

117
Zej



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA
Y ZOOTECNIA**

**EL EFECTO DEL LORAZEPAM SOBRE LA FUNCION
NORMAL DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL DEL
CABALLO.**

T E S I S

**Que para obtener el título de:
MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA
p r e s e n t a:**

BENITO EMILIO LOZANO CORCHADO



Asesor: M.V.Z. Víctor O. Fuentes Hernández

México, D. F.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

1989



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

I N D I C E

RESUMEN.	1
INTRODUCCION.	1
HIPOTESIS.	3
OBJETIVO.	3
MATERIAL Y METODOS.	3
RESULTADOS.	6
DISCUSION.	7
CONCLUSIONES.	9
LITERATURA CITADA.	12

EL EFECTO DEL LORAZEPAM SOBRE LA FUNCION NORMAL DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL DEL CABALLO

RESUMEN

El objetivo de este experimento fue observar el efecto del lorazepam sobre la función normal del sistema nervioso central del caballo. Se administró lorazepam a grupos de 5 caballos en dosis crecientes. Al aplicar 0.1 mg/kg intramuscular, el efecto del medicamento no fue de consideración debido a que no se alteraron sus constantes fisiológicas ni sus funciones nerviosas. Cuando se aumentó la dosis a 0.2 mg/kg intramuscular el efecto fue similar, es decir no se presentaron cambios en las constantes fisiológicas ni en las funciones nerviosas. Cuando se usó una dosis de 0.3 mg/kg intramuscular hubo un ligero incremento de la frecuencia cardiaca y respiratoria, incoordinación del tren posterior y uno de los animales medicados perdió el equilibrio tratando infructuosamente de levantarse. Al llegar a este nivel de dosificación se consideró que el lorazepam no era adecuado como tranquilizante o analgésico y se suspendieron las observaciones con dosis más elevadas.

INTRODUCCION

Durante la practica diaria del medico veterinario se requiere de la manipulación de animales que van a ser intervenidos quirurgicamente o que requieren de ser manejados para su transporte o para su auscultación clínica.

Se hace evidente que debido a la falta de cooperación de los animales hace obligatorio el uso de tranquilizantes o de sedantes que permitan manejarlos con el máximo de seguridad tanto para el clínico como para el paciente mismo⁶.

Los medicamentos de acción sobre el sistema nervioso central se encuentran en constante evolución debido a que las empresas farmacéuticas continúan investigando la posibilidad de formular mejores compuestos con menos efectos secundarios, de tal manera que día a día se hacen presentes nuevos medicamentos derivados de muchos de los núcleos químicos básicos; ejemplo de estos es el lorazepam. El lorazepam es un medicamento que se emplea con gran eficacia en el ser humano para tranquilización, premedicación anestésica y otros estados de disfunción del sistema nervioso central⁶. Este medicamento es un derivado reciente de las benzodiazepinas, que dentro de sus características es: que actúa a nivel del sistema reticular ascendente. En el hombre se utilizan en especial para disminuir la ansiedad y en los animales se utiliza para disminuir el miedo¹.

En los caballos se utilizan varios tipos de analgésicos y tranquilizantes derivados de diferentes núcleos químicos, entre estos se pueden mencionar a los derivados fenotiazínicos², la xilazina², el flunixin², la detomidina⁷, la azaperona^{4, 8} y la etorfina entre muchos^{2, 3, 5, 6, 7}.

Debido a que el medicamento lorazepam se ha utilizado con gran eficiencia como depresor del sistema nervioso

central en el humano y en otras especies animales también se utiliza ejerciendo un efecto de tranquilización o sedación; sería de gran interés observar que efecto tiene este medicamento sobre el sistema nervioso central del caballo. De tal manera que justificara que se pudiera integrar el lorazepam al grupo de medicamentos que el veterinario pueda en un momento dado utilizar para el tratamiento del dolor o para el manejo seguro de los animales, en este caso en particular en el caballo.

