

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA



NEUROLEPTOANALGESIA CON DROPERIDOL-XILAZINA
Y/O ATIVAN
ESTUDIO COMPARATIVO CON FENTANILO-DROPERIDOL
EN PERROS

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

P R E S E N T A :

ANTONIO MUÑOZ GUTIERREZ

ASESOR: M.V.Z. HECTOR SUMANO LOPEZ

MEXICO, D. F.

1 9 8 2



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

I N D I C E

		PAGINA
I	RESUMEN	1
II	INTRODUCCION	2
III	OBJETIVO	14
IV	MATERIAL Y METODOS	15
V	RESULTADOS	18
VI	DISCUSION	28
VII	CONCLUSIONES	31
VIII	LITERATURA CITADA	32

I R E S U M E N

En virtud de las limitaciones legales para obtener FENTANILO, la neuroleptoanalgesia (NLA) reportada en combinación con Droperidol, no ha sido practicada con regularidad en México. En este trabajo se investigó la posibilidad de substituir al Fentanilo con Xilazina o Xilazina-Lorampezam.

Se trabajaron 25 perros en un grupo de 5 y dos grupos de 10, evaluándose frecuencia y amplitud respiratorias, actividad eléctrica y frecuencia cardíaca, así como los reflejos plantar, palpebral, patelar, corneal, relajación muscular y dolor abdominal.

Se obtuvieron resultados indicativos de una buena NLA con la combinación Droperidol-Xilazina-Lorazepam, que resultó menos depresiva para la frecuencia respiratoria que Fentanilo. La combinación de Droperidol-Xilazina no es suficientemente buena pues induce reflejos extrapiramidales del tipo de movimientos semiconvulsivos - de los miembros.

Se observaron arritmias cardíacas con las tres combinaciones (Droperidol-Fentanilo, Droperidol-Xilazina y Droperidol-Xilazina-Lorazepam), pero no se les consideraron como críticas para la vida del animal.

En las tres combinaciones neuroleptoanalgésicas, se observó que los efectos fueron más cortos y superficiales en los perros agresivos y nerviosos.

Se concluye que la NLA con Droperidol-Xilazina-Lorazepam resulta mejor en términos de duración, grado de analgesia y abatimiento de reflejos que la NLA con Droperidol-Fentanilo.

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

La neuroleptoanalgesia (NLA) es una práctica cada vez más común en la medicina veterinaria, aplicándose en forma satisfactoria y con buenos resultados en varias especies animales (19, 20, 21, 22, 29, 33, 24, 35). La NLA se puede definir como un estado de sedación motriz, de indiferencia psíquica a los estímulos del -- ambiente, y de estabilidad neurovegetativa, así como de inconciencia producida por la aplicación de sustancias de acción neuroléptica y otras de acción analgésica, excluyendo el uso de los derivados del ácido barbitúrico y de los anestésicos volátiles (8, 15, 21, 28, 29, 34). Además, esta técnica anestésica se utiliza para la tranquilización de animales agresivos o nerviosos, facilitando su manejo y exploración clínica (21, 26, 28, 29, 33).

Al igual que la NLA otras asociaciones anestésicas han ganado -- gran popularidad entre los anestesistas, pues ofrecen algunas ventajas sobre los anestésicos tradicionales, pudiéndose resaltar; - la disminución de la dosis, la potencialización del efecto, la - recuperación más rápida y un menor riesgo de toxicidad. Por esto, están indicados en pacientes con un estado general deficiente o - caquéctico (21, 26, 28, 34).

Los neurolepticos y los analgésicos usados como preanestésicos o anestésicos, se distinguen por las ventajas arriba citadas; además son auxiliares en el control de animales nerviosos y animales viejos. Por otro lado, la NLA ofrece en ocasiones la posibilidad del empleo de un agente antagónico, aumentando así el margen de seguridad ya conseguido con el uso de las asociaciones anestésicas (14, 21, 26, 28, 29, 34).

Otros de los beneficios de la aplicación de la NLA se manifiestan en los siguientes casos:

- a) Intervenciones con grave riesgo para el paciente, sobre todo en los animales seniles, en pacientes en estado de choque o intoxicados y caquéticos o que sufren insuficiencia cardíaca, renal o hepática (8, 14, 21, 26, 29).

- b) Intervenciones quirúrgicas de corta duración o sencillas, por ejemplo: extirpación del tercer párpado prolapsado, dedos suplementarios, lavado de oídos en animales con problemas de otitis, revisión de glándulas anales, heridas superficiales que requieren sutura y en general todos -- aquellos casos en donde es necesaria la anestesia con barbitúricos y que requieren una pronta recuperación (8, 14, 26, 28, 29).

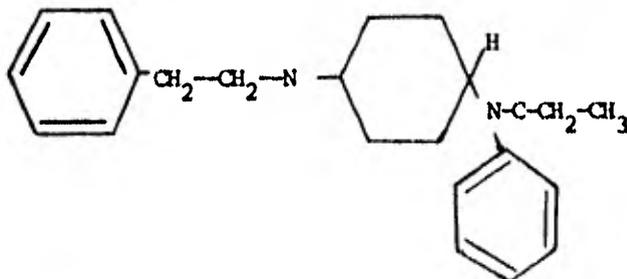
- c) Intervenciones quirúrgicas de larga duración o de suma gravedad, señalándose resultados favorables en cirugía abdominal y ginecobstétricas, así como en el tratamiento de quemaduras de grandes superficies (8, 14, 19, 27).

Esta técnica permite la intervención quirúrgica en el paciente, consiguiendo un determinado grado de neurolepsia y una analgesia de intensidad suficiente. El grado de neurolepsia favorable y la analgesia se obtienen utilizando sustancias (neurolépticas y analgésicas) que actúen selectivamente sobre la formación reticular, el tálamo y el hipotálamo, sin ejercer influencia depresiva general sobre la corteza cerebral (14, 15, 21, 26, 28, 34).

Debido a esta propiedad la NLA destaca favorablemente sobre - las anestésias generales clásicas obtenidas con anestésicos vo - látiles, o por la administración endovenosa de los derivados - del ácido barbitúrico (15, 21, 26, 29, 34). Además, se - puede aumentar el grado de hipnosis y por ello el estado de neu - rolepsia y analgesia (con pérdida de la conciencia), mediante el uso del óxido nitroso y si se considera necesario, puede ob - tenerse al mismo tiempo una relajación muscular más acentuada administrando bloqueadores de la función de la placa neuromuscu - lar (15, 26, 28, 34).

