



80
2ij
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
" C U A U T I T L A N "

U. N. A. M.
FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES - CUAUTITLAN



Departamento de
Farmacología y Toxicología

**VALORACION CLINICA DEL DIAZEPAM
COMO TRANQUILIZANTE EN LOS
CANIDEOS DOMESTICOS APLICADO
POR LAS VIAS INTRAMUSCULAR
E INTRAVENOSA**

TESIS PROFESIONAL

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

P R E S E N T A N:
**YSAUL ORTIZ RODRIGUEZ
JUAN ANTONIO SALINAS GORDILLO**

ASESOR: M.V.Z. JOSE GABRIEL RUIZ CERVANTES



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

RESUMEN	1
INTRODUCCION	3
OBJETIVOS	20
MATERIAL Y METODOS	22
RESULTADOS	25
OBSERVACIONES	59
DISCUSION	61
CONCLUSIONES	64
BIBLIOGRAFIA.....	67

R E S U M E N

RESUMEN.

60 Canis domesticus de distintas razas, condición -- física y edades, se dividieron en dos grupos: Al primero se le administró 1.5 Mg./Kg. de Diazepam por vía intramuscular y al segundo grupo se le aplicó 1 Mg./Kg. del mismo producto por vía intravenosa.

A los dos grupos se les hizo una valoración clínica para saber si: El producto puede ser utilizado como tranquilizante; para ver cual de las dos vías puede ser la más adecuada y para observar los cambios que se presenten en las constantes fisiológicas y en el Comportamiento General.

En la mayoría de los animales se apreció lo siguiente: Que el Diazepam puede producir un efecto tranquilizante; que la vía más adecuada, en este estudio, fue la vía intravenosa; y que las constantes fisiológicas aumentaron ligeramente en los dos grupos, menos en la temperatura -- que disminuyó.

Por lo tanto, en este estudio en particular, se notó que el Diazepam, en la mayoría de los caninos experimentados, sí provocó un efecto tranquilizante en los dos grupos, siendo más marcado el efecto en el grupo de administración intravenosa.

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

Frecuentemente el Médico Veterinario Zootecnista en su práctica diaria necesita de sustancias químicas para contener o manejar a algunos pacientes que por su temperamento o estado de excitación dificultan la labor de practicante de esta rama de la Medicina. Así, la premedicación anestésica (utilizada también en el hombre) reduce los riesgos inherentes a la aplicación de sustancias anestésicas intravenosas que particularmente en nuestro medio son los barbitúricos y aunque haya otro tipo de medicamentos menos tóxicos y más seguros, como lo es el Clorhidrato de Ketamina, estos resultan generalmente difíciles de conseguir esto por la política de los Laboratorios fabricantes de medicamentos, independientemente del costo de estas sustancias.

Como se cita líneas arriba, el profesional de la Medicina Veterinaria cuenta con elementos muy escasos con respecto a medicamentos. Por ejemplo, los tranquilizantes, si bien, en el momento de realizar este trabajo existen cuatro de ellos en el mercado:

	NOMBRE COMERCIAL	PRINCIPIO ACTIVO
1.-	COMBELEN	Clorhidrato de Propiopromazina.
2.-	ROMPUN	Hidrocloruro de Xilacina.
3.-	C.D.P.	Clorhidrato de Promazina.
4.-	STRESNIL	Azaperona.

Dos de estos dejan mucho que desear en su actividad farmacológica, particularmente en los perros (el 3 y el 4) (5,8,12,17,21,22). De los otros dos, uno resulta ser de cierto riesgo para animales viejos o muy jóvenes o con proble

-mas vasculares (el 1)(8,21,22). Así que el sobrante pese a su seguridad y efectividad actualmente es un producto - cuyo costo de operación es elevado (el número 2) (22).

Cabe aclarar que de acuerdo a los términos que nos refiere la actividad de los llamados tranquilizantes, -- Litter (11) hace una clasificación que deja fuera de toda duda la acción y el mecanismo de acción de estas drogas, - por lo que se puede ver en la clasificación citada (la -- cual se verá en líneas posteriores) que son los deriva-- dos Fenotiacínicos y las Butiroferonas, que son clasifica-- dos como tranquilizantes mayores que actúan excelentemen-- te en procesos como la esquizofrenia y la paranoia, enfer-- mades no presentes en las especies manejadas por el Mé-- dico Veterinario Zootecnista, así, estos productos (los fe-- notiacínicos) han sido desde años atrás los caballos de - betelle para tranquilizar a los animales domésticos, pese a que la finalidad inicial de estos productos era para en-- tidades patológicas del humano (7).

Litter (1980) menciona también a los tranquilizantes menores o drogas ansiolíticas que como se sobreentiende - ayuda a los pacientes humanos a evadirse de la ansiedad y la neurósis. Dentro de este grupo juega un papel prepon-- derante las Benzodiazepinas, que dicho sea de paso, su uti-- lización en la actualidad para los problemas mencionados-- se utilizan por toneladas mundialmente (11). Por ejemplo, - en los Estados Unidos se determinó que los médicos habían extendido 120 millones de recetas (equivalente a 4000 mi-- llones de dosis de tranquilizantes) (1).

Se ha discutido de porqué estas segundas drogas no - actúan en forma adecuada en los animales domésticos, ya -- que según diferentes trabajos, indican que no en todos los casos actúan así(8).

"El desarrollo de drogas psicoactivas, incluyendo tranquilizantes, han evolucionado el tratamiento de desordenes de la conducta en Medicina humana, otros la usan como tranquilizantes para restricción y como agentes preanestésicos, el uso de estas drogas han tenido poco impacto en el tratamiento de problemas de comportamiento en perros y gatos. Sin embargo, la información sobre la acción específica de tranquilizar puede ser de ayuda considerable en un tipo severo de comportamiento desagradable, no obstante hay un límite de información útil en el uso de tranquilizantes para la Veterinaria. Las compañías de drogas tienen que experimentar considerablemente en el desarrollo de tranquilizantes e roedores de Laboratorio, gatos, perros, primates y algunos de estos trabajos pronostican la utilidad de drogas psicoactivas en el tratamiento particular de síndromes de comportamiento" (7).

Al respecto se cuenta con muy poca información en cuanto a los sitios específicos en donde actúan estos medicamentos por lo que el Médico Veterinario algunas veces se ve en la necesidad de "experimentar" para observar la variación en la respuesta farmacológica de la mayoría de los casos que ocurre en términos subjetivos y no objetivos y como ya se dijo, es sólo falta de información (6,17).

Experimentalmente, como ya se dijo, son los animales los que sirven al hombre para determinar si una cierta droga puede o no ser utilizada, ya que como se sabe, un fármaco que será para consumo humano se valora biológicamente durante cierto tiempo, hasta por dos o más años, en los animales experimentales (ratas, conejos, perros, monos, Etc.) antes de expenderse para la venta del medicamento (5,6,7,16).

Otros aspectos que por cuestiones seguramente técnicas y económicas no se llevan a cabo son: la Farmacocinética* y la Farmacodinamia** de los productos en su fase de experimentación.

Por lo que al parecer particularmente las Benzodiazepinas como se citó líneas arriba, son según quienes las han estudiado, idiosincráticas en su respuesta en los perros.

"Probablemente se debe a que en el cerebro de los animales no existe gran parte de los campos de inhibición que regulan las reacciones psicomotoras en función de los estímulos ambientales"(8).

Con todo lo dicho antes se puede observar que nuestros objetivos se centran sobre las actividades de los tranquilizantes y que particularmente nos llama la atención las Benzodiazepinas, ya que como se verá a continuación, los distintos autores e investigadores no convergen en un punto de vista que pudiera ser de interés para nosotros los Veterinarios sobre la actividad de estos fármacos.

Así, Cunningham menciona (1984) que "El Diazepam se puede usar por vía oral algunas veces con buen resultado en dosis de 0.1 a 0.2 Mg. por Lb. en perros refractarios a otras drogas antiepilépticas, aunque cita que usualmente esta droga es reservada para la vía intravenosa para el tratamiento de estatus epilepticus y sugiere para detener las convulsiones se les administre Diazepam lentamente por vía intravenosa - en bolos de 5 a 20 Mg. esto puede ser repetido una o dos veces durante las dos primeras horas para estabilizar al paciente ya que el Diazepam en el perro tiene una vida media muy corta, a la dosis intravenosa puede ser seguida una dosis similar de Diazepam intramuscular para una estabilización más larga y si el Diazepam falla será necesario la anestesia general"(2).

*FARMACOCINETICA: Estudia la forma de Absorción, Distribución, Biotransformación y Excreción de los fármacos en el organismo.

**FARMACODINAMIA: Estudia la forma en que los medicamentos logran su efecto a nivel celular.

Desowitz (1984) sugiere el uso del Diazepam "Para inhibir las reacciones adversas de Dietilcarbamizina en perros--contaminados con Dirofilaria immitis" el autor experimentó en 6 perros con una densidad pronosticada para reaccionar en forma severa fatal. "A estos perros les fue dado 5 Mg. de Diazepam (Valium) por inyección intramuscular y 30 minutos después una inyección intramuscular de 5 Mg./Kg. de Dietilcarbamizina. Completamente o casi completamente se bloqueó la reacción severa postratamiento en todos los perros. A otros 5 perros infectados con Dirofilaria immitis se les dió Dietilcarbamizina inmediatamente después de una inyección de Diazepam, estos perros desarrollaron una reacción adversa severa" (3).

Espinoza Ortiz (1981) estudió "La capacidad tranquilizante del Lorazepam (ativan) en 40 bovinos clínicamente sanos divididos al azar en 4 grupos: al primero se le aplicó 0.05 Mg./Kg.; al segundo 0.1 Mg./Kg.; al tercero -- 0.2 Mg./Kg.; y al cuarto grupo 0.4 Mg./Kg. de Lorazepam" -- lo que observó fue lo siguiente: Conforme se fué aumentando la dosis se fueron incrementando los signos de ptialismo, decaimiento general, hiperacusia, cabeza en posición de flexión lateral, recumbencia ventral, párpados semicerrados, en ocasiones búsqueda de un punto de apoyo, incordinción del tren posterior y un notable aumento de la frecuencia cardíaca y respiratoria. En todas las dosis la -- sensibilidad de los animales fue poco alterada".

"La conclusión es que el Lorazepam pese a sus propiedades ansiolíticas, hipnóticas, amnésicas, anticonvulsivas y miorrelajantes no producen tranquilización adecuada en los bovinos para prácticas de manejo o intervenciones -- quirúrgicas menores" (4).

Victor Fuentes (1985) dice que: "El Diazepam en el humano se usa para el tratamiento de la ansiedad sin tener efectos notables en los psicóticos, en los animales se utiliza para problemas de miedo y se ha dicho que su efecto sobre el comportamiento es intermedio entre los barbitúricos y los Fenotiazínicos. Se menciona también que una de sus principales virtudes es la de inducir relajación muscular por lo que se le utiliza como primera opción en epilepsia y rigidez muscular asociada a problemas de origen central (en el Sistema Nervioso Central) aunque aún no está claro su mecanismo de acción, parece ser que las Benzodiazepinas bloquean el paso de estímulos polisinápticos a través del Sistema de Activación de la Formación Reticular, esto lo logran a través de una inhibición de la regeneración de Aminas Biogénicas.

Las Benzodiazepinas a dosis elevadas pueden inducir a un estado no responsivo a estímulos externos. A dosis muy elevadas se pierden los movimientos propioceptivos y se induce una depresión respiratoria y es posible que pronto se le utilice como agente reductor del temor, agresividad y ansiedad en perros, gatos, cerdos. Además se le utilice también para convulsiones epileptiformes y espasmos musculares. Se le utiliza también como medicación preanestésica, la dosis en perros y cerdos es de 4 a 40 Mg. por animal" (5).

