

Factores fisiológicos que modifican la acción de los fármacos en medicina veterinaria

Jhon D. Ruiz.B. M.V.
Estudiante de Maestría en Farmacología Veterinaria
Corporación de Ciencias Básicas Biomédicas
Universidad de Antioquia. A.A. 1226. Medellín. Colombia.
e-mail: didieruiz@hotmail.com.

(Recibido: 7 febrero, 2000; aceptado: 20 de octubre, 2000)

Resumen

Son numerosos los aspectos que se deben tener en cuenta al momento de prescribir medicamentos, más aún en Medicina Veterinaria, debido a las diferencias entre especies y, por lo tanto, a los diferentes mecanismos fisiológicos que esto implica. La mayoría de las diferencias entre las especies pueden ser explicadas en un buen número por diferencias farmacocinéticas (absorción, metabolismo, distribución y excreción del medicamento) y unas pocas, solo por fenómenos farmacodinámicos; las diferencias entre razas son menos frecuentes, y aunque no todas han sido explicadas satisfactoriamente, la farmacocinética explica muchas de estas. Las diferencias entre individuos, sexo, hábitos dietéticos, peso y condición corporal son más conocidos por los clínicos y explicados de manera similar en la medicina humana. Todo este panorama exige que se deba conocer la farmacología de los medicamentos en cada especie, ya que las posibles extrapolaciones de una especie a otra son irracionales y llevan a correr riesgos innecesarios.

Palabras clave: Edad, especie, farmacocinética, farmacología, fisiología, medicamentos, raza, sexo.

Introducción

Cualquier especie tratada por el médico veterinario (vacunos, equinos, caninos, e.t.c.) como ser biológico de alto desarrollo en la escala evolutiva, también están expuesta a presentar modificaciones en las respuestas o reacciones adversas a los diferentes medicamentos que reciben, tal como lo presentan los seres humanos; no existen bases sólidas para hacer una exclusión de este tipo de acciones. Los animales tienen reacciones bioquímicas, acciones fisiológicas y repuestas farmacológicas similares a los de los seres humanos, aunque existen algunas variaciones. (16).

Los estudios preclínicos en animales son útiles para comprender mejor el mecanismo de acción de los medicamentos, pero en virtud de las deferencias cualitativas y cuantitativas (farmacocinéticas) entre especies (21), no siempre es posible hacer un

pronóstico confiable del valor terapéutico de un medicamento que se utiliza en una especie para ser aplicado en otra. Por tanto la especie es una variable importante a la hora de administrar un medicamento.

Algunas diferencias farmacológicas entre especies

El rango de especies en el cual se utilizan y se estudian los medicamentos diferencia a la farmacología veterinaria de la humana. En ocasiones el médico veterinario observa que los medicamentos que administra, producen resultados distintos a los esperados ó no provocan respuesta orgánica. Para el médico veterinario la especie es un factor determinante en su profesión, por lo cual debe conocer a fondo la farmacología de los medicamentos para cada una de ellas. Por ejemplo, la morfina y sus derivados sintéticos como la meperidina pueden provocar convulsiones y muerte en gatos (17, 19); mientras que en otras

especies funciona como depresor de S.N.C. Otras diferencias menos drásticas se presentan en la vida media de eliminación de algunos fármacos, por ejemplo el cloranfenicol que posee una vida media de 54 minutos en los caballos, y de cinco horas 10 minutos en gatos, en cuanto al efecto, en humanos induce anemia irreversible y mortal; pero en los animales domésticos aún no se ha observado dicho efecto (19).

No obstante, los mecanismos de acción con frecuencia son los mismos en los seres humanos que en otras especies de mamíferos, aunque la intensidad y la duración de los efectos producidos por un fármaco pueden cambiar ampliamente. Esto implica que, entre las especies la variación en la respuesta producida por un medicamento suministrado a una velocidad de dosificación fija puede atribuirse a diferencias en el proceso farmacocinético (absorción, distribución, biotransformación y excreción), en la sensibilidad farmacodinámica de los receptores tisulares, o en las respuestas fisiológicas compensadoras. Se ha encontrado que una dosificación adecuada (mg/Kg. vía de administración y frecuencia) para cada especie puede equilibrar las diferencias en la intensidad de la respuesta producida por una diversidad de medicamentos (ver tabla 1). Por lo general, se asume que el intervalo de las concentraciones plasmáticas terapéuticas en los animales es el mismo que en los humanos (1, 2). Un ejemplo de esto, es como la disminución de la concentración plasmática y la duración de la anestesia inducida por el pentobarbital

intravenoso varían notablemente entre los perros y las cabras, pero, la concentración plasmática a la cual estas especies despiertan de la anestesia es igual (1, 8). Casos como el anterior sugieren que la variación farmacocinética es mayor que la farmacodinámica entre las diferentes especies. (1)

Cuando las comparaciones entre especies de los parámetros farmacocinéticos se estudian en distintas clases de animales (por ejemplo: aves, anfibios, peces), la variación encontrada es mucho mayor, aún cuando el mecanismo de eliminación principal sea el mismo (renal) (1, 2). Por ejemplo, la vida media plasmática promedio de la amikacina en las diversas variedades de serpientes es de aproximadamente 72 horas, una hora en perros, en gatos es de 1.3 horas, de 1.7 horas en caballos y de 2.3 horas en seres humanos (1).

Variaciones de las especies debidas a diferencias farmacocinéticas

Como se observa, las diferencias en la farmacocinética son la causa principal de las desigualdades entre las especies en lo que a la respuesta a los fármacos se refiere (10), y se agrupan de acuerdo a las diferencias en absorción, metabolismo, distribución y eliminación.

Variaciones en la absorción intestinal

Cuando los medicamentos se administran por vía oral, los animales carnívoros (perro y gatos), y los omnívoros (cerdos), que son monogástricos tienen un

Tabla 1. Especies y dosificación de medicamentos

Fármaco - Vía de Administración	Especie	Dosis
Aspirina (oral)	Perro	10 mg/kg. cada 8 horas
	Gato	10 mg/kg. cada 24 horas
Cloranfenicol, Palmitato (oral)	Perro	25 mg/kg. cada 8 horas
	Gato	25 mg/kg. cada 12 horas
Morfina, Sulfato (I.M. dosis única)	Perro	1 mg/kg.
	Gato	0,1 mg/kg.
Xilacina, Clorhidrato (I.M. dosis única)	Perro	2 mg/kg.
	Gato	2 mg/kg.
	Caballo	1,1 mg/kg.
	Rumiante	0,2 mg/kg.
Succinilcolina Cloruro (I.V. dosis única)	Perro	0,3 mg/kg.
	Gato	1 mg/kg.
	Caballo	0,1 mg/kg.
	Rumiante	0,02 mg/kg.