Una de las combinaciones más usuales de neuroleptanalgésicos es la mezcla Fentanilo-Droperidol. El Fentanilo (R-4263) es un deri - vado de la piperidina con el siguiente nombre y estructura quí - mica:

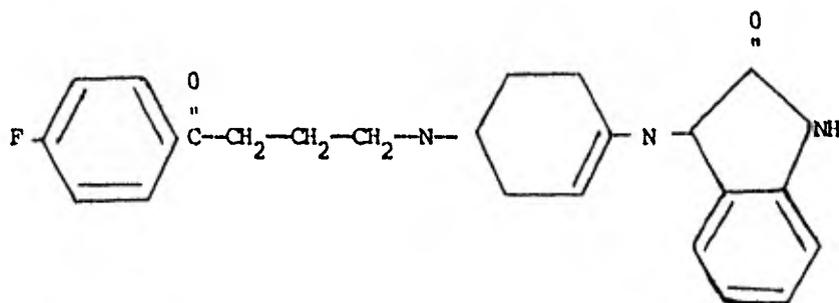
1-(2-FENETIL)-4N-(N-PROPIONIL-ANILINO)-PIPERIDINA.



El Fentanilo es un potente analgésico narcótico, con un rápido inicio de acción, y de corta duración. Tiene un perfil farma - cológico similar al de la morfina, pero se diferencia de ésta por su capacidad para producir el mismo grado de analgesia con aproximadamente 1/150 de la dosis y en que virtualmente no cau - sa vómito ni liberación de histamina en perros (1, 8, 14, 18, 19, 28, 29, 34).

El Droperidol (R-4749) es un potente neuroléptico perteneciente al grupo químico de las butirofenonas con el siguiente nombre y estructura química.

1-(3(4-FLUOROBENZOIL) PROPIOL) 4-(2 OXO-1-BENZIMIDA SOLINIL) 1, 2, 3, 6, TETRAHIDROPYRIDINA.



Está caracterizado por ejercer una acción rápida, intensa y de corta duración; la acción neuroléptica se manifiesta de 2 a 3 minutos después de la inyección endovenosa.

El efecto máximo se consigue de 10 a 12 minutos después de la inyección y la duración de su acción es de unos 30 minutos, aunque persisten algunos efectos hasta 3 o 4 horas después (8, 25, 28, 29, 34, 35). Posee además:

- a) Un índice terapéutico notablemente bueno.
- b) Una actividad antiemética intensa.
- c) Una influencia protectora contra el choque traumático.
- d) Una acción analéptica sobre centro respiratorio autónomo, aumentando la sensibilidad de éste al CO₂.
- e) A dosis terapéuticas, el producto raras veces produce efectos secundarios molestos de naturaleza neurovegetativa o extrapiramidal (1, 8, 14, 19, 26, 28, 29, 34, 35).

USO DEL FENTANILO-DROPERIDOL

Generalmente el Droperidol y Fentanilo se usan en una proporción de 50/1 respectivamente (2.5 mg. Droperidol y 0.05 mg. de Fentanilo por ml.), utilizándose para una NLA quirúrgica o profunda - en perros, una dosis promedio de 20.0 mg. de Droperidol y 0.4 mg. de Fentanilo por cada 9 kg, de peso (8, 14, 26, 28, 29, 34).

La administración de otros medicamentos depresores del sistema nervioso central (por ejemplo barbitúricos, narcóticos y otros tranquilizantes mayores), cuya acción puede sumarse a la del Droperidol, debe hacerse a dosis reducidas (del orden de la mitad de la dosis usualmente recomendada en perros), debido a una posible acción sumatoria o de potencialización de los efectos (8, 14, 26, 29, 34).

Dado que el Droperidol es capaz de bloquear la respuesta a las aminas presoras, existe la posibilidad de que produzca una hipotensión severa en el período posoperatorio inmediato.

El Droperidol deberá usarse con precaución en pacientes con disfunciones hepáticas o renales, debido a la importancia de éstos órganos en el metabolismo y excreción del medicamento (7, 8, 26).

Cuando se usa la mezcla Fentanilo-Droperidol para la aplicación de anestesia en perros, completada eventualmente con alguna otra medicación (óxido nítrico, curarizantes), se caracteriza por un fácil manejo y por su notable reversibilidad, tanto en su acción conjunta como en las de sus distintos componentes (neurolepsia, analgesia, hipnosis, y relajación muscular), asegurando un mantenimiento de los equilibrios fisiológicos del organismo (8, 21, 24, 28, 34).

La NLA por medio del Droperidol-Fentanilo tiene la posibilidad de utilizarse prácticamente en toda clase de intervenciones y tiene un extenso campo de indicaciones. Hay buena tolerancia local de los productos utilizados y la técnica de administración es simple y económica (8, 14, 29, 34).

En el cuadro 1 se enlistan los diversos efectos del Fentanilo, y el Droperidol solos y combinados, en perros con base en la literatura revisada (1, 8, 15, 18, 19, 21, 24, 25, 26, 28, 29, 32, 34, 35).

CUADRO I

	FENTANILLO	DROPERIDOL	FENTANILLO-DROPERIDOL
EFFECTOS CARDIOVASCULARES	Bradicardia Hipotensión	Vaso constrictor cerebral potente Hipotensión Bradicardia Hipovolemia Vaso dilatación	Hipercapnia Contracción ventricular prematura
EFFECTOS EN EL APARATO RESPIRATORIO	Depresión respiratoria Apnea	Depresión respiratoria	Depresión respiratoria Díscnea
EFFECTOS MUSCULARES	Espasmo del esófago de (MI) Rigidez muscular y torácica Laringoespasmo Broncoespasmo Vagotonia		Rigidez torácica Contracciones musculares Relajación muscular de- ficiente
OTROS EFECTOS	Miríada Euforia Náusea Vómito Mareo Dificultad visual Omezcón	Mareo Tocalofia Elicorescición Inanimo Síntomas extrapi- ramidiales Blopso alargado Depresión reticular y neurovegetativa	Defecación Micción Hipercapnia

RESUMEN DE LOS EFECTOS DEL FENTANILLO, DEL DROPERIDOL Y DEL COMBINADO FENTANILLO-DROPERIDOL
EN EL APARATO CARDIOVASCULAR, RESPIRATORIO, MUSCULAR Y NERVIOSO.

