

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA



**OBSERVACIONES CLINICAS SOBRE LA APLICACION
DE DIFERENTES DOSIS DE AZAPERONA EN
EL PERRO; POSIBILIDADES DE USO EN LA
PRACTICA PROFESIONAL**

TESIS PROFESIONAL

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA
P R E S E N T A:**

ELENA EUGENIA CAGGIANO BARRENA

Director: M.V.Z. Carlos Manuel Appendini T.

Asesor: M.V.Z. Enrique Fernández Marín



F. E. S. C.

MARZO, 1982



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Resumen	1
Introducción	2
Objetivos	8
Material y Métodos	9
Resultados:	
Tabla general de resultados	11
Temperatura	13
Pulso	15
Frecuencia Cardiaca	17
Frecuencia Respiratoria	19
Respiraciones torácica y abdominal	21
Reflejos	21
Tono muscular	22
Salivación	22
Sensibilidad	22
Observaciones clínicas en base a los criterios de sedación, miorelajación y analgesia	24
Análisis Estadístico	25
Dosis Optima promedio y Dosis letal	27
Tiempos de acción del fármaco y duración del efecto	28
Efectos Secundarios	29
Discusión	30
Conclusiones	32
Bibliografía	33

Resumen.

La azaperona es un tranquilizante mayor de la serie de las butirofenonas que presenta efectos neurolépticos no sedativos, con baja toxicidad y amplio margen de seguridad. Su metabolismo se realiza principalmente en el hígado y su excreción, a través de orina y heces fecales es rápida (dentro de las primeras 24 horas de aplicado el producto).

La sedación y miorelajación que, la aplicación de azaperona produce en los caninos son satisfactorias, aunque su efecto analgésico es sólo suficiente para algunas curaciones a nivel de piel; considerando que la sedación y la miorelajación disminuyen las manifestaciones de dolor. Se recomienda aplicar agentes analgésicos o anestésicos locales, al menos, durante manipulaciones extremadamente dolorosas.

La dosis recomendada es de 4 mg./kg. PV. aplicada por vía intramuscular, aunque es aconsejable disminuirla a criterio del médico, en pacientes de edad avanzada o con antecedentes de problemas cardíacos.

La azaperona, por lo general, es bien tolerada por los animales aunque eventualmente pueden presentarse efectos secundarios leves como son el vómito y la salivación. En dosis muy altas (20-40 mg.) pueden ocurrir: incontinencia urinaria, protusión del pene, postración decúbiteo ventral, lagrimeo y sueño acentuado. Todos estos efectos desaparecen espontáneamente y no provocan daños permanentes o irreversibles.

" Observaciones clínicas
sobre la aplicación de diferentes dosis
de azaperona en el perro; posibilidades de uso en
la práctica profesional "

Introducción.

En la clínica de pequeñas especies se presentan una serie de situaciones terapéuticas y diagnósticas en las que se hace necesaria la inmovilización de los animales; como son: la observación clínica de animales agresivos; limpieza de dientes; sutura de heridas pequeñas; curaciones externas; limpieza de oídos; sujeción para tomar radiografías; algunas prácticas gineco-obstétricas; apertura del conducto lacrimal; sondas de uretra; corte de colas; Etc. La sujeción física, manual, o con la ayuda de cuerdas u otros materiales, presentan peligros para el hombre (mordidas), y para el animal (shock debido al impacto psíquico, golpes o inclusive fracturas). La sujeción química (inmovilización farmacológica o medicamentosa), por medio de anestésicos o tranquilizantes, permite evitar éstos riesgos.

La aplicación de anestésicos generales requiere de un gran despliegue de instrumental y personal, además de que influye desfavorablemente en la evolución postoperatoria; especialmente en animales viejos o con riesgo quirúrgico (1).

Por otra parte, no siempre es necesario recurrir a una anestesia general para solucionar los problemas en la clínica diaria, puesto que la aplicación de sedantes, analgésicos y miorelajantes es suficiente.

Lo deseable es pues, contar con un medicamento - fácil y cómodo de aplicar, de bajo costo, de baja toxicidad y que además permita una gran amplitud terapéutica; influencia mínima sobre el aparato respiratorio y cardiocirculatorio, con propiedades analgésicas, de sedación y miorelajación; sin renunciar a la seguridad de su aplicación (2).

Los medicamentos usados con este fin se denominan genericamente tranquilizantes.

TRANQUILIZANTES:

El término tranquilizante, se ha usado en el hombre para nombrar aquellas drogas - que son capaces de inducir a un estado de calma, en dosis que no producen hipnosis. Se clasifican en dos grandes grupos:

1. Tranquilizantes mayores: Se incluyen la butirofenonas, las fenotiazinas, los alcaloides de rauwolfia y los tioxantenos. Su uso es principalmente para el tratamiento de las psicosis como esquizofrenia, manía y demencia senil; trastornos del comportamiento - en niños (21).

2. Tranquilizantes menores: Son las benzodiazepinas, los carbamatos y un número de compuestos químicos como clormezanona, hidroxizina y trimetozina. Su aplicación es en las neurosis y psiconeurosis y para reducir la ansiedad, agitación y tensión patológicas (21).

El término tranquilizante no es muy apropiado, - porque algunos compuestos a los que se ha aplicado, - presentan efectos que no difieren mucho de los barbitúricos cuando se usan en dosis apropiadas. Se han - usado otros términos como atarácicos, psicotrópicos, neuropléjicos, neutolépticos (tranquilizantes mayores) etc., términos cuya connotación no presenta ventajas - sobre el tan usado tranquilizante (21).

ANTECEDENTES CIENTIFICOS:

Durante los últimos años se ha usado la azaperona como tranquilizante en los animales de granja (Suinos, Ovinos, Bovinos, Aves), al parecer como el mejor remedio para calmar a los animales sujetos a situaciones de stress (6). En el Reino Unido, Hall L.W. (citado por Benson y Coll.), la menciona como una gran esperanza, como tranquilizante sin los efectos colaterales indeseables sobre el ritmo y gasto cardiacos; reducidos por los derivados de la fenotiazina (3). Resultados halagadores se han obtenido en su utilización como tranquilizante en cerdos (5, 11, 16, 18, 24).

Fitko y Coll. (5), observa que con el uso de la azaperona se obtienen efectos tranquilizantes satisfactorios en becerros, toros, caballos, perros y aves, basándose en experiencias clínicas sobre el transporte de animales para calmarlos, poder manejarlos y para hacer pequeñas intervenciones quirúrgicas, en ocasiones con el uso simultaneo de la anestesia local. Menciona también, que el uso de la azaperona no presentó efectos colaterales como inflamación del sitio de la inyección y disminución del apetito en los animales. Además, en los cánidos, dosis de 2 mg./kg. parecen ser suficientes para algunas operaciones superficiales y para ejecutar operaciones más dolorosas, fué necesario usar 3 mg./kg. de peso vivo, con anestesia local.

