotiazida**, la **Flumetiazida**, la **Hidroflumetiazida** y la **Bendrofluazida**. Dentro de este grupo de las tiazidas, se incluye la **clortalidona** y la **quinetazona** que, a pesar de ser diuréticos sulfamídicos, poseen una actividad farmacológica similar a las de las tiazidas. Los derivados de las tiazidas son absorbibles por las vías gastrointestinales, por lo que son eficaces después de la administración oral. La clorotiazida se absorbe lentamente por el intestino y se excreta con rapidez por los riñones, lo que obliga a emplear dosis altas cuando se administra por vía oral. La clorotiazida promueve la natriuresis pero a diferencia de otros diuréticos, no promueve la diuresis de calcio e incluso la disminuye. En cambio, la hidroclorotiazida y sus derivados son absorbidos rápidamente por el intestino.

Cuando las tiazidas son administradas por vía oral, se inicia su acción unos 30 min. después con persistencia de 23 h. o más. La vida media biológica de las tiazidas varía con el compuesto usado, pero casi todas son excretadas de tres a seis horas.

### Mecanismo de acción

Los diuréticos derivados de las tiazidas aumentan la excreción renal de sodio y cloro o sea, inhiben la resorción de sodio y cloro en el segmento distal de la unidad funcional del riñón. Debido a la inhibición en la resorción del sodio, la concentración de este ion en el líquido tubular distal es más alta y causa la

resorción del mismo a cambio de potasio, lo que induce mayor excreción de potasio en la orina.

### Toxicidad

Es rara pero pueden presentarse problemas de hipersensibilidad que se expresan con la aparición de púrpura, dermatitis, y en ocasiones vasculitis necrosante. En pacientes con asma bronquial, se pueden precipitar crisis inesperadamente. Cuando las tiazidas se utilizan durante mucho tiempo, pueden originar hiperglucemia leve porque se suprime la liberación de insulina pancreática.

### Usos

Tratamiento del edema por insuficiencia cardiaca congestiva.

Enfermedades crónicas renales o hepáticas. 50 a 100mg una vez al día en pequeñas especies.

### Diuréticos del asa de Henle

- Furosemida
  - Ácido Etacrínico
  - Bumetanida
- } Pueden originar arritmias cardiacas y problemas de audición por sus efectos sobre membranas celulares.

### *Furosemida*

Su potencia diurética la coloca muy por encima de los demás diuréticos. Es más potente que las tiazidas y produce mayor aumento en la excreción renal de cloro. Puede mejorar el flujo sanguíneo renal, e incrementar la excreción de agua libre. La furosemida se administra por vía oral, intramuscular e intravenosa. Cuando se administra por vía oral produce una respuesta diurética en 30 minutos. Sus efectos se caracterizan por su rápido inicio, corta duración y efecto diurético intenso.

### Mecanismo de acción

No se conoce aún de manera exacta, pero se ha visto que inhibe la resorción de sodio en la porción ascendente del asa de Henle y del túbulo contorneado proximal. Promueve la excreción del cloro y potasio.

### Toxicidad

La más importante se debe a su propio efecto diurético, pues puede dar lugar a problemas de hipotensión e hipovolemia. La disminución de potasio



puede evitarse mediante complementos. Es posible evitar dermatitis, trombocitopenia, neutropenia y trastornos gastrointestinales. Entre sus efectos colaterales más marcados está la alcalosis inducida por pérdida excesiva de cloro e hidrogeniones, los problemas auditivos y las arritmias cardíacas.

### Usos

En pacientes con edema grave produce fuerte diuresis.

En edema pulmonar es de gran utilidad por vía IV. La diuresis que origina es bastante grave por lo que es preferible usarla solamente en casos de emergencia. Perro y gato 5 mg/kg y puede aumentarse hasta 10 mg/kg y se repiten las dosis cada 6 a 8 h. según sea necesario. Caballos 1-3 mg/kg hasta 6 mg /kg; en caballos de carrera se utiliza como profiláctico de las hemorragias nasales. En bovinos se ha usado en el tratamiento del edema de la ubre.

### *Acido Etacrinico*

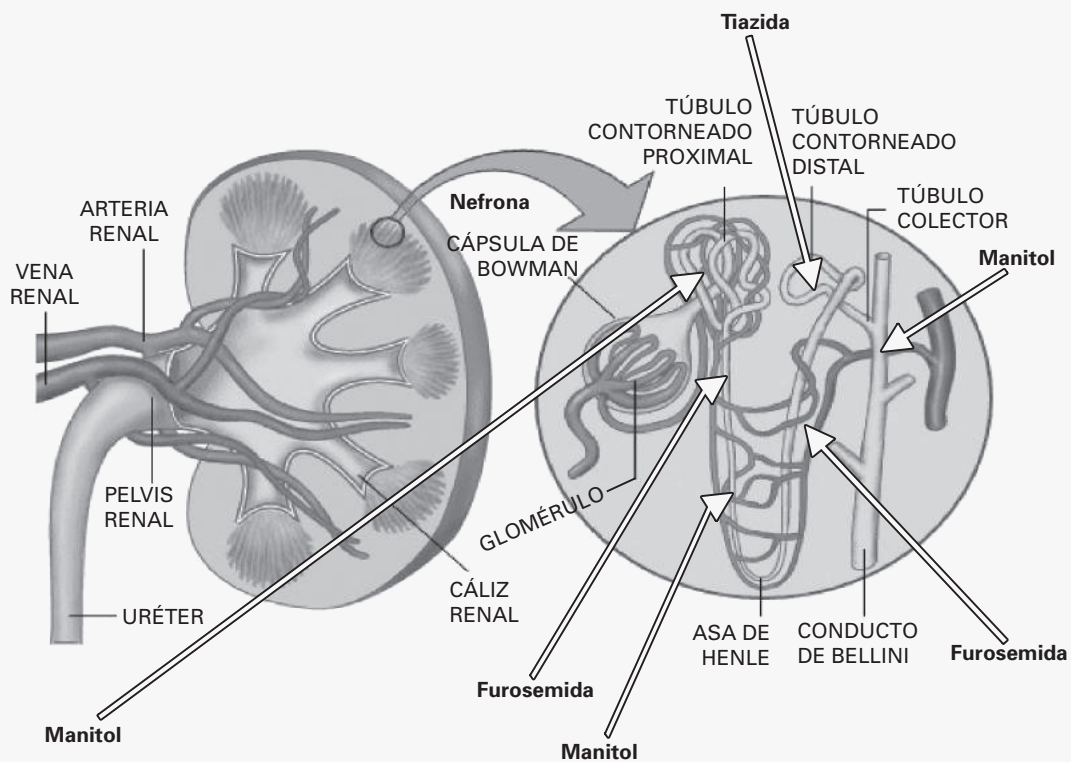
Tiene propiedades farmacológicas similares a las de la furosemida y no presenta relación química con las tiazidas. Es el único diurético del asa de Henle no vinculado químicamente con las sulfonamidas. El ácido etacrínico se puede administrar por vía oral o intravenosa, provoca diuresis pronta y pasajera. La administración oral genera diuresis dentro de un término de dos horas después de su administración. Cuando se aplica por vía intravenosa, su vida media biológica se extiende alrededor de 30 a 70 min. Junto a la Furosemida son útiles en casos de oliguria e insuficiencia renal aguda cuando no han respondido a otros diuréticos utilizando dosis altas de furosemida (10 a 20 mg/kg).

### Toxicidad

Sus efectos colaterales son similares a los que genera la furosemida.

### *Bumetanida*

Es el ácido 3-Nbutilamino-4 fenoxi 5 – sulfamoil –benzoico, un derivado de la metanilamida. Desde el punto de vista farmacológico y químico se parece a la furasemida pero es mucho más potente (60: 1). Se ha utilizado en caballos para tomar muestras de orina rápida y eficazmente.