DESVENTAJAS DEL FENTANILO

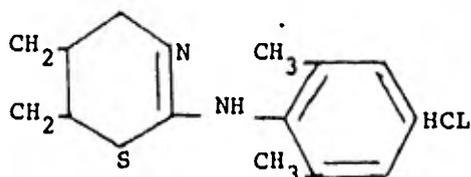
No puede administrarse a pacientes con asma bronquial (8), ni a pacientes que puedan ser particularmente susceptibles a la depresión respiratoria, tales como los comatosos, o a los que padezcan lesión o tumores cerebrales que aumenten la presión intracerebral (8, 25, 34). Además, no es recomendable su uso con inhibidores de las monoamino-oxidasas (8).

Puede causar rigidez muscular torácica cuando se administra por vía endovenosa (9, 18, 24, 28). Además, el Fentanilo sólo puede ser aplicado en cesáreas después de la exposición de los cuernos uterinos para evitar la depresión de los fetos (14, 27). Puede producir adicción si se administra repetidamente y provoca en algunas ocasiones vómito y defecación durante la intervención quirúrgica (8, 21, 24, 28, 34, 35). Se ha reportado que puede inducir episodios espasmódicos del esfínter de Oddi (8, 34). El Fentanilo tiene una actividad colinérgica débil, por lo que deberá usarse con precaución en pacientes con arritmias cardíacas (1, 8, 19, 21, 28, 29, 34). Produce también rigidez muscular frecuente, y en algunos casos puede asociarse a expansiones pulmonares reducidas y apneas, laríngeospasmos o bronquiospasmos, hipotensión y vagotonía (1, 8, 21, 24, 26, 28, 29, 34, 35). Una de sus principales desventajas, desde el punto de vista práctico, es que el Fentanilo no se consigue con facilidad. Además, en caballos y gatos produce excitación, fasciculación y aumento del tono muscular, así como arritmias ventriculares (8, 34, 35).

XILAZINA

Su principio activo es el CLORHIDRATO de 2(2,6-DIMETILFENILAMINO)-4H-5,6-DIHI-DRO-1,3-TIACINA.

Fórmula estructural:



La Xilazina es un potente sedante analgésico no narcótico, así como anestésico y miorelajante. Produce un estado semejante al sueño, acompañado de una analgesia considerable. La profundidad de su efecto está en relación a la dosis administrada, - la especie, así como la edad y estado físico del animal (1, 23, 34).

Por sus propiedades la Xilazina tiene los siguientes usos:

Obtención de radiografías

Sedación de animales excitados o agresivos

Reconocimiento y cuidado de pezuñas

Traslado de animales (embarque y desembarque)

Herraje

Inseminación artificial en varias especies

Tratamiento de heridas y lesiones superficiales

Tratamientos oftalmológicos

Cambio de apósitos

Limpieza y exploración de oídos

Descornado

Castraciones en estática (previa anestesia local)

y exploración de los genitales tanto en machos como

en hembras

Como preanestésico abarca casi toda la práctica

quirúrgica con óptimos resultados (3, 4, 5, 6,

9, 10, 23, 30).

La actividad sedante y analgésica se relaciona con una depresión del Sistema Nervioso Central; el efecto se manifiesta de 10 a 15 minutos después de la aplicación por vía intravenosa, manteniéndose durante 30 a 40 minutos, con un estado similar al sueño (1, 10, 34).

La dosis recomendada para perros y gatos es de 1.0 a 2.2 mg./kg. Esta dosis induce una actividad analgésica que se considera suficiente para cirugía menor en el perro y el gato, según reporte efectuado en 74 gatas y 884 perras durante cinco años de ensayos (3).

En el bovino es en el que se presenta una mayor acción analgésica; en la mayoría de los animales de zoológico y en las aves también se tiene buena calidad analgésica (15, 29).

El efecto relajante muscular de la Xilazina está basado en la inhibición de la transmisión interneural de los impulsos en el Sistema Nervioso Central, lo cual es deseable porque facilita las exploraciones de índole diversas; por ejemplo, en obstrucciones esofágicas, donde actúa relajando la musculatura esofágica. También relaja al intestino grueso impidiendo con ello la expulsión de heces, lo cual resulta ventajoso en cualquier intervención quirúrgica. El efecto miorelajante facilita un campo operatorio libre de toda tensión (9, 34).

La Xilazina se puede combinar con una anestesia local o regional para potenciar su efecto analgésico, y utilizada como agente preanestésico, la cantidad de barbitúrico o tiobarbitúrico subsecuentemente administrados deberá reducirse de un tercio a un medio de la dosis estimada (10, 31, 34). Después de la inyección, la frecuencia respiratoria disminuye, pero los valores de gases en la sangre no se alteran. La frecuencia cardíaca también disminuye y hay un cambio transitorio de la conductividad cardíaca

que se evidencia por un bloqueo parcial atrioventricular, el - que es más susceptible de ocurrir cuando se administra la droga por vía endovenosa (1, 5, 29, 34).

La Xilazina tiene un amplio margen de seguridad. Por lo general, las dosificaciones incrementadas no aumentan el grado de sedación, sino más bien la duración del efecto.

Los perros, gatos y caballos toleran 10 veces la dosis recomendada (5, 23, 30, 34).

LORAZEPAM

Estudios con Lorazepam en monos indican que este producto induce una sedación de acción prolongada a dosis de 0.05 mg/kg; observándose además, que con dosis moderadas se reduce la ansiedad y a dosis fuertes se produce sedación y depresión (2, 16).

En bovinos se ha observado que a dosis bajas (0.05 mg/kg. de peso por vía endovenosa e intramuscular, y 0.1 mg/kg. de peso e.v. e i.m.) se produce un decaimiento general y se detecta cierto grado de analgesia y sedación, aunque muy moderada (13).

