



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

**“FARMACOLOGIA CLINICA DE ENFERMEDADES
PULMONARES EN EL PERRO, ESTUDIO
RECAPITULATIVO”**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA**

P R E S E N T A

JOSE LUIS GUADARRAMA HERNANDEZ

**ASESORES: M.V.Z. MSc. LUIS OCAMPO CAMBEROS
M.V.Z. LUIS ANTONIO CALZADA NOVA**

FACULTAD



MEXICO, D. F.

1986



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Como sucede en toda obra, la presente no es más que la culminación de la unión de múltiples esfuerzos, que de una u otra manera se me han brindado afortunadamente, por lo que agradezco con enorme e infinito amor a mi madre, a quien debo el haber seguido a esta primera gran meta en mi vida, a mi padre, a todos y cada uno de mis hermanos. Miguel, July, Jorge, Claudia, Arturo y -- Oscar.

A MIS ABUELOS

A Juan Islas

**A los Doctores Luis Ocampo
y Luis Antonio Calzada**

CONTENIDO

	Página
RESUMEN.....	1
INTRODUCCION.....	3
CAPITULO 1. ANTITUSIGENOS.....	8
CAPITULO 2. ANTIMICROBIANOS.....	29
CAPITULO 2.1. ANTIMICOTICOS.....	58
CAPITULO 2.2. ANTIPARASITARIOS.....	63
CAPITULO 3. BRONCODILATADORES.....	74
CAPITULO 4. DIURETICOS.....	101
CAPITULO 5. EXPECTORANTES.....	118
CAPITULO 6. MUCOLITICOS.....	130
CAPITULO 7. ANTINFLAMATORIOS.....	144
CAPITULO 8. BRONQUITIS AGUDA.....	160
CAPITULO 8.1. BRONQUITIS CRONICA.....	166
CAPITULO 9. ASMA BRONQUIAL.....	171
CAPITULO 10. ENFISEMA PULMONAR.....	174
CAPITULO 11. NEUMONIA.....	176
CAPITULO 12. EDEMA PULMONAR.....	183
DOSIS RECOMENDADAS DE ALGUNOS MEDICAMENTOS.....	190
LITERATURA CITADA.....	198

R E S U M E N

JOSE LUIS GUADARRAMA HERNANDEZ. Farmacología Clínica de las Enfermedades pulmonares en el perro, Estudio Recapitulativo (bajo la dirección de: Luis Ocampo Camberos y Luis Antonio Calzada Nova).

El presente trabajo es un estudio recapitulativo de las obras más actualizadas en el área de la farmacología clínica de las enfermedades pulmonares, para lo cual se utilizaron -- los métodos recomendados en la elaboración de trabajos de investigación documental de Borch, G.

En la primera parte de la obra se describen los medicamentos comunmente utilizados en la terapia de las afecciones pulmonares como: antitusígenos, antimicrobianos, broncodilatadores, diuréticos, expectorantes, mucolíticos y antiinflamatorios. A dichos fármacos se les clasifica de acuerdo con su estructura química y por los efectos que producen en el organismo, se discute la cinética y dinámica, indicaciones y contraindicaciones de cada uno. En la segunda parte de la obra se enumeran y definen las principales enfermedades pulmonares, de las cuales se discute su etiología, fisiopatología y el tratamiento médico a seguir en cada una de ellas.

Con el presente trabajo se pone a disposición de M.V.Z. - (s) estudiantes y profesionistas, una obra que se puede utilizar como guía para instituir un tratamiento médico racional a través del seguimiento de los protocolos de tratamiento formu

lados específicamente para cada afección en particular, con -
lo cual se brinda un criterio orientador en la terapia del --
sistema respiratorio.

INTRODUCCION

Los sistemas respiratorios de todos los individuos están diseñados para la captación de oxígeno del medio ambiente.

La respiración, es el conjunto de todos los procesos químicos y físicos de los cuales se vale un organismo para recambiar gases con el medio ambiente. El recambio principal se realiza entre el oxígeno y el bióxido de carbono, el primero se toma de la atmósfera para cubrir los requerimientos tisulares del organismo. El bióxido de carbono es uno de los productos finales del metabolismo, el cual se debe eliminar del organismo (, 3, 14). Es bien conocido que la supervivencia depende del mantenimiento de concentraciones apropiadas de bióxido de carbono y de oxígeno en los tejidos (18, 45, 57).

Es así que el proceso respiratorio se divide en 4 fases: ventilación, difusión, transporte y respiración celular (18, 4, 3).

Las principales funciones metabólicas del sistema respiratorio son: el intercambio gaseoso, el control de la temperatura corporal, y el control del equilibrio ácido básico, entre otras (24, 14, 32).

Es importante señalar que el sistema respiratorio no está formado únicamente por los pulmones, y que además está íntimamente relacionado con el sistema cardiovascular, músculo

esquelético, urinario y nervioso, principalmente, los cuales integran un sistema homocinético de retroalimentación positiva y negativa, por lo que cualquier alteración en alguno de los eslabones de la cadena del complejo respiratorio dará como resultado una falla en el funcionamiento normal de cualquiera de los sistemas con los cuales está interrelacionado (24, 32, 56, 63).

Es bien conocido que las enfermedades del aparato respiratorio, son de las afecciones que se presentan con alta incidencia en la práctica común de la clínica de las pequeñas especies (18, 45, 46, 49, 56).

Sin embargo, dentro de dicha práctica médica es común el encontrar prescripciones inadecuadas por errores en el diagnóstico, por desconocimiento de las etiologías ó de la fisiopatología de la enfermedad, así como de las propiedades farmacológicas de los medicamentos susceptibles de elección y con frecuencia por elegir criterios terapéuticos inadecuados para la recuperación del paciente. Lo cual representa un gasto económico infructuoso para los fines terapéuticos deseados por el médico.

No obstante en la actualidad se han desarrollado métodos especializados para el diagnóstico de las enfermedades pulmonares, así como criterios orientadores para elegir la terapia más adecuada a seguir para cada uno de los casos (18, 22, 44, 57, 58, 77). Es de importancia el recordar que cada paciente

se debe tratar en forma individual, por lo que el médico tiene tres opciones de decisión (13, 18, 44, 57).

- a).- Permitir la evolución natural de la enfermedad y dejar que el paciente se recupere por sus propios medios de defensa, ejem; una infección viral no complicada.
- b).- Prescribir una terapia farmacológica racional, consistente en administrar el fármaco adecuado, para el paciente indicado, con la dosis apropiada, por el tiempo necesario y por la vía de administración correcta.
- c).- El tratamiento quirúrgico, como sería el caso de la torsión de un lóbulo pulmonar y derrames pleurales, entre otro.

La mayor parte de las veces en la práctica médica la opción seleccionada con mayor frecuencia es la referente al segundo inciso, teniéndose como justificación para tal decisión los siguientes elementos (13, 22, 24, 28).

- a).- Remoción de la causa de la enfermedad.
- b).- Asegurar una adecuada oxigenación.
- c).- Mantener libre la luz de las vías aéreas de conducción.
- d).- Controlar la inflamación del tracto respiratorio.

- e).- Aumentar o disminuir la cantidad de las secreciones de la mucosa del árbol bronquial.
- f).- Modificar el calibre de la luz de bronquios y bronquiolos.
- g).- Tratar las complicaciones de carácter infeccioso.
- h).- Suprimir los reflejos protectores, que en determinados casos son perjudiciales para el organismo, ejm; tos no productiva.
- i).- Deprimir la presión de los capilares pulmonares.

Ante ésta gama tan amplia de opciones, la elección medicamentosa para cada caso se vuelve complicada y de difícil -- elección si no se tienen bases sólidas.

Con el presente estudio recapitulativo se pretende poner a disposición de profesionales y estudiantes de la medicina veterinaria, una obra especializada, actualizada y condensada de los criterios terapéuticos a seguir en las enfermedades -- del pulmón del perro, teniendo como base el conocimiento fisiopatológico de las afecciones y la justificación de la aplicación de un fármaco con base en sus propiedades.

Se presenta una descripción de los fármacos comunmente -- usados en la terapia de las enfermedades del pulmón del perro, ordenados y clasificados en grupos de acuerdo con su composición química y efectos que producen en el organismo. De cada

grupo se discute su farmacodinámica, farmacocinéticas, indicaciones y contraindicaciones. En la segunda parte de la obra se discute la aplicación clínico-medicamentosa de cada grupo de fármacos en la terapia de las enfermedades pulmonares más comunes del perro.

Se consultaron las obras más actualizadas, entre libros y revistas científicas utilizando para ello los métodos recomendados para la elaboración de trabajos de investigación documental según Bosch, G. y Baena, G.

CAPITULO I

ANTITUSIGENOS

Los antitusígenos ó bequicos, son medicamentos que se utilizan en el tratamiento de la tos (de la palabra latina - "Tussi": tos, "anti": en contra de), para mitigarla o suprimirla (48, 53, 56, 71, 81).

La tos es un mecanismo general de defensa del aparato respiratorio, que por lo general se asocia a la presencia de algún material extraño en las vías respiratorias bajas (68, 75, 77). Aunque también es una respuesta refleja a otras - áreas estimuladas fuera del aparato respiratorio, ejem: tímpano, ducto auditivo externo, entre otras (3, 22,75).

Sirve como un reflejo protector para expeler partículas de material extraño que causan irritación en la mucosa de -- las vías respiratorias, y así, prevenir el bloqueo mecánico y la irritación, sea química, mecánica, térmica ó infecciosa (20, 68, 75).

Su acción violenta puede servir para dar propulsión, hacia las porciones superiores del tracto respiratorio, a materiales que se encuentran en los alveolos y bronquiolos de pequeño calibre (22, 69, 74). Se considera que es una variante del reflejo respiratorio y es muy eficaz en especies como; - perros, gatos y el hombre, en los que la laringe puede cerrarse para así aumentar la presión intratorácica durante la --

primera fase de el reflejo tusfgeno (63, 68, 71, 81).

MECANICA DE LA TOS

Cada reflejo tusfgeno es el producto de un arco reflejo que se inicia en los receptores localizados en la membrana mucosa de la laringe, de la tráquea, de los bronquios y bronquiolos, principalmente (4, 24, 53, 81). Se inicia con una inspiración profunda y forzada, seguida del cierre de la gló-tis, lo que produce un incremento de la presión intratorácica que a su vez aumenta el esfuerzo espiratorio, la gló-tis se abre súbitamente y el aire sostenido en el tórax es forzado a salir por la acción de la contracción de la musculatura del diafragma y la intercostal, a velocidades de hasta 1 mach (337.7mg/seg) en el hombre (16, 22, 71). La fuerte espiración lleva subsecuentemente, a una inspiración más intensa, y en ésta forma se produce un círculo vicioso conocido como acceso de tos (4, 33, 81).

Las variaciones en la intensidad y tono de la tos, están asociadas con el tipo de lesión pulmonar ó del estímulo que lo produce, así como su localización, ejem. (28, 37, 73, 75, 84):

- a).- Tumores mediastínicos: Producen una tos seca, no productiva, metálica y persistente.
- b).- En la traqueobronquitis, es de tipo paroxística y productiva.

c).- En reacciones alérgicas, es de tipo no productiva, paroxística y con frecuencia relacionada con las estaciones del año.

d).- En enfisema pulmonar crónico, es no productiva y de sonido apagado.

Es de gran utilidad el conocer el momento preciso en el que se presenta la tos, en algunos pacientes con falla cardiaca congestiva izquierda, tosen mientras están descansando ó durmiendo. Aquellos que presentan una bronquitis crónica, lo hacen después del descanso, siendo de tipo productiva. -- Los pacientes que tosen inmediatamente después de comer ó de beber; se encuentran afectadas a nivel de la laringe (3,20, 28, 57,71).

Otro dato importante es el conocer la frecuencia con -- que un paciente tose, debido a que nos permite llegar a un diagnóstico clínico, así como el conocer la gravedad del problema, por lo que es necesario averiguar si el paciente tose 1 ó 2 veces al día ó presenta accesos de tos de varios minutos de duración y varias veces en una hora (28).

Es común que los pacientes que presentan náuseas arro--jen flemas, lo cual es interpretado por algunos propietarios como tos, por otra parte, algunos pacientes son llevados a consulta por presentar vómito cuando en realidad presentan tos y expectoración espumosa y blanquecina, por lo que es -- conveniente producir el reflejo tusígeno por palpación tra--

queal, y asegurarse de el diagnóstico (10, 13, 29).

La tos es el indicativo más común de la existencia de una irritación de las vías aéreas ó del parénquima pulmonar al actuar como un estímulo que produce inflamación y/o excesiva producción de moco por parte de la mucosa de las vías aéreas respiratorias (58, 75).

Las causas más comunes del reflejo de la tos son:

- a).- Mecánicas; colapso traqueal, compresión externa -- producida por tumores ó abscesos; linfadenopatías ó aumento de volúmen del atrio izquierdo, secreción bronquial, inhalación de partículas extrañas, tubos endotraqueales, etc.
- b).- Infecciosas ó inflamatorias; bacterias, virus, hongos, parásitos y afecciones inmunomediadas.
- c).- Químicas; vapores nocivos, secreciones gástricas, aerosoles comerciales, vapores nocivos, etc.

TIPOS DE TOS

I. Productiva ó húmeda.

Es aquella que va acompañada de la secreción activa de exudados y materiales que son facilmente propulsadas, bajo la acción del aparato ciliar, hacia porciones superiores del tracto respiratorio para que sean arrojadas por la boca, ó bien para que sean deglutidas en la faringe, se caracteriza por la estimulación directa de la mucosa respiratoria por

parte de agentes intraluminales y murales (1 , 24, 28, 57, - 71,81).

II. No productiva ó seca.

La cual no se acompaña de la producción de ninguna secreción por parte de la mucosa respiratoria, y es precisamente contra la cual está indicada la terapia antitusiva, se caracteriza por que la estimulación del reflejo es originada extraluminalmente (13, 22, 57, 75).

La tos es un reflejo protector del organismo y sin embargo, una tos severa, de tipo no productiva, puede ejercer efectos dañinos en el paciente, entre los que se pueden mencionar las siguientes:

- a).- La diseminación de la infección hacia lóbulos pulmonares no afectados, ó hacia los senos paranasales.
- b).- La sobre distensión de los alveolos pulmonares, -- que pueden llegar a producir zonas de enfisema.
- c).- Producción de neumotórax.
- d).- Debilita al paciente, por falta de reposo, gasto de energía e irritación continua del tracto respiratorio.
- e).- Dificulta la respiración del paciente.
- f).- Produce dolor torácico ó traqueal severo, por la irritación continua.

- g).- Disminución del gasto cardíaco, debido a la alta presión intratorácica que puede alcanzar valores de hasta 300 milímetros de mercurio, con disminución del retorno venoso hacia el corazón derecho.
- h).- Vómito y gastritis.
- i).- Irritación continua y persistente del árbol bronquial, lo que lo hace más susceptible de ser "superinfectado".
- j).- Contagio de la infección a otros animales (1, 22, 57, 61, 63, 71).

A los medicamentos empleados en el tratamiento de la tos se les puede dividir de la siguiente manera.

- 1).- Los empleados para tratar la causa inicial del reflejo de la tos, también llamadas antitusígenos indirectos, vervigracia; antimicrobianos, expectorantes, mucolíticos, broncodilatadores y antiinflamatorios, principalmente.
- 2).- Los medicamentos que suprimen el reflejo de la tos, ó antitusígenos directos, los cuales pueden actuar inhibiendo el reflejo tusígeno en diferentes niveles.
- a).- Periférico: corrigiendo la irritación ó bloqueando a los receptores tusígenos locales.

- b).- En la vía aferente; bloqueando la transmisión vagal ó glossofaríngea, hasta los centros tusígenos cerebrales.
- c).- Central; incrementando el umbral para el estímulo tusígeno.
- d).- En la vía eferente; bloqueando el estímulo a los músculos que participan en el reflejo tusígeno (46),

En raras ocasiones se recurre al bloqueo de las vías - que participan aferente ó eferentemente, en general, los antitusígenos más usados actúan en los niveles periférico y - central.

CLASIFICACION DE MEDICAMENTOS

ANTITUSIGENOS

I. De acción central.

- a).- Narcóticos: codeína (sal fosfato y sal sulfato), metadona, hidiomorfina, hidrocodeína, falcodeína.
- b).- No narcóticos; benzonatato, dextrometorfan, noscapina, algunos antihistaminicos; como difenhidramina y pipazetato, tartrato de butorfanol

II. De acción periférica.

Benzonatato.

I. Antitusígenos de acción central.

a).- Narcóticos.

El principal medicamento de elección en esta categoría es la codeína en su forma sulfato ó fosfato (1, 16, 31, 71, 74, 75).

Los alcaloides ó narcóticos son compuestos derivados -- opio (Papaverum somiterum), particularmente la codeína ha sido el agente de elección clásico.

Los opiáceos actúan mediante la depresión directa del centro tusígeno, las acciones de los derivados de la morfina son muy similares, y dentro de sus propiedades se incluyen -- la de analgesia, depresión del centro respiratorio y constipación, principalmente.

En general los opiáceos poseen una alta constante de disociación, así como una alta solubilidad relativa; acuosa y lipóidea, poseen buena absorción en el tracto gastro intestinal, se pueden administrar por vía parenteral, después de -- llegar al torrente circulatorio, se distribuyen rápidamente en todo el organismo, incluso en sitios intracelulares, poseen una afinidad especial por el sistema nervioso central.

Su biotransformación ocurre en el hígado, la morfina se transforma en normorfina y codeína, en el perro el principal producto de la excreción es el monoglucurónido de morfina, y en el gato se forma el metabolito sulfato, el que posiblemente

te tenga que ver con las respuestas conductuales excitatorias producidas en esta última especie (22, 31, 75).

De acuerdo con algunos autores los narcóticos poseen efectos estimulantes y depresores del sistema nervioso central, principalmente en los gatos (22, 31, 75).

Producen excitación e incluso convulsiones, sin embargo, otros autores indican su uso en la terapia antitusiva (1, 28).

Son de los medicamentos analgésicos más importantes -- que se conocen, deprimen el centro de la tos en el sistema nervioso central, aumentan el tiempo de respuesta refleja y deprimen la actividad neuronal del tallo cerebral (22). El fosfato de codeína (metilmorfina), posee efectos similares a la morfina, pero con menor capacidad analgésica y deprime en menor grado otras regiones del sistema nervioso central, su efecto constipante es menor.

En el gato parece tener alguna actividad excitante (31). Sobre el aparato cardiovascular producen efectos vasodilatadores que pueden causar éstasis venosa, la cual se acentúa por su actividad antihistamínica. En general los narcóticos, producen disminución de la peristalsis, disminuyen la secreción de ácido clorhídrico, inhiben las secreciones pancreáticas y del hígado, disminuyen la producción de orina, porque estimulan la liberación de hormona, antidiurética, por lo tanto se contraindican en presencia de uremia y

toxemia.

En dosis elevadas, prolongan el trabajo de parto, (la dosis normal en el perro es de 0.1 - 2 mg/kg de codefna; (28), por mitigar las contracciones concomitantes e involuntarias de la musculatura abdominal, retardando así el parto (22).

Disminuyen la frecuencia respiratoria; pero aumentan la amplitud de los movimientos inspiratorios. Están contraindicadas (en general todos los antitusígenos) en aquellos pacientes que cursen con abundante producción de secreciones ó en aquellos que se encuentren bajo el efecto de tratamiento de aerosoles, expectorantes ó mucolíticos, ya que ellos inducen la formación de trasudados líquidos, y si se suprime el reflejo tusígeno, el paciente no podrá eliminar las secreciones y su padecimiento se verá seriamente complicado (5, 20,23, 28, 75).

Codefna.

Es un alcaloide fenantrénico (ver la figura No. 1), es el éter metílico de la morfina (metil-morfina). Posee excelentes propiedades analgésicas y antitusígenas de acción central, cuando se administra por vía oral, el efecto que produce es el equivalente a 2/3 partes del producido por su aplicación parenteral (46). Su vida media es de 4-6 hrs. Su biotransformación ocurre en el hígado en donde se biotransforma en un 10% en morfina y en menor cantidad en norcodefna (16, 46). La mayoría de los metabolitos se excretan en la -

orina en forma libre ó conjugada con ácido glucurónico, su mecanismo de acción lo ejerce al elevar el umbral a nivel central, para los estímulos tusígenos (46).

Esta indicada, en el tratamiento de la tos no productiva y continúa. Se prefiere el fosfato de codefina para su administración, sobre la sal sulfato.

La codefina es tan efectiva como la morfina para deprimir el reflejo tusígeno y es menor su efecto depresor, sobre el sistema nervioso central. Cuando se administra en sobredosis ocurre una depresión marcada del centro respiratorio, dicho efecto se puede hacer reversible con la administración de naloxona (antagonista de los opiáceos).

En general es bien tolerada por el organismo, pero en ocasiones pueden presentarse náuseas, vómito y ligera constipación.

El uso prolongado de codefina y en dosis elevadas puede inducir cierto grado de dependencia física en algunos casos (1, 16).

Bitartrato de Dihidrocodeinona.

Es químicamente similar a la codefina, farmacológicamente, tiene una actividad intermedia, entre los efectos producidos por la morfina y codeína. (ver la figura No. 1).

Presenta un mayor porcentaje de adicción que el producido por la codefina.

Está indicado en el tratamiento de la tos seca no productiva, asociada con bronquitis y bronquiectasia en el perro; también se le indica en procesos asociados con enfisema pulmonar crónico y en varios estadios de insuficiencia valvular mitral en perros viejos. La dosis recomendada es de 5-10 mg. cada 6-8 hrs. en animales jóvenes no se acostumbra prescribir por producir un notorio efecto sedante (1, 16, 25, 46).

Falcodefna.

Posee muy pobres ó nulos efectos analgésicos y sedantes a su acción depresora sobre el sistema respiratorio es similar al de la codefna. Se administra oralmente en pacientes adultos a una dosis de 5-15 mg. cada 6 horas (22).

METADONA

Es otro derivado de la morfina, con efecto opiáceo, posee mayores propiedades analgésicas que la codefna, por lo que se recomienda en pacientes con cáncer pulmonar, con dolor y tos severa. Se puede aplicar oralmente, subcutáneamente ó intramuscularmente. Cuando se sobre dosifica produce un efecto depresivo severo sobre el sistema respiratorio.

ANTITUSIGENOS DE ACCION CENTRAL

b) No narcóticos.

En este grupo están clasificados los medicamentos que poseen alguna relación química con los narcóticos, pero los cuales se han observado están desprovistos de efectos adictivos, y también algunos medicamentos derivados de los antihistamínicos.

Bromhidrato de Dextrometorfan.

Es un derivado sintético de la morfina, químicamente es el isómero dextro rotatorio del 3-methoxy-N-metil-morfina ó también llamado levorfan (ver figura No. 1), no produce efectos adictivos (1, 46).

Es un polvo blanco, cristalino difícilmente soluble en el agua, se administra por vía oral y se absorbe muy bien en el tracto gastrointestinal, su dosis es de 2 mg./kg. cada 6 horas, en el perro, su actividad antitusígena es aproximadamente equivalente a la misma producida por la codeína a dosis iguales (22). Su efecto se presenta con rapidez, iniciándose a los 30 minutos después de su administración oral en dosis de 0.5-10 mg/kg. en el perro (1). Es muy eficaz para inhibir el reflejo tusígeno producido en la postinfección de distemper ó bien en trastornos postneumónicos (1). Con base en las evidencias experimentales de la actividad supresora -

de la tos, de el dextrometorfan, se ha determinado que a una dosis de 1-2 mg/kg 3-4 veces al día se obtienen resultados terapéuticos satisfactorios.

En el gato una dosis subcutánea de 2 mg/kg. es efectiva para suprimir la tos, la duración de su efecto antitusivo es cercana a las 6 horas. Después de su administración en dosis de 4 mg/kg. la duración del efecto es de 8 horas, se ha reportado que el dextrometorfan vía endovenosa (2mg/kg) posee un efecto antitusivo mayor, en el gato, que la aplicación en dovenosa de 3.5 mg/kg. de codefina (1).

En general, no posee actividad expectorante, no es analgésico ni produce adicción, presenta pocos efectos colaterales cuando se le administra en los niveles de dosificación recomendadas, en ocasiones pueden presentarse, nauseas, vómito y transtornos gastrointestinales (16, 1).

Según estudios realizados por Smith C. no se recomienda su uso en gatos, por ser derivado de la morfina (75).

Noscapina.

También llamada narcotina, es un medicamento no narcótico, derivado de la fracción bencilisoquinolina del ópio, no posee actividades adictivas, posee ligeras propiedades se--dantes, la dosis recomendada por perros es de 15 mg. 3-4 veces al día algunos autores no la recomiendan para su uso en los gatos (75).

Su sobredosificación provoca excitación central y estimulación respiratoria. Sus reacciones alérgicas como; rinitis y conjuntivitis son muy raras (22, 52, 46).

Antitusígenos de acción central, no narcóticos derivados de antihistamínicos.

Se ha encontrado que varios agentes antihistamínicos, - tales como la clorciclizina y la difenhidramina, poseen propiedades antitusígenas en animales y en el hombre. En la presente obra solo se hará referencia a ciertos derivados entitusígenos de estructuras químicas antihistamínicas, tales como el clorhidrato de dimetoxanato, el clorfeniadiol, la difenhidramina, la clorciclizina y el pipazetato, entre las más importantes (1, 16, 22, 68).

La histamina es una amina vasoactiva que se forma por la descarboxilación de la histidina, está presente en casi todos los tejidos corporales, pero en particular se almacena en los gránulos dentro de las células cebadas, en la piel, - el pulmón y en el intestino (22, 31).

La histamina actúa sobre dos tipos de receptores altamente específicos, los H1, que se encuentran distribuidos en el aparato cardiovascular, musculatura lisa, las glándulas exócrinas, en la piel y en el sistema nervioso central, principalmente, y los receptores H2, localizados en el estómago. Los efectos de la histamina se pueden antagonizar con el uso

de antihistamínicos en forma competitiva con dosis proporcionales a su efecto (33, 80).

Existen cinco grupos de antihistamínicos; 1).- Alquilaminas (clorfeniadiol), 2).- Fenotiazinas (dimetoxanato, pipazetato), 3).- Piperazinas, 4).- Etilenodiaminas, 5).- Etanolaminas (difenhidramina, clorfeniadiol).

En general, los antihistamínicos se absorben bien por el tracto entérico, aunque su efecto farmacológico se produce en un tiempo variable de acuerdo con el tipo de compuesto químico de que se trate. Se biotransforman en el hígado y se considera que su volumen de distribución es bastante bueno, se eliminan a través de la orina. (22, 33, 74).

Clorhidrato de Dimetoxanato.

Es un derivado fenotiazínico relacionado químicamente con los agentes antihistamínicos y tranquilizantes fenotiazínicos, la dosis antitusígena en individuos adultos es de 25mg/kg. 3-4 veces al día, se administra oralmente, y se absorbe dentro de los 10 minutos posteriores a su administración, su efecto tiene una duración aproximada de 4 horas. Es un medicamento más eficaz contra la tos poco intensa y aguda, que contra la tos de tipo intenso y crónica. Dicho medicamento está desprovisto de propiedades depresoras centrales y analgésicas, posee algún grado de anestesia local, puede producir náuseas y vértigos (22).

Pipazetato.

Posee cierta relación estructural con el dimetoxanato, la sal soluble para la administración por vía oral se absorbe fácilmente por el tracto gastrointestinal, su acción antitusiva se inicia de 10-30 minutos posteriores a su administración y su efecto dura de 2-4 horas. En animales, la dosis terapéutica tiene además acciones anestésicas locales, cuando se administra en dosis excesivas se puede producir estados convulsivos. Al igual que la mayoría de los agentes antitusivos no narcóticos, su acción es muy débil (16, 22).

Hidocloruro de Difenhidramina.

Pertenece al grupo de las etanolaminas de los antihistamínicos, su acción antitusiva es de tipo central, particularmente en tos asociada con activación de la histamina en procesos alérgicos respiratorios, de dosis requerida para que se produzcan efectos antitusígenos es de la mitad a una doceava parte menor a la dosis requerida para el tratamiento de afecciones alérgicas (1, 81). En comparación con la potencia antitusiva del fosfato de codeína, la administración subcutánea de difenhidramina, en el perro, es de solo 0.4 de la potencia de la codeína (21, 79). La dosis usual es de 1-2 mg (I.M.) y de 12.5 mg. por vía oral (1, 31, 81).

Entre sus efectos colaterales solo se reportan: erupcio

nes cutáneas y ligera hipnosis (31).

Clorhidrato de Clorfeniadiol.

Se encuentra muy relacionado estructuralmente con la difenhidramina, la dosis habitual es de 0.5 mg/kg. (75).

En los animales domésticos disminuye ligera pero claramente la cantidad de secreciones del tracto respiratorio - - (1, 22).

En general, los efectos secundarios de los antihistamínicos son: el producir letargo, que se puede profundizar con cualquier agente hipnótico ó tranquilizante. Si se administran de manera simultánea, en dosis elevadas pueden producir excitación e incluso convulsiones (30). También se pueden presentar efectos colinérgicos, los cuales provocan, resequedad de la orofaringe, retención urinaria y resequedad del tracto respiratorio (31, 1).

Benzonatato.

Es un medicamento del grupo de los anestésicos locales, del tipo amida (también llamado ácido A-butyl-aminobenzofco) que está relacionado químicamente con la tetracaina (1, 16 22, 52).

Por lo general, se administra por vía oral, su efecto antitusivo se presenta dentro de 10-20 minutos después de su administración, la duración de su efecto es de 2-8 horas - -

(22). Su presentación más usual es en cápsulas ó perlas; que si se mastican o disuelven en la boca, se produce un efecto anestésico local con parálisis ligera, entumecimiento de la boca, lengua y faringe (1). Es bien conocido que en animales que han recibido el medicamento parenteralmente, se reduce - la actividad de los receptores tusígenos pulmonares de estimamiento y se supone que por lo tanto, su actividad antitusfgena, se debe a un efecto periférico, más que de tipo cen---tral, bloqueando a los receptores aferentes del tracto respi ratorio, y por consiguiente impiden la generación del reflejo tusígeno (15, 25, 68). Se considera que también posee - - efectos antitusivos de tipo central, pero en menor grado.

A diferencia de los efectos de los antitusivos narcóti- cos, no causa depresión respiratoria, sino por el contrario, puede considerarse como un estimulante respiratorio especial- mente cuando se administra por vía endovenosa (1, 31).

Se recomienda su uso en pacientes asmáticos, porque au- menta el volúmen corriente y disminuye por consiguiente, al- gunos tipos de disnea mecánica. Son poco frecuente los efec- tos colaterales, entre los que se describen: mareo, prurito, erupciones cutáneas y malestar gastrointestinal, su sobre do- sificación puede causar temblores ó convulsiones por estimu- lación central, seguido de una depresión profunda (1, 46). - La dosis recomendada para perros es de 1-2 mg/kg. de 3-6 ve- ces al día (75).

Es el único medicamento antitusígeno de acción central y periférica (16, 71).

Tartrato de Butorfanol.

Es uno de los medicamentos de más reciente uso en la terapia de la tos, es un antagonista de los narcóticos que posee propiedades analgésicas. Es un fármaco de tipo sintético con extremo potencial antitusígeno. En trabajos recientes se ha demostrado que es cuatro veces más potente que la morfina y cien veces más potente que la codeína, como antitusígeno - (46). Su dosis letal 50% (DL50) administrado intramuscularmente, se ha establecido para perros en aproximadamente 20mg/kg. los niveles de dosificación terapéuticos se alcanzan con 3 mg/kg. (46).