Tabla 2. Algunos fármacos que sufren eliminación presistémica en el perro cuando se administran por vía oral (listados en orden de disponibilidad sistémica)

Fármaco	Dosis	Sitio de Metabolismo	Disponibilidad sistémica (%)
Flunitracepan	2 mg/kg.	Pared intestinal - hígado	0
Diazepam	2 mg/kg.	Pared intestinal - hígado	1-3
Lidocaína	10 mg/kg.	Hígado	15
Propranolol	80 mg	Hígado	2-17
Fenitoína(tab., cap., susp.)	30 mg/kg.	Hígado	43-54
Levodopa	25 mg/kg.	Luz intestinal o pared o ambas	44
Salicilato (tab.)	250 mg/kg.	Pared intestinal - hígado	45
Sulfadimetoxina	55 mg/kg.	Hígado	50

Tomado de BAGGOT, J.D.(2)

proceso de absorción similar al de los seres humanos. En los humanos los medicamentos son absorbidos principalmente en el intestino delgado superior mediante difusión pasiva (de la fracción no ionizada del fármaco) (1, 2, 19). En la administración enteral de un medicamento, la eliminación presistémica (efecto de primer paso) disminuirá la biodisponibilidad de un medicamento después de la administración oral (1, 2). (Ver tabla 2).

El efecto de primer paso puede atribuirse al metabolismo en el epitelio intestinal que se presenta durante la absorción ó, al metabolismo en el hígado que precede el ingreso del medicamento en la circulación sistémica. Esto contribuye a las variaciones entre los perros y gatos sobre la fracción de la dosis oral que resulta disponible sistémicamente. Sin embargo, la variación entre estas especies es poca comparada con las diferencias entre los carnívoros y los herbívoros (1). Un ejemplo de esto lo constituye la estreptomina que no se debe administrar por vía oral en los herbívoros ya que produce un desequilibrio bacteriano severo; en carnívoros y omnívoros produce deficiencia de vitamina K cuando se administra por tiempo prolongado (19). Así, los estudios de biodisponibilidad realizados en seres humanos y en perros, no pueden utilizarse para predecir la velocidad y el grado de absorción de los medicamentos en las vías gastrointestinales de los rumiantes (19).

Las considerables diferencias por la disposición anatómica y la fisiología digestiva entre los carnívoros y herbívoros, y, de estos últimos, entre los equinos y los rumiantes, hace inadecuado extrapolar la información sobre la absorción de los medicamentos administrados por vía oral de una de especie a otra (1, 11, 19).

Se utilizan muchos medicamentos tópicos por sus efectos sobre la piel. Si no penetran el estrato córneo son ineficaces (a menos que se apliquen para el control de parásitos externos); si son absorbidos demasiado rápido pueden producir toxicidad sistémica. Debido a las diferencias histológicas de la piel entre especies, la velocidad de absorción de los medicamentos varía sobre un intervalo de más de 30 veces (1). (Ver Tabla 3).

Variaciones de las especies debidas a las diferencias en el metabolismo de los fármacos

Como en los seres humanos, la mayor parte de los medicamentos administrados a las diferentes especies animales son eliminados tanto metabolismo hepático como por depuración renal (1, 21). El metabolismo o biotransformación se define como los diferentes cambios químicos, inducidos por enzimas, que sufre un fármaco en el cuerpo antes de la eliminación final del organismo (19). El hígado es el principal órgano donde se metabolizan los fármacos; los sistemas enzimáticos microsomales hepáticos regulan diversidad de reacciones oxidativas y de conjugación. Otros tejidos, como el plasma, los riñones, los pulmones y la mucosa intestinal, así como la microflora intestinal, pueden contribuir al metabolismo de los medicamentos. Se puede predecir la principal vía metabólica para muchos compuestos según sus grupos funcionales (1, 19, 21). La velocidad de biotransformación de los fármacos varía de acuerdo con la especie hasta seis veces o más. El retículo endoplásmico del hígado contiene un grupo importante de enzimas oxidantes llamadas *mixtooxidasas* o *monooxigenasas*. La velocidad de biotransformación del sistema mixtooxidasa está determinada por la concentración del citocromo P450, las proporciones de las diferentes

Tabla 3. Velocidad de absorción de un organofosforado inhibidor de las colinesterasas a través de la piel del tórax dorsal

Especie	Velocidad ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{min.}$)
Cerdo	0,3
Perro	2,7
Mono	4,2
Cabra	4,4
Gato	4,4
Cobayo	6,0
Conejo	9,3
Rata	9,3

Tomado de BAGGOT, J.D.(1)

formas de este citocromo, así como por sus afinidades del sustrato, concentración de la citocromo reductasa y velocidad de la reducción del complejo fármaco-citocromo P450. Estos factores pueden ser los que causan las marcadas diferencias entre las especies en el metabolismo de los medicamentos por el sistema microsómico (19).

Mientras que en todas las especies se presentan reacciones oxidativas, reductoras e hidrolíticas, algunas reacciones que son deficientes o no se presentan en algunas especies (2). (Ver Tabla 4). Los gatos sintetizan los conjugados de glucurónido de los medicamentos lentamente, debido a que son deficientes en glucuroniltransferasa. Al parecer la conjugación de sulfatos es deficiente en los cerdos y esto se ha atribuido a una disponibilidad limitada de sulfatos para la conjugación; la deficiencia de esta vía sintética no parece retrasar la eliminación de los medicamentos debido, probablemente, a que los conjugados de glucurónido activan una vía alterna, por lo que son rápidamente metabolizados. Los estudios

que han demostrado la ausencia completa del derivado N-acetilado de los compuestos de sulfonamida en la orina de los perros, han llevado a los investigadores a concluir que ellos son incapaces de acetilar los grupos amino aromáticos; sin embargo, la incapacidad para acetilar este tipo de grupo amino no obstaculiza la eliminación de estos medicamentos (1, 2, 19).

La intoxicación por acetaminofen se presenta en los gatos, debido a que la conjugación de glucurónido se presenta lentamente en ellos y una reacción de N-hidroxilación lleva a la formación de un metabolito tóxico (1) que incluso puede causar necrosis hepática en estos (19).

La susceptibilidad al bloqueo neuromuscular con succinilcolina (relajante muscular despolarizante) varía entre especies, esto puede deberse a los cambios en la actividad de la pseudocolinesterasa plasmática, que es la enzima que hidroliza y por tanto inactiva al medicamento (1, 8). Dichas esterasas están en altas concentraciones en el hombre y el caballo, y bajas en el bovino (19). En el caso de los fármacos liposolubles, la velocidad del metabolismo para convertirlos en metabolitos menos liposolubles (adecuados para su excreción) suelen determinar la duración del efecto farmacológico. Como resultado, las diferencias en la velocidad de metabolismo de estos medicamentos determinan las variaciones en la duración del efecto farmacológico entre las especies, cuando se utiliza la administración de una dosis fija (1).