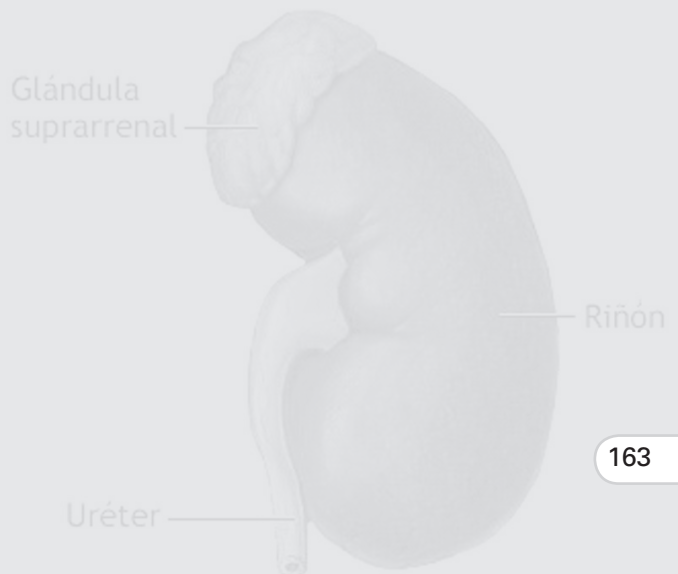


**Ilustración 8. Sitios de acción de los diuréticos**



# VII

## CORTICOSTEROIDES SUPRARRENALES SINTÉTICOS

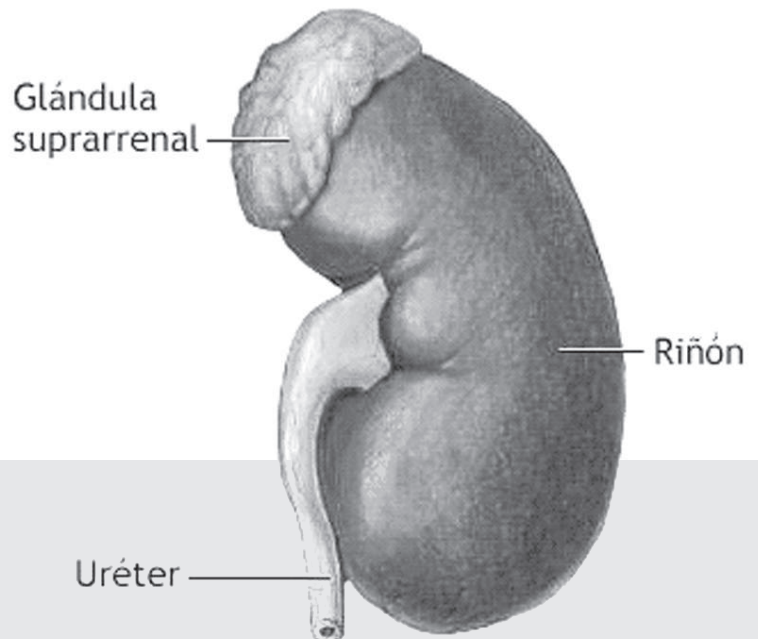


# VII

## CORTICOSTEROIDES SUPRARRENALES SINTÉTICOS

164

- ➔ Introducción
- ➔ Generalidades
- ➔ Indicaciones
- ➔ Betametasona
- ➔ Dexametasona
- ➔ Hidrocortisona



## CORTICOSTEROIDES SUPRARRENALES SINTÉTICOS

### Generalidades

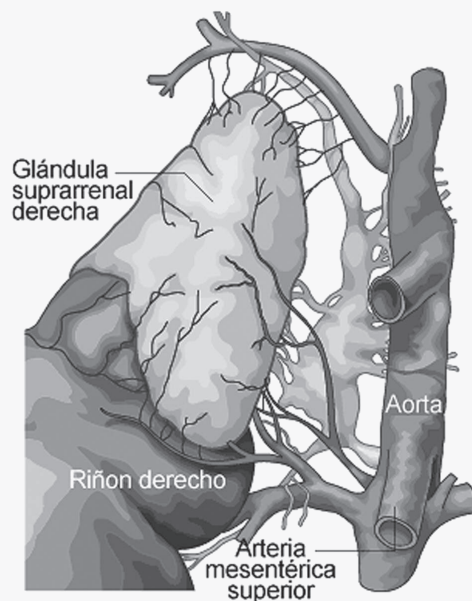
El mejor ejemplo de una glándula endocrina secretora de esteroides son las glándulas suprarrenales, éstas se encuentran cubriendo el polo superior de cada riñón y se les divide en una corteza periférica (de origen mesodérmico) y una médula central (de origen ectodérmico).

En la corteza se ven claramente 3 zonas concéntricas de características diferentes, una zona glomerulosa externa (exclusiva productora de mineralocorticoides, corticosterona y desoxicorticosterona), una fascicular intermedia (glucocorticoides, cortisol, cortisona y corticosterona denominadas de manera genérica corticoides) y una reticular interna (la zona intermedia es principalmente productora de cortisol y la interna produce básicamente hormonas esteroidales, andrógenos, estrógenos y progesterona, pero ambas zonas se complementan entre sí, o sea la zona fasciculada también produce hormonas esteroidales, pero en menor proporción y la zona reticular secreta Cortisol en menor medida).

### Indicaciones

#### Antiinflamatorios

Uno de los efectos farmacológicos más importantes de los glucocorticoides cuando se administran en dosis terapéuticas es su capacidad de prevenir o abatir la respuesta inflamatoria. La concentración de anticuerpos circulantes no se altera notoriamente, pero sí se deprime la liberación rápida de los anticuerpos nuevos que se forman. El uso de glucocorticoides por vía intraarticular permite reducir el proceso inflamatorio en esta zona y promueve la síntesis de líquido sinovial normal, con lo que se alivia el dolor en casos de artritis traumática, procesos artríticos no sépticos y en otras inflamaciones no contaminadas. Es evidente que se debe eliminar la causa primaria de la



### Glándula suprarrenal

Las dos glándulas suprarrenales, situadas encima de cada riñón, generan la hormona llamada epinefrina (adrenalina), la cual prepara el cuerpo para hacer frente al estrés o a las amenazas.

inflamación, pero el uso de glucocorticoides se justifica porque acorta el tiempo de la recuperación en equinos y bovinos. La aplicación intraarticular es una de las prácticas más comunes. Tomando en cuenta que estos fármacos disminuyen el volumen de líquido sinovial, se ha recomendado que no se apliquen más de tres inyecciones intra articulares, pues reducen la lubricación y pueden inducir desmineralización de las superficies articulares, lo cual agravaría el problema.

#### Antipruríticos

Suprimen la comezón y son útiles en reacciones alérgicas, dermatitis, asma bronquial aguda, asma felina, dermatitis alérgica, urticaria e inflamación conjuntival, así como en el control de lupus eritematoso discoide y sistémico.

#### Terapia de trastornos diversos

Los glucocorticoides son útiles en la terapia de mastocitomas, poliomielitis, anemia hemolítica autoinmunitaria, trombocitopenia y artritis reumatoide. Son eficaces para tratar algunas enfermedades neoplásicas, especialmente el complejo de la leucemia y el mieloma múltiple. Los esteroides destruyen directamente las células neoplásicas e inhiben la utilización de la glucosa por el tumor.

#### Sustitución de corticoides

Se administran para sustituir la deficiencia de corticosteroides en la enfermedad de Addison. Cuando se administran por periodos prolongados en animales que no padecen esta enfermedad, se debe evitar la interrupción brusca del tratamiento, pues podría originarse el síndrome de Adisson (hipoadrenocorticism) por hipofunción del eje hipotálamo-hipófisis-corteza suprarrenal ; para evitarlo se recomienda la suspensión gradual del fármaco por lo menos a los largo de 10 días.

#### Bovinos

Los glucocorticoides se pueden administrar en la terapéutica de la cetosis en bovinos, teniendo en cuenta que esencial tratar la causa primaria de deficiencia energética con soluciones glucosadas.

El uso de glucocorticoides se debe hacer bajo vigilancia clínica, ya que el efecto benéfico inicial puede agravar el cuadro de la cetosis debido a la disminución de la disponibilidad de glucosa tisular, en particular si el tratamiento no es complementado adecuadamente con una fuente de energía y corrección de la acidosis.

En vacas, los glucocorticoides también se han utilizado para inducir el parto; se menciona que son útiles en casos de mastitis, pues reducen el dolor y la inflamación, además de que interfieren en los efectos de las toxinas bacterianas liberadas en la ubre y junto con antibióticos evitan que proliferen la infección, pero sobre todo reducen la pérdida de tejido mamario.

