

258
207



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA
Y ZOOTECNIA**

**TOXICIDAD Y EFECTOS COLATERALES DE
FARMACOS COMUNMENTE UTILIZADOS EN
BOVINOS; ESTUDIO RECAPITULATIVO**

T E S I S

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

P R E S E N T A

KARIN CECILIA VOMEND ALVAREZ

ASESOR: M.V.Z. HECTOR SUMANO LOPEZ

MEXICO, D. F.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

1990



Universidad Nacional
Autónoma de México



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 está 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.

INDICE

PAGINA

RESUMEN.....	1
INTRODUCCION.....	2
I. PRINCIPIOS GENERALES.....	7
II. ANTIMICROBIANOS.....	11
A. β lactámicos.....	11
B. Aminoglicósidos.....	12
C. Sulfonamidas.....	14
D. Tetraciclinas.....	16
E. Cloramfenicol.....	19
F. Macrólidos.....	21
G. Polimixinas.....	23
H. Nitrofuranos.....	23
I. Otros Antimicrobianos.....	24
III. ANTIPARASITARIOS.....	27
A. Bencimidazoles.....	27
B. Imidazotiazoles.....	29
C. Tetrahidropirimidinas.....	30
D. Ivermectinas.....	31
E. Otros antihelminticos.....	32
F. Trematodicidas.....	33
G. Anticoccidianos.....	36
H. Otros fármacos antiprotozoarios.....	38
I. Organofosforados.....	39
J. Organoclorados.....	43
IV. ANESTESICOS Y TRANQUILIZANTES.....	45

V. GLUCOCORTICOIDES Y ANTINFLAMATORIOS NO ESTEROIDALES.....	51
VI. VITAMINAS Y COMPLEMENTOS ALIMENTICIOS.....	53
VII. SISTEMA NERVIOSO AUTONOMO Y MEDICAMENTOS DE ACCION CARDIOVASCULAR.....	55
VIII. HORMONAS Y ANABOLICOS HORMONALES.....	58
IX. OTROS FARMACOS.....	61
X. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS.....	62
A. Interacción medicamentosa directa (interacciones químicas o <u>in vitro</u>).....	62
B. Interacciones debidas a retardo en la absorción por vía oral.....	63
C. Interacción por modificación de la biotransformación de los fármacos.....	64
D. Interacciones que afectan la excreción renal de los fármacos.....	65
E. Interacción a nivel del sitio de acción.....	66
F. Interacción con pruebas de laboratorio.....	67
LITERATURA CITADA.....	70
FIGURAS.....	86
CUADROS.....	87

RESUMEN

VOMEND, ALVAREZ KARIN. Toxicidad y efectos colaterales de fármacos comúnmente utilizados en bovinos. Estudio recapitulative (bajo la dirección de: Héctor Sumano López).

Con el fin de copilar los trabajos que han sido publicados en textos de farmacología, congresos y artículos en revistas especializadas sobre la toxicidad y efectos colaterales que pueden presentarse en los bóvidos, debido a la aplicación de fármacos, se llevó a cabo el presente estudio documental. Se citan 190 referencias obtenidas en textos y artículos de la biblioteca de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia y de documentos recabados por el Sistema de Investigación Bibliográfica del Centro de Información Científica y Humanística (CICH) de la Universidad Nacional Autónoma de México. El énfasis de este trabajo y los criterios de inclusión de la información, pretenden abarcar solamente las reacciones adversas y efectos colaterales detallados para el ganado bovino, sin recurrir a paralelismos con otras especies; metodología ésta, que conduce a menudo al error. Se espera que el conocimiento de estas reacciones facilite su identificación y manejo en la clínica bovina.

INTRODUCCION

Uno de los principios filosóficos que dominan la medicina en nuestros tiempos es el hipocrático: "primum non nocere"* y con esta premisa en mente resulta necesaria la tipificación de los efectos tóxicos, colaterales y reacciones paradójicas que pueden producir los fármacos, que normalmente resultan inocuos (164). Para definir los límites de este estudio, es necesario identificar los términos que abarcan los conceptos de efecto adverso, efecto toxicológico y efecto paradójico. Quizá la definición más clara de una reacción adversa a los fármacos fue la propuesta por Withering en 1785 para la digital (citado por Davies (39)): "Cuando se administra digital en grandes dosis y en forma repetida se presenta un malestar general, vómito, un efecto laxante, vértigo, alteraciones de la visión, los objetos se miran verdes. Hay aumento en la secreción de orina con repetidos espasmos e inhabilidad para retenerla, se hace lento el pulso e incluso llega a 35 por minuto, hay sudoraciones frías, convulsiones, síncope y muerte". De manera más actual, se puede definir el término de reacciones adversas a los fármacos como las respuestas aumentadas al efecto esperado del fármaco o la presentación de reacciones "bizarras", no relacionadas de manera directa con el modus operandi** (137). Esta definición permite diferenciar las respuestas aumentadas de la administración de un fármaco

* Lo primero es no dañar.

** Mecanismo de acción.

(reacciones tipo A); de las reacciones inesperadas por la administración de un medicamento (reacciones tipo B) (54, 131, 181, 182).

En el caso de toxicología, se ha hecho una diferenciación entre toxicidad de fármacos y toxicidad de sustancias no medicamentosas. Es el primer caso el que ocupa a este estudio y puede equipararse con las reacciones tipo A principalmente y en ocasiones a las reacciones tipo B. La toxicidad de sustancias no medicamentosas escapa a los objetivos del presente estudio en función de su misma definición: "toxicología es el estudio de sustancias venenosas o tóxicas" (89), y que a menudo implica sustancias no medicamentosas. Hay que recordar el antiguo aforismo que dice: "Todo es veneno y nada es veneno" (según la dosis y la condición del individuo).

Por último, los términos de reacción paradójica e idiosincrasia pueden ser tomados como términos de poca precisión para definir efectos adversos y pertenecen al rubro de reacciones adversas. En el caso de la medicina humana, este tipo de reacciones pueden representar del 1% (14, 139) al 20% (62) de las reacciones adversas a un fármaco. Esto es, el término reacción paradójica (contraria) se aplica comúnmente al efecto adverso que presenta un fármaco (tipo A o tipo B) al administrarse a un animal. Pero el término implica que el médico desconocía que dicha reacción

podía presentarse, o bien, que aun no se tiene tipificada dicha reacción, sobre todo en el caso de fármacos nuevos.

Por la gran diversidad de fármacos y mecanismos de acción de que se dispone en la actualidad, un rubro que se debe contemplar en el estudio de las reacciones adversas a los fármacos es la incompatibilidad medicamentosa (164). Esta puede dar lugar a la anulación de la acción de uno o ambos fármacos o a la exacerbación de los efectos adversos de uno o ambos fármacos (178). Por ello, se incluye en este estudio un capítulo que de manera global analiza el tema.

En lo que respecta a la recopilación de efectos adversos en el ganado bovino, cabe señalar, que no existe en la literatura un consenso informativo generalizado que permita actualizar al médico veterinario. Sin embargo, son muchos los efectos que se tienen registrados en la literatura pero de manera dispersa en libros, artículos, notas informativas y comunicaciones personales.

El porcentaje de reacciones adversas a los fármacos en los animales fue citado por Ruckebusch (148) quien notifica que el bóvido es la especie en la cual se presenta el mayor número de reacciones adversas; siendo en 1979, 1980 y 1981 del 18.6% a comparación de lo informado en seres humanos por Kellaway (93) quien afirma es del 2.5%. Es probable que en el ganado bovino el porcentaje de reacciones adversas se vea aumentado dado el escaso desarrollo de la farmacología en

veterinaria y del deficiente registro de efectos adversos que se tiene en esta especie. Por ello, es de utilidad listar algunos de los factores que predisponen a la presentación de efectos adversos a los fármacos:

- Raza
- Edad
- Sexo
- Estado fisiológico: que incluye gestación, puerperio, edad geriátrica, convalecencia, entre otros.
- Influencias genéticas
- Medio
- Extrapolación de datos de una especie a otra.
- Vehículo

En un intento por prevenir acciones tóxicas en una especie, la mayoría de los textos de farmacología utilizan el recurso, a menudo equivocado, de la extrapolación de datos de una especie a otra. Un ejemplo de lo anterior es la toxicidad sumada de cefalosporinas y aminoglicósidos en el riñón que se presenta en seres humanos (66) y que no se ha logrado reproducir en animales; incluso, se especula que las cefalosporinas ejercen un efecto protector a la nefrotoxicidad de los aminoglicósidos (16, 42, 109, 126). Por esta razón, no se incluyen en este trabajo muchas de las generalizaciones hechas en los libros de texto y no se recurre a la extrapolación de datos entre especies.

Solamente se detallan los efectos adversos que se refieren exclusivamente al ganado bovino y por ello, deberá asumirse que los efectos adversos omitidos no se encuentran documentados para éstos.

I. PRINCIPIOS GENERALES

Reacciones de tipo A

Las reacciones tipo A son el resultado de la acción farmacológica exagerada, como es el caso de la osteoporosis que es producida por los glucocorticoides o la somnolencia que producen los tranquilizantes. También pueden producirse debido a un efecto farmacológico colateral que se conoce del medicamento, como serian las reacciones atropínicas de algunos fenotiazínicos y antihistamínicos (de H1), la inhibición de la esteroidogénesis por ketoconazol (132) o la acción bloqueadora neuromuscular de los aminoglicósidos (175).

Se puede decir que las reacciones de tipo A ocurren en el extremo mayor de la curva dosis-respuesta. Se considera que la presentación farmacéutica en particular, predispone a algunos individuos a la toxicidad, existiendo variabilidades farmacocinéticas entre individuos. Debe tomarse en cuenta que existen factores genéticos o enfermedades que predisponen a la presentación de dichas reacciones (39, 178). Estas causas comprenden los siguientes aspectos:

1.- Causas farmacéuticas o de presentación del fármaco.

Cantidad o concentración del fármaco.

Velocidad de liberación del fármaco (biodisponibilidad).

2.- Causas farmacocinéticas.

Absorción del fármaco: que incluye el grado de absorción, la dosis administrada, la interacción con otras sustancias o partículas alimenticias, la motilidad gastrointestinal, la integridad de la mucosa y evidentemente la presencia de la cámara ruminal.

Distribución del fármaco: que incluye el volumen de distribución del fármaco, la perfusión del tejido en particular, la unión a proteínas plasmáticas del fármaco y la unión del fármaco a otros tejidos.

Eliminación del fármaco: que incluye alteraciones en la excreción renal, ya sea por lesión de este órgano o por la presencia de otro fármaco que modifica la cinética del primero. Dentro de este rubro se puede incluir a la biotransformación, en la que juegan papeles importantes los fármacos que pueden inhibir el sistema microsomal enzimático (cloramfenicol y organofosforados).

3.- Causas farmacodinámicas.

Aunque la mayoría de los efectos tóxicos tipo A se deben a causas farmacocinéticas, existen algunos casos aislados dados por el mecanismo de acción "per-se" del medicamento, en particular cuando se mezclan dos o más medicamentos. Por ejemplo, Sumano y col. (164) citan que la administración de mepiridina a dosis terapéutica en

pacientes premedicados con propanolol induce a la muerte súbita en el 100% de los casos, explicando el efecto como mediado por receptores morfinomiméticos. Sin embargo, no existen muchos ejemplos de este tipo en la clínica bovina. No obstante, cabe señalar que un mecanismo colateral de poca gravedad se puede tornar fatal en condiciones de enfermedad. Por ejemplo, el bloqueo neuromuscular que producen los aminoglicósidos se acentúa en animales enfermos (3, 18, 21, 89) o la hipotensión inducida por halotano en vacas puede ser fatal en un animal con timpanismo (con una presión intraruminal de 40 mm Hg) (63, 89, 183).

Reacciones de tipo B

Su presentación, por lo general, es inexplicable y por lo tanto no es posible predecir ni su forma ni el número de presentaciones. Al igual que las reacciones de tipo A, sus causas pueden ser las siguientes:

1.- Causas farmacéuticas o de presentación del fármaco.

Se dan por descomposición de los principios activos, la presencia de solubilizantes o de vehículos no controlados. Este es el caso de la tetraciclina, que cuando se almacena en lugares calientes induce diversos efectos colaterales (58, 70, 161). Sobre esto, en el ganado bovino se han citado caídas drásticas de la

presión por la presencia de un vehículo en algunas presentaciones de tetraciclinas (12).

2.- Causas farmacocinéticas.

En particular, en este rubro, es fácil entender como alteraciones de absorción, distribución, almacenamiento y eliminación por enfermedad o idiosincrasia pueden dar lugar a reacciones tóxicas. Por el costo de la determinación individual de la causa a menudo no se determina en veterinaria si existe un defecto enzimático, metabólico, o de otra índole.

3.- Causas farmacodinámicas.

Están dadas generalmente por cambios en la fisiología del animal. Aún no se han identificado en el ganado bovino pero como ejemplo, cabe mencionar que las tetraciclinas son más hepatotóxicas en la mujer embarazada (66). O bien, la hipertermia maligna que se produce en los cerdos Landrace y Poland China por el halotano (165).

II. ANTIMICROBIANOS

A. β -Lactámicos

Estos antibióticos son poco tóxicos en todas las especies y posiblemente su efecto adverso más conocido sea la hipersensibilidad. En bóvidos se han informado estas reacciones que varían en presentación dependiendo de su vía de administración y formulación. La vía endovenosa induce reacciones más severas (89). En otras ocasiones, las reacciones consisten en diarrea, urticaria y pérdida de la condición general (167). Para reconocer una reacción de hipersensibilidad se puede recurrir a lo descrito por Alex (6) y citado por Van Klingeren (177) quienes relacionan la presentación de disnea, ptialismo, urticaria, fiebre, reacción de Arthus, angioedema, presentación rápida de edema en la cabeza y región perineal, con la administración de penicilinas. Aparentemente las reacciones colaterales eran más comunes cuando se utilizaba como vehículo a la carboximetilcelulosa (83, 105, 134, 148). Se ha visto que con solo $1\mu\text{g}$ de carboximetilcelulosa aplicado intradérmicamente, se producen reacciones anafilácticas (105).

Por otro lado, se ha mencionado que la administración endovenosa rápida de penicilina G potásica a una ternera en estado acidótico, induce hipercalcemia (83). En vacas gestantes, la presentación de reacciones alérgicas es de aproximadamente 1% según Brisbane (22). También se ha informado

que la ampicilina a dosis terapéuticas, aplicado por vía intramuscular, produce un retardo en la absorción de la glucosa (145).

Después de la administración intramamaria de penicilina bencilica se han observado reacciones de hipersensibilidad (148).

De las otras penicilinas, se tienen muy escasos informes y solo se ha relacionado su uso excesivo con diarreas secundarias, superinfecciones (83) o síndrome de mala absorción (145).

Las cefalosporinas se utilizan poco por vía parenteral en el ganado bovino y su uso más común es por vía intramamaria (76), pero se reconoce un peligro potencial de hipersensibilidad por su similitud a la estructura química de las penicilinas, aunque no se ha cuantificado su grado de peligrosidad (83).

B. Aminoglicósidos

Los efectos tóxicos más conocidos de los aminoglicósidos son la nefrotoxicidad y la ototoxicidad que, citados por Meyer Jones (89), Brander, Pugh y Bywater (21) y Sumano y Ocampo (165) pueden producirse en bóvidos. Este efecto puede ser incluso transplacentario (21, 33, 40). Los efectos ototóxicos y nefrotóxicos pueden darse con dos o tres aplicaciones (33) y seguramente se presentarán a dosis de 2.25 a 4.5 mg/Kg de peso corporal con seis días de aplicación

parenteral (33). Para evitar la toxicidad de algunos aminoglicósidos se recomienda alargar el intervalo de dosificación. Por ejemplo, Clarke (30) sugiere que se administren 8 mg/Kg de peso corporal a intervalos de doce horas y si es posible se lleve a cabo la determinación de creatinina sérica (25, 80).

De los aminoglicósidos, el fármaco más tóxico es la neomicina por vía parenteral (disponible en México) (89). Este compuesto puede producir síndrome de mala absorción y diarrea en becerros (21, 145) y es de los pocos aminoglicósidos en los que se ha encontrado la inducción de sordera a dosis terapéuticas (21, 35). Más aún, Brisbane (22) citó la presentación de reacciones anafilácticas como disnea, salivación, ataxia y colapso con la aplicación de neomicina. Adams (3) añadió que también había depresión circulatoria. También se ha citado la presentación de edema y choque mortal a la segunda aplicación de este antibiótico (148).