Goodman y Gilman (1982) indican que: "En pruebas de animales las Benzodiazepinas muestran interesante efecto relajante muscular antiestrignina y bloqueo de los reflejos medulares, producen amansamiento en varias especies de animales en dosis mucho más bajas que las que producen ataxia o hipnosis.

Los efectos de las Benzodiazepinas para aliviar la ansiedad se muestran fácilmente en animales de laboratorio. En procedimientos de conflicto y castigo, las Benzodiazepinas disminu

yen mucho el efecto inhibitorio del castigo. En este modelo experimental no se advierten efectos positivos con anti depresores ni antipsicóticos. Sin embargo, resulta imposible expulsar la ansiedad en las ratas y en el ser humano" (6).

Hart (1985) experimentó el efecto de dos drogas psicoactivas evaluando sistemáticamente y cuantitativamente el miedo y la ansiedad, este trabajo lo hizo en caninos. el -- Diazepam fue seleccionado para representar al grupo de las Benzodiazepinas y la Clorpromazina representando al grupo-- de las Fenotiazinas.

"El propósito de este experimento es el de comparar - estas dos drogas tranquilizantes para reacciones del temor y excitabilidad en perros. En este trabajo las características evaluadas fueron: Amigabilidad, Excitabilidad y Miedo o Temor. La dosis que se usó fue de Clorpromazina (1.5 Mg. por Kg.) y Diazepam (0.7 Mg. por Kg.) las dosis fueron consideradas bastante altas para inducir efectos conductuales - sin inducir excesivamente sedación. Los resultados fueron los siguientes: La cordialidad no fue afectada por ningún - tratamiento, la Clorpromazina y el Diazepam tuvieron efectos antagónicos en excitabilidad puesto que la Clorpromazina - decreció significativamente la medida de excitabilidad sobre el tratamiento del placebo, mientras que el Diazepam incrementó la medida de excitabilidad, este incremento ocurrió en 7 de 10 perros, pero la comparación no llegó a ser significativa. El aumento de excitabilidad fue generalmente apacible pero perceptible con los cambios. Sólo un perro con -- Diazepam se volvió excitable en un grado desagradable. en - la prueba de miedo los resultados sugieren que el Diazepam es más efectivo en reducir el miedo que la Clorpromazina" (7).

Kirk (1984) sugiere estudiar el Diazepam "Para el tratamiento de la epilepsia con la siguiente dosis que es de 1- a 4 Mg./Kg./Día, dividido en 4 veces al día, pero por las restricciones para su venta, la dosis, la frecuencia, y su costo, - se recomienda después de que no funcionen los siguientes medicamentos: Fenitoína, Fenobarbital y Primidona" (9).

Kumar (1983) evaluó al Diazepam en combinación con Tiopental y Pentobarbital sódico en perros y halló que "Dando 2 Mg./Kg. de Diazepam por vía intravenosa y después Tiopental o Pentobarbital se reduce la dosis efectiva de cualquiera de estas dos drogas y se prolonga la duración de la anestesia quirúrgica, esta anestesia fue mayor con Tiopental y se observó alguna hiperglicemia" (10).

Litter (1980) señala que "Las Benzodiazepinas disminuyen la actividad motora y tienen efectos tranquilizantes en: la - rata, el ratón, el gato, el perro y en el mono y son capaces de "domar" el Mono Rhesus y también a otros animales salvajes - como el León, el Tigre y la rata que se vuelve agresiva por - chiques eléctricos en sus patas, se calman y dicha agresividad desaparece. A dosis elevadas producen ataxia, sedación, sueño y con dosis mayores, la muerte por parálisis respiratoria" (11).

Lumb y Jones (1978) mencionan que " al Diazepam se le - ha utilizado como editivo de alimentos en animales domésticos debido a sus efectos tranquilizantes, antiestres y estimulantes del crecimiento.

El Diazepam es tres a cuatro veces más activo en el --- bloqueo de la rigidez por la descerebración en los gatos y - perros que el Pentobarbital o la Clorpromazina y no produce efectos extrapiramidales y no posee la acción bloqueadora -- autónoma de la Clorpromazina". Este autor no señala la dosis de Diazepam para perros o gatos (12).

Macy (1985) evaluó "La habilidad del Diazepam para inducir a comer a gatos anoréxicos: Se utilizaron 12 gatos anoréxicos, - 7 con varios desórdenes diagnosticados y 5 con anemia aplástica inducida experimentalmente por inoculación de Virus de Leucemia Felina, después del rechazo completo de un alimento enlatado, el Diazepam fue administrado por vía intramuscular y oralmente en varias dosis (0.05 a 0.4 Mg./Kg.) nuevamente les fue ofrecido el alimento y el consumo de alimento fue evaluado. El Diazepam indujo a comer a 11 de 12 gatos. El principal consumo calórico-medido en 5 de los gatos después de una administración de Diazepam fue de 80 calorías, aproximadamente un 25% de la dieta diaria requerida. Los resultados de este estudio sugieren que el Diazepam puede ser muy útil como tratamiento auxiliar para gatos anoréxicos debilitados. La inducción a comer por las Benzodiazepinas fue reportada en 1960, esta observación ha sido repetida con una variedad de Benzodiazepinas en humanos, ratas, gatos, perros, cerdos, ovejas, cabras, caballos y pollos"(13).

Meyer y Jones (1982) afirman que "En la práctica Veterinaria se usan dos derivados de las Benzodiazepinas, ellos son: el Diazepam (Valium) y el Clordiazepóxido (Librium) y que en el perro y el gato el Diazepam sódico se ha usado como agente anti ansiolítico y para efectos sedativos; también se usa en estatus epilepticus, en el perro, dosis de 5 y 10 Mg.i.v. producen una apacibilidad y debilitamiento generalizado y tranquilización que dura alrededor de tres horas en el perro sano". También mencionan que el principal sitio de acción de el Diazepam es el Sistema de Formación Reticular, hay evidencias que indican que las Benzodiazepinas y Barbitúricos deprimen el ingreso de Serotonina, Norepinefrina y otras aminas Biógenas en el Cerebro"(14).

Walter (1980) cita que "Las Benzodiazepinas se utilizan como tranquilizantes para mentes enfermas en humanos exclusivamente"(15).

Ocampo y Sumano (1985) señalan que "El Diazepam se puede emplear como preanestésico para calmar a animales excitados.-- Puede actuar sobre el Tálamo e Hipotálamo induciendo comportamiento calmado, no posee acción bloqueadora autonómica periférica, al igual que otros tranquilizantes; el principal sitio de acción de la depresión del S.N.C. es la Formación Reticular". Mencionan también que "Existen evidencias que indican que las Benzodiazepinas y los Barbitúricos deprimen el ingreso de --- Serotonina y Norepinefrina en el Cerebro. El Diazepam pueda -- administrarse por vía oral, intramuscular o intravenosa. La -- vía oral no es recomendable para inmovilización. En cuanto a -- la dosis mencionan que es de 3 a 3.5 Mg./Kg. según la especie de que se trate y el grado de excitación al administrarlo. La dosis recomendada en el perro es de 5 a 20 Mg.dosis total -- (1 Mg./Kg.) i.m." (17).

Philippin (1984) ensayó "La tolerancia del Diazepam por su efecto anticonvulsionante, se indujo el umbral de las convulsiones con Pentazol o Pentilenotetrazol en 3-4 perros antes y después del curso del tratamiento con Diazepam. El Diaze pam fue alternado con Clorazepato; el resultado fue que se -- desarrolló tolerancia al Clorazepato. Para investigar la tole rancia aguda del Diazepam y Clorazepato los perros fueron -- anestesiados y el pico de actividad de ondas en el Electroence falograma fue mantenido con Pentetrazol, solamente que dos --- los seis perros se les aplicaron 4-5 inyecciones de Diazepam-- desarrollando una tolerancia aguda pero ningún perro desarro lló tolerancia al Clorazepato dado en lugar del Diazepam." --- (18).

Rodriguez (1984) cita que el Diazepam al igual que otras Benzodiazepinas tiene propiedades ansiolíticas, sedantes, hipnó ticas, relajantes musculares y anticonvulsionantes; se supone - que actúa sobre el Sistema Límbico, el Tálamo y el Hipotálamo- y su mecanismo de acción parece estar relacionado con un au- mento de la potencia inhibitoria del G.A.B. (Acido Gama Amino

Butírico). También se han descrito zonas de enlace saturables en el S.N.C. con gran afinidad para estas moléculas"(19).

Rojas Ramírez (1975) especifica que "Las principales acciones farmacológicas de las Benzodiazepinas se llevan a cabo en el Sistema Nervioso Central y se traduce por efectos tranquilizantes (ansiolíticos),relajantes,anticonvulsionantes,sedantes, e hipnóticos. Estos efectos parecen resultar de una depresión del Sistema Límbico que se han asociado con los estados emocionales"(20).

Spinelli (1984) afirma que "El Diazepam se usa ampliamente en humanos como tranquilizante y anticonvulsivo y que en Medicina Veterinaria existen sólo informes limitados sobre su uso. Solamente se utiliza en casos clínicos de estatus epilepticus en perros"(24).

CLASIFICACION DE LAS DROGAS PSICOTROPICAS O
TRANQUILIZANTES . *

TRANQUILIZANTES

- 1) Neurolépticos o tranquilizantes mayores (Drogas antipsicóticas).
 - a) Fenotiazinas y Análogos.
 - b) Butirofenonas.
 - c)Difenilbutilpiperidinas.
 - d) Anisamidas.
- 2) Drogas antimaniáticas.
 - a) Litio.
- 3) Drogas tranquilizantes menores o Ansiolíticos (Tranquilizantes).
 - a)Benzodiazepinas.
 - b) Propanodoles.

* Según Litter (1980).

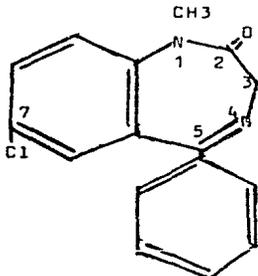
DESCRIPCION DEL FARMACO.

1.- NOMBRE:

Diazepam (Valium, Freudal, Pacidrim, Pacitrán, Trandy, Alboral, Britazepam).

2.- ORIGEN Y QUIMICA.

Es un agente psicotrópico derivado de la Benzodiazepina de origen sintético a partir de la unión de un anillo Benzénico y un anillo heptagonal que contiene 2 átomos de Nitrógeno. Químicamente es: 7-cloro,3-dicloro-1metil-5fenil-2N-1,4-benzodiazepin-2-ona. Su fórmula es la siguiente:



Es un polvo cristalino, incoloro, insoluble en agua y ligeramente soluble en alcohol y en Propenicol (19), soluble en lípidos (20) pero limitada estabilidad en solución (17).

3.- MECANISMO DE ACCION.

El Diazepam actúa deprimiendo las estructuras del Sistema Límbico que se asocian con estados emocionales en el Tálamo y en el Hipotálamo; está relacionado con la inhibición del G.A.B.A. (Acido Gama Amino Butírico) (19). También suprime las potescargas del Hipocampo y del Septum (5,6,10,11,12,19). La acción de despertar provocada por el Hipocampo disminuye y deprime la acción provocada por estimulación eléctrica poli-sinápticas de la Formación Reticular mesencefálica y de la Corteza (17,20).

