

FARMACOLOGÍA

UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS DURANTE
LA PREÑEZ Y LA LACTANCIA
DE LOS BOVINOS

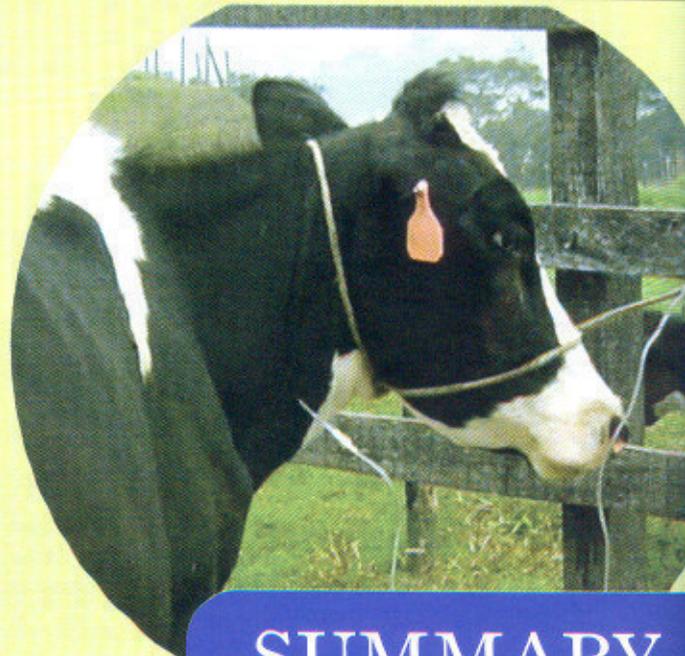
JUAN G. RESTREPO S.
Médico Veterinario
Especialista en Farmacología
Profesor Universidad de Antioquia
Correo electrónico: jugoresa@quimbaya.udea.edu.co

RESUMEN

La administración de medicamentos a los bovinos requiere de una buena capacitación profesional por parte del Médico Veterinario y de la precaución por parte del ganadero o cualquier persona que los tenga bajo su cuidado como los mayordomos. Además se debe tener en cuenta que estos animales o su producción (leche y derivados, carne y sus derivados), pasarán al consumo humano para asegurarse que no representen ningún riesgo para la salud pública.

En los bovinos productores de leche, adquiere especial importancia la administración de medicamentos durante la preñez, por las implicaciones que pueden tener estos fármacos en la vaca preñada, en el feto o en la formación de residuos que impliquen problemas de salud pública. También es importante la administración de estas sustancias durante la lactancia, ya que la madre los puede excretar en la leche y los neonatos o los terneros por tener un sistema metabolizador en desarrollo, pueden sufrir intoxicaciones o muchas reacciones adversas.

Por lo anterior, es importante que se conozcan las implicaciones que tiene la administración de los medicamentos durante la preñez o durante la lactancia de los bovinos.



SUMMARY

Drug administration in bovines requires good professional training for the Veterinary Doctor and the farmer or farmkeepers precaution. Another matter to take in account is the fact that these animals or their products (milk and its derivatives, and meat and meat derivatives) will be consumed by humans and should not become a risk to public health.

In milk producing bovines, drug administration during pregnancy acquires special importance due to drug implications on the pregnant cow or the fetos, or in waste product that will constitute a public health risk. Drug administration during the lactation period must be considered since the mother can excrete them in milk and newborns or calves, having a metabolic system in development, may suffer intoxications or adverse reactions to drugs.

Due to this, it's important to know the implications of drug administration during bovine pregnancy or lactation.

I. UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS DURANTE LA PREÑEZ DE LOS BOVINOS

La utilización de los fármacos durante la preñez de las vacas ha de tener en cuenta dos aspectos: a) el riesgo que entrañan para el feto los medicamentos administrados a la madre y b) las modificaciones producidas en la preñez que puedan alterar la respuesta de la madre a los fármacos.

A. RIESGO PARA EL FETO

Los riesgos que suponen para el feto los fármacos administrados a la madre bovina son de tres tipos: a) efectos teratogénos, que se producen principalmente en el primer trimestre de la preñez; b) efectos sobre el desarrollo, que pueden producirse durante todo el embarazo, y c) efectos secundarios sobre el feto y el neonato, que se producen en el tercer trimestre, en particular cerca al parto.

1. EFECTOS TERATOGENICOS

Inicialmente, por teratología (de teratos = monstruo) se entendía el estudio de “las morfologías congénitas observables a simple vista en el momento del nacimiento, inducidas por agentes exógenos durante la organogénesis”. La Organización Mundial de la Salud amplió luego esta definición a “los efectos adversos morfológicos, bioquímicos o de la conducta inducidos durante la vida fetal y detectados en el momento del parto o más tardíamente”. Se considera fetotóxico al agente que produce un daño fetal de cualquier tipo y teratogéno al que provoca efectos teratogénos, es decir, alteraciones del desarrollo estructurales o funcionales de origen presumiblemente prenatal. Mientras la mortalidad y la morbilidad perinatales de cualquier causa van disminuyendo, las debidas a malformaciones se mantienen, por lo que su importancia va en aumento.