NOTA: Fitko y Coll. aplicaron la azaperona para investigación a las siguientes especies y dosis:
Toros, novillas y becerros: 0.3-0.9 mg./kg. PV, IM
Suinos en engorda y lechones: 0.7-10 mg/kg PV, IM
Aves: pollos y patos; 0.7-10 mg/kg. PV, IM
Cánidos: 0.5-3 mg/kg. PV, IM

Los resultados óptimos los obtuvo a dosis de:

Becerro: 0.5 mg/kg. PV, IM.

Toros y novillas: 0.8 mg/kg. PV, IM.

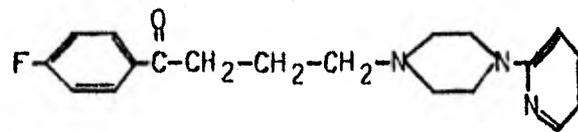
Suinos en engorda: 2-3 mg. y lechones 1 mg/kg. PV,IM

Canidos: 2 mg/kg. PV, IM.

Estudios efectuados por Hughes (10) en borregos, comparando la azaperona con la acetylpromazina, obtuvo mejores resultados con la azaperona, basándose en la conducta del animal y, concluyendo que puede usarse para evitar el stress; como en los cerdos.

GENERALIDADES SOBRE EL FARMACO:

La azaperona - es un neuroléptico (tranquilizante mayor), de la serie de las butirofenonas con fórmula condensada: $C_{19}H_{22}N_3OF$, y un peso molecular de 327.39 (17). La fórmula desarrollada de la sal es:



AZAPERONA 1-(4-fluorofenil)-4-(4-(2-piridinil)-1-piperazinil)-1-butanona.

Presenta efectos neurolépticos no sedativos con baja toxicidad y amplio margen de seguridad. Reduce la actividad motora produciendo un bloqueo de la respuesta condicionada de "evitación" (12). O sea, el bloqueo a nivel de corteza cerebral provoca que el individuo tenga movimientos pero no voluntarios (incoordinación), lo cual hace que adopte cualquier posición y no haga nada por evitar la manipulación (es una disminución en respuestas voluntarias).

Produce una sedación psicomotora sin efectos narcóticos por lo cual el animal se muestra indiferente al medio ambiente que lo rodea; esto, debido a una protección contra reacciones exageradas del Sistema Nervioso Autónomo a los estímulos externos; sin embargo el animal permanece conciente (12). En los suinos, potencializa a los analgésicos e hipnóticos, produciendo

do el estado de neuroleptanalgesia tan necesario en la clínica canina (12).

En cuanto a su metabolismo, la azaperona se absorbe fácilmente a partir del sitio de aplicación, donde el catabolismo de la sal comienza, se distribuye por todo el organismo y alcanza los más altos niveles tisulares aproximadamente a los 30 minutos de administración de la solución. El catabolismo de la azaperona se realiza principalmente en hígado, donde por simples procesos oxidativos, se producen diferentes metabolitos siendo estos absolutamente inocuos. La excreción de la azaperona se realiza rápida y completamente a través de la orina (25%) y de las heces fecales (75%), principalmente dentro de las primeras 24 horas de aplicado el producto (9, 13).

Con respecto a su toxicidad, la azaperona en dosis terapéuticas es bien tolerada y no se han observado reacciones secundarias indeseables, aunque pueden presentarse salivación y respiración acelerada con dosis elevadas, éstos efectos desaparecen espontáneamente y no provocan daños permanentes o irreversibles. No se han observado reacciones locales en el sitio de aplicación (intramuscular) (15, 19).

La literatura consultada hace pensar que la azaperona pueda utilizarse con buenos resultados en la clínica canina, sin embargo, pocos son los datos sobre su uso, dosificación y efectos posibles de su aplicación; lo cual será objeto de este trabajo.

Las notas de Fitko y Coll. (6) sobre el uso de la azaperona en los canideos no están suficientemente discutidas y por lo mismo no son concluyentes.

Si bien se ha escrito que no se cuenta con muchas experiencias sobre el uso de la azaperona en caninos, si se tienen datos sobre la aplicación de derivados de las butirofenonas en asociación con analgésicos (neuroleptanalgesia) (4, 7, 8, 20, 23, 25) o bien en la azaperona y analgesia.

La experiencia de la aplicación de la azaperona en la inmovilización de animales fué siempre satisfactoria, además, también permitía su utilización como medicamento preanestésico. Esto hace pensar que pueda ser utilizada sin riesgos en la clínica de pequeñas especies.

Los neurolepticos como la azaperona, producen un estado de sedación e inconciencia y moderada acción vegetativa (moderada acción del Sistema Nervioso Autónomo sobre motilidad visceral, latidos cardíacos, secreción de glándulas y secreciones bronco-traqueales que el individuo no controla) y relajación muscular (miorelajación).

Objetivos.

1. Se aplicarán dosis variables de azaperona en los animales, se les observará y revisará a intervalos pre-determinados de tiempo, con el fin de determinar los efectos clínicos que produce su aplicación en el perro, en base a los criterios de sedación, miorrelajación y analgesia (escala de actividad).

2. Por medio de observaciones clínicas, se determinarán los efectos a diferentes dosis, la dosis óptima promedio y la dosis letal (dosificación).

3. Se realizará el examen clínico de los animales después de aplicar el fármaco, a los 30, 60, 90 minutos y hasta su recuperación total, para establecer los tiempos de acción del mismo y la duración del efecto (latencia).

4. En base a las observaciones y examen clínico se conocerán los efectos secundarios que produce la aplicación del fármaco en los caninos,

Material y Métodos.

1. Material biológico: Se experimentará con 35 animales de diferente edad, peso y sexo tomados al azar de las jaulas de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán,

2. Material no biológico: Consta de alcohol, jeringas, báscula, Azaperona ("Stresnil", Chinoín-Janssen Pharmaceutica; en concentración de 40 mg./ml.; presentación en frasco de 20 ml.), termómetro, lámpara oftalmoscópica, estetoscopio, martillo de percusión, algodón, mesa, agujas de disección, alfileres, etc.

NOTA: Se considera pertinente hacer notar que los animales utilizados para el experimento, fueron tomados de las jaulas de individuos destinados para las prácticas de anatomía de dicha Facultad, la mayoría de ellos provienen de diferentes centros antirrábicos por lo que no es posible estandarizarlos, son de diferente tamaño, sexo, peso, edad y raza, y se presentan generalmente en malas condiciones de salud; sin embargo, como en la práctica profesional es también frecuente observar estas condiciones, se consideró que el experimento podía realizarse bajo éstas circunstancias, que quizá semejarían a las de campo.

