

58 lejau,



Universidad Nacional Autónoma de México
FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

EVALUACION DE LORAZEPAM (ativan)
INYECTABLE EN BOVINOS

T E S I S

Que para obtener el título de
MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA
P r e s e n t a

VALENTIN EFREN ESPINOSA ORTIZ

ASESOR:
M. V. Z. VICTOR O. FUENTES

MEXICO, D. F.

1981



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 esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

R E S U M E N

Se estudio la capacidad tranquilizante del-Lorazepam en 40 bovinos clinicamente sanos divididos al azar en cuatro grupos:

En el primer grupo se aplicó:	0.05 mg/kg de Lorazepam
En el segundo grupo:	0.1 mg/kg de Lorazepam
En el tercer grupo :	0.2 mg/kg de Lorazepam
En el cuarto grupo :	0.4 mg/kg de Lorazepam

No se hizo evidente el efecto tranquilizante, ya en la primera dosis se notó ligero aumento de la frecuencia respiratoria y ptialismo muy moderado.

Conforme se fue aumentando la dosis se fueron incrementando los siguientes signos:

Ptialismo, decaimiento general, Hiperacusia, cabeza en posición de flexión lateral, recumbencia ventral, párpados semicerrados, en ocasiones búsqueda de un punto de apoyo, incoordinación del tren posterior y un notable aumento de la frecuencia respiratoria.

En todas las dosis utilizadas la sensibilidad de los animales fué poco alterada.

I N T R O D U C C I O N

Una de las principales responsabilidades del Médico Veterinario Zootecnista es la de evitar el dolor y el sufrimiento innecesario de los animales que cura o maneja.

El advenimiento de nuevos medicamentos obliga a una investigación continua para que las posologías obtenidas en los laboratorios de investigación se adapten a la práctica diaria.

Los medicamentos tranquilizantes y ansiolíticos son una de las principales armas que se tienen a la mano para el manejo de los animales domésticos en casos de transporte o terapéuticas Médico-quirúrgicas.

El objetivo del presente trabajo fue el estudiar el efecto del Lorazepam inyectable en el comportamiento del bovino clínicamente sano, dado que la información obtenida, tanto en animales de laboratorio como en humanos, indican la posibilidad de su uso como tranquilizante en bovinos por sus propiedades.

Anticonvulsivas y miorelajadoras	(1,7,8)
Psicóticas, ansiolíticas	(6,12,13,18,20)
Hipnóticas, sedantes, amnésicas	(2,10,14,16,17)

MATERIAL Y METODO

Como material biológico se utilizaron 40 bovinos de establo, raza Holstein lechera de un peso variable entre 150 y 450 Kg. de peso corporal.

GRUPO	VIA	SEXO	EDAD	PESO APROX.
1	a) IV	Hembra	2.5 años	300 Kg.
1	b) IV	Hembra	3 años	325 Kg.
1	c) IV	Hembra	3 años	350 Kg.
1	d) IV	Hembra	3.5 años	350 Kg.
1	e) IV	Hembra	1.5 años	200 Kg.
1	a) IM	Hembra	1.5 años	200 Kg.
1	b) IM	Hembra	2.5 años	300 Kg.
1	c) IM	Hembra	3 años	330 Kg.
1	d) IM	Hembra	3.5 años	350 Kg.
1	e) IM	Hembra	4 años	400 Kg.
2	a) IV	Hembra	2 años	270 Kg.
2	b) IV	Hembra	3 años	300 Kg.
2	c) IV	Hembra	3.5 años	330 Kg.
2	d) IV	Hembra	3.5 años	350 Kg.
2	e) IV	Hembra	4 años	400 Kg.
2	a) IM	Macho	1.5 años	200 Kg.
2	b) IM	Macho	1.5 años	200 Kg.
2	c) IM	Hembra	2 años	275 Kg.
2	d) IM	Hembra	3 años	330 Kg.
2	e) IM	Hembra	3 años	350 Kg.
3	a) IV	Hembra	1.5 años	250 Kg.
3	b) IV	Hembra	2.5 años	300 Kg.
3	c) IV	Hembra	1.5 años	300 Kg.
3	d) IV	Hembra	2.5 años	300 Kg.