Inhibe la incorporación de Oxígeno en el Cerebro y aumenta la concentración de Glucosa cerebral (17,20). Deprime el reingreso de Serotonina y Norepinefrina y otras Aminas Biógenas en el Cerebro (5,17). El efecto depresor es limitado por los antagonistas de la Norepinefrina(17).

El Diazepam es capaz de inhibir la rigidez de la descerebración en el Neuroeje entre los Tubérculos Cuadrágminos (2,7) --- inhibe los reflejos flexores multisinápticos y se considera depresor espinal, pero los reflejos extensores como el rotuliano --monosináptico son respetados (11). No posee acción bloqueadora - autonómica periférica (17).

4.- ACCION FARMACOLOGICA.

Al igual que otras Benzodiazepinas, tiene propiedades sobre el S.N.C. y se traduce por efectos ansiolíticos, sedantes e hipnóticos (6), relajantes musculares y anticonvulsivantes (11,14,19,-20). No tiene propiedades antidepresoras, estimulantes, psicoenergizantes ni antipsicóticas (22).

Como tranquilizante, disminuye la actividad motora, pues es capaz de domar a animales que se han vuelto agresivos (11) y disminuye el efecto inhibitorio del castigo (6) por una reducción de la actividad de la Norepinefrina (14), a dosis elevada, produce ataxia, sedación, sueño y con dosis mayores, la muerte por parálisis respiratoria (11). Puede causar disminución de la respiración, presión arterial y volúmen sistólico ventricular izquierdo pero los efectos son mínimos (6). El Diazepam es un potente relajante muscular y produce flacidez y pérdida del reflejo de enderezamiento (11), las propiedades combinadas sedantes y relajantes del Diazepam se utilizan antes de procedimientos de la índole de conversión eléctrica de arritmias cardíacas (6).

En el hombre disminuyen la ansiedad, calman la aprensión, la tensión y alivian el insomnio, pero a dosis elevadas provocan -- somnolencia, ataxia, apatía y trastornos de la memoria. La inyección intravenosa produce sueño sin llegar a la anestesia general por eso se le clasifica como sedante ansiolítico (11). Se han usado para tratar las pesadillas o terrores nocturnos (6), como anticonvulsivante es capaz de inhibir las convulsiones por electroshocks (11), por el Pentilentetrazol (origen cortical) y por la Estrignina (Origen medular) (18). En el hombre inhibe convulsiones de origen espinal como las presentadas en estados febriles, encefalitis y meningitis (11) y la epilepsia (11,20), pero en dosis que causan relajación e incoordinación (20). El efecto relajante se debe a la depresión del Sistema Motor de fibras -- eferentes gamma (20).

El Diazepam aumenta el efecto hipnótico de los barbitúricos y el alcohol (11). El Electroencefalograma a pequeñas dosis no lo modifica y a dosis mayores produce una disminución de la frecuencia y un aumento de la amplitud de ondas; dosis elevadas producen un Electroencefalograma de sueño (6,11) y aumenta el umbral convulsivo.

5.-FARMACOCINETICA

El Diazepam se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal y alcanza concentraciones máximas en 60 minutos, se distribuye ampliamente en el organismo y se une en alta proporción a las proteínas plasmáticas (en 85 a 95%) (19,20). Su vida media plasmática es de 2.5 horas pero su eliminación es en 24 a 48 horas. Se biotransforma en el Hígado por acción del Sistema microsomal enzimático dando lugar a metabolitos N-desalquilados (19) que se conjugan con el ácido Glucorónico y son eliminados por la orina (6,20), uno de sus metabolitos activos, el Desmetildiazepam, tiene una vida media de 48 a 200 horas. En los prematuros, ancianos y pacientes con daño hepático, la vida media del Diazepam se puede prolongar de 3 a 5 veces, como otras Benzodiazepinas, el Diazepam se secreta en la leche materna (19).

6.- INDICACIONES.

En Medicina Humana el Diazepam está indicado para el alivio sintomático de la tensión, ansiedad, la eprensión, fatiga, síntomas de depresión o de agitación de los síntomas asociados con la carencia de alcohol, de los espasmos del músculo esquelético, en casos de estados convulsivos. Por vía endovenosa, es el fármaco de elección en el control inicial -- del estatus epilepticus. Por vía oral es útil en combinación con otros fármacos en los espasmos mioclónicos y en las convulsiones acinéticas (19).

En Medicina Veterinaria, el Diazepam está limitado su uso y solamente se utiliza en estatus epilepticus (12, 14, 17) y como aditivo de alimentos en animales domésticos debido a sus efectos tranquilizantes, antiestres y estimulante del crecimiento (12), así como para abolir las convulsiones inducidas por Ketamina en gatos (17). También sirve como reductor de la ansiedad y agresividad y facilita la monta de animales agresivos (17, 22).

7.- DOSIS. (EN MEDICINA VETERINARIA).

La dosis varía de 1 a 3.5 Mg./Kg. según la especie de que se trate y el grado de excitación en el momento de la aplicación. En perros es de 5 a 20 Mg. i.v. a 1 Mg./Kg. -- i.m., oralmente es de 5 Mg./Kg. (17).

8.- TOXICIDAD.

El Diazepam posee un amplio margen de seguridad y es poco tóxico. Un cuadro de intoxicación aguda no existe y sólo hay lugar a somnolencia y sueño del que el paciente puede ser despertado fácilmente. (19).

Sin embargo es capaz de producir reacciones adversas y reacciones de farmacodependencia en humanos.

a) Reacciones adversas.- El Diazepam puede producir trastornos nerviosos, gastrointestinales, hematológicos y alérgicos.

1.- Las manifestaciones nerviosas consisten en somnolencia, ataxia, cefaleas, mareos, alteraciones de la memoria, astenia, trastornos que exageran en ancianos; algunas veces se han observado reacciones paradójicas en forma de excitación, insomnio e irritabilidad.

2.- Trastornos gastrointestinales.- Son resequedad de la boca, náuseas y constipación; puede producirse aumento del apetito y voracidad.

3.- Trastornos hemáticos.- Leucopenia y Agranulocitosis.

4.- Alergias.- Son la urticaria y erupciones cutáneas, todos estos trastornos ceden con la supresión del medicamento.

b) Farmacodependencia.- El Diazepam es capaz de provocar dependencias de tipo barbitúrico y semejante a la provocada por el Meprobameto, pero sólo con dosis altas. Da lugar a ciertas compulsiones y dependencias psíquicas, físicas y tolerancia (aumento de la dosis) (11).

9.-CONTRAINDICACIONES.

No se ha de utilizar en casos que exista hipotonía muscular y en la Miastenia grave, no se administrará en casos de coma (11), tampoco en aquellos casos que tienen una capacidad metabólica reducida. Debe evitarse la ingestión de alcohol y su empleo simultáneo con otros depresores del S.N.C. no se aconseja su administración en casos de Glaucoma ni en los estados de ansiedad con hipoxia, hipoglicemia y edema cerebral (17).

10.- PRESENTACION COMERCIAL.

-Albora (Silanes)

Ampulas de 10 Mg. en 2 Ml. en cajas de 6.

-Valium (Roche).

Ampulas de 10 Mg. en 2 Ml. en cajas de 6 o 50.

OBJETIVOS

OBJETIVOS.

1.- Valorar si el Diazepam (Valium 10 Mg. Sol. inyectable.- Lab. Roche) es útil como tranquilizante en los perros.

2.- Evaluar por las vías intramuscular e intravenosa al Diazepam ya que la primera vía de administración de acuerdo a la Farmacocinética puede dar resultados variables porque su absorción es obviamente más lenta que el depositar el fármaco directamente en el torrente sanguíneo.

3.- Dado que no hay resultados en investigaciones anteriores sobre los cambios fisiológicos que se pudieran provocar con este fármaco, como un objetivo anexo se valorarán los -- cambios que se presentaron en las constantes fisiológicas e como son la temperatura, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria y pulso.

M A T E R I A L
Y
M E T O D O

MATERIAL Y METODOS.

1.- MATERIAL.

a) BIOLÓGICO.

60 individuos de la especie Canis domesticus de diferentes razas, sexos, peso, edad y condición física, elegidos al azar.

b) NO BIOLÓGICO.

Fármaco: Valium 10 (Roche) Sol. inyectable, cada ampolla contiene Diazepam 10 Mg. Vehículo c.b.p. 2 Ml.

Antiséptico: Alcohol etílico al 70%.

Algodón.

c) INSTRUMENTAL.

- Jeringas hipodérmicas de 3 y 5 Ml.
- Agujas hipodérmicas del calibre 22 y 23.
- Termómetro clínico.
- Cronómetro.
- Estetoscopio.
- Jaulas metálicas para contención.
- Básculas.
- Cinta adhesiva.
- Bozales.
- Marcadores.
- Papel micrométrico.

2.- METODO.

De acuerdo a los métodos utilizados tradicionalmente en los Laboratorios de Investigaciones, al no existir un -- criterio único que permite clasificar a un fármaco como -- tranquilizante, son necesarios los siguientes métodos de -- clasificación de estudios que demuestra una serie de efec,

tos o perfil de acción que permite clasificar o no a estas drogas como psicofármacos.

Se observaron clínicamente los efectos del Diazepam -- en los Canis domesticus que se utilizaron en el estudio. - Se dividieron en 2 lotes de 30 animales cada uno; a un lote se le aplicó Diazepam en dosis de 1.5 Mg./Kg. por vía intramuscular y el otro lote tuvo una dosis de 1 Mg./Kg. por vía intravenosa.

A su vez, cada lote se subdividió en 3 grupos de 10 animales cada uno, tomando en cuenta el peso de los animales: - talla chica (Hasta 6 Kg.); talla mediana (de 6 a 16 Kg.) y - talla grande (más de 16 Kg.)

Se realizó la exploración clínica para determinar las constantes fisiológicas normales en 15 minutos antes de la aplicación del fármaco. Posteriormente se aplicó el producto realizándose una exploración clínica al momento de haberlo aplicado y posteriormente se realizó estas exploraciones cada 15 minutos durante 105 minutos, tiempo en el cual todos los animales ya estaban en la normalidad.

Esta observación clínica de los efectos del Diazepam - se realizó siguiendo los parámetros posteriores:

1.- Comportamiento general.

a) Por observación directa.- Sirvió de orientación después de la administración del fármaco al animal, se observó si -- estuvo despierto, tranquilo, si está inquieto, si demuestra -- temor agresividad o indiferencia, si estuvo callado o emitió sonidos.

b) Efecto de Domación.- Sirvió para ver en animales naturalmente hostiles si se volvieron tranquilos, fáciles de manejar y cooperativos por acción del fármaco tranquilizante.

c) Relajación muscular y Actividad motora.

R E S U L T A D O S

CUADRO 1
COMPORTAMIENTO GENERAL .

10 CANIDEOS MUESTREADOS EN CADA GRUPO.

TALLA CHICA (HASTA 6 KG.)

VIA INTRAMUSCULAR				VIA INTRAVENOSA			
TIEMPO DESPIER-		QUIETO DEPRI-		TIEMPO DESPIER-		QUIETO DEPRI-	
(MIN.)	TO	MIDO		(MIN.)	TO	MIDO	
-15	10	0	0	-15	10	0	0
0	9	0	1	0	1	0	9
15	3	6	1	15	1	7	2
30	1	9	0	30	1	7	2
45	2	8	0	45	2	8	0
60	3	7	0	60	2	8	0
75	7	3	0	75	3	7	0
90	6	4	0	90	7	3	0
105	9	1	0	105	7	3	0

En este grupo de animales, el efecto del Diazepam en el Comportamiento general por vía intramuscular se da del minuto 15 hasta el 60 después de aplicado el medicamento, mientras que por vía intravenosa el efecto tuvo una duración que va desde el momento de aplicado el medicamento hasta el minuto 75.

a) COMPORTAMIENTO GENERAL.

a. 1.- ANIMALES DE TALLA CHICA (HASTA 6 KG.)