Variaciones de las especies debidas a las diferencias en la distribución de los fármacos

El patrón de distribución de los medicamentos permite inferir la cantidad de fármaco que penetra en cada órgano y tejido; dicho patrón de distribución está determinado por algunas propiedades fisicoquímicas

Tabla 4. Especies con vías metabólicas deficientes

Especie	Reacción Metabólica	Grupo(s) funcional(es)	Tipo de deficiencia
Gato	Síntesis de Glucurónido	-OH, -COOH, -NH ₂ , =NH, -SH	Velocidad lenta
Perro	Acetilación	-NH ₂ Aromático	Ausente
Cerdo	Conjugación de sulfato	-OH Aromático -NH ₂ Aromático	Bajo grado

Tomado de BAGGOT, J. D.(2)

del fármaco y los factores fisiológicos. Estos factores incluyen: el flujo sanguíneo de los diversos órganos y tejidos, la capacidad del medicamento para atravesar las membranas celulares, la fijación del fármaco a las proteínas plasmáticas y a los componentes celulares extravasculares (1, 21). En general, los patrones del flujo sanguíneo (flujo por unidad de peso orgánico) son similares en la mayoría de los mamíferos. Sin embargo, el tamaño relativo de algunos órganos varía notablemente, en especial, entre los rumiantes y no rumiantes (1).

Las diferencias en la composición corporal pueden explicar, en gran parte, las variaciones del patrón de distribución de los fármacos, entre las especies; por ejemplo, las vías gastrointestinales y sus contenidos constituyen 4,6% del peso corporal en los perros y el 20,3% en las cabras; la masa muscular varía mucho menos, corresponde al 54% del peso corporal en los perros y el 46% en las cabras (1, 2).

Puesto que, el paso de los medicamentos a través de las membranas se realiza mediante difusión pasiva principalmente; la liposolubilidad y el grado de ionización son las principales propiedades fisicoquímicas que determinan la distribución de los electrolitos orgánicos débiles sean exógenos o endógenos (1, 21); el grado de distribución extravascular está influenciado por la fijación de macromoléculas en los tejidos. En los animales cuyos productos (leche, carne, huevos) sean destinados para el consumo humano, los medicamentos de todas las clases farmacológicas (incluyendo aquellos para prevenir el parasitismo o para incrementar la eficacia de conversión alimentaria y acelerar el crecimiento) no deben administrarse dentro de un período previo a su sacrificio que puedan dar origen a residuos en los tejidos comestibles. Debe obtenerse información del tipo de medicamento administrado anteriormente y a partir de esto, confirmar en los tejidos, la predicción farmacocinética del tiempo adecuado para la suspensión del fármaco antes de su sacrificio (1).

La fijación extensa a las proteínas plasmáticas (mayor 80%), limita el paso de los medicamentos desde la sangre al espacio extravascular, lo cual puede obstaculizar o facilitar la eliminación. Aún, cuando, las variaciones entre las especies se presentan de acuerdo al grado de fijación a las proteínas, estos cambios, por lo general, no tienen importancia clínica (12, 15), excepto en los casos de toxicidad por

hipoproteinemia, desnutrición, enfermedades debilitantes y hepatopatías (21).

Variaciones debidas a las diferencias en la eliminación de los fármacos

Las variaciones entre las especies en respuesta a un medicamento, por lo general, pueden minimizarse mediante una adecuada dosificación ó frecuencia de administración del fármaco para la eliminación en esa especie animal (1). (Ver Tabla 1). En el caso de la aspirina, el nivel de dosificación que produce un efecto analgésico es el mismo (10 mg/kg.) para perros y gatos, pero el intervalo de dosificación es mucho mayor en los gatos. Este régimen de dosificación pretende mantener la concentración plasmática de salicilato dentro del intervalo de 25 a 100 mg/ml que se considera el rango terapéutico. (1, 2). Una situación similar se aplica con el cloranfenicol y la dosis de mantenimiento oral, con la cual el medicamento puede ser administrado al mismo nivel de dosificación a perros y gatos (25mg/Kg), aunque se requiere un intervalo mayor entre las dosis sucesivas en los gatos. La eliminación más lenta de éstos y otros fármacos para los cuales la conjugación de glucurónido es una de las principales vías de metabolismo puede atribuirse a la deficiencia relativa en la actividad de la glucuroniltransferasa microsomal hepática en el gato (1, 2, 19). (Ver tabla 4).

De otro lado la excreción renal es el principal proceso de eliminación de los fármacos que son predominantemente ionizados a pH fisiológico y para compuestos con liposolubilidad limitada (como metabolitos de medicamentos); puede obtenerse una determinación cuantitativa de la contribución de la excreción renal a la eliminación total del fármaco a partir de la fracción de la dosificación sistemática disponible que es excretada sin cambios en la excreción urinaria (1).

Comparando la excreción urinaria de una cantidad de sustancias medicamentosas liposolubles acumulada en 24 horas en diferentes especies, se ha indicado que los herbívoros excretan una fracción más baja de la dosis sin cambio en la orina que los carnívoros. Un buen ejemplo de esto es el trimetoprin del cual menos del 5% de una dosis es excretada en los rumiantes (vacas, cabras), 10% en los caballos, 20% en los perros y 47% en los seres humanos (1).

La fijación extensa a las proteínas plasmáticas limita la filtración glomerular de un medicamento (1, 19), pero

no interviene la excreción tubular proximal. Esto se refleja en la velocidad de eliminación, similar para la cloxacilina y la ampicilina, en una misma especie; estas dos penicilinas semisintéticas (excretadas por los mismos mecanismos renales), tienen la misma vida media plasmática (1.2 horas en las vacas, 1.3 horas en los seres humanos), aunque la cloxacilina se fija a la albúmina plasmática en un 80% y la ampicilina solo en un 20% (1, 2).

Al parecer, existen diferencias entre especies, aunque es poco probable que esto tenga importancia clínica, sobre la velocidad de eliminación de algunos medicamentos depurados del cuerpo por excreción renal. Las especies carnívoras eliminan la mayor parte de los medicamentos excretados intactos, mediante filtración glomerular de manera más rápida que las especies herbívoras; esto puede atribuirse a una tasa de filtración glomerular mayor en los carnívoros (1).

El pH urinario depende principalmente de los hábitos alimenticios. El pH urinario usual de los animales carnívoros es ligeramente ácida (pH de 5,5 a 7), en tanto que el pH de la orina de los animales herbívoros es alcalino (pH 7 a 8)(12). Puesto que el pH del plasma se mantiene dentro de un estrecho intervalo (7,3 a 7,5), puede existir un alto gradiente de pH entre el plasma y el filtrado glomerular; esto influye en el grado de reabsorción de los fármacos, con valores de pKa dentro del intervalo del pH urinario y en la velocidad de eliminación de estos, dependiendo de la

fracción que esté sujeta a reabsorción tubular (1, 19). Pero no todos los medicamentos se excretan vía renal, algunos como la nafcilina, las tetraciclinas, y conjugados de glucurónido de una diversidad de compuestos que incluyen medicamentos lipofílicos (cloranfenicol, morfina) son excretadas por el hígado y la bilis (1).