El 20% de las malformaciones congénitas se atribuyen a factores genéticos, el 2 a 3% a infecciones; el 1 a 2% a factores maternos; el 2 a 3% a factores ambientales (incluyendo los fármacos); el 3 a 5% a aberraciones cromosómicas y el 65 a 70% a factores desconocidos. Es probable que la mayor parte de los efectos teratogénos sean de causa multifactorial, es decir, la suma de una predisposición genética, con frecuencia poligénica y de la influencia de factores ambientales entre los que se encuentran los fármacos.



1.1. Mecanismos de la acción teratogena

Hay pocos fármacos teratogénos para los que se ha demostrado una relación causa-efecto concluyente. En unos casos, la base genética de los bovinos puede ser responsable de la enfermedad para la que se administra el fármaco y de la susceptibilidad a sus efectos teratogénos; en otros, la propia enfermedad que requiere la administración del fármaco puede tener efectos teratogénos por alterar el estado de nutrición y los hábitos maternos, el crecimiento del útero o la placenta, o la circulación placentaria. En otros casos, es difícil separar la influencia del posible fármaco teratogeno de la de otros fármacos o factores ambientales presentes en el embarazo.

En la Tabla No. 1 se indican los fármacos para los que se ha descrito un riesgo embriotóxico, en unos pocos casos, hay una relación causa-efecto demostrada y un alto potencial teratogeno (antagonistas del ácido fólico como las hormonas sexuales y los retinoides); en algunos casos hay una relación causa-efecto, pero el potencial teratogeno es muy bajo (agentes alquilantes y warfarina); en otros es difícil demostrar una relación causa-efecto y el beneficio del tratamiento supera el riesgo (anticonvulsivantes); por último, en otros se ha sospechado un riesgo teratogeno que posteriormente no se demostró (benzodiazepinas y corticoides). Para la mayor parte de los fármacos habitualmente utilizados no hay estudios fiables sobre su potencial teratogeno en los bovinos.

Tabla 1. Fármacos embriotóxicos en el primer trimestre de la preñez de los bovinos

FÁRMACO	MOTIVO
Andrógenos	Virilización del feto hembra
Gestágenos	Virilización del feto hembra y feminización del feto macho
Dietilestilbestrol	Virilización del feto hembra y alteración de la espermogénesis en machos
Aminoglucósidos	Sordera y otras malformaciones
Tetraciclinas	Hendiduras en el paladar
Anfetaminas	Malformaciones cardíacas
Benzodiazepinas	Hendiduras faciales
Corticoides	Hendiduras en el paladar

Los mecanismos por los que los fármacos producen efectos teratógenos en los bovinos pueden ser, de origen genético, por alteración de aporte materno de factores esenciales para el desarrollo del embrión o por la acción de fármacos o sus metabolitos sobre los tejidos embrionarios:

Mutaciones. Las mutaciones en las células somáticas del feto, originan malformaciones en el individuo pero no en su descendencia; las mutaciones en las células germinales pueden pasar inadvertidas en el individuo pero se transmiten a sus descendientes.

Alteraciones cromosómicas. Los efectos de la separación de los cromosomas y las interferencias en las mitosis afectan la dotación cromosómica; la alteración de la replicación y de la transcripción de los ácidos nucleicos, como la que producen algunos citotóxicos, altera la síntesis de proteínas.

Carencia de precursores o sustratos. La disminución de la absorción materna de nutrientes esenciales para el crecimiento y desarrollo del feto o la disminución de su paso a través de la placenta también causan malformaciones.

Alteración de las membranas. Cambios en la composición o las características de las membranas modifican su permeabilidad y originan alteraciones osmóticas que producen además, alteraciones

morfológicas e isquemia en los tejidos fetales.

Inhibición enzimática. La mayor parte de los procesos celulares requieren una actividad enzimática que se paraliza si la síntesis de enzimas es insuficiente o éstas se hallan inhibidas.

1.2. Consecuencias de la acción teratógena
Los efectos teratógenos que los fármacos pueden producir en los bovinos son:

Infertilidad. La mutagénesis en las células germinales produce infertilidad y los efectos teratógenos graves en las fases precoces del desarrollo provocan la muerte del embrión, quedando enmascarados como infertilidad.

Muerte. Los abortos y la muerte prenatal, son producidos por la acción de fármacos sobre el feto, pero también por factores maternos. Los anticoagulantes orales, que pasan la placenta, producen hemorragias y muerte fetal, pero la heparina, que no atraviesa la placenta, también aumenta la mortalidad prenatal.

Alteración del crecimiento fetal. Puede deberse a efectos directos sobre el feto o a efectos sobre la circulación placentaria.

Malformaciones. Pueden ser morfológicas o bioquímicas.

Efectos diferidos. Incluyen alteraciones genéticas, efectos sobre la conducta y sobre la conducta reproductiva.