### Efectos adversos

Por lo general, los glucocorticoides están contraindicados en los siguientes casos:

- Durante la gestación. En la inducción del parto hay un efecto colateral muy conocido que es la retención placentaria, cuya gravedad es relativa, pues se ha comentado que la fertilidad de vacas no se altera si hay o no retención placentaria, pero predispone a la vaca a mayores maniobras de manejo. El uso de glucocorticoides de larga acción o de su combinación con prostaglandinas no resulta práctico, pues el parto se extiende muchos días y la mortalidad de los neonatos es alta; los glucocorticoides no funcionan si los placentomas ya no son funcionales p. ej., en la momificación fetal o en los dos trimestres de la gestación.
- Por vía tópica en casos de úlcera corneal
- Cuando hay datos de infección crónica. Se debe proceder con mucha cautela en infecciones de origen bacteriano, viral o fungal (profundas o superficiales), ya que los glucocorticoides pueden provocar que la infección se disemine y potencie, aunque se administren junto con antibacterianos y fungicidas.
- En enfermedades óseas generalizadas. Se sabe que la administración articular crónica causa deterioro articular (artropatía esteroide), osteoporosis y alteración de la actividad de condrocitos y osteoblastos, además de que puede inducir una lesión articular por decremento de la sensibilidad. Los glucocorticoides definitivamente no se deben administrar cuando existan infecciones articulares, fracturas, osteoporosis o destrucción de algún tipo.
- Diabetes mellitus
- Amiloidosis
- Sarna demodéctica
- Artritis crónica erosiva
- Insuficiencia hepática o renal



- Pancreatitis aguda
- Colitis ulcerosa y úlceras gástricas y duodenales

Los glucocorticoides son de dos tipos: de corta acción (hidrocortisona, prednisona) y de larga duración (dexametasona, betametasona, metilprednisolona, triamcinolona), y poseen muy variados efectos fisiológicos y bioquímicos.

### *Betametasona*

Es un potente corticosteroide de larga duración.

**Perros:** se utiliza para evitar el prurito asociado con problemas dermatológicos. El efecto antiprurítico tiene duración aproximada de una a seis semanas. Se puede administrar por vía IM, y si es necesario las dosis pueden repetirse, ajustándolas según la gravedad del caso. Es importante no exceder de cuatro aplicaciones; si se requiere continuar el tratamiento, se recomienda la VO, reduciendo o alternando la dosificación.

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

#### Efectos adversos

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

### *Dexametasona*

La dexametasona es un antiinflamatorio esteroideo eficaz, un agente glucogénico, inductor del parto y capaz de producirlo, además de que sirve para realizar pruebas diagnósticas. Es un análogo sintético de la prednisolona. Ejerce sus efectos antiinflamatorios por inhibición de las células inflamatorias y supresión de mediadores de la respuesta inflamatoria. Tiene potencia 25-30 mayor que el cortisol y 6-7 veces mayor que la prednisolona.

#### Efectos adversos

La administración IM de dexametasona disminuye en 80% el metabolismo oxidativo de los neutrófilos. El uso de glucocorticoides como la dexametasona

reduce la producción de adhesinas de los leucocitos, reduciendo así la migración de éstos a sitios problema. Esto se manifiesta con un aumento en la población de *Staphylococcus aureus* en muestras de leche de vacas con infecciones crónicas.

### Cuadro 16. Indicaciones de Dexametasona

Especie	Indicación
Bovinos	Inflamaciones en general y del sistema músculo esquelético, alergias, dermatosis, inflamaciones en general, oculares y musculo esqueléticas. Cetosis, como inductor el parto, como inductor del aborto y choque
Ovejas	Como inductor del parto
Equinos	Inflamaciones en general y del sistema musculo esquelético, oculares, alergias, dermatosis, choque
Perros	Alergias, inflamaciones en general, oculares y musculo esqueléticas, problemas de discos intervertebrales, dermatosis
Gatos	Alergias, dermatosis, inflamaciones en general, oculares y musculo esqueléticas, choque
Cerdos	Choque

Además, se ha relacionado a los corticosteroides y en particular a la dexametasona con el hígado graso de bovinos, y a esta patología con un decremento de las defensas en general.

### *Hidrocortisona*

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

#### Indicaciones

Perros y gatos: es útil para el tratamiento de insuficiencia suprarrenal. En este trastorno se pueden utilizar tabletas. Sin embargo, generalmente se prefiere otro tipo de glucocorticoides y mineralocorticoides en estos casos. No existen productos de uso veterinario, pero se pueden prescribir formulaciones para seres humanos.

#### Efectos adversos

Produce polifagia, polidipsia, poliuria, úlceras GI, hepatopatías, diabetes, hiperlipidemia.

**Cuadro 17. Problemas más comunes en que es necesario usar glucocorticoides**

Condiciones alérgicas	Enfermedades inmunomediadas	Neoplasias	Desórdenes metabólicos	Otras indicaciones
Hipersensibilidad aguda, enfermedades alérgicas de la piel Complejo granulomatoso eosinofílico felino, infiltraciones pulmonares con eosinofilia (IPE), asma felina, enfermedades pulmonares por parásitos, granuloma pulmonar eosinofílico, IPE idiopáticas	Anemia hemolítica, trombocitopenia, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, dermatopatías, miopatías	Linfomas, mastocitomas	Hipoadrenocorticismismo idiopático, hipoadrenocorticismismo y atrógeno, hipercalcemia, seudoparatiroidismo, hiperparatiroidismo primario	Inflamación o edema en el SNC, choque

**Cuadro 18. Resumen de los efectos adversos de los glucocorticoides**

SNC	Metabolismo	Sistema endocrino	Dermatológicos	Inmunitario	GI	Músculo esquelético
Polifagia, cambio de comportamiento: euforia, hiperactividad, depresión	Hiperglucemia hiperlipidemia, hepatopatía esteroidea, lipidosis hepática, catabolismo proteínico, lipósis, disminución del crecimiento	Efecto diabético, disminución de la síntesis de hormona tiroidea, aumento en la síntesis de paratohormona, hiperadrenocorticismismo y atrógeno, anestro, hipovitaminosis (Vit. D)	Alopecia, atrofia, calcinosis cutis	Disminución de los efectos sobre bacterias, incremento de riesgos de infecciones	Úlceras GI, pancreatitis, perforación colónica, diarrea rematocquezia	Miopatía, osteoporosis, inhibición de fibroblastos, decremento de la absorción inestinal de Ca <sup>2+</sup>

# VIII

## ANTIISTAMÍNICOS

# VIII

## ANTI-HISTAMÍNICOS

Los mastocitos liberan histaminas cuando se encuentran con un alérgeno



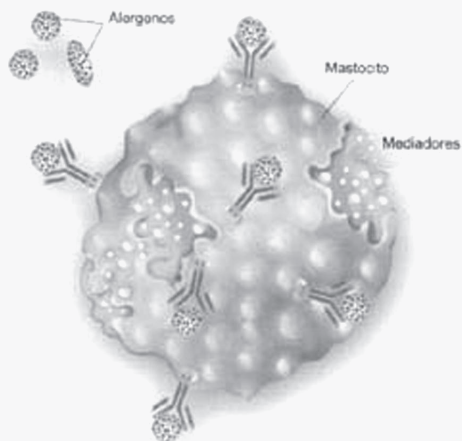
172

- ➔ Conceptos generales
- ➔ Antagonistas fisiológicos
- ➔ Antagonistas farmacológicos competitivos
- ➔ Inhibidores de la liberación de histamina



**ANTI-HISTAMÍNICOS**

Los mastocitos liberan histaminas cuando se encuentran con un alergeno



**Ilustración 9. Respuesta inflamatoria**

**Conceptos generales**

En la respuesta inflamatoria interviene un gran número de células como mastocitos, macrófagos, monocitos, leucocitos polimorfonucleares, plaquetas y linfocitos, por mencionar algunos. Se sabe que muchas de las respuestas agudas o tardías a los alérgenos y a los irritantes se deben a la liberación de mediadores como histamina, serotonina, leucotrienos, etc., a partir de las células mencionadas. En el caso de la histamina, ésta se libera principalmente de las células cebadas, pero existen otros sitios de formación y almacenamiento de histamina como basófilos, neuronas del SNC, células de la epidermis y de la mucosa GI. A veces la respuesta inflamatoria se torna exagerada y se convierte en un problema que se puede bloquear mediante el uso de los siguientes fármacos:

**ANTAGONISTAS FISIOLÓGICOS**

Sustancias que normalmente se secretan en el organismo y que producen respuestas contrarias a las que desencadena la histamina; entre ellos se incluye la adrenalina.