Por su alta potencia antitusígena, el butorfanol, posee un amplio margen de seguridad entre el nivel de dosificación antitusiva y el nivel que causa efectos adversos. Su mecanismo de acción lo ejerce a nivel central, posiblemente en los centros subcorticales (15), su eficacia antitusiva es de 93% cuando se administra a las dosis ~~recom~~ recomendadas, como efectos colaterales, se observa en raras ocasiones, nerviosismo, - - anorexia, emesis, temblores y erupciones cutáneas (15).

Se indica en el tratamiento de la tos seca no productiva y frecuente originada por cualquier causa (15).

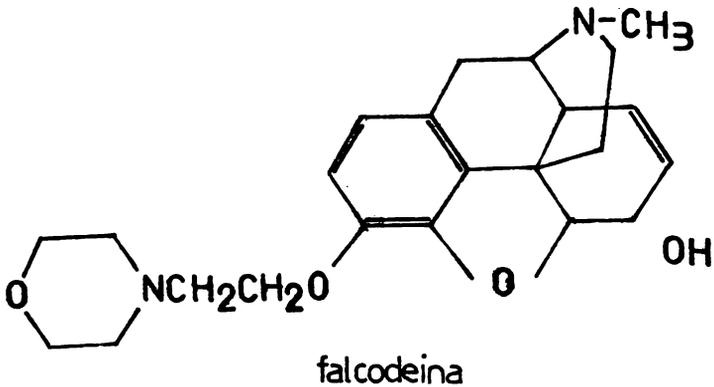
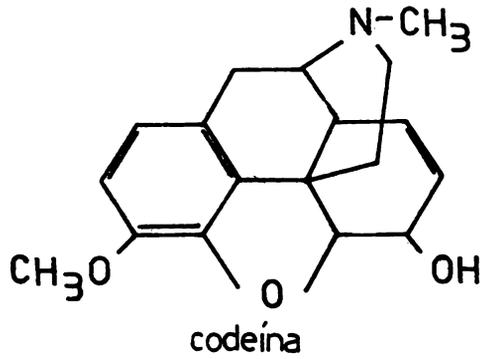
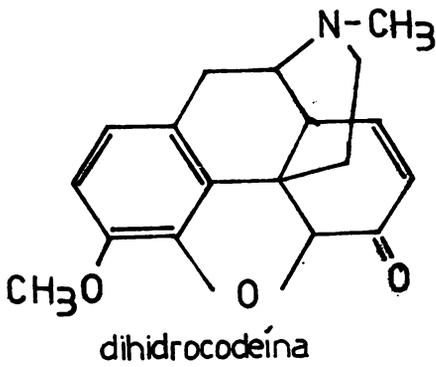
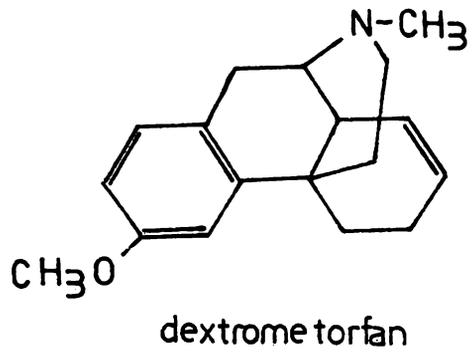
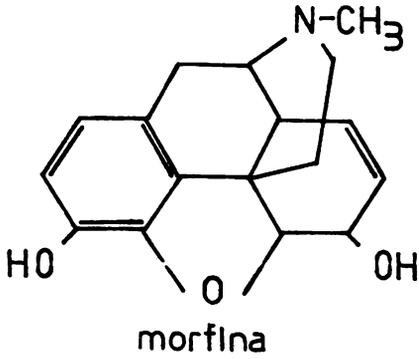


Fig. 1.1 Estructura química de algunos medicamentos antitusígenos

CAPITULO 2.

ANTIMICROBIANOS

La terapia antimicrobiana consiste en administrar a un paciente, un medicamento para combatir un proceso patológico de carácter infeccioso. Este medicamento puede interactuar con el paciente* (conocido como triángulo de Pratt) y es por ello que el M.V.Z. debe conocer la fisiología de la especie animal a tratar, las características del agente infeccioso - así como la naturaleza del proceso morboso antes de prescribir cualquier antimicrobiano (29, 32, 42, 78).

Es importante la selección del agente antimicrobiano para el tratamiento o prevención de infecciones bacterianas, - esta debe realizarse, siempre que sea posible, según los resultados de los estudios bacteriológicos y de la sensibilidad del agente etiológico a los diferentes antimicrobianos. Sin embargo, hay casos en los que la infección es tan severa, que no es posible esperar tales resultados bacteriológicos - para definir el tratamiento a seguir sin poner en peligro la vida del paciente (14, 25, 44).

En la práctica clínica del médico cirujano, el porcentaje de error en la selección de un antibiótico empíricamente es de un 25%, para el M.V.Z. se estima un porcentaje más elevado, en general 30%-40% (82).

*Con el paciente, con el agente infeccioso ó con la flora normal del paciente (conocido....

Las actitudes más sobresalientes que inciden en el uso indiscriminado de los antimicrobianos son:

- a).- El pensar que todas las enfermedades tienen un origen de naturaleza infecciosa y que se les debe de tratar con antibióticos.
- b).- Si un antimicrobiano no produce los efectos deseados, entonces se debe seleccionar otro y otro, y así sucesivamente en forma seriada.
- c).- Si un proceso infeccioso no puede ser eliminado -- por un fármaco, es mejor asociar simultáneamente -- dos, tres ó más medicamentos.

En términos generales, dentro del ejercicio de la profesión, el médico tiene que resolver casos clínicos en los cuales difícilmente se tiene la oportunidad de hacer pruebas de laboratorio (antibiogramas etc.) para usar el medicamento -- idóneo, en tales casos el criterio a seguir es el de usar antibióticos bactericidas, los menos tóxicos, y administrarlos en dosis adecuadas y por un período adecuado (30, 42, 75, 78, 79).

Las principales causas por las cuales los antimicrobianos no brindan los resultados terapéuticos esperados, son:

- a).- Por demora en la institución del tratamiento.
- b).- Por la administración de dosis subóptimas, ó de intervalos de redosificación inadecuados.

- c).- Por cambios en la actividad metabólica de los microorganismos que alberga el paciente (estados - - quiescentes) y aparición de formas bacterianas que invalidan a los antimicrobianos, tales como la mutación y adquisición de plásmidos R.
- d).- La medicación y los procesos patológicos y fisiológicos que resultan de la infección, y que antagonizan la actividad de los fármacos.
- e).- La presencia de barreras físicas que impiden la -- concentración del medicamento en los niveles óptimos en el tejido blanco (ejem. barrera hemato-encefálica).
- f).- Por la capacidad disminuida de los mecanismos de - defensa del paciente (inmuno depresión).
- g).- Por una mala elección del antibiótico.
- h).- El establecimiento de antibioterapia en enfermedades cuya etiología no es bacteriana.
- i).- Por una duración inadecuada del tratamiento.
- j).- Por falta de un tratamiento de soporte específico, conjuntamente con la antibioterapia.
- (29, 30, 42).

Se debe tener en cuenta, a manera de regla general, que si la fiebre, en un proceso infeccioso pulmonar, no cesa de

pués de 48 horas de iniciado el tratamiento, se debe discontinuar el antibiótico que se esté usando (10).

Entre las consecuencias indeseables producidas por el mal uso de antimicrobianos, se ha observado (82):

- 1).- Cambios en la proporción de las poblaciones microbianas en la flora normal del paciente.
- 2).- Cambios en la digestión por la alteración de la flora.
- 3).- Desarrollo de superinfecciones secundarias de gérmenes saprófitos que adquieren virulencia por la selección de cepas resistentes a un medicamento.
- 4).- Selección y diseminación de dichas cepas hacia otros individuos.

La presencia de un antibiótico produce una presión selectiva que resulta en la remoción de las cepas susceptibles, del medio ambiente, y su consecuente reemplazo por cepas resistentes.

Asimismo, se debe tener muy en cuenta que los antibióticos jamás podrán substituir las medidas adecuadas de alimentación y manejo, en la convalecencia de una infección pulmonar (49, 65, 78, 82).

Las vías respiratorias bajas, tales como traquea, bronquios, bronquiolos, ductos alveolares y alveolos, de un perro ó gato sano, son bacteriológicamente estériles, mientras que

en presencia de un proceso infeccioso se aislan, principalmente, bacterias gram negativas, y poblaciones mixtas en menor -- proporción (28, 62).

La vía de infección neumónica puede ser la aerógena - - (principalmente) ó la hematógena, y en raras ocasiones la linfática (28).

En un estudio realizado con 30 perros, los que presentaron problemas neumónicos, y a los que se les efectuó un lavado bronquial (transtraqueal), se aislaron los siguientes microorganismos (63):

1).- Bacterias Gram Positivas.

- <u>Streptococcus spp</u>	No. de aislamientos : 9
- <u>Streptococcus spp</u>	beta hemolítico: 4
- <u>Streptococcus spp</u>	alfa hemolítico: 7
- <u>Staphylococcus epidermidis</u>	: 1
- <u>Enterococcus spp</u>	: 4
- <u>Diplococcus spp</u>	: 3
- <u>Corynebacterium spp</u>	: 1

2).- Bacterias Gram Negativas.

- <u>Escherichia coli</u>	No. de aislamientos : 7
- <u>Klebsiella spp</u>	: 6
- <u>Pseudomona spp</u>	: 2
- <u>Enterobacter spp</u>	: 1

- *Proteus mirabilis* : 4
- *Bordetella* spp :11

Thayer (78) señala que los microorganismos más frecuentemente aislados, en infecciones pulmonares primarias, son bacterias gram negativas (28).

Creighton y colaboradores (63).

En un estudio realizado en 1974 reportaron que de 62 -- cultivos bacteriológicos de 50 perros examinados por lavado y aspiración transtraqueal, el 88% fueron Gram negativos, -- los cuales fueron susceptibles a los siguientes medicamentos (13):

- | | |
|-------------------------|------------------------|
| 1.- Gentamicina 80% | 7.- Tetraciclina 48% |
| 2.- Kanamicina 53% | 8.- Estreptomicina 32% |
| 3.- Cloranfenicol 50% | 9.- Ampicilina 29% |
| 4.- Nitrofurantoina 50% | 10.- Penicilina 16% |
| 5.- Cefalexina 48% | 11.- Lincomicina 11% |
| 6.- Eritromicina 48% | |

Figura No. 2:A.1. Porcentage de susceptibilidad a diferentes antibióticos de bacterias Gram negativas, cultivadas a partir de lavados bronquiales de perros.

La distribución de ciertos medicamentos a través del te jido pulmonar es importante en la elección del antibiótico -

a usar en el tratamiento de problemas infecciosos respiratorios (13). En la siguiente tabla se señala el grado de distribución de algunos de los medicamentos más utilizados (29):

MEDICAMENTO	CONCENTRACION EN EL TEJIDO PULMONAR	CONCENTRACION EN EL FLUIDO PLEURAL	CONCENTRACION INTRACELULAR
PENICILINAS	+ +	bajo	no
ESTREPTOMICINA	+ +	+ + + +	no
TETRACICLINAS	+ + + +	bajo	si
SULFONAMIDAS	+ + + +	+ + +	si
ERITROMICINA	+ + + +	+ +	no
CLORANFENICOL	+ + +	+ + + +	si
LINCOMICINA	+ + +	+ + +	si

El conocimiento de la flora predominante, según la tinción de Gram, en las infecciones neumónicas, en combinación con el espectro antibacteriano y propiedades de absorción, distribución, metabolismo y excreción de un antibiótico son de vital importancia para la elección del medicamento a usar en la terapia.

A).- Penicilinas

Penicilinas Naturales.

Son sustancias producidas por el hongo Penicillium notatum, aunque en la actualidad el medicamento se obtiene a partir de cultivos de Penicillium chrysogenum (65, 79).

A este grupo pertenecen: la penicilina G sódica, G potásica, G procainica y G benzatfínica (ó bencilica). Dichas penicilinas son polvos blancos, cristalinos y muy estables cuando no se les disuelve. Se inactivan por el calor, los ácidos ó álcalis fuertes. Actúan en forma ideal a un P.H. de 6-6.5 con un rango de 5-7.5 (23, 26, 38, 75).

Las penicilinas son consideradas como inestables, la humedad el PH ácido ó alcalino, temperaturas superiores a 20°C, agentes oxidantes, iones metálicos y alcoholes, descomponen en -- grados variables a dichos medicamentos. Es por ello que se recomienda que no se les mezcle con algún otro medicamento (45, 76).

Las penicilinas naturales solo se administran por vfa parenteral. Después de su aplicación intramuscular, alcanzan niveles terapéuticos mínimos en la sangre (superiores a 0.03mg/ml) en 30 minutos, aunque hay datos que afirman que se pueden encontrar dichos niveles en tan solo 15 minutos (68).

En general el volumen de distribución de las penicilinas varía de pobre a buena, de aproximadamente 0.87 l/kg para la G sódica a 1.3 l/kg para la ampicilina.

La absorción y por lo tanto la excreción de las penicilinas puede retardarse si se aplica penicilina G procainica

ó la sal benzatínica ó bien diluyéndola en vehículos oleosos (como monoestearato de aluminio). Como la absorción de éstas penicilinas incluye niveles terapéuticos hasta las 3-4 hrs., se acostumbra mezclarlas con sales de rápida absorción como la penicilina G sódica.

Definitivamente la vía oral no se recomienda para las penicilinas naturales, ya que se destruyen por el PH del estómago y la penicilinas de las bacterias Gram negativas del tracto digestivo (13, 30, 78).

Como se mencionó anteriormente el volumen de distribución de las penicilinas es bajo ó aceptable dependiendo del compuesto. Las penicilinas naturales no atraviesan la barrera placentaria ó intestinal, lo mismo se puede decir de su difusión al peritoneo y a través de la pleura (65, 75).

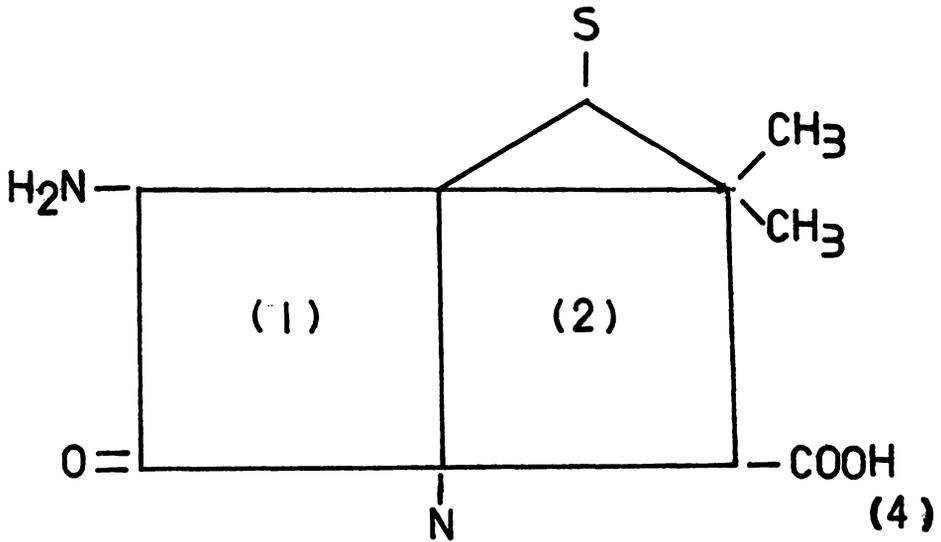
Las penicilinas naturales se excretan en un 80% por vía renal sin que sufran biotransformación alguna, de dicho total el 20% se excreta por filtración glomerular y un 80% mediante transporte tubular activo (14, 28, 75).

En la actualidad se considera que las penicilinas inhiben la transpeptidación bacteriana (30, 65). Sin embargo, -- además de la existencia de dicho mecanismo, se postula como fundamental la liberación del ácido lipoteicoico (que existe en las bacterias como componente normal). Dicho compuesto inhibe a la hidrolasa mureínica ó autolisina, enzima responsable de la degradación de la pared bacteriana como parte normal -

de su regeneración. Al liberarse de la bacteria el ácido lipo-tecoico, queda activada la enzima hidrolasa murefnica y se - degrada sin medida la pared bacteriana. Además, la penicilina impide la transpeptidación de la pared evitando así la unión polimérica de los llamados nucleótidos de Park, unidades funcionales y estructurales de la membrana (30, 44, 75).

Las penicilinas naturales son activas contra gérmenes -- Gram positivos y aunque todas las penicilinas tienen el mismo mecanismo de acción, la capacidad que tienen algunas penicilinas semisintéticas para actuar en contra de bacterias Gram negativas y Gram positivas, se debe a que pueden difundir a través de las capas externas adicionales que tienen la mayoría - de las bacterias Gram negativas, mientras que la capacidad de difusión de las penicilinas naturales por esta capa es muy limitada.

El resultado de la interrupción en la generación de la - pared, así como la autólisis provoca un desbalance tal, que - se destrulle la bacteria, de ahí que el efecto de las penicilinas sea bactericida, especialmente si se toma en cuenta que las bacterias susceptibles llegan a tener una presión interna de 5-25 atmósferas, muy superior a la del medio que las contiene, por lo tanto, la bacteria literalmente "estalla" (13, - 23, 28, 79).



1).-Anillo beta lactámico, 2).- Anillo tiazolidina, 3).-
 Sitio de acción de la amidasa, 4).- Sitio de unión para la --
 formación de sales. (modificado de la ref. No. 31).

Fig. 2.1.1 Estructura básica de las penicilinas

Penicilinas semisintéticas.

Aunque no se ha descubierto una penicilina ideal, se -- puede afirmar que las penicilinas biosintéticas, y a diferencia de las p. naturales, son estables al PH ácido del estómago por lo que pueden ser administradas oralmente; no sufren una excreción renal rápida; algunas de ellas no se inactivan por la penicilina; poseen un espectro antibacteriano amplio (31, 75).

Las penicilinas semisintéticas son todas aquellas que -- son producidas, ya sea por incorporación de precursores especificos en el medio de cultivo de los hongos ó por al modificación química de la molécula básica en la penicilina G ó -- del ácido G amino penicilánico. Sin embargo, todas la penicilinas poseen el mismo mecanismo de acción y poseen algunas -- características que las difieren particularmente del resto -- de las demás (26, 38, 82).

Las principales penicilinas semisintéticas se pueden -- agrupar de la siguiente manera.

1) Penicilinas resistentes a beta lactamasas:

- | | |
|------------------|-----------------|
| - Oxacilina | - Nafcilina |
| - Cloxacilina | - Meticilina |
| - Flucloxacilina | - Dicloxacilina |

2) Penicilinas de amplio espectro:

- | | |
|--------------|-----------------|
| - Ampicilina | - Bacampicilina |
|--------------|-----------------|

- Carboncílina
- Ticarcílina
- Amoxicílina
- Hetacílina
- Mecilinam

Todas las penicilinas son extremadamente atóxicas, pero es importante señalar que existe la posibilidad de observar una reacción alérgica a cualquiera de ellas, que puede ir -- desde urticaria, diarrea, ó edema generalizado, hasta otros signos que en determinadas circunstancias pueden poner en peligro la vida del paciente, como: choques anafilácticos. Por ello, no está por demás que se lleve a cabo la prueba de sensibilidad cutánea previa a la aplicación del fármaco (65,75, 77).

En general, las penicilinas están indicadas en afecciones neumónicas bacterianas, siendo las más utilizadas las de amplio espectro, debido a que como se mencionó anteriormente la flora bacteriana de las vías respiratorias bajas son en -- un 80% gérmenes Gram negativos (13, 30, 44).

La forma en que las bacterias se hacen resistentes, es mediante la producción de beta lactamasas, enzimas que degradan el núcleo beta lactámico (ver fig. 2.a.3).

Dichas lactamasas pueden ser específicas contra las penicilinas, contra las cefalosporinas ó contra ambas, y pueden transmitirse vía plásmidos (29, 38, 78).

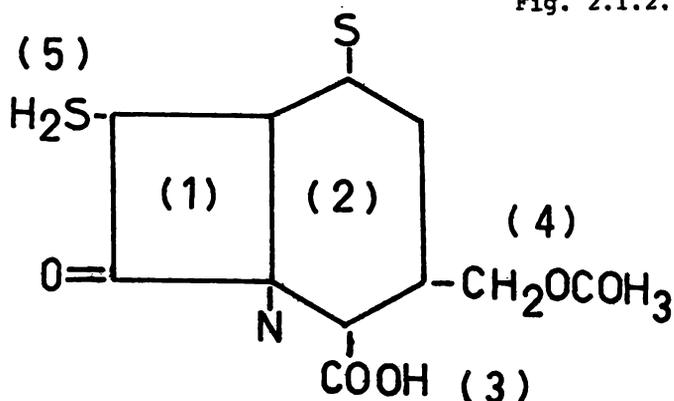
B.- Cefalosporinas.

Las cefalosporinas son un conjunto de antibióticos que se obtienen del hongo Cefalosporium acremonium, entre los líquidos del cultivo de dicho hongo se han aislado tres diferentes tipos de cefalosporinas (84):

- a).- Cefalosporina "P", la cual se considera como un esteroide que actúa únicamente contra microorganismos Gram positivos.
- b).- Cefalosporina "N", también conocida como penicilina "N", la cual es eficaz contra bacterias Gram positivas y negativas, puede ser susceptible de inactivación por parte de penicilinas.
- c).- Cefalosporina "C", muy similar a la C. "N" terapéuticamente es la más importante.

En su estructura química básica también se incluye, al igual que las penicilinas, un anillo betalactámico y un anillo dehidrotiazina, la molécula como tal recibe el nombre de ácido 7-amino cefalosporánico (7, 9).

Fig. 2.1.2.



Estructura básica de las cefalosporinas: 1). Anillo beta lactámico, 1). A.dihidrotiazina, 3). Sitio para la formación de sales, 4). Sitio de acetilación, 5). Sitio de acilación. (mod. de la ref. No. 68).

En la actualidad existen un sin fin de cefalosporinas - con gran variabilidad en su absorción, sin embargo, se puede generalizar que de acuerdo con la vía de administración usada, se absorben eficientemente alcanzando niveles terapéuticos a los 30-60 minutos posteriores a su administración (30, 32, 84).

Las cefalosporinas presentan una mejor distribución que la observada en las penicilinas, sus volúmenes de distribución, en general, son mayores a 1.0 l/kg, cruzan con facilidad la barrera hematoencefálica, se unen a las proteínas - - plasmáticas en porcentajes variables que van de 10-24% - - (23, 25, 65).

A diferencia de las penicilinas, las cefalosporinas se biotransforman en el hígado, por ejemplo, la cefalosporina, la cefaprina, la cefaloglicina y el cefacetil son acetiladas, empero, en general se conoce poco de los mecanismos y - vías de biotransformación de la mayoría de ellas (77, 84).

Todas las cefalosporinas se excretan preferentemente por vía renal; a través de la secreción tubular activa y de filtración renal. La presencia de insuficiencia renal aumenta - la vida media de dichos medicamentos, ejem: la cefalotina, - puede aumentar su tiempo de vida media de 0.5 hrs. a 15 hrs. la cefaloridina aumenta de 1.5 hrs. a 23 hrs., la cefalexina de 1 hora a 20 hrs.

También se excretan por la bilis (cefazolina y cefaman-

dol), pero es poco significativo en términos de depreción -- (25, 32, 79).

La vida media, en minutos para algunas de las cefalosporinas en el perro son: cefaloridina 32.30, cefalotina 42.3, cefamandol 30.0, cefalozina 54 y cefapirina 24.6 (79, 84).

Empero, son igualmente inestables que las penicilinas y deben, por lo tanto, de manipularse con cuidado, evitando su mezcla con otros fármacos; con soluciones, con iones, con agentes oxidantes, con metales pesados, con la luz, con humedad y temperaturas elevadas.

Las cefalosporinas también interfieren con la síntesis de la pared bacteriana, de manera muy similar a las penicilinas, esto es, por inhibición del proceso de transpeptidación (65, 75).

Tienen una actividad tanto contra Gram positivo como contra Gram negativas, además de las bacterias que producen beta lactamasas.

Se considera que las cefalosporinas son menos activas -- que las penicilinas contra Gram positivas que no producen beta lactamasas, pero más activas contra las Gram, positivas -- que si las producen.

Por la similitud químico estructural con las penicilinas es de esperarse que existan beta lactamasas que sean capaces de destruir a las cefalosporinas, empero las cefalosporinas

son menos comunes que las específicas para las penicilinas - (79).

Su uso está indicado en el tratamiento de neumonías agudas por aspiración en infecciones pulmonares crónicas supurativas crónicas, y en general en neumonías bacterianas producidas por Gram negativas (65, 77).

Cuando se habla de su toxicidad se refiere a su nefrotoxicidad por daño tubular. Los animales jóvenes son menos susceptibles a dicha toxicidad porque transportan a las cefalosporinas a través del sistema tubular más deficientemente, -- que los individuos adultos. La toxicidad del medicamento se disminuye al administrarlo conjuntamente con penicilina G, debido a que al competir con los sitios de transporte inhiben la acumulación de cefaloridina en las cels. - tubulares. No se deben administrar conjuntamente con diuréticos como la furosemida y el ácido etacrínico, la clortiazida y la hidroclortiazida, porque se aumenta la nefrotoxicidad - de algunas cefalosporinas (65, 77).

C).- Macrólidos.

Este grupo de antibióticos está integrado por la eritromicina, carbomicina, oleandomicina, tilocina y espiramicina (principalmente).

La estructura química de estos antibióticos está formada por un anillo macrolactona al que se unen uno, dos, ó más

azúcares y aminoazúcares (macrólidos).

Por lo general, en forma pura son compuestos poco solubles en el agua, pero sí en solventes orgánicos. Son más activos en PH alcalino, en menor grado en PH neutro y se inactivan en PH ácido.

La eritromicina fué aislada originalmente del cultivo - Streptomyes erythreus.

Es un compuesto cristalino, blanco, poco soluble en - - agua, pero soluble en compuestos orgánicos. Forma sales de - estolato, etilsuccinato, gluceptato, lactobionato ó estearato (30).

Se absorbe bien por el intestino cuando se administra - por vía oral. (Se presenta en cápsulas con cubierta ácido re - sistente para que no sea inactivada con el PH del estómago). Su difusión es buena y rápida en la mayoría de los tejidos - del cuerpo, pero su disminución es rápida, 4-6 hrs. después de su administración. Cuando se aplica intramuscularmente en dosis de 15 mg/kg, su vida media es de 8-9 hrs. y el prome-- medio máximo de concentración sanguínea es de 0.5 mg/ml.

La concentración máxima del antibiótico 2 horas después de su administración se localiza principalmente en el hígado pulmones y riñones. También difunde rápidamente en cantida-- des terapéuticas al líquido pleural y peritoneal, entre otras.

El mecanismo de acción de los macrólidos es efectuado a

través de la inhibición de la síntesis de proteínas de los microorganismos susceptibles, uniéndose a las subunidades ribosomales 50_S .

Las bacterias Gram positivas acumulan aproximadamente 100 veces más eritromicina que las Gram negativas. La forma no ionizada del antibiótico es mucho más permeable a la pared de los gérmenes, lo que explica la mayor actividad antimicrobiana que se observa aun PH alcalino.

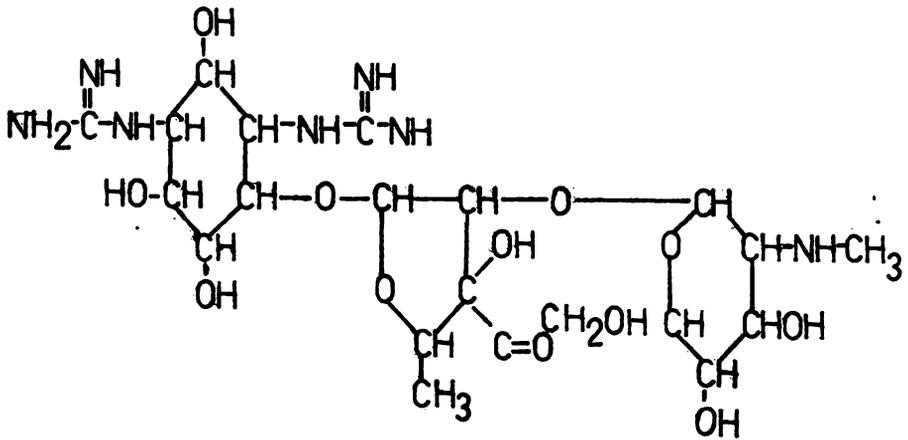
Se considera que es un medicamento bacteriostático en bajas concentraciones y bactericida cuando se usa en altas concentraciones (65).

El espectro sobre el cual actúan los macrólidos, abarca varios microorganismos Gram positivos incluyendo algunos anaerobios y varias bacterias Gram negativas que incluyen algunos Haemophilus y Bordetella, pero no a las enterobacterias (65, 76, 79).

Se considera que su espectro es muy similar al de las penicilinas y se pueden utilizar para el tratamiento de infecciones por microorganismos resistentes a las penicilinas (30).

Su principal indicación (de la eritromicina) es en el tratamiento de bacterias Gram negativas, es una alternativa eficaz a las tetraciclinas en el tratamiento de neumonías atípicas producidas por micoplasmas ó clamidias (13, 64).

Fig. 2.13 Estructura química de la Estreptomina



D).- Aminoglicocidos.

Este grupo de antibióticos tiene varias características en común:

- a).- Su baja absorción en el tracto gastrointestinal.
- b).- Alta toxicidad.
- c).- Su estructura química.

La toxicidad de este grupo de medicamentos es una de las principales limitantes en su uso, por lo que se deberá hacer una evaluación cuidadosa del estado clínico del paciente.

te antes de prescribir alguno de dichos medicamentos.

D.1).- Estreptomina.

Contiene aminoazúcares unidos por enlaces glicosídicos y se le considera como un polícatión por sus propiedades farmacocinéticas (38, 76, 79).

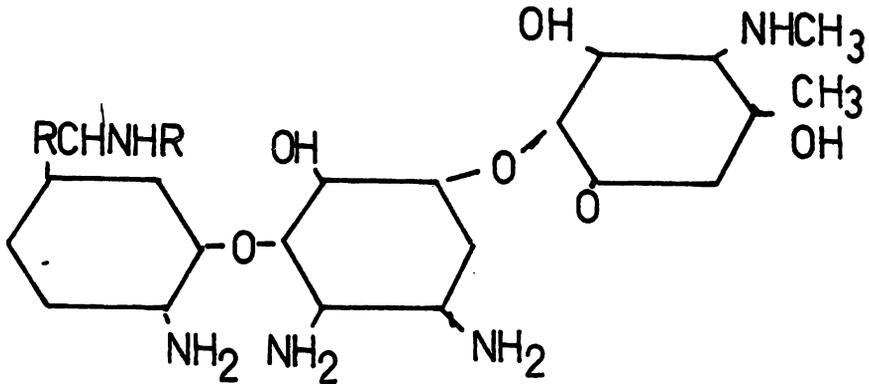
Se absorbe pobremente en el tracto gastrointestinal aunque no se inactiva en el intestino y en cambio si es eliminado casi en su totalidad en las heces. Por vfa intramuscular - su absorción es bastante buena. Por lo que respecta a su distribución, una tercera parte del medicamento circulante se une a las proteínas plasmáticas, su distribución en el tejido pulmonar es pobre (28, 82).

Se ~~excreta~~ excreta por filtración glomerular y aproximadamente un 50% de una dosis administrada parenteralmente se excreta sin sufrir cambios en la orina.

Actúa directamente en los ribosomas, inhibiendo la síntesis de proteínas.

En general, se considera que la estreptomina ataca a gérmenes Gram negativos. Se debe tener en cuenta que es el antibiótico que presenta mayor formación de resistencia bacteriana por mutación (30, 38, 64).