Las especies pueden agruparse como “**buenos**” (ratas, perros, pollos); “**moderados**” (gatos, carnero) y “**malos**” (caballos, conejos, monos rhesus) excretadores biliares. Los compuestos excretados en la bilis llegan al intestino delgado y, dependiendo de su liposolubilidad, algunos (como las tetraciclinas) pueden ser reabsorbidos. Los conjugados de glucurónido pueden ser hidrolizados por una reacción mediada por la enzima bb-Glucuronidasa de los microorganismos intestinales y el compuesto liberado puede reabsorberse; esta **circulación enterohepática** consiste en la excreción biliar seguida por la reabsorción en el intestino. Cuando una fracción importante de la dosis es sometida a circulación enterohepática, la eliminación del compuesto se retrasa. La excreción biliar es un mecanismo importante de eliminación de aniones y cationes orgánicos que son demasiado polares para ser reabsorbidos en el intestino (1, 19), esto hace que exista una considerable variación en las vidas medias de eliminación de algunos fármacos que sufren metabolismo hepático, entre las especies de animales domésticos (2), (Ver la tabla 5). Los herbívoros, al parecer, metabolizan la mayor parte de

Tabla 5. Variaciones entre las especies de las vidas medias de eliminación (horas) de los medicamentos que sufren metabolismo hepático

Fármaco	Rumiantes	Caballos	Perros	Gatos
Pentobarbital	0,8	1,5	4,5	4,9
Tiopental	3,3		8,5	11,5
Ketamina	1,0	0,7	1,0	1,1
Anfetamina	0,6	1,4	4,5 ¹	6,5 ¹
Salicilato	0,8	1,0	8,6	35
Fenilbutazona	43,0	4,1-4,7 ²	2,5-6 ²	
Trimetropin	0,8	3,2	3,0	
Sulfadimetoxina	9,0	11,0	13,2	0,2
Cloranfenicol	4,2	0,9	4,2	5,1
Teofilina	6,9	14,8	5,7	7,8
Antipirina	3,1	2,8	3,2	

Tomado de BAGGOT, J. D.(2)

1. La vida media es influenciada por el pH urinario

2. La vida media es dependiente de la dosis

los medicamentos liposolubles más rápido que los carnívoros. Sin embargo, existen muchas excepciones y la vida media de un medicamento que está sujeto a metabolismo hepático, no debe extrapolarse de una especie a otra (2).

Variaciones de especie debidas a diferencias desconocidas

Tradicionalmente se sabe que la morfina produce una excitación “maníaca” en los gatos. No obstante, cuando se administra en una dosis adecuada para el alivio de un dolor visceral intenso, la morfina produce efectos analgésicos y sedantes similares en perros y gatos. Se desconoce si una diferencia de 10 veces más en el nivel de dosificación para el perro, en comparación con del gato, refleja una diferencia entre especies en la accesibilidad de la morfina hacia su sitio de acción en el sistema nervioso central, o una desigualdad en la sensibilidad de los receptores opioides entre los perros y los gatos (1, 19).

La premedicación con una fenotiacina tranquilizante puede prevenir la excitación inducida por la morfina en los gatos, efecto que puede atribuirse al bloqueo de los receptores centrales de la Dopamina. De manera similar en los caballos, la premedicación con Acepromacina compensa el aumento en la actividad locomotora y la excitación que puede producirse por la morfina cuando se administra a la dosis requerida para proporcionar analgesia visceral (1).

Se ha encontrado clínicamente que la xilacina (analgésico sedante no narcótico y agonista simpático α_2), es el fármaco más útil para aliviar el dolor que es moderado en los animales rumiantes (1) y equinos (4). Con base en la comparación de los niveles de dosificación requeridos para producir efectos analgésicos equivalentes, las especies rumiantes parecen ser 10 veces más sensibles al medicamento que los perros y los gatos (Ver tabla 1). A una dosis relativamente baja para las especies (0,66 mg/kg. por vía intramuscular o subcutánea), la xilacina es un emético central confiable en gatos. Una sola dosis parenteral de apomorfina (0,1 mg/kg.), produce excitación en gatos, mientras en perros es el agente emético más eficaz (1, 8).

La respuesta al carfentanilo difiere entre caballos salvajes y domésticos con respecto a la dosis y a la naturaleza de la respuesta. Los efectos colaterales descritos en los caballos domésticos (taquicardia,

hipertensión e inclusive muerte) no son fácilmente explicados (17).

Algunas variaciones farmacológicas relacionadas con la raza

La raza desempeña un papel importante al momento de utilizar fármacos. Por ejemplo, ciertas razas de conejos tienen una esterasa capaz de hidrolizar la atropina, evitando así el efecto farmacológico producido por ésta. La vida media de la antipirina en la raza M-50 de ratas es de 144 minutos, mientras que en la raza búfalo es de 282 minutos (21).

En cuanto a la susceptibilidad de algunas razas a ciertos fármacos, los cerdos Landrace y Pietrain reaccionan con hipertermia maligna al halotano, en la cual se presenta degeneración del músculo esquelético, hipersfosfatemia, hipercalcemia y actividad enzimática anormalmente elevada en el músculo (8, 19). Dicha anomalía se puede desencadenar también por factores medioambientales que como el estrés (5). Otro ejemplo lo constituyen los tiobarbituratos (tiopental) que producen períodos más prolongados de agitación durante la recuperación de la anestesia en los perros Gryhound (galgos) que en los Gryhound cruzados, esta observación se correlaciona con el hecho de que los perros Gryhound puros tienen una fijación de estos fármacos a las proteínas plasmáticas más baja (14, 19). Además, estas razas de carreras (Gryhound) poseen una condición corporal muy delgada, hecho que repercute en una mayor concentración del barbitúrico en el plasma, debido a su naturaleza lipofílica (14).

Se ha observado toxicidad neurológica en una subpoblación de perros “collie”, después de administrar ivermectina a la dosis convencional, la susceptibilidad de este grupo de perros no se relaciona con una concentración sanguínea elevada, la cual es normal, sino, con aumento en la penetración de la ivermectina por anomalías estructurales en la barrera hematoencefálica o posiblemente, a la liberación de GABA en el sistema nervioso central (1). Esta toxicidad se relaciona con la actividad gabaérgica de la ivermectina tanto en el parásito como en el huésped y en este último se manifiesta con depresión, convulsiones y en ocasiones la muerte (19).

Susceptibilidad individual a los fármacos

La respuesta de los seres vivos a estímulos idénticos es siempre variable, aunque dentro de ciertos límites.

Cuando se realiza una experiencia común bajo condiciones semejantes en varios individuos seleccionados por su similitud, la reacción de algunos de ellos varía de la de otros, como puede demostrarse en grupos de sujetos de la misma especie y raza sometidos a un mismo tratamiento durante una enfermedad en igual etapa de evolución (9).