Los caninos se dividen en siete grupos de cinco animales cada uno, a los cuales se del aplicarán diferentes dosis de azaperona, serán revisados antes de la medicación y posterior a ésta a los 30, 60, 90 minutos y hasta su recuperación total, tomando los siguientes datos:

- Temperatura
- Pulso
- Frecuencia Cardíaca
- Frecuencia Respiratoria

- Reflejos: pupilar, palpebral, rotuliano, palmar y anal.
- Presencia de respiraciones torácica y abdominal.
- Datos subjetivos: Salivación, sensibilidad y tono muscular. Se valorará su eficacia basándose en tres criterios: sedación, miorrelajación y analgesia. *

* Sedación: Después de la inyección se observará la actitud de los animales y los reflejos antes mencionados, así como el parpadeo.

* Analgesia: Se examinará mediante "pinchazos" de alfiler aplicados a la sensible piel de los entrepulpejos plantares y a otras partes del cuerpo, así como mediante la compresión de los pulpejos plantares.

* Miorrelajación: Para evaluarla se moverán pasivamente las extremidades y se palpará la tensión de la musculatura de la pared abdominal.

Los datos cuantificables serán sometidos a análisis estadístico de varianza, mientras que los no cuantificables serán evaluados por criterios clínicos.

PLAN DE TRABAJO:

- Grupo 1 = 5 animales: 2 mg./kg. PV, IM.
- Grupo 2 = 5 animales: 4 mg./kg. PV, IM.
- Grupo 3 = 5 animales: 6 mg./kg. PV, IM.
- Grupo 4 = 5 animales: 8 mg./kg. PV, IM.
- Grupo 5 = 5 animales: 10 mg./kg. PV, IM.
- Grupo 6 = 5 animales: 20 mg./kg. PV, IM.
- Grupo 7 = 5 animales: 40 mg./kg. PV, IM.

NOTA: Las dosis mencionadas, se seleccionaron en base a los estudios efectuados en otras especies y en los resultados obtenidos por Fitko y Coll. en el perro.

Resultados.

NOTA:

Se observa un cambio en cuanto al plan de trabajo original, con las dosis de 20 y 40 mg./kg. PV. (Grupos 6 y 7) para las que se habían programado 5 cánidos en cada una; debido a que se decidió que 4 animales eran suficientes para la primera duplicación de la dosis (de 10 a 20 mg.) ya que no se obtuvo la muerte de ningún animal. Se observó en cambio, que el volumen de solución inyectado provocaba molestias.

Tomando en consideración, que la cantidad de líquido a inyectar es muy elevada, y además, que con la aplicación de 40 mg./kg. PV a dos animales no se sucitó la muerte de ninguno, se consideró innecesario aplicarla en un número mayor de cánidos.

Hoja anexa a Tabla General de resultados:

OBSERVACIONES.

Caso:

1. Tenía infección rectal severa, razón por la que no aparece la temperatura inicial, presentó incoordinación posterior.
4. Tenía herida profunda en la pata izquierda, la curación fué posible, pero la sensibilidad y dolor eran notables.
5. Orinó y defecó diarrea varias veces.
7. Pata derecha herida, se lavó y aplicó violeta, pero manifestó dolor el animal.
8. Tenía tick nervioso en hocico y ojos, dientes lacerados (posibles secuelas de moquillo).
10. A los 10' de aplicado el fármaco corrió sin rumbo - fijo, chocando contra mesas y otros animales a los que mostraba agresión, vomito dos veces y permaneció en decúbito lateral por 10' haciendo sonidos variables, después se calmó.
11. Orinó, presentó ligera excitación.
15. La duración del efecto sedante permaneció por más de 7 horas, presentó temblores todo el tiempo y se golpeó fuertemente el hocico contra el piso repetidas veces, se normalizó a las 10 horas aproximadamente.
16. Presentó incontinencia urinaria, defecó y se escordía.
17. Ausencia de un ojo, mal suturado e infectado, se realizó curación, el animal manifestó dolor.
23. Presentó protusión del pene.
26. Tenía conjuntivitis purulenta, exudado purulento muy coso en nariz, se efectuó curación.
27. Inquietud a los 30', posición decúbito ventral con tren posterior levantado por horas, lloriqueo.
28. Posición decúbito ventral con tren posterior levantado en la que hizo numerosos intentos de caminar, incontinencia urinaria, carrera, lloriqueo.
29. Posición decúbito ventral con tren posterior levantado en la que permaneció por horas.
30. Tranquilidad y reposo exagerados, sueño, absoluta - indiferencia, a las 8 horas movimientos muy incoordinados, - aproximadamente a las 16 horas su estado era normal.