Se ha sugerido que el Lorazepam ejerce su acción sobre el sistema límbico, en la porción correspondiente a la amígdala y consecuentemente controla los estados de ansiedad (2, 16). Por otra parte, se sabe que el Lorazepam posee propiedades miorelajantes centrales e inhibe algunos reflejos espinales, aunque no afecta la transmisión en la placa neuromuscular (2, 16).

En investigaciones con humanos (11, 17), se determinó que los -

efectos secundarios más comunes observados con la administración de Lorazepam fueron los siguientes:

Ataxia
Somnolencia
Hipotensión

Aparentemente, la frecuencia cardíaca no se ve alterada en forma significativa, pero el Lorazepam sí afecta la respiración ya que acelera la frecuencia respiratoria y como consecuencia, hay una ligera alcalosis (12).

En cuanto a su actividad como tranquilizante, se ha descrito como similar a los derivados fenotiazínicos, porque los animales presentan una hiperacusia marcada, lo que provoca respuestas de -defensa al menor ruido en su ambiente (13).

III O B J E T I V O

Dado que la Xilazina causa una depresión del Sistema Nervioso Central, y que tiene una actividad analgésica eficiente en el perro, así como un efecto miorrelajante quizá igual de profundo o más que el del Fentanilo y en virtud de que la Xilazina es menos tóxica y se consigue fácilmente en el mercado, se plantea en el siguiente trabajo la hipótesis de que la Xilazina puede ser utilizada, junto con el Droperidol, para lograr NLA en perros. Además, se investigará la posibilidad de que la combinación Xilazina-Droperidol-Lorazepam produzca una mejor miorrelajación, antagonizando así los posibles efectos mioestimuladores de la Xilazina.

IV MATERIAL Y METODOS

MATERIAL

1. Veinticinco perros criollos de ambos sexos con un peso -- aproximado de cinco a diez kgs. y edades entre uno y cinco años.
2. Un fisiógrafo MK-IV marca Narco BIO - SYSTEMS de cinco canales.
3. Un electrocardiografo HEWLETT PACKARD Mod. 1511 B
4. Fentanilo; nombre comercial FENTANEST, solución inyectable frasco ampula de 10 ml. con 0.5 mg., de laboratorios Janssen Farmacéutica.
5. Droperidol; nombre comercial DEHYDROBENZPERIDOL; solución inyectable, frasco ampula de 10 ml. de laboratorios Janssen Farmacéutica.
6. Xilazina, nombre comercial ROMPUN; solución inyectable, - frasco ampula de 10 ml. al 2% con 2.0 gr. Laboratorios Bayer.
7. Lorazepam; nombre comercial ATIVAN; solución inyectable, - frasco ampula de 5 ml. con 20 mg. de Laboratorios Wyeth-Vales.
8. Equipo de Laboratorio en general (jeringas, tijeras, crema electrolítica, etc.)

METODOS

Los perros se dividieron en dos grupos de 10 (A y B), y un grupo testigo de 5 (C).

Los perros se fijaron a la mesa en posición dorsal y se les colocaron dos electrodos de agujas subcutáneas para registro de la frecuencia y amplitud respiratoria en el fisiógrafo. Se colocaron los cinco polos del electrocardiógrafo en los correspondientes miembros y en el 4° espacio intercostal, para obtener un electrocardiograma en la función primera precordial.

El experimento se inició obteniendo los valores basales de frecuencia respiratoria (FR), amplitud respiratoria (AR), actividad electrocardíaca (AE), y frecuencia cardíaca (FC) por diez minutos. Se administró a los tres grupos, una dosis de 20 mg. de Droperidol por cada nueve kilos de peso, vía I.M. Se registró nuevamente los parámetros de FR, AR, AE, y FC durante diez minutos. Diez minutos después de la aplicación de Droperidol, se administró Fentanilo al Grupo C, a una dosis de 0.4 mg. por cada nueve kg. de peso, vía endovenosa. Los efectos combinados de Fentanilo-Droperidol sobre FR, AR, AE, y FC se registraron periódicamente hasta que el animal mostró signos de recuperación. Además, se evaluó el grado de analgesia con el reflejo plantar y se registraron los reflejos palpebral, patelar, corneal, relajación muscular, y de dolor abdominal, pellizcando con unas pinzas de Kelly.

En el Grupo A se medicaron con Xilazina 10 perros, después de la inyección de Droperido, a razón de 2.2 mg. por kg. vía I.V., registrando los mismos parámetros que en grupo medicado con Fentanilo.

A los 10 perros del Grupo B se inyectó Lorazepam a una dosis de 0.4 mg. por kg., después de la administración de Droperidol y de Xilazina, registrándose los mismos parámetros hasta la recuperación de los animales.

De los resultados obtenidos en el fisiógrafo y en el electrocardiograma (FR, AR, AE, FC), se obtuvo la media y desviación estándar para las diferentes etapas y en los diferentes grupos y con pruebas de variables dependientes o independientes, según el caso, se evaluaron los datos.

Se registraron también las características individuales del electrocardiograma. Se registró además, el grado de analgesia por dos observadores independientes dividiendo la analgesia en:

- + moderada
- ++ buena
- +++ muy buena

Se evaluaron los momentos de aparición y desaparición de los reflejos antes mencionados, incluyendo la relajación muscular.

V R E S U L T A D O S

Se hicieron 85 registros de FR, de AR, de AE, y de FC, en 25 perros divididos en 3 grupos que son:

- (A) 10 perros medicados con Droperidol-Xilazina
- (B) 10 perros medicados con Droperidol-Xilazina-Lorazepam
- (C) 5 perros medicados con Droperidol-Fentanilo

Los resultados se analizaron, y las medias y desviaciones estándar de cada variable se presentan en el Cuadro 2. Los resultados se analizaron con pruebas "t" de variables dependientes, comparando las medias de los valores basales de FR, AR, AE y FC con los registrados después de la administración de los fármacos utilizados en cada grupo. Los resultados de estas comparaciones se enlistan en los cuadros 3, 4 y 5. En ellos se puede apreciar lo siguiente:

GRUPO DE PERROS ANESTESIADOS CON DROPERIDOL-FENTANILO (Cuadro 3)

La administración de Droperidol no indujo ningún cambio significativo en los parámetros medidos ($p > 0.05$), pero la acción conjunta de Droperidol-Fentanilo, sí indujo un descenso significativo con respecto al basal en todas las constantes ($p < 0.05$), excepto en amplitud respiratoria. La comparación entre los valores obtenidos para Droperidol y los obtenidos para Fentanilo arrojó un patrón similar al anterior, donde sólo la AR no resultó significativamente diferente ($p > 0.05$)