Al igual que en otras situaciones estadísticas, los animales responden a los fármacos de acuerdo a una distribución normal (de campana). Un ejemplo de esto lo proporciona la experiencia con los anestésicos barbitúricos, a los cuales algunos individuos responden con una depresión excesiva del sistema nervioso central y otros con una depresión leve; sin embargo la mayor parte responde de acuerdo a lo esperado (19). Las diferencias se pueden atribuir a fenómenos de idiosincrasia, de tolerancia y de sensibilidad (19, 22).

Idiosincrasia

Es un efecto inusual de variada intensidad que ejerce una droga independiente de la dosis; se presenta en un bajo porcentaje de individuos (6, 16). Las diferencias por idiosincrasia se presentan al azar en individuos aparentemente iguales en fenotipo a otros. Por ejemplo se dan respuestas de hipersensibilidad a las sulfas en suinos, a las penicilinas en equinos y a los tranquilizantes en bovinos (19). En general se considera que se trata de un fenómeno de base genética y que las respuestas idiosincráticas se deben al poliformismo genético (6). Otro ejemplo lo constituye la administración oral de benzodiazepinas (especialmente diazepam) a los gatos que puede ocasionar necrosis hepática idiopática fatal bajo tratamientos de corta duración; existen especulaciones de que algunos gatos producen metabolitos tóxicos a partir del diazepam, relacionando una posible diferencia en el metabolismo hepático especie-específico (18).

Tolerancia

La tolerancia es un fenómeno muy complejo cuyos mecanismos bioquímicos no son bien conocidos (21, 22). Puede ser natural o adquirida (19). Tolerancia natural o innata se refiere a la falta de sensibilidad a un medicamento, determinada genéticamente y que es observada a la primera administración de la droga (13). Un caso de tolerancia natural es la observación clásica de que los conejos alimentados con atropina por ingestión de la planta *Atropa belladonna* no manifiestan ningún efecto (19, 21), pero los predadores que ingieren estos conejos pueden morir intoxicados

por la cantidad excesiva de atropina que hay en su organismo. Se ha postulado la existencia de la hipótesis de una atropinasa en el conejo como responsable de la tolerancia (19). Tolerancia adquirida se caracteriza por la disminución del efecto de un fármaco tras su administración repetida. Lo que obliga a aumentar la dosis para poder alcanzar el efecto inicial. Los mecanismos de desarrollo de tolerancia son muy variados (6, 21). Se puede dividir en: farmacocinética, farmacodinámica y tolerancia aprendida (13).

Tolerancia farmacocinética. Aquí se contemplan los cambios en la distribución o en el metabolismo de la droga después de su administración repetida que reduce la concentración plasmática y, subsecuentemente, la concentración en los sitios de acción. El mecanismo más frecuente es el incremento en la tasa del metabolismo de la droga. Por ejemplo, los barbitúricos estimulan la producción de altos niveles de enzimas microsomales hepáticas, causando una rápida disminución de estos en la sangre; además, otras drogas son metabolizadas por las mismas enzimas, lo que conduce a la rápida disminución de su nivel plasmático con la consecuente reducción de sus efectos terapéuticos (13).

Tolerancia farmacodinámica está determinada por los cambios adaptativos en los sistemas afectados por la droga por los cuales disminuye la respuesta a una concentración específica de la misma. Se observan cambios inducidos por la droga sobre la densidad del receptor o sobre la eficiencia del mismo, asociado a una vía de transducción de señales. La reducción en la densidad del receptor es el factor más importante en el desarrollo de la tolerancia a opioides y a nitritos orgánicos y los mecanismos asociados son múltiples (13).

Tolerancia aprendida se trata de la reducción en los efectos de una droga debido a mecanismos compensadores que son "aprendidos". Por ejemplo, cuando una droga afecta el balance hemostático al producir sedación y, secundariamente cambios de la presión sanguínea, del pulso, de la actividad intestinal hay una respuesta refleja para contrarrestar dicho efecto; y restaurar el estado de equilibrio. En cualquiera de las tolerancias adquiridas puede existir tolerancia cruzada entre drogas que tengan formas estructurales similares (13).

Sensibilización

Esta se define como el aumento de la respuesta a una droga con la repetición de dosis iguales. Por

ejemplo, la administración diaria de cocaína produce un aumento de la actividad motora en ratas y el efecto incrementa proporcionalmente con los días de administración (13, 22).

Variaciones farmacológicas relacionadas con la edad

Es conocido que los neonatos mamíferos y los juveniles son más susceptibles que los adultos a los efectos tóxicos de varias drogas. Los depresores del sistema nervioso central, como el hidrato de cloral, el fenobarbital y la clorpromacina parecen ser más tóxicos en los neonatos que en los animales adultos. La morfina es considerablemente más tóxica en el neonato, mientras que la meperidina tiene una DL_{50} igual en recién nacidos y en animales maduros. De igual manera, los receptores opioides en el cerebro son más sensibles a la morfina en el animal inmaduro (2). Ciertos estimulantes del sistema nervioso central (estricnina, D-anfetaminas y pentilendetrazol) tienen una DL_{50} significativamente menor en el neonato que en la rata adulta. Muchas, de las respuestas aberrantes observadas por el animal inmaduro a compuestos orgánicos extraños pueden ser atribuidas a diferencias en la distribución de la droga. La alteración en el patrón de distribución puede estar relacionado con los volúmenes relativos de los fluidos en los compartimientos corporales. La hipoalbuminemia causa disminución en el porcentaje de unión del fármaco a la albúmina plasmática, dejando una amplia fracción de la dosis disponible para su distribución (2).

La barrera hematoencefálica es subdesarrollada en los neonatos de la mayoría de las especies animales, tanto que, los componentes con acceso restringido al cerebro en los adultos pueden penetrar al sistema nervioso central del neonato. Las diferencias marcadas de los procesos de eliminación (metabólicos y excretorios) deficientes en el neonato y el rápido desarrollo de sistemas enzimáticos son rasgos característicos de este período (2)

La especial susceptibilidad de los ancianos a ciertos fármacos no se ha investigado suficientemente; sin embargo el sistema microsomal sufre un evidente desgaste con la edad (8, 21). La mayoría de las diferencias debidas a la edad se explican por los fenómenos de biotransformación y de unión a proteínas (1, 2).

La edad y la biotransformación:

Se entiende por biotransformación a los cambios bioquímicos realizados por el organismo, mediante los

cuales las sustancias extrañas se convierten en otras más ionizadas, más polares, más hidrosolubles, menos difusibles y más fácilmente eliminables que la sustancia original. La biotransformación o metabolismo de los fármacos tiene lugar en dos etapas, habitualmente de forma secuencial; inicialmente en la fase I un grupo sustituyente nucleofílico es producido o puesto de manifiesto y la molécula se hace más hidrosoluble; en la fase II se añade al fármaco un compuesto electrofílico endógeno, incrementándose la ionización y la hidrosolubilidad, facilitándose, en consecuencia la eliminación urinaria. Las reacciones de biotransformación que tiene lugar en la fase I son: oxidación, reducción, hidrólisis y decarboxilación, y en la fase II únicamente ocurren reacciones de síntesis o conjugación. Todas estas reacciones son realizadas por el sistema microsomal, por mitocondrias, enzimas solubles, lisosomas y flora intestinal (21).