Los aminoglicósidos tienen un efecto tóxico adicional, la relajación de la musculatura estriada, debido a la disminución de la biodisponibilidad de calcio en la sarcómera (165) o por bloqueo competitivo de los receptores nicotínicos en la musculatura estriada (3). En el ganado bovino Tanwar (171) informó la muerte de animales debilitados por la administración de kanamicina por paro respiratorio y cardíaco (171). Este efecto se presentó al aplicar 1 g de kanamicina intramuscularmente a una vaca de

250 Kgs. A este respecto se ha determinado que el calcio sérico se disminuye a un tercio de su totalidad después de la administración parenteral de aminoglicósidos en vacas lecheras. Por ésto, deberá restringirse su uso en el postparto inmediato (83). Se reconoce que los efectos colaterales de los aminoglicósidos son más severos en animales debilitados, enfermos, con falla renal, sepsis o endotoxemia (83). Al igual que con otros antibióticos de amplio espectro, la aplicación excesiva de gentamicina, amikacina y netilmicina inducen superinfecciones (83, 165).

Finalmente, se ha informado que la estreptomycinina produce localmente dermatitis por lo que se recomienda la administración intramuscular profunda. Este efecto es más notorio cuando se aplica tópicamente en lesiones cutáneas de la ubre. La estreptomycinina es capaz de inducir alergias y anafilaxias, por cierto, muy comunes en la década de los 70's (130). Su derivado, la dihidroestreptomycinina es más tóxica para la rama auditiva del octavo par craneal citado por Brandger, Pugh y Bywater (21).

C. Sulfonamidas

Las sulfonamidas modernas inducen pocos efectos colaterales; empero, las que se utilizaban anteriormente inducían una mayor cantidad de problemas. Desde 1942 Farguharson (52) observó agranulocitosis transitoria y anemia hemolítica leve en becerros que recibieron sulfapiridina por más de 5 días. Esta anemia también se ha observado con

la administración durante 5 días de sulfadimetoxina y por lo general los desórdenes hematopoyéticos se ven incrementados en animales deshidratados (148). También se ha citado la depresión del conteo leucocitario en ganado tratado con sulfatiazol (89). Cuando se administran por largos periodos, pueden aparecer algunos signos de toxicidad, como la ictericia, la neuritis periférica y algunas formas de demielinización de la médula espinal (89). Estos efectos son más comunes en las sulfonamidas antiguas. Brander, Pugh y Bywater (21) citan la posible presentación de cristaluria en el ganado. Este efecto solo se presentaba con grandes administraciones de una sola sulfonamida. En la actualidad, no existen preparados de excreción rápida que produzcan este efecto; sobre todo si se considera que las sulfonamidas son solubles en un pH alcalino, como el de la orina de los rumiantes. La administración crónica a becerros también produce deshidratación, diarrea, debilidad y pérdida del apetito. Cuando se administra a vacas en lactación se presenta una baja en la producción. Es un error común la administración posterior a una intervención quirúrgica sulfonamidas en el sitio de la incisión. Brander, Pugh y Bywater (21) citan que retarda el proceso de cicatrización. Cuando se administran por vía endovenosa rápida y a grandes dosis pueden producir debilidad muscular, ataxia, ceguera y colapso (83, 148). Las reacciones de hipersensibilidad son más escasas que en el ser humano, pero pueden presentarse con exantema, urticaria, angioedema y reacciones

anafilactoides (83). Evidentemente, si se administra a ganado adulto, deprimirá la flora ruminal con la consecuente disminución del efecto celulolítico (83). En la actualidad, la presentación de cristaluria, hematuria y obstrucciones del tracto urinario son escasas, dado que se utiliza su propiedad de solubilidad independiente al combinarlas, lo que disminuye su precipitación en el riñón (83, 89).

D. Tetraciclinas

Con las tetraciclinas, se ha informado de la presentación de colapso cardiovascular por la administración endovenosa (100); o por sobredosificación (148). Sin embargo, no se ha relacionado este efecto con la oxitetraciclina en sí, sino más bien con el vehículo, que a menudo resulta ser propilenglicol (12, 121). El efecto colateral más común que inducen las tetraciclinas, en particular la oxitetraciclina, la clortetraciclina y la tetraciclina es el de alterar la flora bacteriana. Esto sucede en el rumen (18) cuando se administran por vía oral en forma prolongada o en el resto del tracto gastrointestinal cuando se administran a becerros para el tratamiento de diarreas (21). También se ha citado este efecto por ingestión prolongada de tetraciclinas en el alimento de ganado estabulado. La presentación de diarrea por superinfección se debe a la dominancia de hongos en la flora intestinal (21, 187).

Otro efecto colateral de las tetraciclinas, es el de inducir nefrotoxicidad ya sea en animales debilitados o

deshidratados; o también en animales sujetos a tensión, en los que se reduce el flujo renal, lo que trae como consecuencia azoemia prerrenal (68, 69). Si se desea utilizar una tetraciclina en este tipo de animales se recomienda el uso de doxiciclina que no requiere de depuración renal (165). Se sabe que las tetraciclinas y en particular la oxitetraciclina, se pueden combinar desfavorablemente con el metoxifluorano para producir nefrotoxicidad letal (40). Más aún, las tetraciclinas pueden producir nefrotoxicidad por sí mismas cuando se administran a dosis excesivas (68, 69, 83, 102, 172). El tipo de lesión que se produce se clasifica como necrosis tubular epitelial (68). Aparentemente, este efecto colateral se debe a productos de degradación de las tetraciclinas caducadas, como es el caso de la 4-epiarhidrotetraciclina, la epitetraciclina y la anhidrotetraciclina, que producen nefrosis aguda. También se produce coloración anormal de la musculatura esquelética, miocardio y cerebro, así como degeneración hepática (172). Uno de los signos más comunes durante la lesión renal es la hemoglobinuria (11, 185).

Algunas tetraciclinas no deben administrarse por vía intramuscular, como es el caso de la clortetraciclina y en ocasiones la oxitetraciclina, porque pueden producir inflamación, formación de abscesos asepticos y dolor en el sitio de la aplicación (83, 120). Cuando se administren por vía endovenosa, debe realizarse lentamente para evitar que las

tetraciclinas quelan los iones de calcio y produzcan un colapso súbito (83). Además, de esta manera, se evita la irritación tisular (120). Se ha propuesto que la administración de tetraciclinas por vía endovenosa se realice en un periodo de cinco minutos o mayor. Para contrarrestar un colapso cardiovascular, se recomienda la administración de borogluconato de calcio (73). También está contraindicado el uso de clortetraciclina en infusiones mamarias en vacas secas porque produce irritación tisular (173). Como consecuencia, las vacas así tratadas bajarán su producción después del parto debido a la formación de tejido de granulación y el dolor durante el ordeño. La lesión que se produce se caracteriza por la presencia de un granuloma en el cual predomina el tejido fibroso (173).

No se recomienda la administración de tetraciclinas a vacas preñadas dado que pueden interferir con el desarrollo de los centros de osificación (83). Asimismo, la administración de tetraciclinas a becerros puede disminuir su crecimiento, tanto por la alteración de la flora intestinal, como por quelación de los iones de calcio en los sitios de depósito en las apófisis de los huesos largos (83). También se ha notificado la precipitación de calcio en la dentina (96, 127). Un efecto menos conocido de las tetraciclinas es el de la inducción de ototoxicosis y lesiones hepáticas en vacas gestantes (127). Dada la capacidad que tienen las tetraciclinas para quelar iones bivalentes, es evidente que no

deben administrarse junto con la comida, la leche, geles de aluminio, subsalicilato de bismuto y sales de hierro entre otros, ya que se disminuirá el efecto del antibiótico y del ion bivalente (21). Las tetraciclinas tienen un efecto antianabólico (165) y la combinación con glucocorticoides puede inducir una notable pérdida de peso de carácter reversible (83).

En vaquillas se ha observado la presencia de ptialismo y timpanismo 6 horas después de la administración endovenosa de clortetraciclina. Asimismo, en torotes, se presentó disnea y edema pulmonar y en algunos casos, se produjo la muerte (148).

Por último, Rollin (145) observó que la administración de tetraciclinas retarda la absorción de la glucosa en becerros sometidos a pruebas de tolerancia a la glucosa; efecto que también se presenta con la aplicación de ampicilina.

E. Cloramfenicol

El cloramfenicol es un antibiótico prohibido por la "Food and Drug Administration" de los Estados Unidos de Norteamérica para su uso en animales destinados al consumo humano (83). Esto se debe a que los residuos permanecen en el animal por periodos muy prolongados; incluso hasta treinta días. Los efectos de los residuos en el ser humano son conocidos con el nombre de "síndrome gris" y se refieren a la anemia aplásica que se presenta en un porcentaje bajo

de la población (165). En animales domésticos- y el ganado bovino no es la excepción, no se ha detectado la inducción de anemia aplástica con cloramfenicol (8, 156, 165). El único informe relacionado fue publicado por Mitema en 1982 (114) quien reconoce que puede existir una alteración de la médula ósea con trastornos hematológicos mínimos como anisocitosis, vacuolización de células inmaduras y disminución del número de glóbulos rojos y de sus precursores. Sin embargo, no se detectó evidencia alguna de agranulocitosis y los efectos mencionados se presentaron después de 6 semanas de administración de cloramfenicol a razón de 60 mg/Kg de peso corporal diarios por vía intramuscular, lo que evidentemente dista de ser un efecto tóxico en la clínica rutinaria.

Independientemente del efecto en la médula ósea, el cloramfenicol si puede inducir efectos colaterales. Se ha informado que es capaz de inducir un síndrome de mala absorción y diarrea en becerros (85, 145, 155). A dosis excesivas, por seis semanas, es capaz de disminuir la ganancia de peso en becerros (116). Se acepta que la dosis en becerros es de 50 mg/Kg de peso corporal diarios y dosis mayores a 100 mg/Kg de peso corporal por vía endovenosa durante 17 días produjeron hipotensión severa, alteraciones gastrointestinales y pérdida de peso en becerros (25, 26, 27). Nuevamente, la administración de cloramfenicol por vía endovenosa, en propilenglicol como excipiente, puede

inducir colapsos cardiovasculares, hemólisis y hemoglobinuria, todo esto aparentemente por el vehículo (10). El clínico deberá distinguir entre la administración intravenosa e intrarterial (accidental) pues esta última, en forma accidental, produce la muerte del ganado bovino en cinco minutos; con la presentación de disnea, convulsiones y lesiones hemorrágicas severas en las leptomeninges a la necropsia (147). Brisbane (22) cita que la inyección de cloramfenicol intramuscular produce dolor en el sitio de la aplicación. Este efecto se puede relacionar con la recomendación de no administrarlo intramuscularmente a niños deshidratados por su efecto irritante (66).

Se ha demostrado que el cloramfenicol es capaz de inhibir la actividad del sistema microsomal enzimático interfiriendo con el metabolismo de otros medicamentos (18). Sin embargo, no se especifica la importancia clínica que esta inhibición representa para el ganado bovino.

Se ha informado que el cloramfenicol disminuye la respuesta inmune a las vacunaciones; sobre todo la respuesta anamnésica (83). Sin embargo, no se ha encontrado la magnitud de este efecto en bóvidos.

F. Macrólidos

En términos generales, se reconoce que los macrólidos como la eritromicina, la oleandomicina y la toleandromicina no son tóxicos en becerros ni en ganado bovino adulto (45). No

obstante, la terapia parenteral prolongada con eritromicina puede afectar el balance de la flora intestinal (18), aunque no se ha especificado la severidad de dicha reacción. En contraste, la tilosina produce un aumento en las concentraciones de lactatos y ácidos grasos volátiles ruminales. Si la concentración de la tilosina llega de 5 a 20 ppm en la dieta (generalmente de manera accidental), se presentan alteraciones gastrointestinales caracterizadas por heces grisáceo-verdosas, hipersensibilidad, éstasis ruminal y caída de la producción lactea (34).

La espiramicina produce dolor, prurito y edema de la glándula mamaria acompañado de edema en los párpados cuando se aplica por infusión intramamaria (148).

La lincomicina que estrictamente se considera una lincosamina (165), pero que se incluye en este grupo debido a que su cinética es muy parecida a la de los macrólidos (165), es capaz de producir cetosis en el ganado a concentraciones consideradas únicamente como contaminantes en el alimento (142).

La administración de lincomicina al ganado por vía parenteral puede producir diarrea transitoria (83). Tanto por vía parenteral como por contaminación del alimento, la lincomicina induce alteraciones gastrointestinales, especialmente en el colon (103) y en el rumen (18). El signo más común en la intoxicación con lincomicina, ya sea a dosis te-

rapéuticas o como contaminante del alimento, es una diarrea persistente que no cede a los tratamientos convencionales.

G. Polimixinas

En contadas ocasiones se utilizan las sales metano-sulfonato de polimixinas por vía parenteral en México. No obstante, existen algunas presentaciones de estas sales de polimixina E y polimixina B en el extranjero para uso parenteral (165). Si se llegan a administrar por dicha vía, se deben aumentar las precauciones para detectar nefrotoxicidad y neurotoxicidad con bloqueo neuromuscular y dolor intenso en el sitio de la aplicación (83). Se ha mencionado que la irritación local se debe a un efecto de liberación de histamina (21). Estos antibióticos deben considerarse como últimas opciones en la terapia antimicrobiana sistémica.

H. Nitrofuranos

Se reconoce que los nitrofuranos son en general tóxicos para los bóvidos (51). Las dosis terapéuticas elevadas de nitrofuranos aplicados oral o parenteralmente son capaces de producir excitación, temblor, convulsiones, neuritis periférica, irritación gastrointestinal, baja de la ganancia de peso, depresión de la espermatogénesis e hipersensibilidad (83). Se ha informado la parálisis del tren posterior en becerros y vacas que recibieron nitrofurazona oral a razón de 3 mg/Kg de peso corporal y cuando la dosificación se elevó a 14 mg/Kg de peso corporal durante 3 a 5 semanas, se indujeron convulsiones (108, 148). Mas

aún, dicha parálisis puede presentarse en becerros a dosis tan bajas como 1 mg/Kg de peso corporal por vía oral (51). Para el tratamiento de las diarreas en becerros, a menudo se recurre a la furazolidona en el sustituto de leche; la cual induce anorexia marcada (78) inclusive a dosis bajas (148). Es importante recordar que no debe mezclarse en un mismo tratamiento a la furazolidona o cualquier nitrofurano con el amprolio pues se inducen efectos neurotóxicos severos (84). La furazolidona tiñe los dientes permanentes de color amarillo si se aplica antes de su erupción (21).

La nitrofurantoina, que se considera un antiséptico urinario de excelente eficacia, puede facilitar la progresión de un daño renal previo, lo que obliga a la vigilancia de elementos azoados antes y durante el tratamiento (89).

En la actualidad, son pocos los informes que se tienen de toxicidad de nitrofuranos dado que es del conocimiento común que no deben de aplicarse en esta especie (130). Paradójicamente, se han informado los signos de una sobredosis, que incluyen: alteraciones del sistema nervioso central como depresión, seguida de convulsiones e hiperexcitabilidad. A la necropsia se presentan hemorragias sobre todo en el corazón (49).

I. Otros Antimicrobianos

La tirotricina se ha utilizado en el tratamiento de la mastitis en tubos para infusión intramamaria o bien para el

tratamiento de metritis por infusión intrauterina. Su efecto colateral más evidente es el de producir hemolisis y hemorragias en estos sitios. Al parecer el efecto que se induce es de tipo irritativo (89).

La griseofulvina (antimicótico) está considerada como inocua (165). Sin embargo, cuando existe daño hepático o en presencia de gestación, se altera su metabolismo (que requiere de metilación) y se presenta una toxicidad aún no caracterizada semiológicamente (21). Meyer Jones (89) cita que las dosis continuas y elevadas de griseofulvina disminuyen la espermatogénesis. Otros antimicóticos tienen también efectos colaterales sobre el aparato reproductor. El ketoconazol y probablemente otros imidazoles son capaces de inhibir la esteroidogénesis, por lo que pueden llegar a afectar la eficiencia reproductiva de los animales así tratados (132).

La tiamulina es un antibiótico derivado de la pleuromutilina que se ha utilizado principalmente en cerdos. No obstante, por sus efectos especiales contra diversos micoplasmas y Ureaplasma sp., se ha intentado administrarlo al ganado bovino. Empero, la tiamulina indujo efectos colaterales en el sistema nervioso central (190). Huber (84) los caracterizó en becerros, en los que detectó convulsiones y otros signos nerviosos, tanto a la administración parenteral como a la aplicación oral junto con el sustituto de leche. La administración de tilosina da lugar a la presentación de

ataxia, taquicardia, ptialismo, temblores musculares, nistagmo y midriasis. En la mayoría de los casos se presenta una lenta recuperación, aunque la muerte puede sobrevenir en los animales más susceptibles. Adicionalmente, se ha informado de la irritación en el sitio de aplicación (8).

III. ANTIPARASITARIOS

Los antiparasitarios han sido clasificados de muchas formas; de acuerdo con su espectro en antinematódicos, antitrepatódicos, cestodicidas y antiprotozoarios, entre otros. También han sido clasificados de acuerdo con sus estructuras en bencimidazoles, imidazotiazoles, tetrahidropirimidinas, ivermectinas, etc. Para presentar los efectos tóxicos y colaterales, a continuación se presentará una mezcla de estas dos clasificaciones. Se hace énfasis aquí sobre el comentario de Dakkak y Kessabi (38) quienes citan la notable resistencia de los bovinos a los efectos tóxicos de los antiparasitarios en general y los antihelmínticos en particular.