GRUPO DE PERROS ANESTESIADOS CON DROPERIDOL-XILAZINA
CUADRO 4

Nuevamente se nota que la administración de Droperidol no provoca cambios significativos en los parámetros medidos, pero el registro con Xilaxina indujo cambios significativos en FR y FC - ($p < 0.05$). En la comparación de las medias de los valores de Droperidol con Xilazina se puede observar que disminuyó significativamente la AR y la FC ($p < 0.05$)

GRUPO DE PERROS ANESTESIADOS CON DROPERIDOL-XILAZINA-LORAZEPAM
CUADRO 5

Se observa nuevamente que no hubo cambios significativos con la administración de Droperidol y sólo se encontraron cambios significativos en la AE y la FC ($p < 0.05$), tanto con la administración de Xilazina como de Lorazepam. La administración de Lorazepam, después de haber inyectado Droperido y Xilazina, indujo solamente un descenso significativo en la FR ($p < 0.05$), manteniéndose sin cambio los demás parámetros.

Las constantes obtenidas al terminar las mezclas anestésicas se compararon entre grupos utilizando para ello pruebas "t" de variables independientes. Los resultados de dichas comparaciones se presentan en el Cuadro 6. De estos datos se puede deducir que la combinación Droperidol-Fentanilo induce una disminución significativa de la frecuencia respiratoria, en comparación a la combinación Droperidol-Xilazina-Lorazepam ($p < 0.05$). Igualmente

te, la combinación Droperidol-Xilazina indujo una disminución - significativa de la FR, aunque la AR fue menor para los anima-- les anestesiados con Droperidol-Xilazina-Lorazepam.

La combinación Droperidol-Xilazina redujó significativamente la AE, con respecto a los perros anestesiados con Fentanilo-Drope-- ridol.

De acuerdo con la escala para clasificar los reflejos, relaja-- ción muscular y dolor abdominal (+ moderados, ++ bueno, +++ muy bueno), se observó que la combinación Droperidol-Xilazina-Lora-- zepam fue la que mejores resultados dió, considerándose como - muy buena en reflejo palpebral, patelar y plantar, así como en relajación muscular y dolor abdominal. Los efectos de la combi-- nación Droperidol-Fentanilo fueron más cortos y superficiales - que los de Droperidol-Xilazina-Lorazepam, pero a la vez más pro-- fundos que la combinación Droperidol-Xilazina, siendo ésta la - menos deseable, ya que incluso produjo movimientos incoordina-- dos de miembros en el 90% de los animales.

Los efectos del Droperidol se manifestaron plenamente a los 10 - 12 minutos después de su aplicación I.M. Tanto con el Fentanilo, como con la Xilazina, y el Lorazepam los efectos se presentaron de 1 a 2 minutos después de la aplicación I.V.

NEUROLEPTOANALGESIA CON DROPERIDOL-FENTANILO:

Con la combinación de Droperidol-Fentanilo, se presentaron sig-- nos de hiperacusia y respuestas violentas, como el tratar de in-- corporarse al mover la mesa de operaciones o al estimular vio-- lentamente al animal. En la neuroleptoanalgesia inducida con - Droperidol-Fentanilo se presentó arritmia cardíaca marcada en - el 40% de los casos. Se observó también micción y defecación -

de 5 a 10 minutos después de aplicado el Fentanilo en el 40% de los casos.

La duración marcada de los efectos en el caso del Droperidol-Fentanilo fue de 20 minutos \pm 7.58 DE, desapareciendo por completo a las 2 horas aproximadamente.

NEUROLEPTOANALGESIA CON DROPERIDOL-XILAZINA:

En el caso de la combinación Droperidol-Xilazina, se presentó - arritmia cardíaca en el 90% de los casos y un porcentaje igual de movimientos incoordinados de miembros después de aplicada la Xilazina. También se observó hiperacusia y respuestas violentas a estímulos fuertes (80%); veinte por ciento de los perros defecaron después de aplicada la Xilazina. Con la combinación Droperidol-Xilazina el grado máximo de los efectos duró 40 minutos \pm 10.34 DE, terminando sus efectos por completo a las 2 ó 3 horas.

NEUROLEPTOANALGESIA CON DROPERIDOL-XILAZINA-LORAZEPAM:

Con la combinación Droperidol-Xilazina-Lorazepam se presentó -- arritmia cardíaca marcada, no se observaron movimientos incoordinados de los miembros y un 10% de los casos defecó después de la inyección de Lorazepam.

Con la combinación Droperidol-Xilazina-Lorazepam los efectos - más profundos se manifestaron durante 60 minutos \pm 8.29 DE, desapareciendo por completo a las 3 ó 4 horas después de su aplicación.

Es importante señalar que los perros menos nerviosos respondieron más rápidamente, presentándose una NLA más profunda. Asimismo, en animales agresivos o muy nerviosos, los efectos de todos los fármacos en los tres grupos fueron más cortos y superficiales.

	* DROPERIDOL FENTANILIO			** NORTRIPTILINA XILAZINA			*** DROPERIDOL XILAZINA LORAZEPAM			
	BASAL	DROPERIDOL	FENTANILIO	BASAL	DROPERIDOL	XILAZINA	BASAL	DROPERIDOL	XILAZINA	LORAZEPAM
Frecuencia cardíaca	126.41	115.64	73.09	126.81	121.72	65.13	113.23	110.37	68.54	64.38
(X ² -DE)	19.78	38.36	12.37	36.05	27.06	14.66	16.26	25.84	12.46	11.64
Actividad eléctrica cardíaca	0.58	0.58	0.71	0.41	0.39	0.40	0.38	0.35	0.57	0.57
(X ² -DE)	0.05	0.03	0.05	0.20	0.21	0.20	0.23	0.20	0.25	0.27
Frecuencia respiratoria	25.13	16.75	9.18	26.60	24.61	10.98	42.60	49.44	18.86	13.26
(X ² -DE)	14.08	1.79	1.87	10.57	27.61	2.66	42.26	66.31	4.33	3.96
Amplitud respiratoria	7.57	7.06	6.36	5.77	6.43	6.94	4.35	4.40	5.98	4.72
(X ² -DE)	3.20	2.85	3.52	3.04	5.95	6.18	3.92	3.03	5.21	1.67

CUADRO 2. Medias y desviaciones estándar de frecuencia y actividad eléctrica cardíaca, frecuencia y amplitud respiratorias obtenidos para las tres oxitricas (Droperidol, Nortriptilina y Lorazepam) estadísticamente diferentes del registro de 5 minutos. ** Cada media y desviación estándar fueron obtenidas del registro de 10 minutos. *** Cada media y desviación estándar fueron obtenidas de los registros de 10 minutos.