3	e) IV	Macho	3 años	350 Kg.
3	a) IM	Macho	1 año	150 Kg.
3	b) IM	Hembra	1.5 años	200 Kg.
3	c) IM	Hembra	1.5 años	250 Kg.
3	d) IM	Hembra	2 años	250 Kg.
3	e) IM	Hembra	2 años	250 Kg.
4	a) IV	Hembra	2 años	230 Kg.
4	b) IV	Hembra	2.5 años	300 Kg.
4	c) IV	Hembra	2.5 años	300 Kg.
4	d) IV	Hembra	3 años	320 Kg.
4	e) IV	Hembra	4.5 años	380 Kg.
4	a) IM	Hembra	3 años	300 Kg.
4	b) IM	Hembra	3 años	300 Kg.
4	c) IM	Macho	3 años	320 Kg.
4	d) IM	Hembra	3 años	330 Kg.
4	e) IM	Hembra	4.5 años	450 Kg.

Casi todas la hembras se encontraban en periodo de lactación o en etapa de gestación, no mayor a 5 meses.

El medicamento Lorazepam se administró por la vía intravenosa e intramuscular usándose las siguientes dosis:

- 1.- 10 animales con 0.05 mg/kg igual a 0.5 ml/40 kg de peso (5 administrada por vía intravenosa y 5 intramuscular).
- 2.- 10 animales con 0.1 mg/kg igual a 1 ml/40 kg de peso (5 administrada por vía intravenosa y 5 intramuscular).
- 3.- 10 animales con 0.2 mg/kg igual a 2 ml/40 kg de peso (5 administrada por vía intravenosa y 5 intramuscular).

4.- 10 animales con 0.4 mg/kg igual a 4 ml/40 kg de -
peso (5 administrada por vía intravenosa y 5 intra-
muscular).

Los animales fueron objeto de una serie de -
observaciones antes y después de la aplicación de Lora-
zepam; los parámetros observados fueron los siguientes:

- a) Presentación o no de sensibilidad
- b) Frecuencia cardíaca
- c) Frecuencia respiratoria
- d) Pulso
- e) Presentación o no de inconciencia o
ataxia
- f) Grado de relajación muscular
- g) Tiempo de recuperación

Las constantes fisiológicas se observaron 15 -
minutos antes de la administración del medicamento; en -
tres ocasiones con intervalos de 5 minutos, y después de
la aplicación del Lorazepam se anotaron cada 5 minutos -
por espacio de una hora y cada 10 minutos por media hora -
más.

La presencia de la sensibilidad se determinó
por medio de un ligero estímulo físico de las diferentes
partes del cuerpo, utilizándose para ello una aguja, y -
observando si existía respuesta del animal a este estímu-
lo.

RESULTADOS

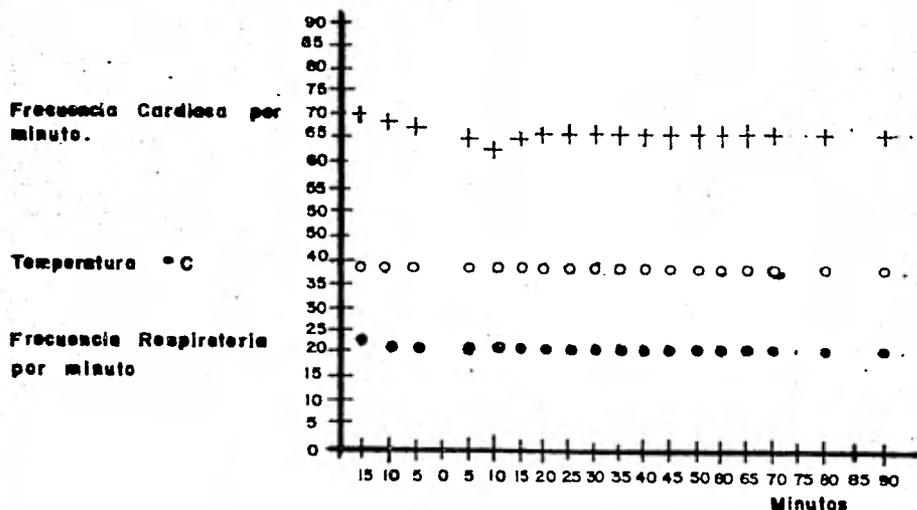
Cuando a los animales se les aplicó la primera dosis por vía endovenosa, los cambios que se notaron fueron los siguientes:

Se observó un ligero decaimiento general a los 10 minutos después de la inyección en todos los animales; los animales b,c,d,e presentaron ptialismo, es interesante hacer notar que se observó un estado de hiperacusia en el animal c. En cuanto a las constantes fisiológicas solo observamos un ligero aumento de la frecuencia respiratoria en el bovino d. cuadro No. 1

CUADRO I

Efecto de la administración de Lorazepam Inyectable (IV) en dosis de 0.05 mg/kg en el bovino (n = 8)

CONSTANTES FISIOLÓGICAS

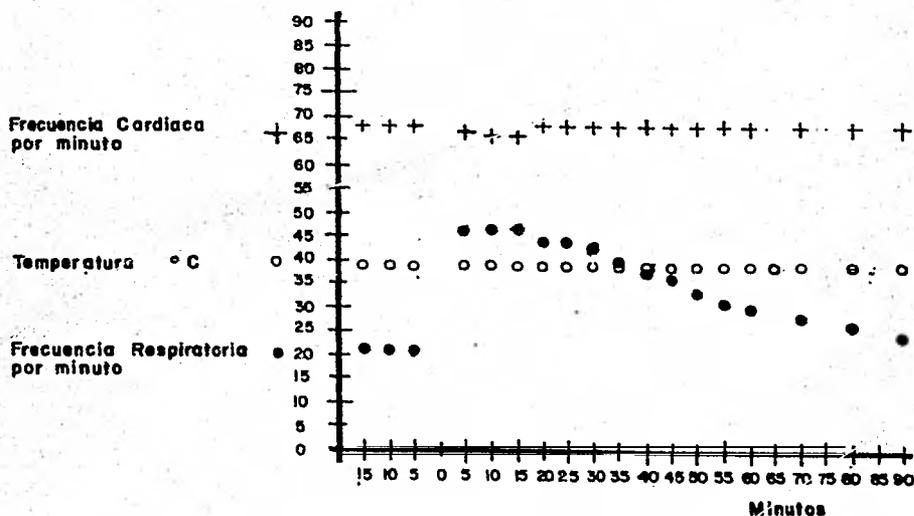


En la segunda dosis administrada por vía endovenosa se observó que inmediatamente después de la medicación hubo un período de excitación ligera en todos los animales y solo el bovino d, se notó ligeramente deprimido y más tranquilo. También existió hipertialismo en tres animales a,b,c, acompañándose de un ligero aumento de la frecuencia respiratoria. Cuadro 2.

CUADRO 2

Efecto de la administración de Lorazepam inyectable (IV) en dosis de 0.1 mg/kg en el bovino (n=5)

CONSTANTES FISIOLÓGICAS



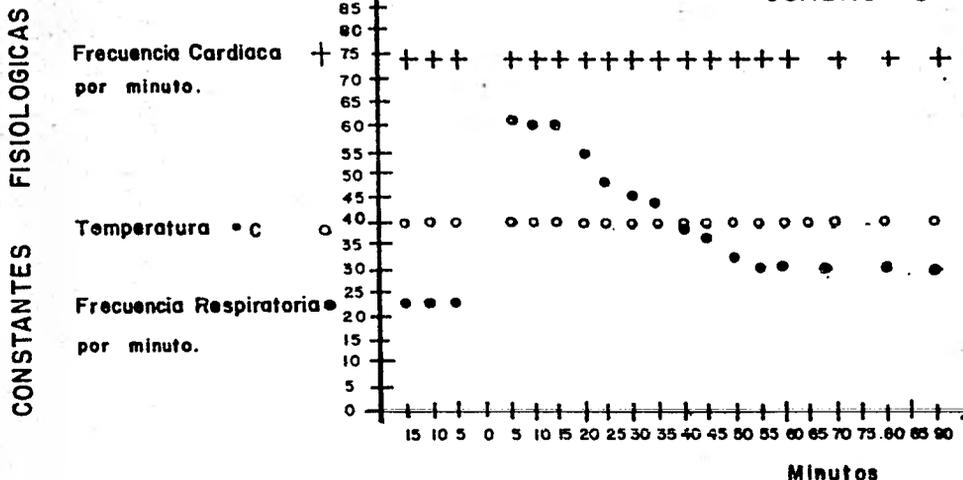
En la tercera dosis por vía endovenosa se observó lagrimeo y ptialismo en tres animales a,b,c, incoordinación del tren posterior en todos los bovinos; 10 minutos después de la medicación observamos postración con recumbencia ventral y la cabeza flexionada en 3 bovinos b,d,e,.