A. Bencimidazoles

Estos compuestos son poco tóxicos incluso a dosis muy elevadas (159, 165). Por ejemplo, el tiabendazol es tolerado sin ningún efecto colateral a razón de 20 veces más la dosis terapéutica de 50 mg/Kg de peso corporal (21, 83). El fenbendazol no resulta tóxico ni a 100 veces la dosis terapéutica (83); sin embargo, puede resultar tóxico si se aplica con los bromsalanes, que habitualmente se utilizaban como trematodicidas (87). De los bencimidazoles el más tóxico puede ser el cambendazol; en dosificaciones de 98.5 mg/Kg de peso corporal se indujeron tres muertes de ocho

becerras así tratadas, manifestando efusión pleural, linfadenopatía necrótica, edema pulmonar, equimosis en epicardio y hepatomegalia (110). Otros autores informan la presentación de efectos tóxicos a dosis de 60 mg/Kg de peso corporal (159). Meyer Jones (89) cita que la administración de 750 a 1000 mg/Kg de peso corporal resultan letales para el ganado bovino. Sin embargo, Hogg (81) informó que en sus tratamientos se presentaron dos muertes de novillos Hereford de siete meses con la administración de únicamente 25 mg/Kg de peso corporal. A la necropsia, se observaron lesiones similares a las ya mencionadas. Estas pueden resumirse en: edema pulmonar, acumulación de grandes cantidades de fluidos con estrias de fibrina en la cavidad torácica, hemorragias subcapsulares en los riñones, congestión de la submucosa ruminal o abomasal y hemorragias en la grasa del omento mayor. A la histopatología se detectó edema alveolar, tanto intralobulillar como interlobulillar, en toda el área pulmonar, así como degeneración periportal y hemorragias en la corteza renal (81).

Los bencimidazoles tienen quizá como efecto indeseable más notorio su capacidad teratogénica, que destaca en el caso del oxfendazol, el parbendazol, el cambendazol y el albendazol (18, 41, 83). No obstante, en bóvidos no se ha informado de susceptibilidad teratogénica tan marcada como en ovinos (38). Las lesiones que pueden llegar a presentarse en el feto son: fusión de los cuerpos vertebrales de la

región torácica, lumbar y sacra, atrogrifosis, anquilosis y aplasia o hipoplasia óseas (159). En especial, el albendazol no debe mezclarse con otros antihelmínticos (83). El único bencimidazol que no tiene efectos teratogénicos y del cual se ha demostrado su inocuidad es el fenbendazol (119).

B. Imidazotiazoles

Los imidazotiazoles utilizados en el ganado bovino son el levamisol y el tetramisol. Los efectos colaterales que producen son muy parecidos a los efectos de los organofosforados inclusive a dosis terapéuticas (159). El tetramisol produjo hiperestesia y ptialismo cuando se administró a razón de 13.2 mg/Kg de peso corporal; estos signos se incrementaron al aumentar la dosis pero no se observaron muertes, incluso a dosis de 60 mg/Kg de peso corporal (122). Sin embargo, Stracciari (159) cita la presentación de muertes por bloqueo cardíaco con esta dosis. En combinación con el bitionol se ha informado de la presentación de choque anafiláctico, edema sublingual y rinitis (148). A nivel de campo se ha observado una excitabilidad pronunciada y un aumento en la frecuencia de las defecaciones (122). Es posible que estos efectos se deban a la estimulación ganglionar inespecífica pues se ven acompañados de temblores musculares, bradicardia, dificultad respiratoria y miosis (18). Asimismo, el levamisol produce signos de tipo

nicotínico cuando se administra al doble de la dosis terapéutica (55). No existe interacción negativa demostrada entre organofosforados y levamisol por lo que pueden administrarse de manera conjunta (79). Sin embargo, se ha comentado que no debe administrarse en animales en etapa de apareamiento (21); aunque existen informes de que se ha utilizado como promotor de la inmunidad celular antes del parto (59). Otros autores (83) no consideran como una contraindicación que el animal esté gestante. Con sobredosis de levamisol se han detectado temblores musculares, ataxia, hiperestesia, defecación frecuente, aumento en la frecuencia respiratoria, salivación con presencia de espuma, midriasis y rigidez de los músculos (2, 55). A dosis terapéuticas se observó la presencia de edema oculopalpebral, disnea y ptialismo una hora después de su administración a vaquillas. Otra observación hecha a partir del levamisol es que las reacciones adversas a este antiparasitario tienden a tener una distribución estacional (148). Se cita en la literatura que no se ha encontrado un antídoto específico y los animales deberán tratarse de manera sintomática (18, 89, 165).

C. Tetrahidropirimidinas

De las tetrahidropirimidinas solamente se utilizan el morantel y el pirantel en el ganado bovino. Del morantel se

ha informado que puede causar efectos colaterales como postración y temblores en animales débiles. No debe administrarse a vacas en producción ni en animales que aún no han sido destetados (83). Sin embargo, no se ha especificado la razón. Se considera que la dosis tóxica mínima es de 150 a 200 mg/Kg de peso corporal cuando se aplica por vía intraruminal o de 300 mg/Kg de peso corporal por vía intrabomasal (159). El pirantel no debe utilizarse tampoco en animales débiles (83) y los efectos que se citan incluyen cólico, diarrea y probablemente cefaleas pasajeras (165). Se ha informado de ataxia en ganado que recibe dosificaciones muy elevadas de tartrato de pirantel (89). Sin embargo, se pueden soportar con facilidad dosis 5 veces superiores a la terapéutica o de 200 mg/Kg de peso corporal (18, 122).

D. Ivermectinas

De las ivermectinas se ha encontrado que pueden producir muerte súbita en el ganado (153). Se ha informado que no es conveniente administrarlas a vacas lactantes ni en producción porque su periodo de eliminación es muy prolongado y resulta antieconómico (83). No afecta la producción de espermatozoides ni el volumen del semen en los toros (104). A dosis tan altas como 8 mg/Kg de peso corporal por vía subcutánea (la dosis terapéutica es de .2 mg/Kg de peso corporal) produjo intranquilidad, ataxia y muerte en algunos

casos (29, 159). Se ha informado que la administración de ivermectinas puede producir esofagitis eosinofílica como respuesta a la muerte de larvas de Hipoderma spp. (17). Las dosis elevadas y aún dosis que pueden considerarse terapéuticas son capaces de inducir parálisis del tren posterior en vacas por hemorragias en la medula espinal (15, 104).

E. Otros Antihelmínticos

Otros antihelmínticos menos utilizados inducen efectos colaterales en el ganado. Por ejemplo, se ha citado que el niclofolán a dosis de 16-20 mg/Kg de peso corporal induce fiebre, taquipnea y sudoración en estos animales, así como la presentación de muerte si se prolonga su administración (89, 159). Se calcula que su toxicidad se manifiesta cuando se aplica a 4 veces la dosis recomendada (18). La higromicina produce sordera reversible en el ganado bovino (83); sin embargo, no se usa en este país y no está aprobado por la "Food and Drug Administration" para su uso en ganado (83). Sobre la piperazina se ha citado la presentación de timpanismo, diarrea y anorexia en becerros a razón de cuatro veces la dosis terapéutica (159).

Aunque la única presentación comercialmente disponible de fenotiazina en el país es para aves, vale la pena señalar que se presentan algunos fenómenos de intoxicación en animales débiles o anémicos; principalmente con una fotosensi-

bilización marcada (83) y con hemólisis, incluso fatal (18, 89, 159, 165). En becerros menores de tres meses tiñe la orina de color café-rojizo, así como la leche en las vacas (159).

Un antihelmíntico ampliamente utilizado en el ganado bovino es el febantel, el cual es un precursor de los bencimidazoles. Este, se considera poco tóxico ya que a dosis 40 veces mayores que la terapéutica induce anorexia pasajera; sin embargo, se ha comprobado que este compuesto resulta embriotóxico (159).

F. Trematodíctidas

La oxiclosanida produce diarrea e inapetencia en bovinos productores de carne (5) y depresión ligera que puede hacerse más severa en animales con daño hepático considerable (89, 159). A dosis de 60 mg/Kg de peso corporal se manifiesta depresión, inapetencia, ataxia y postración y en aproximadamente 33% de los animales así tratados se presentaron convulsiones. En algunas ocasiones, se presentaron muertes ocho días después del tratamiento y a la necropsia se observó inflamación del intestino, especialmente del duodeno, asociado con diarrea; fluidez del contenido ruminal y del retículo así como petequias en tráquea y endocardio. A dosis de 15 mg/Kg de peso corporal la oxiclosanida disminuye la libido en toros, reduce la

producción de leche en vacas (122), produce hipohe-mogloblinemia y una marcada leucopenia (159). No se re-comienda la administración subcutánea por la irritación que induce en el sitio de aplicación (122, 159). También se ha informado de la inducción de diarreas transitorias y disminución en la producción (18). Otros autores han encontrado la presencia de fluidificación del contenido ruminal y reticular, inflamación de la mucosa intestinal, hemorragias petequiales en tráquea y endocardio (159).

Por otro lado, el rafoxanide es capaz de producir diarrea e inapetencia y ocasionalmente ceguera a una dosis de 125 mg/Kg de peso corporal (83). A dosis de 45 a 60 mg/Kg de peso corporal se presentan algunos efectos tóxicos entre uno y 8 días, como recumbencia, polipnea, temblores musculares, espasmos clónicos, opistótonos, pataleo, ceguera, midriasis y muerte (159). A la necropsia se observan lesiones en el sistema nervioso central (151). Es interesante observar que las dosis de 45 mg/Kg de peso corporal son 15 veces mayores que la dosis terapéutica de 3 mg/Kg de peso corporal (151), por lo que en general se le considera un medicamento poco tóxico (18).

El nitroxinil es otro agente trematodicida utilizado en México. Tiene un margen terapéutico muy pequeño con una dosis máxima tolerable de 50 mg/Kg de peso corporal y una dosis letal que se estima inicialmente a partir de 55 mg/Kg de peso corporal (160) por lo que se recomienda únicamente

la dosis de 40 mg/Kg de peso corporal. En becerros estas dosis inducen un aumento marcado de la frecuencia cardíaca, respiratoria y del índice metabólico (89). Aunque se le tolera bien por vía parenteral, existe inflamación en el sitio de aplicación con coloración amarillenta de la piel. Es importante señalar que la dosis terapéutica es de 10-20 mg/Kg de peso corporal y según Bogan (18), la toxicidad se empieza a manifestar cuando se eleva 300% esta dosis.

Otros trematodocidas poco utilizados son el hexaclorofeno y el tetracloruro de carbono, cuyos efectos tóxicos son bien conocidos. El hexaclorofeno induce temblores musculares, rigidez, ataxia y espasmos tetánicos (48). Pueden inducir encefalopatía (20, 86, 186) o cuando menos excitabilidad y pérdida de la visión (18). Estos efectos se presentan a dosis ligeramente mayores de las terapéuticas. En el caso del tetracloruro de carbono se ha informado de depresión del sistema nervioso central, somnolencia, diarrea e incoordinación. También se puede presentar colapso cardiovascular de 12 a 24 horas después de la administración de una dosis ligeramente superior a la terapéutica, o bien, cuando se administra junto con un alimento rico en grasas y se fomenta su absorción (18, 89, 165).

G. Anticoccidianos

Los anticoccidianos que se consideran como tóxicos en el ganado bovino incluyen al lasalocid, al dimetridazol y a la monensina sódica. El lasalocid resultó tóxico a 8 mg/Kg de peso corporal en becerros infestados por Criptosporidium spp. Presentaron disnea, excitación y muerte. A la necropsia se observó edema pulmonar, mediastinal, mesentérico y subcutáneo (117). Se ha establecido que la dosis letal fluctúa entre 50 y 100 mg/Kg de peso corporal (61). La muerte se caracteriza por temblores musculares, aumento del ritmo cardiaco y respiratorio, anorexia y diarrea (60).

El dimetridazol puede disminuir la ingesta y provocar alteraciones de la fermentación ruminal con disminución de la producción láctea (31).

La monensina ha sido calificada como tóxica en bovinos (95). Se ha establecido que la dosis letal de monensina fluctúa alrededor de los 25 mg/Kg de peso corporal con los cuales se induce cardiopatía y degranulación de las células acinares pancreáticas (60). Van Vleet (180) informó que los bóvidos fueron capaces de soportar 40 mg/Kg de peso corporal diariamente por 11 días de monensina al final de los cuales se presentó una degeneración miocítica y necrosis miocárdica que ocasionó la muerte de los animales. Malone (111) informa de un índice de 25% de vacas afectadas con una ligera sobredosis. Los animales presentan anorexia, diarrea y

letargo después de un día de aplicación. Los hallazgos clinicopatológicos incluyen un aumento de la actividad de la aspartato aminotransferasa y de la cinasa de la creatinina a dosis de 40 mg/Kg de peso corporal. Adicionalmente, disminuyen los niveles de potasio, sodio y calcio en el suero. A la necropsia se observó necrosis cardíaca, de la musculatura esquelética y del rumen, con áreas amarillo café en la región ventricular (111). Estos efectos miotóxicos pueden deberse a la alteración de las concentraciones de iones en el miocito (179). Estos mismos efectos han sido observados por otros autores (32, 64, 88, 182). Los efectos tóxicos de la monensina pueden ser devastadores como en el caso del reporte de Schweitzer (152) quien informó de 117 vacas muertas por una sobredosis accidental. En ellas se presentó anorexia ó pica, depresión, diarrea, ataxia, incoordinación de los miembros posteriores y disnea. A la necropsia se observó ascitis, hidrotórax, edema pulmonar, estrias amarillentas en el músculo esquelético y cardíaco y falla cardíaca congestiva. Sin embargo, la intoxicación puede también ser crónica, como en el caso reportado por Shlosberg (154) quien menciona que se presenta una mortalidad considerable en becerros suplementados con este ionóforo y quienes presentaron a la necropsia degeneración de las fibras musculares.

H. Otros fármacos antiprotozoarios

Además de los anticoccidianos, otros antiprotozoarios que se utilizan en la clínica bovina, incluyen fármacos para el tratamiento de la tripanosomiasis, la babesiasis y la tricomoniasis. El número de compuestos utilizados para el tratamiento de las enfermedades producidas por estos agentes etiológicos es numeroso. Sin embargo, solamente se han informado de toxicidad en algunos casos.

Sobre el imidocarb se tienen múltiples informes de toxicidad a dosis que varían desde los 5 mg/Kg de peso corporal hasta los 20 mg/Kg de peso corporal. Los efectos que se han reportado son| ptialismo, descargas nasales serosas, diarrea, disnea (4), tos, temblores musculares (74, 83) y poliuria (23). Se ha observado también irritación en el sitio de aplicación caracterizada por severas áreas de necrosis encapsuladas por tejido de granulación (4, 28). Se recomienda la utilización de la sal dipropionato en vez de la sal dihidrocloruro debido a que es más soluble y tiene un pH más cercano a la neutralidad por lo que se puede aplicar menor volumen y evitar la irritación (74). Se tienen numerosos informes de muertes ya sea a dosis de 10 mg/Kg de peso corporal (23, 74, 83) o de 20 mg/Kg de peso corporal (4) precedidas de incoordinación y disnea (28). En becerros se ha observado la presencia de hiperventilación (23). A nivel sanguíneo se han observado cambios, como elevación de la urea sérica y de la transaminasa glutámica oxalacética

(4). Las lesiones a la necropsia de los animales que fallecieron muestran cambios como hepatomegalia, edema pulmonar, hidrotórax, hidropericardio e hidroperitoneo (4).

Otros fármacos para combatir a las babesias, como el tripan azul, el sulfato de quinuronio y el sulfato y cloruro de quinapiramina pueden inducir muerte súbita si se administran rápidamente o si se les sobredosifica (21). Además de este efecto letal, con el sulfato de quinuronio se pueden presentar efectos adversos como temblores musculares, poliuria, ptialismo y defecación excesiva (21). Sobre el diminaceno (ó fenamidina) se ha informado de la presentación de signos nerviosos ligeros y degeneración hepática grasa severa (21).

I. Organofosforados

Estos compuestos se utilizan tanto para el control de parásitos externos como para verminosis internas considerándose tóxicos (83) ya que actúan por inhibición de la acetilcolinesterasa (18, 21, 89, 165). En la actualidad, se han sintetizado compuestos menos tóxicos para los mamíferos y más selectivos contra los parásitos (143).