Fig. 2.14 Estructura química de la Gentamicina



D.2).- Gentamicina.

La gentamicina es un medicamento derivado del actinomiceto Micromonospora purpurea (75).

Debido a que es un compuesto de tipo polar, su absorción a nivel del tracto gastrointestinal es muy pobre, por lo cual deberá administrarse parenteralmente. La vida media de dicho medicamento es aproximadamente de 2 horas, aunque pueden persistir concentraciones eficaces hasta por 8 horas. Se une en un bajo porcentaje a las proteínas plasmáticas. Se excreta en la orina a través de filtración glomerular

65, 70). Se recomienda su uso para el tratamiento de infecciones en el tracto respiratorio, administrándolo por vía subcutánea ó intramuscular a razón de 4 mg/kg cada 12 horas durante el primer día y posteriormente cada 24 horas (55, - 82).

Su mecanismo de acción es virtualmente el mismo que el del resto de los aminoglicósidos: inhibe la síntesis de proteínas a nivel de la fracción 30S de los ribosomas (25, 28, 76).

La resistencia bacteriana, ocurre a través de mecanismos análogos de resistencia a la estreptomycin, pudiendo presentarse resistencia cruzada a los demás aminoglicósidos (70, 75, 79, 82).

D.3).- Kanamicina.

Es un antibiótico derivado del Streptomyces kanamicetus, es muy eficaz contra bacterias gram negativas, aunque actúa contra algunas gram positivas. Es un medicamento que se presenta en forma de sulfato. Se absorbe mal por el tracto intestinal, por lo que se administra intramuscularmente, no se une a las proteínas plasmáticas, por lo que se distribuye fácilmente a todos los tejidos y líquidos del organismo, incluso en secreciones bronquiales y fluidos pleurales (75,77,82).

D.4).- Neomicina.

También pertenece al grupo de los aminoglicósidos, se -

obtiene del hongo Streptomices fradiae. La neomicina es un complejo de tres grupos; A, B y C. La presentación comercial terapéutica es la neomicina B, se considera que es una sustancia polibásica, hidrosoluble y termo estable, que forma sales fácilmente. La sal sulfato es muy estable cuando es de seca da ó bien, en solución, siendo más activa en un PH alcali no (30, 32, 38).

Se absorbe muy poco por vía oral, por la vía intramuscular se absorbe rápidamente, con amplia distribución por todos los tejidos y líquidos orgánicos. Se excreta rápidamente en la orina. Posee el inconveniente de ser uno de los más tóxicos, junto con la gentamicina (23, 28, 65).

En general, los efectos tóxicos secundarios del grupo de aminoglicocidos se clasifican en cinco tipos:

- a).- Bloqueo neuromuscular, es un fenómeno que ocurre cuando se administran en dosis suficientes por vía endovenosa, bloquear la unión mioneuronal en forma similar al curare, los anestésicos generales como el éter y pentobarbital parecen potencializar este efecto.
- b).- Depresión cardiovascular cuando se administran en dosis elevadas y rápidamente.
- c).- Daño renal, dependiendo del nivel de dosificación y del tiempo durante el cual se administre, pue--

den llegar a producir necrosis tubulares severas.

d).- Lesión vestibular, cuando se administran por perfo
dos prolongados puede destruir el aparato vestibular, manifestándose con ataxia, nistagmo, incapaci
dad para ponerse de pie etc.

e).- Daño acústico por lesión directa en el núcleo co--
clear ventral del 8°. par craneal (28, 30, 38, 60,
64).

E).- Cloranfenicol.

Es un antibiótico producido por el Streptomices vene--
zuelae, químicamente se le conoce como..... D-Treo-(dinitro
fenil)-2-dicloro acetamido 1, 3 propanediol, contiene una mo
lécula de nitrobenzeno y es un derivado del ácido dicloracé-
tico (79).

Es muy estable, soporta PH variable entre 2 a 9, tam--
bién es resistente a la ebullición en agua. Es soluble en -
agua.

Se ha observado que soluciones acuosas saturadas se pue
den mantener en refrigeración por meses sin que se descompon
gan (30, 45, 64).

Se absorbe rápidamente por la vfa oral en perros, produ
ciendo buena concentración plasmática en 30 minutos y alcan
za un máximo en 2 horas (30). Se une en un 60% a las protef-
nas plasmáticas. El cloranfenicol se inactiva por el hígado

por conjugación glucurónica. Se excreta por filtración glomerular, en la orina se pueden encontrar concentraciones de -- hasta 20 veces mayores que las del plasma (79). La vida media es de 5 horas en gatos (30).

Inhibe la síntesis proteica a nivel de los ribosomas -- bloqueando la incorporación de aminoácidos en las codenas -- peptídicas de las proteínas en proceso de polimerización -- (44, 45, 79).

Es un antibiótico de amplio espectro, con actividad -- principalmente bacteriostática, pudiendo ser en determinado momento, dependiendo de la dosis y del microorganismo, bactericida (30, 65, 75).

Su uso, en la terapia de las infecciones neumónicas se indica en afecciones ocasionadas por bacterias gram negativas.

En medicina veterinaria se han observado pocos efectos tóxicos, debido a que la mayoría de los tratamientos son cortos y no permiten el desarrollo de discrasias sanguíneas -- (trombocitopenia, anemia aplástica, leucopenia etc.), como -- las que se observan en el hombre (30, 79, 82).

F).- Tetraciclinas.

Este grupo de antibióticos es producido por diferentes cepas de microorganismos del género estreptomices (65).

Las tetraciclinas se caracterizan por tener estructura molecular común denominado hidronaftaceno, con peculiaridades anfotéricas. Se han obtenido mediante cultivos directos o -- bien en forma semisintética (65, 82).

Los principales medicamentos del grupo, son los siguientes:

- | | |
|--------------------|-----------------------|
| - Clortetraciclina | - Dimetiltetraciclina |
| - Oxitetraciclina | - Rólitetraciclina |
| - Tetraciclina | - Doxicilina |
| - Metacilina | - Minociclina |

Las tetraciclinas son derivadas del anillo policiclinonáftacenocarboxamida, son polvos alcalinos que se disuelven poco en PH ácido y en PH alcalino y a temperatura alta, su estabilidad disminuye paulatinamente (32, 38, 64, 75).

Se absorben bien en todos los niveles del tracto gastrointestinal, el estómago posee mayor capacidad para asimilar estos antibióticos. El promedio de absorción, posterior a -- una dosis administrada oralmente, varía desde un 30% (cloxfetraciclina), hasta un 95% (doxiciclina), pasando por un rango medio superior de 70 a 80% (oxitetraciclina) (82).

La absorción se ve disminuida por la presencia de leche o sus subproductos en el tracto gastrointestinal, así como -- otros agentes quelantes como: Fe, Ca, Mg y Al. La demeclociclina es la que se absorbe mejor, mientras que la metacilina es la que peor absorción tiene.

Se unen en grado variable a las protefnas plasmáticas; en orden decreciente se pueden listar de la siguiente manera:

Metacilina 80%, clortetraciclina 40-50%, Dicloxacilina y Tetraciclina 25-30% y Oxitetraciclina 20-25% (23, 29, 78).

Las tetraciclinas se distribuyen rápidamente en la mayoría de los tejidos, incluso en articulaciones y fluidos pleurales, se concentran en gran cantidad en hfgado y riñones. - Son excretadas en la bilis, donde su concentración puede ser de hasta cuatro veces más que en el plasma. Al excretarse en la bilis, son nuevamente reabsorvidas por el intestino, y -- una pequeña parte (10-20%), es eliminado en el excremento o se excretan en un 80-90% por medio de filtración glomerular (44, 45, 79). El tiempo de vida media abarca un rango variado que va de 6-9 horas. En general y puede ser hasta de 20 - horas en el caso particular de la dicloxacilina y minocyclina (65).

Existen varios postulados con respecto de su farmacodinámica.

- 1).- Por quelación activa de cationes.
- 2).- Por inhibición de sistemas enzimáticos bacterianos.
- 3).- Inhibiendo la síntesis de proteínas, uniéndose específicamente a los ribosomas, bloqueando así la transferencia de aminoácidos del RNA-T hacia el sitio receptor en el complejo RNA-M ribosomal 30S, -

evitando así la unión de aminoácidos a la cadena peptídica - en crecimiento (14, 65, 82).

Este grupo de antibióticos juega un papel importante en el tratamiento de infecciones respiratorias, particularmente en el manejo de casos de bronquitis crónica producida por -- bacterias gram negativas aun que su actividad es de amplio - espectro. Su actividad es principalmente bacteriostática, y se ha observado que dependiendo del nivel de dosificación -- puede ser bactericida por lo general, las tetraciclinas mane- jadas a dosis convencionales, tanto oral como parenteralmen- te, han mostrado ser adecuadamente tolerables en medicina ve- terinaria, más sin embargo, es posible que se lleguen a de- tectar ciertas alteraciones concomitantes al uso inadecuado de las mismas.

Particularmente en gatos, se han observado algunos trans- tornos digestivos, tales como diarrea, cólico, emesis y anore- xia, posiblemente como consecuencia de una irritación gastro- intestinal directa exacerbada ó a alteraciones de la flora in- testinal (13, 14, 44, 79).

El manchado de los dientes en los animales recién naci- dos, puede ocurrir si se implementa una terapia inadecuada - durante el primer mes de vida ó en su defecto, durante el úl- timo tercio de gestación en una hembra.

Por consideración elemental a la vía principal de elimi- nación, han de evitarse dosis excesivas ó inadecuadas en pa- cientes con falla renal y hepática (79, 82).

CAPITULO 2.1

ANTIMICOTICOS

Las micosis pulmonares son producidas por hóngos patógenos ó por los llamados oportunistas, que actúan cuando hay enfermedades que inducen estados inmunodepresivos, tales como: cancer, tuberculosis, diabetes ó durante tratamientos -- prolongados con antimicrobianos, corticosteroides, etc. Dichos microorganismos pueden proliferar en cavidades pulmonares patológicas como quistes, cavernas residuales y bronquiectasis, los más frecuentes son causantes de aspergilosis y candidiasis (17, 73, 76).

En cuanto a las micosis primarias pulmonares, las más frecuentes son: blastomycosis, coccidiomycosis, cryptococosis e histoplasmosis (13, 28, 31, 73, 76).

AMFOTERICINA B

Se obtiene a partir del Streptomyces nodosus, el cual produce 2 tipos de amfotericinas, la "A" y la "B", siendo ésta última la de uso terapéutico (31). Pertenece al grupo de polienos, es un medicamento insoluble en agua, inestable a 37°C, su Ph óptimo es de 6-7.5, en ph ácido disminuye su eficacia (16, 27). Se absorbe probablemente en el tracto gastrointestinal, cuando se administran parenteralmente se prefiere la vía intravenosa por medio de la cual se obtienen nive-

les terapéuticos sanguíneos que perduran durante 24 horas. -
Se elimina muy lentamente por medio de la orina.

Se ha observado que su vida media puede ser hasta de 15 días (16).

Al suprimir la medicación diaria, se le encuentra en la orina en cantidades muy pequeñas durante semanas (31).

Se une de manera irreversible a los esteroides de las -- membranas celulares micóticas, causando un aumento en la permeabilidad celular, lo que trae como consecuencia la pérdida de pequeñas moléculas tales como nucleótidos, aminoácidos y azúcares, así como iones, principalmente de potasio. También inducen una acidificación intracelular y altera la actividad glucolítica fungal, la suma de todas estas acciones producen un efecto fungicida (47, 67). Presumiblemente acontecen serios efectos tóxicos en las células del huésped, sin embargo, la base de dicha toxicidad no está del todo esclarecida, por que el fármaco posee una gran afinidad por el ergosterol de las membranas celulares fungales, comparada con el colesterol que conforma la principal fracción en las células de mamíferos (9, 47, 67).

Se recomienda en el tratamiento de micosis pulmonares sistémicas, posee amplio espectro de actividad, en orden decreciente de susceptibilidad, afecta a los siguientes microorganismos:

Blastomices, Histoplasma, Cryptococcus, Coccidioides y Esporotricum (35).

Efectos tóxicos: Ocasiona una severa nefrotoxicidad con su uso durante períodos prolongados, causa una disminución - marcada del flujo sanguíneo intrarenal debido a una vasoconstricción arteriolar con una consecuente disminución del promedio de filtración glomerular, con daño en la función tubular distal y con una retención progresiva de nitrógeno sanguíneo (16, 67).

Cuando se administra durante períodos prolongados, es necesario, un monitoreo continuo del nitrógeno uréico sanguíneo (NUS) y de creatinina para evitar serios daños en la función renal. El criterio para interrumpir la terapia varía, - se recomienda hacerlo cuando se encuentren valores, en un estudio de química sanguínea, de 50-60 mg/dl de NUS y 3 mg/dl de creatinina (67).

Se ha comprobado que el manitol tiene efectos de vasodilatación renal, lo que ejerce una influencia favorable sobre los efectos nefrotóxicos ocasionados por la amfotericina B - (10, 67).

5 - FLUOROCÍTICINA

Es un derivado fluorirado de las pirimidinas, dicho antimicótico conjuntamente con la amfotericina B y el Ketoconazol, son los más recomendados en el tratamiento de las mico-

sis pulmonares sistémicas en el perro (27). Se le considera un agente antifungal sintético con un rango de actividad -- restringida, pero con una toxicidad muy baja, dicha actividad antimicótica es útil contra: Criptococcus, Cándida, Toru
loplis y Esporatricum, principalmente (16, 31).

Se absorbe rápidamente por el tracto entérico, difun---
diéndose hacia todos los tejidos, incluyendo bronquios y se-
creciones bronquiales (16). La vida media de éste medicamen-
to en el humano es de 3-4 horas aproximadamente cerca del --
90% del compuesto se excreta sin cambios metabólicos en la -
orina (16).

Una vez dentro de la célula micótica la 5-fluorocytosi-
na se convierte, por medio de la cytocinodeaminasa, en 5-flu-
orouracitoribosa-monofosfato, es el cual es el compuesto mi-
cotóxico, debido a que es incorporado en la cadena de ARN --
fungal, alterando así su replicación (16, 31). Se ha observa-
do que presenta una marcada actividad aditiva cuando se admi-
nistra conjuntamente con amfotericina B (16, 67).

KETOCONASOL

Es un medicamento de acción muy eficaz en contra de - -
Histoplasma, Coccidiodes y Blastomices, con una acción mode-
rada sobre Criptococcus y Aspergillus. Se usa en el tratamien-
to de infecciones micóticas sistémicas. Es soluble en agua,
y se absorbe bien en el tracto gastrointestinal, su absorción

se disminuye por la presencia de materiales ácidos en el lumen intestinal, por lo que se administra conjuntamente con alimentos (21).

Los efectos tóxicos que se presentan son pocos y de menor severidad que los asociados con el uso de amfotericina B, los efectos adversos son: anorexia, vómito, hepatomegalia, incremento sérico de alanin-aminotransferasa (TGP) y de fosfatasa alcalina (FAS), es también embriotóxica y teratogénica (21, 47, 67). Los cambios hepáticos son reversibles, así como el aumento de los niveles de enzimas séricas, en cuanto se descontinúa su administración.

La dosis de Ketoconazol en perros, es de 10-30 mg/kg cada 24 horas, divididos en 1 ó 3 tomas al día (21, 47, 67). La dosis recomendada para gatos es de 15-20 mg/kg (47, 67).

El Ketoconazol interfiere con la síntesis de la membrana celular micótica y produce también daño directo sobre la estructura de la misma.

El tratamiento de la coccidioidomicosis pulmonar en el perro, requiere de un período de medicación de 6-8 meses, para el tratamiento de histoplasmosis se recomienda su administración por un período de 60 días, en pacientes con infecciones severas se recomienda administrar amfotericina B seguida de la aplicación de Ketoconazol (1, 21, 47, 67).

CAPITULO 2.2

ANTIPARASITARIOS

Las afecciones parasitarias del aparato respiratorio producidas por la migración larvaria (con ciclo entero-hepato-cardio pulmonar) ó por el establecimiento permanente de éstos en los tejidos del tracto respiratorio, son tratados en su mayoría eficazmente con la administración de bencimidazoles, imidazotiazoles, con sulfas y trimetropin en el caso de protozoarios como Toxoplasma gondii. Por lo tanto a continuación se describen únicamente dichos fármacos (9, 13, 28, 40, 63).

BENCIMIDAZOLES

Los bencimidazoles se dieron a conocer como antiparasitarios en la década de los sesenta, con el advenimiento del tiabenidazol (TBZ). Son un grupo de medicamentos sintetizados a partir del banamidazol, el cual es un compuesto heterocíclico formado por nitrógeno, carbono e hidrógeno, ó bien se ha obtenido por substitución de radicales químicos en el compuesto bencimidazol carbamato, el cual es, a su vez, derivado del primero.

Actualmente se han sintetizado numerosos compuestos derivados los cuales presentan intensa actividad biológica, y cuya variedad incluye efectos antifungales, antihelmínticos, antineoplásicos, cardiotónicos y analgésicos, entre otros -- (33, 34, 52).

TIABENDAZOL

Es un compuesto estable, en forma de polvo blanco, cristalino, insaboro e inodoro. Es soluble en agua sólo en un -- 3.84% a un pH de 2.2, ligeramente soluble en alcoholes, esteres e hidrocarburos clorinados. También es un agente quelante que forma complejos estables con gran número de metales (31, 34).

El tiabendazol (TBZ) se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal, cuando se administra por vía oral, y se distribuye a través de la mayoría de los tejidos, alcanzando concentraciones plasmáticas una hora después de habersele administrado per OS. Los mayores niveles sanguíneos se encuentran de cuatro a siete horas después de su administración -- (33, 34).

Se metaboliza a 5. hidroxitiabendazol, compuesto que es conjugado en forma de glucurónido ó de sulfato para su excreción, de tal manera que menos del 1% de la dosis inicial se excreta como TBZ. La excreción es casi completa al cabo de - 48 horas, recuperándose 5% de la dosis en heces y 90% en la

orina. Se recobra el total de la dosis en tres días, sin detectarse ningún efecto residual (52, 68).

El TBZ actúa mediante la inhibición de la enzima fumarato-reductasa de los parásitos, enzima vital en el metabolismo, a través de la cual se efectúan los procesos de fermentación y obtención de energía. Los hospedadores mamíferos no se ven afectados, debido a que los fenómenos de fermentación y metabolismo anaerobio les son ajenos. Se piensa que la absorción del TBZ, por parte de los parásitos, se lleva a cabo a través de la barrera lipídica de la cutícula del microorganismo, por difusión pasiva. Sus efectos son larvicidas y ovicidas (28, 31).

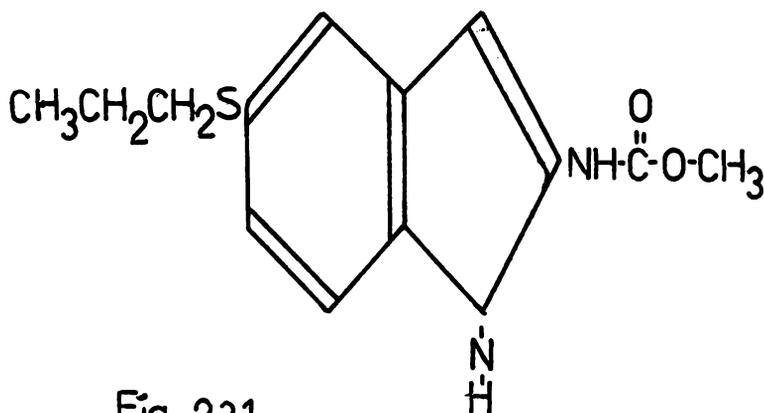
Está indicado en el tratamiento de traqueitis ocasionada por Filaroides osleri a una dosis de 35 mg/kg cada 2 horas durante 2 días, seguido de 70 mg. 42 horas durante 21 días. En el tratamiento de la bronquitis, ocasionada por el mismo parásito, se usa a una dosis de 32 - 140 mg/kg durante 21 ó 23 días (31, 63).

Se ha recomendado que el TBZ causa vómito en perros a dosis de 200 mg/kg acompañado de inanición y leucopenia. Rara vez se observan efectos colaterales, y consisten principalmente en anorexia, vómito, mareo, anemia normocítica, diarrea, molestias epigástricas y prurito (13, 28, 39).

FEBENDAZOL

Su nombre químico es metil-5-(feniltio)-2-bencimida - -

zolicarbamato, su fórmula estructural es la siguiente:



Es un polvo blanco y cristalino, insoluble ó sólo ligeramente soluble en agua.

Se administra por vía oral, se absorbe en pequeña cantidad en el intestino, alcanza niveles plasmáticos en dos a -- cuatro horas postadministración (33, 52).

Se excreta por la orina y por las heces. Pequeñas cantidades continúan siendo excretadas hasta ocho días después de haber administrado una dosis única (33).

El febendazol inhibe la absorción de glucosa por el parásito, la glucosa difunde pasiva y activamente del fluido, intestinal a través de la pared intestinal del parásito. Al impedirse dicha absorción, se estimula la utilización de glucógeno por parte del parásito. Finalmente éstas reservas se --

agotan, y el organismo así dañado es incapaz de producir ATP. El nivel de glucosa en el mamífero no se ve afectado, aún -- cuando se utilicen dosis elevadas (34, 83).

Su uso está indicado en el tratamiento de neumonías causadas por Paragonimas Kellicotti y Westermani en perros, a -- una dosis de 50 mg/kg cada 24 horas durante 8 días ó bién 100 mg/kg durante 3 días (63).

No se presentan signos de toxicidad . Sin embargo, los - perros sometidos a dosis masivas pueden presentar signos di-- gestivos como vómito, anorexia y diarrea (13, 28).

ALBENDAZOL

Su nombre químico del albendazol es metil-5-tiopropil-1H-bencimidazol-2-.....carbamato, su fórmula estructural es:

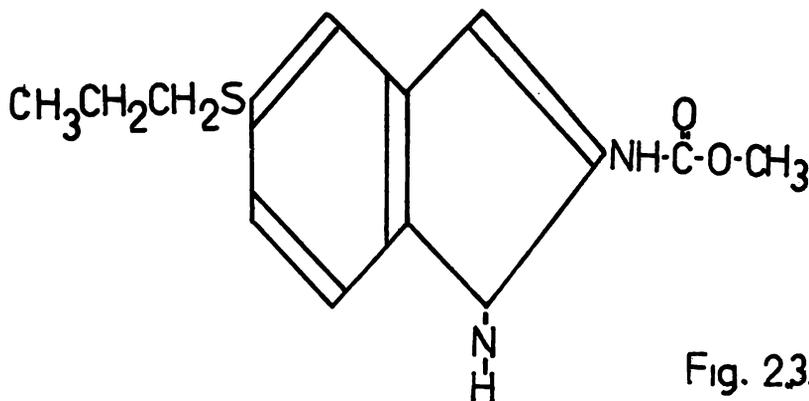


Fig. 23.2

Es un polvo blanco ó amarillento, es insoluble en agua, soluble en soluciones de ácidos ó bases fuertes (1, 33, 63).

Se administra por vía oral, se excreta por vía urinaria y fecal. Alcanza niveles plasmáticos bajos al compararse con la dosis administrada: se piensa que la vida media del compuesto es de diez horas aproximadamente (13, 52).

Actúa mediante la inhibición de la utilización de glucosa del parásito.

Se usa en el tratamiento de bronquitis ocasionada por Capillaria aerophila, y Filaroides osteri a dosis de 9.5mg/kg durante 55 días. Los signos clínicos de la enfermedad desaparecen en un mes, pero es necesario continuar la terapia para eliminar completamente los nódulos pulmonares y traqueales remanentes. También es eficaz contra Paragonimus kellicottii (tremátodo) que habita en quistes pulmonares (en gatos - 100 mg/kg cada 24 horas durante 21 días). En general, puede decirse que el albendazol no es tóxico en los perros y gatos cuando se administra a dosis terapéuticas (28, 63). La dosis letal 50% (LD50) en animales de laboratorio es de 2.4 gr/kg. Se reporta un incremento en la cuenta linfocitaria u descenso en el número de neutrófilos de los perros sometidos a tratamiento contra filariosis pulmonar (28, 34).

LEVAMIZOL

Es el levoisomero del dl-tetramisol (tetramisol, INN ó tetramisole, ripercol). La parte activa de la mezcla racémica del dl-tetramisol es el L-isómero que se conoce como leva

misol. Tiene dos sales: clorhidrato y fosfato; la clorhidrato es de administración oral y parenteral por ser muy soluble. La sal fosfato es únicamente para uso parenteral (13, 28). El levamisol interfiere con los procesos energéticos del parásito por lo tanto le produce una parálisis (33, 52).

Se absorbe rápidamente por la vía oral y se excreta en un 40%, en la orina en un período de 12 horas. Un 41% se elimina en las heces en un período de ocho días (31).

Este medicamento es eficaz contra nemátodos entéricos y pulmonares y posee la ventaja de administrarse por vía subcutánea (31, 34).

Se usa en el tratamiento de bronquitis por Capillaria aerophila y Crenosoma vulpis a dosis de 9 mg cada 24 horas durante 14 días, en neumonías por Aelurostrongylus abstrusus a dosis de 25 mg cada 48 horas (5 administraciones) y Filaroides milksi y F. hirthi (13, 28, 63, 84).

Como efectos secundarios se observan vómito y ligera acción muscarínica como vasodilatación hipotensión, broncoconstricción, aumento de la secreción salival y bronquial, bradicardia. En gatos no se usa el levamisol, sin embargo, existen reportes que indican que se les puede utilizar aún con los efectos colaterales (31, 52).

Recientemente se ha observado que el levamisol estimula al sistema inmune del hombre y los animales, por lo que se -

se usa para ayudar a restaurar la actividad de los mecanismos inmunocelulares, conjuntamente con la administración de vitamina "A" (31, 52, 83).

SULFONAMIDAS

El núcleo de estos quimioterapéuticos es la O-amida del ácido sulfanflico. También llamado P-amino benzeno sulfonamida, son compuestos blancos, cristalinos, son bases difíciles de disolver, aunque su solubilidad aumenta cuando el pH aumenta, sus metabolitos acetilados son menos solubles (33,34,68).

Las sulfas se pueden clasificar en cuatro grupos con base en la rapidez de su excreción y absorción (34, 52, 60):

- 1.- Sulfas de absorción y excreción rápida.
- 2.- Sulfas de absorción rápida y excreción lenta.
- 3.- Sulfas no absorbibles por el tracto digestivo.
- 4.- Sulfas para usos terapéuticos especiales.

Los medicamentos utilizados en la terapia antiparasitaria de afecciones neumónicas, pertenecen principalmente al primer grupo (63).

Sulfametoxazol, sulfamerazina, sulfametazina, y sulfadiazina.

Las sulfas se distribuyen en todos los tejidos con rapidez, atraviesan con cierta facilidad las barreras placentales y hemato encefálica. Se adsorben a la superficie de las

proteínas de la sangre, especialmente a la albúmina de un -- 60%-70% la sulfapiridina, sulfamerazina, sulfatiazol y sulfa metazina, y en un 90% el sulfisoxazol y sulfadimetoxina (52, 63).

Se metabolizan fundamentalmente en el hígado por medio de acetilación y oxidación. Se considera que la acetilación es una desventaja porque se inactiva a la sulfa y porque es menos soluble.

El riñón es la principal vía de excreción (aunque también se excretan por la bilis y las secreciones intestinales) por el proceso de filtración glomerular. (28, 33, 83).

Su uso está indicado en el tratamiento de neumonías producidas por protozoarios como Pneumocysti carinii y Toxoplasma gondii (13, 28, 34, 68, 84).

Dosis excesivas de sulfanamidas sodicas ó administradas rápidamente pueden producir un estado de toxicidad aguda de inmediato, en el perro se han observado síntomas de dicha toxicidad a dosis de 1 gr/kg de peso, tales como: ptialismo, - vómito, diarrea, hiperpnea, excitación nerviosa, debilidad -- muscular, ataxia, midriasis y rigidez espástica de las extremidades (31, 33).

En gatos la sulfanilamida puede producir un estado similar al de anestesia con espasticidad de las extremidades y - disnea.

En la toxicidad crónica se presentan daños nefrotóxicos, depleción del tejido hematopoyético, efectos antitiroideos -- (por que interfiere con la absorción de yodo), entre otras -- (31, 34, 52, 63).

TRIMETOPRIM

Es un medicamento derivado de la 2, 4-diamino-pirimidina, posee capacidad bacteriostática contra gérmenes gram positivos y gram negativos, además de ser eficaz contra algunos protozoarios (34, 52).

Se absorbe rápidamente cuando se le administra por vía oral ó parenteral, la vida media biológica en el perro es de 4 horas. Casi la mitad de una dosis se une a las proteínas plasmáticas y el fármaco libre se inactiva rápidamente por conjugación. El riñón excreta al trimetoprim por filtración glomerular, la velocidad de excreción es proporcional a la acidez de la orina; a mayor acidez mayor excreción (31, 52).

Su mecanismo de acción lo ejerce al inhibir a la enzima dihidrofolatoreductasa que interviene en la formación del ácido folínico, evitando así la formación de metabolitos esenciales para los microorganismos afectados por su actividad. El trimetoprim inhibe a la enzima de hidrofolatoreductasa de todas las células vivas, pero tiene la ventaja de inhibir a la enzima de bacterias y algunos protozoarios a concentraciones miles de veces menor que la necesaria para afectar

a células de animales domésticos y el hombre (31, 33, 34).

Se combina con el sulfametoxazol y la sulfadiazina para formar una mezcla sinérgica, dicha combinación es de aplicación especial en el tratamiento de enfermedades respiratorias (y urinarias), como neumonías por Toxoplasma gondii y Pneumocysti carinii (13, 31, 39, 84).

CAPITULO 3.

BRONCODILATADORES

INTRODUCCION

La tos, el estornudo, la broncoconstricción y el edema de la mucosa respiratoria, son respuestas fisiológicas normales ante la irritación traqueobronquial (28, 53, 56, 71, 81). Desafortunadamente, estas pueden ocurrir con demasiada frecuencia ó ser muy severas, y en la mayoría de los casos ser nocivas para la salud del paciente. Es por ello, que en estos casos es importante el control de las respuestas fisiológicas.

Las vías aéreas bajas, tales como: bronquios y bronquiolos, poseen musculatura lisa en sus paredes, lo que hace posible que un diámetro pueda ser alterado por una gran variedad de irritantes mecánicos, ó a través de mediadores de la inflamación (histamina, bradicininas, calicreina, serotonina, prostaglandinas y SRS-A ó activadores lentos de sustancias - anafilácticas), dicho diámetro también es alterado por la inhalación de químicos volátiles, por la colonización de microorganismos sobre la mucosa respiratoria o a través de la estimulación nerviosa del sistema nervioso parasimpático (14, 16, 28, 71, 83). Además de estos factores, el diámetro bronquial cambia pasivamente con el volumen pulmonar, debido a que los bronquios y bronquiolos intrapulmonares están rodea-

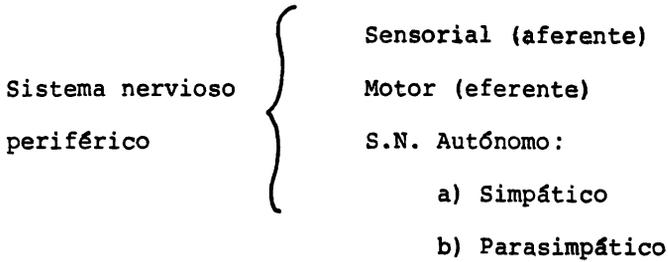
dos por alveolos y séptos, de los cuales proviene una tracción radial sobre éstas vías respiratorias (4, 28, 81).