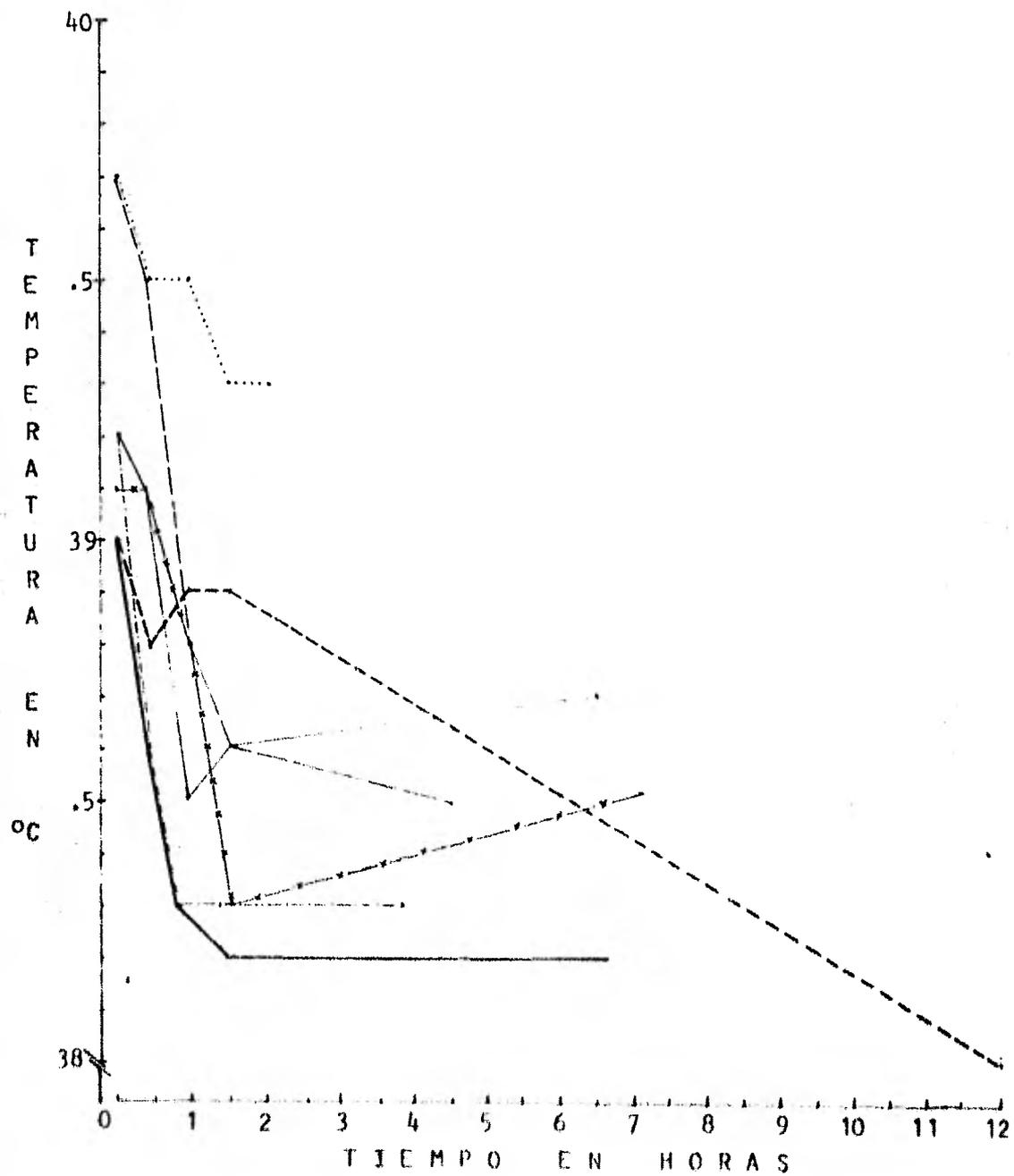
Temperatura.

Los resultados se observan en la gráfica 1.

Como base se tomó el valor normal que se reporta en la literatura (37.5 a 39 °C). Se midió la temperatura a todos los animales antes de aplicar el fármaco, post-medicación a los 30, 60 y 90 minutos y hasta la recuperación total.

En todos los casos, antes de iniciar el experimento, la temperatura se encontraba por arriba de lo normal, lo cual quizá podría atribuirse a las condiciones de confinamiento y de salud en que los animales se encontraban.

De uno u otro modo, los datos obtenidos muestran, a los diferentes intervalos de tiempo, una disminución de la temperatura, tanto más pronunciada, cuanto mayor es la dosificación de azaperona.



Gráfica 1.

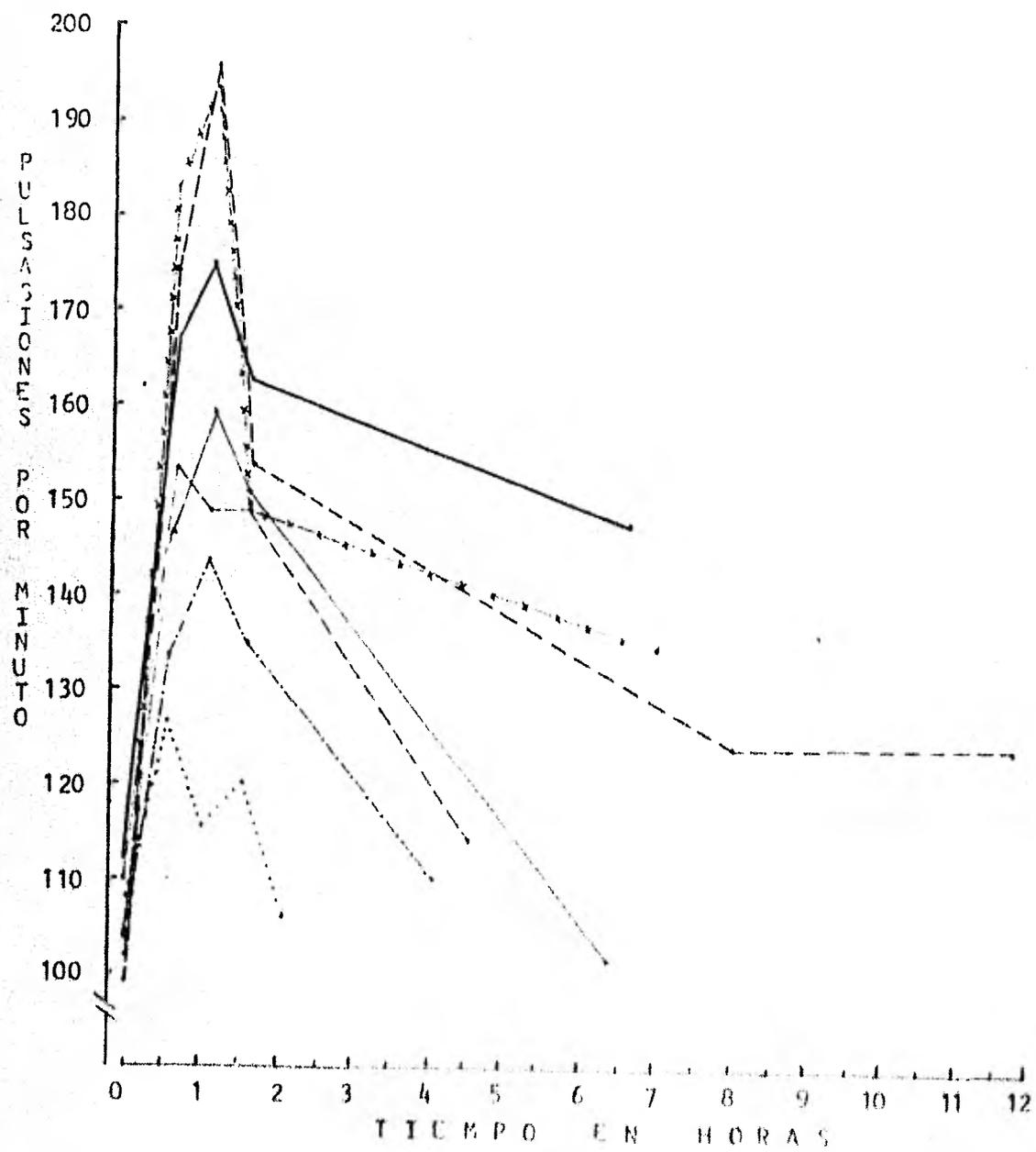
2 mg. =
 4 mg. =
 6 mg. =
 8 mg. =
 10 mg. =
 20 mg. =
 40 mg. =

Pulso.