Debido a que inhiben a la acetilcolinesterasa, la acetilcolina endógena se acumula en el tejido nervioso y en los órganos efectores, dando lugar a la presentación de signos nicotínicos, muscarínicos y de sistema nervioso central (89). Los efectos muscarínicos son: disnea por broncocons-

tricción y aumento de secreciones bronquiales, salivación profusa, lagrimeo, miosis, hipermotilidad e hipersecreción intestinal, bradicardia y bloqueo cardíaco. Los efectos nicotínicos se caracterizan por temblores y espasmos musculares. Por último, los signos de sobrestimulación del sistema nervioso central son característicos de las intoxicaciones crónicas por organofosforados (162).

A dosis elevadas, los organofosforados producen convulsiones y falla respiratoria debido a fatiga por sobrestimulación del sistema nervioso central, lo que hace que se paralicen los músculos respiratorios (89). También se puede producir disnea por constricción bronquial y exceso de secreciones. Esto trae como consecuencia una disminución en el flujo de aire evitando el intercambio gaseoso y produciendo asfixia (89). A dosis más bajas, pueden producir ptialismo, diarrea, ataxia y miosis (18, 94, 114). El mecanismo de bloqueo de la acetilcolinesterasa se presenta esquematizado en la fig. 1 donde también se señala el efecto de la atropina como antagonista y la reactivación de la acetilcolinesterasa por el clorhidrato de pralidoxima (2-PAM).

Se considera que tienen un margen de seguridad reducido y si se combinan con otros organofosforados se aumenta su efecto tóxico (18, 130), por lo que se debe dar un tiempo entre la aplicación de dos organofosforados lo que permite la regeneración de la acetilcolinesterasa (130).

Aunque se han observado intoxicaciones en todas las razas (55, 107), se ha visto que la raza Brahman es más susceptible que cualquier otra (94).

A parte de la toxicidad aguda, se puede inducir toxicidad crónica, que puede ocurrir días o semanas después de la exposición mínima. En ésta, se produce degeneración de los nervios motores (24, 50, 92) posiblemente debido a la inhibición de la ATPasa de la membrana neural (23). Los signos que caracterizan esta intoxicación incluyen recumbencia con parálisis simétrica de los cuatro miembros (129). También se ha observado la pérdida gradual de peso, depresión, timpanismo y anorexia (150). Un organofosforado que se caracteriza por producir este tipo de intoxicaciones retardadas es el clorpirifos (106, 121, 150).

El coumafos es un organofosforado clorado muy utilizado en bovinos; sin embargo, no se recomienda su uso en animales sometidos a tensión, menores de tres meses de edad o que estén siendo medicados con fenotiazina (83). Tampoco debe peletizarse el alimento junto con coumafos ya que tiene muy poco margen de seguridad por vía oral, siendo la dosis terapéutica de 15 mg/Kg de peso corporal y la letal de 30 mg/Kg de peso corporal (83).

El diazinón es otro compuesto del cual se tienen informes de toxicidad, sobretodo cuando el animal ha padecido de lesiones en los túbulos renales previas a la aplicación de

este organofosforado (2). En este caso, los signos típicos de intoxicación se ven notablemente aumentados (2). Empero, este tipo de intoxicación también se ha observado a dosis terapéuticas (125). Otros estudios han revelado que el pre-tratamiento con dieldrin o fenobarbital incrementan la toxicidad del diazinón (1).

Otro compuesto organofosforado bastante tóxico es el diclorvos (107) por lo que solo está aprobado su uso en cerdos por la "Food and Drug Administration" (83). A diferencia de los anteriores, el haloxón, el cual solo está aprobado su uso en el ganado bovino, produce anorexia e hiperestesia pasajeras (55, 83). El fentión, es otro compuesto organofosforado poco tóxico, por lo que se recomienda su uso en vacas preñadas ya que se ha observado que puede utilizarse hasta cinco veces la dosis terapéutica sin producir signos de intoxicación (91). Del metidatién se tienen escasos informes de toxicidad letal (77).

El tratamiento de la intoxicación aguda, se logra antagonizando los efectos de la acetilcolina, con dosis elevadas de atropina (0.5 mg/Kg de peso corporal) y procurando la reactivación de la acetilcolinesterasa con clorhidrato de pralidoxima (2-PAM) a dosis-efecto, iniciando con 20 mg/Kg de peso corporal (165).

J. Organoclorados

Los compuestos organoclorados se empezaron a utilizar en la década de los 40's con el uso del DDT (83). Se les consideran peligrosos, no tanto por la toxicidad aguda y muertes en los animales (21, 55, 89) que pueden ocasionar; más bien, se ha visto que estos compuestos no se degradan y tienden a acumularse y dejar residuos tanto en el medio biológico como en el no biológico (123). Sin embargo, se considera que los bóvidos son más resistentes a los efectos tóxicos de los organoclorados que otras especies (21, 89).

De los organoclorados, los menos tóxicos son el metoxiclor, el pertano y el DDT, incluso utilizados en becerros (89). Entre los más tóxicos se encuentran el dieldrin, el lindano y el toxafeno (21, 57).

El sitio de acción tóxica de los organoclorados es en las fibras sensoriales y motoras y en la corteza motora (123). Los signos de intoxicación pueden ser los siguientes: ansiedad, aprehensión, agresividad, adopción de posturas anormales, hipersensibilidad, fasciculaciones, espasmos musculares, "locked jaw" y convulsiones tónico-clónicas. También puede observarse hipertermia, ptialismo, diarrea, poliuria, bradicardia (sobretudo con aldrin y dieldrin), taquicardia, arritmia y aumento de la temperatura de la piel. Coexiste aumento de la profundidad de la respiración y

muerte que puede presentarse después de varias horas, días o inclusive puede llegar a no presentarse (89).

Las dosis tóxicas de los organoclorados más utilizados se encuentran resumidas en el cuadro 1.

No existe antidoto al efecto tóxico agudo de los organoclorados y se deben tratar de manera sintomática con barbitúricos, por ejemplo. Se requieren muchos meses para lograr la eliminación de los organoclorados de los animales que lo han acumulado crónicamente (165).

IV. ANESTESICOS Y TRANQUILIZANTES

La toxicidad de los fármacos que afectan al sistema nervioso es mucho mayor que la de cualquier otro medicamento que se utiliza en la clínica bovina. Esto es obvio, teniendo en cuenta que sus efectos son muy evidentes, en forma de relajación muscular, depresión de las funciones respiratorias, entre otros (75). Quizá el peligro más notorio durante el evento anestésico en el ganado bovino no lo representen los medicamentos en sí, sino la probabilidad de broncoaspiración por la gran producción de saliva por el rumiante y su facilidad para regurgitar contenido ruminal (83). Cuando se induce inconciencia con un anestésico o un relajante muscular se debe considerar que cerca del 90% al 95% de las muertes ocurridas durante la anestesia se deben a la broncoaspiración. Adicionalmente, la compresión del área pulmonar por el rumen y por el peso mismo del animal provocan una hipoxia que facilita el fenómeno de regurgitación por la acidosis (176).

Los tranquilizantes utilizados en los bóvidos y aprobados por la "Food and Drug Administration", solamente incluyen al grupo de los fenotiazínicos dado que tanto la detomidina como la xilacina no han sido aún aprobados por dicha institución (176), ya que los ruminantes son los animales más sensibles a éste último (148). Sin embargo, los fenotiazínicos no han sido recomendados por todos los autores (83, 90). Las razones que ponderan para no recomendar los fenotiazínicos

incluyen la inducción de hipotensión, hipotermia, relajación del esófago y cardias y promover el fenómeno de regurgitación (90). Adicionalmente, producen depresión fetal (83) y se ha informado de muertes después de su aplicación endovenosa (90). Los primeros intentos de utilizar otros tranquilizantes en ruminantes trajeron algunos problemas como la muerte reportada por Earl (46) con el uso de 50 mg de reserpina por vía endovenosa, en un animal de 400 Kgs. Se sabe que la clorpromazina, el primer fenotiazínico de uso clínico en seres humanos y en otras especies, induce frecuentemente excitación en ruminantes (21). La xilacina es capaz de disminuir la capacidad respiratoria de los ruminantes y producir atonía ruminal (82, 90). Se ha informado que en vacas gestantes durante el último trimestre produce aborto (90) y retención de membranas fetales (146). Bogan (18) cita la inducción de parto prematuro en vacas en los últimos meses de gestación. Aparentemente, este efecto se debe a un estímulo de las contracciones uterinas, posiblemente mediado por receptores α -adrenérgicos. En el caso de una sobredosificación, se acentúa la parálisis ruminal y la falla respiratoria (18), hay una depresión de la frecuencia cardíaca y una caída de la presión sanguínea (21). Al respecto, se ha propuesto que se utilice tolazolína a razón de 1 mg/Kg de peso corporal por vía endovenosa para contrarrestar los efectos de la xilacina (170). No debe administrarse a animales con problemas hipovolémicos dado

que aumenta la frecuencia de la micción y el volumen de orina en 6-7 veces en un promedio de dos horas (174).

Como parte de los efectos de la acepromazina combinados con el analgésico narcótico conocido como etorfina, se ha informado de un aumento exagerado de la frecuencia cardíaca y respiratoria. Bogan (18) cita muertes provocadas por la administración de esta combinación neuroleptoanalgésica (18). Una complicación adicional del uso de esta mezcla es la aparición de excitación y delirio durante la recuperación (18). En general, no se recomienda el uso de morfínicos en el ganado bovino, tanto porque el rumen funciona como una trampa de iones para estos compuestos de pH alcalino, como por los efectos colaterales que inducen las sobredosis de morfina y análogos (18, 21, 101).

Dado que la anestesia general en el ganado bovino es particularmente peligrosa como ya se mencionó, la administración de barbitúricos es una práctica poco común. En caso de ser necesaria una intervención quirúrgica rápida, se recomienda la intubación del paciente para evitar la broncoaspiración (83). Al igual que en otras especies, la sobredosis de los barbitúricos en general, induce paro respiratorio y posteriormente cardíaco (9, 138); asimismo, provocan depresión fetal (89). En particular, los tiobarbitúricos deben administrarse por vía endovenosa con lentitud, debido a que su inyección perivascular produce flebitis e incluso si se les administra en altas

concentraciones por vía endovenosa (83). Asimismo, su aplicación intramuscular produce necrosis y esfalscelación tisular (83).

Existe un efecto curioso inducido por el pentobarbital sódico en los bovinos conocido como "pink tooth". Este se induce por la condensación de la succinil CoA hepática para formar ácido aminolevulánico. La formación de este ácido a nivel mitocondrial da lugar al efecto mencionado (89). La excitación durante la inducción es particularmente evidente en el ganado bovino anestesiado con pentobarbital sódico (89). Asimismo, se ha observado que la administración de pentobarbital sódico a becerros menores de 5 semanas induce una anestesia peligrosamente prolongada (21, 176).

Existen otros anestésicos que tampoco han sido aprobados para su uso en el ganado bovino, como es el caso de la ketamina (83) pero que ha sido probada por otros autores (99, 169, 184). Aún no se determinan con precisión los efectos colaterales de la anestesia con este agente disociativo. Con el hidrato de cloral se ha observado que solamente puede inducirse hipnosis a razón de 1 g por cada 10 Kg de peso y que dosis mayores producen depresión respiratoria marcada (21, 83) por lo que no debería utilizarse como anestésico.

Quizá la parte más desarrollada de la anestesia en bóvidos, dada la dificultad para anestesiarnos en forma

general, es la anestesia local y regional. Al respecto se ha informado de reacciones de hipersensibilidad incluyendo dermatitis y anafilaxia cuando se utilizan anestésicos del tipo éster (83). Al igual que en otros mamíferos, la sobredosis de cualquier anestésico local induce una inhibición de los centros inhibitorios de la formación reticular con excitación y convulsiones que pueden terminar en paro respiratorio (83, 124). Otros signos característicos de la sobredosificación accidental endovenosa de anestésicos locales incluye depresión del miocardio, caída de la presión sanguínea, dilatación de las arteriolas, temblores y convulsiones (21). Con el calor se fomenta la absorción exagerada de anestésicos locales a partir de los sitios de aplicación (124).

Se ha informado de choques vasculares con taquicardia, hipotensión, respiraciones rápidas y superficiales después de la inyección epidural de 150 a 200 ml de una solución al 2% de procaína (188). Un efecto similar se observó con una solución al 2% de tetracaína a razón de 10 ml de manera epidural. En dicho caso el animal sufrió una parálisis persistente y tuvo que ser sacrificado (144). Sin embargo, otros estudios en mamíferos indican que la toxicidad de los anestésicos locales en general es baja (124).

Rara vez se utiliza en la clínica la anestesia inhalada en bóvidos. Sin embargo, el modelo experimental de la cirugía cardiovascular en seres humanos es el bóvido. Por tal razón

se ha utilizado halotano para operaciones en el torax (65). Es un efecto clásico del halotano en todas las especies inducir una hipotensión marcada. Algunos autores citan que en el bóvido el efecto es más notorio dado la depresión respiratoria que induce la compresión del área pulmonar (63, 176), aunque se ha informado que el halotano es capaz de producir broncodilatación por disminución del tono del músculo bronquial (183). Adicionalmente, se presenta temblor durante la recuperación (21). El uso de metoxiflurano está asociado con una depresión fetal prolongada (83) y con daño hepático (21) sobre todo cuando se asocia su uso a tetraciclinas (165).

Finalmente, se puede comentar que en contadas ocasiones se utilizan los relajantes musculares en los bóvidos. Empero, algunos informes relacionan la administración de d-tubocurarina con salivación, secreción bronquial aumentada, disminución de la presión sanguínea y espasmo bronquial, aparentemente relacionado con una liberación de histamina. El efecto final es muerte por parálisis respiratoria y regurgitación (21, 75).

V. GLUCOCORTICOIDES Y ANTINFLAMATORIOS NO ESTEROIDALES

Es sabido que los glucocorticoides ejercen efectos de disminución de la capacidad de defensa del individuo. El ganado bovino no es la excepción y presenta un aumento en la cantidad de polimorfonucleares circulantes; sin embargo, los leucocitos muestran una baja en la capacidad fagocitaria. Hay eosinopenia, linfopenia y disminución del tejido linfoide en general, sobretodo con la administración crónica (83). Evidentemente, esto facilita la diseminación de infecciones latentes por hongos, virus y bacterias. No deben administrarse vacunas durante la aplicación crónica de glucocorticoides dada la depresión del tejido linfoide (83). Su administración crónica puede producir insuficiencia renal, ulceración corneal, infecciones crónicas y demineralización de superficies articulares (83).

Se han utilizado para la inducción de parto, pero se sabe que disminuyen la viabilidad de los productos y aumentan el índice de retenciones placentarias y problemas en el puerperio (18). Si se aplican junto con el cloramfenicol, en especial la prednisolona, se puede inducir disnea y problemas respiratorios con una duración desde 30 minutos hasta 3 horas (148). Asimismo, la utilización de antibióticos indiscriminadamente junto con corticosteroides puede promover una diarrea producida por coccidias en el ganado (148) y se ha informado de reacciones alérgicas paradójicas con la admi-

nistración de prednisolona en suspensión, aun en vehiculos que no contienen carboximetilcelulosa (143).

Los analgésicos no narcóticos, se utilizan en contadas ocasiones en el ganado bovino. Sin embargo, existen informes de algunos efectos colaterales como la necrosis papilar renal inducida por el ácido acetilsalicílico, sobre todo en los casos en los que coexiste con deshidratación (83). Además, se sabe que una administración crónica parenteral de ácido acetilsalicílico puede producir desórdenes acido-básicos (con tendencia acidica), aumento del tiempo de sangrado y efectos teratogénicos, si se administra en forma crónica durante la gestación (21, 83, 89). No obstante, es importante hacer énfasis en que es extremadamente difícil provocar salicilosis en el ganado bovino, ya que la capacidad de depuración de este fármaco es muy elevada (165). En el caso de la fenilbutazona, los informes aún son más escasos ya que este fármaco no está aprobado para su uso en animales destinados para el abasto (89). Sin embargo, se ha citado la inducción de úlceras abomasales (148). No se han encontrado otros efectos colaterales o reacciones adversas en este grupo. El sulfóxido de dimetilo se puede clasificar como un analgésico antiinflamatorio derivado de la destilación de productos de madera y dado que se absorbe rápidamente se ha utilizado como vehículo de otros fármacos. Es posible que su uso prolongado pueda producir teratogénesis (83, 89).

VI. VITAMINAS Y COMPLEMENTOS ALIMENTICIOS

La sobredosis de vitamina A o la administración crónica de cantidades excesivas de la misma produce hiperestesia y un incremento en el envejecimiento de los cartilagos epifisarios; se presenta letargo, dolor articular y en los huesos; intranquilidad, modificaciones en la estructura de las pezuñas, alopecia y una piel seca y escamosa (21, 89). Dado que se tiene un concepto erróneo de que son grandes los beneficios que proporcionan las vitaminas, Pietsch (130) sugiere que su administración debe realizarse bajo supervisión médica. El autor (130) cita que en algunos casos de administración parenteral de vitamina A se presentan reacciones alérgicas (148). Esta misma reacción se ha observado después de la administración de vitaminas del complejo B, vitamina D y vitamina E (130, 148).