El soporte cartilaginoso de los bronquios, evita su colapso total, pero los bronquiolos se comprimen completamente con la disminución del volúmen pulmonar producido durante la expiración. Asimismo, cuando hayan aumento del tono de la musculatura (broncoconstricción), ó cuando hay una disminución del mecanismo elástico, en animales muy viejos ó en individuos con neumopatías crónicas, se produce una alteración en la ventilación con una consecuente hipoxemia y un aumento en la resistencia al paso del aire, que dificulta la respiración (disnea), a su vez esto propicia un estado de hipercapnia y alteración de la hematosis (13, 16, 68).

FISIOLOGIA DE LA BRONCOCONSTRICION

Con la finalidad de facilitar la comprensión de los principios de acción de los diferentes medicamentos, es necesario tener una idea clara y bien organizada del funcionamiento del sistema nervioso central (S.N.C.) y periférico, debido a que hay un sinfin de mediadores químicos que actúan alterando dichos sistemas. La organización básica del S.N.C. es la siguiente (31, 33):

Sistema nervioso	}	Cerebro
Central		medula espinal



SISTEMA NERVIOSO AUTONOMO

Es el sistema involuntario, que tiene un mecanismo de control inconsciente sobre el organismo, por lo que es llamado también sistema de control de las funciones vegetativas, este se divide en 2 partes: a).- S.N. Simpático y b).- S.N. parasimpático. Ambos sistemas mantienen un antagonismo fisiológico en sus efectos sobre la musculatura lisa bronquial.

En el sistema nervioso parasimpático (S.N.P.), las fibras nerviosas emergen de las porciones craneales y sacras de la médula espinal, cada fibra está integrada por 2 neuronas, una preganglionar y otra postganglionar, siendo ésta última la encargada de establecer contacto directo con el órgano blanco (ver la figura 3.1).

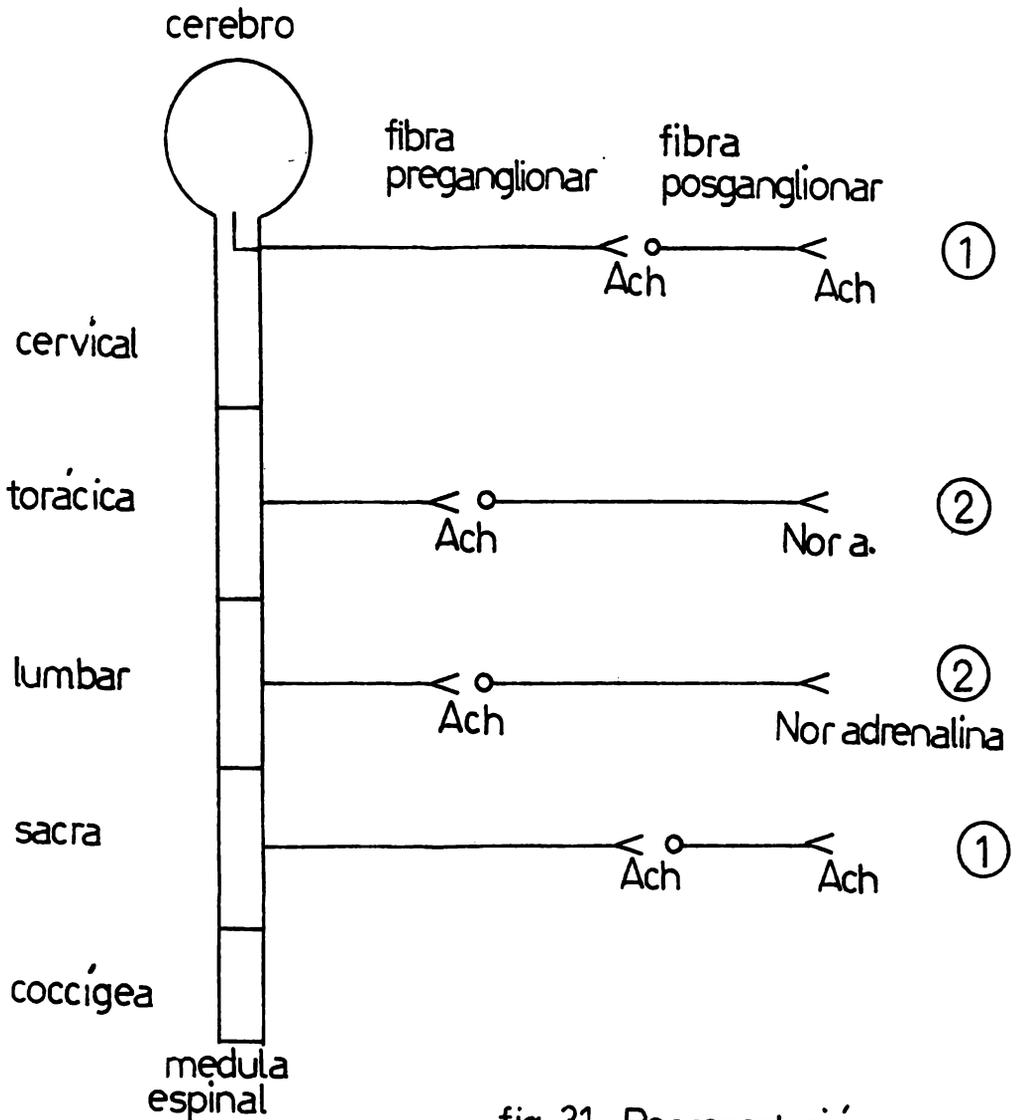


fig. 31 Representación esquemática del sistema nervioso central (S. N.C.), ① S.N.C. parasimpático, ② S.N.C. simpático.

Los impulsos nerviosos son conducidos a manera de mensajes eléctricos y químicos, la transmisión química ocurre en la sinápsis a través de la acetil colina (Ach). Las terminaciones de las fibras nerviosas contienen vesículas que almacenan Ach, el impulso nervioso que llega hasta ésta parte de la fibra, activa a la Ach que a su vez conduce el impulso hacia los receptores de la membrana postsináptica. En las terminaciones del nervio motor somático se altera la permeabilidad de la membrana (entran iones de sodio y salen iones de potasio de la célula) y se despolariza. La Ach es inactivada por acción de la enzima colinesterasa, la cual la hidrolisa en acetato y colina (14, 22, 28, 31, 68, 83).

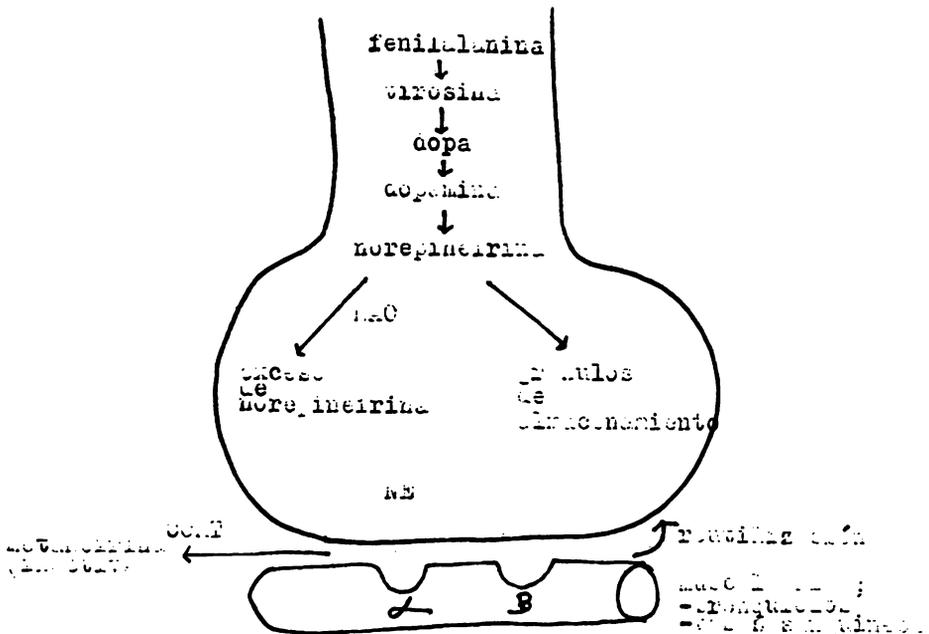
Un evento similar ocurre en la sinapsis del S.N. simpático y parasimpático. La Ach es el neuro transmisor de las terminaciones nerviosas motoras de todas las sinapsis autonómicas, excepto, los sitios efectores del S.N. simpático (22, 31, 83).

La atropina, de estructura química muy parecida a la Ach, puede bloquear la transmisión de los impulsos parasimpáticos al ocupar el sitio receptor en la membrana postsináptica (14, 22, 83).

En el sistema nervioso simpático (S.N.S.) las ramas nerviosas emergen de las porciones torácicas y lumbares de la médula espinal, tienen una fibra preganglionar corta y una

fibra postganglionar larga, posee a la Ach como neurotransmi-
 sor en las sinapsis preganglionares y a la norepinefrina co-
 mo nervio transmisor en los sitios efectores. Las encimas --
 catecol-o-metiltransferasa (COMT) y mono amino oxidasa (MAO),
 son las responsables de terminar el impulso nervioso al inac-
 tivar el neurotransmisor a niveles postganglionar como se ob-
 serva en la figura No. 3.2

Fig-33 Terminación de una fibra nerviosa
 postganglionar simpaticomimética



COMT: catecolmetiltransferasa.
 MAO: Monoamino oxidasa.
 NE: Norepinefrina

TEORIA DE RECEPTORES

En 1948 Alquist distinguió dos tipos de receptores sim páticos, los alfa y los beta, teniendo como base las diferen tes respuestas de dichos receptores ante la estimulación de fenilefrina, neropinefrina, epinefrina e isoproterenol.

Los receptores alfa generalmente inducen respuestas de excitación (constricción y aumento de la actividad basal) con excepción a nivel del intestino donde produce inhibición y - por lo tanto relajación de su musculatura lisa (31, 33, 68).

Los receptores beta producen una respuesta de relajación con excepción de los receptores localizados a nivel del cora zón, donde se produce estimulación cronotrópica e inotrópica positiva. De esto se deriva que algunos sitios se consideren receptores alfa como por ejemplo: vasos sanguíneos periféri- cos, entre otros, y que algunos sean designados como recepto res B, ejem: musculatura lisa bronquial (13, 31, 33, 68).

La actividad de los fármacos simpaticomiméticos se en- cuentra bien delimitada dentro de un rango. La fenilefrina - es uno de los estimulantes alfa más potentes y puros, y el - isoproterenol de los estimulantes beta (31, 52).

Los receptores beta pueden ser a su vez de dos tipos:

- a).- Beta 1: Que se localizan en el corazón los - -
cuales constituyen la excepción de la regla gene
ral de que los receptores beta causan relajación,

debido a que en el corazón producen aumento en la actividad cronotrópica e inotrópica.

b).- Beta 2: Se localizan en el músculo liso bronquial, en el lecho vascular y en el útero. Inducen una relajación de la musculatura bronquial (31, 53, 68, 83).

Fig. No. 3.3, Algunas propiedades de la estimulación de Adrenoreceptores alfa y beta.

Tejido ó proceso metabólico	Efectos alfa	Efectos beta
Músculo liso - bronquios y útero - tracto alimentario	Contracción Disminución de la moti- lidad y tono contrac- ción de esfínters.	Relajación Disminución de la mo- tilidad y tono
- Vasos sanguíneos	Contracción	Dilatación
Músculo esquelético	No hay efectos ó faci- litación de la contrac- ción muscular	Disminución de la - contracción muscular
Músculo cardíaco	Muy poco aumento en la frecuencia y fuerza de la contracción	Aumento en la fuerza y frecuencia de la - contracción
Propiedades bioquímicas		
- Glicogenólisis	-	Estimulación
- Glicólisis	-	Estimulación
- Lipólisis	Inhibición	Estimulación
- Secreción de insulina	Inhibición	Estimulación
Otros efectos		
- Activación de masto- citos, histamina y SRSA	Aumentada	Disminuida

Fig. 3.4, Algunos Medicamentos Adrenérgicos modificado de la referencia No. 13.

Medicamento	Nombre de patente	Tipo de receptor	Uso * clínico
Epinefrina	Adrenalina	Alfa, B1, B2	A,P,D,B,C,
Efedrina	Varios	Alfa, B1, B2	P,D,B,C,
Levarterenol	Levoted	Fuertemente Alfa Debilmente B	P.
Fenilefrina	Neosinefrina	Alfa	P,D.
Fenilpropralamina	Varios	Alfa	D
Propilhexedrina	Benzedrex	Alfa	D
Ciclopentamina	Clopane	Alfa	D
Natazolina	Privine	Alfa	D
Tetrahydrozolina	Tyzine	Alfa	D
Xylometazolina	Otrivin	Alfa	D
Isoetharina	Dilabron	B2	B
Metaproterenol	Alupent	B2	B
Terbutalina	Brincanyl	B2	B
Salbutamol	Ventolin	B2	B
Soterenol	-	B2	B
Quinterenol	-	B2	B
Isoproterenol`	Isuprel	B1, B2	B, C

* A: Reacciones alérgicas.

B: Broncodilatador.

C: Estimulante cardíaco.

D: Descongestionante.

P: Agente hipertensor

RUTA DE LOS RECEPTORES BETA

Los receptores beta están asociados con una enzima, la adenilciclase, localizada en la membrana celular. Cuando un fármaco B2 adrenérgico activa a dicha enzima, el adeniltrifosfato (ATP) intracelular se transforma en adenil monofosfato cíclico (AMPc) que actúa como un segundo mensajero. El calcio se fija sobre el retículo endoplásmico de las fibras musculares lisas (de bronquios ó vasos sanguíneos) y éstas se relajan. Los niveles intracelulares de AMPc son responsables de la relajación de las fibras musculares. La destrucción del AMPc produce el desplazamiento del calcio y ocurre la contracción de la fibra muscular (14, 28, 31, 68).

Un segundo efecto muy importante del AMPc, es la inhibición de la degranulación de mastocitos y otras sustancias químicas causantes de broncoconstricción y edema de la mucosa respiratoria (68, 83). (ver la figura No. 3.7).

Fig. 3.5, Substancias broncoactivas endogenas.

SUBSTANCIAS	EFEECTO
Acetilcolina	Contracción
Histamina	Contracción
Serotonina	Contracción-relajación
Bradikina	Contracción
SRS-A	Contracción
PGF2 alfa	Contracción
PGE1	Relajación
PGE2	Contracción-relajación
Epinefrina	Relajación

Modificado de la referencia No. 76.

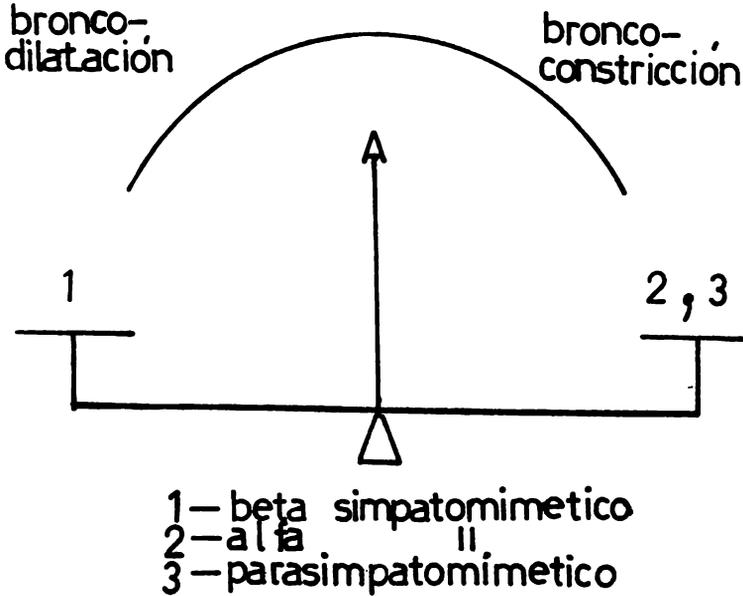
El AMPc es metabolizado, a su vez, por otra enzima, la - fosfodiesterasa que lo inactiva. Es interesante mencionar que dicho conocimiento ofrece una segunda alternativa para incrementar los niveles de AMPc, la inhibición de la fosfodiesterasa. El grupo de las xantinas (aminofilina, teofilina, etc.) - son inhibidores específicos de dicha enzima (52, 68).

TEORIA DEL CONTROL AUTONOMO EN EL PULMON

Muchas investigaciones indican que existe un equilibrio entre los efectos antagónicos de los estímulos del sistema -- nervioso simpático y parasimpático para conservar el tono de la musculatura bronquial en condiciones homeocinéticas. A través de la influencia del S.N. parasimpático y del S.N. simpático alfa, se logra la bronco constricción, y mediante el - - efecto de las descargas simpáticas beta, se logra el efecto - contrario, la broncodilatación.

Normalmente la musculatura bronquial no está completamente flácida, así como tampoco lo está la musculatura esquelética (ver la fig. No. 3.6).

Fig. 3.6, Representación gráfica de la interacción de la inervación simpática y parasimpática en el árbol braqueal.



Los efectos del sistema autonómico, normalmente tiende a mantener el tono bronquial, y están mediados intracelularmente por el AMPc y su contraparte, el guanil monofosfatocíclico (GMPc), esto es:

Estimulación	{	Alfa: AMPc ↓ , GMPc ↑
		Beta: AMPc ↑
		Parasimpática: GMPc ↑

La importancia del conocimiento de la fisiología del --

S.N. autónomo para la mejor comprensión de la fisiopatología pulmonar es evidente, cuando se considera la actividad biológica de estos nucleótidos:

AMPC:

- a).- Relaja la musculatura bronquial.
- b).- Inhibe la degranulación de mastocitos que producen la liberación de histamina, evitándose así la broncoconstricción (ver Fig. 3.7).

GMPC:

- a).- Induce broncoconstricción.
- b).- Libera y activa a la histamina y otros mediadores de broncoconstricción.

Además de eliminar las causas de la broncoconstricción, mediante el conocimiento de las bases fisiopatológicas de ésta, se pueden tener las siguientes alternativas terapéuticas para aliviar la broncoconstricción:

I.- Fármacos simpático miméticos, que son los medicamentos de elección, su mecanismo de acción es el de estimular a los receptores adrenérgicos alfa y beta, más específicamente, a los beta 2 que inducen una broncoconstricción con los mínimos ó nulos efectos cardiovasculares y centrales.

II.- Fármacos parasimpaticolíticos, esta clase de medicamentos pueden bloquear cualquier incremento en los niveles

de GMPc, con un aumento relativo de AMPc produciéndose broncodilatación (16, 31, 52, 83).

Los medicamentos utilizados como broncodilatadores, se pueden clasificar de la siguiente manera:

I.- Simpático miméticos.

- a).- Estimulantes de receptores alfa y beta, ejem:
Adrenalina, efedrina, entre otras.
- b).- Estimulantes de receptores beta uno y beta dos, ejem: Isoprenalina (isoproterenol), Orcipinalina (metaproterenol), principalmente.
- c).- Estimulantes específicos de receptores beta -- dos: Salbutamol, isoetarina, terbutalina, metaproterenol, fenoterol, entre otras.

II.- Parasimpático líticos.

- a).- Anticolinérgicos: Atropina.
- b).- Derivados de las Xantinas: Teofilina (aminofilina), teobromina y cafeína.

I.- Medicamentos Broncodilatadores simpático miméticos.

- a).- Estimulantes de receptores adrenérgicos alfa y beta.
- a.1).- Epinefrina (adrenalina).

Es una catecolamina, producida naturalmente en la

médula adrenal. No es eficaz cuando se le administra oralmente porque se inactiva en gran proporción por la mono amino oxidasa (MAO) presente en el tracto gastrointestinal. Administrada subcutáneamente, se absorbe lentamente produciendo un efecto adrenérgico sostenido. En individuos asmáticos, la vía usual de administración es por medio de aerosoles a una concentración de 1:100 (1% ó 10 mg/ml) y con una dosis de -- 0.25 - 0.5 ml en 3 ó 5 ml de solución salina. Cuando se administra intramuscularmente se absorbe rápidamente y su efecto es muy pasajero, por lo cual algunas veces se le agregan soluciones oleosas para que sea lentamente liberada y así se prolongue su efecto (24, 33, 34, 52, 68).

La vida media de dicho fármaco es muy corta, se inactiva rápidamente en el hígado por la catecolamino oxidasa (COM T) que la transforma en metanefrina y ésta a su vez es oxidada por la mono amino oxidasa (MAO) formando el ácido 3-metoxi, 4-hidroxi mandélico, el cual es excretado por la orina -- (31, 33).

La epinefrina tiene un efecto estimulante sobre los receptores adrenérgicos alfa, beta uno y beta dos. Debido a -- que los músculos bronquiales, poseen receptores B2, produciendo una relajación bronquial marcada.

Los efectos adversos secundarios más importantes son: Hipertensión arterial, taquicardia, arritmia cardíaca, alto riesgo de hemorragias subaracnoideas, fibrilación ventricular

midriasis y un estado de ansiedad (14, 16, 31, 83).

Su uso está indicado en estados de bronquitis aguda, en enfisema pulmonar agudo, ataques asmáticos agudos, en los que se administra vfa subcutánea, a una dosis de 0.1 ml de una solución de 1:1000/minuto, hasta un total de 0.5-1.0 ml (equivalente a 0.5-1.0 mg), ó bien por medio de inhalación ó nebulizaciones de soluciones de 1:100.

Se debe administrar con especial atención a pacientes con insuficiencias cardíacas ó con arritmias porque puede -- agravarlas e incluso producir desenlaces fatales, no se debe administrar en individuos hipertensos.

Debido a que posee un efecto sobre receptores Beta dos, se prefiere usar otro tipo de medicamentos, actualmente solo se usa en el tratamiento de broncoespasmo en casos de anafilaxia aguda.

a.2).- Efedrina.

Es un alcaloide, originalmente de la planta Ma-huang -- (de la especie Ephedra). Su estructura química es similar a la de la epinefrina, pero carece del grupo hidroxil-amino sobre el anillo benceno lo que le permite tener una potencia relativamente menor y resistencia a la acción de la COMT, además el carbón del grupo metil resulta resistente hacia la acción de la enzima, MAO, por lo que éste fármaco es eficaz cuando se le administra oralmente. Su vida media es -

más prolongada y produce una mayor estimulación a nivel central con menor capacidad broncodilatadora (16, 31, 33, 68).

En el hígado es metabolizada en norefedrina por medio de una demetilación y conjugación, pero el 60-75% se excreta sin cambios metabólicos en la orina (33, 34, 85).

La efedrina tiene varios efectos directos sobre los receptores adrenérgicos, pero también tiene una acción indirecta, porque facilita la liberación de catecolaminas endógenas efecto que puede inducir al desarrollo de tolerancia en varios pacientes, por la depleción de norepinefrina viable en las terminaciones nerviosas, después de 3-4 días de tratamiento con dosis altas.

Este medicamento tiene efectos sobre receptores alfa, - beta 1 y beta 2 con una estimulación nerviosa considerable, debido a su lento catabolismo, sus efectos son de larga duración.

Su uso terapéutico está dirigido principalmente hacia el tratamiento crónico del asma bronquial moderado, aunque es fácil que el organismo desarrolle taquifilaxia, ésta puede controlarse al discontinuar el medicamento durante unos cuantos días (16, 31).

Como efectos secundarios se ha observado que se puede -- presentar taquicardia, hipertensión arterial, retención urinaria y estimulación central, la cual se hace evidente por sín-

tomas tales como vómito, náuseas, vertigo, nerviosismo, extrasístoles y estados de ansiedad (16, 31).

b).- Simpaticomiméticos.

Estimulantes de receptores beta 1 y beta 2.

b.1).- Isoprenalina.

Isoproterenol, difiere de la epinefrina en que tiene un grupo isopropil substituyendo el grupo amino terminal, éste cambio estructural altera sus propiedades farmacológicas, -- siendo uno de los medicamentos más exclusivos en cuanto a su capacidad de estimular a los receptores beta uno y beta dos y ninguna sobre los alfa. Su metabolismo depende de la vía de administración, cuando se suministra por vía oral es biotransformada por el intestino a través de conjugación sulfato, siendo inactivo el compuesto resultante, por dicha razón está contraindicada por esta vía. Cuando se administra parenteralmente el hígado la biotransforma, a través de la catecol-O-metil-transferasa, en 3-metoxi-isoprenalina. Cuando se administra por vía endovenosa el 50% se excreta sin cambio -- alguno por la orina y el 50% restante se excreta en forma -- conjugada (31).

Terapéuticamente la vía de administración más adecuada es por medio de inhalación de aerosoles (su efecto aparece -- en 3 minutos y termina en 2 horas) porque llega directamente a su sitio de acción y en forma rápida, amén de que se pueden usar las dosis más bajas y así minimizar sus efectos --

adversos producidos por la estimulación de receptores beta uno (1, 14, 16).

Su mecanismo de acción lo ejerce a través de la estimulación de receptores beta 2, con lo cual se produce broncodilatación (16, 31, 52).

Fig. 3.7. Afinidad de algunos medicamentos a la estimulación en mayor ó menor grado sobre receptores adrenérgicos.

- | | | | |
|-------------------|--------|---|--------|
| a) Norepinefrina: | alfa | > | beta |
| b) Epinefrina | alfa | = | beta |
| c) Isoprenalina : | alfa | < | beta |
| d) Isoetarina | beta 2 | > | beta 1 |

Su uso está indicado en estados de broncoconstricción - aguda como en el asma. En aerosoles se administra a razón de 40 mg. por dosis en 1-3 inhalaciones, de 4-8 veces al día -- (28, 83).

Los mayores efectos adversos son resultados de la estimulación concomitante de receptores beta uno, entre los cuales se encuentran: hipertensión arterial, fibrilación ventricular, náuseas, congestión cutánea y estados de ansiedad -- (1, 68, 83).

c).- Simpático miméticos.

Estimulantes específicos de receptores beta 2.

Son los medicamentos broncodilatadores ideales, pues tienen un efecto de estimulación selectiva unicamente sobre receptores Beta dos, los principales son: metaproterenol (orciprenalina), isoetarina, terbutalina, albuterol, (salbutamol), fenoterol y rimiterol, entre otros (83, 28).

METAPROTERENOL

También conocido como orciprenalina ó metaprel, es un análogo del isoproterenol con un núcleo resorcinflico colocado junto al núcleo catecol, su grupo hidroxilo está situado en el carbón numero 5 del anillo benceno (68, 83). Dicha con formación química, le confiere resistencia al desdoblamiento de su estructura bajo la acción de la COMT ó de su conjugación sulfato, por lo tanto es activa cuando se le administra oralmente y posee una acción más prolongada. Se puede administrar por vía endovenosa, por medio de aerosoles, la administración oral de 20 mg. produce un efecto en 1 hora y termina aproximadamente en 4 horas. Se excreta en forma conjugada con el ácido glucurónico (33, 34, 68).

Es un broncodilatador análogo del isoproterenol, de estimulación selectiva sobre receptores adrenergicos beta 2 y con una mínima estimulación beta 1. Sus efectos farmacológicos difieren en un grado menor de los producidos por el iso-

proterenol, excepto por tener una acción más prolongada y de ser eficaz después de su administración oral. No se debe de administrar conjuntamente con otros simpaticomiméticos por producirse un efecto aditivo y los efectos tóxicos en pacientes con falla cardíaca congestiva, no debe usarse en hembras gestantes ó en lactación (16, 28, 68).

ISOETARINA

Es un fármaco estimulante selectivo adrenérgico beta 2 posee estructura de una catecolamina básica, con un grupo alfa-etil añadido a la cadena aminó, se administra en una dosis menor en $1/64-1/16$ a la usada con el isoproterenol y posee larga duración, el nucleo catecol de su estructura es susceptible de ser metabolizado por la COMT. Es un bronco dilatador selectivo beta 2, pero posee también pequeños efectos al estimular a receptores beta 1, aproximadamente 300 veces menos, que el isoproterenol administrado a la misma dosis (33, 68). Se puede administrar en forma oral ó también por medio/de inhalaciones de soluciones al 1% (10mg/ml). Se ha estimulado que su potencial broncodilatador, cuando se administra en aerosol, es 50% menor que el producido por isoproterenol en la misma dosis (16, 28, 31, 83, 68).

SULFATO DE TERBUTALINA

Es otro medicamento análogo de el isoproterenol, contiene un núcleo resorcinol en lugar del núcleo catecol, es re--

sistente a la acción de la COMT y a la conjugación sulfato, se puede administrar subcutáneamente (0.25 mg/kg) y oralmente (5 mg/kg), produciendo su efecto broncodilatador dentro de los 30 minutos y termina aproximadamente en 4-6 horas - - (28, 52, 68).

En comparación con los efectos broncodilatadores obtenidos con 25 mg de efédrina, administrando tan solo 0.5 mg de turbutalina se logra el mismo efecto, sobre pacientes asmáticos, una comparación similar entre 400 mg de aminofilina y 5 mg de turbutalina demuestran tener los mismos resultados - broncodilatadores (63, 68).

SALBUTAMOL (ALBUTEROL)

Es un derivado de la saligenina, no una catecolamina, - estimula selectivamente a los receptores beta dos con muy poca ó ninguna actividad sobre los beta uno, produciendo broncodilatación sin estimulación cardiovascular.

Se puede administrar en aerosoles ó por vía oral porque no se inactiva por la COMT ó las sulfatasas entéricas. La duración de su efecto broncodilatador es de aproximadamente -- seis horas. Se elimina por medio de la orina.

TERBUTALINA

Es uno más de los derivados químicos homólogos de la or-

ciprenalina, estimula selectivamente a los receptores adrenérgicos beta dos. No se ve afectado por la acción de la enzima COMT, se administra por vía oral y por medio de inhalaciones junto con el albuterol, son medicamentos de elección en el tratamiento del asma (16, 31, 33, 34, 68).

II. BRONCODILATADORES PARASIMPATICO LITICOS

II A.- Anticolinérgicos.

Sulfato de Atropina (dl-hyoscyamina).

Es un extracto de la planta Atropa belladonna, el isómerol es más potente en sus efectos periféricos y centrales, la forma metilnitrato es más potente en su efecto broncodilatador, que la forma sulfato (31, 33, 68). Se administra subcutáneamente ó bien por medio de nebulizaciones a una dosis de 3-5 ml de una solución al 0.2-1.0%. Está indicado en el tratamiento de asma crónico y de bronquitis crónica (33,68).

Su efecto broncodilatador lo consigue mediante la inhibición competitiva de la acetilcolina, en los sitios receptores de la membrana postsináptica. También, a través del bloqueo de la activación de el GMPc, que previene el broncoespasmo producido por la estimulación vagal a través de los receptores de la tráquea, bronquios ó de las reacciones antígeno-anticuerpo en el pulmón (16, 33, 68).

Como efectos secundarios se presenta alteración de la frecuencia cardíaca (cronotrópica positiva) disminución de la secreción de saliva, midriasis, disminución de las secreciones respiratorias con un aumento concomitante de la viscosidad del moco bronquial, disminución de la motilidad intestinal, entre otras.

Se absorbe bien por todas las superficies mucosas y se excreta durante 12 horas sin sufrir cambios estructurales, ó como un metabolito no identificado a la fecha (28, 31, 68).

IPRATROPIUM BROMIDA

Es un derivado de la atropina, posee un grupo cuaternario isopropil sobre el átomo de nitrógeno, tiene un buen grado de actividad broncodilatadora selectiva, cuando se le administra por medio de nebulizaciones, su absorción después de la administración oral es pobre, el medicamento se excreta por la orina y la bilis, posee una vida media de 4 horas (68).

Ejerce un efecto parasimpático lítico al bloquear al GMPc , produce su efecto cinco minutos después de su administración por aerosol. Compite selectivamente por los sitios receptores de la acetilcolina en las membranas postsinápticas (28, 52, 68).