Comparando a los dos grupos de talla chica por vía i.m. e i.v. en el cuadro # 1. se observa que por vía i.v. el efecto comienza en el momento de la aplicación y dura en la mayoría de los animales hasta 75 minutos después; mientras que por vía i.m. el efecto comienza en el minuto 15 y a partir de ese momento el efecto dura en la mayoría de los animales 45 minutos en diferentes grados.

Comparando las vías de administración i.v. e i.m. en el momento de mayor efecto del fármaco encontramos que por vía i.v. habian 16.6 % de animales despiertos; 61.6 % tranquilos y 21.6 % deprimidos. Mientras que por vía intramuscular existian 22.5 % despiertos; 75 % quietos y 2.5 % deprimidos de acuerdo a lo siguiente:

I.M.				I.V.			
Tiempo (Min)	Desp.	Quiet.	Deprim.	Tiempo (Min.)	Desp.	Quieto	Deprim.
15	3	6	1	0	1	0	9
30	1	9	0	15	1	7	2
45	2	8	0	30	1	7	2
60	3	7	0	45	2	8	0
				60	2	8	0
Total	9	30	1 / 40	75	3	7	0
				Total	10	37	13 / 60

Por lo tanto, en el grupo de animales en que se aplicó el medicamento por vía i.v. el efecto duró más tiempo y tuvo una mayor actividad farmacológica que en el grupo de administración i.m.. Por todo lo anterior indicamos que para este grupo en especial la vía i.v. es más efectiva que la vía i.m.

CUADRO 2
COMPORTAMIENTO GENERAL.

10 CANIDEOS MUESTREADOS EN CADA GRUPO.
TALLA MEDIANA (DE 6 A 16 KG.)

VIA INTRAMUSCULAR				VIA INTRAVENOSA			
TIEMPO DESPIER- (MIN.)	QUIETO TO	DEPRI- MIDO		TIEMPO DESPIERTO (MIN.)	QUIETO	DEPRI- MIDO.	
-15	10	0	0	-15	10	0	0
0	9	1	0	0	0	3	7
15	5	5	0	15	0	9	1
30	4	6	0	30	2	8	0
45	4	5	1	45	3	6	1
60	7	3	0	60	6	4	0
75	10	0	0	75	6	4	0
90	10	0	0	90	7	3	0
105	10	0	0	105	9	1	0

En este caso por vía intramuscular clínicamente se puede observar el efecto del Diazepam a partir del minuto 15 y dura hasta el minuto 60; por otra parte, la actividad del Diazepam en el grupo de administración intravenosa fue mayor a partir del momento de aplicado hasta el minuto 75.

a) COMPORTAMIENTO GENERAL.

a. 2.- ANIMALES DE TALLA MEDIANA (DE 6 A 16 KG.)

Haciendo una comparación de los grupos de talla mediana en el cuadro # 2, se vió que la actividad del Diazepam fue -- más marcada en el grupo de animales por la vía de administra- ción i.v. ya que el efecto empieza inmediatamente después de su administración y dura 75 minutos en grados diferentes --- mientras que por vía intramuscular la acción del Diazepam se inicia a los 15 minutos de su aplicación y dura 45 minutos - en la mayoría de los animales.

Comparando a los dos grupos encontramos que existe un - mayor efecto farmacológico del medicamento por la vía de ad- ministración i.v. pues en el momento de mayor actividad del Diazepam vemos que existen 28.3 % de animales despiertos; -- 56.6 % quietos y 15 % deprimidos; mientras que por vía i.m.- encontramos que solamente hay 50 % despiertos; 47.5 % quietos y 2.5 % deprimidos de acuerdo a lo siguiente:

I.V.				I.M.			
Tiempo (Min)	Despier.	Quiet.	Deprim.	Tiempo (Min.)	Despier.	quiet.	deprim.
0	0	3	7	15	5	5	0
15	0	9	1	30	4	6	0
30	2	8	0	45	4	5	1
45	3	6	1	60	7	3	0
60	6	4	0	Total	20	19	1/40
75	6	4	0				
Total	17	34	9/60				

Por todo lo anterior encontramos que la vía de administra- ción más adecuada para este grupo en particular es la vía i.v. en cuanto al Comportamiento General pues su efecto tuvo una -- duración más prolongada y una acción farmacológica mayor..

CUADRO 3
COMPORTAMIENTO GENERAL.

10 CANIDEOS MUESTREADOS EN CADA GRUPO.
TALLA GRANDE (MAS DE 16 KG.)

VIA INTRAMUSCULAR				VIA INTRAVENOSA			
TIEMPO DESPIER-		QUIETO DEPRI-		TIEMPO DESPIER-		QUIETO DEPRI-	
(MIN.)	TO		MIDO	(MIN.)	TO		MIDO
-15	10	0	0	-15	10	0	0
0	9	1	0	0	0	0	10
15	2	7	1	15	0	8	2
30	2	5	3	30	1	7	2
45	3	6	1	45	4	4	2
60	6	4	0	60	6	4	0
75	7	3	0	75	6	4	0
90	9	1	0	90	5	5	0
105	10	0	0	105	7	3	0

En los animales del grupo intramuscular el efecto se --
inicia a los 15 minutos de aplicar el medicamento y empezó a
disminuir hasta el minuto 60; en cambio, en el grupo intraveno-
so el medicamento hizo efecto desde el minuto de la aplica-
ción hasta el minuto 75.

a) COMPORTAMIENTO GENERAL.

a. 3.- ANIMALES DE TALLA GRANDE (MAS DE 16 Kg.)

Comparando a los dos grupos de talla grande en la Tabla # 3 se ve que la actividad del Diazepam es más marcada en los animales donde se les aplicó el medicamento por vía i.v. pues el efecto se inició inmediatamente después de su aplicación y este efecto se prolongó hasta el minuto 75, mientras que en el grupo de administración i.m. el efecto empezó hasta el minuto 15 y duró solamente 45 minutos en la mayoría de los animales en grados diferentes de comportamiento.

En el momento de mayor actividad del medicamento se ve que existe un mayor efecto en el comportamiento general en los animales donde se administró el medicamento por vía i.v. pues vemos que hay 28.3 % despiertos, 45 % quietos y 26 % deprimidos. Por otra parte por vía i.m. vemos que hay 32.5 % despiertos, 55 % quietos y 12.5 % deprimidos de acuerdo a lo siguiente:

I.V.				I.M.			
Tiempo (Min.)	Despier.	Quiet.	Deprim.	Tiempo (Min.)	Despier.	Quiet.	Deprim.
0	0	0	10	15	2	5	3
15	0	8	2	30	2	5	3
30	1	7	2	45	3	6	1
45	4	4	2	60	6	4	0
60	6	4	0	Total	13	22	5/40
75	6	4	0				
total	17	27	16/60				

Por lo anterior indicamos que para este grupo en particular el efecto del Diazepam es más marcado en el grupo de administración i.v. pues el efecto duró más tiempo y fue más marcado en el comportamiento general que cuando se administró intramuscularmente.

CUADRO 4
 ACTIVIDAD MOTORA
 10 CANINOS MUESTREADOS EN CADA GRUPO
 TALLA CHICA (HASTA 6 KG.)

VIA INTRAMUSCULAR				VIA INTRAVENOSA			
TIEMPO NORMAL INCOORDINACION RECUMBENCIA (MIN.)				TIEMPO NORMAL INCOORDINACION RECUMBENCIA (MIN.)			
-15	10	0	0	-15	10	0	0
0	9	1	0	0	0	2	8
15	3	7	0	15	2	8	0
30	2	8	0	30	5	5	0
45	4	6	0	45	8	2	0
60	9	1	0	60	9	1	0
75	10	0	0	75	10	0	0
90	10	0	0	90	10	0	0
105	10	0	0	105	10	0	0

Por vía intramuscular los animales más afectados a partir del minuto 15 ya que en este momento el 70% de los animales -- tienen una incoordinación moderada y después de 30 minutos disminuye notablemente el número de animales afectados. Por vía intravenosa al aplicar el medicamento se vió inmediatamente una actividad muy marcada del Diazepam pues el 80% de los animales tuvieron recumbencia pero este efecto desapareció a partir del minuto 30 después de su administración.

b) ACTIVIDAD MOTORA.

b. 1.- ANIMALES DE TALLA CHICA (HASTA 6 KG.)

En el Cuadro # 4 se puede observar que por vía i.v. el efecto comienza inmediatamente después a la aplicación del Diazepam y este efecto es muy marcado, pues en el 80 % de los animales existe recumbencia y el otro 20 % hay una incoordinación; este efecto va decreciendo en todos los animales y para el minuto 30 de su aplicación solamente existen 50 % de los animales con incoordinación pues el otro 50% -- está normal; mientras que por vía i.m. el efecto del medicamento no se detecta clínicamente sino hasta el minuto 15 de la aplicación, descendiendo a los 30 minutos después pero este efecto no es tan marcado como en la vía i.v.

En el momento de mayor actividad del Diazepam vemos que por la vía i.m. y la vía i.v. hay:

Tiempo (Min.)	I.M.			I.V.			
	Normal	Incoord.	Recum.	Tiempo (Min.)	Normal	Incoord.	Recumb.
15	3	7	0	0	0	2	8
30	2	8	0	15	2	8	0
45	4	6	0	30	5	5	0
Total	9	21	0/30	Total	7	15	8/30

Con lo anterior podemos notar que existen por vía i.m. 30 % de los animales con una actividad motora normal y 70% con incoordinación, mientras que por vía i.v. hay 23.3 % con actividad motora normal; 50 % con incoordinación y 26.6 % con recumbencia; es por esto que indicamos que para el grupo de talla chica es más efectivo el Diazepam por vía i.v. que por vía i.m.

CUADRO 5
ACTIVIDAD MOTORA
10 CANINOS MUESTREADOS EN CADA GRUPO
TALLA MEDIANA (DE 6 A 16 KG.)

VIA INTRAMUSCULAR				VIA INTRAVENOSA			
TIEMPO NORMAL		INCOORD- RECUMBEN- DINACION CIA		TIEMPO NORMAL		INCOORD- RECUMBEN- NACION CIA.	
(MIN.)				(MIN.)			
-15	10	0	0	-15	10	0	0
0	9	1	0	0	0	2	8
15	6	4	0	15	5	5	0
30	3	7	0	30	7	3	0
45	7	3	0	45	9	1	0
60	9	1	0	60	10	0	0
75	10	0	0	75	10	0	0
90	10	0	0	90	10	0	0
105	10	0	0	105	10	0	0

Comparando a los dos grupos de animales experimentados -- encontramos que la vía intramuscular es una buena vía pues el Diazepam tuvo una aceptable actividad en relación a la acción motora a partir del minuto 15 y se mantuvo hasta 30 minutos -- después de su administración. Por otra parte, por vía intravenosa el efecto fue muy marcado inmediatamente después de su administración y se mantuvo durante 30 minutos en diferentes grados en la mayoría de los animales.

b) ACTIVIDAD MOTORA.

b. 2.- ANIMALES DE TALLA MEDIANA.