Los resultados se observan en la gráfica 2.

Todos los animales eran de mediana talla (20-25 kg.). Se tomaron datos del pulso antes de aplicar el fármaco y se compararon al valor normal reportado en la literatura (60-80-120); los resultados se encontraban normales, con excepción de dos animales, en los que se encontraba ligeramente aumentado. De cualquier manera, se observó un aumento del pulso, sobre todo a los 30 minutos de aplicado el fármaco, el cual va disminuyendo progresivamente hasta la recuperación (4 a 6 horas).

En todos los casos, hay un mayor efecto a partir de los 4 mg. Con 8 mg., el aumento de respuesta se mantiene hasta los 60 minutos, después tiende a disminuir nuevamente, normalizándose aproximadamente a las 2 horas, tiempo que se prolonga en dosis muy elevadas.



Gráfica 2.

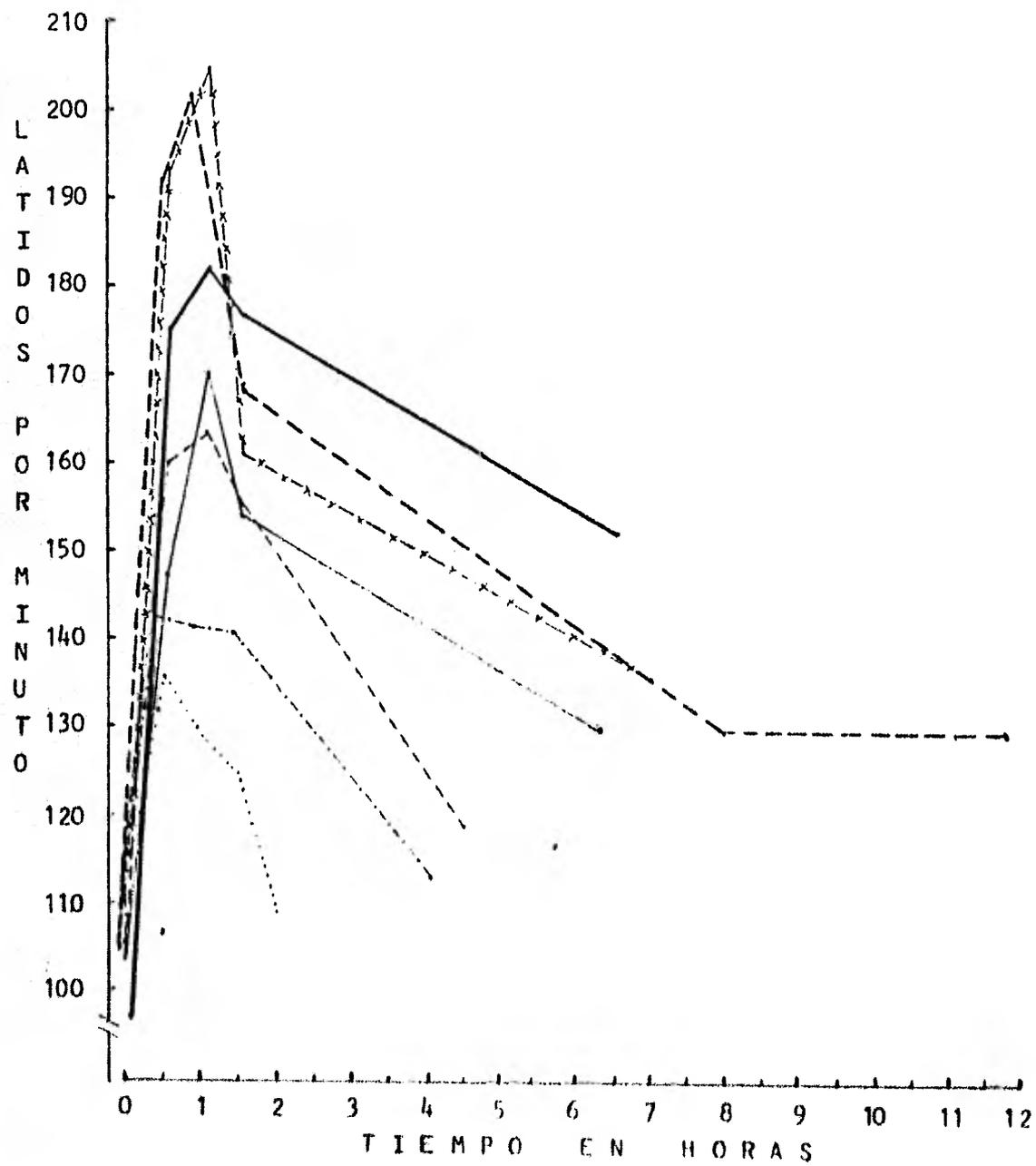
2 mg. =
 4 mg. = -.-.-.-
 6 mg. =
 8 mg. =
 10 mg. =
 20 mg. =
 40 mg. =
 = 20 mg.

Frecuencia Cardiaca.

Los resultados se observan en la gráfica 3.

Comparado al valor normal que reporta la literatura para la Frecuencia Cardiaca en el perro (80 - 120) ésta se encontraba dentro de los límites en todos los animales antes de aplicar el fármaco, exceptuando dos en los que apareció ligeramente aumentada.

A los 30 minutos post-medicación, se observó un aumento de la frecuencia cardiaca, que disminuyó paulatinamente hasta la recuperación. De dosis de 8 mg. - en adelante, éste aumento se mantuvo por espacio promedio de una hora, antes de empezar a disminuir y prolongándose por más tiempo en dosis muy elevadas.



Gráfica 3.