Por su parte, la sobredosis de vitamina D induce un decremento en la mineralización del hueso y provoca calcificación de tejidos blandos debido al exceso de calcio y fosfatos sanguíneos (21, 89, 130). La administración de hidroxicolecalciferol induce anorexia, disminución en el consumo de agua, aumento de los niveles de enzimas transaminasas hepáticas y aumento del calcio y los fosfatos en la sangre (118).

La administración excesiva de calcio induce un aumento del inotropismo cardíaco hasta provocar arritmias y paro

cardiaco en sistole (18). Adicionalmente, puede inducir coma (18) y si se combina el calcio con metionina, algunas vitaminas o lactato de sodio, puede provocar aborto en vacas (148). La administración de magnesio para el tratamiento de la hipomagnesemia en el ganado puede dar lugar a una hipercalcemia con temblores musculares y convulsiones (18).

Por otro lado, aunque no es práctica común, cuando se aplique hierro parenteral al ganado, debe hacerse con precaución (dosis bajas y lentamente) ya que estos animales parecen ser poco eficientes para manejar este metal (89). El cobre puede inducir muerte súbita a dosis de 480 mg totales excepto si se utiliza la forma de glicinato de cobre (19). En general, se le considera un elemento tóxico para el ganado bovino (166). Cuando se aplican preparados que contienen cobre, se presenta dolor en el sitio de la inyección, inapetencia, rigidez al caminar, inflamación y edema de los miembros y de la parte inferior del cuerpo. Además, se presenta una disminución del porcentaje de concepción a primer servicio (36). La intoxicación con cobre produce hemoglobi-nuria (133) y alteraciones de la libido.

VII. SISTEMA NERVIOSO AUTONOMO Y MEDICAMENTOS DE ACCION CARDIOVASCULAR

Existe poca información acerca de los efectos tóxicos de los medicamentos que actúan a nivel del sistema nervioso autónomo. Sin embargo, es predecible vaticinar efectos drásticos ya sea parasimpaticomiméticos o simpaticomiméticos con sobredosis de todos los fármacos que actúan a este nivel (165). En lo que respecta a las reacciones de tipo B, se puede mencionar que la atropina, utilizada como preanestésico en los bóvidos, induce un aumento en la viscosidad de la saliva. Esto puede agravar, aparentemente, las posibilidades de que se produzca una broncoaspiración (75). Esto ha provocado que no se le recomiende como agente preanestésico. Por añadidura, cesa la motilidad ruminal con lo cual fomenta la acumulación de gases (89). El ganado bovino es menos sensible a la atropina que otras especies. Sin embargo, una sobredosis puede inducir taquicardia, hiperpnea, midriasis, ataxia, temblor muscular, convulsiones, depresión respiratoria y falla respiratoria que conduce finalmente a la muerte (89).

Por otro lado, en contraste con los parasimpaticolíticos como la atropina, se tiene que los parasimpaticomiméticos como el carbacol producen una salivación excesiva después de la administración subcutánea (21). Pueden aumentar la motilidad uterina si se utilizan en el último tercio de la gestación (21). Al igual que el carbacol, otros parasimpati-

comiméticos como la metacolina, el betanecol y algunos inhibidores reversibles de la acetilcolinesterasa como la fisostigmina, neostigmina y piridostigmina, inducen una motilidad gastrointestinal extrema que puede producir rectorragia y diarrea (21). Es evidente que no deben administrarse estos medicamentos cuando existe obstrucción intestinal, pues agravaría el cuadro. Los efectos colaterales de la fisostigmina en particular, se han detallado en bóvidos en donde se presenta la signología típica de una sobrestimulación muscarínica y nicotínica con convulsiones, debilidad muscular, vómito, cólico, diarrea, disnea, bradicardia y baja de la presión sanguínea (89).

Por otro lado, es importante señalar que raramente se utilizan catecolaminas directamente en el ganado bovino. En ocasiones se ha administrado de manera empírica sobredosis de adrenalina (89) y aparentemente la administración de epinefrina produce retención placentaria en bovinos*. Asimismo, la administración de adrenalina o cualquier otra catecolamina o incluso un fármaco de acciones adrenérgicas como la efedrina puede inducir un aumento de las propiedades inotrópicas y cronotrópicas cardíacas con arritmias y falla cardíaca (21, 165). Aparentemente, este efecto no es peligroso para los bóvidos. Sin embargo, la administración conjunta de oxitocina con estos fármacos puede causar una caída grave de la presión sanguínea en el ganado bovino (164).

* Comunicación personal: MVZ. Javier Valencia

En cuanto a los digitálicos, se puede decir que, al igual que en otras especies, presentan un margen de seguridad muy estrecho y producen alteraciones del ritmo, disminución de la velocidad de conducción, disminución de la perfusión renal, de la producción de aldosterona y natriuresis con daño renal (21). En particular la ouabaina (derivado digitálico) administrado por vía bucal produce una disminución de la capacidad fermentativa de la celulosa en el rumen con diarrea, cólico abdominal e hiperexcitabilidad (89). Normalmente, los digitálicos se aplican al ganado bovino para vencer la resistencia al flujo ventricular en casos de mal de alturas o problemas neumónicos crónicos.

VIII. HORMONAS Y ANABOLICOS HORMONALES

En el ganado bovino se ha utilizado la insulina como parte del tratamiento de la cetosis. Produce reacciones de hipersensibilidad en algunos pacientes (21). Algunos productos tiroideos se utilizan para aumentar la producción, como es el caso de los extractos de la glándula tiroides, los cuales inducen alteraciones del comportamiento y osteoporosis (21). La MT-BST es una sustancia análoga de la somatotropina bovina y aunque llega a aumentar la producción láctea, induce aumento de la incidencia de mastitis y disminución en la actividad reproductiva. Adicionalmente, provoca intolerancia al calor (98).

En cuanto a las hormonas de la reproducción, se ha documentado que el dietilestilbestrol puede producir aborto a dosis de 100 mg/vaca a partir del séptimo mes de gestación. Además, su administración en implantes puede provocar alteraciones en la motilidad uterina incluyendo prolapso. Si se administra a vaquillas, puede alterar la fijación de calcio a los huesos y modificar la estructura de la pelvis. Asimismo, su administración prolongada provoca supresión de la actividad ovárica, desarrollo de quistes ováricos y feminización en el macho (89). Tanto la administración de dietilestilbestrol como la de estradiol 17β en forma crónica, pueden producir aumento en la incidencia de mastitis (56, 71). Es de señalarse que el dietilestilbestrol está prohibido en la práctica veterinaria. Por su parte, se sabe que

la progesterona administrada en grandes cantidades puede producir depresión del sistema nervioso central e incluso anestesia de corta duración (este es el principio de la anestesia con altesín) (21).

Aunque se ha citado que los efectos colaterales de la prostaglandina F_{2α} y sus análogos son mínimos (165), se ha postulado que su aplicación crónica puede fomentar la formación de granulomas en el sitio de la inyección. Como parte de sus efectos luteolíticos se ha citado que son capaces de inducir aborto, si se aplican en el último tercio de la gestación y como inductores de parto, fomentan la retención placentaria (83, 89).

Es evidente que los esteroides anabólicos utilizados para la engorda de ganado representan algunos riesgos tanto para el animal como para el consumidor. Se ha sugerido que no solamente el dietilestilbestrol y las dosis elevadas de estradiol y testosterona pueden tener efectos carcinogénicos en los consumidores, también el acetato de trembolona, la zearalenona y el melengestrol pueden tener dicho efecto (21). Es evidente que los esteroides anabólicos no deben utilizarse en animales destinados a la reproducción ya que se modifica su comportamiento (149) y se disminuye la producción de hormonas esteroidales por las gónadas (141) induciendo infertilidad. El acetato de trembolona interrumpe los ciclos estrales en las vacas (18), puede provocar prolapso prepucial en el ganado Cebú (149) y puede aumentar la

agresividad tanto de machos como de hembras (21). Se ha informado que el zeranol provoca crecimiento anormal de los órganos genitales con disminución de la libido y de la producción espermática (135, 158). Además, retardan el desarrollo de los testículos y epidídimo (136). El efecto neto de todas estas alteraciones es infertilidad (43, 44, 116). Por su parte, la administración de estrógenos produce feminización en los machos con atrofia del conducto deferente, glándulas vesicales y epidídimo (97). En el toro adulto la administración de estrógenos se asocia con un aumento en la prevalencia de espermatozoides con anomalías de la cola y disminución de su motilidad (37, 72) así como cambios en el epitelio del epidídimo (112). Adicionalmente, se ha informado de la formación de adenomiosis como consecuencia de granulomas espermáticos (112). Sin embargo, los toros se hacen más manejables por "pérdida de carácter" (18). En lo que respecta a las hembras, se presentan hiperplasias de todo el tracto genital y una disminución de los índices de concepción así como retardo en la presentación de la pubertad (150).

IX. OTROS FARMACOS

En el cuadro 2 se presenta una relación de efectos adversos y reacciones paradójicas a los medicamentos que no fueron incluidos en las clasificaciones precedentes.

X. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Aunque se ha comentado que existen numerosas interacciones medicamentosas nocivas en medicina veterinaria (168), se ha comentado que la importancia de éstas se encuentra mal definida en el ganado bovino ya que la mayoría de las revisiones extrapolan datos derivados de la medicina humana (140). Desde el punto de vista práctico, se pueden dividir a las interacciones medicamentosas en aquellas que resultan benéficas para el individuo. Como ejemplos de éstas, sería el caso de una sinergia antibiótica, una combinación de un antiinflamatorio no esterooidal con antibióticos para infecciones del tracto respiratorio (66) y las interacciones que van a disminuir el efecto del medicamento o incluso inducir un efecto nocivo o letal para el animal (47, 67, 128, 140). Es esta última forma de interacción la que compete al presente estudio y a su vez se le puede dividir de la siguiente forma:

A. Interacción Medicamentosa Directa (Interacciones químicas o in vitro).

Dado que el número de combinaciones que se pueden tener con los medicamentos que habitualmente se utilizan en la clínica bovina, la cantidad de interacciones in vitro que se pueden generar es inmensa, sobretodo si se considera que en la práctica médica en esta especie se acostumbra utilizar más de un fármaco a la vez. Una muestra del número de incom-

patibilidades in vitro existentes se presenta en una excelente revisión por Griffin y D'Arcy (67), pero a manera de resumen y enfocado a la medicina veterinaria se presenta en el cuadro 3 una relación de las incompatibilidades in vitro más conocidas. Adicionalmente, se presenta una guía de la manera correcta de mezclar antibióticos con diferentes fluidos endovenosos en el cuadro 4. En general, se puede comentar al respecto que dada la amplia gama de interacciones medicamentosas que se pueden generar, el proceder más seguro es aplicar un solo fármaco por vehículo.

B. Interacciones Debidas a Retardo en la Absorción por Vía Oral.

En ganado bovino adulto se utiliza la vía oral en contadas ocasiones, por lo que generalmente es en becerros en donde se han detectado algunas interacciones a dicho nivel. Una de las principales formas de disminuir la absorción de fármacos es mediante el cambio en el pH intraluminal y consecuentemente un cambio en las constantes de disociación de los fármacos administrados. De tal suerte, los fármacos antiácidos disminuirán la velocidad de absorción de fármacos ácidos como las sulfonamidas, la fenilbutazona o la nitrofurantoina (47). Es bien sabido que las tetraciclinas tienden a formar quelatos insolubles con iones bivalentes como los de calcio y aluminio (83). Estos iones bivalentes se encuentran en múltiples preparados vitamínicos, complementos alimenticios y evidentemente, en la leche. La lincomicina por vía oral se

recomienda en contadas ocasiones para el ganado bovino joven, pero en todo caso, su absorción se verá limitada si se administra conjuntamente un protector de mucosa como la kaolina o la pectina (47). Otra interacción que puede ilustrar la necesidad de conocer los mecanismos de acción de los medicamentos, es la dada por el dioctil sulfosuccinato (reblandecedor de heces) junto con preparados a base de digital. Estos últimos se absorben en cantidades mayores a las esperadas y producen toxicidad digital (140).

C. Interacción por Modificación de la Biotransformación de los Fármacos.

En medicina veterinaria, se le ha dado poca importancia al estudio de la inducción del sistema microsomal enzimático o la inhibición del mismo por medicamentos. Existen ejemplos aislados de la interacción de un medicamento que afecta la biotransformación de otro. Por ejemplo, es bien conocido que el cloramfenicol aumenta el tiempo de depresión del sistema nervioso central inducido por pentobarbital en pequeñas especies (165). Sin embargo, en la clínica que se desarrolla en bóvidos no se han establecido con precisión las interacciones que pueden modificar la respuesta a un medicamento (47, 128, 140, 148).

D. Interacciones que Afectan la Excreción Renal de los Fármacos.

El punto más importante en la interacción de medicamentos a nivel de excreción renal se debe a dos factores: el cambio de pH en la orina y con ello la modificación de las constantes de disociación de los fármacos y consecuentemente su velocidad de excreción y la competencia por transportadores en los casos de excreción por transporte activo. Un ejemplo de lo primero será la aceleración de la excreción de fenobarbital o salicilatos en un animal que se le ha administrado bicarbonato de sodio (47). Sin embargo, estas interacciones tienen poca importancia en el ganado bovino ya que persistentemente la orina se presenta como neutra o ligeramente alcalina. Un ejemplo de competencia por transportadores a nivel renal, es la dada por la disminución de la excreción activa de penicilina por la presencia de oxifenbutazona (47, 140). También se ha citado que en seres humanos la administración conjunta de probenecida con penicilina disminuye la velocidad de eliminación de la última (165); sin embargo, este efecto no se ha demostrado en animales (13).

Probablemente la interacción que debe considerarse el clínico a nivel de excreción de medicamentos, sea la provocada por la saturación de los sistemas de eliminación de fármacos del individuo, sobretodo en los casos de la utilización de fármacos típicamente nefrotóxicos, como es el

caso de los diuréticos, los aminoglicósidos, las cefalopori-
nas. De tal suerte que una cefalosporina que normalmente
tiene una vida media de 2 horas puede aumentarse hasta 15
horas cuando existe daño renal (165).

E. Interacción a Nivel del Sitio de Acción.

Visto desde una manera amplia, esta división de la
interacción medicamentosa representa el conocimiento
integral de la farmacología, ya que el número potencial de
interacciones a nivel de sitio de acción con los
medicamentos que se disponen a la fecha es infinito (165).
Algunos ejemplos de estas interacciones están dados por la
oxitocina que administrada junto con la adrenalina produce
hipotensión (164). La administración de agentes narcóticos a
los animales medicados con bloqueadores beta induce
hipotensión severa, paro respiratorio y muerte (163), aunque
dificilmente se logra esta combinación en la clínica bovina
rutinaria. Sin embargo, es imperativo desarrollar esta área
con mayor detalle dado que la extrapolación de datos de la
especie humana a la bovina da lugar a múltiples errores, por
ejemplo: la nefrotoxicidad aumentada que se presenta con la
administración conjunta de cefalosporinas y aminoglicósidos
en el ser humano (66) no se presenta en animales, de hecho
se ha demostrado que las cefalosporinas ejercen un efecto
protector de la toxicidad que pueden inducir los
aminoglicósidos (42).

F. Interacción con Pruebas de Laboratorio.

Los medicamentos, pueden finalmente modificar las pruebas de gabinete que normalmente se practican en el ganado bovino. Al respecto, se presenta en el cuadro 5 una relación de las alteraciones más conocidas a la fecha.

Es importante señalar, que en muchas ocasiones resulta difícil reconocer que se ha enfrentado el clínico a una reacción colateral de los fármacos. Al parecer existe un rechazo del clínico a considerar que el medicamento que ha administrado produjo un efecto colateral (148). Así, en resumen, antes de prescribir se recomienda al profesional que considere los siguientes puntos:

- 1.- Evitar la terapia farmacológica múltiple y cerciorarse cuales medicamentos han sido anteriormente prescritos o administrados por el dueño.
- 2.- Limitar la aplicación endovenosa de medicamentos a fármacos con los que no se esté perfectamente familiarizado y únicamente después de un exámen clínico meticuloso.
- 3.- Llevar consigo medicamentos de urgencia como antihistamínicos, corticosteroides hidrosolubles (sal succinato o sal fosfato) y medicamentos de efecto autonómico como adrenalina, atropina, noradrenalina, salbutamol (broncodilatador), para resolver en lo posible un efecto colateral agudo.

De acuerdo con Ruckebusch (148), los efectos adversos y reacciones colaterales más comunes que se presentan en el ganado bovino incluyen los siguientes:

Reacciones generales.

- Reacciones alérgicas después de aplicación de antibióticos intramamarios.
- Hipersensibilidad transitoria al levamisol.
- Anafilaxia a los corticosteroides.