Su mayor sitio de acción parece ser en las vías aéreas de mediano calibre (bronquios y bronquiolos primarios). Debi-

do a su propiedad de no producir resequead de las secreciones bronquiales, posee un gran potencial en el tratamiento de asma crónico, bronquitis crónica, y en general en enfermedades obstructivas pulmonares.

Estudios recientes en pacientes con bronquitis crónica sugieren que la ipratropion bromida (en aerosol a dosis de 80 mg) tiene un efecto broncodilatador similar al producido por 200 mg de salbutamol administrado en forma de aerosol -- (68).

II B.- Derivados de las Xantinas.

En este grupo se incluyen a la cafeina, teofilina y teobromina.

En general las xantinas se caracterizan por tener los siguientes efectos, activación de la actividad cerebral, estimulación de la musculatura esquelética, broncodilatación, vasodilatación pulmonar, relajante de la musculatura lisa, vasodilatación coronaria, estimulante cardíaco y por sus efectos diuréticos (1, 31, 52, 68).

TEOFILINA

Se obtiene de una planta alcaloide, es una sal doble, compuesta de aminofilina y etilendiamina, es la xantina más eficaz para producir broncodilatación con los mínimos efectos colaterales.

Se absorbe rápidamente cuando se le administra pro vía oral, se puede aplicar también, por vía rectal y parenteral (1, 22, 50, 83).

Las xantinas se biotransforman por demetilación y oxidación hepática, en particular, la teofilina es convertida -- principalmente en ácido 1, 3-dimetil úrico en el hígado y se elimina por la orina. Su vida media es de 3 a 12 horas (31, 52, 68, 85).

Actúa en forma directa sobre la musculatura bronquial, su efecto broncodilatador lo consigue mediante la inhibición competitiva de la fosfodiesterasa cíclica nucleótida, la -- cual cataliza la inactivación del 3, 5-AMPC en 5-AMPC, aumen-- tando así los niveles de AMPC activo. También inhibe la acti-- vación y liberación de mediadores de la broncoconstricción -- de mastocitos (34, 68).

En resumen los efectos que producen la teofilina en el pulmón, son:

- a).- Disminución de la resistencia de las vías aéreas -- (broncodilatación).
- b).- Disminución de la resistencia de la vasculatura -- pulmonar (vasodilatación).
- c).- Estimulación del centro respiratorio (1, 16, 34, -- 68).

Se utiliza en el tratamiento de asma bronquial, conjuntamente con inhalaciones de medicamentos simpaticomiméticos - beta dos, también se le prescribe con frecuencia en combinación con efedrina, isoproterenol y terbutalina (31, 68, 85).

Como efectos colaterales produce anorexia, irritación -- gástrica, malestar abdominal estimulación cronotrópica e inotrópica positiva y diuresis (1, 52, 68).

CAPITULO 4

DIURETICOS

Las cantidades de agua corporal, está dada con base en un porcentaje de los kilogramos de peso vivo de los individuos, comprendido entre el 50% y 70% en individuos adultos, con una media de 60% (24, 28). De tal manera que un perro - adulto de 20 kg de peso tendrá un contenido total de líquidos de 12 l., los individuos delgados tienden a tener un porcentaje mayor con respecto a individuos obesos, debido a que la grasa corporal contiene un 10% menos de agua (13, 28,64).

El agua corporal se encuentra distribuída en varios compartimientos dentro del organismo, a saber (13, 28):

- 1).- Fluido intracelular: que constituye el 40%, u 8 l. en un perro adulto de 20 kg.
- 2).- Fluido extracelular: el cual corresponde al 20% ó 4 l. en un perro de 20 kg, a su vez se encuentran - comprendidos dentro de ésta categoría:
 - a).- El compartimiento intravascular ó plasma, que co---rresponde a 15%.
 - b).- El compartimiento intersticial .
 - c).- El fluido transcelular como el fluido cerebro-espi-
nal, el intraocular, el pleural y el peritoneal, el

sinovial y las secreciones digestivas y respiratorias, en conjunto engloban del 1-3% (ver la figura 4.1).

peso corporal

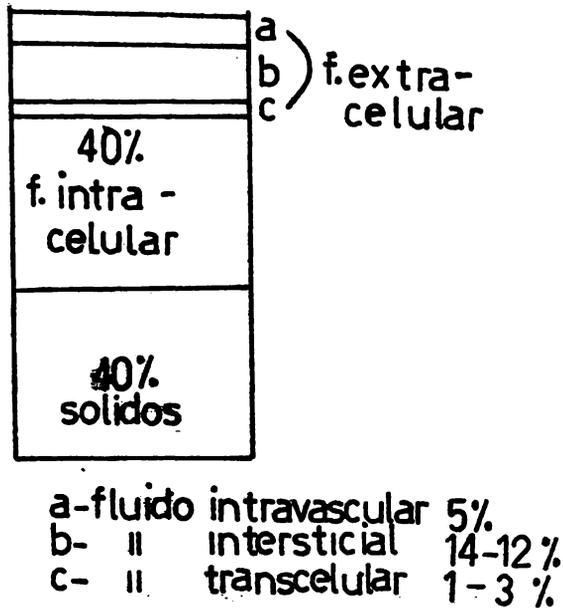


Figura No. 4.1. Distribución del volúmen de fluidos corporales en el perro.

El uso de diuréticos en la terapia de las enfermedades pulmonares, está indicada en los estados en los que por cualquier etiología, se pierde la relación de las proporciones de cada uno de los compartimientos de fluidos que dan como resultado el aumento del fluido intersticial, y que por razones obvias, producen un estado de edema pulmonar (1, 37, 43, 46, 71).

Una vez que se induce la diuresis, se reduce el volumen de fluidos intravasculares, con una redistribución consecuen- te de líquidos, que van del fluido intersticial hacia el fluido intravascular, con lo que se logra reducir el estado edematoso del tejido pulmonar (28, 38, 76, 81).

Dentro del grupo de fármacos denominados como diuréticos (inductores de diuresis), se encuentran todos aquellos que aumentan el volumen de orina producida por parte de los riñones (13, 22, 31, 52).

Para que se efectúe una diuresis adecuada es necesario que se tenga un filtrado glomerular suficiente y una cantidad adecuada del diurético en su sitio específico de acción.

Los diuréticos facilitan los mecanismos que permiten la colección de líquidos en la luz tubular renal, más no forzan la capacidad funcional de un riñón atrofiado o degenerado - - (16, 52). Si no hay un buen filtrado a nivel glomerular, los diuréticos no pueden actuar, por consiguiente, para inducir la diuresis se debe de tener un riñón funcional, además de -

que el medicamento debe llegar a su sitio de acción (en el lumen tubular) a través del filtrado glomerular ó por secreción de la sangre hacia el lumen tubular (22, 24, 52).

En términos generales los diuréticos ejercen su efecto en dos formas principales (22, 32, 52):

- a).- Aumentando el flujo sanguíneo renal y la velocidad de filtración glomerular.
- b).- Mediante el aumento de la excreción de solutos en el filtrado glomerular y en el líquido tubular.

Los medicamentos que se agrupan en base al mecanismo de acción descrito anteriormente en el inciso a, no se consideran en sí como diuréticos, entre ellos se encuentran las xantinas, los expansores del volumen plasmático y la dopamina - (31, 34).

Entre los medicamentos que se pueden agrupar, por el mecanismo de acción descrito anteriormente en el inciso b, se encuentran los diuréticos osmóticos y aquellos medicamentos que inhiben la reabsorción de sodio del filtrado glomerular. El aumento de la presión osmótica intratubular por dicha acumulación de sodio, aumenta la cantidad de líquido que pasa a los túbulos y con ello se aumenta, consecuentemente, la cantidad de orina excretada.

Existen varias clasificaciones para agrupar a dichos fármacos.

Clasificación de los diuréticos, adaptada de la referencia No. 22.

- I. Agentes que aumentan la filtración glomerular.
 - A. Glucósidos digitálicos.
 - B. Xantinas.
 - C. Coloides y sustitutos del plasma.
 - D. Dopamina.

- II. Agentes que aumentan la excreción renal de solutos.
 - A. Sustancias osmóticas que no son electrolitos.
 - 1.- Urea.
 - 2.- Manitol.
 - B. Agentes que inhiben el transporte de sodio.
 - 1.- Mercuriales.
 - 2.- Hidrocarburos heterocíclicos halogenados.
 - a).- Compuestos disulfamílicos: Benzotiadizinas.
 - b).- Compuestos monosulfamílicos: furosemida.
 - c).- Acido etacrínico.
 - C. Agentes que deprimen el intercambio de hidrógeno - por el de sodio.
 - 1.- Acetazolamida.
 - 2.- Sales de potasio.
 - 3.- Cloruro de amonio.

D. Diuréticos que ahorran potasio.

- 1.- Espironolactona.
- 2.- Triamtereno.
- 3.- Amiloride.

Con base a su composición química y mecanismo de acción, los principales medicamentos usados en la terapia de las enfermedades pulmonares, específicamente el edema pulmonar, se contemplan cuatro grupos (22, 13):

- I.- Derivados de los tiazidas.
- II.- Diuréticos de Asa.
- III.- Anticaliuréticos.
- IV.- Inhibidores de la anhidrasa carbónica.

- I.- Derivados de los tiazidas, Benzotiazidas ó diuréticos sulfamídicos.

Dentro de éste grupo se encuentran principalmente: la clortiazida, hidroclortiazida, flumetiazida, hidroflumetiazida, bendroflutiazida, meticlortiazida, triclorametiazida, benzotiazida, también se incluye a la clortalidona y a la quinetazona, que a pesar de ser diuréticos sulfamídicos, poseen una actividad farmacológica similar a la de las tiazidas (22, 31).

Los medicamentos derivados de las tiazidas, se absorben por el tracto entérico, todas las tiazidas son útiles después de su administración oral, pero hay diferencias entre -

ellas en cuanto a su metabolismo. Se considera a la clortiazida como el prototipo de éste grupo, es la menos liposoluble de las tiazidas, se absorbe poco en el tracto entérico y es escretada con rapidéz por lo que debe administrar en dosis elevadas. Cuando se suministra por vfa oral, la clortiazida promueve la natriuresis, pero a diferencia de otros diuréticos, no promueve la diuresis de calcio e incluso la disminuye. Por otra parte, la hidroclortiazida y sus derivados sintéticos se absorben rápidamente por el intestino. La clortalidona se absorbe lentamente y, por lo tanto, tiene un período de acción aparentemente más prolongado (22, 33, 34).

Cuando se administran las tiazidas por vfa oral, su acción se inicia aproximadamente en 30 minutos, con una persistencia de su efecto de aproximadamente 12 horas o más, la vida media biológica de las tiazidas varía con el tipo de compuesto empleado, la mayoría son excretadas en 3-6 horas. La vía de excreción primaria es el riñón y en menor grado a través del hígado. Todas las tiazidas se excretan a nivel tubular en tubulos convolutado proximal, por mecanismos muy similares a las de las penicilinas (33, 52).

Las tiazidas disminuyen su potencia al bajar el grado de filtración glomerular, puesto que es necesario en dichos casos, aumentar la dosis.

El mecanismo de acción de los diuréticos derivados de las tiazidas se efectúa por el aumento de la excreción renal

de sodio y cloro, con la correspondiente excreción de solvente, lo cual se debe a la inhibición de los mecanismos tubulares encargados de la reabsorción de electrolitos. Este efecto es independiente por completo de las alteraciones del - - equilibrio acido-básico. Las tiazidas también promueven la excreción de potasio (1, 33).

En resumen, las tiazidas bloquean la reabsorción de sodio y de cloro en la porción distal de la unidad funcional - del riñón, la nefrona, debido a la inhibición en la reabsorción de sodio, la concentración de dicho ión en el líquido - del tubulo distal es más elevada y provoca la resorción del mismo a cambio de potásio, lo que conduce a una mayor concentración de potasio en la orina (22, 31, 52).

Su uso está indicado en casos de edema pulmonar sin insuficiencia renal (ocasionado por falla cardíaca congestiva izquierda ó por enfermedades hepáticas crónicas).

Dado que en términos generales la natiuresis inducida - por las tiazidas, es moderada y dichos diuréticos son poco -- efectivos cuando existe insuficiencia renal ó edema generalizado (16, 31, 33).

Los principales efectos secundarios que inducen son: hipocaliemia e hiponatremía, por lo tanto están contraindica-- das cuando hay estados de hipocaliemia, alcalosis metabólica, insuficiencia renal ó uremia. Su toxicidad es rara, pero pueden presentarse problemas de hipersensibilidad que se mani---

fiesta con la aparición de púrpura, dermatitis, discrasias -
sanguíneas y en ocasiones vasculitis necrosante. En pacien--
tes con asma bronquial se pueden precipitar los ataques ines-
peradamente. Cuando se utilizan por tiempo prolongado pueden
provocar hiperglicemia ligera, porque suprimen la liberación
de insulina pancreática, por lo tanto se contraindica en in-
dividuos diabéticos, disminuyen la excreción de ácido úrico
a nivel tubular renal, por lo que se pueden precipitar ata--
ques gotosos, en perros dalmata, que son los que eliminan el
nitrógeno en forma de ácido úrico. Para evitar la hipopotase-
mia, se deben administrar complementos que contengan potasio
ó combinar las tiazidas con amiloride, triamtereno ó espiro-
nolactona (22, 31, 52, 83, 79).

II. DIURETICOS DE ASA

- a).- Furosemida.
- b).- Acido Etacrinico.

Se les llama diuréticos de asa porque actúan en forma -
predominante en la porción ascendente del asa de Henle.

- a).- Furosemida.

Es un derivado del ácido monosulfamilantranílico, quími-
camente relacionado con las tiazidas, su potencia diurética
lo coloca muy por encima de los demás diuréticos. La furose-
mida se administra por vía oral, intramuscular e intravenosa
cuando se suministra por vía oral produce una respuesta diu-

rética en 30 minutos. Posee una fuerte afinidad por las proteínas plasmáticas, su excreción se efectúa por vía renal por medio de filtración glomerular y secreción tubular proximal, una pequeña cantidad se metaboliza en el hígado por rompimiento de la cadena lateral y parte es excretada en las heces - - (22, 52).

No se conoce aún su mecanismo de acción exacto, pero se ha visto que inhibe la resorción de sodio en la porción ascendente del asa de Henle y del túbulo convoluntado proximal. -- Promueve la excreción de cloro y de potasio, su efecto diurético es independiente del estado de equilibrio ácido básico - del paciente, no inhibe a la anhidrasa carbónica. (22, 52).

Produce al igual que el ácido etacrínico, dilatación venosa periférica y una consecuente reducción del llenado cardíaco, éste efecto es de gran utilidad en el tratamiento del edema pulmonar.

Es el medicamento de elección en el tratamiento de edema pulmonar agudo, con base a su velocidad de acción y a su potencia diurética, se administra por vía endovenosa (13, 28, - 31, 38).

La diuresis que produce es muy marcada, por lo que es preferible utilizarla solamente en situaciones severas.

Teniendo en cuenta su amplio margen terapéutico, el efecto diurético es proporcional a la dosis administrada, en

el perro y en el gato es de 5 mg/kg y puede aumentarse a 10 mg/kg, pero sin exceder 40-50 mg como dosis total para un paciente, independientemente de su peso, la redosificación se hace cada 8-10 horas (3, 33).

La contraindicación más importante se debe a su propio efecto diurético, pues puede dar lugar a problemas de hipotensión e hipovolemia. Produce una depresión marcada de potasio que puede evitarse con el uso de complementos. Produce también depresión del volumen extracelular, hipocaliemia, alcalosis metabólica ligera, inducida por pérdidas excesivas de iones de cloro e hidrógeno. Entre los efectos tóxicos que se presentan con su uso están los siguientes: dermatitis - trombocitopénica, neutropenia y trastornos gastrointestinales (1, 52).

b).- Acido Etacrínico.

Químicamente es el ácido diclorometileno butirifenoxiacético, posee propiedades farmacológicas similares a las de la furosemida, no tiene relación química con las tiazidas y es el único diurético de asa no relacionado químicamente con las monosulfamidas (1, 52).

Se puede administrar por vía oral ó endovenosa, induciendo diuresis pronta y pasajera, cuando se suministra oralmente su actividad máxima se alcanza aproximadamente en 2 horas y - prolongándose su efecto de 6-8 horas, cuando se administra -- por vía endovenosa su vida media biológica se extiende alre-

dedor de 30-70 minutos.

Aproximadamente el 30% de una dosis de fármaco aplicada endovenosamente se excreta por la orina a través del sistema de transporte de ácidos de las células del túbulo proximal, el 90% restante se excreta por la bilis, tanto en la orina - como en la bilis se elimina en forma conjugada con cisteína (31, 34).

La farmacocinética no se conoce con exactitud, aunque - se sabe que inhibe el transporte activo de sodio en el túbulo proximal, y del cloro a través del asa de Henle (22, 32, 52). Por un breve período después de su administración, el 40-50% del sodio y del agua filtrados en el glomérulo escapa a la absorción. La excreción de iones de potasio e hidrógeno también está aumentada presumiblemente debido a la cantidad aumentada de sodio que llega al túbulo distal.

Su uso está indicado en el tratamiento de edema pulmonar agudo, es usado en pacientes con edema refractario a - - otros medicamentos, insuficiencia cardíaca congestiva, izquierda, síndrome nefrótico y en insuficiencia renal crónica.

Las contraindicaciones generalmente están relacionadas con las pérdidas excesivas de líquidos y electrolitos cuando se sobredosifica, como ejemplo de ello tenemos: hipocalcemia, cóma hepático, hipotensión, choque hipovolémico, sordera transitoria y alcalosis metabólica. La toxicidad se presenta con

el uso crónico, ejemplo: sangrado gastrointestinal, anorexia, dolor abdominal y diarrea (22, 31, 52).

II. ANTICALIURETICOS

Son los medicamentos que disminuyen la excreción de potasio, dentro de este grupo de diuréticos se encuentran 2 categorías de fármacos:

- 1).- Los antagonistas específicos de la aldosterona, como la espironolactona, entre otros.
- 2).- Los bloqueadores, inespecíficos de la secreción tubular de potasio, como el triamtereno y el amiloride.

ESPIRONOLACTONA

Es un compuesto esteroide sintético muy parecido a la aldosterona (52). La aldosterona actúa sobre el túbulo contorneado distal y los túbulos colectores, reforzando el mecanismo de intercambio de sodio y potasio, esto es, causan la retención de sodio y la pérdida de potasio. Un antagonista de la aldosterona induce diuresis de sodio y retención de potasio. La intensidad de la acción de tal antagonista depende de la cantidad de aldosterona que actúe sobre el riñón (33, 52).

La espironolactona es un diurético débil y, por lo general, se usa en combinación con una tiazida, se administra - *

oralmente, su efecto se ejerce muy lentamente, requiriendo - de 48-76 horas después de su administración (a dosis de 6-25 mg/10kg, 1-4 veces al día), para alcanzar un efecto máximo - (31, 34, 52).

Su mecanismo de acción lo efectúa al ser un antagonista competitivo de la aldosterona a nivel de túbulo renal. Debido a su similitud química con la aldosterona, es posible que su efecto sea a nivel de receptores (22, 33, 34, 52).

Es necesaria su combinación con otros diuréticos porque no es muy eficaz cuando se administra sola.

Se emplea en el tratamiento de edema pulmonar.

En estados de insuficiencia renal se contraindica, así como en hipercalemia, porque tiende a elevar más todavía los niveles de potasio, ésta elevación puede ser, mortal en determinados casos. Como efectos colaterales se sabe que puede ocasionar diarreas y otros trastornos gastrointestinales, - también se ha observado que produce letargia, ataxia y confusión mental pasajera (34, 52).

Puede producir ciertos efectos androgenicos que pueden ser: hirsutismo y ginecomastia (22, 31, 51).

TRIAMTERENO

Es un derivado de la pirazina, con la propiedad de inhibir la resorción de sodio y de promover la reabsorción de potasio a nivel tubular distal (33, 52).

Se absorbe con rapidéz en el tracto entérico, se excreta por la orina, se une a las protefmas plasmáticas en un -- 66% o su mecanismo de acción se efectúa a nivel renal y se - caracteriza por un aumento en la excreción de sódio de cloro lo cual alcaliniza ligeramente la orina, además inhibe la ex - creción de potasio. Su acción persiste aún después de la su - prarrenalectomfa, al igual que las espironolactonas, se admi - nistra usualmente en combinación con una tiazida (31, 52). - Produce elevación de los niveles sanguíneos de uréa por su - administración crónica. Su toxicidad se concreta únicamente a nauseas, vómito ocasional y calambres musculares.

AMILORIDE

Es una base orgánica, también es derivado de la pirazi - na. Se absorbe poco por vfa oral y se excreta por la orina. Su mecanismo de acción y sus usos son similares a los del -- triamtereno. No se usa con regularidad en la terapia de las enfermedades pulmonares (28, 52).

III. INHIBIDORES DE LA ANHIDRASA CARBONICA

Las sulfonamidas aromáticas con grupo sulfamil libre - ($-SO_2NH_2$) son inhibidores específicos de la anhidrasa carbó - nica, de ellas, la acetazolamida es la que se considera co - mo la más importante desde el punto de vista clínico. Dentro

de éste grupo los principales medicamentos son:

La acetazolamida, la diclorofenamida, la etoxizolamida y la metazolamida.

La acetazolamida, químicamente es la 2-acetilamino de la tiazole-sulfonamida. Se administra por vía oral, absorbiéndose rápidamente por el intestino, alcanza niveles plasmáticos terapéuticos en 2 horas. Se acumula en los tejidos que contienen cantidades elevadas de anhidrasa carbónica, --ejem: eritrocitos y células de la corteza adrenal (1,33,34).

El 80% de la dosis de una toma oral se excreta sin cambios metabólicos en su estructura, por medio de la orina en un tiempo que varía de 8-12 horas (52, 63).

La anhidrasa carbónica cataliza la hidratación del bióxido de carbono para formar ácido carbónico, primer paso en la producción del bicarbonato y de los iones hidrógeno (22, 34).

Actúa mediante un potente mecanismo de inhibición no competitiva, a nivel de la nefrona, específicamente sobre la anhidrasa carbónica. Debido a que dicha enzima es una metaloproteína, el fármaco se combina con el zinc, produciéndose así el efecto diurético por: a) absorción reducida de sodio a nivel tubular, b) por excreción a la luz tubular de bicarbonato y c) por excreción elevada de potasio (16, 28, 33).

Está indicado, en general, en aquellos casos que se desea obtener diuresis en pacientes edematosos, aunque no es

ideal en casos de edema pulmonar, debido a que existen otros fármacos más potentes, se usa principalmente en el tratamiento de glaucoma (1, 22, 31).

Está contraindicado en estados de insuficiencia renal -- por glomerulonefritis aguda y crónica, debido a la acidosis metabólica que produce, también es contraindicada en insuficiencia hepática ó adrenal, en estados de hipocalcemia, de hiponatremia, en pacientes que presentan Cor Pulmonale (16, 22, 52).

Como efectos tóxicos se han observado, ataxia, hiperpnea, vómito, cristaluria, formación de urolitos de fosfato y de citrato de calcio, discrasias sanguíneas como: leucopenia, agranulocitosis y trombocitopenia, puede provocar alergias cutáneas (20, 22, 28, 52).

CAPITULO 5

EXPECTORANTES

Los expectorantes son medicamentos que estimulan la producción de secreciones pulmonares, mediante el aumento de la producción de las glándulas tubulo acinares del tracto respiratorio (1, 22). El término expectorante se deriva de la palabra latina expectorare: "expulsar del pecho", por lo que - estos fármacos promueven que el paciente elimine más fácilmente las secreciones hacia las vías respiratorias altas para que posteriormente en la faringe sean deglutidas o expulsadas por la boca (52).

El líquido producido por el aparato respiratorio es el demulcente natural de la mucosa, de las vías respiratorias. Es un líquido acuoso, formado por las secreciones de las - - glándulas tubuloacinares, que están inervadas abundantemente por nervios autonómicos, y por la de las células caliciformes, que poseen poca ó ninguna inervación autonómica, junto con algunos materiales que pueden ser añadidos y por trasudación y descamación, incluyendo masas de moco y elementos celulares.

El volumen de líquidos producidos se encuentra comúnmente entre 1-10 ml/kg de peso en 24 horas, variando con diversos factores (22). La cantidad de dicho líquido se reduce durante los meses de invierno (22). La estimulación de las - -

ramas pulmonares de las terminaciones nerviosas parasimpáticas (pero no la de las simpáticas.) aumentan la producción de líquido en el aparato respiratorio.

Los expectorantes son medicamentos que tienen la capacidad de aumentar la producción de líquidos demulcentes del -- aparato respiratorio, dicha secreción, cubre y protege la mucosa irritada, en la cual nacen algunos de los principales - impulsos tusígenos.

Su uso está indicado cuando hay una producción deficiente de líquidos del aparato respiratorio, es importante hacer notar que los expectorantes no ejercen su efecto adecuadamente, si el estado de hidratación del paciente es deficiente, por lo que se debe de instituir una terapia de fluidos para corregir cualquier cuadro de deshidratación, previamente a - la administración de medicamentos expectorantes.

Por otra parte, los expectorantes también colaboran en la licuefacción y remoción de las secreciones ó exudados, y aparentemente exaltan la actividad antitusiva, por el amento en la eliminación de secreciones. En los casos de inflamación aguda del aparato respiratorio, la tos se presenta con menor frecuencia, cuando la tos es productiva. Algunas sustancias reducen la viscosidad de las secreciones con lo cual se facilita el drenado pulmonar de éstas. La presencia contfinua de mucosidad viscosa y espesa en los bronquios terminales, facilita su obstrucción, destruye la mucosa y da origen

a bronquiectasia. Las secreciones en las vías respiratorias bajas son más viscosas que las de las vías respiratorias altas (1). A medida que el moco va fluyendo de las vías bajas hacia las altas, sufre un proceso de dilución normal.

El drenaje de las secreciones del tracto respiratorio, se hace normalmente por medio de la acción ciliar del epitelio respiratorio, la expulsión propulsiva del aire durante el estornudo ó tos, y por la corriente normal de aire que se produce durante la respiración. Cuando los mecanismos fisiológicos no son suficientes para eliminar las secreciones, y una vez diluidas estas, su eliminación se facilita por medio de un drenado de tipo postural y una fisioterapia después de la administración de vaporizaciones o nebulizaciones al paciente (5, 20, 62. 86). Después del tratamiento cualquier -- ejercicio moderado, como correr o saltar, ayudará a eliminar las secreciones. También puede ser útil a éste fin el estimular la tos percutiendo el tórax del paciente (86).

Los expectorantes se agrupan, para su estudio en cuatro categorías a saber (79):

- I. Expectorantes con acción sedante.
- II. " " " estimulante.
- III. " Anodinos.
- IV. " Misceláneos.

I. EXPECTORANTES CON ACCION SEDANTE

Los medicamentos incluidos en este grupo tienen muy poca ó nula actividad antitusígena, estimulan la secreción por parte de la mucosa respiratoria, que protege al tracto y reduce las afecciones inflamatorias agudas de éste. La frecuencia de la tos se reduce y se torna de tipo productivo.

A su vez éste grupo se subdivide en: Salinas, emolientes y eméticos.

1.a. Expectorantes Salinos: Amoniacales, citratos y los yoduros.

1.a.1. Expectorantes Salinos Amoniacales: Dentro de éste grupo se incluyen al cloruro de amonio y al carbonato de amonio.

EL CLORURO DE AMONIO

Es un polvo blanco, cristalino, es soluble en 2.5 partes de agua y 100 partes de alcohol. La solución acuosa tiene un sabor salino. El cloruro de amonio, así como otras sales amoniadas, son demostrablemente activas como expectorantes pulmonares (19).

Actúan mediante una irritación gástrica, que por vía refleja (de acción vagal) aumentan las secreciones pulmonares. Su actividad expectorante es menor que la obtenida con el --

uso de yoduro de potasio (1, 16, 52, 75). El cloruro de amonio administrado por vfa oral a dosis de 0.45 g/kg produce un aumento en la producción de secreciones respiratorias en un 88%, y el carbonato de amonio en la misma dosis, puede -- producir un incremento del 110%. Parece ser que el cloruro de amonio en una dosis menor no estimula el fluido de secreciones respiratorias (1).

La dosis recomendada de cloruro de amonio es de 100 mg/kg cada 12 horas por vfa oral para perros y de 20 mg/kg cada 12 horas por vfa oral para gatos (63).

El ión amónio, que está presente en la sal del cloruro de amonio puede producir edema pulmonar agudo cuando se administra en dosis elevadas. El síndrome de intoxicación con -- amonio consiste en: disnea, cianosis, vómito, debilidad muscular, convulsiones, edema pulmonar agudo y colapso circulatorio (1m 19).

I.a.2. Expectorantes salinos, Citratos.

Los citratos se han utilizado como expectorantes, en este sentido el citrato de potasio tiene muy poco efecto sobre la producción de líquidos por parte de la mucosa respiratoria, en dosis administradas oralmente de 0.4 gr/kg.

Su acción la ejerce por medio de una irritación química del ion potasio en la mucosa gástrica, produciendo sus efectos por una acción refleja (22).

I.a.3. Expectorantes Salinas, Yoduros.

Las sales comunmente usadas son yoduro de potasio y yoduro de sodio. El yoduro de potasio es un polvo blanco y - - cristalino, soluble en menos de una parte de agua, forma una solución incolora de sabor salino. Se administra oralmente - en forma de tabletas ó de jarabe. Se piensa que su efecto lo realiza por medio de una secreción refleja (vía vagal) generada por irritación gástrica, tal irritación puede ser eficaz aún cuando no se presenten signos de nausea franca (52). También hay evidencias que se absorbe en el intestino y circula en la sangre de donde es removido activamente por ciertos tejidos secretores, incluyendo las glándulas mucosas del árbol bronquial, que son estimuladas en su actividad secretora (1, 16). Se ha comprobado que dichas secreciones contienen yodo después de la administración oral del medicamento.

El yoduro de potasio aumenta el ritmo de los movimientos de los cilios de la mucosa respiratoria, lo que ayuda a la eliminación de las secreciones (1).

Se ha calculado que el yoduro de potasio aumenta la producción de secreciones entre un 90% y 150% (1, 31). Generalmente, los yoduros son muy irritantes para ser empleados en el tratamiento de inflamaciones agudas del tracto respiratorio, su uso se indica para aquellos casos de bronquitis en estudios finales para disminuir la viscosidad de las secreciones que se han adherido fuertemente a la mucosa de las --

vías respiratorias, en casos de asma bronquial, en estados de bronquiectasia y en problemas de enfisema pulmonar (22).

Entre los efectos colaterales que se pueden observar, están: hipersecreción ocular (epifora), nasal (rinorrea) y sialorrea, también se puede presentar inflamación de las glándulas parótidas y erupciones cutáneas ó acneiformes, se puede suprimir la actividad tiroidea con manifestaciones de hipotiroidismo. Estos medicamentos no se recomiendan para su uso durante la preñez, porque pueden presentarse severos efectos de hipotiroidismo en el feto (1).

I.b. Expectorantes Emolientes.

El contacto directo del medicamento, en forma de jarabe, con la faringe llega a mitigar ligeras irritaciones de la misma por su acción emoliente ó demulcente. El efecto tiene una duración de 1-2 horas, el jarabe no aumenta la fluidéz de las secreciones del tracto, pero actúa como vehículo del medicamento de acción expectorante, lo que ejerce su efecto aproximadamente cuando la acción calmante del jarabe desaparece (1).

I.c. Expectorantes Eméticos.

El tartrato de amonio y el de potasio, aumentan la secreción de la mucosa respiratoria al producir emesis, al parecer la acción también es refleja (vía vagal). Se desarrolla

una tos semiseca y fuerte. En el humano se considera un medicamento muy tóxico para su uso. Esta contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática, renal y cardíaca (1).