Cuando los animales estaban postrados se observó un estado de hiperacusia en tres de los bovinos a,d,e.

Todos buscaron un punto de apoyo y tres, b,c, d, se tambalearon al momento de la aplicación de la dosis número tres por vía intravenosa y, la frecuencia respiratoria aumento notablemente en los 5 bovinos. - Cuadro 3.

La recuperación fue total a la hora y media en tres de los 5 bovinos.

Efecta de la administración de Lorazepam inyectable (IV) en dosis de 0.2 mg/Kg en el bovino. (n=5)



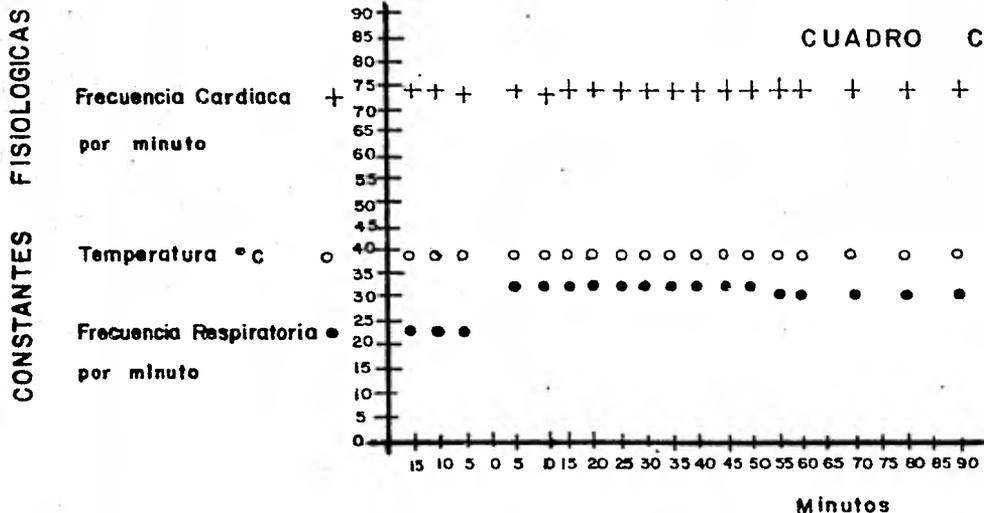
La tercera dosis aplicada por vía intramuscular produjo los siguientes cambios:

ptialismo en los cinco animales, así como lagrimeo en cuatro a,b,c,e.

Incoordinación del tren posterior en tres, c,d,e., así como búsqueda de un punto de apoyo en dos a,d, y un aumento de la frecuencia respiratoria. Cuadro C., la cual fue duradera y la recuperación total fue después de tres horas del momento de la aplicación.

Se notaba que los animales estaban más tranquilos a los 30 minutos después de la aplicación.

Efecto de la administración de Lorazepam inyectable (IM) en dosis de (0.2) mg / Kg en el bovino. (n = 5)