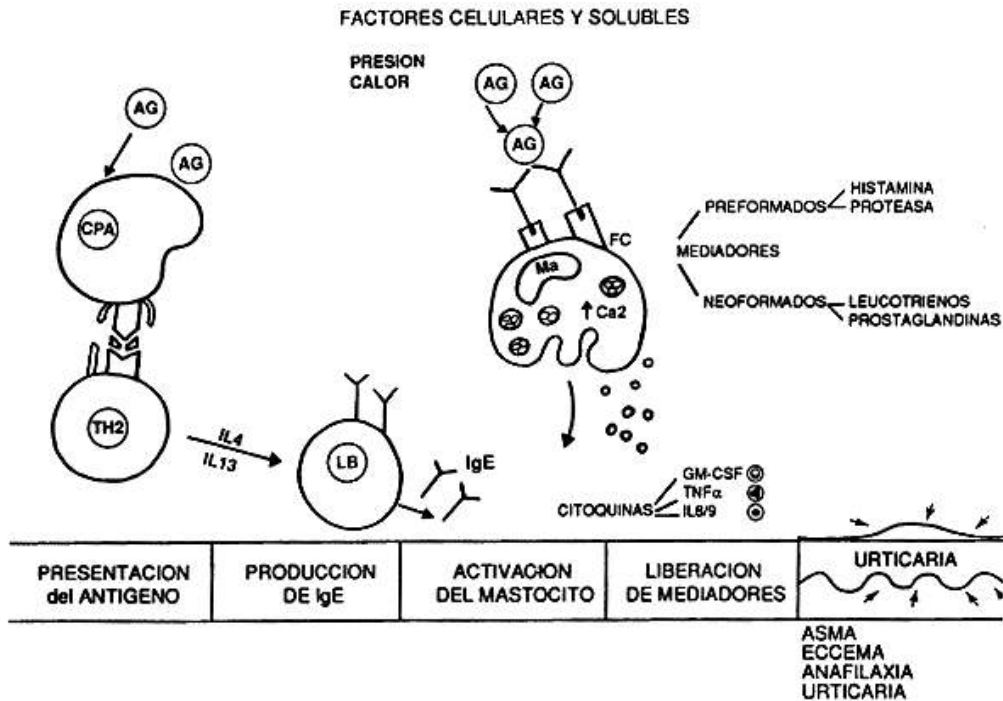


Ilustración 10. Mecanismo de la respuesta a los alérgenos en el organismo

## ANTAGONISTAS FARMACOLÓGICOS COMPETITIVOS

Sustancias que al ocupar los receptores específicos de la histamina evitan que ésta ejerza sus efectos. Son los llamados antihistamínicos  $H_1$ ,  $H_2$ ,  $H_3$ . Los antihistamínicos son antagonistas competitivos típicos; es decir, no impiden la liberación de histamina, sino que evitan que ésta actúe en los receptores tisulares específicos. Debe recordarse que por ser de tipo competitivo, es importante que los antihistamínicos se encuentren disponibles antes de que la histamina ocupe los receptores, ya que estos fármacos son más eficaces para evitar los efectos de la histamina que para revertirlos. Así, existen variantes en la respuesta clínica, dependientes del momento de la administración de los antihistamínicos y del intervalo con que se apliquen. Los antihistamínicos tienen efectos ansiolíticos moderados por su acción a nivel subcortical, donde producen bloqueo de la Acetilcolina y efectos antidiscinéticos, por lo que fármacos como la difenhidramina son útiles en la terapéutica del síndrome de Parkinson en seres humanos; en veterinaria se pueden utilizar en algunas alteraciones locomotoras de origen central en perros, como las que se presentan en las secuelas de moquillo.

## INHIBIDORES DE LA LIBERACIÓN DE HISTAMINA

Se trata de sustancias que reducen la desgranulación de células cebadas y basófilos, la cual se presenta en la interacción Ag-IgE. Dentro de esta clasificación se encuentran el cromoglicato sódico y el ketotifeno.

**Cuadro 19. Efectos de la histamina sobre sus receptores**

órgano/tejido	H1	H2	H3
Sistema Nervioso Central	Vigilia, dolor y temperatura, Liberación ADH, ACTH y encefalinas Glucogenólisis	Actividad cerebral, temperatura y secreción de prolactina.	Modulación presináptica de la síntesis y liberación de Histamina y otros Neurotransmisores (Serotonina y Acetilcolina).
Glándulas Suprarrenales	Secreción de catecolaminas en médula suprarrenal	-----	-----
Estómago	Contracción	Secreción de ácido clorhídrico (HCL) y pepsina. También produce relajación.	-----
Útero	Contracción	-----	-----
Corazón	Inotropismo (+), Cronotropismo (+) y disminución de la conducción A - V.	Inotropismo (+), Cronotropismo (+) y Batmotropismo (+)	-----
Vasos	Vasodilatación (por el Factor Relajante Derivado del Endotelio (óxido nítrico). Aumento de la permeabilidad vascular.	Vasodilatación (Mediada por AMPc). Inhibe la activación de Neutrófilos. Induce quimiotaxis de Basófilos, citotoxicidad de Linfocitos T y producción de citoquinas.	-----
Pulmones	Broncoconstricción y disminución de las secreciones	Broncodilatación.	-----
Piel	Purito (en la epidermis) y dolor (en la dermis).	-----	-----



**ANTAGONISTAS FARMACOLÓGICOS COMPETITIVOS****Antihistamínicos H<sub>1</sub>**

Los antihistamínicos (o bloqueadores) H<sub>1</sub> se dividen en dos generaciones a como señala el cuadro siguiente:

**Cuadro 20. Generación de bloqueadores H<sub>1</sub>**

Generación	Grupo	Fármaco
1a.	Etanolamina	Bromodifeniramina, carbinomicina, clemastina, dimenhidrinato, difenhidrina, doxilamina
	Etilendamina	Pirilamina, tripelenamina
	Alquilaminas	Bromofeniramina, clofeniramina, dexclorfeniramina, triprolidina
	Fenotiacinas	Clorhidrato de prometazina
	Piperidinas	Astemizol, loratadina, terfenadina
2a.	Piperazina	Hidroxizina

El efecto sedante y a veces estimulante o depresor que inducen los antagonistas H<sub>1</sub> de la primera generación se debe a que se unen a receptores en el SNC. Los derivados de etanolamina y etilendiamina tienen un efecto anticolinérgico mayor al de otros antihistamínicos, con los efectos colaterales correspondientes. Son conocidos sus efectos antieméticos y contra el vértigo, aunque son menos eficaces que los fenotiazínicos.

Muchos de los antihistamínicos de segunda generación tienen diferencias estructurales respecto a los de primera generación. Debido a estas diferencias, aumenta la polaridad del fármaco y disminuye su capacidad de cruzar barreras. A mayor liposolubilidad, mayor efecto a nivel del SNC, de tal suerte que astemizol, cetiricina, loratadina y terfenadina no tienen efecto a nivel central, pues éstos no logran atravesar la barrera hematoencefálica. Ésta es una ventaja, y que así disminuyen efectos colaterales como la sedación.

**Indicaciones**

Los efectos más útiles de los antihistamínicos H<sub>1</sub> son los que ejercen sobre el músculo liso, principalmente la inhibición de la contracción muscular en las vías GI y el antagonismo del efecto bronco constrictor. Disminuyen la permeabilidad capilar, por lo cual reducen la formación de edema y alivian la urticaria. Estos compuestos son útiles en la terapéutica de ciertas reacciones alérgicas. Los antihistamínicos se administran en la retención placentaria para prevenir los problemas asociados con la liberación de histamina, como

en la metritis, en la laminitis en vacas (pero no en caballos) y en la metritis tóxica en yeguas. También se utilizan para quitar el dolor causado por la involución uterina, y en bovinos se han usado como estimulantes nerviosos en casos del síndrome de vaca caída, para estimular que se levanten una vez suplidas sus deficiencias de calcio, fósforo y magnesio.

Perros y gatos: se emplean para tratar urticaria, reacciones a picaduras de insectos y problemas pruriginosos.

Otras especies: se usan antihistamínicos  $H_1$  en casos de prurito, urticaria, diversos tipos de dermatitis, eccema húmedo, otitis eccematosa aguda, picaduras de insectos, laminitis en vacas, enfisema pulmonar, oftalmía periódica, algunos tipos de timpanismo en rumiantes como los relacionados con atonía ruminal inducida por histamina después de sobrealimentación, en casos de mastitis, metritis, edema del intestino en cerdos, fotosensibilización, quemaduras, púrpura, linfangitis, acetonemia, alivio de tos en perros con dirofilariasis, prevención del mareo.