En el Cuadro # 5 se hace notable la mayor actividad del medicamento por vía i.v.pues el efecto fue inmediato a su aplicación y el 80 % de los animales tuvieron recumbencia, este efecto duró poco tiempo y para el minuto 30 ya la mayoría de los perros experimentados estaban con una actividad normal; por otra parte, por vía i.m. el efecto fue menor y únicamente hubo una incoordinación en el 40 % de los animales hasta el minuto 15 de la aplicación, este efecto duró también 30 minutos. Al momento de mayor actividad del Diazepam vemos que hay:

I.M.				I.V.			
Tiempo (MIN.)	Normal	Incoord.	Recumb.	Tiempo (Min.)	Normal	Incoord.	Recumb.
15	6	4	0	0	0	2	8
30	3	7	0	15	5	5	0
45	7	3	0	30	7	3	0
Total	16	14	0/30	Total	12	10	8/30

Es por esto que podemos indicar que existen por vía i.m. 53.3 % de actividad motora normal y 46.6 % de incoordinación, mientras que por vía i.v. hay 40 % de actividad motora normal 33.3 % con incoordinación y 26.6 % con recumbencia; es por esto que mencionamos que para el grupo de talla mediana es más efectiva la vía i.v. que la vía i.m.

CUADRO 6
ACTIVIDAD MOTORA
10 CANINOS MUESTREADOS EN CADA GRUPO
TALLA GRANDE (MAS DE 16 KG.)

VIA INTRAMUSCULAR				VIA INTRAVENOSA			
TIEMPO NORMAL (MIN.)		INCOORDI- NACION	RECUMBEN- CIA	TIEMPO NORMAL (MIN.)		INCOORDI- NACION	RECUMBEN- CIA.
-15	10	0	0	-15	10	0	0
0	9	1	0	0	0	1	0
15	3	6	1	15	0	7	3
30	3	5	2	30	4	5	1
45	5	3	2	45	7	2	0
60	7	3	0	60	9	0	1
75	7	3	0	75	9	1	0
90	10	0	0	90	10	0	0
105	10	0	0	105	10	0	0

En este caso vemos que por vía intramuscular a los 15 minutos de administrar el medicamento existe una incoordinación acentuada en los animales y esta incoordinación se prolonga hasta -- por 60 minutos donde los animales vuelven a la normalidad, por otra parte, por vía intravenosa notamos que el efecto es de inmediato y se conserva notoria esta incoordinación hasta por 45 minutos. Cabe aclarar que la actividad Motora se manifestó en promedio de los animales ~~60~~ por vía I.M., sin embargo el Comportamiento general presentaron quietud hasta por 45 minutos.

b) ACTIVIDAD MOTORA.

b. 3.- ANIMALES DE TALLA GRANDE.

En el cuadro # 6 es muy evidente la actividad del Diazepam por vía i.v. pues el efecto fue inmediato a su administración y el 90 % de los perros tuvieron recumbencia, este efecto se prolongó hasta por 45 minutos en diferentes grados, donde ya la mayoría de los animales tenían una actividad motora normal. Por otra parte, por vía i.m. el efecto, clínicamente, se inició a partir del minuto 15 y se prolongó hasta por 60 minutos en el momento de mayor actividad del fármaco vemos que hay:

I.M.				I.V.			
Tiempo (Min.)	Normal	Incoord.	Recumb.	Tiempo (Min.)	Normal	Incoord.	Recumb.
15	3	6	1	0	0	1	9
30	3	5	2	15	0	7	3
45	5	3	2	30	4	5	1
60	7	3	0	<u>45</u>	<u>7</u>	<u>2</u>	<u>1</u>
75	7	3	0	Total	11	15	14/40
Total	25	20	5/50				

Por vía i.m. vemos que hay 50 % de los animales con actividad motora normal; 40 % con incoordinación y 10 % con recumbencia. Por vía i.v. existen 27.5 % con actividad normal; 37.5 % con incoordinación y 35 % con recumbencia.

Es por esto que podemos decir que para el grupo de talla grande, la actividad del Diazepam fue mayor en los perros cuya administración del medicamento fue por vía i.v.

CUADRO 7
 RELAJACION MUSCULAR
 10 CANINOS MUESTREADOS EN CADA GRUPO
 TALLA CHICA (HASTA 6 KG.)

VIA INTRAMUSCULAR				VIA INTRAVENOSA.			
TIEMPO NORMAL MODERADA INTENSA (MIN.)				TIEMPO NORMAL MODERADA INTENSA (MIN.)			
-15	10	0	0	-15	10	0	0
0	9	1	0	0	1	1	8
15	6	3	1	15	3	5	2
30	5	4	1	30	6	4	0
45	7	2	1	45	10	0	0
60	9	1	0	60	10	0	0
75	10	0	0	75	10	0	0
90	10	0	0	90	10	0	0
105	10	0	0	105	10	0	0

En este cuadro es visible el efecto del Diazepam en la vía de administración intramuscular en relación a la relajación muscular del minuto 15 hasta el minuto 45 después de su aplicación. En cuanto a la vía de administración intravenosa aquí se aprecia que la relajación empieza al momento de la aplicación hasta el minuto 30 después de la aplicación del medicamento.

c) RELAJACION MUSCULAR.

C. 1.- ANIMALES DE TALLA CHICA (HASTA 6 KG.)

En el Cuadro # 7 podemos apreciar que la vía i.v. es más efectiva en cuanto a provocar una relajación muscular más intensa aunque la duración del efecto del medicamento fue similar, es decir, la vía de administración no fue determinante para prolongar el tiempo de la acción relajante muscular del Diazepam, pero sí influye en cuanto a que si es determinante para aumentar la acción relajante muscular en cuanto a que por vía i.v. existe 33.3 % de animales con relajación muscular normal; 33.3 % con relajación moderada y 33.3 % con relajación intensa; mientras que por vía i.m. vemos que hay 60 % con relajación normal; 30 % con relajación moderada y solamente 10 % con una relajación intensa de acuerdo a lo siguiente:

Tiempo (Min)	I.M.			Tiempo (Min.)	I.V.		
	Normal	Moderada	Intensa		Normal	Moderada	Intensa
15	6	3	1	0	1	1	8
30	5	4	1	15	3	5	2
45	7	2	1	30	6	4	0
Total	18	9	3/30	Total	10	10	10/30

Por lo anterior encontramos que la vía de administración para provocar una relajación muscular más intensa es la vía i.v. aunque el tiempo de acción es igual que la vía i.m. en este grupo en particular.

CUADRO 8
 RELAJACION MUSCULAR
 10 CANINOS MUESTREADOS EN CADA GRUPO
 TALLA MEDIANA (DE 6 A 16 KG.)

VIA INTRAMUSCULAR				VIA INTRAVENOSA			
TIEMPO NORMAL MODERADA INTENSA (MIN.)				TIEMPO NORMAL MODERADA INTENSA (MIN.)			
-15	10	0	0	-15	10	0	0
0	9	1	0	0	1	3	6
15	4	6	0	15	4	6	0
30	4	6	0	30	9	1	0
45	7	3	0	45	9	1	0
60	10	0	0	60	10	0	0
75	10	0	0	75	10	0	0
90	10	0	0	90	10	0	0
105	10	0	0	105	10	0	0

Por vía de administración intramuscular se observa que en los perros de talla mediana la relajación muscular es a partir del minuto 15 durando este efecto hasta el minuto 45 por la vía intravenosa la relajación muscular en el grupo de talla mediana dura únicamente 15 minutos a partir del momento de la aplicación.

c) RELAJACION MUSCULAR.

c. 2.- ANIMALES DE TALLA MEDIANA. (DE 6 a 16 Kg.)

Como se observa en el Cuadro # 8, la vía de administración i.m. es más efectiva en cuanto a que la acción relajante muscular del Diazepam es más prolongada que la vía i.v. -- pues en la vía intramuscular dura 30 minutos y en la vía -- intravenosa dura solamente 15 minutos, pero es más intensa -- la acción relajante en la vía i.v. como se puede apreciar:

I.M.				I.V.			
Tiempo (Min.)	Normal	Moderada	Intensa	Tiempo (Min.)	Normal	Moderada	Intensa
15	4	6	0	0	1	3	6
30	4	6	0	15	4	6	0
45	7	3	0	Total	5	9	6/20
Total	15	15	0/30				

Con lo anterior vemos que existe por vía i.m. un 50 % con relajación muscular normal y 50 % con relajación moderada; mientras que por vía i.v. hay un 25 % de los animales -- con relajación normal, 45 % con relajación moderada y 30 % -- con relajación intensa; con esto podemos indicar que para -- este grupo en particular existe una relajación más intensa -- en el grupo i.v. aunque el tiempo de acción fue más prolongado en el grupo i.m.

CUADRO 9
 RELAJACION MUSCULAR
 10 CANINOS MUESTREADOS EN CADA GRUPO
 TALLA GRANDE (MAS DE 16 KG.)

VIA INTRAMUSCULAR

VIA INTRAVENOSA

VIA INTRAMUSCULAR				VIA INTRAVENOSA			
TIEMPO NORMAL MODERADA INTENSA (MIN.)				TIEMPO NORMAL MODERADA INTENSA (MIN.)			
-15	10	0	0	-15	10	0	0
0	8	2	0	0	0	2	8
15	5	4	1	15	1	8	1
30	6	3	1	30	6	4	0
45	6	3	1	45	8	2	0
60	8	1	1	60	9	1	0
75	8	2	0	75	9	1	0
90	9	1	0	90	10	0	0
105	10	0	0	105	10	0	0

Aquí se observa que en la vía intramuscular, los animales afectados tuvieron una relajación muscular anormal que comienza desde el minuto 15 de aplicación hasta el minuto 45 después de aplicar el Diazepam, por ejemplo, en el minuto 15 hay una relajación intensa en un 10 %, una relajación moderada de 40 % y el 50 % se encuentra normal. Por vía i.v. en este cuadro se aprecia que el efecto visible del Diazepam va desde el momento de la aplicación donde es más marcado y más intenso que la vía intramuscular y se mantiene hasta el minuto 30 donde únicamente el 40 % de los animales tienen una relajación moderada.

c) RELAJACION MUSCULAR.

c. 3.- ANIMALES DE TALLA GRANDE. (MAS DE 16 KG.)

Comparando a los dos grupos de talla grande en cuanto a la actividad relajante muscular del Diszepam el Cuadro # 9, nos dice que por vía i.m. la actividad farmacológica del medicamento se inicia en el minuto 15 después de su administración y dura 30 minutos en donde la mayoría de los animales se recuperaron; por otra parte, por vía i.v. el efecto relajante se inicia de inmediato a su aplicación y dura también 30 minutos en la mayoría de los animales.

En el momento de mayor efecto del fármaco se observa que hay más intensidad relajante en el grupo i.v. pues existen 23 % con relajación normal; 46 % con relajación moderada y 30 % con relajación intensa; mientras que por vía i.m. encontramos que hay 56.6 % de los animales con relajación normal; 33.3 % con relajación moderada y 10 % con relajación intensa.

Tiempo (Min.)	I.M.			I.V.			
	Normal	Moderada	Intensa	Normal	Moderada	Intensa	Total
15	5	4	1	0	0	2	8
30	6	3	1	15	1	8	1
45	6	3	1	30	6	4	0
Total	17	10	3/30	Total	7	14	9/30

Por lo anterior podemos decir que para este grupo en particular la administración i.v. es más efectiva que la i.m. en cuanto a la intensidad de la relajación muscular.

RESULTADOS
DE LAS
CONSTANTES
FISIOLÓGICAS

RESULTADOS ESTADISTICOS DE LAS CONSTANTES FISIOLÓGICAS.

Los resultados de los cambios fisiológicos durante el experimento se obtuvo siguiendo un diseño factorial en bloques al azar; siendo los factores el tiempo y la vía de administración y los bloques las tallas.(23).