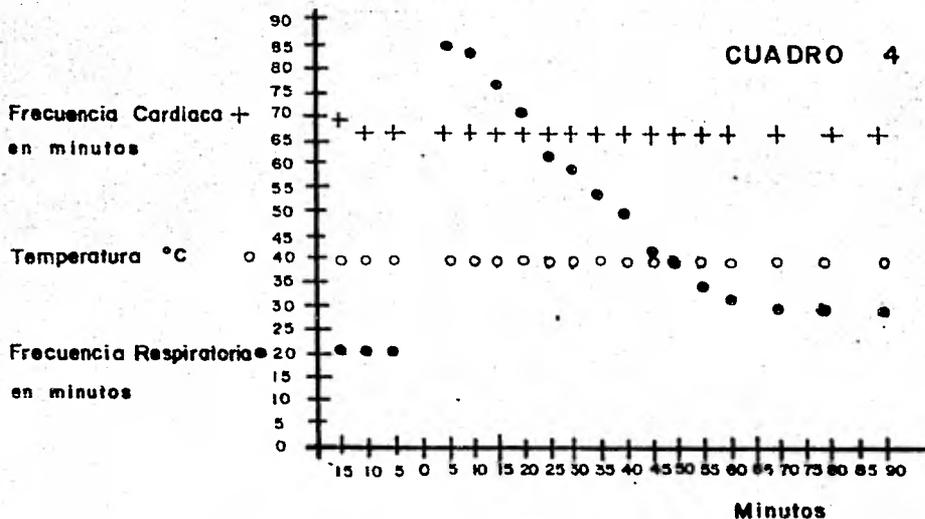
En la cuarta dosis endovenosa los signos fueron más marcados.

Tres bovinos b.c.e., presentaron lagrimeo y ptialismo, todos los animales presentaron hiperexcitabilidad; además de una incoordinación del tren posterior con postración y flexionaban la cabeza hacia un lado, al pararse buscaban un punto de apoyo e inclinaban la cabeza.

El tiempo de recuperación fue más prolongado que con las otras dosificaciones por la misma vía endovenosa, observándose además un notable aumento de la frecuencia respiratoria. Cuadro No. 4.

Efecto de la administración de Lorazepam inyectable (IV) en dosis de 0.4 mg/ Kg en el bovino (n=5)

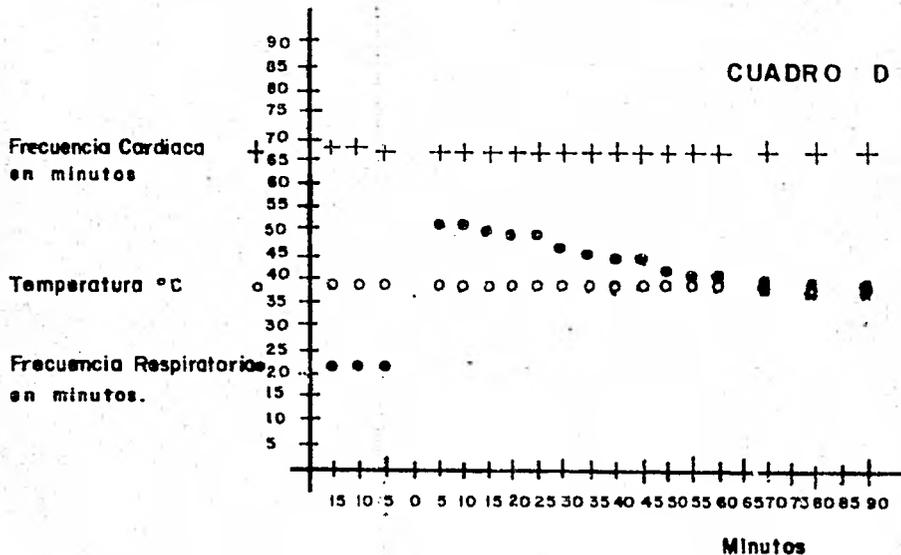
CONSTANTES FISIOLÓGICAS



En la aplicación de la misma dosis por vía intramuscular los signos fueron los mismos que por la vía endovenosa, pero menos marcados y el tiempo de recuperación fue bastante más prolongado (5 Horas), existió incoordinación del tren posterior, lagrimeo y búsqueda de un punto de apoyo y, un estado de hiperacusia en todos los animales, ptialismo en cuatro a,b, d,e, postración en tres b,c,e, y un aumento de la frecuencia respiratoria en todos los bovinos. Cuadro D.

Efecto de la administración de Lorazepam inyectable (IM) en dosis de 0.4 mg/Kg en el bovino. (n=5)

CONSTANTES FISIOLÓGICAS



DISCUSION

Estudios en monos con Lorazepam indican que este producto produce sedación de acción prolongada a dosis baja, observándose además que, así mismo con dosis moderadas reduce la ansiedad y a dosis fuertes produce sedación y depresión (1,7)

En el bovino observamos que en las primeras dosis se produjo un decaimiento general, lo cual podría considerarse como un cierto grado de analgesia y sedación, aunque muy moderada.