La ipecacuana es un polvo que contiene 2% de alcaloides tales como, la emetina. Se ha encontrado que aumenta la cantidad de líquidos secretados por la mucosa respiratoria. - - Cuando se administra por vía oral en gatos y perros, disminuye la viscosidad del espúto y relaja la musculatura lisa - - bronquial (22). Se administra como un expectorante en forma de tintura de ipecacuana ó como jarabe.

Puede incrementar el promedio de producción de secreciones, en el gato en un 143% (1). El medicamento aparentemente induce náuseas e irritación gástrica. Booth H. ha reportado muertes ocasionales en el gato al administrarsele el medicamento (1, 22).

II. EXPECTORANTES CON ACCION ESTIMULANTE .

Los medicamentos pertenecientes a éste grupo tienden a aumentar las secreciones del tracto respiratorio, además se utilizan para promover la recuperación de procesos inflamatorios crónicos. La mayoría de los medicamentos de ésta categoría son compuestos aromáticos y su eliminación se realiza en cierto grado a través de la mucosa respiratoria. Durante - - cierto tiempo se ha usado el alquitrán de ciertas maderas como expectorantes.

II.a. Gliceril guayacol. .

Cuando se administra por vía oral es capaz de aumentar la cantidad de líquido, en las vías respiratorias, actuando mediante un reflejo gástrico y también después de su absorción sanguínea, se elimina por las mucosas respiratorias, lo que estimula directamente a las células caliciformes y glándulas submucosas (1, 22).

La mayoría del fármaco se excreta en la orina en forma de gluconato ó sulfato, se biotransforma en el hígado por -- conjugación (31, 24, 52, 68).

El guayacol se administra en los gatos a razón de 5.5ml/kg lo que aumenta el volumen de fluidos en un 78%, del carbonato de guayacol los aumenta en un 60% administrado en una dosis de 5.5 g/kg. La creosota administrada en las mismas dósis presenta un incremento en el volumen de un 123% (1).

La creosota y el guayacol al administrarse por vía oral se emplean principalmente en el tratamiento contra la irritación de las mucosas respiratorias resacas ó impactadas por -- abundantes secreciones mucosas. Su mecanismo de acción lo -- ejerce a través de la producción de hiperemia de la mucosa, lo que aumenta las secreciones de las mismas (1).

Se puede administrar solo ó combinado con algún tipo de broncodilatador como la teofilina (28, 68, 83).

II. b. Acéites Volátiles.

Se ha observado que también ciertos acéites volátiles es timulan la producción de líquidos en el aparato respiratorio mediante una acción directa de estimulación sobre las células de la mucosa del árbol bronquial (1, 22, 65).

En este grupo están incluidos los acéites, volátiles del anís, del eucalipto, del limón y del pino ó mentol (1, 22, 46, 65).

Se administran por medio de inhalaciones principalmente, aunque también se pueden proporcionar oralmente. Su mecanismo de acción lo ejercen al producir hiperémia marcada en la mucosa respiratoria, por lo que son estimulados directamente las glándulas del tracto (52, 65).

III. EXPECTORANTES ANODINOS

Se ha observado que la tintura de ópio alcanforado (paragorica) aumenta las secreciones del tracto hasta en un 400% (1).

Se piensa que ésta acción se debe a un mecanismo reflejo que ejerce sobre el estómago. Además presenta una ligera acción antitusiva (directa ó de acción central) por su contenido en alcaloides opiáceos como la morfina y codeína (mezcla - que por demás puede estar contraindicada al unir la acción de un expectorante y un antitusivo).

En la actualidad se le utiliza en muy raras ocasiones, debido a la existencia de otros medicamentos cuya utilidad resulta más convincente (22, 34, 68, 75).

IV. EXPECTORANTES MISCELANEOS

El vapor es, probablemente, el elemento natural más eficaz para producir expectoración. Al desecarse la mucosa respiratoria se produce irritación de la misma lo cual conduce a una inflamación e hipertrófia de las glándulas bronquiales proliferación de las células globosas y pérdida de cilios -- del epitelio respiratorio (65).

La humedad, así como la temperatura templada, tienden a diluir las secreciones presentes en el tracto respiratorio y ocasionando hiperemia de la mucosa, aumento del volumen de secreciones y disminución de la viscosidad de las mismas - - (16, 68).

Las vaporizaciones (vapor de agua caliente) se deben de administrar con instrumentos adecuados a fin de que el tamaño de las partículas sea el correcto, dicho tamaño es de suma importancia para que puedan llegar en una concentración adecuada a las vías respiratorias terminales y así ser depositadas en los bronquiolos y alveolos. El tamaño ideal debe ser de 0.5 a 5 micras, debido a que las partículas de mayor tamaño se depositan solo en las vías respiratorias altas (5, 20, 62, 63, 86).

Asimismo, también han sido utilizados diversos gases como expectorantes, de estos, se recomienda el uso de bióxido de carbono como un expectorante muy eficaz para aquellos pacientes que presenten secreciones espesas y adheridas a la mucosa, además produce una respiración más profunda y movimientos respiratorios más activos, con lo que se facilita la eliminación de secreciones (63).

CAPITULO 6

MUCOLITICOS

Los mucolíticos son un grupo de medicamentos que reducen la viscosidad de las mucoproteínas, fluidifican y aumentan el volumen de las secreciones bronquiales facilitando así su expectoración (1, 5, 15, 22, 62).

Se utilizan en la terapia de las enfermedades inflamatorias del aparato respiratorio que cursan con abundante formación de exudado mucoso, el que se torna más viscoso por la dehidratación inducida por estados febriles prolongados, reduciendo enormemente su expectoración (1, 12, 63).

Uno de los mecanismos más importantes de defensa de las vías respiratorias pulmonares es el aparato mucociliar, que se encarga de la producción, movilización y expulsión del moco que cubre la mucosa del tracto respiratorio, en el cual -- quedan atrapadas todas las partículas extrañas que viajan suspendidas en el aire inspirado, al precipitarse contra la capa de moco del árbol bronquial, quedan adheridas y son transportadas hacia las partes superiores del aparato respiratorio -- por acción de los movimientos ciliares para que éstas sean deglutidas en la faringe ó bien sean expulsadas por la boca ó nariz (ver la figura No. 6.1).

El epitelio bronquial está formado de células cilíndri-

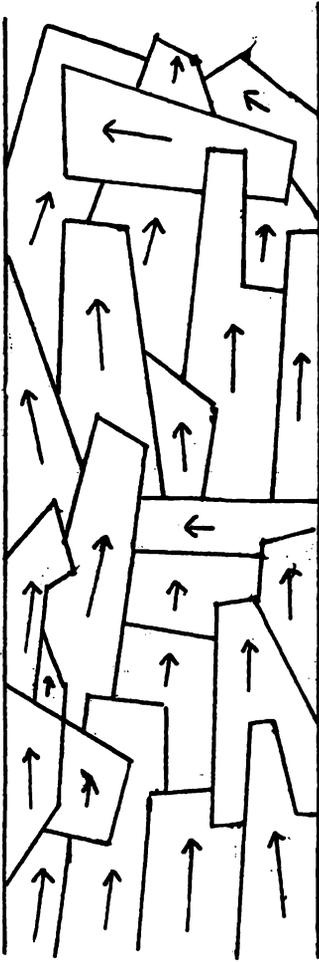
cas ciliadas y células globosas que contribuyan directamente a la acción mucociliar. El número relativo de estos dos tipos de células disminuye paulatinamente de la tráquea hacia las vías aéreas terminales (1, 16). Se conoce que en estados de bronquitis crónica, las células globosas y las glándulas mucosas de la capa submucosa del tracto respiratorio, sufren hipertrófia y aumenta su número en las vías terminales (16). Las células cilíndricas ciliadas tienen en promedio entre -- 200 y 270 cilios que se mueven sincrónicamente en una sola - dirección a favor de la dirección de la corriente de aire du- rante la espiración (16). Sus movimientos son independientes de la inervación del sistema nervioso central (1, 13, 69, - 71).

FUNCION MUCOCILIAR EN EL TRACTO RESPIRATORIO

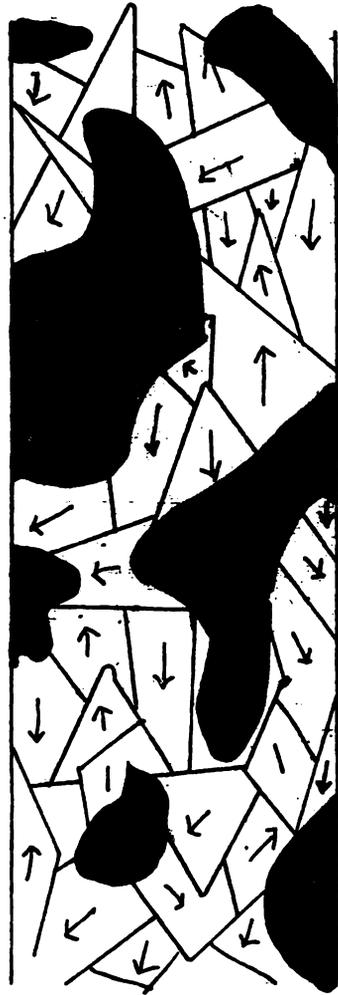
FIGURA No. 6.1.

Transporte de moco en el epitelio bronquial normal y en el epitelio de un animal bronquítico. Las flechas pequeñas muestran la dirección del transporte de moco sobre una área del epitelio bronquial. Las áreas inactivas se representan por -- las zonas oscuras. En estados de bronquitis, en ciertas zonas del epitelio, se transporta caudalmente al moco que cubre la superficie del epitelio.

Transporte Bronquial (fig. 6.1)



normal



bronquitis

La capa de moco que cubre la luz de las vías respiratorias, está formada básicamente por dos estratos.

a).- Estrato fluido, periciliar ó "sol".

Es la capa basal y su origen no ha sido bien establecido con seguridad. Pero se piensa que puede ser un producto de células secretoras bronquiales.

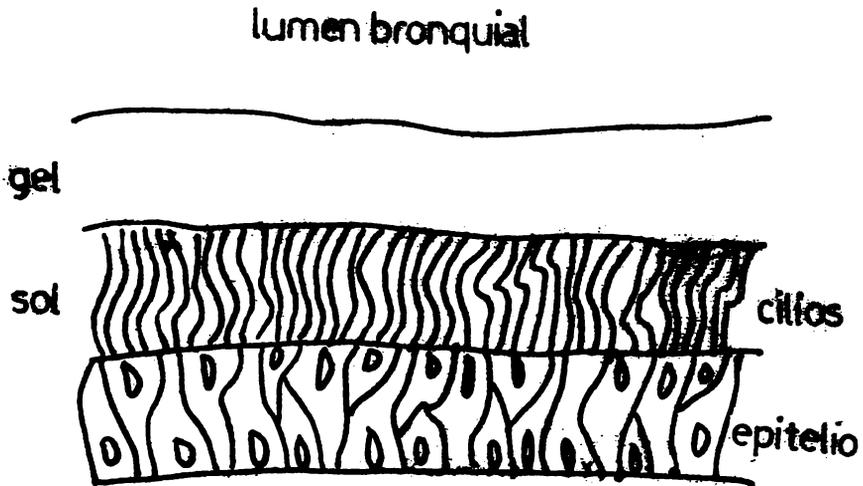
b).- Estrato mucoso ó "Gel", el cual flota sobre el estrato periciliar y es el que está en contacto con la luz traquebronquial, es impulsado por la acción ciliar, hacia porciones superiores del tracto respiratorio, a una velocidad de 1-2 cm/min (68). Está compuesto de polímeros de mucopolisacáridos que se agrupan en forma de fibrillas. Dicho estrato es un producto de la secreción de las células globosas y de las glándulas submucosas que pueden ser de dos tipos:

1).- Serosas y 2).- mucosas, ambas están bajo el control del sistema nervioso parasimpático. (12,36,68,71).

El 95% de su composición química es agua, y el 75% corresponde a micro y macromoléculas, incluyendo electrolitos, aminoácidos, lípidos, carbohidratos, ácidos nucleicos, mucina, inmunoglobulinas, enzimas y albúminas (22, 28). Las cantidades de péptidos y glicoproteínas, determinan la viscosidad del moco, se unen formando fibrillas que a su vez, inte-

gran redes ó cadenas que se pueden visualizar por medio de -
tinciones de azul de toluidina (5, 20, 62, 86).

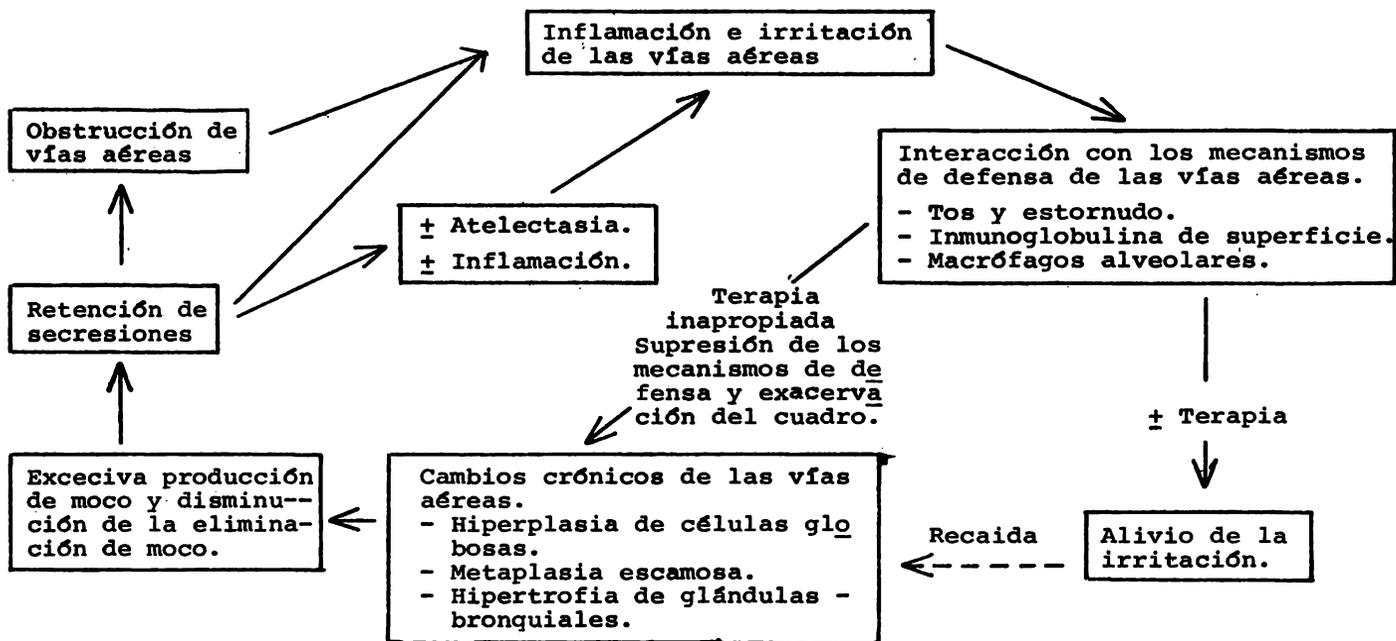
Fig. No. 6.2. Representación esquemática, de la superficie
de la mucosa respiratoria.



La gran mayoría de las afecciones inflamatorias crónicas de las vías respiratorias, se caracterizan por la presencia -
de: hiperplasia de las células globosas, de metaplasia escamo -
sa del epitelio bronquial y de hipertrofia de las glándulas -
bronquiales ue en conjunto inducen una excesiva producción de moco,
concomitantemente con una disminución en su transporte (ver -
la Fig. No. 6.1), lo que ocasiona retención de secreciones y
obstrucciones, en diferentes grados de las vías respiratorias
así como atelectasia, espasmo bronquial, excervación de la in

flamación y de infecciones secundarias que terminan en la for
mación de un círculo vicioso, como se puede apreciar en la fi
gura No. 6.3 (43, 51, 71).

Fig. No. 6.3, CICLO POTENCIAL DE IRRITACION CRONICA DE LAS VIAS AEREAS



Los pacientes con procesos febriles presentan diferentes grados de deshidratación que repercuten directamente en la -- viscosidad del moco, el cual se torna en una forma más compacta y consistente que es difícil de expectorarse. En el humano se ha calculado que el volúmen de secreciones traqueo bron--- quiales varfa de 35-225 ml al día (16).

La función normal del proceso de transporte mucociliar - depende estrechamente de:

- 1).- La integridad y actividad ciliar.
- 2).- La presencia de la capa pericialiar.
- 3).- De las propiedades ffsicas del moco del tracto (16, 53, 81).

En la actualidad se han desarrollado métodos para medir la función mucociliar, tales como el transporte de partículas radioactivas (povos de tántalum radio opaco) que se depositan en la superficie de la mucosa de las vías aéreas terminales, - con los que se demuestra que existen varios factores que comunmente deprimir el promedio del trabajo de la actividad mucociliar, dentro de dichos factores se incluyen enfermedades de -- las vías respiratorias, tales como: La bronquitis crónica, la fibrosis cística, u el asma bronquial, entre otras, a la simple inhalación de humo de cigarro y del producido por los motores de combustión interna, de gases de dióxido de sulfuro, de bioxido de nitrógeno, por la administración de altas con-- centraciones de oxígeno. Asimismo, se incluyen a variantes --

fisiológicas normales, tales como estados de deshidratación ligera, durante el sueño, por la baja humedad relativa del - aire inspirado, que es particularmente importante en el perro, dado que el aire inspirado no es acondicionado (humectado, - calentado y filtrado) por la costumbre de respirar por la bo ca como una manera de perder calor corporal, lo cual conduce a cambios histológicos en la mucosa respiratoria (12, 16).

CLASIFICACION DE MUCOLITICOS

- I. Compuestos derivados de la cistefna.
- II. Bromhexina.
- III. Enzimas proteolfticas.

I. DERIVADOS DE LA CISTEINA

a).- N-Acetilcisteina.

Es un polvo blanco y cristalino, con peso molecular de 163, se puede administrar. 1).- por vía oral, se absorbe bien por el intestino delgado, 2).- en aerosoles, observándose una excelente absorción en la mucosa respiratoria, el tamaño de las partfculas debe ser de 0.5 a 3 micras para que lleguen hasta las vías respiratorias - terminales, 3).- por instilación directa en el árbol - traqueobronquial a través de traqueocentesis, en dosis de 2-3 ml. de una solución al 10% ó 20% (100 mg/ml. - 200 mg/ml).

La cisteína actúa sobre las cadenas disulfuro de las mucoproteínas, su acción óptima la desarrolla en un Ph de 7-9 y su actividad se ve disminuida en Ph ácido. Tiene una potente actividad mucolítica aún en presencia de secreciones purulentas (74).

Su uso está indicado en todos aquellos pacientes con --afecciones pulmonares obstructivas, crónicas ó agudas, ocasionadas por la presencia abundante de exudados mucopurulentos - en la luz del árbol bronquial, a fin de producir una licuefacción de dichos exudados y facilitar su expectoración. Se considera como el medicamento de elección en los estados de impactación bronquial mucoide, por ejemplo: neumonías, bronquitis fibrinosa, bronquitis aguda y crónica, bronquiectasia y en --abscesos pulmonares.

Entre las contraindicaciones y efectos colaterales se puede presentar sensibilización inmune temprana hacia el medicamento, así como intolerancia gastrointestinal y vómito, se contraindica en individuos asmáticos porque induce estados de broncoespasmo, (cuando se administra junto con medicamentos broncodilatadores se nulifica dicho efecto (22, 68).

Es incompatible con los siguientes antibióticos, porque inhibe su acción antibacteriana, ampicilina sódica, anfotericina B, eritromicina y tetraciclinas (68).

S- CARBOXIMETILCISTEINA

Es un derivado thiol de la cisteína, difiere únicamente de la acetilcisteína en que no tiene un grupo sulfidrilo libre. Es insustituible en el uso de terapia de aerosoles, se absorbe bien por el intestino delgado cuando se administra por vía oral.

Disminuye la viscosidad del moco mediante su licuefacción reestablece la motilidad ciliar del epitelio respiratorio, lo cual favorece la depuración de las vías aéreas, además, disminuye indirectamente la inflamación de la mucosa, hace menos frecuente el reflejo de la tos y éste es de tipo productivo.- Se sabe que también disminuye en cierto grado la hiperplasia de las células muciparas del epitelio del tracto respiratorio (16, 22, 62, 68, 86).

MERCAPTOETANO SULFONATO DE SODIO

Es otro fármaco mucolítico derivado de la cisteína, posee un grupo sulfhidrilo libre, es muy similar en la estructura a la N-acetil cisteína. Con frecuencia se le administra por medio de nebulizaciones de soluciones al 10%-20%. (110mg/ml-200mg/ml). También puede producir broncoespasmo en un porcentaje mucho menor que el inducido por la N-acetilcisteína (52).

II. BROMHEXINA

Es un medicamento sintético, derivado de la vascina (alcaloide obtenido de la planta (Adhatada vasica). Además de ser un agente mucolítico, tiene ciertas propiedades broncodilatadoras y expectorantes en menor grado (83).

Se administra oralmente a razón de 48 mg. al día, divididos en 3 dosis. La bromhexina aumenta el título de anticuerpos en el moco del tracto respiratorio y ayuda a la broncodilatación (2).

Produce una fragmentación de las fibras de mucopolisacáridos por medio de un aumento de la actividad lisosomal en el moco bronquial, y por incremento de la secreción de enzimas que hidrolisan la estructura de las fibras de mucopolisacáridos (16, 83).

La bromhexina esta indicada en el tratamiento de aquellas

afecciones respiratorias agudas y crónicas que cursan con la presencia de abundantes exudados mucosos y mucopurulentos en las vías aéreas (2).

III. ENZIMAS MUCOLITICAS

El uso de enzimas tales como las desoxiribonucleasas, tripsina y quimiotripsina, por medio de instilación ó inhalación en el árbol bronquial está indicado para la movilización de secreciones bronquiales tenaces. Estos agentes no son más efectivos que la N-acetilcisteína, además se considera que estos medicamentos están propensos, en un alto porcentaje, a ocasionar reacciones adversas de hipersensibilidad por tener en su estructura proteínas extrañas al organismo. Se pueden administrar sólo ocasionalmente y por periodos cortos (6, 16, 68).

DESOXIRIBONUCLEASA

También dornasa pancreática, es una enzima proteolítica inespecífica, es obtenida de extractos purificados de pancreas de bóvidos.

Se administra en aerosoles a una dosis de 50,000 a 100,000 unidades en 2 ml de solución salina normal ó en 10% de propilenglycol, 3 veces al día, también se puede instilar directamente en el árbol bronquial.

Se usa para la licuefacción de secreciones bronquiales mucopurulentas, su mecanismo de acción se efectúa por medio de la despolimerización de las cadenas de los péptidos que forman las mucoproteínas, específicamente en los enlaces 3 - fosfodiéster. Se utiliza particularmente en afecciones severas donde hay secreciones muy viscosas y purulentas, fibrosis cística y abscesos, entre otros. No se debe administrar por más de unos cuantos días porque se desarrolla hipersensibilidad severa hacia las proteínas bovinas (16, 23, 68, 83).

TRIPSINA Y QUIMIOTRIPSINA

Son enzimas proteolíticas que hidrolizan los enlaces -- peptídicos que contienen el grupo carboxilo (de la fenilalanina, tirosina, triptofano y metionina). Digieren las proteínas del esputo y disminuyen su viscosidad, facilitando así -- su expectoración, son más eficaces en contra de secreciones que no contienen pus. Se administran por medio de inhalaciones a una dosis de 25,000 unidades al día. Están indicadas -- en el tratamiento de proteinosis alveolar, tuberculosis y -- bronquitis crónica.

Reacciones secundarias y contraindicaciones. Se pueden -- presentar, fiebre, hipersensibilidad oral y faríngea, hemopti -- sis y metaplasia bronquial. En pacientes con deficiencia de antitripsina se presentan enfisemas pulmonares severos y des -- trucción pulmonar (83). En general son irritantes para la muco -- sa respiratoria por su acción proteolítica inespecífica (52).

CAPITULO 7.

ANTINFLAMATORIOS

La inflamación es un mecanismo general de defensa, como respuesta normal que protege a los tejidos dañados, restaurando al huésped a su estado de salud. Normalmente, el estímulo que daña a los tejidos inician una serie de eventos bioquímicos, inmunológicos y celulares que a continuación se describen:

Después de una lesión tisular de cualquier tipo (sea traumática, química, infecciosa, alérgica etc.) en donde hubo destrucción de células, se desarrolla una secuencia de eventos iniciados por la destrucción concomitante de lisosomas. Estos organelos liberan hidrolasas, que actúan sobre otras células y sobre ácidos, los capilares sanguíneos, provocando una mayor liberación de aminas vasoactivas de lisosomas (reacción en cadena) y una vasodilatación capilar con aumento de la permeabilidad vascular. Las hidrolasas lisosomales causan la liberación de histamina, de más hidrolasas y de péptidos específicos de la inflamación (cininas, bradisininas, que agudizan la pérdida de la permeabilidad vascular aunada a la acción de las prostaglandinas, sustancias de reacción lenta de la anafilaxia (SRS-A).

Esta situación se manifiesta clínicamente como inflamación (22, 24, 31).

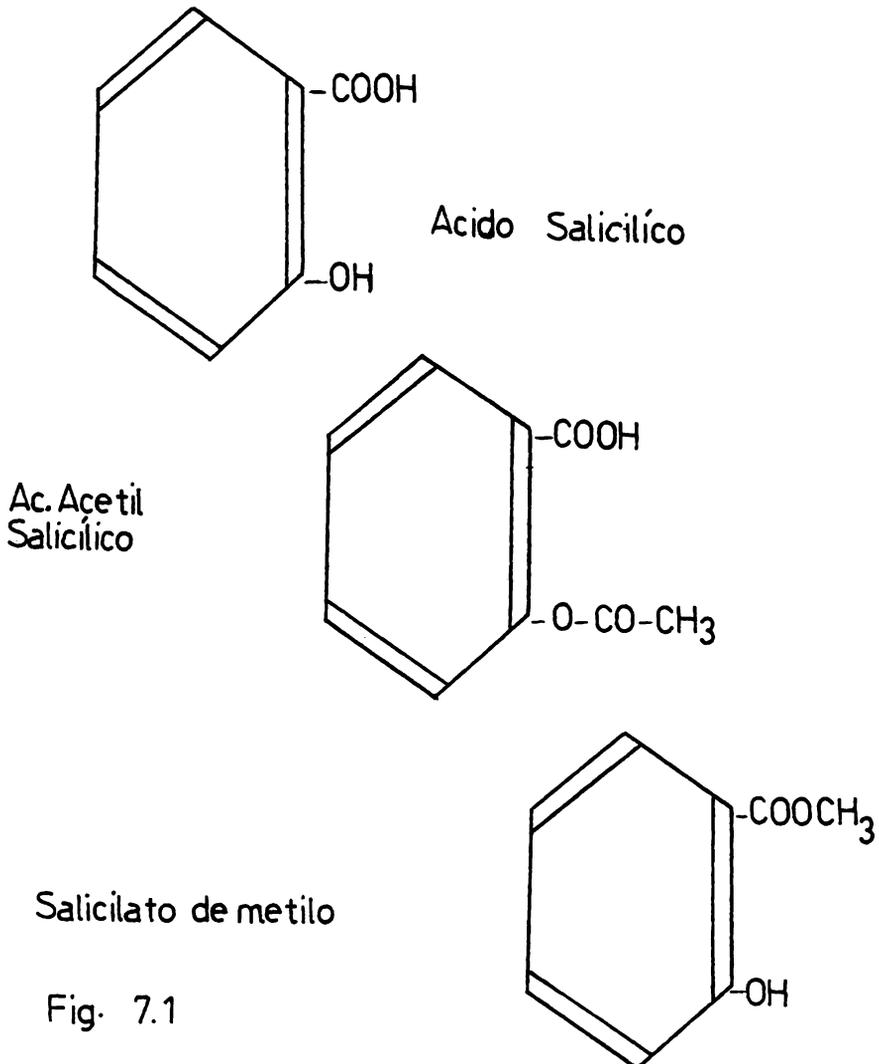
En la terapia antiinflamatoria de las enfermedades propias del aparato respiratorio se distinguen dos principales grupos de medicamentos, los esteroides y los salicilatos (68).

SALICILATOS

El ácido salicílico y sus derivados se preparan por síntesis, el primero a partir del fenol y los otros por transformación química de aquel (34).

El ácido salicílico (ácido carboxílico aromático), posee además un grupo fenólico en posición orto, es demasiado irritante para que se le pueda emplear en forma sistémica, utilizándose para ello los salicilatos, los cuales se clasifican en 3 grupos (34, 52):

- a). Los salicilatos inorgánicos como el sódico, sustancia soluble y fácilmente ionizable con producción -- del ión salicílico o salicilato.
- b). Esteres acílicos, que se obtienen por el reemplazo -- del hidrógeno del hidroxilo fenólico por un grupo -- acilo, como el ácido acetil-salicílico ó aspirina, -- fármaco que por hidrólisis da lugar al ácido salicílico y acético.
- c). Esteres alquílicos, producidos por el reemplazo de -- el hidrógeno del grupo carboxilo por un grupo alquilo, como el salicilato de metilo y la salicilamida -- como se observa en la Fig. No. 7.1.



Estructura química de los principales salicilatos, modificado de la referencia No. 22.

El ácido salicílico forma cristales blandos como agujas finas ó como polvo blanco, cristalino y esponjoso. El ácido - acetilsalicílico forma cristales blancos, es estable en un ambiente seco, pero con la humedad se hidroliza poco a poco hasta convertirse en ácido salicílico y ácido acético. El salicilato de metilo, es un líquido incoloro ó ligeramente amarillento (22, 31).

La absorción de los salicilatos en el aparato digestivo es tan rápido que rara vez se requiere de su uso parenteral. Se encuentran entre los medicamentos que se absorben con mayor velocidad por la mayoría de las vías de administración -- (52).

El tiempo promedio de absorción de la aspirina en el estómago sin alimentos es menor de 30 minutos, cuando el paciente no está en ayunas el tiempo se eleva a más de la mitad -- (33, 34).

En el hígado, el ácido salicílico (y salicilatos) se conjugan con ac. glucurónico por acción de la enzima glucurinil transferasa y se excretan principalmente por el riñón en esta forma. En el gato no se lleva a cabo dicha transformación por la falta de la glucurinil transferasa, por lo que dichos medicamentos permanecerán más tiempo en la circulación en comparación con otras especies (7).

El ácido acetyl salicílico tiene la propiedad de acetilar proteínas, particularmente a la ciclo oxigenasa, lo cual da como resultado la inactivación irreversible de dicha enzima -

siendo ésta la responsable de la síntesis de las prostaglandinas, uno de los mediadores de la inflamación (24, 83).

Entre otras, es bien conocida su propiedad antipirética, acción que es inespecífica, en cuanto que no se relaciona con la eliminación de la infección o de la causa desencadenante, su acción principal se realiza a través de una gran dilatación de los pequeños vasos cutáneos (mediada por un efecto central hipotalámico), con lo cual se pierde calor por convección. Por otra parte, la actividad antipirética se refuerza por la inhibición de la síntesis de prostaglandinas, que actúan como pirógenos endógenos (26, 33, 52).

También tiene, una actividad analgésica inherente a la acción antiinflamatoria y antipirética, su capacidad de reducir las sensaciones dolorosas es por acción central (52, 83).

El uso de salicilatos está indicado en cualquier afección inflamatoria aguda que se acompañe de fiebre y dolor, -ejem: traqueitis, bronquitis etc. (26).