Predisposición a reacciones por alteración en funciones orgánicas.

- Fiebre debida a alergia a las penicilinas.
- Choque medicamentoso después de la administración de corticosteroides a becerros.
- Toxicidad a los antibióticos aplicados en forma de bolos en el postparto.
- Coccidiosis fulminante después de la administración de corticosteroides.

Interacciones.

- Sensibilización a medicamentos por presencia de reacciones vacunales.
- Reacción paradójica a la segunda inyección de muchos medicamentos a los 3-6 días.
- Prolongación de la anestesia por la fenilbutazona.

Uso equivocado de fármacos.

- Utilización de polifarmacia por vía endovenosa.

LITERATURA CITADA

- 1.- Abdelsalam, E.B. and Ford, E.J.: Effect of pretreatment with hepatic microsomal enzyme inducers on the toxicity of diazinon in calves. Res. Vet. Sci., 41: 336-339 (1986).
- 2.- Abdelsalam, E.B. and Ford, E.J.: The effect of induced liver, kidney and lung lesions on the toxicity of levamisole and diazinon in calves. J. Comp. Path., 97: 619-627 (1987).
- 3.- Adams, H.R.: Acute adverse effects of antibiotics. J. Am. Vet. Med. Assoc., 166: 983-987 (1975).
- 4.- Adams, L.G., Corrier, D.E. and Williams, J.D.: A study of the toxicity of imidocarb dipropionate in cattle. J. Vet. Sci., 28: 172-177 (1980).
- 5.- Alfonso, H.A., Marrero, E., Cabrera, C. and Rangel, J.: Toxicidad de la oxiclozanida en ganado criollo X limousin en el último tercio de la gestación. Rev. Salud Anim., 8: 383-384 (1986).
- 6.- Alex, P.G. and Alikutty, K.M.: Drug induced hypersensitivity reaction in cattle. Ind. Vet. Med. J., 6: 91-92 (1986).
- 7.- Alitalo, I.: Clinical experiences with domosedan in horses and cattle. Acta Vet. Scan., 82: 193-196 (1986).
- 8.- Altamirano, B.A.: Bases farmacológicas de la antibio-terapia de bovinos: Estudio recapitulativo. Tesis de licenciatura. Fac. Med. Vet. y Zoot. Universidad Nacional Autónoma de México. México, D.F., 1988.
- 9.- Anderson, F.L., Kralios, A.C., Tsagaris, T.J. and Kuida, H.: Hemodynamic effects of sodium pentobarbital in the bovine. J. Surg. Res., 13: 182 (1972).
- 10.- Anderson, K.L., Neff-Davis, C. A., Davis, I. E., Koritz, G. D. and Nelson, D. R.: Pharmacokinetics of cloramphenicol in non-lactating cattle. J. Vet. Pharm. Ther., 6: 305-313 (1983).
- 11.- Anderson, W.I., Wilson, R.C. and Goetsch, D.D.: Hemoglobinuria in cattle given long-acting oxytetracycline. Mod. Vet. Pract., 64: 997 (1983).

- 12.- Aronson, A. L.: Pharmacotherapeutics of newer tetracyclines. J. Am. Vet. Med. Assoc., 176: 1061-1068 (1980).
- 13.- Baggot, J.V.: The teaching of Veterinary Pharmacology and Toxicology in: Comparative Veterinary Pharmacology Toxicology and Therapy. 1st ed. M.T.P. Press Limited, Lancaster, 1986.
- 14.- Barr, D. P.: Hazards of modern diagnosis and therapy. J. Am. Vet. Med. Assoc., 159: 1452-1460 (1955).
- 15.- Barragry, T.B.: A review of the pharmacology and clinical uses of ivermectin. Can. Vet. J., 28: 512-517 (1987).
- 16.- Barza, M., Pinn, V. and Tanguary, P.: Nephrotoxicity of newer cephalosporins and aminoglycosides alone and in combination in a rat model. J. Antimicrob. Chemother., 4: 56-68 (1978).
- 17.- Berry, G.W., Ernst, J.V. and Crawley, R.R.: Anthelmintic efficacy of ivermectin against gastrointestinal nematodes in calves. Am. J. Vet. Res., 44: 1363-1365 (1983).
- 18.- Bogan, J. A., Lees, P. and Yoxall, A. T.: Pharmacological basis of large animal medicine. 1st ed. Blackwell Scientific Publications, London, 1983.
- 19.- Bohman, V. R., Poole, S. C., Kvaswcka, W. G., Tronstad, R. S. and Collinson, R. W.: The toxicology and composition of bovine tissues after parenteral administration of high levels of copper salts. Toxicol., 29: 307-311 (1987).
- 20.- Boothby, C. B.: Bovine spongiform encephalopathy: possible toxicity link? Vet. Rec., 122: 95 (1988).
- 21.- Brander, G. C., Pugh, D. M. and Bywater, R. J.: Veterinary applied pharmacology and therapeutics. 4th ed. Bailliere Tindall, London, 1982.
- 22.- Brisbane, W. P.: Antibiotic reactions in cattle. Can. Vet. J., 4: 234-235 (1963).
- 23.- Brown, G.C. and Berger, J.: Chemotherapy of experimental Babesia bigemina infections with imidocarb dihydrochloride. Trop. Anim. Hlth. Prod., 2: 196-203 (1970).

- 24.- Buck, W.B., Osweiler, G.D. and Van Gelder, G.A.: Clinical and diagnostic veterinary toxicology. Kendall Hunt, Iowa, 1973.
- 25.- Burrows, G. E.: Sistemic antibacterial drug selection and dosage. Bov. Prac., 15: 103-110 (1980).
- 26.- Burrows, G. E., Tyler, R. D. Craigmill, A. L. and Barto, P. B.: Chloramphenicol and the neonatal calf. Am. J. Vet. Res., 45: 1586-1591 (1984).
- 27.- Burrows, G. E., Tyler, R. D., Sangiah, S. and Keeton, R. D.: Experimental chloramphenicol intoxication in neonatal calves: intravenous administration. Res. Vet. Sci., 45: 101-106 (1988).
- 28.- Callow, L.L. and Mc Gregor, Q.D.: The effect off imidocarb against Babesia argentina and Babesia bigemina in cattle. Aust. Vet. J., 46: 195-200 (1970).
- 29.- Campbell, W.C., Benz, G.W.: Ivermectin: A review of efficacy and safety. J. Vet. Pharmacol. Ther., 7: 1-16 (1984).
- 30.- Clarke, R. C., Short, R. C. and Baggot, D. J.: Pharmacokinetics of gentamicin in the calf: developmental changes. Am. J. Vet. Res., 46: 2461-2466 (1985).
- 31.- Clarke, R.T., Reid, C.S. and Young, R.W.: Bloat in cattle. NZ. J. Agric. Res., 12: 446 (1969).
- 32.- Collins, E.A., Mc Crea, C.T.: Monenin sodium toxicity in cattle. Vet. Rec., 103: 386 (1978).
- 33.- Conzelman, G. H.: Pharmacotherapeutics of aminoglycosides antibiotics. J. Am. Vet. Med. Assoc., 176: 1078-1080 (1980).
- 34.- Crossman, J. P. and Poyser, R. M.: Effect of inadvertently feeding tylosin and tylosin with dimetridazole to dairy cows. Vet. Res., 41: 108-285 (1981).
- 35.- Crowell, W. A., Divers, T. J. and Byars, T. D.: Neomycin toxicosis in calves. Am. J. Vet. Res., 42: 29-34 (1981).
- 36.- Cummins, L. J. and Harris, D. J.: Temporary infertility possibly associated with parenteral copper therapy in cattle. Aust. Vet. J., 61: 164-165 (1985).

- 37.- Cupps, P. T. and Briggs, J. R.: Changes in the epididymis associated with morphological changes in the spermatozoa. J. Dairy Sci., 48: 1241-1244 (1965).
- 38.- Dakkak, A. and Kessabi, M.: Pharmacological basis of treatment of helminth in cattle. In: Veterinary Pharmacology and Toxicology. Edited by: Ruckebush, Y., Toutain, P.L. and Koritz, G.D., 225-234. AVI Publications, Westport, Connecticut, 1983.
- 39.- Davies, D. M.: Textbook of adverse drug reactions. 3rd ed. Oxford University Press, New York, 1986.
- 40.- De Rick, A.: Drug reactions leading to toxicity in: Comparative veterinary pharmacology, toxicology and therapy. 1st ed. M. T. P. Press Limited, Lancaster, 1986.
- 41.- Delatour, P. and Yoshimura, H.: Comparative embryotoxicity of the metabolites of oxfendazole. Rec. Med. Vet., 58: 369-373 (1982).
- 42.- Dellinger, P., Murphy, T. and Pinn, V.: Protective effect of cephalothin against gentamicin induced nephrotoxicity in rats. J. Antimicrob. Chemother., 9: 172-178 (1976).
- 43.- Deschamps, J. C., Ott, R. S., Mc Entee, K., Heath, E. H., Heinrichs, R. R., Shanks, R. D. and Hixon, J. E.: Effect of zeranol on reproduction in beef bulls: scrotal circumference, serving ability, semen characteristics and pathological changes of the reproductive organs. Am. J. Vet. Res., 48: 137-147 (1987).
- 44.- Deschamps, J. C., Ott, R. S. and Weston, P. G.: Effects of zeranol on reproduction in beef bulls: luteinizing hormone and testosterone secretion in response to gonadotropin-releasing hormone and human chorionic gonadotropin. Am. J. Vet. Res., 48: 31-36 (1987).
- 45.- Dvorak, M. Sevik, R. and Trakova, J.: Content of erythromycin in serum and organs of calves, and its toxicity. Vet. Spofa., 18: 13-24 (1977).
- 46.- Earl, A.E.: Reserpine (serpasil) in veterinary practice. J. Am. Vet. Med. Assoc., 129: 227 (1956).
- 47.- Eckhoff, G. A.: Mechanisms of adverse drug reactions and interactions in veterinary medicine. J. Am. Vet. Med. Assoc., 176: 1131-1133 (1980).

- 48.- Edds, G.T. and Simpson, C.F.: Hexachlorophenephisohex toxicity in pups. Am. J. Vet. Res., 35: 1005 (1974).
- 49.- Egyed, M. N., Nobel, T. A., Klopfer, U., Davidson, M., Yakobson, B. and Pearl, S.: The toxicological assessment of a case of furazolidone poisoning in calves. Refu. Vet., 38: 172-175 (1981).
- 50.- Eto, M.: Organophosphorus Pesticides: Organic and Biological Chemistry. CRC Press, Cleveland, 1974.
- 51.- Fankhauser, J.A., Bien, B. and Cottingham, R.: Nitrofurazone toxicity in dairy calves. Vet. Med. Small Anim. Clin., June: 881-884 (1981).
- 52.- Farguharson, J.: The use of sulfonamides in the treatment of calf diphteria. J. Am. Vet. Med. Assoc., 101: 88 (1942).
- 53.- Ferguson, L. C.: The blood groups of cattle. J. Am. Vet. Med. Assoc., 111: 466 (1947).
- 54.- Folbe, P. I.: The safety of medicines. 1st ed. Springer-Verlag, Berlin, 1980.
- 55.- Ford, E.J. and Abdelsalam.: Combined effect of levamisole and organophosphorus compounds on calves. Vet. Rec., 112: 106 (1983).
- 56.- Frank, N. A. and Pouden, W. D.: Prevalence of bovine mastitis during various stages of lactation. J. Am. Vet. Med. Assoc., 138: 184 (1961).
- 57.- Frank, R. and Braun, H. E.: Lindane toxicity of four month-old calves. Bull. Environ. Contam. Toxicol., 32: 533-536 (1984).
- 58.- Frimpter, G. W.: Reversible "fanconi syndrome" by degraded tetracycline. J. Am. Vet. Med. Assoc., 184: 111-113 (1963).
- 59.- Fuentes, V., Sumano, H. S. y Ocampo, C. L.: El uso del levamisol para promover las defensas inmuncogénicas de la vaca gestante y disminuir la mortalidad de las terneras recién nacidas. Resumen de las memorias del VI Congreso Latinoamericano de buiatría y XII Congreso Nacional de Buiatría, México (1987).
- 60.- Galitzer, S.J., Bortley, E.E. and Oehme, F.W.: Preliminary studies on lasalocid toxicosis in cattle. Vet. Hum. Toxicol., 24: 406-409 (1982).

- 61.- Galitzer, S.J., Kruckenberg, S.M. and Kidd, J.R.: Pathologic changes associated with experimental lasalocide and monensin in cattle. Am. J. Vet. Res., 47: 2624-2626 (1986).
- 62.- Gardner, P. and Watson, L. J.: Adverse drug reactions: a pharmacist-based monitoring system. Clin. Pharmacol. Ther., 41: 802-810 (1970).
- 63.- Gates, J.B., Botta, J.A. and Teer, P.A.: Blood gas and pH determinations in cattle anesthetized with halothane. J. Am. Vet. Med. Assoc., 158: 1678 (1971).
- 64.- Geor, R.J. and Robinson, W.F.: Suspected monensin toxicosis in feedlot cattle. Aust. Vet. J., 62: 130-131 (1985).
- 65.- Gerring, E.L. and Scarth, S.C.: Anesthesia for open surgery in the calf. Br. J. Anaesth., 46: 455-460 (1974).
- 66.- Goodman, A., Goodman, L., Rall, T.W. y Murad, F.: Las bases farmacológicas de la terapéutica. 7a ed. Edit. Panamericana, México, 1986.
- 67.- Griffin, J. P. and D'Arcy, P. F.: A manual of adverse drug interactions. 3rd ed. John Wright & Sons, England, 1984.
- 68.- Griffin, D. D., Amstutz, H. E. and Morter, H. E.: Oxytetracycline toxicity associated with bovine respiratory disease therapy. Bov. Prac., 14: 29-34 (1979).
- 69.- Griffin, D. D., Morter, H. E. and Amstutz, H. E.: Experimental oxytetracycline toxicity in feedlot heifers. Bov. Prac., 14: 35-41 (1979).
- 70.- Gross, J. M.: Fanconi syndrome (adult type) developing secondary to ingestion of outdated tetracycline. Ann. Intern. Med., 58: 523-530 (1963).
- 71.- Guidry, A. J., Paape, M. J. and Pearson, R. E.: Effects of estrus and exogenous estrogen on matitis in cows. Am. J. Vet. Res., 36: 1555 (1975).
- 72.- Gustafsson, B.: Luminal contents of the bovine epididymis under conditions of reduced spermatogenesis, luminal blockage and certain sperm abnormalities. Acta Vet. Scand., 7: 1-80 (1966).

- 73.- Gyrd-Hausser, N., Rasmusser, F. and Smith, M.: Cardiovascular effects of intravenous administration of tetracycline in cattle. J. Am. Vet. Med. Assoc., 4: 15-25 (1981).
- 74.- Haigh, A.J. and Hagan, D.H.: Evaluation of imidocarb dihydrochloride against redwater disease in cattle in Eire. Vet. Rec., 94: 56-59 (1974).
- 75.- Hall, L.W.: Veterinary anesthesia textbook, 8th ed. Bailliere Tindall, London, 1983.
- 76.- Harris, A. M. and Marshall, M. J.: Cephalosporins in the prevention and treatment of mastitis. Vet. Rec., 99: (1976).
- 77.- Hart, R.J., Carvey, W.A., Moore, B. and Strong, M.B.: Efficiency and safety of methidathion applied as a pour on systemic insecticide for control of cattle lice. Aust. Vet. J., 55: 575-579 (1979).
- 78.- Hayashi, T., Yamane, O., Sakai, M., Itakura, C. and Goto, M.: Hematological and pathological observations of chronic furazolidone in calves. J. Vet. Sci., 18: 225-233 (1976).
- 79.- Henderson, D.: Combined treatment of cattle with the anthelmintic levamisole and prolate warble dressings. Vet. Rec., 110: 181-182 (1982).
- 80.- Hinchcliff, W. K., Shaftoe, S. and Pubielzzig, R. R.: Gentamicin-induced nephrotoxicosis in a cow. J. Am. Vet. Med. Assoc., 192: 923-925 (1988).
- 81.- Hogg, R.A.: Death after cambendazole dosing. Vet. Rec., 103: 477 (1978).
- 82.- Hopkins, T.J.: The clinical pharmacology of xylazine in cattle. Aust. Vet. J., 48: 109-112 (1972).
- 83.- Howard, J.L.: Current Veterinary Therapy: Food Animal Practice 2. 1st ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1986.
- 84.- Huber, W. G.: Aminoglycosides, macrolids, lincosamin, polymyxins, chloramphenicol and other antimicrobial agents in: Veterinary pharmacology and therapeutics. 5th ed. The Iowa State University Press, Iowa, 1982.
- 85.- Huffman, E. M., Clark, C. H. and Olson, J. D.: Serum chloramphenicol concentrations of preruminant calves: a comparison of two formulations dosed orally. J. Vet. Pharmacol. Ther., 4: 225-231 (1981).