#### Efectos adversos

La mayoría de los efectos colaterales de los antihistamínicos (en especial los antagonistas  $H_1$ ) se deben a sobredosis o a la administración por vía IV rápida. En dosis terapéuticas se consideran atóxicos. Sólo los antihistamínicos  $H_1$  cruzan la barrera hematoencefálica por su estructura lipófila y generan sedación o excitación. Los antihistamínicos  $H_2$  no pueden atravesar dicha barrera. Debido a esta propiedad los efectos indeseables más comunes se presentan por acción en SNC, y varían; pueden presentarse sedación, ataxia, somnolencia y desorientación; en casos opuestos se producen excitación. En sobredosis exagerada se pueden presentar ataxia, atetosis y convulsiones con pupilas midriáticas y fijas. Los equinos son particularmente sensibles, y la sobredosis puede llegar a ser letal. Suelen presentarse también trastornos GI (anorexia, náusea, vómito, malestar epigástrico y estreñimiento o diarrea), sobre todo si los antihistamínicos se administran por VO durante tiempo prolongado.

#### *Astemizol*

Es un antihistamínico útil en casos de alergias.

#### *Clorhidrato de difenhidramina*

Actúa en los receptores  $H_1$ , pero además tiene propiedades sedantes, anticolinérgicas, antitusivas y antieméticas.

### *Dimenhidrinato*

Tienen efectos antihistamínicos, antieméticos y anticolinérgicos; se usa como anestésico local y como depresor del SNC. En perros se usa contra el vértigo.

#### Antihistamínicos H<sub>2</sub>

La burimamida y la metiamida fueron los dos primeros antagonistas H<sub>2</sub> sintetizados, y no se utilizan en clínica ya que la primera no se absorbe por VO y la segunda causa agranulocitosis. Sin embargo, existen en la actualidad tres compuestos con pocos efectos indeseables y de gran potencia: cimetidina, ranitidina y famotidina.

Ejercen sus acciones farmacológicas por medio de un antagonismo competitivo con la histamina por los receptores H<sub>2</sub> y sus efectos son:

1. Interfieren en la secreción gástrica de HCL debido a que tienen receptores en las células parietales
2. Relajan el músculo liso uterino en la rata
3. Producen vasodilatación del lecho capilar

Los antihistamínicos H<sub>2</sub> no afectan de ninguna manera las funciones mediadas por receptores H<sub>1</sub>, y viceversa.

#### Indicaciones

Clínicamente, la acción más importante de los antihistamínicos H<sub>2</sub> es el bloqueo de la secreción gástrica de HCL. Mediante la administración de los antihistamínicos H<sub>2</sub> se pueden abatir muchos estímulos secretores, ya que la estimulación de receptores H<sub>2</sub> constituye el paso final para que se lleve a cabo la secreción de HCL de las células parietales.

**Perros y gatos:** se han utilizado como fármacos esenciales en la terapéutica de úlceras gástricas y síndrome acidopéptico. Son de gran eficacia para resolver la gastritis irritativa inducida por analgésicos no narcóticos, se han usado también para el tratamiento del reflujo gastroesofágico.

#### Efectos adversos

La toxicidad de los antihistamínicos H<sub>2</sub> es muy baja; con dosis altas y administración continua pueden llegar a aparecer algunos signos menores como náusea, vómito o diarrea. En casos graves se presenta cefalea, estreñimiento y posiblemente dispepsia.

*Cimetidina*

En perros para tratar gastritis crónicas, úlceras y en casos de esofagitis, para prevenir irritación gástrica, hiperacidez. En caballos para reducir secreciones de HCL como en el ser humano, en bovinos para tratamiento de úlceras abomasales.

*Clorhidrato de ranitidina*

Inhibe la histamina y tiene afinidad por los receptores H<sub>2</sub> que se encuentran en las células parietales; su efecto final es la reducción de las secreciones gástricas. Es tres a 13 veces más potente que la cimetidina. Retarda el vaciamiento gástrico e inhibe la liberación de vasopresina.

**Indicaciones**

En perros: para el tratamiento de esofagitis, gastritis crónica, úlceras y en gatos para tratamiento de úlceras. En caballos para reducir la secreción de HCL como en el ser humano.

*Famotidina*

Se recomienda en el tratamiento de úlceras en: perros, gatos y caballos.

**INHIBIDORES DE LA LIBERACIÓN DE HISTAMINA***Cromoglicato sódico*

El primero de los inhibidores de la liberación de histamina que se descubrió, que a pesar de que no es un broncodilatador ni bloquea la acción de los mediadores de la inflamación, tiene uso clínico en el tratamiento del asma alérgica. Cuando se utiliza regularmente, reduce la respuesta a la histamina de las vías respiratorias de los asmáticos, lo que disminuye la necesidad de otros fármacos, en especial de los corticosteroides. Además se recomienda para el tratamiento del broncoespasmo por inhalación de agentes contaminantes, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica y mastocitosis.

*Ketotifeno*

El ketotifeno es un fármaco de administración oral que se utiliza en el tratamiento del asma y estados alérgicos. Los usos terapéuticos de este fármaco incluyen rinitis alérgica, conjuntivitis, urticaria por frío o ejercicio, dermatitis atópica, alergia alimentaria y mastocitosis sistémica.



# IX

## VITAMINAS

# IX

## VITAMINAS



- ➔ Introducción
- ➔ Vitaminas liposolubles
- ➔ Vitaminas hidrosolubles

## VITAMINAS

### Introducción

El término Vitamina se le debe al Bioquímico polaco Casimir Funk quien lo planteó en 1912. Consideraba que eran necesarias para la vida (vita) y la terminación Amina es porque creía que todas estas sustancias poseían la función Amina. Las Vitaminas son esenciales en el metabolismo y necesarias para el crecimiento y para el buen funcionamiento del cuerpo. Solo la Vitamina D es producida por el organismo, el resto se obtiene a través de los alimentos.

Todas las vitaminas tienen funciones muy específicas sobre el organismo y deben estar contenidas en la alimentación diaria para evitar deficiencias. No hay alimento mágico que contenga todas las vitaminas, solo la combinación adecuada de los grupos de alimentos hacen cubrir los requerimientos de todos los nutrientes esenciales para la vida. La carencia de vitaminas se denomina Hipovitaminosis y el exceso de alguna de ellas puede producir Hipervitaminosis. Son sustancias indispensables en la nutrición de los seres vivos; no aportan energía, pero sin ellas el organismo no podría aprovechar los elementos constructivos y energéticos suministrados por medio de la alimentación.

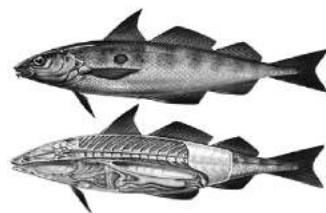
Las vitaminas son sustancias alimenticias orgánicas necesarias en pequeñas cantidades para el metabolismo normal del animal. Se requieren cantidades muy pequeñas de estas sustancias nutritivas esenciales para la fisiología de la célula normal, y su ausencia puede conducir a la enfermedad y la muerte. Una contribución notable de las vitaminas en general es su participación en las reacciones enzimáticas vitales del metabolismo de proteínas, grasas y carbohidratos.

### *Vitaminas liposolubles A - D - E*

#### *Vitamina A (Retinol)*

#### Química

Es un alcohol poliénico isoprenoide que se conoce también con otros nombres como retinol, axeroftol, biosterol, vitamina antixeroftálmica y vitamina antiinfecciosa. La vitamina A pura es un aceite viscoso amarillo pálido que se obtiene



**Ilustración 11.**  
**Fuente de Vitamina A**



de los hígados de peces de agua salada. Se descompone por el aire, la luz y los oxidantes. Los animales domésticos obtienen la mayoría de su vitamina A de los carotenos, sustancias de origen vegetal que son los precursores de la vitamina A en el organismos animal. Los carotenos puros son compuestos cristalinos de color rojo anaranjado. Existen los carotenos alfa, beta, gamma y un pigmento carotenoide amarillo, llamado Criptoxantina. De estos cuatro precursores, el caroteno  $\beta$  es el de más amplia distribución y la mejor fuente de vitamina A.

#### Estado natural de la vitamina A y de los carotenos

La vitamina A se extrae del hígado de pescado. Los alimentos ricos en vitamina A derivados de nuestros animales domésticos son: la yema de huevo, la leche, la mantequilla y el hígado. En los alimentos de origen animal, la vitamina A se presenta en su mayor proporción en la parte lipídica como retinol esterificado con ácido palmítico. En los vegetales y en algunos organismos marinos se encuentran los carotenoides, como el  $\beta$ -caroteno. Debido a un metabolismo ineficiente, el  $\beta$ -caroteno tiene sólo un sexto del potencial biológico del retinol.