HIPOTESIS

El lorazepam inyectado por vía intramuscular o intravenosa a diferentes dosis deprime el sistema nervioso central del caballo produciendo estados de tranquilización y analgesia.

OBJETIVO

Administrar el lorazepam por vía intravenosa y por vía intramuscular en dosis crecientes para observar su efecto sobre el sistema nervioso central del caballo.

MATERIAL Y METODOS

Se utilizaron un total de 15 caballos, los cuales fueron divididos al azar en tres lotes de 5.

Con el fin de observar el efecto del lorazepam por vía intravenosa y por vía intramuscular a diferentes dosis; se permitió un descanso de 7 días en cada experimento; antes de cada experimento fueron reasignados al azar en tres lotes de

5 animales para impedir la posibilidad de que se produzcan efectos de tolerancia o de taquifilaxia. En el caso de que algun animal tenga que ser dado de baja de algun lote este será reemplazado con otro équido con el fin de mantener homogéneos los diferentes lotes experimentales.

Con el fin de conocer las variables fisiológicas antes de iniciar las observaciones: los animales fueron observados desde 30 y 15 minutos antes de la administración del lorazepam y cada 5 minutos después de la hora CERO (MOMENTO DE LA ADMINISTRACION) y se continuaron las observaciones por tres horas después del momento de la administración.

Los parámetros a observar fueron: frecuencia respiratoria, frecuencia cardiaca y presencia de dolor. Debido a que se desconoce la eficiencia del lorazepam para abatir la sensación de dolor, éste fue evaluado de manera subjetiva picando con aguja estéril en el flanco y en las extremidades de tal manera que recibieran calificaciones arbitrarias como sigue:

- +++ dolor extremo
- ++ dolor moderado
- + percepción leve de dolor
- 0 sin dolor

DOSIS

Debido a que se desconoce la dosificación del lorazepam en el caballo; las dosis utilizadas fueron similares a las que se utilizan en el ser humano y en algunos animales; es decir desde 0.1 mg/kg en adelante.

PRIMERA OBSERVACION

Al grupo 1 (n = 5) se les administró una dosis de 0.1 mg/kg (la dosis mas baja usada en otras especies) de lorazepam por via intramuscular.

Al grupo 2 (n = 5) se les administró una dosis de 0.2 mg/kg de lorazepam por via intramuscular.

Al grupo 3 (n = 5) se les administró una dosis intramuscular de 3.0 ml de solución salina para fungir como grupo control.

SEGUNDA OBSERVACION

Después de realizar el primer experimento se dejó pasar un lapso de una semana (7 días) para repetir el experimento siguiendo el siguiente patrón de dosis:

Para el grupo 1 (n = 5) una dosis intramuscular de 0.3 mg/kg de lorazepam.

Para el grupo 2 (n = 5) una dosis intramuscular de 0.5 mg/kg de lorazepam. (Esta información no se recabó, ver resultados).

Para el grupo 3 (n = 5) se administró una dosis de 3.0 ml de solución salina por via intramuscular para que tenga la función de grupo testigo.

TERCERA OBSERVACION

En este experimento se repitió el mismo procedimiento que el diseñado para la PRIMERA OBSERVACION, pero la vía de administración del lorazepam fué la intravenosa. Asimismo el grupo testigo recibió una dosis de 3.0 ml de solución salina por vía intravenosa. (Esta observación no se recabó, ver resultados).

CUARTA OBSERVACION

Para el diseño de esta observación se utilizó el mismo diseño que para la SEGUNDA OBSERVACION, pero la vía de administración del lorazepam y de la solución salina fué la intravenosa. (Esta observación no se realizó, ver resultados).

Para la evaluación de los resultados se utilizará un análisis estadístico no paramétrico (ANOVA).