2 mg. =
 4 mg. =
 6 mg. =
 8 mg. =
 10 mg. =
 20 mg. =
 40 mg. =

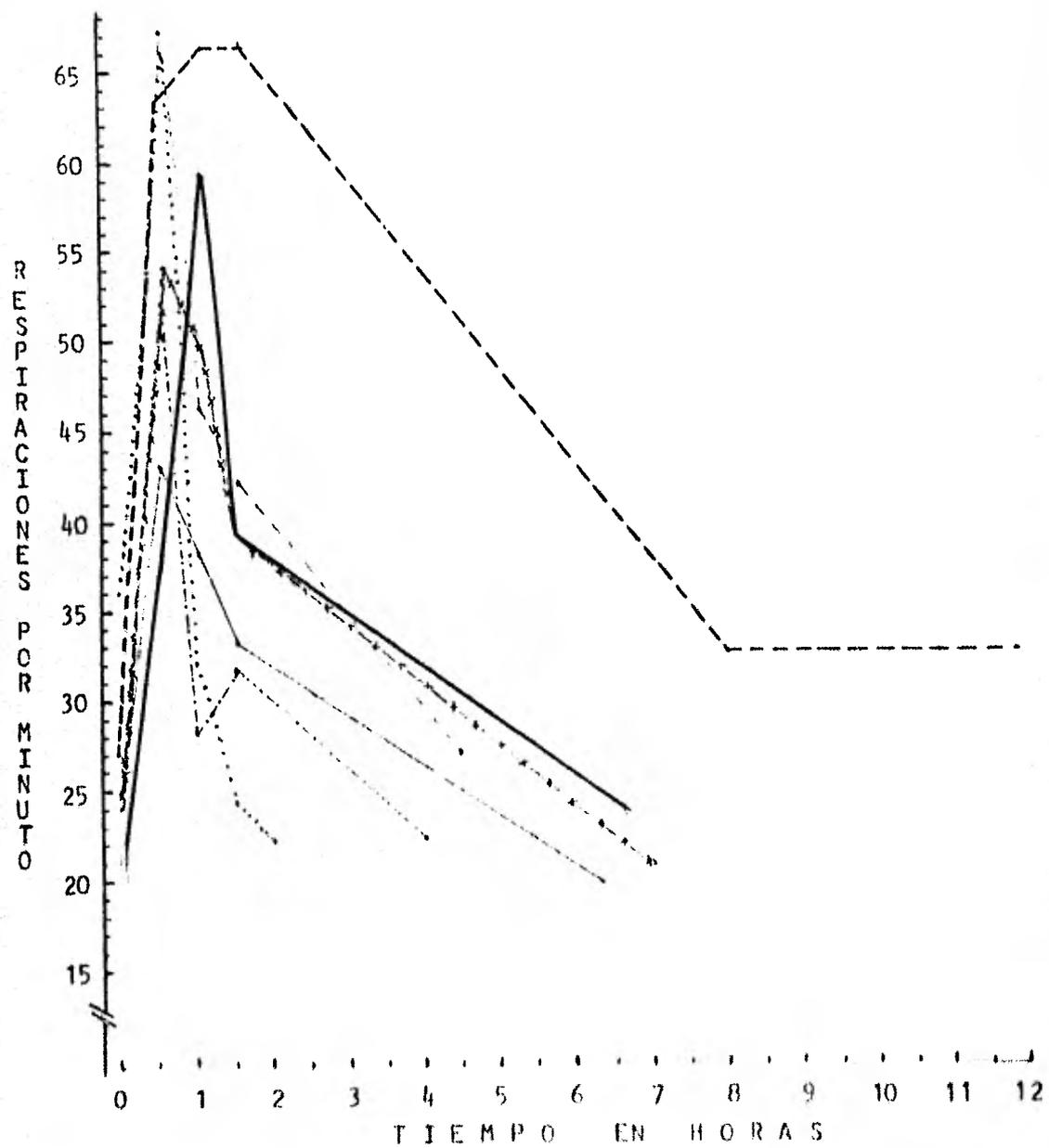
Frecuencia Respiratoria.

Los resultados se observan en la gráfica 4.

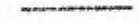
Antes de aplicar el fármaco, se tomó la Frecuencia Respiratoria en todos los animales y se encontró normal (16 a 20 respiraciones por minuto), en relación con los valores caninos normales reportados en la literatura.

Los animales que recibieron azaperona en dosis de 10 mg./kg. PV, manifestaron un aumento de la frecuencia respiratoria a los 45 minutos promedio de aplicado el fármaco, aumento que se mantuvo por espacio de 2 horas en los animales que recibieron dosis de 40 mg./kg. PV.

En todos los casos la frecuencia respiratoria disminuyó progresivamente hasta estabilizarse en el período de recuperación.



Gráfica 4.

2 mg. = 
 4 mg. = 
 6 mg. = 
 8 mg. = 
 10 mg. = 
 20 mg. = 
 40 mg. = 

Respiraciones torácica y abdominal.

La respiración torácica y la respiración abdominal, se mantuvieron presentes en los diferentes intervalos de tiempo y en las diferentes dosis, con excepción de un caso (#15), en el que la respiración torácica no llegó a desaparecer pero si disminuyó notablemente a los 30 minutos de aplicado el fármaco, y permaneció de ésta manera durante veinte minutos.

Reflejos.

- Reflejo pupilar: El reflejo pupilar se mantuvo presente en la mayoría de los casos, aún cuando se observó una ligera disminución del mismo en dosis de 4 y 6 mg./kg. PV principalmente, a los 30 minutos de aplicado el fármaco, manteniéndose aproximadamente una hora. Después de este período, la pupila reacciona normalmente al estímulo de luz.

- Reflejo palpebral: El reflejo palpebral se mantuvo presente en todas las dosis y a los diferentes intervalos de tiempo.

- Reflejo rotuliano: El reflejo rotuliano se mantuvo siempre presente, a los diferentes tiempos y dosis.

- Reflejo palmar: El reflejo palmar, solo tuvo una ligera disminución en dosis de 4 mg./kg. y en un animal en dosis de 20 mg./kg., a los 30 minutos de aplicado el fármaco y permaneció así por espacio de una hora (caso #15).

- Reflejo anal: El reflejo anal se mantuvo presente en general, disminuyendo ligeramente a los 30 minutos de aplicado el fármaco en algunos animales a los que se les aplicaron 6 mg./kg. PV, y solo en uno de ellos la disminución se mantuvo durante una hora - (caso #15). El reflejo anal disminuyó también en dos animales en dosis de 8 mg., dos animales en dosis de 20 mg. y un animal en dosis de 40 mg./kg., en todos los casos a los 30 minutos de aplicado el fármaco.

Tono muscular.

A los treinta minutos de aplicado el fármaco, el tono muscular sufre una disminución en la mayoría de los animales, desde las dosis más pequeñas (2-4 mg./kg.) hasta las dosis más altas (20-40 mg./kg.), manteniéndose ésta durante una o dos horas, tiempo que se prolonga en tanto la dosis aumenta.

Salivación.

En cuanto a salivación, se demuestran cambios ligeros pero variables en aumento y disminución, tanto en los diferentes intervalos de tiempo (30, 60 y 90 minutos) después de aplicado el fármaco, como en las diferentes dosis: 2 a 10 mg./kg. PV.

En las dosis más altas (20-40 mg.), la salivación tiende a aumentar por un tiempo más prolongado.

Sensibilidad.