La aspirina, al ser un derivado fenólico, puede ser especialmente tóxica para los gatos. Dosis diarias de 33-63mg/kg. durante 35 días ocasionan signos de intoxicación, así como cambios patológicos en órganos y tejidos, principalmente hepatitis tóxica (7, 31)-

Otro de los efectos cólaterales es la indicación de depresión y disminución del apetito, con la consecuente pérdida

dá de peso y a dosis altas puede ocasionar la muerte (31).

En los perros es posible se produzcan hemorrágias pete-
quiales ó ulcerosas en la mucosa gástrica con la ingestión -
de dosis elevadas de aspirina. También puede ocasionar hipo-
protrombinemia y hemorragias espontáneas en mucosa cuando se
administra por perfodos prolongados (31).

Los salicilatos administrados en forma de supositorios,
en los perros, produce irritación de la mucosa rectal, que -
varfa desde una ligera hiperemia hasta la ulceración o perfo
ración (26).

La aplicación tópica de ácido salicflico produce des--
trucción lenta indolora del epitelio cutáneo, debido a lo --
cual se utiliza en el tratamiento de Callos y Verrugas (26,
31).

ANTIINFLAMATORIOS ESTEROIDES

Los corticosteroides ó glucocorticoides, son ampliamen-
te usados en la práctica corriente de la medicina veterina--
ria. Se clasifican como esteroide a toda aquella substancia
que tiene como núcleo común al ciclopentanoperhidrofenantre-
no, el cual se observan en la fig. No. 7.2, como son: los es
teroles, los ácidos biliares, las hormonas sexuales, los cor
ticosteroides adrenales, la vitomina D, las saponinas y los
glicósidos cardíacos.

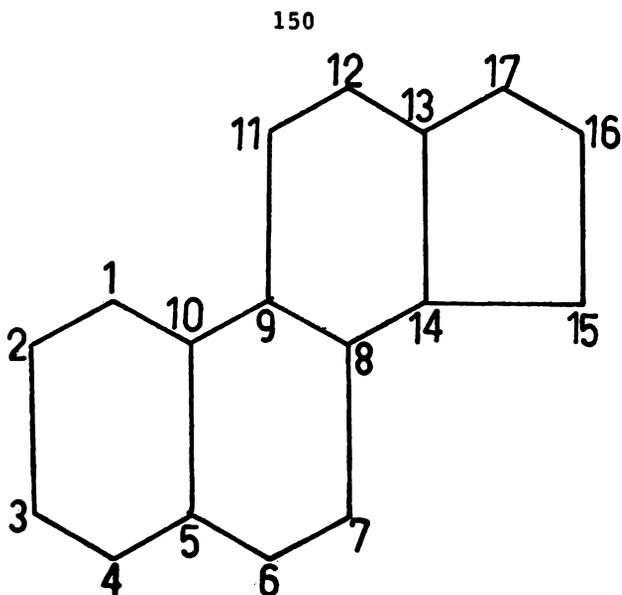


Fig. 7.2

Estructura común (ciclopentanoperhidrofenantreno) de los compuestos esteroides.

Los esteroides se producen en el organismo a partir del colesterol, el cual es sintetizado por la conjugación de moléculas de acetyl coenzima A, que a su vez proviene de ácidos grasos del metabolismo de los carbohidratos; principalmente a partir del piruvato. Sin embargo, la principal vía de síntesis de esteroides se realiza a partir del colesterol exógeno (31).

Los esteroides más importantes en el organismo desde el

punto de vista farmacológico, son los esteroides de la corteza adrenal (corticosteroides) (24, 26).

CORTICOESTEROIDES

Tales esteroides son secretados por la corteza adrenal (13, 31, 52):

- a).- En la zona glomerular, mineralocorticoides , principalmente aldosterona y en pequeñas cantidades -- cortisona y desoxicorticosterona.
- b).- En la zona fascicular se sintetizan glucocorticoides, principalmente cortisol (hidrocortisona), corticosterona y cortisona.
- c).- En la zona reticular se secretan los esteroides -- sexuales como los andrógenos, progestógenos y estrógenos.

Los esteroides utilizados en la terapia antiinflamatoria de las enfermedades respiratorias pertenecen al grupo de los glucocorticosteroides (68).

Todos los esteroides son liposolubles, razón por la cual se absorben sin dificultad a través de la membrana celular de todos los tejidos, por lo que se pueden administrar por cualquier vía (24, 34, 83).

Los corticoesteroides naturales ó los glucocorticoioides

exógenos se encuentran unidos en un alto porcentaje a las proteínas plasmáticas (75%). Fundamentalmente una alfa globulina llamada Transcortina. Otro 10-15% se une a la albumina y el resto permanece en forma libre (68, 83).

Se metabolizan principalmente en el hígado aunque también sufren cierto grado de biotransformación en los órganos blanco. En el hígado se biotransforman por una oxidación microsomal y después se conjugan con ácido glucurónico y sulfatos. - Se excretan en un 75% en la orina y un 25% en las heces o en los túbulos renales la forma libre no biotransformada se reabsorbe en un 80-90%. Dichos procesos de biotransformación y excreción son más lentos en el caso de glucocorticoides sintéticos como la dexametasona (22, 34, 52).

El mecanismo de acción fundamental, por medio del cual - inhiben la inflamación es a través de una estabilización de - la membrana lisosomas (de células cebadas ó mastocitos), lo - que evita la liberación de hidrolasas ácidas y la acción lftica de éstas en otras membranas lisosomales, impidiéndose así la liberación de mediadores de la inflamación. También inhibe a la histidinodecarboxilasa, enzima responsable de la - conversión de histidina a histamina (22, 68, 83).

El mayor uso de los glucocorticoides en los individuos con afecciones respiratorias es en asmáticos, y en algunos - transtornos inflamatorios agudos como bronquitis, traqueitis, algunas neumonías, y estados de choque (13, 26, 33, 68).

Efectos colaterales de los glucocorticoides.

a).- Metabólicos generales (13, 16, 22, 26):

- 1.- Producen lipólisis de los depósitos grasos periféricos.
- 2.- Promueven la gluconeogénesis hepática.
- 3.- Aumentan la utilización hepática de aminoácidos.
- 4.- Inhiben la síntesis de ADN y la mitosis por lo que se inhibe el crecimiento.
- 5.- Aumentan el catabolismo protéico en el tejido muscular.
- 6.- Provocan debilidad muscular.
- 7.- Adelgazamiento de la piel.
- 8.- Depresión de la actividad fibroblástica del hueso.
- 9.- Aumentan la excreción renal de calcio.
- 10.- Provocan osteoporosis por antagonismo por la - vitamina D.
- 11.- Alteraciones en la matriz osteoide.

b).- En el sistema nervioso central (22, 33, 31):

- 1.- Aumentan la gluconeogénesis y disminuyen la -- utilización periférica de glucosa.
- 2.- Disminuyen el umbral de excitabilidad del sistema nervioso central, por lo que se aumenta la tendencia a sufrir convulsiones.

c).- Gastrointestinales (22, 31, 51):

- 1.- Facilitan la absorción de grasas.
- 2.- Aumentan las secreciones gastrointestinales.

d).- Depresión del sistema inmune, efectos que se observan con la administración de dosis elevadas durante largos períodos (16, 24, 26, 33, 68, 83):

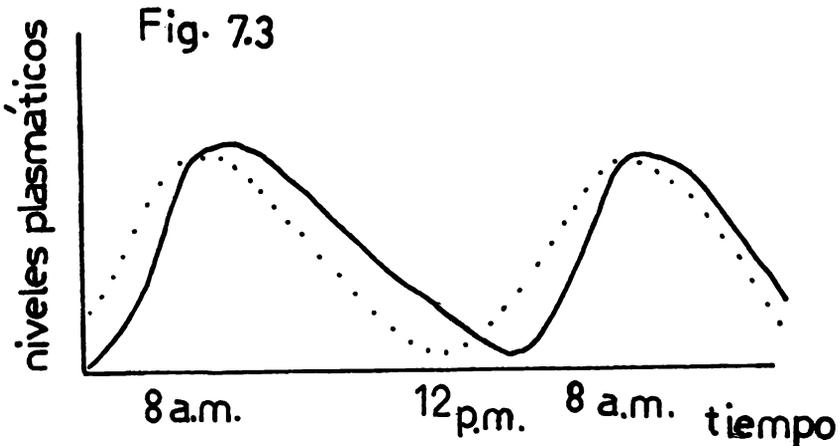
- 1.- Disminuyen la cantidad de linfocitos circulantes (por disminución en su producción).
- 2.- Disminuyen la cantidad de tejido linfoide, incluyendo la involución del timo.
- 3.- Desaparecen los eosinófilos de la circulación general.
- 4.- Inhibe la migración y capacidad fagocitaria de los neutrófilos.
- 5.- Depresión marcada del sistema retículo endotelial.

Normalmente en el perro los niveles séricos de ACTH y cortisol están en coordinación con las necesidades celulares para mantener un metabolismo mayor ó menor dependiendo de la actividad diurna del individuo. Durante las primeras horas de la mañana, cuando la actividad física comienza, las altas concentraciones de dichas hormonas aumentan el metabolismo basal, para que al final del día vuelvan a disminuir a las concentraciones más bajas (31, 68).

A esta variación cíclica se le conoce como ritmo circadiano, el cual se representa en la figura No. 7.3 (68).

Existe un mecanismo de retroalimentación negativa, cuando el hipotálamo registra altas concentraciones de cortisol: cesa automáticamente la producción y liberación de ACTH (22, 24).

La administración de corticoesteroides exógenos puede alterar fácilmente dicho sistema, por ejemplo, cuando se administra una dosis de esteroides durante la tarde ó noche se provoca una supresión adrenal, es decir un hipercorticismismo con disminución de los corticoesteroides endógenos, este efecto se acentúa mas cuando los esteroides administrados son de larga acción (ver fig. No. 7.4), dando como resultado estados de edema en los miembros, y síndrome de cushing (24, 26, 31, 34, 63, 83).



Variaciones diurnas en los niveles plasmáticos de ACTH (línea punteada) y cortisol (línea continua). El nivel de cortisol es secundario al nivel de ACTH. Modificado de la referencia No.68.

FIG. No. 7.4., CARACTERISTICAS QUE PRESENTAN ALGUNOS DERIVADOS DE LOS ADRENOCORTICOSTEROIDES AL SER ADMINISTRADOS EN FORMA ORAL, MODIFICADO DE LA REFERENCIA No. 63.

MEDICAMENTO	POTENCIAL GLUCOCORTI COIDE*	POTENCIA MINERALO- CORTICOIDE†	ACCION SUPRESIVA HHA**	TERAPIA DIAS ALTERNOS	DOSIS EQUIVA- LENTE EN MG.
De corta acción.					
Hidrocortisona	1.0	++	+	no	20
Cortisona (8-12)***	0.8	++	+	no	25
Prednisona	4.0	+	+	si	5
De acción intermedia					
Triamcinolona	5.0	0	++	no	4
Parametasona	10.0	0	++	no	2
Prednisolona (2-36)***	4.0	+	+	si	5
Metilprednisolona	5.0	0	-	si	4
Fluprednisolona	10.0	0	++	no	2
De acción prolongada					
Dexametasona (36-54)***	30.0	0	+++	no	0.75
Betametasona (36-54)***	30.0	0	+++	no	0.60
Fludrocortisona	15.0	++++	+++	no	1.5

* Comparada con la hidrocortisona en base a mg por mg.

** HHA = Hipotálamo-hipófisis-Adrenal.

*** Tiempo de vida media aproximado, en horas.

El intervalo y la forma de dosificación de los esteroides, para evitar la inhibición del eje hipotálamo hipofisario por retroalimentación negativa, es uno de los puntos más importantes a considerar (31).

Se ha informado que un glucocorticoide de corta duración como la cortisona (ver fig. No. 7.4), inhibe al eje hipotálamo-hipofisario durante 36 hrs. por esta razón se propone un plan de dosificación con días alternados (ver cuadro No.7.5) dosificándose de preferencia en las mañanas (7-9 hrs. A.M.), para reproducir el ritmo de secreción circadiano normal del organismo (68).

Por otro lado, se debe evitar la supresión súbita de la administración de glucocorticoides, porque se puede inducir el síndrome de Addison (hipoadrenocorticismo) por hipofunción -- del eje hipotálamo-hipofisario-adrenocortical. Así pues, se recomienda que la supresión del glucocorticoide se haga lo -- más prolongada posible. En el caso de haber medicado durante largos periodos, la suspensión debe tomar cuando menos 10 días (29, 31, 69).

FIG. No. 7.5.

DIA	DOSIS EN mg/c/24 hrs.
1	15
2	10
3	20
4	5
5	25
6	2.5
7	30
8	2.5
9	30

Ejemplo de dosificación alterna de corticosteroides; en el caso de tener un paciente al cual se le deben administrar 30 mg cada 24 horas de fluoroprednisolona, después del día 9 se mantiene la dosis durante el tiempo requerido y se retira el medicamento invirtiendo el orden listado (modificado de - la ref. No. 31).

Su uso está contra indicado en hembras gestantes, debido a que son hormonas inductoras del parto (ó de abortos), - en sarnas demodésicas, en artritis crónicas erosivas, en estados de insuficiencia hepática ó en falla renal, y úlceras gástricas.

Los corticoesteroides son de gran utilidad para el tratamiento de algunas enfermedades respiratorias cuando se les emplea en forma racional. Se debe tener extremo cuidado al ing

tituir una terapia prolongada en presencia de enfermedades -
infecciosas, ya que concomitantemente a los efectos antinfla-
matorios se promueve la diseminación del agente infeccioso
(26, 29, 63, 68).

CAPITULO 8.

BRONQUITIS AGUDA

Definición.

La bronquitis es una inflamación del epitelio bronquial, sea cual fuere su causa. Se diferencia de la bronquitis crónica por la menor duración de sus signos clínicos y por la ausencia de cambios degenerativos en la estructura histológica de la mucosa bronquial (3, 71, 77).

Es común que se afecten simultáneamente tanto los bronquios como la tráquea, utilizándose entonces el término de --traqueobronquitis para indicar dicha afección (71, 81).

Etiología (25, 51, 32, 53):

a).- Infecciosa.

1.- Virus: - Paramixovirus.

- Adenovirus canino I y II.

- Virus de la parainfluenza canina ("Simian virus 5 Sv₅").

- Herpes virus canino.

- Reovirus tipo I, II y III.

2.- Bacterias.

- Bordetella bronchiseptica.

(agente primario).

Gérmenes oportunistas, invasores secundarios a una infección viral:

- Escherichia coli.
- Pseudomona s.p.p.
- Klebsiella s.p.p.
- Mycoplasma s.p.p.
- Streptococcus s.p.p.
- Staphylococcus s.p.p.
- Enterobacter s.p.p.
- Proteus mirabilis

3.- Parásitos traqueobronquiales más comunes.

- Filaroides osleri (perro)
- Aelurostrongylus abstrusus (gato).
- Creosoma vulpis.
- Capillaria aerophila.

Los parásitos que causan traqueobronquitis como resultado de su migración larvaria son:

- Ancylostoma caninum.
- Toxocara canis.
- Toxocara cati.
- Strongyloides stercoralis.

b).- Por irritantes químicos o mecánicos.

- Dióxido de sulfuro, bioxido de carbono, hidroxido de nitrógeno, aerosoles comerciales, secreciones gástri

cas (aspiración de), pólen, cateterizaciones, aumento del volúmen del atrio izquierdo, compresión por tumores, ganglios linfáticos etc.

FISIOPATOLOGIA

Los mecanismos naturales de defensa de los bronquios, tales como la tos, el movimiento ciliar, la capa de moco del epitelio, los folículos linfáticos en la mucosa, los linfocitos de las paredes, I g A secretora, entre otras, resultan insuficientes contra los agentes etiológicos. En tales casos se produce una reacción inespecífica contra dicho agente (infeccioso, químico, físico o alérgico), lo cual, deriva como evento final en la inflamación de el aparato respiratorio, cuyo curso puede ir de unas cuantas horas hasta 3 ó 4 días, aún cuando la sintomatología puede persistir durante 3 ó 4 semanas, tiempo en el cual el epitelio del sistema respiratorio se regenera completamente (32, 57, 71, 81).

El evento se inicia con una vasoconstricción capilar momentánea de la mucosa bronquial, seguida inmediatamente de una vasodilatación arteriolar y tumefacción de la mucosa, con aumento de la permeabilidad vascular y concomitantemente la formación de edema, se produce un aumento en la formación de moco y exudación serosa, la cual se puede acumular en la luz bronquial, ocasionalmente se puede desencadenar el broncoespasmo y presentación de hipoxia sin hipercapnia. Todos estos

cambios son de carácter reversible si son tratados adecuadamente y en caso contrario puede evolucionar en una bronquitis crónica (14, 41, 81).

Signos.

- a).- Tos de tipo paroxística y productiva.
- b).- Vómito (por estimulación refleja del vago).
- c).- Dispnea espiratoria.
- d).- Estertores traqueobronquiales húmedos, los cuales pueden ser de dos tipos.
 - Roncantes, de tonalidad grave, de intensidad alta, se presentan en los dos tiempos respiratorios pero de mayor predominancia a la inspiración.
 - Silvantes de tono agudo, de intensidad baja y de predominancia espiratoria.
- e).- Puede o no haber fiebre (25, 51, 56, 57, 63).

PROTOCOLO PARA EL TRATAMIENTO DE
BRONQUITIS AGUDA.

- 1).- Asegurar las vías aéreas del paciente:
 - a).- Succión de secreciones y materiales extraños.
 - b).- Intubación endotraqueal si es necesario.
- 2).- Llevar a cabo un diagnóstico presuntivo:
 - a).- Radiografías del tórax.
 - b).- Aspiración transtraqueal.
 - c).- Biometría hemática.
 - d).- Determinación de gases sanguíneos.
 - e).- Broncoscopia.
- 3).- Inicio de la terapia.
 - a).- Nebulizaciones con solución salina con alcohol al 40%.
 - b).- Fisioterapia: percusión torácica, drenaje posicional.
 - c).- Terapia de fluidos vía oral.
 - d).- Broncodilatadores derivados de las xantinas - (solo si hay disnea).
 - e).- Antibióticos: penicilina, macrólidos, cefalosporinas, tetraciclinas, cloranfenicol, sulfas.
 - f).- Considerar el uso de dexametasona (dosis única).

- g).- Mucolíticos cuando la expectoración es adecuada. Derivados de la cistefna (N-Acetilcistefna, S-Carboximetilcistefna).
 - h).- Expectorantes salinos (amoniacales, citratos, yoduros), gliceril guayacol. cuando la expectoración se vuelve dificultosa.
- 4).- Monitoreo del paciente.
- a).- Coloración de las membranas mucosas.
 - b).- Tiempo de llenado capilar.
 - c).- Promedio de respiraciones por minuto.
 - d).- Tipo de sonidos pulmonares (estertores) y la temperatura corporal.
 - e).- Determinación de gases sanguíneos.
 - f).- Radiografías periódicas del tórax.

CAPITULO 8.1

BRONQUITIS CRONICA

La definición de bronquitis crónica se ha establecido por la evolución clínica prolongada de dicho procedimiento, el cual se caracteriza por tos diaria durante 2 meses consecutivos en los últimos 12 meses.

Se presenta con mayor incidencia en perros mayores de 4 años de edad (51, 82). Los agentes etiológicos son los mismos descritos anteriormente para la bronquitis aguda, la cual fué tratada inadecuadamente ó se diagnosticó tardamente, por lo cual el agente causal no se pudo eliminar durante la etapa aguda y se transformó en un proceso crónico con cambios histológicos degenerativos, los cuales son de tipo irreversible -- (32, 41, 57).

FISIOPATOLOGIA

La cronicidad de la enfermedad induce la aparición de hiperplasia de las células globosas (caliciformes), hipertrofia e hiperplasia de las glándulas bronquiales, también ocasiona una excesiva producción de moco muy viscoso, el cual es difícil de drenar, con lo que se propicia la retención de secreciones y obstrucción de las vías respiratorias en diferentes grados. Hay metaplasia escamosa del epitelio bronquial y concomitantemente, una marcada disminución del movimiento ciliar

lo cual predispone a su vez, a infecciones y un mayor estancamiento de secreciones respiratorias. Hay hipertrofia de la mucosa bronquial, lo que contribuye con el fenómeno obstructivo del padecimiento. La obstrucción en conjunto puede dar lugar a la formación de atelectasia pulmonar focal y espasmo bronquial, con lo cual la afección puede evolucionar en una broncopneumonia.

Esta serie de eventos alteran la función respiratoria, ocasionando la disminución del volumen tidal, aumento del volumen residual, aumento del tiempo respiratorio, hiperventilación alveolar, hipoxia sin hipercapnia en reposo, hipoxia con hipercapnia al hacer ejercicio, y es común que el paciente desarrolle acidosis respiratoria y sistémica, así como, incremento del gasto energético por incremento de la resistencia al flujo aéreo (32, 46, 53, 78, 82).

SIGNOS CLINICOS

El principal signo clínico es la tos productiva crónica, la cual se encuentra asociada en la mayoría de los casos al ejercicio físico, por lo cual hay intolerancia a éste.

Sin embargo, en estados con un curso avanzado se presenta a cualquier hora y sin causa aparente, con exacerbaciones agudas y expectoración purulenta. Se presenta dispnea de tipo espiratorio y progresiva, cianosis, hiperpnea, polipnea, acidosis, hiperkaliemia, hipercapnia y un estado de angustia.

Estertores traqueobronquiales ó bronquioalveolares, siendo éstos últimos conocidos como subcrepitantes, es decir son sonidos que dan la sensación de burbujas de aire que explotan en un líquido, de tono bajo (53, 82).

PROTOCOLO PARA EL TRATAMIENTO DE BRONQUITIS CRONICA
Y ENFISEMA. (Enfermedad pulmonar Obstructiva crónica).

- 1). Asegurar las vías aéreas del paciente:
 - a). Succión de secreciones y materiales extraños.
 - b). Intubación traqueal si es necesario.
- 2). Terapia de oxígeno, al 40% (de por vida).
- 3). Llevar a cabo un diagnóstico presuntivo:
 - a). Radiografía del tórax.
 - b). Aspiración transtraqueal.
 - c). Biometría hemática.
 - d). Determinación de gases sanguíneos.
 - e). Broncoscopia.
- 4). Inicio de la terapia:
 - a). Nebulizaciones con solución salina con alcohol al 40%.
 - b). Terapia de fluidos (vía oral).
 - c). Broncodilatadores derivados de las xantinas de por vida.
 - d). Antibióticos en casos agudizados: penicilinas sintéticas, cefalosporinas, tetraciclinas, clo-ranfenicol, sulfas.
 - e). Considerar el uso de corticosteroides, succinato

6 fosfato de dexametasona (dosis única).

- f). Mucolíticos derivados de la cisteína: S-carboximetilcisteína, N-Acetilcisteína.

El uso de los medicamentos expectorantes están contraindicados.

5). Monitoreo del paciente.

- a). Colocación de las membranas mucosas.
- b). Tiempo de llenado capilar.
- c). Promedio de respiraciones por minuto.
- d). Tipo de sonidos pulmonares (estertores).
- e). Temperatura corporal.
- f). Determinación de gases sanguíneos.
- g). Radiografías periódicas del tórax.

CAPITULO 9

ASMA BRONQUIAL

Es un estado de insuficiencia respiratoria ocasionado - por una broncoconstricción paroxística, la cual es pasajera y recurrente. Se le considera como una respuesta de hipersensibilidad de tipo I (inmediata), la cual se caracteriza por -- broncoespasmo agudo, reversible e intermitente que por lo general es recurrente. Se produce por la interacción del complejo antigéno anticuerpo con células del sistema inmune - - (11, 41, 53, 56, 57, 63).

El asma puede ser producido por un sin fin de alérgenos, que la mayoría de las veces llegan por vía respiratoria (inhalados), entre ellos: esporas de hongos, polvo casero, pólen, aerosoles, alimentos (no atópico) ó cualquier material extraño al cual se ha formado hipersensibilidad inmunomediada (46, 57, 63, 68).

FISIOPATOLOGIA

Cuando ocurre el contacto entre el alérgeno y el organismo (previamente sensibilizado a éste), se produce una reacción originada por la fijación de cierta clase de inmunoglobulinas, en especial IgE , sobre células cebadas y eosinófilos las cuales liberan principalmente Histamina, SRL-A cini- nas y prostaglandinas, ocasionando broncoconstricción aguda,

aumento de las secreciones de la mucosa y edema de la misma. En casos recurrentes se produce una infiltración eosinofílica peribronquial, hipertrófia de las glándulas de la mucosa e hipertrófia de la musculatura lisa peribronquial, lo cual puede cursar con bronquitis crónica (32, 53, 77, 81).

SIGNOS CLINICOS

Siendo los bronquios el órgano de choque, el principal signo clínico es la disnea paroxística: caracterizada por un movimiento inspiratorio corto y forzado, seguido de una espiración forzada y prolongada. Tos paroxística de tipo productiva, ortopnea, cianosis, disminución ó ausencia del murmullo vesicular con incremento del soplo glótico, acidosis, hipercapnia aunado a un estado de angustia (11, 14).

PROTOCOLO PARA EL TRATAMIENTO DEL ASMA

- 1.- Institución de terapia con oxígeno.
- 2.- Administración de fluidos endovenosos:
Solución Salina Fisiológica, Hartman.
- 3.- Iniciar terapia médica, elección de las siguientes opciones:
 - Broncodilatadores derivados de las xantinas: amino
filina, si no mejora:
 - Simpaticomiméticos: Isoproterenol ó epinefrina.
 - Corticosteroides: Succinato de prednisolona, hidro
cortisona, dexametasona ó prednisolona.
- 4.- Tomar una muestra para Biométrica hemática.
- 5.- Tomar radiografías de tórax.
- 6.- Si el paciente está estable, llevar a cabo aspiración transtraqueal.
- 7.- Terapia de mantenimiento: con broncodilatadores simpa
tomiméticos B₂: metaproterenol, si no se controla, --
agregar derivados de xantinas oralmente, si aún no se
controla, administrar esteroides de larga acción: de-
xametasona ó betametasona.

CAPITULO 10

ENFISEMA PULMONAR

Se le define como un proceso en el cual ocurre infiltración y acumulación de aire en el tejido intersticial pulmonar (14, 46, 81).

ETIOLOGIA

Se considera que es ocasionado, principalmente, como secuela de bronquitis crónica, aunque puede presentarse en forma primaria por cualquier causa que produzca sobredistención de los alveolos pulmonares, aún las iatrogénicas las cuales se producen al proporcionar ventilación o respiración asistida ó controlada (a una presión de más de 35 mm de mercurio), por grandes esfuerzos respiratorios súbitos y violentos al hacer alguna actividad física, sobre todo en individuos con - - afecciones respiratorias obstructivas (57).

FISIOPATOLOGIA

Cuando ocurre la sobredistención alveolar, ó bien, cuando aparece una secuela de bronquitis crónica, se ocasiona una distención de: los espacios aéreos distales a los bronquios - terminales con la consecuente destrucción de sus paredes, lo cual produce una infiltración y acúmulo de aire en el intestino pulmonar, a su vez, se pierde la tensión radial peribron-quial.

Hay un aumento de la capacidad pulmonar total.

Protocolo para el tratamiento de enfisema pulmonar: ver el capítulo No. 8.1.

CAPITULO 11

NEUMONIA

Es un proceso inflamatorio del parénquima pulmonar.

La neumonía o pneumonitis se puede producir por una gran variedad de agentes que pueden ser infecciosos ó no infecciosos (14, 37).

I.- Infecciosos.

a).- Bacterianos (69). Es una de las neumonías más frecuentes, se presenta en forma primaria ó como una complicación secundaria a daños en la estructura pulmonar.

La gran mayoría son producidas por bacterias -- Gram negativas, aunque es posible que se presenten infecciones mixtas. Los agentes etiológicos son virtualmente los mismos, enumerados en la bronquitis aguda. (ver capítulo No. 2.1 y 8)

b).- MICOTICOS

Pueden originarse de micosis profundas (sistémicas) ó bien por la infección secundaria de hongos oportunistas, los principales son (57, 73, 17)?

- Histoplasma capsulatum.

- Blastomices dermatitidis.
- Coccidioides immitis.
- Nocardia asteroides.
- Actinomyces bovis.
- Cryptococcus neoformans.
- Aspergillus funigatus.

c).- Parasitaria (46, 40, 84).

Causada por la presencia de nódulos parasitarios en el parénquima pulmonar ó bien, por la migración larvaria de estos.

- Pneumocistis caninii.
- Aelurostrongylus abstrusus.
- Paragonimus kellicotti.
- Paragonimus westermani.
- Toxoplasma gondii.
- Filaroides milksi.
- Filaroides hirti.

d).- Viral (14, 81, 69).

- Paramixovirus.
- Adenovirus canino tipo I y II.
- Reovirus tipo I, II, III.
- Herpes virus canino.
- Virus de la parainfluenza canina ("Simian

virus 5 SV₅").

II.- Agentes etiológicos no infecciosos.

a).- Aspiración.

- De secreciones endógenas:

Contenidos gástricos.

Secreciones esofágicas.

Secreciones orales.

- Secreciones exógenas.

Aceites minerales.

Sulfato de bario.

Alimentos.

Agua.

Medicamentos varios.

b).- Linfadenopatías.

c).- Embolia pulmonar.

d).- Neoplasias.

e).- Alérgica.

FISIOPATOLOGIA

Sea cual fuere el agente etiológico, solo hay dos posibles tipos de neumonías con diferente fisiopatología, signos clínicos y tratamiento:

I.- Neumonía intersticial.

Es un proceso no exudativo, el cual es producido por agen

tes extraluminales localizados en el intersticio pulmonar; como virus, neoplasias, linfadenopatías, émbolos, nódulos parasitarios, entre otros. Los cuales ocasionan una disminución de la distensibilidad del parénquima pulmonar, pérdida de la - - tracción radial, aumento de la resistencia pulmonar no elástica, incremento del gasto energético, aumento del espacio muerto funcional, hipoxia por vasoconstricción capilar pulmonar, formación de puentes arteriovenosos, infiltración intersticial de células inflamatorias ó neoplásicas, destrucción alveolar, fibrosis pulmonar, "Cor pulmonale", disminución de los volúmenes pulmonares (volumen inspiratorio máximo, vol. espiratorio máximo, volumen residual, capacidad pulmonar total), diferentes grados de hipercapnia y acidosis respiratoria en estados terminales ó sobre agudos. (56, 46, 78).

II.- Neumonía Exudativa.

El agente etiológico (bacteriano, principalmente) se localiza intraluminalmente y ocasiona un proceso exudativo franco, con acumulación de dichos exudados en los alveolos, lo -- cual ocasiona consecuentemente, disminución de la ventilación alveolar, desequilibrio en la ventilación/ perfusión, hipoxia con hipercapnia ligera a moderada, incremento del espacio - - muerto fisiológico, infiltración de células inflamatorias, incremento en el gasto energético, es frecuente que sea antecedida por bronquitis y broncopneumonía, puede haber formación

de abscesos pulmonares y en ciertos casos de bacteremia (37, 63, 81).

SIGNOS CLINICOS

Neumonía Intersticial.

Dispnea inspiratoria y espiratoria, taquipnea superficial, tos no productiva de baja intensidad, cianosis, estado de angustia, acidosis respiratoria, deshidratación, emaciación, incremento de los sonidos pulmonares de tipo seco ó bien, ausencia de sonidos (por consolidación pulmonar), se ausculta un sonido mate a la percusión en las zonas afectadas (41, 53, -- 32).

Neumonía Exudativa.

Tos productiva, fiebre, deshidratación, estertores alveolares, estado de angustia continua, disnea inspiratoria, intolerancia al ejercicio, acidosis respiratoria y polipnea, principalmente.

Los estertores alveolares son crepitantes y se escuchan al final de la inspiración, son originados por el despegamiento brusco de las paredes alveolares anteriormente adheridas entre si, debido a la presencia de exudados en su luz (56, 57, 63).