RESULTADOS

Durante la primera observación se administraron 0.1 mg/kg de lorazepam por vía intramuscular, los cinco animales inyectados con el medicamento no presentaron cambios en sus respuestas fisiológicas y el efecto sobre el sistema nervioso central no se hizo evidente (ver cuadro 1). Asimismo cuando se incrementó la dosis a 0.2 mg/kg por vía intramuscular, el efecto del lorazepam no se hizo evidente y de manera similar no se observaron efectos sobre la función normal del sistema nervioso central de los caballos.

En la segunda observación se administraron 0.3 mg/kg de lorazepam y en esta se observó que la frecuencia cardiaca y

la frecuencia respiratoria se incrementaron (ver cuadro 2), y los caballos empezaron a tener síntomas de ataxia del tren posterior pero sin abatimiento de la parte mental del sistema nervioso central, los caballos se mantenían calmados pero se hizo evidente la necesidad de sostenerlos para evitar su caída.

Durante el transcurso de este experimento se observó que los caballos entraban en un estado de peligro tanto para sí mismos como para el médico veterinario, debido a que sus movimientos eran incoordinados. Inclusive en este grupo de animales uno de los medicados con lorazepam a la dosis de 0.3 mg/kg no mantuvo su equilibrio y gracias a que se encontraba en un cuarto acolchonado adecuado para la recuperación de la anestesia para caballos, no se hizo daño al tratar infructuosamente de levantarse.

En función de los efectos que presentaron los equinos medicados con la dosis de 0.3 mg/kg por vía intramuscular el medicamento se consideró peligroso como medicamento depresor del sistema nervioso central en el caballo. Lo que impidió continuar con las observaciones mencionadas en material y métodos por temor a causar daño a los animales utilizados para este experimento.

DISCUSION

Una de las características de las benzodiazepinas, a la cual pertenece el lorazepam es su efecto depresor sobre los reflejos espinales, los cuales están mediados en parte por el sistema reticular ascendente del tallo cerebral¹. Asimismo

se menciona que aumenta la potencia de los neurotransmisores centrales relacionados con la inhibición moduladora de la función nerviosa; como son: el ácido gama aminobutírico (GABA) y posiblemente la glicina entre los más conocidos¹.

El efecto del lorazepam sobre el sistema cardiovascular es muy relativo, en consecuencia puede o no producir una estimulación de la frecuencia cardíaca, disminuyendo el gasto cardíaco. Entonces se puede decir que sus efectos sobre el sistema cardiovascular son mínimos¹.

Lo expuesto nos hace pensar que en la especie equina los efectos del lorazepam se hace mas evidentes a nivel de los reflejos polisinápticos en la médula espinal, debido a que los caballos medicados con lorazepam, no muestran síntomas de tranquilización o de inhibición de la parte mental del sistema nervioso central. Esto último se respalda con las observaciones experimentales realizadas con lorazepam, en las cuales se reporta que produce una relajación músculo esquelética bastante buena.

Los efectos de incoordinación del tren posterior observado en los caballos puede tener relación con algunos de sus efectos secundarios entre los cuales se mencionan mareo y ataxia en humanos¹. Debido al resultado de estas observaciones; realizadas en los caballos; podría argumentarse que en esta especie el efecto del lorazepam se hace mas incipiente sobre los reflejos polisinápticos a nivel medular y sobre el sistema reticular ascendente; sin afectar el componente mental de tal manera que explica la

9
sintomatología observada en los caballos medicados con lorazepam.

CONCLUSIONES

En función de los resultados obtenidos se concluye que el lorazepam no es un medicamento recomendable para abatir la función sensorial del sistema nervioso central del caballo porque a las dosis aquí utilizadas no produce tranquilización ni analgesia.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

CUADRO 1. Primera observación del efecto del lorazepam sobre las constantes fisiológicas del caballo.