- 86.- Jack, E.J.: Bovine spongiform encephalopathy. Hexachlorophene toxicity. Vet. Rec., 122: 142 (1988).
- 87.- James, R.E.: Zur prüfung von panacur in ausralien. Blauen Héfte Tierarzt., No 59: 465-474 (1979)
- 88.- Janzen, E.D., Radostits, O.M. and Orr, J.P.: Possible monensin poisoning in a group of bulls. Can. Vet. J., 22: 92-94 (1981).
- 89.- Jones, L. M. and Booth, N.H.: Veterinary Pharmacology and Therapeutics. 4th ed. The Iowa State University Press, Ames, 1977.
- 90.- Jones, R. S.: A review of tranquilizers and sedation of large animals. Vet. Rec., 90: 613-617 (1972).
- 91.- Joubert, J.P. and Minne, J.A.: The safety of fenthion 20% m/v when applied topically to pregnant cows. J. Sth. Afr. Vet. Assoc., 50: 47-48 (1979).
- 92.- Kahn, M.A.: Toxicity of systemic insecticides, toxicological considerations in using organophosphorus insecticides. Vet. Rec., 92: 411 (1973).
- 93.- Kellaway, G. S. and McCrae, E.: Intensive monitoring for adverse drug effects in patients discharged from medical wards. N. Z. Med. J., 78: 525-530 (1973).
- 94.- Kerr, L.A., Hudson, L.M. and Osborn, R.G.: Organophosphate toxicosis in a brangus heifer. Vet. Med., 82: 729-734 (1987).
- 95.- Klopfer, V., Shlosberg, A., Yakobson, R. and Nobel, T.A.: Monensin toxicosis in cattle and sheep with reference to its differential diagnosis. Isr. J. Vet. Med., 43: 204-211 (1987).
- 96.- Knifton, A.: Pharmacokinetics of anti-bacterials in calves. Vet. Rec., 111: 49-52 (1972).
- 97.- Kroes, R., Berkvens, J. M. and Loendersloot, H. J.: Oestrogen-induced change in the genital tract of the male calf. Zentralbl Veterinarmed., 18: 717-730 (1971).
- 98.- Kronfeld, D. S.: Biologic and economic risks associated with use of bovine somatotropins. J. Am. Vet. Med. Assoc., 192: 1693-1696 (1988).

- 99.- Kumar, A. and Singh, H.: Ketamine and xilacine anaesthesia in bovine paediatric surgery. Ind. Vet. J., 56: 219-222 (1979).
- 100.- Kumar, B. J.: A report on transient cardiovascular effects of intravenous oxytetrin in dairy cows. Ind. Vet. J., 60: 78 (1983).
- 101.- Lagneau, F. and Gallard, P.: Intoxication des bovins par l'ocillette. Rec. Med. Vet., 122: 310 (1946).
- 102.- Lairmore, D. L., Alexander, F. A., Powers, E. B., Milson, B. W., Mc Chesney, E. A. and Spraker, S. T.: Oxytetracycline associated nephrotoxicosis in feedlot calves. J. Am. Vet. Med. Assoc., 185: 793-795 (1984).
- 103.- Lang, D. C.: Effect of tylosin in dairy cows. Vet. Rec., 104: 220 (1979).
- 104.- Leaning, W.H.: Ivermectin as an antiparasitic agent in cattle. Mod. Vet. Pract., 65: 669-672 (1984).
- 105.- Leeman, W., De Weck, A. L. and Schneider, C. H.: Hypersensitivity to carboxymethylcellulose as a cause of anaphylactic reactions to drugs in cattle. Nature., 223: 621 (1969).
- 106.- Lein, D.H.: Chlorpyrifos poisoning in holstein bulls. Cornell Vet., 72: 48-49 (1982).
- 107.- Lekeux, P., Kyavu, A., Clercx, C. and Ansay, M.: Pulmonary function changes induced by experimental dichlorvos toxicosis in calves. Res. Vet. Sci., 40: 318-321 (1986).
- 108.- Lister, E. E. and Fisher, L. J.: Establishment of the toxic level of nitrofurazone for young liquid-fed calves. J. Dairy Sci., 53: 1490 (1970).
- 109.- Luft, F. C., Patel, V. and Yum, M.N.: Nephrotoxicity of cephalosporin-gentamicin combinations in rats. J. Antimicrob. Chemother., 9: 381-389 (1976).
- 110.- Main, D.C. and Vass, D.E.: Cambendazole toxicity in calves. Aust. Vet. J., 56: 237-238 (1980).
- 111.- Malone, P.: Monensin sodium toxicity in cattle. Vet. Rec., 103: 477 (1978).
- 112.- Mc Entee, K.: Adenomioidi dell' epididimo bovino e canino. Nuova Vet Faenza., 50: 194 (1974).

- 113.- Mitema, E.S.: Effect of chronic chloramfenicol administration on the bovine hematology and bone marrow. Vet. Hum. Toxicol., 24: 162-166 (1982).
- 114.- Mitema, E.S. and Masha, J.B.: Organophosphate poisoning in cattle. Vet. Med. Small Anim. Clin., 79: 111-114 (1984).
- 115.- Mitema, E. S. and Musewe, V. O.: Effects of chronic chloramphenicol administration on weight gains and serum cortisol levels in calves. British Vet. J., 140: 437-443 (1984).
- 116.- Moller, S.: Possible fertility effects of zeranol in yearling heifers. N. Z. Vet. J., 32: 157-158 (1984).
- 117.- Moon, H.W., Woode, G.N. and Ahrens, F.A.: Attempted chemoprophylaxis of cryptosporidiosis in calves. Vet. Rec., 110: 181 (1982).
- 118.- Müllen, P. A., Bedford, P. G. and Ingram, P. L.: An investigation of the toxicity of 1 α -hydroxycolecalciferol to calves. Res. Vet. Sci., 27: 275-279 (1979).
- 119.- Muser, R.K. and Paul, J.W.: Safety of fenbendazole use in cattle. Mod. Vet. Pract., May: 371-374 (1984).
- 120.- Narayana, K., Ramachandrao, L., Krishnamurthy, B. I. and Honnappa, T. G.: Anaphylactic shock and/or death following the intravenous administration of oxytetracycline hydrochloride (terramycin) in cattle. Ind. Vet. J., 62: 270 (1985).
- 121.- Nicholson, S.D.: Bovine posterior paralysis due to organophosphate poisoning, J. Am. Vet. Med. Assoc., 165: 280-281 (1974).
- 122.- O'Brien, J.: Toxicological aspects of some modern anthelmintics. Aust. Vet. J., 46: 297-300 (1970).
- 123.- Ocampo, L.: Pesticidas organoclorados. In: Diagnóstico de las enfermedades del cerdo. Editado por: Necoechea, R.R. y Pijoan, A. C. 633-647. Editores A.C. Pijoan y R. R. Necoechea, México, 1982.
- 124.- Ocampo, L. y Sumano, H.: Anestesia veterinaria en pequeñas especies. 1a ed. Edit. Mc Graw Hill, México, 1985.
- 125.- Palmer, J.S.: Toxicologic evaluation of microencapsulated formula of diazinon applied dermally to cattle. Am. J. Vet. Res., 39: 1231-1232 (1978).

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

- 126.- Papich, M. G.: The β lactam antibiotics: Clinical pharmacology and recent developments. Comp. Equine., 2: 68-75 (1987).
- 127.- Papich, M. G. and Davis, L. E.: Drug therapy during pregnancy and in neonate. Vet. Clin. North Am., 16: 525-537 (1986).
- 128.- Paul, J. W.: Drug interactions and incompatibilities. Vet. Clin. North Am., 3: 145-151 (1987).
- 129.- Perdrizet, J.A., Cummins, J.F. and Lahunta, A.: Presumptive organophosphate-induced delayed neurotoxicity in a paralyzed bull. Cornell Vet., 75: 401-410 (1985).
- 130.- Pietsch, W. und Ruffle, E.: Charakterisierung wichtiger Zwischenfälle bei der Anwendung von veterinärpharmazeutika. Mh. Vet. Med. 41: 59-61 (1986).
- 131.- Plaa, G. L.: The problems of low-incidence responses. In: Proceedings of the first international congress of toxicology. Academic Press, New York, 1978.
- 132.- Pont, A., Williams, P. L., Loose, S. D., Feldman, M., Reitz, R. E. and Stevens, A. D.: Ketoconazole blocks adrenal steroid synthesis. Ann. Int. Med., 97: 370-372 (1982).
- 133.- Popoff, M. R.: Hematuria and hemoglobinuria on cattle. Rev. Med. Vet., 135: 691-697 (1984).
- 134.- Powers, T. E. and Garg, R. C.: Pharmacotherapeutics of newer penicillins and cephalosporins. J. Am. Vet. Med. Assoc., 176: 1954-1060 (1980).
- 135.- Ralston, A. T.: Effect of zearanol on weaning weight of male calves. J. Anim. Sci., 47: 1203-1206 (1978).
- 136.- Rao, D. N., Sherman, G. B., Floyd, J. G., Ott, R. S. and Hixon, J. E.: Zearanol and estradiol induce similar lesions in the testes and epididymides of the prepubertal beef bull. Fundam. Appl. Toxicol., 10: 73-81 (1988).
- 137.- Rawlins, M. D.: Kinetic basis for drug interactions. Adv. Drug Reaction Bull., 46: 152-158 (1974).

- 138.- Rehm, W. F. and Schatzmann, U.: Benzodiazepines as sedatives for large animals. J. Assoc. Vet. Anesth., 12: 93-106 (1984).
- 139.- Reidenberg, M. M.: Registry of adverse drug reactions. J. Am. Vet. Med. Assoc., 237: 879-882 (1968).
- 140.- Reilly, P. E. and Isaacs, J. P.: Adverse drug interactions of importance in veterinary practice. Vet. Rec., 112: 29-33 (1983).
- 141.- Renaville, R. and Fabry, J.: Reversibility of hormonal changes in bulls given anabolics. Rec. Med. Vet., 163: 263-267 (1987).
- 142.- Rice, D. A., Mc Murray, C. H. and Davidson, J. F.: Ketosis in dairy cows caused by low levels of lincomycin in concentrate feed. Vet. Rec., 113: 495-496 (1983).
- 143.- Roberts, D.V.: Pharmacological basis of small animal medicine. Blackwell Science Publications, Oxford, 1979.
- 144.- Roberts, S. J.: A comparison of anesthetics used in the bovine animal. J. Am. Vet. Med. Assoc., 116: 282-290 (1950).
- 145.- Rollin, R. E., Kendall, N. H., Kozisek, P. B. and Phillips, R. W.: Diarrhea and malabsorption in calves associated with therapeutic doses of antibiotics: Absorptive and clinical changes. Am. J. Vet. Res., 47: 987-991 (1986).
- 146.- Rosenberger, G., Hempel, E. and Baumeister, H.: Contributions to the effect and applicability of rompun in cattle. Vet. Med. Rev., 2: 137-142 (1969).
- 147.- Rosseaux, C. G.: Fatal intracarotid artery injection of chloramphenicol in a cow. J. Am. Vet. Med. Assoc., 104: (1984).
- 148.- Ruckebush, Y.: Adverse drug reactions and interactions In: Veterinary Pharmacology and Toxicology. Edited by: Ruckebush, Y., Toutain, P.L. and Koritz, G.D., 737-744. AVI Publications, Westport, Connecticut, 1983.
- 149.- Sawyer, G. J. and Barker, D. J.: Growth promotants in cattle in australia. Aust. Vet. J., 65: 101-108 (1988).

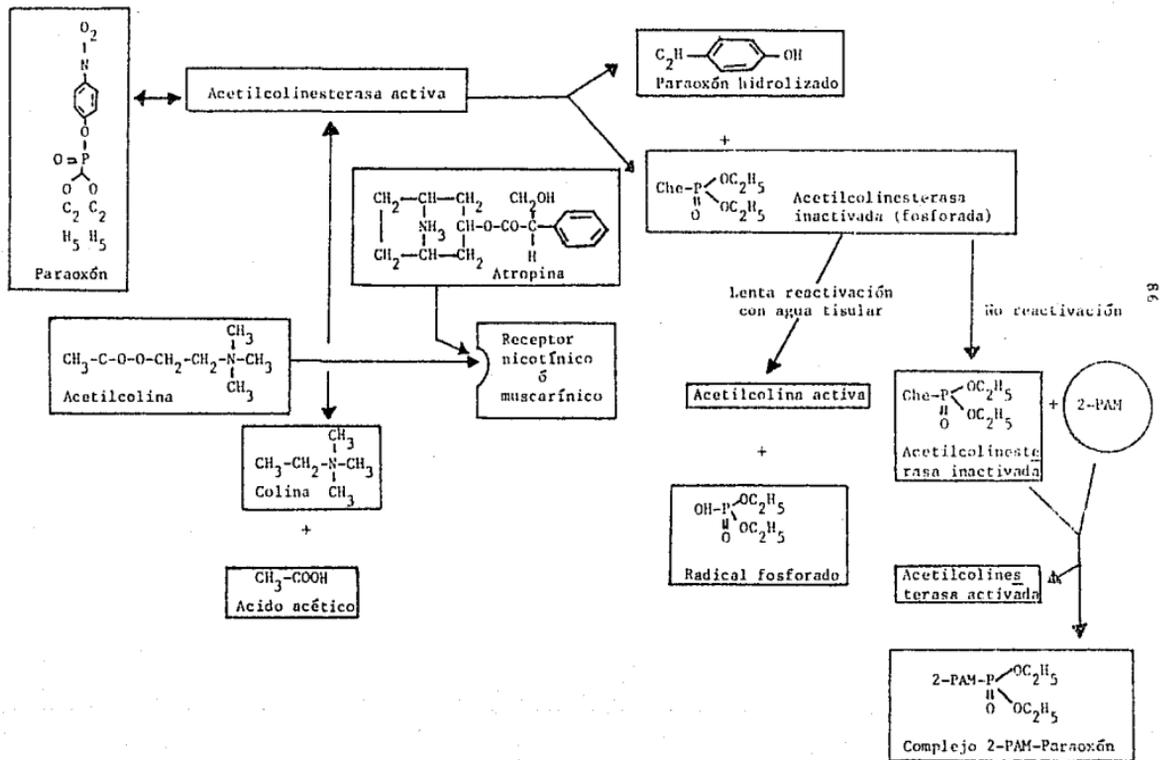
- 150.- Scarrat, W.K., Blodgett, D.J.: Chlorpirifos intoxication in a bull. J. Am. Vet. Med. Assoc., 188: 1444-1446 (1986).
- 151.- Schröder, J.: The safety of injectable rafoxanide in cattle. J. Sth. Afr. Vet. Assoc., 53: 29-31 (1982).
- 152.- Schweitzer, D., Klimberling, C., Spraker, T., Sterner, F.E. and Mc Chesney, A.E.: Accidental monensin sodium intoxication of feedlot cattle. J. Am. Vet. Med. Assoc., 184: 1273-1276 (1984).
- 153.- Seaman, J.T., Eagleson, J.S., Carrigan, M.J. and Webb, R.F.: Avermectin B1 toxicity in a herd of Murray Grey cattle. Aust. Vet. J., 64: 284-285 (1987).
- 154.- Shlosberg, A., Pearl, S., Yacobson, B., Klopfer, U., Eyyed, M.N., Nobel, T.A. and Efron, Y.: The chronic course of a probable monensin toxicosis in cattle. Vet. Hum. Toxicol., 28: 230-232 (1986).
- 155.- Shull, J. J. and Frederick, H. M.: Adverse effect of oral antibacterial profilaxis and therapy on incidence of neonatal calf diarrhea. VMSAC., 73: 924-930 (1978).
- 156.- Sisodia, S. C.: Pharmacotherapeutics of chloramphenicol in veterinary medicine. J. Am. Vet. Med. Assoc., 176: 1069-1071 (1980).
- 157.- Smith, B. J., Collier, A. J., Lawrence, R. J. and Towers, N. R.: Hypocalcemia associated with high dose rates of zinc oxide to lactating cows. N. Z. Vet. J., 32: 48-51 (1984).
- 158.- Staigmilller, R. B., Browson, R. M. and Kartchner, R. J.: Sexual development in beef bulls following zeranol implants. J. Anim. Sci., 60: 342-351 (1985).
- 159.- Stracciari, J. M. e Zaghini, A.: Trattamento delle elmintiasi dei ruminanti. Considerazioni farmacotossicologiche sugli agenti terapeutici utilizzati. Summa., 4: 107-115 (1987).
- 160.- Sukhapesna, V.: The toxicity of nitroxylnil in cattle. Thai J. Vet. Med., 13: 250-258 (1983).
- 161.- Sulkowski, S. R. and Haserick, J. R.: Simulated systemic lupus eritematosus from degraded tetracycline. J. Am. Vet. Med. Assoc., 189: 152-155 (1964).