F R E C U E N C I A C A R D I A C A

T A B L A A N O V A .

FUENTE DE VARIACION	GRADOS DE LIBERTAD	S.C.	C.M.	F.C.			
TRATAMIENTOS	17	3633.95	213.76	13.46 **			
a) Tiempo	8	3032.21	379.02	23.62 **			
b) Forma de Admon.	1				1.04	1.04	0.06 n.s.
c) Tiempo x Forma	8				600.69	75.08	4.71 **
BLOQUES (Tallas)	2	969.04	484.52	30.45 **			
ERROR	34	540.96	15.91				
TOTAL	53	5143.94					

T R A T A M I E N T O S .

a) Tiempo.- Se encuentra diferencia altamente significativa en la frecuencia cardíaca en los distintos tiempos de -- estudio, siendo más alta la frecuencia cardíaca en la vía intramuscular a los 15 minutos después de aplicar el -- Diazepam, y en la vía intravenosa es más alta que en la -- vía intramuscular al momento de la aplicación. (Cuadro # 10).

b) Forma de Administración.- No se observa diferencia significativa entre las vías de administración. Ya que la -- media general en la vía intramuscular es de 132.35 latidos por minuto y en la vía intravenosa es de 132.62 latidos por minuto. (Cuadro # 11).

c) Tiempo por Forma.- Se encuentra una interacción significativa entre los tiempos y la forma de administración. -- En la vía intravenosa la frecuencia cardíaca es más alta del momento de la aplicación hasta el minuto 30 y el grupo por vía intramuscular es más alta a partir del minuto 45 hasta el minuto 105. (Cuadro # 12).

B L O Q U E S .- Se detecta una diferencia altamente significativa en la frecuencia cardíaca en las distintas tallas. -- (Cuadro # 13).

CUADRO # 10.

CAMBIOS EN LA FRECUENCIA CARDIACA SEGUN EL TIEMPO

VIA DE ADMINISTRACION			
Tiempo x minutos	Intramuscular latidos/Min.	Intravenosa latidos/Min.	\bar{X}
-15	125.8	124.83	125.31
0	138.0	155.43	146.71
15	141.8	145.30	143.55
30	130.0	136.73	133.36
45	131.8	129.41	130.60
60	130.9	127.03	128.96
75	130.9	125.6	128.25
90	130.9	124.63	127.51
105	125.3	124.73	125.01

CUADRO # 11.

CAMBIOS EN LA FRECUENCIA CARDIACA POR LA FORMA DE ADMON.

FORMA DE ADMINISTRACION		
Tiempo x Minutos	Intramuscular Latidos/Min.	Intravenosa Latidos/Min.
-15	125.8	124.83
0	138.0	155.43
15	141.8	145.30
00	131.8	129.41
45	130.0	136.73
60	130.8	127.03
75	130.9	125.60
90	130.4	124.63
105	125.3	124.73
-		
X	132.35	132.63/

CUADRO # 12

CAMBIOS EN LA FRECUENCIA CARDIACA ENTRE EL TIEMPO Y LA FORMA DE ADMINISTRACION.

TIEMPO EN MINUTOS	VIA INTRAMUSCULAR (1.5 Mg./Kg.) T A L L A S				VIA INTRAVENOSA (1 Mg./Kg.) T A L L A S			
	CHICA	MEDIANA	GRANDE	\bar{x}	CHICA	MEDIANA	GRANDE	\bar{x}
	-15	130.4	123.2	123.8	125.8	135.4	125.4	113.7
0	144.4	134.9	134.7	138.0	163.4	157.9	145.0	155.4
15	145.9	143.8	135.9	141.8	154.1	143.6	138.2	145.3
30	136.4	141.3	130.3	130.0	139.8	136.2	134.2	136.7
45	132.2	141.1	122.2	131.8	132.2	127.5	128.5	129.4
60	134.5	134.0	124.3	130.9	128.2	129.0	123.9	127.0
75	136.6	129.4	126.9	130.9	129.1	125.0	122.7	125.6
90	135.9	128.7	126.7	130.4	129.9	125.7	118.3	124.6
105	135.3	118.1	122.7	125.3	130.5	127.8	115.9	124.2
\bar{x}	136.84	132.72	127.50	132.35	138.06	133.12	126.71	132.63

CUADRO # 13

CAMBIOS EN LA FRECUENCIA CARDIACA SEGUN LAS TALLAS.

TALLAS	VIA INTRAMUSCULAR LATIDOS/MINUTO	VIA INTRAVENOSA LATIDOS/MINUTO	\bar{x}
CHICA	136.84	138.06	137.45
MEDIANA	132.72	133.12	132.92
GRANDE	127.50	126.71	127.10

F R E C U E N C I A R E S P I R A T O R I A .

T A B L A A N D V A .

FUENTE DE VARIACION	GRADOS DE LIBERTAD	S.C.	C.M.	F.C.
TRATAMIENTOS	17	2091.48	123.02	3.03 **
a) Tiempo	8	1684.79	210.59	5.19 **
b) Forma de Admon.	1	26.32	26.32	0.64 n.s.
c) Tiempo x Forma	8	380.32	47.54	1.17 n.s.
BLOQUES	2	1165.23	582.61	14.32 **
ERROR	34	1378.25	40.53	
TOTAL	53	4634.96		

TRATAMIENTOS.

- a) Tiempo.- Se encuentra diferencia altamente significativa en la frecuencia respiratoria en los distintos tiempos - de estudio. Siendo más alta la frecuencia respiratoria en el grupo intramuscular en el minuto 30 después de la aplicación, mientras que por vía intravenosa esta frecuencia es más alta al momento de la aplicación del producto.--- (Cuadro # 14).
- b) Forma de Administración.- No se observa diferencia significativa entre las vías de administración, ya que la media general de la vía intramuscular es de 38.77 respiraciones por minuto y en la vía intravenosa es de 37.37 respiraciones por minuto. (Cuadro # 15)
- c) Tiempo por Forma.- No se detecta interacción entre el tiempo y la forma de administración, ya que la frecuencia respiratoria en la vía intramuscular permaneció más alta en todos los tiempos menos en el momento de la aplicación. (Cuadro 16).
- c) Bloques.- Se observa una diferencia significativa en la frecuencia respiratoria en las distintas tallas. (Cuadro 17)

CUADRO # 14
CAMBIOS EN LA FRECUENCIA RESPIRATORIA EN DIFERENTES TIEMPOS.

VIA DE ADMINISTRACION.			
Tiempo x Minutos	Intramuscular Respirac./Min.	Intravenosa Respirac./Min.	\bar{x}
-15	32.86	39.26	36.06
0	40.70	49.96	45.33
15	46.73	42.50	44.61
30	50.50	41.40	46.45
45	38.63	38.60	38.61
60	36.70	35.63	36.16
75	34.40	31.10	32.72
90	35.13	30.50	32.81
105	33.30	28.53	30.91

CUADRO # 15
CAMBIOS EN LA FRECUENCIA RESPIRATORIA POR LA FORMA
DE ADMINISTRACION.

FORMA DE ADMINISTRACION			
Tiempo x Minutos	Intramuscular Resp./Min.	Intravenosa Resp./Min.	
-15	32.86	39.26	
0	40.70	49.96	
15	46.73	42.50	
30	50.50	42.40	
45	38.63	38.60	
60	36.70	35.63	
75	34.40	31.10	
90	35.13	30.50	
105	33.30	28.53	
\bar{x}	38.77	37.37	

CUADRO # 16

CAMBIOS EN LA FRECUENCIA RESPIRATORIA ENTRE EL TIEMPO Y LA FORMA DE ADMINISTRACION.

TIEMPO EN MINUTOS	VIA DE ADMINISTRACION INTRAMUSCULAR (1.5 Mg./Kg.) T A L L A S				VIA DE ADMINISTRACION INTRAVENOSA (1 Mg./Kg.) T A L L A S			
	CHICA	MEDIANA	GRANDE	\bar{x}	CHICA	MEDIANA	GRANDE	\bar{x}
	-15	26.7	28.0	43.9	32.86	24.3	57.4	36.1
0	36.8	37.1	48.2	40.70	34.9	67.4	47.6	49.96
15	42.7	44.1	53.4	46.73	32.7	42.8	52.0	42.50
30	45.3	47.3	58.9	50.50	31.4	45.6	50.2	42.40
45	33.8	39.0	43.1	38.63	31.6	34.9	43.0	36.50
60	35.5	31.6	43.0	31.70	27.8	41.1	38.0	35.63
75	31.8	31.8	39.6	34.40	26.6	31.3	35.3	31.10
90	31.2	31.4	42.8	35.30	26.7	33.9	30.9	30.50
105	29.1	28.4	42.4	33.30	25.6	32.9	21.1	28.53
\bar{x}	34.76	35.41	46.14	38.77	29.07	43.03	40.02	37.37

CUADRO # 17

CUADROS EN LA FRECUENCIA RESPIRATORIA SEGUN LAS TALLAS.

TALLA	VIA INTRAMUSCULAR RESPIRACIONES/MIN.	VIA INTRAVENOSA RESPIRACIONES/MIN.	\bar{x}
CHICA	34.76	29.07	31.91
MEDIANA	35.41	43.03	39.22
GRANDE	46.14	40.02	43.08

F R E C U E N C I A D E L P U L S O .

T A B L A N O V A .

FUENTE DE VARIACION	GRADOS DE LIBERTAD	S.C.	C.M.	F.C.
TRATAMIENTOS	17	2766.79	162.75	9.86 **
a) Tiempo	8	2048.83	256.10	15.52 **
b) Forma de Admon	1	11.66	11.66	0.70 n.s.
c) Tiempo x form.	8	706.30	88.28	5.35 **
BLOQUES	2	74.50	37.25	2.25 *
ERROR	34	561	16.50	

T R A T A M I E N T O S .

- a) Tiempo.- Se encuentra una diferencia altamente significativa en la frecuencia del pulso en los distintos tiempos de estudio. Siendo más alta la frecuencia del pulso en el grupo intravenoso al momento de la aplicación del Diazepam. Mientras que en la vía intramuscular fue más alta a los 15 minutos después de la aplicación del producto. (Cuadro# 18).
- b) Forma de administración.- No se observa diferencia significativa entre las vías de administración, porque al obtener la media general de la frecuencia del pulso por vía intramuscular fue de 117.63 pul./Min. y por vía intravenosa fue de 118.56 Pul./Min. o sea apenas una diferencia de 0.93 Pul./Min. entre las dos vías.(Cuadro # 19).
- c) Tiempo Por Forma.- Se encuentra una interacción altamente significativa entre los tiempos y la forma de administración, en la vía intravenosa la frecuencia del pulso es más alta que la vía intramuscular del momento de la aplicación hasta el minuto 30, mientras que la vía intramuscular la frecuencia del pulso es más alta a partir del minuto - 45 hasta terminar el experimento (Cuadro 20).
- B L O Q U E S .-Se detecta una diferencia significativa en la frecuencia del pulso en las distintas tallas (Cuadro 21).

CUADRO # 18

CAMBIOS EN LA FRECUENCIA DEL PULSO SEGUN EL TIEMPO

Tiempo x Minutos	VIA DE ADMINISTRACION		\bar{X}
	Intramuscular Pulsos/Min.	Intravenosa Pulsos/Min.	
-15	112.46	112.46	112.46
0	119.96	140.26	130.11
15	126.73	129.50	128.11
30	117.56	118.46	118.01
45	119.94	115.23	117.58
60	118.26	113.43	115.84
75	115.12	111.85	113.49
90	115.33	112.96	114.14
105	113.83	112.90	113.36

CUADRO # 19.