1.3. Factores que influyen en la acción teratogena

En los bovinos, la frecuencia de malformaciones congénitas y sus manifestaciones dependen de los siguientes factores:

a) Naturaleza del agente. En general, no hay relación entre la estructura química del fármaco o actividad farmacológica y la aparición de efectos teratogénos, con la excepción de los antineoplásicos (que afectan selectivamente a las células en rápido crecimiento) y las hormonas sexuales (que afectan a la diferenciación sexual del feto). Por ello, es difícil prever si un nuevo fármaco será o no teratogeno. De hecho, fármacos con estructura química o efectos farmacológicos similares tienen diferente potencial teratogeno, como sucede con las sulfonilureas, de las cuales la carbutamida es la única con efectos teratogénos en animales.

b) Intensidad del estímulo. Los efectos teratogénos dependen de la intensidad y la duración del estímulo. La curva dosis-efectos teratogénos, es similar a las de los efectos terapéuticos, tóxicos o letales. La concentración del fármaco que se alcanza en los tejidos fetales depende de factores relacionados con la madre, la placenta y el feto. El paso del fármaco de la madre al feto a través de la placenta depende de las características fisicoquímicas del fármaco, el flujo sanguíneo placentario, el grosor y la superficie de las membranas que separan la circulación materna y fetal.

El pH sanguíneo y fetal es aproximadamente 0,1 más ácido que el materno, por lo que en el feto se concentran los fármacos básicos. El flujo placentario no es alto por lo que tarda cierto tiempo en establecerse el equilibrio materno-fetal; se afecta por factores que alteran la presión arterial de la madre o la circulación placentaria. El grosor de las membranas que separan ambas circulaciones disminuye al avanzar la preñez, facilitando el paso de los fármacos. Aunque hay notables diferencias en la proporción y la rapidez con que un fármaco pasa de la madre al feto, la mayor parte de los administrados crónicamente llegan en una cierta proporción al feto, por lo que ningún fármaco puede considerarse inocuo. La placenta tiene actividad metabólica que puede proteger al feto degradando los fármacos a productos inactivos o puede producir metabolitos tóxicos, teratogénos, mutágenos o carcinógenos.

Finalmente, la concentración que alcanza el fármaco en los tejidos fetales depende de las características farmacocinéticas del feto. La inmadurez renal y hepática del feto es compensada por la placenta, que deja pasar los fármacos en ambas direcciones, sirviendo de órgano de excreción y evitando la acumulación de fármacos en el feto; sin embargo, pueden acomodarse los metabolitos polares formados en el feto. A los metabolitos tóxicos, como los epóxidos, se atribuye la teratogénesis de la carbamazepina.

La formación de metabolitos tóxicos podría ser mayor en fármacos que tienen una cinética dosis-dependiente. La administración de fármacos inductores también facilitaría la formación de metabolitos tóxicos.

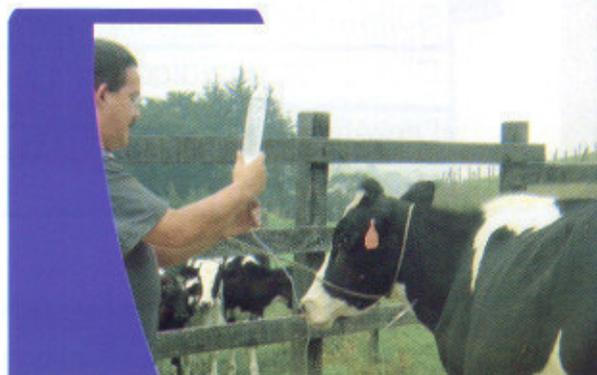
Por otra parte, la menor unión a las proteínas plasmáticas fetales y el mayor acceso a determinados tejidos como el Sistema Nervioso Central (SNC) determinan que puedan alcanzarse concentraciones más altas que en la madre.

c) Fase del desarrollo. Las consecuencias de los efectos teratógenos de los fármacos dependen de la fase de desarrollo en la que actúen sobre el feto. La acción teratógena de los fármacos es, en general, inespecífica y afecta a los órganos que se encuentran en desarrollo en el momento en que actúen. Algunos fármacos afectan específicamente a determinados órganos y tejidos (las tetraciclinas a los oídos, las quinolonas a las articulaciones).

d) Susceptibilidad genética. Hay diferencias cualitativas y cuantitativas en la susceptibilidad de diferentes especies a la acción teratógena de los fármacos. Por ejemplo, la talidomida es teratógena en el conejo pero no en la rata. Estas diferencias dificultan la extrapolación de datos y obligan a realizar los estudios de teratogenicidad, al menos, en dos especies animales. Si un fármaco no ha producido toxicidad en la rata ni el conejo es poco probable que la produzca toxicidad en otras especies como los bovinos o el hombre.

Las diferencias de susceptibilidad a los efectos teratógenos de los fármacos en las especies e individuos de una especie, dependen de factores farmacocinéticos que producen diferencias de concentraciones del agente teratógeno en los tejidos fetales, pero también de diferencias en la susceptibilidad genética, habitualmente poligénica. Es posible que el agente teratógeno no se forme o no alcance concentraciones suficientes en la madre, que no pase en cantidad suficiente a través de la placenta, que sea degradado por el feto, que su acción sea insuficiente o sea reparada por el embrión o que no se den los factores permisivos, genéticos ambientales necesarios para que se manifieste su acción.

e) Características fisiológicas y patológicas de la madre. Entre las fisiológicas, destacan la edad (hembras demasiado jóvenes o de edad avanzada) y el estado nutricional, que condiciona el aporte de elementos orgánicos e inorgánicos del embrión. Las deficiencias generales reducen el crecimiento y aumenta la frecuencia de prematuridad y muerte fetal. Los procesos patológicos que influyen en la teratogenicidad de los fármacos pueden ser sistémicos (hipertensión y toxemia) o afectar al útero o la placenta.