La sensibilidad aumentó ligeramente en uno de los animales en dosis de 2 mg./kg. a los 30 minutos de aplicado el fármaco. En dosis de 4 y 6 mg./kg., la

sensibilidad disminuyó también a los 30 minutos post-
medicación y permaneció así durante 1 ó 2 horas. En
dosis de 8 mg./kg. en adelante, la sensibilidad dis-
minuyó solo ligeramente, en algunos animales a los 30
minutos de aplicado el fármaco y en algunos otros a
los 60 y/o 90 minutos.

Observaciones clínicas
en base a los criterios de sedación
miorrelajación y analgesia.

- Sedación: Dentro de los 30 minutos después de - aplicado el fármaco, los animales reaccionaron a la - azaperona con la actitud de dormir y reflejos retarda dos (pupilar, plantar y anal principalmente). El efecto sedante se comprobó con el manejo de los animales para efectuar curación de heridas externas que presentaban, al que reaccionaban con fuertes movimientos de defensa, antes de la aplicación del fármaco.

- Miorrelajación: La miorrelajación se evaluó palpando el tono de la musculatura de la pared abdominal y con movimientos de flexión y extensión de las extremidades, en los que se comprobó la disminución en el tono muscular en la mayoría de los casos. La miorrelajación general, permite el manejo de los animales al - disminuir las respuestas voluntarias por acción del - fármaco, que disminuye el llamado reflejo de evitación.

- Analgesia: Se valoró la acción analgésica mediante "pinchazos" de alfiler y compresión con pinzas de cirugía en varias partes del cuerpo, principalmente - en los pulpejos plantares. En la mayoría de los casos la prueba resultó negativa, ya que los animales reaccionaron con manifestaciones de dolor a los estímulos aplicados repetidas veces. Sin embargo, al efectuarlas curaciones los animales manifestaron, aparentemente, una disminución al dolor en regiones como; abdomenos, cara, extremidades y recto.

Análisis Estadístico.

Se aplicó un análisis estadístico de varianza a los datos cuantificables (constantes fisiológicas). - tomando en cuenta para éste sólo los valores significativos por arriba del rango normal; agrupándolos como sigue:

CLAVE: A, indica un valor promedio por arriba del rango normal.

A*, indica el tiempo en el que se obtuvo el mayor aumento del parámetro, a las diferentes dosis.

-, indica el valor promedio obtenido que nunca salió del límite superior normal del rango de dicho parámetro reportado en la literatura para la especie canina.

	T I E M P O			<u>RECUPERACION</u>
	<u>30'</u>	<u>60'</u>	<u>90'</u>	
Dosis 2 mg.:				
Temperatura	A	A	A	A
Pulso	A	-	-	-
Frec. Card.	A*	-	A	-
Frec. Resp.	A*	A	A	A
Dosis 4 mg.:				
Temperatura	-	-	-	-
Pulso	A	A*	A	-
Frec. Card.	A*	A	A	-
Frec. Resp.	A*	A	A	A
Dosis 6 mg.:				
Temperatura	A	-	-	-
Pulso	A*	A	A	-
Frec. Card.	A	A*	A	-
Frec. Resp.	A*	A	A	A

	<u>30'</u>	<u>60'</u>	<u>90'</u>	<u>RECUPERACION</u>
Dosis 8 mg.:				
Temperatura	A	-	-	-
Pulso	A	A*	A	-
Frec. Card.	A	A*	A	A
Frec. Resp.	A*	A	A	A
Dosis 10 mg.:				
Temperatura	-	-	-	-
Pulso	A	A*	A	A
Frec. Card.	A	A*	A	A
Frec. Resp.	A	A*	A	A
Dosis 20 mg.:				
Temperatura	A	-	-	-
Pulso	A	A*	A	A
Frec. Card.	A	A*	A	A
Frec. Resp.	A*	A	A	A
Dosis 40 mg.:				
Temperatura	-	-	-	-
Pulso	A	A*	A	A
Frec. Card.	A	A*	A	A
Frec. Resp.	A	A*	A*	A

El análisis de varianza aplicado a los datos así agrupados indica que la dosis más recomendable y el tiempo donde se presentan los mayores efectos es 6 mg. por Kg. de peso y 30 y 60 minutos respectivamente.

Sin embargo si tomamos en cuenta solamente pulso y frecuencia cardíaca, el análisis define 4 mg./kg. PV como la dosis óptima promedio, manteniendose 30 y 60 minutos como los tiempos donde se presentan los mayores efectos.

Dosis Optima Promedio
y Dosis Letal.

Las dosis a probar fueron: 2, 4, 6, 8 y 10 mg. / Kg. PV, por via intramuscular.

De acuerdo al análisis estadístico de varianza y a las observaciones clínicas utilizando los criterios de sedación, miorelajación y analgesia, se encontró que la dosis óptima promedio es de 4 miligramos por kilogramo de peso vivo, para los fines antes mencionados, observandose un aumento del pulso y de las frecuencias cardiaca y respiratoria a los treinta minutos de aplicado el fármaco.

En canideos mayores de 9 años, se recomienda disminuir la dosis a 2 o 3 mg./kg., ya que los efectos cardiacos y respiratorios son más severos en individuos de edad avanzada.

Para determinar la dosis letal se aumentaron las dosis hasta 20 y 40 mg./kg. PV, sin provocar la muerte de ningún animal. Habiendose observado como dosis óptima promedio la de 4 mg./kg. y habiéndola sobrepasado por 36 mg./kg. (rango de 4 a 40 mg.), situación que implica un amplio margen de seguridad, se consideró innecesario continuar el aumento de la dosis. Por esto no se determinó la dosis letal.

Tiempos de acción del fármaco
y duración del efecto.

Los datos fueron tomados por tiempos: a los treinta, sesenta y noventa minutos después de la aplicación del fármaco y hasta la desaparición de la sedación, - miorelajación y analgesia, así como la estabilización de las constantes fisiológicas (recuperación).

Sin embargo, los primeros efectos de la azaperona se observaron entre los diez y veinte minutos después de aplicar el fármaco. El efecto pleno de la azaperona, se logró aproximadamente a los treinta minutos, mismo que se mantuvo durante 45 a 60 minutos - aproximadamente y se prolongó en dosis muy altas (20 y 40 mg.) por espacio de 3 a 6 horas.

Pasado éste tiempo los perros recuperaron gradualmente la sensibilidad al dolor en primer lugar, y la tensión muscular; sin embargo, los animales permanecieron somnolientos y tambaleantes en los movimientos, - bajo los efectos de sedación.

Los canideos recuperaron su normalidad al cabo - de 2 horas promedio en dosis de 2 mg./kg., de 4 horas promedio en dosis de 4 y 6 mg./kg., de 6 a 7 horas en dosis de 8 mg./kg., de 8 horas promedio en dosis de - 10 y 20 mg./kg. y de 8;30 a 12 horas en dosis de 40 - mg./kg.; aunque cabe mencionar, en lo que se refiere a duración del efecto, que se observaron grandes - variaciones individuales.