En todos estos procesos la edad desempeña un papel importante al administrar un medicamento ya que, la actividad del sistema enzimático metabolizador de fármacos está disminuida en el feto, incrementa en el recién nacido, y alcanza el nivel de actividad del adulto varios meses después del nacimiento (19, 20, 21).

Los animales jóvenes no han desarrollado completamente sus mecanismos de biotransformación y excreción, mientras que, en la edad avanzada disminuye la eficiencia de dichos mecanismos; por esto, la capacidad de biotransformación y excreción en animales jóvenes y adultos es mejor (8, 19).

En el neonato, ciertas enzimas metabolizadoras de drogas toman pocas semanas para incrementarse. Las vías de biotransformación de medicamentos asociadas con el sistema metabolizador de enzimas microsomales, (reacciones de oxidación y reducción y conjugación con el ácido glucurónico) son deficientes en los infantes y los neonatos. El patrón posnatal del desarrollo de enzimas metabolizadoras de drogas en el hígado parece ser de naturaleza bifásica, el cual consiste en un rápido incremento de la actividad durante las primeras tres o cuatro semanas; seguido por un retardo en el desarrollo hacia la décima semana postparto (2).

La Carboxi-oxidasa-atador de pigmento, y la Citocromo P-450 del microsoma hepático han mostrado un desarrollo paralelo a la oxidación y la reducción, lo cual sugiere que la actividad de este citocromo puede ser limitado por el desarrollo de estas

vías de transformación. Es concebible que el patrón de desarrollo del sistema enzimático microsomal en el neonato es similar entre todas las especies mamíferas (2). Los esteroides (Hidrocortisona) y las hormonas polipéptidas (Hormona del crecimiento) pueden afectar el desarrollo normal posnatal de la actividad enzimática microsomal hepática. La habilidad de sintetizar conjugados glucurónicos se desarrolla rápidamente durante el período posneonatal. El nivel de glucuroniltransferasa (enzima microsomal) en el recién nacido de la mayoría de las especies con excepción de la rata, es marcadamente bajo. A diferencia de esta relativa inhabilidad de formar conjugados glucurónidos, el neonato aparentemente posee una capacidad de acetilación similar a la del adulto normal (2).

En un estudio sobre la cinética de disposición de la antipirina en el ganado se encontró que su vida media en becerros de seis semanas de edad ($7,3 \pm 1,8$ horas) fue una cuarta parte de la de una ternera de un día de edad, pero aproximadamente el doble en vacas adultas; estas variaciones de la vida media reflejan los cambios en la depuración de este medicamento. Tales resultados muestran claramente que en los becerros esta vía metabólica no está desarrollada completamente en el primer día del nacimiento, ni a las seis semanas de edad (1).

Debido a la baja actividad de las reacciones oxidativas microsómicas hepáticas y de la síntesis de glucurónido, muchos medicamentos (trimetoprim, cloranfenicol, fenitoina y fenobarbital) tienen vías medias prolongadas durante el período posneonatal. Este fenómeno ocurre tanto en lactantes humanos como en otras especies (1).

La edad y la distribución de medicamentos

El patrón de distribución de los fármacos puede estar alterado en los neonatos y en los animales geriátricos debido a alteraciones en el volumen de los fluidos en el organismo y a cambios en relación del tejido adiposo y no adiposo (11, 20). Las grandes diferencias entre las concentraciones plasmáticas de albúmina en el adulto y el neonato son evidentes y producen una apreciable variación de la cantidad de droga libre en la circulación y de la fracción disponible para su distribución (2).

El ácido salicílico se une poco a las proteínas del plasma fetal; el porcentaje de droga unida incrementa marcadamente durante la primera semana post-parto y

es seguida por un incremento adicional entre la primera y cuarta semana. Durante el período posneonatal, el porcentaje de unión del salicilato a las proteínas plasmáticas se incrementa conforme incrementa la concentración plasmática de albúmina (1, 2).

El patrón unión del pentobarbital y tiopental a las proteínas plasmáticas presenta una diferencia con el del salicilato en el período posneonatal, y no parece estar en función en la concentración de albúmina solamente (2).

A medida que aumenta la edad se producen una serie de alteraciones que influyen sobre la farmacodinamia y la farmacocinética de las drogas y modifican la dosificación (1). En realidad, el comportamiento de las distintas drogas no es uniforme a este respecto. Con el fin de dilucidar esta situación se efectuó un estudio experimental en ratas a diferentes edades en los que se determinó la dosis letal₅₀ (Ver figura 1).

Con estos resultados se demuestra que los animales juveniles y seniles son más susceptibles a la morfina que los de edad mediana, además la susceptibilidad a los barbitúricos aumenta con la edad, necesitándose menores dosis en las ratas seniles para producir el efecto anestésico general; en cambio, la efedrina se comporta en forma irregular con respecto a la edad del animal y finalmente para las sulfonamidas, su toxicidad aumenta con la edad de las ratas (7).

Otros ejemplos en los cuales la edad es un factor determinante en la terapéutica los constituyen la administración de tetraciclinas en animales jóvenes, ya que, puede causar manchas en los dientes y alteraciones óseas, y las fluoroquinolonas que inducen daños en cartílagos articulares en ellos (19).

El sexo como variable farmacológica

Las hembras son más sensibles a la acción de los fármacos que los machos, aunque estas diferencias sólo han podido ser demostradas en ratas (19, 21). La influencia de las hormonas sexuales masculinas sobre la síntesis proteica es bien conocida; éstas se comportan como inductores al ejercer un efecto estimulante máximo del metabolismo de los fármacos, esto se observa después de la administración de esteroides anabolizantes. Las hormonas estrogénicas también se comportan como inductores de la síntesis de proteínas, pero sólo a nivel del aparato genital (20, 21).