2. EFECTOS SECUNDARIOS EN EL FETO Y EN EL NEONATO

Los fármacos, además de producir malformaciones congénitas, pueden provocar reacciones adversas similares a las de los bovinos adultos, que se manifestarán antes del parto o después de éste. Por otra parte, los efectos de los fármacos sobre la madre pueden repercutir sobre el feto. En la Tabla No. 2 se resumen los fármacos que pueden producir efectos secundarios en el feto o el neonato y que, por lo tanto, deben evitarse o utilizarse con precaución cuando se administran en el tercer trimestre del embarazo y, especialmente, antes del parto.

Tabla 2. Fármacos que producen efectos secundarios en el feto o el neonato en el primer trimestre de la preñez de los bovinos

Deben evitarse :

FÁRMACO	MOTIVO
AINES	Alteraciones de la coagulación, inhibición del parto
Sulfonilureas	Hipoglicemia prolongada
Aminoglucósidos	Ototoxicidad
Tetraciclinas	Hipoplasia dentaria y alteraciones óseas

Deben utilizarse con precaución :

Anestésicos generales	Depresión fetal
Anestésicos locales	Bradicardia fetal, hipotensión materna
Opiáceos	Depresión fetal
Sulfato de magnesio	Debilidad neuromuscular, somnolencia
Diuréticos tiazídicos	Alteraciones electrolíticas, trombocitopenia
Diuréticos de asa	Alteraciones electrolíticas y metabólicas
Corticoides (AIEs)	Insuficiencia suprarrenal e hipotalámica

B. INFLUENCIA DE LA PREÑEZ SOBRE LA ACCIÓN DE LOS FÁRMACOS

Durante la preñez de los bovinos se producen cambios fisiológicos que pueden alterar la respuesta de los fármacos; sin embargo, su influencia sobre las características farmacocinéticas o farmacodinámicas de los fármacos no es bien conocida, ya que se excluye a las embarazadas de los ensayos clínicos para evitar riesgo al feto. Se ha observado una disminución de los niveles séricos de numerosos fármacos Tabla No. 3, especialmente en el tercer trimestre debido a que: a) es frecuente que a la embarazada no se le administre correctamente la medicación, por temor a causarle malformaciones congénitas, y b) la excreción renal y hepática suele estar aumentada, lo que puede disminuir los niveles en sangre de algunos medicamentos.

Tabla 3. Influencia de la preñez bovina sobre las características farmacocinéticas de algunos fármacos

FÁRMACO	Concentración sanguínea	Volumen de distribución	Excreción	Semivida
Ampicilina	Disminuye	Nada	Aumenta	Nada
Cefuroxima	Disminuye	Nada	Aumenta	Disminuye
Cefalotina	Nada	Aumenta	Nada	Aumenta
Amikacina	Disminuye	Nada	Nada	Disminuye
Gentamicina	Disminuye	Aumenta	Nada	Nada
Furosemida	Disminuye	Aumenta	Aumenta	Nada
Betametasona	Nada	Aumenta	Aumenta	Nada



1. CAMBIOS FARMACOCINÉTICOS

En los bovinos se producen de forma gradual, se acentúan en el tercer trimestre del embarazo y vuelven a los valores basales unas semanas después del parto.

Utilización de Medicamentos durante la Preñez y la Lactancia de los Bovinos

1.1. Absorción

Durante el embarazo se observa una disminución del 40% en la secreción ácida y un aumento en la secreción de moco (que elevan el pH gástrico), un alargamiento del 30 al 50% en el vaciado gástrico y en el tránsito intestinal (atribuido al aumento de progesterona) y un aumento del flujo sanguíneo intestinal por el aumento del gasto cardíaco (aunque puede estar disminuido por estasis venoso). Sin embargo, no se han descrito alteraciones clínicamente relevantes de la absorción de los fármacos por vía oral.

La acción de los fármacos inhalatorios como los anestésicos, está aumentada por el incremento del volumen corriente, del volumen mínimo y del flujo sanguíneo pulmonar en un 30%. La absorción intramuscular está aumentada por vasodilatación y aumento del gasto cardíaco, pero en el tercer trimestre del embarazo puede esta reducida en los miembros posteriores por éstasis.

1.2. Distribución

En el último trimestre de la preñez de los bovinos aumenta la volemia en un 50%, el gasto cardíaco en un 30% y el flujo sanguíneo renal, pulmonar y uterino pero no el hepático. El agua total aumenta unos 8 litros, de los que el 60% corresponde al feto, la placenta y el útero; el 40% restante corresponde a tejidos maternos.

La unión a las proteínas plasmáticas disminuye debido a la reducción progresiva de la albúmina en 10 g/l, a la disminución de la Alfa₁-glicoproteína y al aumento de inhibidores endógenos como los ácidos grasos. Todos los factores tienden a reducir los niveles séricos totales, pero la concentración de fármaco libre puede ser similar, por lo que es conveniente monitorearla.