C U A D R O 3

B		D R O P E R I D O L	F E N T A N I L O
A	FR	t = 1.26 v = 8 p>0.05	t = 2.48 v = 8 p<0.05
S	AR	t = 0.67 v = 8 p>0.05	t = 0.67 v = 8 p>0.05
A	AE	t = 0.32 v = 8 p>0.05	t = 2.57 v = 8 p<0.05
L	FC	t = 1.11 v = 8 p>0.05	t = 12.65 v = 8 p<0.05
		FR	t = 5.52 v = 8 p<0.05
		AR	t = 0.51 v = 8 p>0.05
		AE	t = 3.66 v = 8 p<0.05
		FC	t = 3.26 v = 8 p<0.05

Comparaciones entre las medias obtenidas para los valores de frecuencia respiratoria (FR), amplitud respiratoria (AR), actividad eléctrica (AE) y frecuencia cardíaca (FC) en los registros de basal, de Droperidol y de Fentanilo utilizando pruebas 't' de variables dependientes.

CUADRO 4

B		D R O P E R I D O L	F E N T A N I L O
A	FR	t = 0.20 v = 18 p>0.05	t = 4.19 v = 18 p<0.05
S	AR	t = 0.40 v = 18 p>0.05	t = 1.34 v = 18 p>0.05
A	AE	t = 0.56 v = 18 p>0.05	t = 0.08 v = 18 p>0.05
L	FC	t = 0.61 v = 18 p>0.05	t = 6.60 v = 18 p<0.05
		D R O P E R I D O L	FR
			AR
			AE
			FC
			t = 1.55 v = 18 p>0.05
			t = 2.08 v = 18 p<0.05
			t = 0.26 v = 18 p>0.05
			t = 10.56 v = 18 p<0.05

Comparaciones entre las medias obtenidas para los valores de frecuencia respiratoria (FR), amplitud respiratoria (AR), actividad eléctrica (AE) y frecuencia cardíaca (FC) en los registros de basal de Droperidol y de Xilazina utilizando pruebas 't' de variables dependientes.

C U A D R O 5

B		D R O P E R I D O L	X I L A Z I N A	L O R A Z E P A M	
A	FR	t = 1.03 v = 18 p>0.05	t = 1.67 v = 18 p>0.05	t = 2.13 v = 18 p<0.05	
S	AR	t = 0.07 v = 18 p>0.05	t = 0.89 v = 18 p>0.05	t = 0.51 v = 18 p>0.05	
A	AE	t = 1.20 v = 18 p>0.05	t = 4.66 v = 18 p<0.05	t = 3.03 v = 18 p<0.05	
L	FC	t = 0.36 v = 18 p>0.05	t = 6.17 v = 18 p<0.05	t = 7.46 v = 18 p<0.05	
		D R O P E R I D O L	FR	t = 1.53 v = 18 p>0.05	t = 1.85 v = 18 p<0.05
			AR	t = 1.03 v = 18 p>0.05	t = 0.56 v = 18 p>0.05
			AE	t = 4.67 v = 18 p<0.05	t = 3.29 v = 18 p<0.05
			FC	t = 4.42 v = 18 p<0.05	t = 6.82 v = 18 p<0.05
			X I L A Z I N A	FR	t = 4.34 v = 18 p<0.05
				AR	t = 0.68 v = 18 p>0.05
				AE	t = 0.09 v = 18 p>0.05
				FC	t = 1.01 v = 18 p>0.05

Comparaciones entre las medias obtenidas para los valores de frecuencia respiratoria (FR), amplitud respiratoria (AR), actividad eléctrica cardíaca (AE) y frecuencia cardíaca (FC) en los registros basal, de Droperidol, de Xilazina y Lorazepam, utilizando pruebas 't' de variables dependientes.

C U A D R O 6

DROPERIDOL-FENTANILO			
D R O P E R I D O L X I L O R A Z I N A M L	FR	t = 2.56 v = 13 p<0.05	D-F<D-X-L
	AR	t = 0.74 v = 13 p>0.05	D-F>D-X-L
	AE	t = 0.51 v = 13 p>0.05	D-F>D-X-L
	FC	t = 0.70 v = 13 p>0.05	D-F>D-X-L

DROPERIDOL-XILAZINA			
D R O P E R I D O L X I L O R A Z I N A M L	FR	t = 1.85 v = 18 p<0.05	D-X<D-X-L
	AR	t = 2.08 v = 18 p<0.05	D-X>D-X-L
	AE	t = 1.28 v = 18 p>0.05	D-X<D-X-L
	FC	t = 0.15 v = 18 p>0.05	D-X>D-X-L

DROPERIDOL-FENTANILO			
D R O P E R I D O L X I L O R A Z I N A M L	FR	t = 1.25 v = 13 p>0.05	D-F<D-X
	AR	t = 0.68 v = 13 p>0.05	D-F<D-X
	AE	t = 4.69 v = 13 p<0.05	D-F>D-X
	FC	t = 0.54 v = 13 p>0.05	D-F>D-X

Comparación de las medias de frecuencia respiratoria (FR), amplitud respiratoria (AR), actividad eléctrica cardíaca (AE) y frecuencia cardíaca (FC), obtenidas al término de las tres mezclas neuroleptoanalgésicas utilizando pruebas 't' de variables independientes.