CAMBIOS EN LA FRECUENCIA DEL PULSO POR POR LA FORMA DE ADMINON.

Tiempo x Minutos	FORMA DE ADMINISTRACION.	
	INTRAMUSCULAR Latidos/Min.	INTRAVENOSA Latidos/Min.
-15	112.46	112.46
0	119.96	140.26
15	126.73	129.50
30	117.56	118.46
45	119.94	115.23
60	118.26	113.43
75	115.13	111.85
90	115.33	112.96
105	113.83	112.90
\bar{X}	117.63	118.56

CUADRO # 20

CAMBIOS EN LA FRECUENCIA DEL PULSO ENTRE EL TIEMPO Y LA FORMA DE ADMINISTRACION.

TIEMPO EN MINUTOS	VIA INTRAMUSCULAR (1.5 Mg./Kg.) T A L L A S				VIA INTRAVENOSA (1 Mg./Kg.) T A L L A S				\bar{x}
	CHICA	MEDIANA	GRANDE	\bar{x}	CHICA	MEDIANA	GRANDE	\bar{x}	
-15	114.4	108.8	114.2	112.46	119.7	109.3	108.4	112.46	
0	124.3	114.9	120.7	119.96	145.9	141.4	133.5	140.26	
15	123.3	124.1	132.8	126.73	135.4	125.1	127.9	129.50	
30	114.2	120.9	117.6	117.56	112.2	118.6	124.6	118.46	
45	117.5	126.1	114.3	119.94	116.9	110.4	118.4	115.23	
60	119.8	118.6	116.3	118.26	111.5	113.6	115.2	113.43	
75	118.6	112.3	114.5	115.13	115.0	109.8	110.7	111.85	
90	117.5	112.8	115.7	115.33	116.3	110.0	112.6	112.96	
105	115.5	112.6	113.4	113.83	115.2	112.5	111.0	112.90	
\bar{x}	118.78	116.78	117.75	117.63	120.9	116.75	118.03	118.56	

CUADRO # 24

CAMBIOS EN LA FRECUENCIA DEL PULSO SEGUN LAS TALLAS

TALLAS	VIA INTRAMUSCULAR PULSOS/MIN.	VIA INTRAVENOSA PULSOS/MIN.	\bar{x}
CHICA	118.35	120.90	119.62
MEDIANA	116.78	116.75	116.76
GRANDE	117.75	118.03	117.89

T E M P E R A T U R A .

T A B L A A N O V A .

FUENTE DE VARIACION	GRADOS DE LIBERTAD	S.C.	C.M.	F.C.
TRATAMIENTOS	17	1.76	0.10	5 **
a) Tiempo	8	1.33 0.22 0.20	0.16	8 **
b) Forma de Admon.	1		0.22	0.10 n.s.
c) Tiempo x Forma	8		0.02	0.009 n.s.
BLOQUES	2	3.65	1.82	0.90 n.s.
ERROS	34	0.69	2.02	
TOTAL	53	6.10		

T R A T A M I E N T O S .

- a) Tiempo.- Se encuentra diferencia altamente significativa en la temperatura, en los distintos tiempos de estudio, -- observandose que en los dos grupos la temperatura descendió más al minuto 75 después de aplicar el Diazepam. -- (Cuadro 22).
- b) Forma de Administración.- No se encuentra diferencia altamente significativa de la temperatura entre las formas de administración (I.M. e I.V.) ya que la temperatura media de todo el grupo intramuscular es de 38.69°C. y por la -- vía intravenosa es de 38.56°C. (Cuadro 23).
- c) Tiempo Por Forma de Administración .- No se detecta interacción entre el tiempo y la forma de administración en la temperatura por la aplicación del Diazepam. (Cuadro 24).
- B L O Q U E S .- No se observa diferencia significativa de la temperatura entre las distintas tallas (Cuadro # 25).

CUADRO # 22

CAMBIOS EN LA TEMPERATURA EN LOS DISTINTOS TIEMPOS DE ESTUDIO

Tiempo x Minutos	VIA DE ADMINISTRACION		\bar{X}
	Intramuscular (Grados Centígrados)	Intravenosa (Grados Centígrado)	
-15	38.89	38.90	38.89
0	38.85	38.76	38.80
15	38.75	38.71	38.73
30	38.67	38.77	38.72
45	38.63	38.48	38.55
60	38.62	38.40	38.51
75	38.52	38.32	38.42
90	38.61	38.34	38.48
105	38.63	38.36	38.49

CUADRO # 23

CAMBIOS EN LA TEMPERATURA POR LA FORMA DE ADMINISTRACION.

Tiempo x Minutos	FORMA DE ADMINISTRACION	
	INTRAMUSCULAR (GRADOS CENTIGRADOS)	INTRAVENOSA (GRADOS CENTIGRADOS)
-15	38.89	38.90
0	38.85	38.76
15	38.75	38.71
30	38.67	38.77
45	38.63	38.48
60	38.62	38.40
75	38.52	38.32
90	38.63	38.34
105	38.63	38.36
\bar{X}	38.69°C	38.56°C.

CUADRO # 24

CAMBIOS EN LA TEMPERATURA ENTRE EL TIEMPO Y LA
FORMA DE ADMINISTRACION,

TIEMPO EN MINUTOS	VIA INTRAMUSCULAR (1.5 Hg./Kg.) T A L L A S				VIA INTRAVENOSA (1 Hg./Kg.) T A L L A S			
	CHICA	MEDIANA	GRANDE	\bar{X}	CHICA	MEDIANA	GRANDE	\bar{X}
-15	38.7	38.9	39.0	38.89	38.7	39.0	38.9	38.90
0	38.6	39.0	38.9	38.85	38.3	38.8	39.0	38.76
15	38.5	38.8	38.8	38.76	38.2	38.8	39.0	38.71
30	38.4	38.95	38.6	38.67	38.7	38.8	38.8	38.77
45	38.3	38.9	38.6	38.63	37.9	38.7	38.7	38.48
60	38.3	38.9	38.6	38.62	37.8	38.6	38.6	38.40
75	38.0	38.9	38.6	38.52	37.6	38.6	38.5	38.32
90	38.3	38.8	38.7	38.63	37.7	38.7	38.5	38.34
105	38.3	38.8	38.7	38.63	37.8	38.7	38.5	38.36
\bar{X}	38.37	38.92	38.76	38.69	38.14	38.77	38.77	38.56

CUADRO # 25

CAMBIOS EN LA TEMPERATURA SEGUN LAS TALLAS

TALLAS	VIA INTRAMUSCULAR	VIA INTRAVENOSA	\bar{X}
CHICA	38.37 ^o C	38.14 ^o C	38.25 ^o C
MEDIANA	38.92 ^o C	38.77 ^o C	38.84 ^o C
GRANDE	38.76 ^o C	38.77 ^o C	38.76 ^o C

Durante el experimento se observaron los siguientes --- cambios en las constantes fisiológicas:

- 1.-En todas las constantes fisiológicas(Frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria,pulso y temperatura)se encontró - una marcada diferencia de cada constante en cada tiempo - de estudio, es decir, que después de aplicar el Diazepam la frecuencia de cada constante es diferente en todos los -- tiempos de estudio.
- 2.-Se observó que comparando las frecuencias de las constantes fisiológicas del grupo intramuscular con los del grupo intravenoso no se encontró gran diferencia en ninguna de las frecuencias de las constantes fisiológicas ya que al sacar las medias aritmeticas de cada grupo (Intramuscular e Intravenoso) la frecuencia de cada una de las constantes fisiológicas casi es igual en los dos grupos, es de cir que el Diazepam cause finalmente los mismos cambios en cada constante fisiológica independientemente de la -- vía que se utilice.
- 3.-Se vió que el Diazepam al ser administrado en los perros produce una interacción entre el tiempo y la vía de administración en la frecuencia cardíaca y en la frecuencia - del pulso, ya que estas dos constantes fisiológicas fueron más altas en el grupo de administración intravenosa que - en el grupo intramuscular desde el momento de la aplica-- ción hasta el minuto 30 y a partir del minuto 45 hasta el fin del experimento estas dos constantes fisiológicas fue-- ron más altas en el grupo intramuscular que en el intrave-- noso. En cambio, en la frecuencia respiratoria y en la tem-- peratura no se observó interacción entre el tiempo y la - vía de administración.
- 4.-Acercas de las tallas estudiadas se observó que la frecuen-- cia cardíaca y la respiratoria tuvieron una diferencia - altamente significativa entre las tallas. En el pulso se - vió unicamente una diferencia significativa y en la tempera-- tura no se observó ninguna diferencia entre las tallas.

OBSERVACIONES

OBSERVACIONES.

En el grupo de administración intramuscular se vió lo siguiente:

- El 43.33 % de los animales tuvieron un manejo fácil.
- El 56.66 % presentaron dolor a la aplicación.
- El 23.33 % tuvieron sueño.
- El 20.00 % tuvieron hiperacusia.
- El 16.66 % aumentaron su apetito.
- El 16.66 % tuvieron sed.
- El 13.33 % fueron de conducta amigable.
- El 6.66 % de los animales defecaron.
- El 6.66 % orinó.

En el grupo de administración intravenosa se vió que:

- El 70.00 % de los animales tuvieron fácil manejo.
- El 26.00 % de los animales tuvieron sueño.
- El 23.33 % tuvieron conducta amigable.
- El 13.13 % de los animales aumentaron su apetito.
- El 26,66 % tuvieron sed.
- El 3.33 % defecaron.

D I S C U S S I O N

DISCUSION.

Al realizar la adquisición del producto para este trabajo nos enfrentamos con un problema, a pesar de llevar una receta expedida por un Médico Veterinario Zootecnista titulado: - Se sabe que son medicamentos que solo son prescritos por profesionales de la Medicina Humana y Enfermería titulados como lo marca la leyenda 16 de la Secretaría de Salud, sin embargo, en nuestro caso tuvimos que recurrir a un recetario de Medicina humana con lo cual no hubo impedimentos para adquirirlo.

Algunos autores (5,17). mencionan que la aplicación del Diazepam por vía i.m. causa dolor, sin embargo, nosotros encontramos, en este estudio, que al utilizar esta vía no en todos - los casos provoca dolor ya que en los animales de talla chica solo hubo un porcentaje del 50 % con dolor, en los de talla -- mediana fue del 70 % y en el grupo de talla grande fue del -- 70 %.

Los mismos autores (5,17) indican que el apetito no disminuye con la administración del medicamento ni tampoco aumenta pero en este estudio el apetito si se ve aumentado tanto en - el grupo de administración i.v. como en el de vía i.m.

Goodman y Gilman (6) mencionan que el Diazepam en dosis intravenosas de aproximadamente 60 Mg. causa disminución en - la frecuencia respiratoria en los humanos; en cambio, nosotros encontramos que el Diazepam, en los perros, la frecuencia respiratoria aumenta ligeramente en los dos grupos de administra--ción.

El medicamento no es tan idiosincrático como se creía -- pues de acuerdo con este estudio, encontramos que la mayoría - de los perros estuvo bajo los efectos del Diazepam, pues el medicamento duró en la vía i.m. 30 minutos y en la vía i.v. 75 - minutos aproximadamr

Para efectuar este estudio nos encontramos con el problema de que la dosis del Diazepam en el perro varia mucho entre los diferentes autores (5,14,17) e incluso otros autores no mencionan la dosis (12,24), por lo que tuvimos que escoger la dosis que sugiere el Dr. Luis Ocampo (17) de 1 Mg./Kg. de peso vivo por vía i.m. y de 12.5 Mg. dosis total por vía i.v.. Al aplicar esta dosis hallamos lo siguiente: a) Los animales experimentados no eran afectados por estas dosis; b) Que a los animales a los que se les aplicó el Diazepam por vía i.v. les afectó en distintos grados pues los perros de talla chica eran más afectados que los animales de talla grande pues la dosis era por animal y no por Kg. de peso vivo.