1.3. Excreción

El flujo sanguíneo renal y la filtración glomerular aumentan en 50% al final del primer trimestre pero pueden normalizarse en el tercero; el aumento de la filtración glomerular se acompaña de un incremento de la excreción de los fármacos que se eliminan por el riñón como penicilinas, cefalosporinas y aminoglucósidos. Los estrógenos pueden producir colestasis que, unida a cierta retención urinaria, reduce la eliminación biliar de los antibióticos betalactámicos.

1.4 Metabolismo

Aumenta progresivamente el metabolismo de los fármacos que dependen de la capacidad metabólica hepática, lo que se ha atribuido a la acción inductora de la progesterona (máxima al final del tercer trimestre); por el contrario, no varía el flujo sanguíneo hepático.

En general, tanto el incumplimiento como el aumento de volumen de distribución y de excreción tienden a reducir los niveles séricos, lo que puede ser causa de ineficacia de muchos medicamentos y requieren mayores dosis (antibióticos por ejemplo); el aumento de volumen de distribución de otros medicamentos requiere una mayor dosis de choque, mientras el aumento de la excreción precisa una mayor dosis de mantenimiento.

En las infecciones urinarias no se requiere un aumento de las dosis, es importante tener en cuenta que estos cambios, máximos al final del embarazo, revierten con rapidez después del parto y que, si se ha aumentado la dosis al final del embarazo, ésta debe reducirse tras el parto para evitar su toxicidad.

2. CAMBIOS FARMACODINÁMICOS

Durante el embarazo hay mayor sensibilidad a la acción hepatotóxica de las tetraciclinas y la eritromicina.

C. CRITERIOS PARA LA UTILIZACIÓN DE LOS FÁRMACOS DURANTE LA PREÑEZ

1. VALORACIÓN DEL RIESGO

En los casos de consulta sobre los riesgos potenciales de un tratamiento a un bovino preñado, deben valorarse: El diagnóstico, la necesidad de tratamiento y el riesgo del tratamiento farmacológico en relación con los efectos teratógenos y otras reacciones adversas.



Atendiendo a los efectos teratogénos descritos en animales de experimentación y a los efectos fetotóxicos descritos en otros animales, los fármacos pueden clasificarse en cinco clases:

Clase A. Estudios controlados que no han demostrado riesgo en el primer ni en el tercer trimestre. Por consiguiente, deben utilizarse cuando sean necesarios.

Clase B. Estudios en animales indican que no hay riesgo, pero no se dispone de estudios controlados; o bien los estudios en animales indican riesgo pero estudios controlados indican que no hay riesgo en el primero ni en el tercer trimestre. Por lo tanto, se utilizan cuando sean necesarios.

Clase C. Estudios en animales indican riesgo, o no hay estudios controlados en otros animales. Sólo deben utilizarse si

el beneficio supera el riesgo.

Clase D. Hay un riesgo para el feto, pero el beneficio de su utilización en la hembra preñada compensa el riesgo (enfermedades graves en las que no hay otro tratamiento eficaz). Sólo deben utilizarse si el beneficio supera el riesgo.

Clase X. Estudios en animales, demuestran un riesgo inaceptable para el feto o bien el riesgo para el feto es mayor que el beneficio de su utilización en la preñada o hay otros tratamientos igualmente eficaces y más seguros. No deben utilizarse en hembras preñadas ni en las que puedan estarlo.

Infortunadamente, para la mayor parte de los fármacos no hay datos suficientes para valorar su potencial teratogénico. De 580 fármacos de uso habitual, sólo el 6%, en su mayor parte vitaminas, se consideran A, el 22% B, el 46% C, el 22% D y el 4% X.

2. VIGILANCIA E IDENTIFICACIÓN DE LOS EFECTOS TERATÓGENOS

La identificación y el control de los efectos teratogénos de los fármacos requieren la recogida de los datos necesarios para establecer una relación casual: a) antecedentes de malformaciones en la raza, tipo de explotación; b) los medicamentos administrados durante la preñez, prescritos o no, y el momento en que se administraron, y c) las incidencias de las preñeces anteriores (abortos, partos prematuros, muerte perinatal, malformaciones). Deben calcularse con mayor precisión la fecha de monta o inseminación para estimar si los fármacos se administraron en el período de organogénesis. Si el fármaco es teratogénico, debe examinarse al neonato y notificar con detalle cualquier malformación.