VI. D I S C U S I O N

En virtud de los resultados obtenidos, se puede considerar que la mejor combinación neuroleptoanalgésica fue la obtenida con Droperidol-Xilazina-Lorazepam. Sin embargo, todos los productos utilizados podrían ser útiles para procedimientos quirúrgicos menores o para manipulaciones que requieran de la inmovilización del animal. Todos ellos representan una alternativa - más segura que el uso de barbitúricos en forma indiscriminada (1, 19, 21, 22). De cualquier manera, la combinación Droperidol-Xilazina-Lorazepam fue manifiestamente más satisfactoria - en función de su grado de NLA; con esta combinación, la recuperación fue más prolongada y existió un mínimo de reflejos musculares extrapiramidales. Quizá igualmente importante es el - hecho de que los productos utilizados (Droperido, Xilazina- Lorazepam), son de fácil disponibilidad comercial a diferencia del Fentanilo.

Las ventajas de la NLA han quedado manifiestas en la introducción de este trabajo; empero, la disponibilidad limitada del Fentanilo, por ser considerado un analgésico narcótico, limita la práctica de la NLA en veterinaria. Se postula la posibilidad de que la combinación Droperidol-Xilazina-Lorazepam tienda a resolver esta situación.

Aunque con ninguno de los cuatro fármacos se presentó una situación crítica para la vida de los animales experimentales, sí se percibió una diferencia significativa en algunos de los parámetros medidos al administrarse el Fentanilo (Cuadro 6), - situación ésta que fué menos manifiesta cuando se substituyó - al Fentanilo por Xilazina y Lorazepam. Es importante puntualizar que la administración exclusiva de la Xilazina no es sufi-

cientemente buena como para substituir al Fentanilo, en virtud de la presentación de efectos extrapiramidales, como son los movimientos semiconvulsivos de los miembros. Fué necesaria la administración de Lorazepam para lograr una relajación y analgesia suficientemente buenas como para procedimientos quirúrgicos.

La comparación de las calidades de la NLA, en función de la constatación de diversos reflejos, sugiere que la combinación Droperidol-Xilazina-Lorazepam es superior, incluso, a la combinación Droperidol-Fentanilo en todos los aspectos, incluyendo relajación y respuesta al dolor abdominal, duración de la NLA, etc.

Por otro lado, es importante señalar que la combinación Droperidol-Xilazina-Lorazepam abatió considerablemente la hiperacusia muy manifiesta en las combinaciones Droperidol-Fentanilo y Droperidol-Xilazina, lo que hace del Droperidol-Xilazina-Lorazepam una combinación "lítica" más conveniente que las otras dos, porque, por añadidura, evita la reducción de la FR, típica de la anestesia con Fentanilo-Droperidol (cuadro 6). Este efecto puede atribuirse al aumento de la FR que induce normalmente el Lorazepam (12).

Uno de los aspectos que requieren de una evaluación posterior es la presentación de arritmias cardíacas en todos los casos. Sería conveniente evaluar si dichas arritmias pueden considerarse como libres de consecuencias, o si pudieran representar un problema potencial en animales con cardiopatías. Sin embargo, vale la pena recordar que otros fármacos también inducen arritmias cardíacas sin consecuencias, por ejemplo: la acetilpromazina (1, 15, 29)

La combinación entre Droperidol y Lorazepam exclusivamente no inducen NLA en virtud de que ambos fármacos son tranquilizan-

tes sin efecto analgésico y por esta razón en este trabajo no se evaluó dicha combinación. Una ventaja adicional de la combinación Droperidol-Xilazina-Lorazepam es la ausencia de efectos de estreñimiento (aumento del tono intestinal y disminución de la peristalsis progresiva), inducidos por el Fentanilo y drogas morfomiméticas. Además, es posible que la combinación Droperidol-Xilazina-Lorazepam pueda usarse en casos donde se presente una lesión craneana, situación ésta que contraindica el uso de cualquier fármaco narcótico, como es el caso del Fentanilo (8,14).

En las tres combinaciones de neuroleptoanalgésicos se pudo apreciar que los efectos fueron más cortos y superficiales en los perros agresivos o nerviosos, por comparación a los perros poco nerviosos, en los cuales los efectos se presentaron más pronto.

VII CONCLUSIONES

- 1) La combinación de Droperidol-Xilazina -Lorazepam puede resultar en una NLA igual, e incluso mejor que la reportada para Fentanilo-Droperidol.
- 2) La combinación Droperidol-Xilazina-Lorazepam no disminuye en forma significativa la FR, la AR, la AE y la FC cuando se le compara con los efectos producidos por Droperidol-Fentanilo sobre los mismos parámetros, y además incrementa significativamente la FR.
- 3) La combinación Droperidol-Xilazina puede ser utilizada para procedimientos quirúrgicos muy rápidos y poco traumáticos, pero induce reacciones extrapiramidales, manifestadas por los movimientos convulsivos de los miembros.
- 4) El temperamento del paciente afecta la calidad de la NLA siendo los más nerviosos y agresivos los menos susceptibles a las combinaciones aquí estudiadas. (Droperidol-Xilazina-Lorazepam; Droperidol-Fentanilo; Droperidol-Xilazina).
- 5) Las tres combinaciones usadas no alteran los parámetros medidos como para comprometer la vida de los pacientes; sin embargo, se induce en todos los casos arritmias cardíacas, que aparentemente tienen escasas repercusiones para la vida del animal.

VIII LITERATURA CITADA

- 1) Alexander, F.: An Introduction to Veterinary Pharmacology. 3th. ed. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1977.
- 2) Alps, B.J. Harry, T.U.A. y Southgate, P.J.; Farmacología de Lorazepam, un tranquilizante de amplio espectro. Curr. Med. Res. Opin., 1.5: 239-263 (1973).
- 3) Arbeiter, K., Szekely, H., y Lorin, D.: Resultados de cinco años de ensayos con Bayva 1470 (Rompón) en el Perro y Gato. Noticias Médico-Veterinarias, 3/4: 256-267 (1972).
- 4) Baumeister, M.: Estudios sobre la tolerancia, acción e indicaciones del Rompón (Xilazina) Bayer en los Vacunos. Noticias Médico-Veterinarias, 4: 347-349 (1973).
- 5) Bergsten, G. y Rejnö, S.: Estudios Clínicos y hemodinámicos de un nuevo sedante para el caballo. Noticias Médico-Veterinarias, 2: 164-165 (1973).
- 6) Borst, G. H. A. y Vroege, C.: Amputación de ala bajo sedación con Rompón, así como sedación experimental de palomas mensajeras con Rompón. Noticias Médico-Veterinarias, 3/4: 284 (1972)
- 7) Bradshaw, E.G., Pleuvry, B.J. and Sharma, H.L.: Effect of Droperidol on Dopamine Induced Increased in effective Renal Plasma Flow in Dogs. Br. J. Anaesth., 52 (9): 879-883 (1980).