- 162.- Sumano, H. S.: Pesticidas organofosforados. In: Diagnóstico de las enfermedades del cerdo. Editado por: Necoechea, R.R. y Pijoan, A.C. 633-647. Editores A.C. Pijoan y R.R. Necoechea, México, 1982.
- 163.- Sumano, H. S., Navarro, J. and Gutiérrez, J.: Lethal synergism between meperidine and fentanyl with propranolol and its reversal by naloxone. Joint meeting of the Asoc. Mex. Farm.- West Pharmacol. Soc. Texas Phar. VII National Conference, México (1983).
- 164.- Sumano, H. S. y Ocampo, C. L.: Importantes interacciones antibióticas. Rev. Vet. Zoot., (1980).
- 165.- Sumano, H. S. y Ocampo, C. L.: Farmacología Veterinaria. 1era ed. Mc Graw Hill, México, 1986.
- 166.- Summerville, G. F. and Burrough, S. M.: Reported copper toxicity in cattle. N. Z. Vet. J., 33: 34-35 (1985).
- 167.- Suryanarayana, C., Sastry, A. P., Narayana, P. L., Cristopher, K. J. and Panduranga, V.: A case of penicillin allergy in a calf. Ind. Vet. Med. J., 55: 918-919 (1978).
- 168.- Swidler, G: Handbook of drug interactions. New York, Wiley Interscience, John Wiley & Sons, 1971.
- 169.- Tadmor, A., Makcu, S. and Eting, E.: The use of ketamine hydrochloride for endotracheal intubation in cattle. Aust. Vet. J., 55: 537-538 (1979).
- 170.- Takase, K., Hikasa, J. and Ogasawara, S.: Tolazoline as an antagonist of xylazine in cattle. Jap. J. Vet. Sci., 48: 859-862 (1986).
- 171.- Tanwar, R. K.: Cardiac and respiratory arrest attributed to Kanamycin. Vet. Med., 80: 94 (1985).
- 172.- Teuscher, E., Lamothe, P., Tellier, P. and Laraltee, J. C.: A toxic nephrosis in calves treated with a drug containing tetracycline degradation products. Can. Vet. J., 23: 327-331 (1982).
- 173.- Thompson, W. H. and Leaver, D. D.: Udder lesions in cows associated with intramammary infusion of chlortetracycline preparations during the dry period. Aust. Vet. J., 48: 588 (1972).
- 174.- Thurmon, J.C., Nelson, D. R., Harsfield, S. M. and Rumore, C. A.: Effects of xylazine hydrochloride on urine in cattle. Aust. Vet. J., 54: 178-180 (1978).

- 175.- Toivakke, E. and Hokkanen, E.: The aggravating effect of streptomycin on the neuromuscular blockade in myasthenia gravis. Acta Neurol. Scand., 41: 275 (1965).
- 176.- Trim, C. M.: Special anesthesia considerations in the ruminant. In: Special Anesthesia. 285-300. The Williams and Wilkins Company, Baltimore, 1987.
- 177.- Van Klingerer, B.: Do residues of antimicrobial drugs constitute a microbiological risk for the consumer? In: Comparative veterinary pharmacology, toxicology and therapy. 1st ed. M. T. P. Press Limited, Lancaster, 1986.
- 178.- Van Miert, A. S., Bogaert, M. G. and Debackere, R.: Comparative veterinary pharmacology, toxicology and therapy. 1st. ed. M. T. P. Press Limited, Lancaster, 1986.
- 179.- Van Vleet, J.F., Amstutz, H.E., Weirich, W.E., Rebar, A.H. and Ferrans, V.J.: Clinical, clinicopathologic, and pathologic alterations in acute monensin toxicosis in cattle. Am. J. Vet. Res., 44: 2133-2143 (1983).
- 180.- Van Vleet, J.F. and Ferrans, V.T.: Ultrastructural myocardial alterations in monensin toxicosis of cattle. Am. J. Vet. Res., 44: 1629-1636 (1983).
- 181.- Venning, G. R.: Identification of adverse drug reactions to new drugs. Br. Med. J., 286: 458-463 (1983).
- 182.- Wardrope, D.D., Macleod, N.S. and Sloan, J.R.: Outbreak of monensin poisoning in cattle. Vet. Rec., 112: 560-561 (1983).
- 183.- Watney, G. C.: Effect of halothane on bronchial calibre of anaesthetized cattle. Vet. Rec., 120: 9-12 (1987).
- 184.- Watterman, A.E.: Preliminary observations on the use of a combination of xylacine and ketamine hydrochloride in calves. Vet. Rec., 109: 464-467 (1981).
- 185.- Wayne, I. A. Wilson, R. C. and Goetsch, D. D.: Hemoglobinuria in cattle given long-acting oxytetracycline. J. Am. Vet. Med. Assoc., 162: 974-978 (1973).
- 186.- Wells, G.A. and Wilesmith, J.W.: Bovine spongiform encephalopathy. Vet. Rec., 122: 142 (1988).

- 187.- Woods, G. T., Mansfield, N. E. and Cmarik, G. F.:
Effect of certain biologic and agents on development
of acute respiratory tract disease in weaned beef
calves. J. Am. Vet. Med. Assoc., 162: 973 (1973).
- 188.- Wright, J. G.: Veterinary anaesthesia. 2nd ed.
Tindall and Cox, London, 1947.
- 189.- Zbinden, G.: Predictive value of pre-clinical drug
evaluation. In: Proceeding of the first world
conference on clinical pharmacology and therapeutics,
P. Turner editor Macmillian, London, 1980.
- 190.- Ziv, G., Levisohn, S. L., Bar-Mohse, B., Bor, A.
and Soback, S.: Clinical pharmacology of tiamulin in
ruminants. J. Vet. Pharmacol. Therap., 6: 23-32
(1983).

Figura 1. Esquematación del mecanismo de reactivación de la acetilcolinesterasa por medio del clorhidrato de pralidoxima (2-PAM) y el sitio de acción de la atropina (Adaptado de Sumano (165) y Jones (89)).



Cuadro 1. Dosis tóxica oral de los insecticidas más frecuentes y concentraciones inocuas máximas de los mismos cuando se emplean en pulverizaciones (adaptado de Ocampo (123))

COMPUESTO	METODO DE APLICACION	BE CERROS DE DOS SEMANAS	GANADO BOVINO ADULTO
DDT	Dosis oral única: mg/Kg	-----	450
Hexacloruro de benceno	Dosis oral única: mg/Kg	-----	1000
Lindano	Dosis oral única: mg/Kg Pulverización inocua máxima: por 100	5 0.025	25 0.1
Aldrín	ORAL a) Dosis única: mg/kg b) Dosis diaria: mg/Kg	2.5-5 -----	10.25 2-5
Dieldrín	Dosis oral única: mg/Kg Pulverización inocua máxima: por 100	5-10 0.1-0.25	10-25 1-2
Toxafeno	Dosis oral única: mg/kg Pulverización inocua máxima: por 100	5 0.5	----- 2
Clordano (y heptaclo-ro)	Dosis oral única: mg/Kg Pulverización inocua máxima: por 100	25 0.5	----- 2.3

Cuadro 2. Efectos paradójicos y toxicidad de medicamentos utilizados en bovinos.

MEDICAMENTO	GRUPO AL QUE PERTENECE	REACCION PARADOJICA	REFERENCIA
Oxido de zinc	Cicatrizante	Disminuye el calcio sérico en vacas lecheras que padecen exantema facial.	157
Cloruro de potasio	Tratamiento contra cetosis	Si se administra por un largo período de tiempo afecta a la población bacteriana ruminal.	18
Fluidos fríos	Terapia fluido electrolítica	Producen vasoconstricción. Defectos en la conducción sinusoidal, arritmias y paro cardíaco.	18
Sangre completa	Reposición de fluidos	Se han presentado reacciones hemolíticas.	53
Aceite de ricino	Laxante	Toxicidad mortal aguda.	21
Aceite de linaza	Laxante	Toxicidad mortal aguda.	21
Antihistamínicos H ₁	Antihistamínicos H ₁	En sobredosis: Hiperexcitabilidad, convulsiones o depresión del Sistema Nervioso Central.	21
Heparina	Anticoagulante orgánico	Hemorragias internas, reacciones alérgicas, trombocitopenia, osteoporosis y alopecia.	89
Propileoglicol	Vehículo de muchos fármacos	Reacciones adversas locales y caída de la presión sistémica.	130

Cuadro 3. Incompatibilidades medicamentosas in vitro (adaptado de Paul (128) y Reilly (140)).

MEDICAMENTO	INCOMPATIBILIDAD
Acepromazina	Fenilbutazona, sulfonamidas.
Ampicilina (y otras penicilinas semisintéticas)	No mezclar con otras drogas.
Atropina	Barbitúricos, diazepam.
Barbitúricos	No mezclar con otras drogas.
Bitartrato de noradrenalina	Bicarbonato de sodio, barbitúricos, aminoglicósidos, sulfonamidas.
Cloramfenicol	Eritromicina, hidrocortisona, heparina, gentamicina, penicilinas, tetraciclina, clorhidrato de clorpromazina, vitamina B y vitamina C.
Clorhidrato de clorpromazina.	Succinato sódico de cloramfenicol, sulfato de atropina, succinato sódico de hidrocortisona, tetraciclina, sulfonamidas, vitaminas B y C, fenilbutazona.
Clorhidrato de ketamina	Barbitúricos.
Clorhidrato de petidina	Barbitúricos, heparina, metilprednisolona, bicarbonato de sodio.
Clorhidrato de prometazina	No mezclar con otras drogas.
Cloruro de potasio	Adrenalina, sulfadiazina sódica.
Cloruro de suxametonio	Tiopentano u otras soluciones alcalinas.
Diazepam	No mezclar con otras drogas.
Droperidol	Barbitúricos.
Fenilbutazona	Clorhidrato de acetilpromazina, clorhidrato de clorpromazina.
Fentanilo	Barbitúricos.
Furosemda	Solución Ringer.
Eritromicina	Hidrocortisona, penicilina G, estreptomina.
Gentamicina	No mezclar con otras drogas.
Gluconato de calcio	Bicarbonato de sodio, tetraciclina, fenilbutazona, sulfonamidas, sulfatos, fosfatos, clorhidrato de prometazina.

Cuadro 3. continuación

Heparina	Aminoglicósidos, penicilina benzilica sódica, succinato sódico de hidrocortisona, tetraciclinas, sulfato de atropina, clorhidrato de prometazina, tilosina.
Hidrato de cloral	Soluciones alcalinas.
Hidrocortisona	Eritromicina, kanamicina, promazina, tilosina, tetraciclinas.
Kanamicina	No mezclar con otras drogas.
Levamisol	Neomicina, fenilbutazona, sulfonamidas, tetraciclinas.
Lincomicina	No mezclar con otras drogas.
Penicilina benzilica	No mezclar con otras drogas.
Penicilina G	Sulfonamidas, tetraciclinas, eritromicina.
Prednisolona	Gluconato de calcio, clorhidrato de prometazina.
Succinato sódico de hidrocortisona	Succinato sódico de cloramfenicol, heparina, aminoglicósidos, noradrenalina, tetraciclinas, barbitúricos, clorhidrato de prometazina, clorhidrato de clorpromazina, tilosina.
Succinato sódico de metilprednisolona	Gluconato de calcio, penicilina G, tetraciclinas, clorhidrato de petidina, tiopentano, sulfonamidas, vitaminas B y C.
Sulfato de gentamicina	Carbenicilina (y otras penicilinas), heparina, sulfonamidas, cloramfenicol, cefalosporinas.
Sulfonamidas	No mezclar con otras drogas.
Tetraciclinas	Soluciones que contengan calcio, penicilina, cefalosporinas, heparina, barbitúricos, cloramfenicol, bicarbonato de sodio, hidrocortisona, tilosina.
Tilosina	Hidrocortisona, tetraciclinas, estreptomina, sulfonamidas.
Vitamina B (complejo)	Muchas soluciones, sobretodo con antibióticos.
Xilacina	Tiamilal.

Cuadro 4. Compatibilidad de medicamentos con fluidos intravenosos. (adaptado de Reilly (140))

MEDICAMENTO	FLUIDOS INTRAVENOSOS COMPATIBLES	FLUIDOS INTRAVENOSOS INCOMPATIBLES
Ampicilina	Solución salina normal (a) Compuesto con lactato de sodio. (b)	Soluciones dextrosadas Dextran
Adrenalina	Solución salina normal.	Bicarbonato de sodio y otras soluciones que contengan un pH mayor a 5.5.
Bicarbonato de sodio	Solución salina normal Dextrosa. Dextrosa salina.	Compuesto con lactato de sodio. Solución Ringer. Soluciones que contengan Calcio.
Clorhidrato de oxitetraciclina	Solución salina normal. (f)	Soluciones que contengan calcio o magnesio.(h) Dextrosa. (h)
Cloxacilina sódica	Solución salina normal.(a) Solución Ringer. Dextrosa salina. (a)	Soluciones con dextrosa a más del 5%.
Diazepam		No se recomienda añadirlo a fluidos intravenosos.
Gentamicina	Solución salina normal. (c) Dextrosa (c) Dextrosa salina (c)	Cualquier solución en la cual la concentración de gentamicina exceda a 1g/l
Heparina	Compatible con la mayoría de las soluciones.	Soluciones dextrosadas.(h)
Noradrenalina	Dextrosa Dextrosa salina	Solución salina normal. Bicarbonato de sodio.
Oxitocina	Dextrosa al 5% Solución salina normal.	Dextran al 12% Normosol M dextrosa 5%. (g)
Penicilina benzilica	Solución salina normal. (a)	Soluciones dextrosadas(h)
Succinato sódico de metilprednisolona	Solución salina normal. (e) Dextrosa (e) Dextrosa salina (e)	Compuesto de lactato de sodio (d)
Sulfadiazina	Solución salina normal. Dextrosa salina Dextrosa al 5%	Dextrosa al 10% Soluciones electrolíticas.

Cuadro 4. continuación

Sulfato de magnesio	Solución salina normal. Dextrosa Dextrosa salina.	Bicarbonato de sodio.
Sulfisoxazol diolamina	Solución salina normal. Dextrosa Dextrosa salina.	Soluciones electrolíticas.
Vitaminas B y C	Solución salina normal. Dextrosa Dextrosa salina Compuesto de lactato de sodio	Bicarbonato de sodio.

- a) Retiene aproximadamente el 90% de su potencia por más de 24 horas.
- b) Retiene aproximadamente el 90% de su potencia por más de 4 horas.
- c) Utilícese dentro de las primeras 2 horas.
- d) Si la concentración de succinato sódico de metilprednisolona se excede a 500 mg/l.
- e) Si la concentración de succinato sódico de metilprednisolona es menor a 500 mg/l.
- f) Utilícese dentro de las primeras 6 horas.
- g) Debido a la presencia del conservador bisulfito de sodio en esta solución.
- h) Puntos de vista opuestos en la literatura.

Cuadro 5. Efectos potenciales de medicamentos sobre pruebas de laboratorio (adaptado de Paul (128)).

MEDICAMENTO	AUMENTA	DISMINUYE
Acetilpromazina	Glucosa, bilirrubina, fosfatasa alcalina.	Colinesterasa, glóbulos rojos, glóbulos blancos, plaquetas, hemoglobina, hematocrito.
Ampicilina	Fosfatasa alcalina, eosinófilos, TGO y TGP.	
Eritromicina	Fosfatasa alcalina, TGO y TGP.	Colesterol
Esteroides anabólicos	Calcio, fósforo, NUS, proteína total, bilirrubina total, TGO y TGP.	Glucosa, T ₄
Fenilbutazona	NUS, creatinina, glucosa, bilirrubina, TGO, TGP, sodio, cloro.	Glóbulos rojos, hemoglobina
Fenitofna	Orina rojo-café, glucosa, bilirrubina, fosfatasa alcalina.	
Furosemida	NUS, glucosa	Sodio, potasio, cloro.
Gentamicina	NUS, TGO, TGP.	
Glucocorticoides	Bilirrubina, glucosa, sodio, cloro.	Tiempo de coagulación, Tiempo de protrombina, glóbulos blancos, potasio.
Nitrofurantoína	Orina café, bilirrubina, eosinófilos.	
Penicilina	Fosfatasa alcalina, proteína, prueba de Coombs.	Glóbulos blancos, glóbulos rojos.
Sulfonamidas	Aminoácidos, bilirrubina, NUS, TGO, glóbulos blancos, tiempo de protrombina, cristales en orina, orina café, glucosa.	Yodo ligado a proteínas, glóbulos rojos.
Tetraciclinas	NUS, Tiempo de coagulación, glóbulos blancos, glucosa en orina, proteína en orina.	Calcio, potasio.
Tiabendazol	Cloro, glucosa, TGO.	Glóbulos blancos.
Xilacina	Glucosa, glucosa en orina, NUS.	Glóbulos rojos, hemoglobina, insulina sérica, hematocrito.