3. PAUTAS GENERALES DE UTILIZACIÓN DE LOS FÁRMACOS DURANTE LA PREÑEZ

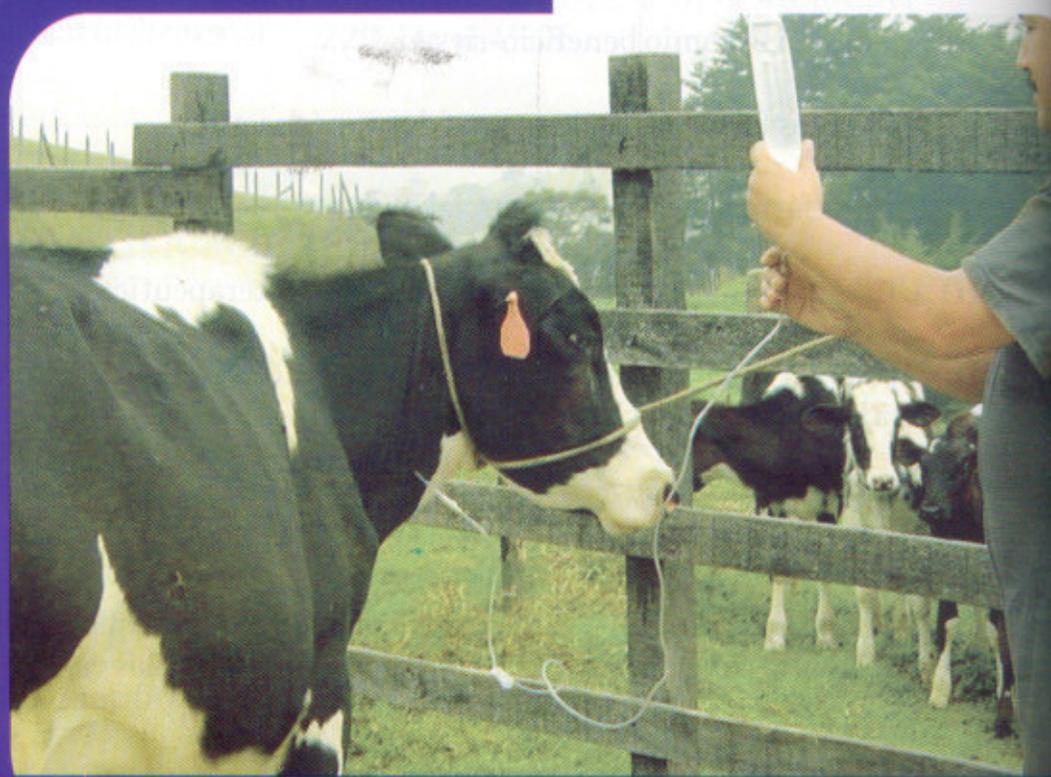
Hay dos aspectos básicos a tener en cuenta: a) el mayor riesgo de embriotoxicidad se produce antes de que el encargado advierta que la hembra esta preñada, por lo que son importantes las medidas educativas y preventivas, y b) el miedo infundado o "supersticioso" a la acción teratogena de los fármacos, no debe impedir el tratamiento adecuado de la hembra preñada, por lo que debe valorarse individualmente el beneficio del tratamiento frente a sus riesgos. Las normas básicas para la utilización de los fármacos durante la preñez de las hembras bovinas son:

- A) Considerar la posibilidad de preñez en toda hembra en edad fértil a la que se administra un tratamiento.
- B) Prescribir medicamentos sólo si son necesarios.
- C) Luchar contra la prescripción NO realizada por Médicos Veterinarios y contra los malos hábitos de administración de medicamentos.
- D) No considerar inocuo ningún fármaco.
- E) Valorar el binomio beneficio-riesgo.
- F) Elegir los fármacos mejor conocidos y más seguros.
- G) Evitar fármacos recién comercializados.
- H) Utilizar las mejores dosis eficaces o las dosis terapéuticas.
- I) Tener en cuenta los cambios farmacocinéticos que se producen durante el embarazo y su desaparición después del parto.
- J) Tener en cuenta que las condiciones farmacocinéticas y farmacodinámicas del feto no tienen que ser iguales a las de la madre.

En la Tabla 4 se indican los fármacos de elección, los que se deben utilizar con precaución y los que hay que evitar durante la preñez de las vacas.

Tabla 4. Elección de fármacos durante la preñez en los bovinos

Puede usarse	Debe evitarse	Debe valorarse
Vitaminas	Barbitúricos	Corticoides (AIEs)
Paracetamol	Diuréticos	Antihistamínicos
Ibuprofeno	Amoniglucósidos	Lidocaína
Diclofenaco	Tetraciclinas	Lincosanidos
Sales de Al - Mg	Quinolonas	Cefuroxima
Betalactámicos	Sulfamidas	Anfotericina B
Eritromicina	Cloranfenicol	Ketoconazol
Ampicilina	Florfenicol	Miconazol
Amoxicilina	Metronidazol	
Cefalexina	Griseofulvina	
Ceftriaxona	Mebendazol	



Utilización de Medicamentos durante la Preñez y la Lactancia de los Bovinos

II. UTILIZACIÓN DE FARMACOS DURANTE LA LACTANCIA DE LOS BOVINOS

A. FACTORES QUE INFLUYEN EN LA TOXICIDAD DE LOS FÁRMACOS ADMINISTRADOS DURANTE LA LACTANCIA DE LAS VACAS

Un alto porcentaje de las vacas dan de mamar a sus terneros en los primeros días o meses de vida, esta lactancia natural aporta un beneficio efectivo, nutritivo e inmunitario. La mayor parte de los fármacos administrados a la madre pueden pasar, en mayor o menor proporción, a la leche y, a través de ella, al lactante. Los riesgos para el ternero pueden ser:

- a) efectos tóxicos de tipo dosis-dependiente.
- b) efectos idiosincrásicos no relacionados con la dosis.
- c) efectos desconocidos derivados del contacto prolongado con fármacos de uso no habitual en el neonato.