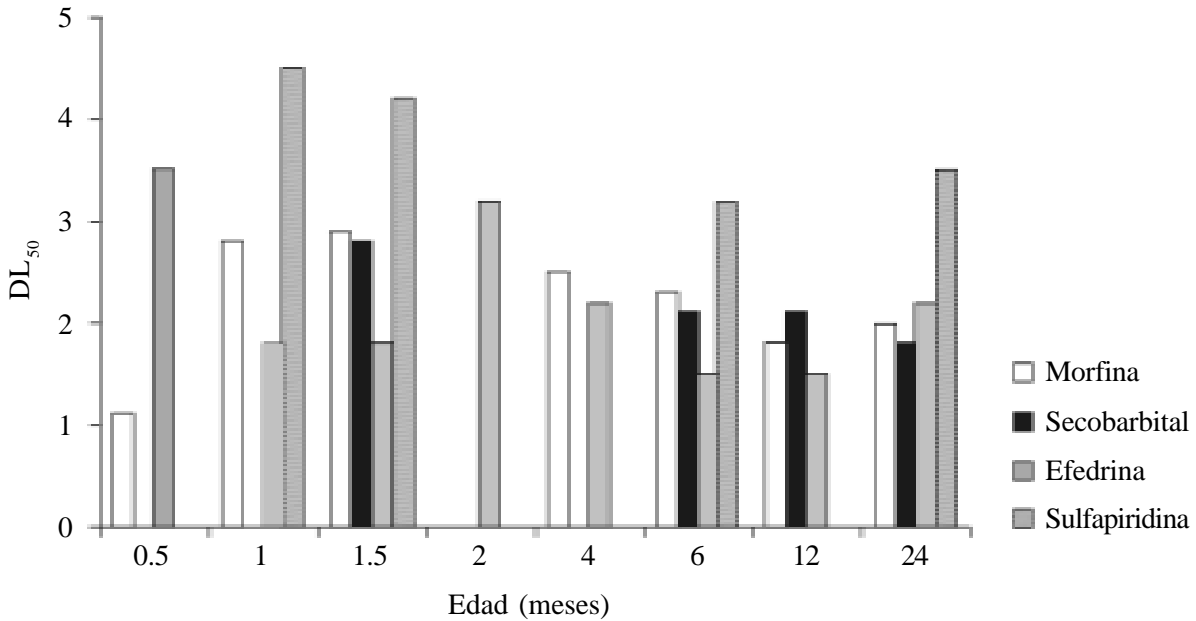


Figura 1. Influencia de la edad sobre la DL_{50} de medicamentos en ratas

Tomado de Litter, M. (7).

Experimentos en ratas; las unidades de la ordenada representan:

Morfina, vía intravenosa, dosis letal en mg/kg. $\times 1.0 \times 10^2$

Secobarbital, vía intraperitoneal, dosis anestésica 50% en mg/kg. 2×10^2

Clorhidrato de efedrina, vía intravenosa, dosis letal 50 en mg/kg. $\times 5 \times 10^4$

Sulfapiridina-sódica, vía intravenosa, dosis letal 50 en mg/kg. $\times 2.0 \times 10^2$

Durante la gestación aumenta la vulnerabilidad a los fármacos; este fenómeno se ha relacionado con la elevación de la progesterona que, in vitro, inhibe las enzimas como la glucuroniltransferasa y la sulfocinasa y, los procesos de hidroxilación aromática y la N-dealquilación (21).

En el ámbito clínico, el sexo es importante en el caso de la gestación, en la cual la administración de catárticos fuertes puede provocar abortos. Otras drogas pueden inducir problemas; por ejemplo, el tiabendazol es prácticamente atóxico en ovejas no preñadas, pero en hembras gestantes la administración de una dosis cuatro veces mayor que la terapéutica puede inducir "toxemia de la preñez" en algunas ovejas. En humanos, la administración de tetraciclinas a mujeres gestantes puede provocar hepatotoxicidad y problemas óseos en el feto por la quelación de los iones de Ca^{++} . En la gestación se dan tan pocos medicamentos como sea posible, sin embargo, la intervención medicamentosa en algunos casos es

esencial (epilepsia, asma, diabetes, insuficiencia cardíaca). Durante la gestación, la fijación a proteínas plasmáticas puede estar modificada, lo que puede ocasionar cambios en la distribución y la eliminación de los medicamentos; además, la placenta y el feto constituyen un compartimento adicional que puede alterar la distribución de los fluidos de la madre. Finalmente durante la gestación la excreción renal de determinados medicamentos puede aumentar a causa del aumento del volumen plasmático (20). Y luego durante la lactancia, algunos fármacos pueden secretarse con la leche lo que puede afectar la salud del animal lactante (19).

Muchos medicamentos son aplicados a los animales durante el último tercio de la gestación. La manipulación de algunos de ellos es estresante, se han notificado casos de aborto a las 24 a 48 horas después de la aplicación del medicamento y para el dueño del animal lógicamente, el causante de tal acción es el último medicamento que administró. Es necesario

aclarar que casi ningún compuesto farmacéutico como tal (vitaminas, antihelmínticos, antibióticos y reconstituyentes) es abortivo; los compuestos hormonales de acuerdo a su clasificación pueden serlo. Algunos antihelmínticos benzimidazólicos son teratogénicos en ratas y ratones de experimentación. La acción teratogénica en otras especies no se ha informado (16).

Nutrición

La actividad de muchas enzimas depende del estado nutricional del animal. Las dietas carentes de calcio, potasio, ácido ascórbico y proteínas, incrementan la sensibilidad a los fármacos, debido a una inhibición del sistema microsomal hepático (21). Además, los fármacos se unen de modo variable a las proteínas, especialmente, a la albúmina, así que los factores dietarios que disminuyen la concentración de las proteínas plasmáticas potencian tanto los efectos terapéuticos como los tóxicos (2, 11, 12).

La presencia de alimento en el tracto gastrointestinal especialmente de las especies monogástricas constituye un factor determinante; no sólo puede reducir la velocidad de absorción, sino que además pueden disminuir la cantidad de fármaco absorbido, secundario a la formación de quelatos o complejos con los compuestos de los alimentos, como sucede con ciertos antibióticos como las Tetraciclinas, la Lincomicina y el Ketoconazol entre otros. En contraste, algunos medicamentos como la Griseofulvina, la Eritromicina y la Nitrofurantoina pueden aumentar notablemente la biodisponibilidad en presencia de alimentos (20).

Condición corporal (peso)

Es importante considerar que la tasa metabólica de un individuo obeso es virtualmente idéntica a la de un individuo normal; sin embargo, el individuo obeso es difícil de anestésiar porque tejido adiposo acumula anestésico, lo cual disminuye su nivel en S.N.C. Además, se tiende a sobredosificar a los animales obesos porque la dosis en función del peso es mayor. Por otra parte, los animales delgados son más susceptibles a las intoxicaciones agudas con insecticidas organoclorados y organofosforados porque no poseen buena capacidad de almacenamiento en grasa y el nivel sanguíneo es mayor; esto facilita la toxicidad en el S.N.C. (organoclorados) o en la placa neuromuscular (organofosforados) (19).

Los efectos farmacológicos dependen de la concentración de la droga en el organismo, que está

dada por la relación entre la dosis y el peso corporal; por esta razón, en farmacología experimental, se ofrece la dosis en mg/kg (7).