El licopeno es también un carotenoide que se encuentra en el tomate y la fruta madura y no se convierte en vitamina A pero sí tiene función antioxidante. Los animales domésticos reciben la mayor parte de su vitamina A en forma de caroteno. El caroteno está asociado con la clorofila de las plantas, sustancia verde que enmascara el color de aquél. Las partes tiernas de las plantas de crecimiento más rápido son particularmente ricas en caroteno. Los carotenoides se encuentran en altas concentraciones en los forrajes verdes de buena calidad y en muy bajas concentraciones en forrajes maduros, granos y residuos de diversas cosechas; se van perdiendo en los granos almacenados por largos periodos. Los carotenoides son convertidos en vitamina activa en el hígado. Su uso en veterinaria se limita al de factor nutricional.

#### Función fisiológica

La vitamina A es indispensable para el crecimiento adecuado de los animales en desarrollo, para la protección y regeneración de mucosas y piel, así como para visión, reproducción, mantiene la estructura y el funcionamiento normal de los tejidos epiteliales del cuerpo, integridad del tracto urogenital y de vías respiratoria altas, es necesaria para el desarrollo normal de la estructura ósea por los osteoblastos. Altera forma de los huesos del animal en crecimiento, especialmente el cráneo y las vértebras. Interviene en la regulación del sistema inmunitario, pues aumenta la eficacia citotóxica de los linfocitos T y de las células NK e inhibe la apoptosis (fenómeno por el cual las

células mueren una vez terminada su función. También se denomina muerte celular programada. Este tipo de muerte celular es vital en la homeostasis tisular porque cuando se altera se producen enfermedades degenerativas como la enfermedad de Alzheimer, Huntington, daño isquémico, desórdenes autoinmunes y varios tipos de cáncer). Se menciona que entre las especies destinadas a la producción, los que más necesitan suplementos de vitamina A son los ovinos. La vitamina A es transportada por la sangre, se une a los quilomicrones y se deposita en el hígado, donde se libera conforme se va requiriendo.

#### Deficiencias y requerimientos

Uno de los primeros signos de deficiencia de vitamina A es el decremento de la visión nocturna (nictalopia) en todos los animales deficientes. Cuando el ganado vacuno tiene una ligera deficiencia de esta vitamina el pelo se torna áspero y se descama la piel; si la deficiencia persiste se manifiesta por problemas oculares, ablandamiento de la córnea, pérdida de su transparencia y humedad excesiva. Son desenlaces posibles ceguera en terneras, esterilidad en animales de cría y abortos o nacimiento de crías muertas, débiles o ciegas en vacas gestantes. En deficiencias menos graves las crías nacen con pocas reservas de vitamina A y ello se revuelve con el calostro, que brinda grandes cantidades de vitamina A. En becerros la deficiencia de vitamina A se manifiesta por debilidad, ceguera, bajo porcentajes de sobrevivencia en recién nacidos, problemas respiratorios y pobre ganancia de peso. Por fortuna los carotenos se encuentran en altos porcentajes en forrajes verdes de buena calidad y el hígado de los rumiantes es capaz de almacenar vitamina A, por lo que no es necesaria en muchas ocasiones la suplementación. Una aplicación de 1,000.000 UI basta para cubrir las necesidades por un mínimo de dos meses en animales lactantes y en crecimiento. En animales adultos los requerimientos van de 30, 000 a 50,000 UI, dependiendo de talla, etapa de producción y producción láctea. En cerdos los casos de ceguera y xeroftalmía pueden llegar hasta camadas deformes o ciegas; en los casos menos graves sólo se manifiesta como disminución del aptito y el crecimiento.

Cuando las aves son alimentadas con dietas pobres en vitamina A, la mortalidad se eleva en grado considerables, se retrasa el crecimiento y los animales están débiles y presentan paso vacilante. En animales de postura disminuyen la producción de huevos y la incubabilidad. En aves es más común la deficiencia de esta vitamina que en cualquier otra especie.

En los equinos, los requerimientos diarios de vitamina A por kg de peso son de 40 UI (12µg aproximadamente); sin embargo, se menciona que la

ingesta diaria debe ser de 30 UI para toda clase de caballos y de 560 UI para yeguas preñadas pero a partir de alimento de calidad. En animales adultos la deficiencia de esta vitamina puede conducir a ceguera nocturna; también se presentan hiperqueratinización de la córnea, anorexia, crecimiento deficiente, alteraciones respiratorias, problemas reproductivos y debilidad general, e incluso esa avitaminosis se ha relacionado con algunas formas de convulsión en animales jóvenes o defectos de la ambulación.

La vitamina A no debe ser consumida durante el embarazo en cantidades superiores a los requerimientos, porque es embriotóxica (malformaciones en el SNC y corazón). En ensayos clínicos no se han demostrado las propiedades antioxidantes de dosis elevadas de vitamina A o sus precursores, debido a que la sobredosis está asociada con una mayor incidencia de cáncer y enfermedades cardiovasculares.

### *Vitamina D*

Existen dos tipos de Vitamina D; ergocalciferol (vitamina D<sub>2</sub>) y colecalciferol (vitamina D<sub>3</sub>). Las vitaminas D<sub>2</sub> y D<sub>3</sub> se forman por irradiación ultravioleta de los esteroides ergosterol y 7-deshidrocolesterol. El ergosterol se produce en los vegetales y el 7-deshidrocolesterol en los animales. La función principal de la vitamina D es estimular la absorción de calcio. Es convertida en el hígado a 25-hidroxicolecalciferol (25-OH-D), que a su vez es convertido en el riñón en 1 $\alpha$ , 25- hidroxicolecalciferol [1 $\alpha$ , 25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>]; esta última es la forma activa de la vitamina D la que estimula la síntesis de la proteína transportadora de calcio necesaria para la absorción eficiente de éste. También interviene en la absorción de fósforo. La capacidad del cuerpo de almacenar esta vitamina es menor que la de acumular vitamina A. La vitamina D se almacena principalmente en el hígado, pero también se encuentra en pulmones, riñones y otros órganos.

#### Función fisiológica

Promueve el crecimiento y la formación de los dientes, es un eficiente inmunomodulador y ejerce un efecto positivo en el metabolismo, estado de salud y fertilidad; su suplementación es necesaria en hembras gestantes, animales en lactación y desarrollo. Es esencial para la absorción del calcio por el tracto intestinal, pues regula su excreción por los riñones y contribuye a fijarlos en los tejidos óseos.

#### Deficiencias y requerimientos

Las hipovitaminosis generalmente se manifiestan como bajo crecimiento, raquitismo, osteomalacia, osteoporosis, defectos en la dentición, tetania, que

se pueden prevenir con tratamientos profilácticos tanto en animales jóvenes como en adultos.

### *Vitamina D<sub>3</sub> (colecalfiferol)*

La vitamina D<sub>3</sub> se requiere para mediar la absorción eficiente del calcio en el intestino, fijar el calcio en hueso y tal vez favorecer el uso del calcio en la actividad muscular. Usualmente actúa como hormona precursora, que requiere de dos estados de metabolización antes de alcanzar su forma hormonal activa: a) 25-hidroxicolecalciferol y b) 1 $\alpha$ , 25dihidroxicolecalciferol. Se oxida e inactiva en contacto con la humedad del aire en pocos días.

En medicina veterinaria solamente se usa la vitamina D<sub>3</sub> por las vías oral, IM o SC en dosis de 500 a 2 000 UI/kg en bovinos, ovinos, caballos, cerdos, conejos y aves. Las vitaminas D<sub>2</sub> y D<sub>3</sub> se utilizan como aditivos en concentraciones máximas de 2 000 a 5 000 UI/kg, y en lechones y becerros, de 10 000UI/kg. La vitamina D se requiere para el crecimiento y desarrollo normales en animales jóvenes. Los requerimientos en animales en producción van de 125 a 1 000 UI/kg en alimentos, corresponderían a entre 6 y 46 UI/kg/día.

Entre los signos por de intoxicación por sobredosis se distinguen debilidad, anorexia, aumento de los valores de calcio y fósforo, hemorragias, necrosis y mineralización en la mayoría de los órganos. Sólo después de administrar por 10, 21 y 30 días se observan lesiones como mineralización en diversos órganos.