1. EFECTOS TÓXICOS DOSIS-DEPENDIENTES

Los efectos tóxicos de tipo dosis-dependiente dependen de la concentración del fármaco que se alcance en los tejidos del lactante y de la toxicidad del fármaco. La concentración que alcanzan los medicamentos en el neonato a través de la lactancia depende de cuatro factores:

- a) La concentración que se alcance en la madre.
- b) El paso a la leche.
- c) El acceso al lactante.
- d) La capacidad del ternero de eliminar el fármaco.
- e) La toxicidad del fármaco.

a) *Concentración materna.*

La concentración en la vaca depende del conjunto de factores explicados anteriormente, el paso del fármaco al neonato puede reducirse si la lactancia se produce inmediatamente antes de administrar el fármaco. Recuérdese que hay fármacos cuyos niveles disminuyen durante la preñez, por lo que es posible que se haya aumentado la dosis; si estas dosis no se reducen durante el parto pueden haber concentraciones maternas excesivas.

b) Paso de la leche

El paso del fármaco a la leche se produce principalmente por difusión pasiva, siendo ésta mayor cuanto mayor sea su liposolubilidad y menor su grado de ionización y unión a proteínas plasmáticas. Como la leche es ligeramente más ácida que el plasma, los fármacos ácidos tendrán concentraciones menores, los neutros similares y los básicos más altas en la leche que en el plasma. La concentración en la leche depende también de la unión del fármaco a las proteínas y los lípidos de la leche, la concentración total de proteínas y la concentración de albúmina es más baja, por lo que los fármacos que se unen de forma importante a esta proteína alcanzarán concentraciones más bajas en la leche que en el plasma. Por el contrario, la concentración de proteínas específicas de la leche (caseína, lactoalbúmina y lactoglobulina) es particularmente alta en el calostro de los primeros días, disminuyendo rápidamente, por lo que los fármacos que se unen a estas proteínas alcanzarán concentraciones más altas en ese período.

Los lípidos de la leche son mínimos en el calostro y aumentan durante el primer mes, acompañándose de un aumento de la concentración en la leche de fármacos liposolubles. Algunos fármacos, pasan a la leche mediante transporte activo alcanzando concentraciones más altas de las que cabría esperar de su liposolubilidad, unión a proteínas o grado de ionización.

c) Acceso al lactante.

La cantidad de fármaco que accede al neonato depende del volumen de leche que se segrega y que se ingiere y de la biodisponibilidad del fármaco por vía oral en el lactante. La secreción de leche es inhibida por factores que reducen la secreción de la prolactina (dienoestrol, estradiol, estilbestrol, estrógenos, gestágenos y tiazidas) y de oxitocina (falta de vigor en la succión). Por el contrario, las fenotiazinas y las anfetaminas pueden aumentar la secreción de la leche. La ingesta habitual de leche puede estar reducida por fármacos que producen debilidad o sopor en el lactante.

D) Capacidad del ternero de eliminar el fármaco.

La mayoría de los fármacos alcanzan concentraciones en la leche notablemente inferiores a las plasmáticas y el porcentaje de la dosis materna que recibe el neonato suele ser inferior al 2%. No obstante, la inmadurez del recién nacido en sus primeras semanas de vida determina que la excreción renal o metabólica de los fármacos esté muy reducida, por lo que puede producirse una acumulación mayor en una la madre y alcanzar niveles tóxicos. La acumulación es mayor en los neonatos prematuros o con enfermedad renal o cardíaca; la deshidratación produce altas concentraciones séricas de los medicamentos hidrosolubles y la acidosis facilita el acceso al SNC (Sistema Nervioso Central) de los barbitúricos. Por el contrario, el riesgo

de acumulación es tanto menor cuanto mayor es la edad del lactante.

e) Toxicidad del fármaco.

Por último, hay que tener en cuenta la toxicidad del fármaco, ya que cuando su índice terapéutico es pequeño, como sucede en los citostáticos, bastan concentraciones relativamente bajas para provocar toxicidad.

2. EFECTOS IDIOSINCRÁTICOS Y DESCONOCIDOS

Los fármacos que llegan a los terneros a través de la leche pueden provocar reacciones de tipo idiosincrático (propias de cada individuo) que no requieren altas concentraciones, por ejemplo, reacciones de hipersensibilidad a las penicilinas. Los estudios sobre toxicidad de los fármacos que llegan al lactante a través de la leche son muy escasos y falta información sobre la gran mayoría de los fármacos.

Debe tenerse una esencial precaución en la utilización prolongada de hormonas, antiinflamatorios esteroideos (AIEs) o fármacos inductores del metabolismo que se sospeche que afecten el crecimiento o el desarrollo psicomotor del ternero.

B. UTILIZACIÓN DE LOS FÁRMACOS DURANTE LA LACTANCIA DE LOS TERNEROS

1. CRITERIOS GENERALES

Una regla extrema sería que a las vacas no se les administre medicamentos durante la lactancia, sin embargo, a las hembras que necesitan tratamiento no se les debe impedir la lactancia natural si el riesgo para el ternero es poco; por ello debe evaluarse en cada caso el beneficio del tratamiento para la madre, el riesgo del tratamiento y el beneficio de la lactancia para el ternero.