También se determinó que los animales en las dosis tercera y cuarta, presentaron los siguientes signos:

Búsqueda de un punto de apoyo y en ocasiones caían flexionando el cuello hacia atrás, además de que estaban muy sensibles a cualquier ruido del medio ambiente.

Estos signos sugieren que el Lorazepam ejerce su acción farmacológica sobre el sistema límbico. (1,7)

Por otra parte se sabe que el Lorazepam y Diazepam, poseen propiedades miorrrelajantes, lo cual es prueba de su acción central, en cuanto a su sitio de acción ya que ambos inhiben los reflejos espinales, aunque no afecta la transmisión en la junta mioneural (1,7). Sin embargo en este estudio solo se observaron algunos animales con los párpados semicerrados, lo que implica que en el bovino la acción miorrrelajantes central del Lorazepam es muy leve.

En investigaciones con humanos se determinó que los efectos secundarios más comunes tras de la administración de Lorazepam son los siguientes:

Ataxia, somnolencia e hipotensión, son efectos secundarios del Lorazepam (3,8).

y ésto coincide con la ataxia e incoordinación del tren posterior que son signos que se manifestaron en los bovinos que se estudiaron, sugiriendo que en esta especie se produce un efecto similar. Pero que desde el punto de vista práctico, podría causar serios inconvenientes para el manejo de los animales.

Entre los efectos secundarios también se observa, resequedad de la boca en humanos (19), aunque en el bovino desde la primera dosis se empezó a manifestar un efecto contrario que fue el de ptialismo, el cual aumentaba conforme aumentaba la dosis, lo que se debe a una inhibición del reflejo deglutorio, pues los ruminantes son salivadores continuos y no es posible inhibir el flujo salival, aún en estado de anestesia.

En nuestro experimento el tiempo de recuperación se fue alargando conforme fue aumentando la dosis, esto a pesar de que se observó que no hay acumulación en los tejidos (15) sin embargo el tiempo de recuperación en las aplicaciones por vía intramuscular es más prolongado que por vía endovenosa, porque la velocidad de absorción de Lorazepam es muy lenta porque el vehículo es una solución oleosa.

En cuanto a la frecuencia cardíaca no se observó cambios significativos ya que el Lorazepam causa mínimas alteraciones cardiovasculares (11), pero si afecta la respiración (5) ya que Lorazepam y diazepam aceleran la frecuencia respiratoria y como consecuencia hay una ligera acidosis (4). Estas observaciones se repiten en nuestros experimentos donde observamos que el Lorazepam provoca una taquipnea marcada, lo que sugiere que el medicamento afecta al sistema reticular ascendente y en especial el centro respiratorio a nivel Hipotalámico y medular (cálamos escriptorios). Lo cual fué muy evidente sobre todo a dosis elevadas.

En cuanto a su actividad como tranquilizante se asemeja un poco a los derivados fenotiazinicos porque los animales presentan una hiperacusia marcada, lo que provoca respuestas de defensa al menor ruido en su ambiente.

Nuestros experimentos indican que el Lorazepam es un medicamento que provoca respuestas diferentes a el bovino, de tal manera que su uso como tranquilizante en esta especie doméstica no sería práctico ni farmacológicamente adecuado, puesto que los animales a

dosis bajas presentan pocos signos de sedación o tranquilización. Y a dosis elevadas es muy marcada la tendencia a la postración espontánea; además de que su capacidad analgésica es muy relativa.

CONCLUSION

Se concluye que Lorazepam pese a sus propiedades psicóticas, ansiolíticas, hipnóticas, amnésicas, anticonvulsivas y miorelajantes, no produce la tranquilización adecuada en los bovinos para prácticas de manejo e intervenciones quirúrgicas menores.