### *Vitamina E (alfa-tocoferol)*

La vitamina E actúa como un antioxidante y participa en el control de radicales libres de los ácidos grasos insaturados en los fosfolípidos y en las membranas celulares. Se le relaciona con el metabolismo de los ácidos nucleicos y los aminoácidos. La vitamina E se encuentra como la vitamina D en la fracción insaponificable de grasas y aceites. Existen 3 formas isómeras naturales llamados TOCOFEROLES alfa, beta y gamma.

#### Fuentes de vitamina E

La vitamina E, también llamada vitamina "antiesterilidad" o factor X, se encuentra ampliamente distribuida en las plantas y en mayores concentraciones (0.1-0.3 %) en germen de trigo, maíz, semilla de girasol, aceite de frijol de soya, alfalfa y lechuga. El  $\alpha$ -tocoferol se encuentra por lo general junto con los isómeros beta y gamma. El tocoferol es la forma con el valor nutricional más alto.

### Actividades fisiológicas

Interviene en reproducción, actividad muscular, nerviosa y endocrina y en el sistema inmunitario; junto con la vitamina A interviene en la protección de los pulmones contra sustancias contaminantes. Se le utiliza a menudo en trastornos reproductivos en novillas, en problemas de distrofias musculares en cerdos y animales jóvenes, en encefalomalacia (reblandecimiento del encéfalo) en aves, en tetania en corderos y en problemas de baja postura e incubación. En la industria farmacéutica se le combina generalmente con selenio y vitaminas A y D. La vitamina E se absorbe en el intestino delgado y se almacena en el hígado.

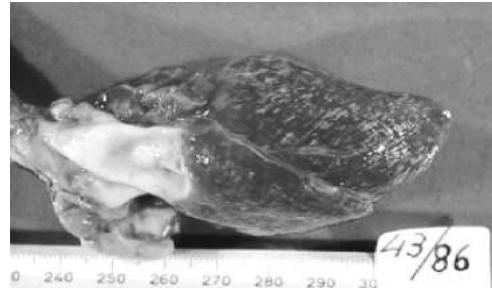
### Deficiencias y requerimientos

Las funciones de la vitamina E son múltiples. Interactúa con el selenio para reducir el daño celular por radicales de oxígeno libres. La vitamina E previene la degeneración muscular, la encefalomalacia y la diátesis exudativa (término de significado indefinido que significa hábito, propensión, discrasia, etc.). Se ha usado empíricamente como promotor de la fecundidad. Uno de los aspectos que se ha destacado de la vitamina E es su potencial inmunoestimulante. Tiene un efecto definitivo como antioxidante primariamente de lípidos, y como ya se mencionó se asocia al selenio formando parte del denominado **“sistema de defensa antioxidante del organismo”**.

Una de las principales deficiencias de esta vitamina se manifiesta como la “enfermedad del músculo blanco”; junto con deficiencia de selenio, se le ha relacionado con el “síndrome del potro temblón” (“wobbler”) y también se ha demostrado su importancia para proteger contra el estrés oxidativo durante el ejercicio. En términos generales se puede decir que la miopatía en relacionadas con la deficiencia de selenio y a menudo con la deficiencia de vitamina E. En particular, la degeneración del músculo esquelético o distrofia nutricional muscular aparece como resultado de una dieta deficiente en vitamina E; los animales afectados pueden presentar debilidad, rigidez extrema y renuencia al movimiento, y son posibles fasciculaciones musculares e incluso recumbencia con incapacidad para incorporarse. Además son posibles alteraciones vasculares con pérdida de la integridad de los vasos, encefalopatías y mieloencefalopatías, daños de órganos vitales como hígado, riñón y páncreas, alteraciones reproductivas incluyendo disminución de la espermatogénesis, modificación de las funciones ováricas y del desarrollo fetal así como inflamación del tejido adiposo con acumulación de pigmentos insolubles que pueden dar lugar a esteatitis (Inflamación del tejido adiposo).



**Ilustración 12.**  
**Músculo blanco. Cordero**  
**mostrando claros signos de**  
**dificultad locomotora**



**Ilustración 13.**  
**Músculo blanco: haces musculares**  
**cardíacas de color blanquecino con**  
**localización subepicárdica**

No se han identificado efectos tóxicos de la sobredosis o la sobresuplementación de vitamina E, sin embargo el nivel máximo de selenio es de 2 ppm y se recomienda un valor de 0.3 ppm. En becerros se ha estimado un rango de 60 a 150 UI/kg/dieta en base seca, mientras que en vacas en producción se menciona que se pueden administrar hasta 40 000UI/días durante varios meses sin que se observen signos de intoxicación.

### *Vitaminas hidrosolubles*

### *Vitaminas del complejo B y vitamina C*

#### Vitamina C (ácido ascórbico)

Es necesario para el metabolismo en todas las especies; pero su existencia en la alimentación sólo es necesaria para el cobayo y el hombre y en los antropoides. Sin embargo, es posible que en ciertas circunstancias en que se alteran el metabolismo y la salud de los animales domésticos éstos requieran cantidades de vitamina C mayores que las que normalmente pueden sintetizar.

#### Química

Se presenta en forma de cristales blancos, solubles en agua. Se oscurece gradualmente por exposición a la luz.

#### Fuentes

Los frutos cítricos, los tomates, los pimientos, las hortalizas de hojas verdes y las patatas son las principales fuentes.

La leche recién ordeñada contiene una cantidad razonable de vitamina C pero la mayor parte se pierde durante la pasteurización. Los piensos animales por lo general contienen poca vitamina C que no existe en los granos ni en los henos.

#### Funciones fisiológica

El organismo animal usa la vitamina C para formar y mantener la materia intercelular, como el colágeno de los tejidos fibrosos y la matriz de huesos, dentina y cartílagos. Es necesaria para formar la sustancia que actúa de cemento epitelial en los vasos, especialmente en los capilares.

#### Vitaminas del complejo B

La expresión **complejo vitamínico B** se refiere a varias vitaminas solubles en agua, de las cuales muchas se han identificado y sintetizado. En el momento actual, las fracciones del complejo B reconocidas de modo general son:

- Tiamina B<sub>1</sub>
- Riboflavina B<sub>2</sub>
- Niacina B<sub>3</sub> (nicotinamida o ácido nicotínico)
- Acido Pantoténico B<sub>5</sub>
- Piridoxina B<sub>6</sub>
- Biotina B<sub>8</sub>
- Acido Fólico B<sub>9</sub>
- Cianocobalamina B<sub>12</sub>

#### Fuentes

El complejo vitamínico B se encuentra en cantidades variables en la mayoría de los tejidos vegetales, por lo general concentrado en las semillas. La flora bacteriana del ciego, rumen de los herbívoros sintetiza varias vitaminas del complejo B. Son buenas fuentes los frutos, la carne, especialmente la de cerdo, los huevos y la leche. Salvado de arroz, la levadura y el hígado.

#### *Vitamina B<sub>1</sub>*

Interviene en el metabolismo de los CH. Se obtiene de los alimentos naturales, henos, germen de trigo levadura de cerveza (mayor cantidad), también se produce en el intestino grueso.

#### Deficiencias y requerimientos

La deficiencia de tiamina produce lesiones de los sistemas nervioso y cardiovascular. Las manifestaciones clínicas fundamentales de esta carencia

son beriberi (polineuropatía periférica grave producida por una deficiencia en vitamina B1, propia de algunos países tropicales. Se caracteriza por parálisis, edema e insuficiencia cardíaca), polineuropatía periférica y neuropatía óptica con pérdida bilateral de la visión, escotoma central (mancha oscura más o menos extensa, inmóvil que cubre una porción del campo visual, debido a una zona insensible de la retina), fotofobia y lagrimeo. Inicialmente, el estado carencial leve de tiamina puede ser inespecífico y escapara al diagnóstico. Con deficiencia más pronunciada hay pérdida de peso, fatiga, insomnio, cefalea y debilidad muscular, todo lo cual conduce, en un plazo variable, a una polineuritis.

No se ha informado de intoxicación con sobredosis de tiamina, es poco factible observar sobredosis de vitamina B<sub>1</sub>, en contraste, algunas parasitosis, por ejemplo las coccidiosis en pollos y las helmintosis en general.