Deben evitarse los fármacos innecesarios, con riesgo conocido o los fármacos sobre los que no hay información, hay que evitar también la medicación no prescrita por Médicos Veterinarios. Cuando la medicación de la madre es necesaria pueden plantearse tres situaciones:

a) Pacientes tratadas crónicamente con una medicación eficaz, que van a iniciar la lactancia. Debe plantearse si hay otra medicación de igual eficacia pero con menor riesgo para el ternero y, si no es así, valorar si el riesgo es menor que el beneficio de la lactancia.

(B) Pacientes en las que se va a iniciar un tratamiento durante la lactancia. A igual de eficacia debe elegirse el tratamiento más seguro para el ternero.

Si no lo hay y es un tratamiento de corta duración, debe plantearse la interrupción de la lactancia durante este período y si es de larga duración, interrumpir la lactancia.

c) Aparición de un cuadro de toxicidad en el lactante atribuible a la medicación administrada a la madre. Debe plantearse si hay otra medicación igualmente eficaz con menor riesgo para el ternero y si no lo hay, interrumpir la lactancia.

2. VALORACIÓN DEL RIESGO

Pueden considerarse seguros y por tanto compatibles con la lactancia, los fármacos que se administran a la madre por vía tópica u oral y no se absorben, los fármacos que no pasan a la leche o pasan en cantidades mínimas (cefalosporinas), los que no se absorben por vía oral en el lactante (aminoglucósidos) y los que son ampliamente utilizados durante la lactancia, no han originado reacciones adversas, a pesar de alcanzar concentraciones detectables en el ternero (ácido fólico, antihistamínicos en tratamientos cortos, penicilinas, vitaminas A o D a dosis bajas o vitamina C).

Deben utilizarse con *precaución*, es decir, valorando si las ventajas de la lactancia compensan los riesgos para el ternero, los fármacos para los que no hay suficiente información (más de 50% de los fármacos) o los que alcanzan altas concentraciones aunque no se hayan descrito efectos adversos.

Finalmente, están *contraindicados* - es decir, deben suspenderse la medicación o la lactancia - los fármacos para los que se han descrito efectos secundarios en el lactante, aquellos cuyo uso en el neonato está contraindicado o que no se utilizan habitualmente en el lactante, los que pueden provocar anemia hemolítica cuando hay déficit de Glucosa-6-Fosfato Deshidrogenasa y los que inhiben la secreción de leche. En la **Tabla No. 5** se indican los fármacos que han producido efectos en el ternero durante la lactancia o los que tienen un riesgo potencial alto y en la **Tabla No. 6** se resumen los fármacos que se pueden utilizar sin riesgo durante la lactancia, aquellos en los que deben valorarse si el beneficio de la lactancia compensa el riesgo y los que hay que evitar.

Tabla 5. Fármacos que deben evitarse durante la lactancia de los terneros

Ampicilina - Laxantes – Metronidazol	Diarrea
Atropina	Riesgos de intoxicación
Cloranfenicol	Riesgo de hepatotoxicidad
Tetraciclinas – Hormonas	Alteraciones del crecimiento óseo
AIES	Alteraciones musculares y óseas
Vitamina D	Riesgo de hipercalcemia

Tabla 6. Utilización de fármacos durante la lactancia de los terneros

Puede usarse	Debe evitarse	Debe valorarse
Vitaminas	Atropina	Furosemida
Lidocaína	Barbitúricos	Ranitidina
Prednisolona	Cloranfenicol	Tiazidas
Penicilinas	Tetraciclinas	Aminoglucósidos
Sales de Al - Mg	Quinolonas	Quinolonas
Cefalosporinas	Sulfamidas	Metronidazol
Eritromicina	Fenilbutazona	
Trimetoprim	Florfenicol	
Ibuprofeno	Griseofulvina	
Diclofenaco	Mebendazol	
Sulfato ferroso		

ADAMS, H. Richard. Veterinary pharmacology and therapeutics. 8. ed. New York: Iowa State University, 2001.

BOOTH, N. y McDONALD, L. Farmacología y Terapéutica Veterinaria. Zaragoza: Acribia. 1987. 2 v.

BOTANA, L., LANDONI, F. y MARTIN-JIMENEZ. Farmacología y Terapéutica Veterinaria. Madrid: MacGraw-Hill Interamericana. 2003, 734 p.

CCIS. Computerised Clinical Information Systems. MICROMEDEX, INC. Drugdex. Grug information. 2003.

FUENTES, V. Farmacología y Terapéuticas Veterinarias. 2 ed. México: Interamericana, 1992. 669 p.

HARDMAN, JG. et al. The Pharmacological basis of therapeutics. 10 ed. New York: MacGraw-Hill, Interamericana. 2003, 1905 p.

KATZUNG, BERTRAM G. Farmacología básica y clínica: 8. ed. México: Manual Moderno, 2002. 1346 p.

MINISTERIO DE SALUD. Normas farmacológicas. Bogotá: INVIMA, 2002.

SUMANO, H. Farmacología clínica en bovinos. México: Trillas, 1996.

SUMANO, H. y OCAMPO, L. Farmacología Veterinaria. México: McGraw-Hill, 1988. 633 p.

TAPIA, R. Riesgos por el uso de agroquímicos y medicamentos en la producción de alimentos. En: Anales de la Universidad de Chile. No. 11 (Dic. 2000) ; p. 215-225.

VELASCO, A. et al. Farmacología de Velásquez. 16 ed. New York: Interamericana. 1992. 1242 p.