- 8) Castellanos, C., C.A.: El uso de Dehydrobenseridol y Fentanest en cirugía de pequeñas especies, Tesis de licenciatura. Fac. de Med. y Vet. y Zoot. Universidad Nacional Autónoma de México. México, D.F., 1975
- 9) Chirstl, H. y Kleinle, W.: Experiencias con Rompún en la obstrucción esofágica de los Bóvidos. Noticias Médico - Veterinarias, 4: 242-247 (1970).
- 10) Clemente, C.H.: El Rompún como anestésico de base en la -- narcosis completa para el descornado seriado en Bovinos efectuado con una fresa angular. Noticias Médico-Veterinarias, 3: 186-188 (1970).
- 11) Debert, R.: Lorazepam en el tratamiento de la ansiedad intensa y la ansiedad asociada con estados sicóticos. Curr. Med. Res. Opin., 1,5: 300-304 (1973).
- 12) Denaut, M.M.M.D.: Double blind Comparision of the respiratory effects of parenteral Lorazepam and Diazepam in patients with chronic obstructive lung disease. Curr. Med. Res. Opin., 1: 611-615 (1975)
- 13) Espinosa, D., V.E.: Evaluación de Lorazepam (ativan)inyectable en Bóvinos. Tesis de licenciatura. Fac. de Med. Vet. y Zoot. Universidad Autónoma de México, D.F. 1981.
- 14) Franklin, I.I. and Reid, J.S.: Clinical use of a combination of Fentanyl and Droperidol in dogs. Vet. Med. Small Anim. Clin., 60 (9): 927-930 (1965).

- 15) Fuentes, V.O.: Farmacología Veterinaria. Universidad Nacional Autónoma de México. México, D.F., 1979.

- 16) Gluckman, M.I.: Pharmacology of 7 Chlo-5-(0-Chlorophenyl)-1,3 Dihidroxy-2H-1,4-Benzodiazepin-2 one (Lorazepam, Wy 4036). Ars. For., (Drug Res) ., 21: 1049-1055 (1971)

- 17) Gluckman, M.I.: Pharmacology of Lorazepam. J. Clin Psychiatry 39 (10 PT) 2: 2-10 (1978)

- 18) Goldberg, A.H. and Padget, C.M.: Comparative effects of -Morphine and Fentanyl on isolated heart muscle. Anesth. Analg., 48 (6) 978-982 (1969).

- 19) Graham, J.O.: Small Animal Anaesthesia. Charles Birchall & Sons, Ltd., Great Britain, 1964

- 20) Haigh, J.C.: Fallow deer immobilisation with Fentanyl and a neuroleptic., Vet. Rec., 100 (18): 386-387 (1977).

- 21) Hall, L.W.: Anestesia y Analgesia Veterinaria. 2a. ed. en español, Editorial Acribia, Zaragoza España, 1970

- 22) Harthoorn, A.M.: Advances in Anaesthesiology in Zoo and Wild animals. A Review of Recent Advances, XIX Congress Mund. Vet. p. 509 (1971).

- 23) Hoffman, P.E.: Experiencias Clínicas con Rompón en caballos Noticias Médico-Veterinarias, 3: 291-309 (1974).

- 24) Krawinkel Jr., D.J., Sawyer, D.C., Eyster, G.E. and Bender, G.: Cardiopulmonary Effects of Fentanyl-Droperidol, Nitrous Oxide, and Atropine Sulfate in Dogs. Am. J. Vet. Res., 36 (8): 1211-1219 (1975).

- 25) Michenfelder, J.D. and Theye, R.A.: Effects of Fentanyl, Droperidol, and innovar on canine cerebral metabolism and Blood Flow. Br. J. Anaesth., 43 (7): 630-636 (1971).
- 26) Sampaio, R. e Silva, D.M.O.: Emprego do Droperidol e Fentanyl na anestesia geral pelo Halotane em cães. Arquivos da Escola de Veterinaria da Universidade Federal de Minas Gerais., 30 (3): 275-283 (1978).
- 27) Sampaio, R.: Observacoes sobre a Neuroleptanalgesia em cães com o emprego de Droperidol e Fentanyl. - Arquivos da Escola de Veterinaria da Universidade Federal de Minas Gerais., 31 (3): 471-472 (1979).
- 28) Soma, L.R. and Shields, D.R.: Neuroleptanalgesia Produced by Fentanyl and Droperidol. J. Amer. Vet. Med. Ass., 145 (9): 897-902 (1964).
- 29) Soma, L.R.: Textbook of Veterinary Anaesthesia. The Williams & Wilkins Company, Baltimore, 1971
- 30) Sumano, L.H.: El efecto de la Xilazina sobre la respuesta presora adrenérgica en el perro anestesiado con Pentobarbital. Tesis de licenciatura. Fac. de Med. Vet. y Zoot. Universidad Nacional Autónoma de México, México, D.F. 1975
- 31) Tronicke, R. and Vocke, G.: Contribución al empleo del preparado Rompdn como sedante y preanestesia en cabalos. Noticias Médico-Veterinarias, 4: 248-255 (1970).

- 32) Turner, D.M., Jan, E.I., Rose, R.J. and Warren, M.J.:
Respiratory and cardiovascular effects of five
drugs used as sedatives in the Dog. Aust. Vet.
J., 50: (1974).
- 33) Walden, N.B.: Effective sedation of Rabbits, Guinea pigs,
rats and mice with a mixture of Fentanyl and
Droperidol. Aust. Vet. J., 54 (11): 538-540
(1978).
- 34) William, V.L., and Jones, E.W.: Anestesia Veterinaria. 1a.
ed. en Español, Compañía Editorial Continental,
S.A. México, 1979.
- 35) Yelnosky, and Fields, W.E.: A Preliminary report on the use of
a Combination of Droperidol and Fentanyl Citra-
te in Veterinary Medicine. Am. J. Vet. Res., 25
(109): 1751-1756 (1964).