En los animales obesos el porcentaje de tejido adiposo es mayor y el de masa muscular es menor, lo que altera la distribución de numerosos medicamentos (11, 12, 20). En sujetos obesos con función renal normal, la eliminación renal de los aminoglucósidos y la biotransformación hepática de los corticoides aumentan (20). Algunos medicamentos liposolubles como las ivermectinas tienden a depositarse en el tejido graso, por lo tanto, la dosis en animales con mayor porcentaje de grasa como los suinos debe ser más alta que la utilizada en animales con menor cantidad de grasa corporal como los bovinos (19).

En la terapéutica pediátrica y en Medicina Veterinaria se ha trabajado desde hace algunos años la dosificación de acuerdo con el área de la superficie corporal total del sujeto, y se ha encontrado una mayor correlación con los niveles terapéuticos mínimos necesarios, lo cual evita fenómenos de sobredosificación y de toxicidad (3) Por ejemplo, la dosis citostática de la vincristina es de 0.5-0.7mg/m² I.V. c/7-14 días (3). La fórmula utilizada para obtener el área de superficie corporal es:

$$\text{ASC en metros cuadrados} = \frac{K \times W^{2/3}}{10}$$

W = peso en gramos

K = 10.1 en perros

10.0 en gatos

Temperamento

Su influencia radica en la facilidad para medicar por vía oral a un animal, lo cual es fácil en bovinos y caninos, y extremadamente difícil en los felinos y equinos, en estos últimos se requiere poner una sonda nasoesofágica y tener un manejo especial del animal. Así mismo podemos mencionar que es común que la succinilcolina provoque fibrilación ventricular en caballos por descargas adrenérgicas, sobre todo cuando se somete al animal a un alto grado de tensión emocional por manejo; esto se debe a que la succinilcolina produce una parálisis flácida, lo que le causa un gran malestar al caballo (19). Existen otras condiciones en las que el temperamento puede alterar la respuesta a un medicamento; el caso específico se refiere al uso de acepromacina a dosis normales en perros agresivos, con las que se obtienen respuestas clínicas (tranquilización) menos evidentes que las observadas en animales pasivos (19).

Summary

Physiological factors that modify actions of medicaments in veterinary medicine

There are many topics should be consider to prescribe medicaments, even though, in the practice of veterinary medicine, issue of the species differences and then, the differents physiological mechanisms. Majority differences can be explain by pharmacokinetics differences (absorption, metabolism, distribution and excretion of medicaments) and a few, by pharmacodinamics phenomems; the differences between breeds, are less frequent, although all of them have not been explain satisfactory, the pharmacokinetic explain mostly of them. The differences between individuals, sex, nutritional habits, weight and corporal condition are more familiar by practitioner veterinary and they are explain in a similar way to the human medicine. This situation demands of medicaments pharmacology a complete knowledge, for each specie, because possible extrapolation from one specie to another one is irrational and could be risky.

Key words: Age, breed, medicaments, pharmacokinetics, pharmacology, physiology, sex, specie.

Referencias

1. Baggot JD. Algunos aspectos de la farmacología veterinaria. En: Katzung B. Farmacología Básica y Clínica. 5ª ed. México, El Manual Moderno S.A, de C.V. 1.992; 1157-1170.
2. Baggot JD. Principles of drug disposition in domestic animals: The basic of veterinary clinical pharmacology. Philadelphia. W.B. Sanders company. 1977. 238 p.
3. Bonagura JD. Kirk's Current Veterinary Therapy. Smmall Animal Practice. 12ª ed. Philadelphia. W. B. Saunders Company. 1995. 1520 p.
4. Bueno AC, Cornick-Seahorn J, Seahorn TL. et. al. Cardiopulmonary and sedative effects of intravenous administration of low doses of medetomidine and xylazine to adult horses. American Journal Veterinary Research. November 1.999; 60 : No 11 : 1371 - 1376.
5. Byrem TM, Booren AM, Hill GM. et. al. The effect of cyclopiazonic acid on the development of pale, soft, and exudative pork from pigs of defined malignant hyperthermia genotype. Journal Animal Science. 1999. 77 : 166 - 172.
6. Laporte JR, Tognoni G. Principios de epidemiología del medicamento. 2ª ed., Barcelona, Ediciones científicas y técnicas S.A. 1993. 270 p.
7. Litter M. Farmacología Experimental y Clínica. 7ª ed., Buenos Aires. El Ateneo. 1.988; 1 : 3 -13.
8. Lumb W, Jones E. Veterinary Anesthesia. 3ª ed. Baltimore. Williams & Wlikins. 1996. 928 p.
9. Martin H, Martin A, Carrasco J. Epidemiología Teoría, Investigación y Práctica. Madrid. Díaz Santos, S.A. 1990. 527 p.
10. Martinez N M. Noncompartmental methods of drug characterization: statistical moment theory. Journal American Veterinary Medical Association. October 1th, 1998; 213 : No. 7 : 974 - 980
11. Martinez N M. Volume, clearance, and half-life. Journal American Veterinary Medical Association. October 15, 1998; 213 : No 8 : 1122 - 1126.
12. Martinez NM. Physicochemical properties of pharmaceuticals. Journal American Veterinary Medical Association. November 1, 1998; 213 : No. 9 : 1174 - 1177.
13. O'brien C P. Drug Addition y Drug abuse. En: Goodman A, Gildman L. The pharmacological basis of therapeutics. 9ª ed, New York, Mc Graw-hill, 1996; 557 - 577.
14. Robinson EP, Sams RA, Muir WW. Barbiturate anesthesia in gryhound and mixed-breed dogs: Comparative cardiopulmonary effects, anesthetic effects and recovery rates. American journal veterinary research. October 1986; 47 : No 10 : 2105 - 2112.
15. Salas M, Caro J. Farmacoepidemiología. Futuro en México. Cuestion social. 1996; No 38 : 23 - 27.
16. Serrano VL. Reacciones adversas a los medicamentos . Puntos de vista farmacológicos. Boletín Científico. Kyron. Mayo 1996; 1 : 5 - 14.
17. Shaw ML, Carpenter, Leith DE. Complications with the use of carfentanil citrate and xylazine, hydrochloride to immobilize domestic horses. Journal American Veterinary Medical Association. . March 15th 1995; 206 : No. 6 : 833 - 836.
18. Simpson B S, Simpson DM. Behavioral pharmacotherapy. Part II. Anxiolytics and mood stabilizers. Compendium Continuing Education. November, 1996; 18 : No 11 : 1203 - 1212.
19. Sumano H, Ocampo L. Farmacología Veterinaria. 2ª ed, México. Mc. Graw Hill. 1.997. 680 p.
20. Usoa EB, Naranjo CA, Souich P. Métodos en Farmacología Clínica. Washington. OPS. Oficina Sanitaria Panamericana. Organización Mundial de la Salud. 1992.
21. Velasco M, Fernandez P, Molina J, et al. Farmacología de Velazquez. 16ª ed., Madrid, Interamericana Mc Graw - Hill, 1992. 1242 p.
22. Velásquez O J. Padiadosis. Medellín. Universidad de Antioquia. 1999; 7 - 8.