MINUTOS	LOTE 1			LOTE 2			LOTE 3		
	F.C.	F.R.	T°C.	F.C.	F.R.	T°C.	F.C.	F.R.	T°C.
30	40 ± 4	12 ± 2	37.8 ± .4	42 ± 2	14 ± 2	37.7 ± .4	40 ± 2	12 ± 2	37.9 ± .2
15	40 ± 2	14 ± 3	37.8 ± .2	42 ± 4	14 ± 4	37.7 ± .2	40 ± 3	12 ± 2	37.9 ± .2
0	40 ± 2	12 ± 4	37.9 ± .2	42 ± 4	14 ± 4	37.7 ± .2	40 ± 2	12 ± 2	37.8 ± .2
5	40 ± 2	12 ± 4	37.8 ± .2	46 ± 4	18 ± 4	37.8 ± .2	48 ± 2	16 ± 2	37.9 ± .2
15	40 ± 4	14 ± 2	37.8 ± .2	44 ± 2	18 ± 4	38.0 ± .2	46 ± 2	14 ± 2	37.9 ± .2
20	40 ± 2	14 ± 2	37.8 ± .2	42 ± 2	16 ± 2	37.8 ± .2	40 ± 2	12 ± 2	37.8 ± .2
25	40 ± 2	14 ± 2	37.8 ± .2	42 ± 2	18 ± 2	37.8 ± .2	40 ± 2	12 ± 2	37.8 ± .2
30	40 ± 4	14 ± 2	37.8 ± .2	42 ± 2	16 ± 2	37.8 ± .2	40 ± 2	12 ± 2	37.8 ± .2
35	40 ± 4	14 ± 2	37.8 ± .2	44 ± 4	16 ± 2	37.9 ± .3	40 ± 2	12 ± 2	37.8 ± .2
40	40 ± 4	16 ± 4	37.8 ± .2	42 ± 2	16 ± 2	37.8 ± .2	40 ± 2	12 ± 2	37.8 ± .2
45	40 ± 4	16 ± 2	37.8 ± .2	42 ± 2	16 ± 2	37.8 ± .2	40 ± 2	12 ± 2	37.8 ± .2
50	40 ± 2	16 ± 4	37.8 ± .2	42 ± 4	16 ± 2	37.8 ± .2	40 ± 2	12 ± 2	37.8 ± .2
55	40 ± 4	14 ± 2	37.8 ± .2	42 ± 4	16 ± 2	37.8 ± .2	40 ± 2	12 ± 2	37.8 ± .2
60	40 ± 4	14 ± 2	37.8 ± .2	44 ± 4	16 ± 2	37.8 ± .2	40 ± 2	12 ± 2	37.9 ± .2
65	40 ± 2	15 ± 3	37.8 ± .4	44 ± 4	16 ± 2	37.8 ± .3	40 ± 2	12 ± 2	37.8 ± .2
70	40 ± 4	16 ± 4	37.8 ± .2	44 ± 4	16 ± 2	37.9 ± .2	40 ± 2	12 ± 2	37.8 ± .2

F.C. = Frecuencia cardiaca

F.R. = Frecuencia respiratoria

T°C. = Temperatura

Anova- N.S.

LOTE 1= 0.1 mg/kg I.M. de lorazepam

LOTE 2= 0.2 mg/kg I.M. de lorazepam

LOTE 3= 3 ml. de solución salina fisiológica I.M.

CUADRO 2. Segunda observación del efecto del lorazepam sobre las constantes fisiológicas del caballo.