### *Vitamina B<sub>2</sub>*

La riboflavina lleva a cabo sus funciones en el organismo en forma de dos coenzimas, fosfato de riboflavina, que suele llamarse mononucleótido de flavina (FMN), y dinucleótido de flavina-adenina (FAD). La riboflavina se convierte en mononucleótido de flavina y dinucleótido de flavina-adenina mediante dos reacciones catalizadas por enzimas. La vitamina B<sub>2</sub> participa en los procesos de respiración celular, desintoxicación hepática, desarrollo del embrión y mantenimiento de la envoltura de los nervios. También ayuda al crecimiento y la reproducción y mejora el estado de la piel, las mucosas y los ojos. Se obtiene de la leche descremada, suero de la leche, heno de alfalfa, forrajes verdes con abundantes hojas, hígado y clara de huevo.

#### Deficiencias y requerimientos

Es un factor nutricional para todas las especies a excepción de caballos y rumiantes, que no necesitan fuentes alimentarias. Existen varias flavinas naturales como lactoflavina (leche), ovoflavina (huevo), hepatoflavina (hígado) y verdoflavina (plantas). Excluyendo a los rumiantes y equinos, se absorbe con facilidad a partir de la parte alta del tubo digestivo. Exceptuando rumiantes y equinos, la deficiencia se manifiesta con signos cutáneos como dermatitis seborreica, lesiones de las mucosas, queilosis (grietas en los labios), estomatitis, glositis y lesiones oculares como trastornos de la visión o vascularización de la córnea. A este conjunto de signos se le suele llamar arriboflavinosis. La anemia que aparece en la deficiencia de riboflavina es normocrómica y normocítica y se relaciona con reticulocitopenia; los leucocitos y las plaquetas suelen ser normales. La administración de riboflavina



en pacientes con deficiencia causa reticulocitosis inicial, y la concentración de hemoglobina vuelve a o normal. En sujetos con deficiencia de riboflavina la anemia puede relacionarse, al menos en parte, con alteraciones del metabolismo del ácido fólico.

### *Vitamina B<sub>3</sub>*

La niacina y sus metabolitos se encuentran presentes en todas las células y son indispensables en las reacciones de oxidoreducción que intervienen en la degradación de los carbohidratos, las proteínas y las grasas, por lo que tienen su cometido importante en la producción de energía. La niacina actúa también como conductor de señales, y regula la expresión de algunos genes y el mantenimiento de la integridad genómica. Participa en el mantenimiento de la piel, el sistema nervioso y el aparato digestivo.

#### Deficiencias y requerimientos

Tanto el ácido nicotínico como la nicotinamida se absorben de manera eficiente en estómago e intestino delgado. Entre los efectos indeseables del ácido nicotínico se encuentran somnolencia, palpitaciones, taquicardia, arritmias, sudación, náuseas, vómito, dolor abdominal y mialgias. En cerdos, la deficiencia de esta vitamina puede deberse a tratamientos prolongados con antibióticos. La avitaminosis de niacina ocasiona diarreas y enteritis necrótica. Como la niacina puede ser sintetizada por el cerdo a partir del triptófano de la dieta, el nivel de éste, es importante en casos de dietas deficientes en niacina, pero sólo cuando el contenido de triptófano de la dieta supera las necesidades nutricionales básicas del animal puede convertirse en niacina. El cerdo necesita 40-60 mg de triptófano para sintetizar 1 mg de niacina.

### *Vitamina B<sub>5</sub>*

El ácido pantoténico es una vitamina esencial para la biosíntesis de la coenzima A. Se le considera un factor nutricional excepto en la dieta de caballos y rumiantes.

#### Deficiencias y requerimientos

El ácido pantoténico se sintetiza en el tubo GI de rumiantes y equinos y se le encuentra en suficientes cantidades en el alimento, aunque la principal fuente deriva de la síntesis GI. A la deficiencia del ácido pantoténico en las especies domésticas se le asocia a dermatosis, enteritis, algunas formas de neuritis, baja ganancia de peso y crecimiento deficiente. La vitamina B<sub>5</sub> interviene en más de 100 reacciones metabólicas de carbohidratos y proteínas y en la

síntesis de lípidos, neurotransmisores, hormonas esteroideas, porfirinas y hemoglobina.

### *Vitamina B<sub>6</sub>*

La vitamina B<sub>6</sub> tiene un cometido importante en la síntesis de anticuerpos, en el funcionamiento normal del cerebro y en la formación de glóbulos rojos. Asimismo es requerida en una gran variedad de reacciones químicas necesarias para el metabolismo de proteínas.

#### Deficiencias y requerimientos

Su deficiencia en cerdos se presenta con infiltración hepática grasa, degeneración mielínica, reducción de apetito, baja conversión alimenticia, secreciones oculares, inestabilidad, neuritis, convulsiones y muerte. En otras especies se han llegado a encontrar lesiones cutáneas, seborrea, glositis y estomatitis. Las lesiones desaparecen con rapidez luego de la administración de piridoxina.

La piridoxina tiene baja toxicidad, y no desencadena efectos farmacodinámicos notorios después de suministrar por vía oral o IV. Aun así, es posible que sobrevenga nefrotoxicidad después del consumo prolongado de dosis altas.

### *Vitamina B<sub>8</sub>*

Interviene en la formación de glucosa a partir de carbohidratos y grasas.

#### Deficiencias y requerimientos

En casi todas las especies, principalmente en rumiantes y equinos, es difícil observar deficiencia de esta vitamina debido a que las bacterias intestinales la sintetizan. Las deficiencias se relacionan principalmente con consumos altos de proteínas antagonistas de la biotina, la cual impide su absorción. Entre los principales signos se mencionan lesiones descamativas de piel y mucosas, dermatitis, dolor muscular, anorexia, anemia leve.

### *Vitamina B<sub>9</sub>*

Otros nombres de esta vitamina son folacina, folato, ácido pteroilglutámico, vitamina B<sub>9</sub>, vitamina M, factor U, factor citróvoro. Es una vitamina hematopoyética. Abunda en el hígado, riñón, hongos, espinaca, levadura, hojas verdes y pastos.

### Deficiencias y requerimientos

Las suplementaciones de metionina pueden suplir deficiencias de ácido fólico, mientras que las deficiencias de vitamina C y piridoxina la exacerban.

No se ha logrado inducir una deficiencia en las especies domésticas, aunque quizá exista una disminución en el rendimiento. Por lo general se obtiene suficiente ácido fólico de los alimentos verdes que ingiere el animal.

Los antagonistas del ácido fólico causan malformaciones a nivel nervioso como la espina bífida, y en el desarrollo de los ojos así como del cierre final del desarrollo de algunos órganos se ha atribuido una gran variedad de deformaciones fetales a la deficiencia de ácido fólico, las cuales dependen del grado de deficiencia y la etapa de desarrollo.

### *Vitamina B<sub>12</sub>*

Se le conoce como factor proteínico animal, zooferina, eritrotina, factor 10 y fisina. Es un compuesto sintetizado exclusivamente por microorganismos. Sus principales fuentes son: el pescado, carne, hígado y productos lácteos. Las plantas contienen muy poco o nada de esta vitamina. También se encuentra en el suelo y en el agua.

### Deficiencias y requerimientos

La deficiencia intensa de cianocobalamina causa anemia megaloblástica, daño neurológico o ambas cosas. En rumiantes la vitamina B<sub>12</sub> permite que los propionatos, como productos terminales de la fermentación de los carbohidratos en el rumen, entren al ciclo de los ácidos tricarbónicos, y es posible que algo similar suceda en caballos a nivel de ciego y colon. No se ha tenido éxito en los intentos experimentales de producir deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> en equinos y rumiantes, lo que es probable que se deba a la gran reserva de esta vitamina a nivel hepático.

## X. BIBLIOGRAFÍA

- 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.
- FRANKLIN, T.J. Y SNOW G.A. 1989. Biochemistry of antimicrobial action 4th ed. Chapman and Hall, London.
- MOZGOV, I.E. PhD 1985. Farmacología 8 ed. Editorial Agropromizdat. Moscú, 416p.
- PÉREZ ZAMORA, G. 2001. Farmacología Veterinaria Tomo I, 2da. Ed. Editorial Félix Varela, La Habana, Cuba, 296 p.
- PÉREZ ZAMORA, G. 2001. Farmacología Veterinaria Tomo II, 2da. Ed. Editorial Félix Varela, La Habana, Cuba, 588 p.
- SAN ANDRÉS LARREA, M. Y BOGGIO, J.C. 2007. Antimicrobianos y antiparasitarios en medicina veterinaria 1ª. Ed. Editorial Inter-Médica, Buenos Aires Argentina, 749p.
- SUMANO LÓPEZ, H. PhD y OCAMPO CAMBREROS, L. Msc. 2006. Farmacología Veterinaria 3 ed. Editorial Mc Graw Hill, México, 1082p.