Por lo anteriormente expuesto consideramos que era necesario hacer lo siguiente:

- 1.- Aumentar la dosis i.m. a 1.5 Mg./Kg. de Peso vivo.
- 2.- La dosis por la vía i.v. aumentarla a 1 Mg./Kg. de Peso vivo.
- 3.- Dividir cada grupo (i.m. e, i.v.) por peso en animales de talla chica, mediana y grande.

C O N C L U S I O N E S

CONCLUSIONES.

Al terminar de analizar los 60 casos de este estudio -- llegamos a las siguientes conclusiones:

- 1.- El Diazepam al ser administrado por vía intramuscular a los canideos domésticos se observó, en este estudio, lo --- siguiente:
 - a) A los 15 minutos de aplicar el producto, el comportamiento general se vió afectado en el 66.6% de los casos; la - relajación muscular se presentó en el 50 % de los animales y la actividad motora se vió alterada en el 60 % de los - perros de este grupo (Cuadros 1-9).
 - b) Clínicamente se observó que el Diazepam afectó el com-- portamiento general por 45 minutos en el 65 % de los ani-- males; en la actividad motora actuó por 30 minutos en el-- 45 % de los animales y por 45 minutos en el 24 % de los - casos; y en la relajación muscular se manifestó por 30 mi-- nutos en el 44.5 % de los animales.
- 2.- Cuando se aplicó el Diazepam por vía intravenosa el medi-- camento actuó de la siguiente manera:
 - a) Al momento de la aplicación del Diazepam se observó lo-- siguiente: Que el 96.66 % de los animales mostraron un -- cambio en el comportamiento general; el 100 % de los casos mostraron cambios en la actividad motora y el 93.3 % de - los perros tuvo una marcada relajación muscular. (Cuadros-- 1 - 9).
 - b) Se vió clínicamente que el efecto más marcado del Diaze-- pam se observó de la siguiente manera: El comportamiento -

general estuvo afectado durante 75 minutos en el 75.5 % de los animales; la actividad motora se modificó durante 30 minutos en el 67 % de los animales y en la relajación muscular se observó el efecto durante 30 minutos en el 48 % de los animales y durante 15 minutos en el 25 % de los casos.

- 3.- El Diazepam actuó por más tiempo en los animales de talla chica y se usa por la vía de administración intramuscular o intravenosa.
- 4.- Se observó que el medicamento actúa mejor si los animales tienen miedo.
- 5.- En cuanto a las constantes fisiológicas, la frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria y pulso, estas aumentaron ligeramente y en cuanto a la temperatura esta descendió de - 0.2 a 0.4 grados centígrados, por lo que consideramos no -- significativo las variaciones de las constantes fisiológicas.

Por lo tanto, creemos que dado los resultados, si es recomendable el uso del Diazepam a dosis de 1 Mg./Kg. de peso, preferentemente por la vía intravenosa, esto es cuando se desee una total indiferencia del animal como lo muestran los resultados del comportamiento general y la actividad motora. Pero si se desee que el animal sea manejable la vía intramuscular parece ser la más indicada, con una dosis de 1.5 Mg./Kg. de peso vivo de Diazepam.

general estuvo afectado durante 75 minutos en el 75.5 % de los animales; la actividad motora se modificó durante 30 minutos en el 67 % de los animales y en la relajación muscular se observó el efecto durante 30 minutos en el 48 % de los animales y durante 15 minutos en el 25 % de los casos.

- 3.- El Diazepam actuó por más tiempo en los animales de talla chica ya sea por la vía de administración intramuscular o intravenosa.
- 4.- Se observó que el medicamento actúa mejor si los animales tienen miedo.
- 5.- En cuanto a las constantes fisiológicas, la frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria y pulso, estas aumentaron ligeramente y en cuanto a la temperatura esta descendió de - 0.2 a 0.4 grados centígrados, por lo que consideramos no -- significativo las variaciones de las constantes fisiológicas.

Por lo tanto, creemos que dado los resultados, si es recomendable el uso del Diazepam a dosis de 1 Mg./Kg. de peso, preferentemente por la vía intravenosa, esto es cuando se desee una total indiferencia del animal como lo muestran los resultados del comportamiento general y la actividad motora. Pero si se desee que el animal sea manejable la vía intramuscular parece ser la más indicada, con una dosis de 1.5 Mg./Kg. de peso vivo de Diazepam.

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

BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Cortes, Félix A. "Causas profundas de la tensión emocional" EQ CENTINELA. Num. 11. México 1986.
- 2.- Cunningham, G.; James, D.V.M. Ph. D.A. review: "Seizures in dogs". CANINE PRACTICE. 11 (3). 1984.
- 3.- Desowitz, R.S.; Pelumbo, N.E. "Inhibition of the adverse reaction to Diethylcarbamazine in Dirofilaria immitis infected dogs by Diazepam". TROPENMEDIZIN AND PARASITOLOGIE. 35 (1) 1984.
- 4.- Espinoza, Ortiz Valentin Efrén. "Evaluación de Lorazepam -- (Ativan) inyectable en bovinos". TESIS DE LICENCIATURA. -- Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. México D.F. 1981.
- 5.- Fuentes, H. Victor O.; Sumano, L. Hector S. "Farmacología y -- Terapéutica Veterinarias". Capítulo # 7. Medicamentos que -- actúan sobre el Sistema Nervioso Central. Ed. Nueva Editorial Interamericana. México 1981.
- 6.- Goodman, S. Louis; Gilman, Alfred. "BASES FARMACOLOGICAS DE LA TERAPEUTICA". Compuestos de Benzodiazepinas. Ed. Médico Panamericano. 6ª Edición. México. 1982.
- 7.- Hart, B.L. "Behavioral Indication for Phenothiazine and -- Benzodiazepine tranquilizers in dogs". JOURNAL OF THE AMERICAN VETERINARY MEDICAL ASSOCIATION. 186 (11). 1985.
- 8.- Holenweger, Dendi, J. Manuel. "Temas de Farmacología Veterinaria". Capítulo: Los Tranquilizantes. Ed. Agropecuaria. - Hemisferio sur S.R.L. Uruguay. 1976.
- 9.- Kirk, W. Robert. "TERAPEUTICA VETERINARIA". Capítulo: Tratamientos de los desórdenes Neurológicos y Neuromusculares. -- Ed. Compañía Editorial Continental. S.A. de C.V. primera -- publicación. México. 1984.
- 10.- Kumar, D.; Kahn, A.A.; Sahay, P.N. "Evaluation of Diazepam in - Combination with Thiopental sodium and Pentobarbital sodium in dogs". INDIAN VETERINARY JOURNAL. 60 (5). 1983.
- 11.- Litter, Manuel. FARMACOLOGIA EXPERIMENTAL Y CLINICA. Capítulo 11. Drogas tranquilizantes menores o ansiolíticos, (Tranquilizantes propiamente dichos): Benzodiazepinas. Ed. El Ateneo. 6ª edición. 1980.

- 12.- Lumb,William V.;Wynn,Jones. ANESTESIA VETERINARIA. Cap. Agentes preanestésicos.Ed. Compañía Editorial Continental S.A. de C.V. México. 1978.
- 13.- Macy,Dennis W.;Dum.M.S.;Gaspar,Peter W.D.V.M.Ph.D."Diazepam induced eating in anorexin cat".JOURNAL OF THE -- AMERICAN ANIMAL HOSPITAL ASSOCIATION. 21 (1). 1985.
- 14.- Meyer,Jones. FARMACOLOGIA Y TERAPEUTICAS VETERINARIAS. Agentes psicotrópicos.Derivados de las Benzodiazepinas. Ed. Iberoamericana. México.1982.
- 15.- Morales,Olivera Guillermo Fernando."Valoreción clínica del Fentanyl como tranquilizante en los canideos".TESIS DE LICENCIATURA.Facultad de Estudios Superiores - Cuautitlan.México. 1985,
- 16.- Modell,Walter;Lansiny,Alfred.COLECCIONES CIENTIFICA DE - TIME LIFE. Tranquilizantes para mentes enfermas. Ed.por Offset Multicolor. S.A. de C.V. México. 1980.
- 17.- Ocampo,Camero Luis;Sumano,López Hector. ANESTESIA VETERINARIA EN PEQUEÑAS ESPECIES.Capítulo 5. Derivados de - las Benzodiazepinas. Ed. Mac. Grew-Hill.México.1985.
- 18.- Philippin,H.P. "Tolerance to the anticonvulsivent effect of Diazepam in the dogs".INAGURAL DISSETATION,Fachbereich Veterinarmedizin der Freien Universität.Berlin.1984.
- 19.- Rodríguez,Carranza Rodolfo.VADEMECUM ACADEMICO DE MEDICAMENTOS. Tomo 1.Ed.Facultad de Medicina. U.N.A.M. Méxi~~co~~co. 1984.
- 20.- Rojas,Ramírez José. "Benzodiazepinas".REVISTA DE LA FACUL~~TAD~~TAD DE MEDICINA. XVIII,I.Año 18.México.1975.

- 21.- Raffer, Marc. D.V.M., M.S.; Crim, J. Anthoni; Ruff, Jon. "Effect of Diazepam pretreatment on succinylcholine-induced muscle fasciculation in the dog. (1985).
- 22.- Ruiz, Cervantes J. Gabriel. Apuntes de Farmacologia Veterinaria. Facultad de Estudios Superiores- Cuautitlan. U.N.A.M. (1987).
- 23.- Snedecor, Cochran. "Métodos estadísticos" Ed. C.E.C.S.A. --- México. Capítulo 12.. Método factorial. (Statistical Methods Ch. 10.7 Th. Ed. Iowa State University Press. 1980. U.S.A.)
- 24.- Spinelli, J.S.; Enos, L.R. FARMACOLOGIA Y TERAPEUTICA VETERINARIAS. Cap. Fármacos que afectan en el Sistema Nervioso Central. Ed. Nueva Editorial Interamericana. México 1984.
- 25.- Stupariu, A.; Pinteau U. Arterial pressure variations in the dog under the influence of various neuroleptics and analgesics. LUCRARI STIINTIFICE INSTITUTUL AGRONOMIC TIMISOARA SERIA (1980).
- 26.- Tallman, J.F. Paul S.M. Skolnick P. Gallagher D. Receptors for the age of anxiety: Pharmacology of the Benzodiazepines. SCIENCE 207. (1980).
- 27.- Thiebaut, M.H.; Soubrier, P. "Behavioral Pharmacology of the Benzodiazepines. In Benzodiazepines, From molecular Biology to Clinical Practice. Ed. by E. Costa. New York. RAVEN PRESS (1983).
- 28.- Trulsson, Michel E. "Effects of Diazepam on behavior and Dopamine-Containing substantia nigra units in freely moving cats". PSYCHOPHARMACOLOGY. (1984).

- 29.- Voith,V.L.;Borcheit,P.L. "Fears and phobias in companion animals compendium on continuing education"for the practicing Veterinarian. (1985).
- 30.-Willianson,M.J. S.M.;Paul;Skolnick P."Labeling of Benzo-- Diazepine receptors in vivo." NATURE.(1978).
- 31.- Yen H.C.Y.;Krop,S.;Mendez,H.C. et al."Effects of some -- psychoactive drugs on experimental neurotic (Conflict -- induced behavior in cats".Pharmacology.(1979).