PROTOCOLO PARA EL TRATAMIENTO DE NEUMONIAS

- 1).- Asegurar las vías aéreas del paciente.
 - a) Succión de secreciones y materiales extraños.
 - b) Intubación traqueal si es necesario.
 - c) Considerar la traqueotomía por obstrucción ó espasmo laríngeo.

- 2).- Terapia de oxígeno.
 - a) Al 100% en casos de intoxicación por CO.
 - b) Al 40% en neumonías.
 - c) Considerar la ventilación asistida.

- 3).- Llevar a cabo un diagnóstico presuntivo.
 - a) Radiografías de tórax.
 - b) Aspiración transtraqueal.
 - c) Biometría hemática.
 - d) Determinación de gases sanguíneos.
 - e) Broncoscopia.

- 4).- Inicio de la terapia.
 - a) Nebulizaciones con solución salina con alcohol al 40%.
 - b) Fisioterapia o ventilación con presión positiva, percusión torácica.
 - c) Terapia de fluidos:
S:S.F. con bicarbonato, Ringer con bicarbonato, Hartman.

- d) Broncodilatadores; derivados de la xantinas.
- e) Antibióticos: aminoglicosidos, penicilinas sintéticas, cefalosporinas, cloranfenicol, tetraciclinas, sulfas.
- f) Analgesias: ácido acetil salicílico, dipirona.
- g) Considerar el uso de corticosteroides: dexametasona - (dosis única).

5).- Monitoreo del paciente.

- a) Coloración de las membranas mucosas.
- b) Tiempo de llenado capilar.
- c) Promedio de respiraciones por minuto, así como su fortaleza.
- d) Tipo de sonidos pulmonares (estertores).
- e) Temperatura corporal.
- f) Determinación de gases sanguíneos.
- g) Radiografías periódicas del tórax.

CAPITULO 12

EDEMA PULMONAR

Es la acumulación de cantidades anormales de líquido y -
solutos en los tejidos pulmonares, lo cual puede ser en el te-
jido conectivo (edema intersticial) tanto como en las vías --
aéreas terminales (edema alveolar). El edema intersticial pre-
cede, por lo general al edema alveolar, independientemente de
su causa (3, 57, 38).

ETIOLOGIA

Las principales causas de edema pulmonar se pueden enlis-
tar en 5 grupos (38, 39, 43, 64).

I.- Disminución de la presión oncótica del plasma.

- a). Enfermedad hepática (con una inadecuada síntesis de proteínas).
- b). Enfermedad renal (proteinuria secundaria a glomerulonefritis y amiloidosis).
- c). Enteropatías con pérdida proteica.
- d). Desórdenes nutricionales.

II.- Aumento en la presión hidrostática capilar pulmonar.

- a). Cardiogénico.
 - Falla cardíaca congestiva izquierda de tipo --
crónico.

Afección de la válvula mitral.

Miocardíopatía obstructiva ó congestiva.

Ruptura de "Chordae tendinae".

Bloqueo cardíaco crónico.

- Sin apariencia radiográfica de cardiomegalia.

Falla cardíaca congestiva izquierda aguda.

Cardiomiopatía felina.

Depresores del miocardio de origen endógeno ó exógeno.

Taquirritmia.

b). No cardiogénico.

- Enfermedades oclusivas de las venas pulmonares.

- Infusión excesiva de fluidos de sangre.

II.- Alteración de la permeabilidad de la membrana alveolar capilar.

a). Enfermedad pulmonar infecciosa (el edema presentará una cantidad relevada de proteínas).

b). Daño tóxico a la membrana.

- Inhalación de tóxicos (humo, gas de ozono, bióxido de carbono, bióxido de azufre, secreciones gástricas).

- Circulación de toxinas exógenas (veneno de serpientes, endotoxinas bacterianas, alfanoftil--tiourea).

- Circulación de toxinas endógenas (como en esta
dos de uremia y sustancias vasoactivas liberada
das en los estados de choque o en las trombo--
sis).

- c). Acumulo de líquido en los alveolos.
- d). Coagulación intravascular diseminada (por daño -
microembólico de la membrana endotelial capilar).
- e). Reacciones anafilácticas (reacciones a las trans
fusiones sanguíneas y de hipersensibilidad o de-
terminados medicamentos).
- f). Contusión pulmonar.
- g). Aspiración de contenido gástrico.
- h). Intoxicación por oxígeno (cuando se administra -
en un porcentaje mayor de 50% y durante un perfo
do de 24-48 horas.

IV.- Insuficiencia linfática.

- Por compresión ó infiltraciones neoplásicas.

V.- Causas diversas.

a). Neurogénica.

- Problemas convulsivos.
- Traumatismos en el cráneo.
- Choque eléctrico.

- b). Electrocutación ó cardioversión.
- c). Inducido por diferentes medicamentos como clorhidrato de Ketamina y otros agentes anestésicos.
- d). Remoción rápida de fluido pleural.

FISIOPATOLOGIA

Los factores que predisponen a la formación de edema pulmonar son: El aumento de la presión hidrostática de los capilares pulmonares, la disminución de la presión oncótica de -- los mismos, aumento de la permeabilidad de la membrana aveolo capilar y un inadecuado drenaje linfático (3, 32, 53, 64).

El edema pulmonar induce una disminución de la elasticidad del parénquima pulmonar por la acumulación excesiva de líquidos y una hipoxemia arterial con hipercapnia variable, aunado a ésto, existe un imbalance ácido-básico, iniciado por -- una acidosis respiratoria y posteriormente una acidosis metabólica e hiperkalemia. La hipoxia produce la constricción de arteriolas pulmonares, lo que a su vez ocasiona hipertensión pulmonar y aumento de la carga de trabajo del ventrículo derecho, poniendo en peligro su funcionamiento normal, con la pérdida de la elasticidad pulmonar se produce una marcada disminución de la capacidad pulmonar y conjuntamente hay un aumento del gasto energético (57, 63, 43, 38).

SIGNOS CLINICOS

En el edema pulmonar predominan: taquipnea moderada, dis-
pnea inspiratoria y espiratoria, ortopnea, hipoxia, tos no --
productiva, resistencia al ejercicio, el individuo se encuen-
tra inquieto, el paciente produce un silvido durante la respi-
ración, los campos pulmonares denotan incremento del murmullo
vesicular a la auscultación (14, 56).

En el edema alveolar: la dispnea es más severa, taquip--
nea, respiración por la boca, silvidos durante la respiración,
secreción nasal y oral espumosa de color rosado, cianosis en
diferentes grados y ortopnea marcada, pulso rápido y débil, -
posible hipertermia debida al "stress" del esfuerzo respirato-
rio tan grande, a la auscultación se escuchan estertores cre-
pitantes húmedos (ó estertores alveolares) los cuales se com-
paran con el sonido producido al frotar un mechon de cabellos
junto al oído, puede hacer disminución de la matidez cardíaca
(43, 64).

PROTOCOLO PARA EL TRATAMIENTO DE EDEMA PULMONAR

- 1.- Asegurar las vías aéreas del paciente, institución de oxígeno terapia.
 - Mascarilla.
 - Caja de oxígeno.
 - Intubación, ventilación con presión positiva: 20-30 mm.Hg
- 2.- Considerar la colocación de un cateter e.v.
- 3.- Iniciar terapia médica.
 - a). Disminución de la carga de trabajo cardiaco:
 - Jaula de reposo.
 - Sedación: fenotiacinicos, opiaceos, barbitúricos.
 - Digitalización: digoxina i.v.
 - b). Promover la ventilación.
 - Broncodilatadores: derivados de xantinas.
 - Succión endotraqueal.
 - Nebulizaciones con alcohol etílico al 40%.
 - c). Eliminar el exceso de fluidos.
 - Diuréticos: furosemida i.v. (máximo 40 mg).
 - Vasodilatadores: derivados fenotiazínicos.
 - Flebotomía: retirar 8 ml. Kg de sangre en el perro, y 6-10 ml/kg en el gato.

d). Estabilizar membranas y endotelios celulares:

- Corticoesteroides: succinato de metilprednisolona, succinato ó fosfato de dexametasona.

e). Tratamiento de mantenimiento:

- Antibióticos de amplio espectro.
- Bicarbonato de sodio (3 mEq por kg. i.v. lento).

4.- Hacer un dx* presuntivo cuando este estable el paciente.

a). Radiografías.

b). Electrocardiografías.

c). Biometría hemática, perfil bioquímico y urianálisis.

5.- Monitoreo.

a). Frecuencia respiratoria.

b). Pulso y frecuencia cardíaca.

c). Presión sanguínea.

d). Presión venosa central.

e). Peso corporal.

f). Volumen de orina producido y sólidos totales y NUS.

*Diagnóstico.

DOSIS RECOMENDADAS DE ALGUNOS DE LOS MEDICAMENTOS
COMUNMENTE USADOS EN LA TERAPIA DE ENFERMEDADES -
PULMONARES

ANTITUSIGENOS

A) De acción central.

PERRO	GATO
1.- Narcóticos	
- Morfina: 0.5-0.1 mg/kg s.c. cada 4-6 hrs. (67).	
0.2-0.5 mg/kg i.v. s.c., i.m. (63).	
0.1-0.4 mg/kg cada 8-12 hrs. (87).	- 0.5 mg/kg. cada 12 horas (87).
1-2 mg/lb (75).	- No usarse (75).
- Codeina: 10-65 mg s.c. (63)	- 1.2 mg/kg (63)
1 - 2 mg/kg cada 6-12 hrs. (63) y (67).	- 0.25-4 mg oral -- (63)y (67).
5 mg. p.o. cada 6 hrs. (75).	- 0.1-1 mg. i.v. -- (63) y (67).
	- No usarla (75).
- Metadona: 0.5 mg/kg (75).	No reportada
- Hidrocodeina 0.25 mg/kg cada 6-12 hrs. p.o. (75) y (67).	No reportada
1 mg/kg oral (75)	

PERRO

GATO

2.- No narcóticos

- | | |
|--|---------------------------------------|
| - Benzonatato: 1-2 mg/kg cada 8 hrs.
(75), (67). | No reportada |
| - Dextrometorfan: 1-mg/kg cada 6-8
hrs. o.o. (75).
2 mg/kg p.o. (28) | - No usarlo (75).
- 1-2 mg (67). |
| - Noscapina: 0.5 - 1 mg/lb (75)
15-30 mg cada 8 hrs. | No reportada |
| - Butorfanol: 1-3 mg/kg cada 6-12
hrs. p.o. (15).
0.5-1 mg/kg cada 6-12
hrs. p.o. (67). | - 0.5-1 mg/kg cada
6-12 hrs. (15). |
| - Difenhidramina: 2-4 mg/kg cada 8
hrs. p.o. | No reportada |
| - Clorfeniadiol: 0.5 mg/kg (75) | " |
| - Dimetoxanato: 1 mg/kg (75) | " |

BRONCODILATADORES

A) Simpático miméticos.

PERRO	GATO
Estimulantes Alfa y Beta	
- Adrenalina: 0.1-0.5 ml (1:10,000) c.s., I.M. I.V. (28)	- 0.5-0.75 ml (1:10,000) (67).
0.5-0.75 ml. (1:10,000) I.M., s.c. (67)	- 0.1-0.2 (87).
- Efedrina: 5.15 mg/kg p.o. 1-2 mg/kg cada 8 hrs. (67).	- 2-5 mg oral.
Estimulantes B ₁ y B ₂	
- Isoproterenol: 0.1-0.2 mg cada 6 hrs. (1:5000) I.M. s.c. (67).	- 0.1-0.2 ml (67) Igual.
Estimulante B ₂	
- Salbutamol	
- Metaproterenol	
- Isoetarina	
- Terbutalina: 1.25-5 mg cada 8-12 hrs. (67).	- 0.625 mg cada 8 horas.
0.625 mg cada 8 hrs. (67)	P.o. (67)

B) Parasimpático lfticos.

Anticolinérgicos.

	PERRO	GATO
- Atropina:	0.04-0.1 mg/kg s.c. i.v. (28)	Igual. (28)
Derivados de las xantinas, Inhibidores de la fosfodiesterasa.		
- Aminofilina:	10 mg/kg cada 8-12 hrs. p.o. i.m., i. v. (63).	- Igual (63).
	6-11 mg/kg i.v. i.m. - cada 6-8 hrs. (87).	- 2-5 mg cada 8 hrs: (67).
	5-10 mg/kg p.o. cada 6-8 hrs. (67).	- 2 mg cada 12 hrs. (87).
- Teofilina:	2-8 mg/kg cada 6-12 hrs. (67)	
	6-11 mg/kg cada 6-8 hrs. (87)	- 0.1 mg cada 8 hrs. (87).
	10 mg/kg cada 6-12 hrs. (36).	

DIURETICOS

PERRO	GATO
- Clortiazida: 20-40 mg/kg cada 12 hrs. p.o. (31)	- Igual (31).
- Hidroclortiazida: 2-4 mg/kg cada 12 hrs.p.o. (31)	- Igual (31).
- Furosemida: 1-3 mg/kg (31). 1.1-2.2 mg/kg (63). 2.-4 mg/kg cada 8 - 12 hrs.p.o. (87) (máximo 50 mg). 1-8 mg i.v., p.o., i.m. cada 4-12 hrs. (67).	- 2-3 mg/kg (87). (máximo 10 mg).
- Acido etacrínico: 0.2-0.4 mg/kg.i.v. i.m. (87).	- No reportada.
- Espironolactona: 1-2 mg/kg cada 24 hrs. (31).	- Igual (31).
- Triamtereno: 12.5-50 mg/kg cada 12 hrs. (31).	- Igual (31).
- Acetazolamida: 10 mg/kg cada 6 hrs. p.o. (31).	- Igual (31).

ANTIMICOTICOS

PERRO

GATO

- Amfotericina B: 0.15-1 mg/kg disueltas en 5-10 ml de sol. dextrosada al 5% i.v. 3 veces a la semana - 12-4 meses (perros y gatos) (67).
- Ketoconazol: 10-30 mg cada 24 hrs. p.a. (67). - 15-20 mg (67).

EXPECTORANTES

- Cloruro de Amonio: 128-640 mg cada 4 hrs. (75). - No reportados
- Yoduro de K: 128-300 mg cada 5 hrs. (75). - No reportados
- Glicerilguayacol: 45-90 mg cada 8-12 hrs. (63). - No reportados
- Citrato de Na y K: 0.640-1.9 gr. (75). - No reportados
- Acetato de Na y K 0.640-1.9 gr (75). - No reportados

MUCOLITICOS

- Acetilcisteina 3-5 ml (20%) Inhalado (13). - No reportada
- Carboximetilcisteina: No reportada - No reportada

- Bromhexina: No reportado
- Desoxiribonurleasa: No reportada
- Tripsina: No reportadas.
- Quimiotripsina No reportada

ANTIINFLAMATORIOS

- Ac. acetyl salicilico: 10 mg/kg.cada 12 horas (63). - 10 mg cada 52 -- hrs. (31).
- Cortisona: 2.2 mg/kg p.o. (63). - 1-3 mg/kg i.v. (87).
- Prednisolona: 0.5-2 mg cada 24 horas (31). - 1-3 mg.
- 0.1-0.5 mg/kg cada 8 hrs. (87). - 2.5 mg cada 12-8 hrs. (67).
- 0.5mg cada 8-12 hrs. (87).
- Dexametasona: 0.02-0.2 mg/kg cada 8 hrs. (87). - 0.125-0.5 (63).
- 0.25-1 mg i.v., i.m. (63). - 0.1 mg (87).
- 0.1-0.2 mg/kg cada 8 hrs. (87).
- Betametasona: 0.028-0.055 mg/kg. dosis única (63).
- Flumetasona: 0.06-0.25 mg cada 24 hrs. (63). - 0.03-0.125 mg cada 24 hrs. (63).

- Hidrocortisona: 4.4 mg/kg. cada 12hrs. (63). - Igual (63).
Choque 50 mg/kg i.v. (63). - Igual (63).
- Dexametasona choque: 5 mg/kg i.v. (83) - Igual (63).
- 0.2-2.2 mg/kg. (67).

ANTIPARASITARIOS

- Tiabendazol: 32-140 mg/kg cada 24 hrs./
21-23 días.
- Febendazol: 50 mg/kg cada 24 hrs/8 días.
100 mg/kg cada 24 hrs/3 días.
- Albendazol: 9.5 mg/kg cada 24 hrs.
- Levamisol: 8 mg cada 24 hrs.

LITERATURA CITADA

1. American Medical Association Drug Evaluation, 2th ed.,
Publishing Sciences group, Acton Massachusetts, 1973.
2. Amin, A.R. and Metha, D.R.: Bronchodilatador Alkaloid
(vascinone) from Adhatoda vasica, Nature, London, 184:
1317-1324 (1979).
3. Anis, T.: Clinical Respiratory Physiologi, Current
Veterinary Therapy, Small Animal Prac., Edited by: Kirk,
R.W., VIII, 191-201, W.B. Saunders, Philadelphia, 1983.
4. Augusti, A.: La respiración pulmonar, XI, Salvat Ed.,
Barcelona, 1978.
5. Bartels, M.: Aerosol Tratment for Respiratory Diseases,
Progress in Canine Practice, Edited by: Catcott, E.J.,
III, American Veterinary Publications, California, 1967.
6. Barret, R.E. and Scott, D.W.: Tratment of Feline
Criptococcosis, Literature review and case report,
J.A.A.H.A., 11: 511-518 (1975).

7. Berlanga, C.A.: Medicamentos tóxicos para el gato doméstico, tesis de licenciatura, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Nacional Autónoma de México, México, D. F. 1985.
8. Brodey, R.S.: Thoracic Tumors, *Current Veterinary Therapy, Small Animal Practice*, Edited by: Kirk, R.W., VI, 251-255, W.B. Saunders, Philadelphia, 1980.
9. Burrows, C.F.: Pneumotorax in Filaroides O. Dog's Infestación, J.S.A.P., 3: 613-618 (1972).
10. Butler, W.T. and Hill, G.J.: Intravenous administración of amphotericina "B" in the dog, J.A.V.M.A., 144: 399-402 (1974).
11. Carpenter, J.L.: Bronquial asma in cats, *Current Veterinary Theraphy, Small Animal Practice*, Edited by: Kirk, R. W. V, 208-209, W. B. Saunders, Philadelphia, 1980.
12. Castleberry, M.W.: Mucoïd inapctación of the bronchi, J.A.V.M.A., 146: 607-610 (1975).
13. Catcott, B.: *Canine Medicine*, 4th ed., American Veterinary Publications, California, 1979.

14. Chretien, J.: Manual de Neumologfa, Toray Ed., Barcelona, 1978.
15. Cristie, G.J. and Strom, P.W.: Butorphanol Tartrate a new antitussive agent for use in dogs, V.M.S.A.C., 75: 1559-1562 (1980).
16. Cole, R.B.: Drug treatment of respiratory diseases, Monographs in clinical pharmacology, Edited by: Azarnoff, D., Churchill Livingstone, U.S.A., 1981.
17. Danny, W.S.: Sistemic Micotic Pneumonia, Current Veterinary Therapy, Small Animal Practice, Edited by: Kirk, R. W., VI, 277-278, W.B. Saunders, Philadelphia, 1980.
18. Davis, L.E.: Clinical Pharmacology of the Respiratory system, Small Animal Practice, Edited by: Kirk, A.W., VII, 208-214, W. B. Saunders, Philadelphia, 1980.
19. Dol'Nikov, Y.Y.: Amonium Chloride Smoke Tratment for Respiratory Diseases, Progress in Canina Practice, Edited by: Catcott, E.J., III, 390-392, American Veterinary Publications, 1967.

20. Donovan, E.F.: Nebulization Therapy in Dogs, Progress in Canine Practice, Edited, by: Catcott, E.J., III, 390-392, American Veterinary Publications, 1977.
21. Dunber, M.P. and Boring, J.G.: Tratment of Canine Blastomycosis with Ketoconazole, J.A.V.A., 182: 156-157 (1983).
22. Drill's, R.: Farmacologfa Médica, 2°. ed., Prensa Médica Mexicana, México, D. F., 1978.
23. Durr, G.: Liver Extract Aerosols for Respiratory Diseases, Progress in Canine Practice, Edited by: Catcott, E. J., III, 391-392, American Veterinary Publications, 1977.
24. Dukes, H. y Swenson, M.: Fisiología de los Animales Domésticos, Aguilar ed., México, D.F., 1981.
25. Edward, R.N.: Bronquitis, Current Veterinary Therapy, Small Animal Practice, Edited by: Kirk, R.W., V, 194-198, W. B. Saunders, Philadelphia, 1980.
26. Edward, R.N.: Bronquiectasis, Current Veterinary Therapy, Small Animal Practice, Edited by: Kirk, R.W., V, 207-208, W.B. Saunders, Philadelphia, 1980.

27. English, P.B. and Prescott, C.W.: Antimicrobial Therapy in the Dog, J.S.A.P., 24: 277-292 (1983).
28. Ettinger, S.J. and Ticer, J.W.: Diseases of the Respiratory System, Text book of Veterinary Internal Medicine, Diseases of the Dog and Cat, Edited by: Ettinger, S.J., I, 527-824, 1983.
29. Ford, R.B.: Concurrent use of Corticosteroids and Antimicrobial Drug in the Treatment of Infectious Diseases in small Animals J.A.V.M., 10: 1142-1144 (1984).
30. Ford, R.B.: The Respiratory System, Feline Medicine, Edited by: Pratt, D. W., 299-320, American Veterinary Publications, U.S.A., 1983.
31. Fuentes, V.O. y Sumano, H.S.: Farmacología Veterinaria, Editado por: Fuentes, V.O. y Sumano, H.S., Universidad Nacional Autónoma de México, México, D.F. 1982.
32. Gillespie, J.R.: Clinical Respiratory Physiology, Current Veterinary Therapy, Small Animal Practice, Edited, by: Kirk, R.W., V, 181-189, W. B. Saunders, Philadelphia, 1980.

33. Goodman, L.S. and Gilman, A.: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 5th ed., MacMillan Publishing, U.S.A., 1975.
34. Goth, A.: Farmacologia Médica, 5°. Ed., Interamericana, México, D. F., 1979.
35. Greene, C.E. and O'Nel, K.G.: Antimicrobiology and Infectious Diseases of the Dog and cat, Edited by: Greene, C.E., W. B. Saunders, 1984.
36. Ham, A.W.: Tratado de Histología, 6°. Ed., Interamericana, México, D. F., 1970.
37. Hamlin, R.L. and Donald, K.: Pneumonia, Current Veterinary Therapy, Small Animal Practice, Edited by: Kirk, R. E., VI, 240-243, W.B. Saunders, Philadelphia, 1980.
38. Harpster, N.K.: Pulmonary Edema, Current Veterinary Therapy, Small Animal Practice, Edited By: Kirk, R.W., VI, 264-269, W.B. Saunders, Philadelphia, 1980.
39. Harpster, N.K.: Pulmonary Vascular Diseases in the Dog, Current Veterinary Therapy, Small Animal Practice, Edited By: Kirk, R.W., VI, 243-250, W.B. Saunders, Philadelphia, 1980.

40. Hayes, F.A.: Parasites of the Respiratory Tract, Current Veterinary Therapy, Small Animal Practice, Edited by: Kirk, R.W., IV, 132-140, W. B. Saunders, Philadelphia, 1973.

41. Head, J.R. and Suter, P.F.: Approach to the Patient with Respiratory Diseases, Text Book Veterinary Internal Medicine Diseases of the dog and cat, Edited by: Ettinger, S. J., I, 544-564, W. B. Saunders, Philadelphia, 1975.

42. Kaminer, S.: Usos de antimicrobianos en la clínica de pequeñas especies, tesis de licenciatura, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. Universidad Nacional Autónoma de México, México, D. F., 1982.

43. Knight, P.H.: Pulmonary Edema, Current Veterinary Therapy, Small Animal Practice, Edited by: Kirk, R.W., IV, 143-146, W. B. Saunders, Philadelphia, 1978.

44. Knifton, A.: Selection of Antibiotics in Small Animal Practice, Vet. Rec., 115: 38-40 (1984).

45. Krahwinkel, D.J.: Lower Respiratory Tract Trauma, Current Veterinary Therapy, Small Animal Practice, Edited by: Kirk, R. W., VI, 278-291, W.B. Saunders, 1980.

46. Ledezma, D. y Ocaña, S.: Sistema Respiratorio, Escuela de Estudios Profesionales Iztacala de la Universidad Nacional Autónoma de México, México, D. F., 1984.
47. Legendre, A.M. and Selcer, B.P.: Tratment of canine blastomycosis with amphotericin B and ketoconazol, J.A.V.M.A., 184: 1249-1254 (1984).
48. Litter, M.: Farmacología, 3°. ed, El Ateneo, B. Argentina, 1976.
49. MacKeirnan, B.C.: Therapeutics Strategies involving antimicrobial tratment of the respiratory tract in small animals, J.A.V.M.A., 10: 1155-1158 (1984).
50. McKiernan, B.C.: Pharmacokinetic studies of theophylline in dog, V. of Vet. pharmacol. and therap., 4: 103 - 110 (1981).
51. McKiernan, B.C.: Diseases of canine and feline tracheobronchial tree, Current Veterinary Therapy, Small Animal Practice, Edited by: Kirk, R.W., VII, 281-284, W. B. Saunders, Philadelphia, 1980.

52. Meyers, F.H. y Kawetz, E.: Farmacología Clínica, 5ª. ed., Manual Moderno, México, D. F., 1982.
53. Miller, L. y Kasemi, H.: Manual Clínico de Neumología, Mc. Graw Hill, México, D.F., 1983.
54. Moise, N.S.: Bronchial washing in the cat procedure and cytologic evaluation, Comp. Cont. Educ. Prac. Vet., 58: 621-630 (1983).
55. Morgan, R.V.: Respiratory Emergencies part I, Cont.Educ., 5: 228-236 (1983).
56. O'brien, J.A.: Diagnostic approach to respiratory disease, Current Veterinary Therapy, Small Animal Practice, Edited by: Kirk, R.W., VI, 215-220, W.B. Saunders, Philadelphia, 1980.
57. O'brien, J.A.: Therapeutic principles in respiratory diseases, Current Veterinary Therapy, Small Animal Practice, Edited by: Kirk, R.W., VI, 294-298, W.B.Saunders, Philadelphia, 1980.
58. O'brien, J.A.: Bronchoscopy and bronchial cytology, Current Veterinary Therapy, Small Animal Practice, Edited, by: Kirk, R.W. VI, 209-214, W.B.Saunders, Philadelphia, 1980.

59. O'brien, J.A.: Bronchiectasis, Current Veterinary Theraphy Small Animal Practice, Edited, by: Kirk, R.W. VI, 142-143, W. B. Saunders, Philadelphia, 1980.
60. Ocampo, C.: Problematica de los Antimicrobianos en la Medicina Veterinaria, Facultad de Medicina Veterinaria y - Zootecnia, U.N.A.M., México, D. F., 1984.
61. Olivera, A.: Aspectos radiológicos del pulmón normal del perro, tesis de licenciatura, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Nacional Autónoma de México, México, D. F., 1971.
62. Olsen, A.M.: Uses of aerosol therapy, Progress in Canine Practice, Edited by, Catcott, E.J., III, 592-593, American Veterinary Publications, 1977.
63. Ortz, H.: Manual de enfermedades respiratorias en el perro y el gato, tesis de licenciatura, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Nacional Autónoma de México, México, D. F., 1984.
64. Osborne, C.A.: Pleural effusión, Current Veterinary Theraphy, Small Animal Practice, Edited by: Kirk, R.W. 234-338, W.B. Saunders, Philadelphia, 1980.

65. Otto, R.L. and Miller, S.B.: The Respiratory System, Canine Medicine, Edited by: Catcott, E.J., II, 1035-1083, American Veterinary Publications, California, 1983.
66. Perman, V.: Pyothorax, Current Veterinary Therapy, Small Animal Practice, Edited by: Kirk, R.W., V, 241-243, W.B. Saunders, Philadelphia, 1980.
67. Raudebush, P.: Mycotic Pneumonia, the Veterinary Clinics of North America, Small Animal Practice, Edited by: Spaulding, G.L., 15, W. B. Saunders, Philadelphia, 1985.
68. Rau, J.L.: Respiratory Therapy Pharmacology, Year Book Medical, U.S.A., 1978.
69. Reif, J.: Pneumonias, Current Veterinary Therapy, Small Animal Practice, Edited by: Kirk, R.W., V, 215-224, W.B. Saunders, Philadelphia, 1980.
70. Róviere, J.E.: Pharmacokinetics of gentamicin in the dog, Am. J. of Vet. Res., 42: 1621-1623 (1981).
71. Robinson, N.E. and O'Handley, P.: Respiratory Function, Current Veterinary Teraphy, Small Animal Practice, Edited by: Kirk, R.W., III, 109-214, W.B. Saunders, Philadelphia, 1980.

72. Scott, F.W.: Systemic Glucocorticoid Therapy, Current Veterinary Therapy, Small Animal Practice, Edited by: Kirk, R.W., VII, 988-994, W.B. Saunders, Philadelphia, 1980.
73. Scott, D.W.: Systemic Mycotic Pneumonia, Current Veterinary Therapy, Small Animal Practice, Edited by: Kirk, R.W., VI, 277-278, W. B. Saunders, Philadelphia, 1980.
74. Sheffner, A. and Lish, P.: Antitusive Agents, Edited by: Salem, H. and Aviado, D., Pergmon Press, Elmsford N. Y., 1970.
75. Smith, C.R.: Treatment of Cough, Progress in Canine Practice, Edited by: Catcott, E.J., III, 255-263, W. B. Saunders, Philadelphia, 1980.
76. Stanley, R.C. and Wilkins, R.J.: Pleural Effusions, Current Veterinary Therapy, Small Animal Practice, Edited by: Kirk, R.W., VI, 255-263, W. B. Saunders, Philadelphia, 1980.
77. Steffey, F. and Robinson, N.: Respiratory System Physiology and Pathophysiology, Text Book of Internal Medicine, Diseases of the Dog and Cat, Edited, by: Ettinger, S.J., I, 673-691, W.B.Saunders, Philadelphia, 1983.

78. Thayer, G.W. and Robinson, W.: Bacterial Bronchopneumonic in the dog. J.A.V.M.A., 20: 731-735 (1984).
79. Valdecasas, F.G.: Bases Farmacológicas de la Terapéutica Medicamentosa, Salvat, Barcelona, 1979.
80. Wax, J.: An Antitusive Propiety of Diphenhydramine in Dog, Progress in Canine Practice, Edited by: Catcott, E.J., III, 393-394, American Veterinary publications, U.S.A., 1977.
81. West, J.: Fisiopatologfa Pulmonar, 2°. Ed., Medica Paname-ricana, Buenos Aires, 1982.
82. Wheeldon, E.B.: Cronic tracheobronchial disease in the dog and cat, Current Veterinary Therapy, Small Animal Practice, Edited by: Kirk, R.W., VI, 236-239, W.B.Saunders, Great Britain, 1981.
83. Widdicombe, J.: Respiratory Pharmacology, 2th ed., Pergmon press, Great Britain, 1981.
84. Williams, J.F.: Parasitic diseases of the respiratory tract, Current Veterinary Therapy, Small Animal Practice, Edited by: Kirk, R.W., VI, 270-276, W.B. Saunders, Philadelphia, 1980.

85. White, R.J.: Acute Respirator Failure, Current Veterinary Therapy, Small Animal Practice, Edited by: Kirk, R. W., - V, 190-194, W. B. Saunders, Philadelphia, 1980.
86. Whitford, E.L.: Inhalation Therapy, Progress in Canine Practice, Edited by: Catcott, E.J., III, 392-393, American Veterinary Publications, California, 1967.