MINUTOS	C A B A L L O S (n=5)			GRUPO 2			GRUPO 3		
	F.C.	F.R.	T°C	F.C.	F.R.	T°C	F.C.	F.R.	TC
30	40 ± 2	12 ± 2	37.8±.2	ESTE EXPERIMENTO NO			40 ± 2	12±2	37.8±.2
15	40 ± 2	12 ± 2	37.8±.2	SE REALIZO POR			40 ± 2	12±2	37.8±.4
0	40 ± 2	12 ± 2	37.8±.2	PELIGROSO.			40 ± 2	12±2	37.8±.4
5	44 ± 2	16 ± 2	38.0±.4				48 ± 4	16±2	37.9±.4
10	46 ± 2	18 ± 2	38.0±.4				46 ± 2	12±2	37.9±.2
15	48 ± 2*	24 ± 2*	38.1±.4*				40 ± 2	12	37.9±.2
20	56 ± 2	24 ± 2	38.2±.4				40 ± 2	14	37.8±.2
25	60 ± 4	24 ± 2	38.1±.2				40 ± 2	14	37.8±.2
30	60 ± 4	20 ± 4	38.1±.2				40 ± 2	12	37.8±.2
35	50 ± 2	20 ± 4	37.9±.4				40 ± 4	12	37.8±.2
40	50 ± 2	20 ± 4	37.9±.2				40 ± 2	12	37.8±.2
45	50 ± 2	20 ± 2	37.9±.4				40 ± 4	12	37.8±.2
50	44 ± 2	20 ± 2	37.8±.2				40 ± 4	12	37.9±.2
55	40 ± 2	16 ± 2	37.8±.2				40 ± 2	12	37.9±.2
60	40 ± 2	14 ± 4	37.8±.2				40 ± 2	12	37.8±.2
65	40 ± 2	14 ± 4	37.8±.2				40 ± 2	12	37.8±.2
70	40 ± 2	14 ± 4	37.8±.2				40 ± 2	12	37.8±.4
75	40 ± 2	14 ± 4	37.8±.2				40 ± 4	12	37.8±.2
80	40 ± 2	14 ± 4	37.8±.2				40 ± 2	12	37.9±.2

F.C.= Frecuencia cardiaca

F.R.= Frecuencia respiratoria

T°C.= Temperatura

Anova = 0.05 entre 15' y 45' FC. Y FR.

Grupo 1. 0.3 mg/kg de lorazepam I.M.

Grupo 2. 0.5 mg/kg de lorazepam I.M.

Grupo 3. 3 ml. de solución salina fisiológica I.M.

* 1 caballo de este grupo perdió el equilibrio.

LITERATURA CITADA

- 1.-Baldessarini,R.J. Drugs and the treatment of psychiatric disorders. Chapter 19 in: The Pharmacological basis of therapeutics. 6th ed. by Goodman,G.A.,Goodman,LS. and Gilman,A. Macmillan Publishing Co. (1980)
- 2.- Brunson, D.B. and Majors, L.J.: Comparative analgesia of xylazine, xylazine/morphine, xylazine/butorphanol, and xylazine/nalbuphine in the horse, using dental dolorimetry. Am. J. Vet. Res. 48:1087-1091 (1987)
- 3.- Dodman, N.H.: Chemical restraint in the horse. Equine Vet. J. 12: 166-170 (1980)
- 4.- Dodman, N.H. and Waterman, A.E.: Paradoxical excitement following the intravenous administration of azaperone in the horse. Eq. Vet. J. 11:33-35 (1979)
- 5.- Eales, F.A.: Effects of saffran administered intravenously in the horse. Vet. Rec. 99:270-272 (1976)
- 6.- Fuentes, V.O.: Short term immobilization in the horse with ketamine and promazine combinations. Equine Vet. J. 10:78-81 (1978)
- 7.- Hamm, D. and Jochle, W.: Sedation and analgesia in horses treated with various doses of Domosedan: Blind studies on efficacy and the duration of effects. Proc. Am. Soc. Equine Pract. 56: 235-243 (1984)

8.- Mackenzie, G. and Snow, D.H.: An evaluation of chemical restraining agents in the horse. Vet. Rec. 101:30-33 (1977)

9.- Parry, B.W., Anderson, G.A. and Gay, C.C.: Hypotension in the horse induced by acepromazine maleate. Aust. Vet. J. 59:148-151 (1982)

10.- Serrano, L. and Less, F.: The applied pharmacology of azaperone in ponies. Res. Vet. Sci. 20:316-323 (1976)