B I B L I O G R A F I A

- 1.- Alps. B.J. Harry, T.V.A. Southgate, P.J.: - Farmacología de Lorazepam, un tranquilizante de amplio espectro. Curr. Med. Res. Opin., - 1,5: 239-263 (1973).
- 2.- Appel P., Berger I., und Harrer G.: Erfahrungen mit Wy 4036, einem neuen Tranquilizer aus der Benzodiazepin-Reihe. Arz. For. (Drug Res.), 21: 1083-1086 (1973).
- 3.- Debert R.: Lorazepam en el tratamiento de la ansiedad intensa y la ansiedad asociada con estados psicóticos. Curr. Med. Res. Opin., 1,5: 300-304 (1973).
- 4.- Denaut M. M. M.D.: Double blind comparison of the respiratory effects of parenteral Lorazepam and diazepam in patients with chronic obstructive lung disease. Curr. Med. Res. - Opin., 1, : 611-615 (1975).
- 5.- Dodson E. M.: Respiratory effects of Lorazepam. Br. J. Anaesth., 48: 611-612 (1976).
- 6.- Forrest Powell W.: Controlled comparison of Lorazepam and pento barbital as hypnotics for presurgical patients. Curr. Med. Res., 2: - 267-271 (1973).
- 7.- Gluckman M.I.: Pharmacology of 7-Chloro-5-(o-Chlorophenyl)-1,3-Dihydroxy-2H-1,4-Benzodiazepin-2-one (Lorazepam., Wy 4036). Arz. - For., (Drug Res.), 21: 1049-1055 (1971).
- 8.- Gluckman M.I.: Pharmacology of Lorazepam. J. Clin Psychiatri 39 (10 P T) 2., 2-10 (1978).

- 9.- Heisterkamp V. David and Cohen J. Peter: The - effect of intravenous premedication with lorazepam (activan pentobarbitone or diazepam on re call. Br. Anaesth., 47, 79 (1975).
- 10.- Herrera Ramos Fernando M.D.: Anxiety and anguish in somatic illness, clinical experience with lorazepam. Curr. Med. Res. Opin., 1: 528-533 (1973).
- 11.- Knapp B. Richard M.D., Louis Fierro M.D.: Evaluation of the cardiopulmonary safety and effects of lorazepam as a premedicant. Anesth. Analg. Curr. Res., 53, 1: 122-124 (1974).
- 12.- Knowles A. John, Comer H., Walter Reulius W. - Hans.: Disposition of 7-Chloro-5-(o-Chlorophenyl) 1,3-dihydro-3-hydroxy-2H-1,4-Benzodiazepin-2-one (Lorazepam) in humans. Arz. Fors. (Drug Res), 21: 255-259 (1971).
- 13.- Kudo Yoshio: Experiencias clínicas con Lorazepam en Japón. Curr. Med. Res. Opin., 1, 5: 305 (1973).
- 14.- Leube H., and Hofkes.: Erfahrungen mit Wy 4036 - (Lorazepam) auf dem Psychiatrisch neurologischen Fachgebiet und im Rahmen der inneren Medizin. Arz. Fors., 21: 1098-1102 (1971).
- 15.- Owen Gareth, Hatfield K.G., Pollock J.J., Steinberg J.A., Tucker E.W., and Agersborg K.P.H. Jr.: Toxicity studies of Lorazepam a new benzodiazepine in animals. Arz. Fors., 21: 1065-1075 (1971).
- 16.- Pagano R. Richard, Conner T.J., Belluville W.J. - Graham W.C., Schell N.: Lorazepam hyoscine and - stripine as I.V. surgical premedicants. J. Anaesth., 50: 471-476 (1978).
- 17.- Reyes Retana Héctor.: Estudio de Wy 4036 como - agente preanestésico en cirugía general. Rev. - Mex. Anest., 21, (2): 67-72 (1972).

- 18.- Ruelis H.W.: Comparative metabolism of lorazepam in man and four animal species. J. Clin Psychiatry., 39 (10 PT 2): (1978).
- 19.- Sherliker J.E.: Comparación de Lorazepam y diazepam en la práctica general. J. Clin. Psychiatry., 39 (10 PT 2): (1978).
- 20.- Soubrie P., Simon P., Boisser Jr.: An amnesic - effects of Benzodiazepines in rats. Exp., 32 * 3 : 359-360 (1976).