Efectos Secundarios.

De un modo general la azaperona fué bien tolerada por todos los animales.

A dosis medias (4-6 mg./kg.), dos de los animales presentaron vómito, aproximadamente a los treinta minutos de aplicado el fármaco.

En dosis altas (20-40 mg./kg.), dos de los animales presentaron incontinencia urinaria, protusión del pene, postración decúbito ventral con tren posterior levantado, lagrimeo, salivación, ataxia, sueño y reposo profundos, así como indiferencia al medio ambiente que los rodeaba.

En caso particular, un animal de aproximadamente 4 años, con dosis de 4 mg./kg., presentó fenómenos de excitación tales como vómito, defecación, inclinación a deambular, movimientos circulares y convulsiones; todo a los diez minutos de aplicado el fármaco. De los veinte minutos en adelante su actitud fué tranquila.

Otro caso particular, fué el de un animal aproximadamente de 9 años, a dosis de 6 mg./kg., el cual presentó incoordinación exagerada, temblor constante, incapacidad de levantarse en cuyos intentos repetidos se golpeó fuertemente la mandíbula inferior contra el piso, sin reaccionar al acercamiento o contacto con personas u otros animales; mantenía la mirada fija hacia la pared, ésta actitud se prolongó por casi 8 horas y el efecto sedante desapareció aproximadamente a las doce horas, aunque su apariencia aún no era completamente normal.

Discusión.

El primer punto de importancia a discutir es la falta de controles, ya que al diseñar el experimento, se pensó en usar como controles los valores normales reportados en la literatura para los caninos (constantes fisiológicas). De cualquier manera, tomando en consideración que en la literatura consultada y con otras especies no se presentaban cambios en los animales controles, es probable que en éste caso suceda algo similar.

Temperatura:

A éste respecto, el efecto de disminución de la temperatura que el fármaco produce, nunca sale por el límite inferior normal reportado en la literatura (38°C), condición que en la aplicación de anestésicos como derivados de la fenotiazina (10) si se observa, ventaja que presenta sobre los mismos.

Es necesario mencionar, que dosis de 20 y 40 mg./kg. llevan esta disminución de temperatura en ocasiones por debajo de 38°C , sin embargo, son dosis que sobrepasan por mucho las dosis recomendadas.

Pulso:

En todos los casos hubo aumento del pulso producido por el fármaco, sin embargo, en la mayoría de los animales el pulso vuelve a sus valores normales (80 a 120 pulsaciones por minuto) hacia el período de recuperación.

Frecuencia Cardíaca:

El fármaco produjo un aumento de la frecuencia cardíaca en todos los animales pero este volvió a la normalidad (80-120 por minuto) en la mayoría de los perros, en tanto se empezaban a recuperar.

Cabe agregar, que si hay gasto cardiaco a pesar de que Benson y Coll., dicen lo contrario.

Frecuencia Respiratoria:

Hubo un aumento de la frecuencia respiratoria en todos los animales, a consecuencia del fármaco, sin embargo, se considera un proceso normal por estimulación a centros respiratorios, el cual es pasajero y no tiene mayores consecuencias.

Sedación, Miorrelajación y Analgésia:

La sedación y miorrelajación obtenidas con la aplicación de azaperona se consideran satisfactorias. El efecto analgésico es únicamente suficiente para algunas curaciones a nivel de piel tomando en cuenta que la sedación y la miorrelajación disminuyen aparentemente el dolor, porque se presenta el reflejo de evitación. Es recomendable aplicar agentes analgésicos o anestesia local para tratamientos dolorosos.

Dosificación:

Se recomiendan 4 mg./kg. de peso vivo, como dosis óptima. Habiendo observado el aumento que el fármaco produce sobre las funciones cardiacas y respiratorias, y que éste efecto es más severo cuanto más edad tienen los animales (caso #15), se recomienda disminuir la dosis del fármaco a criterio, - en animales de edad avanzada o con antecedentes de pa decimientos cardiacos.

Se presentó vómito en dos animales, el cual no se considera importante, por el número tan reducido, -

Conclusiones.

En razón de su buena acción sedante, la azaperona facilita situaciones en las cuales se haría difícil la manipulación de los animales, como curaciones externas de cualquier tipo a nivel de piel, así como sujeción en general de animales extremadamente agresivos en los que se haría difícil la aplicación de un tranquilizante por vía endovenosa e incluso como preparación preoperatoria para las intervenciones quirúrgicas ya que, como se mencionó, el fármaco disminuye las respuestas voluntarias en el animal y permite que adopte cualquier posición y no haga nada por evitar la manipulación.

El efecto analgésico de la azaperona en general no es suficiente, aún cuando aparentemente los animales no reaccionan violentamente; sería recomendable la aplicación de algún analgésico o incluso, de un anestésico local; al menos durante el período de las manipulaciones extremadamente dolorosas. Probablemente podría ser usado como preanestésico (como en el caso de los cerdos); sin embargo, aún no hay un trabajo escrito que hable al respecto en el caso de la azaperona, aunque otros derivados de las butirofenonas han sido usados para tal fin (8).

La miorrelajación que se obtiene con la azaperona significa una ventaja esencial, en virtud de que se pueden efectuar intervenciones quirúrgicas superficiales y manejo adecuado de los animales, evitando con esto riesgos para el animal o el médico.

Como dosificación se recomiendan 4 mg./kg. PV en aplicación intramuscular, y la disminución de éste a criterio del médico en animales viejos y/o con antecedentes de padecimientos cardíacos. Teniendo en cuenta estas sugerencias posológicas, se pueden dar por descartados eventuales efectos secundarios importantes; tal es la conclusión de este experimento.

Bibliografía.

1. ARBEITER K., SZELELY H. Y LORIN D.
Resultados de cinco años de ensayos Bay Va 1470 -
(Rompún) en el perro y en el gato.
N.M.V. Cuaderno 3/4. Pp 256-267. 1972.
2. ARTMEIER P.
Experiencias recogidas con la aplicación de Rompún
en el consultorio de animales pequeños.
N.M.V. Cuaderno 3/4. Pp 268. 1972.
3. BENSON G. J., THURMON J.C.
Anesthesia of Swine under field conditions.
J.A.V.M.A., Vol. 174, No. 6, Pp 594-596. 1979.
4. BORDET R. et al.
Anesthesia in Poor Risk Cases.
National Veterinary College, Alfort, France.
Rec. Med. Vet. 143 (12): 1213-1223. 1967.
4. COOPER K.J.P.
Efficacy of Stresnil for Pigs.
Ace No. V 1042.
Sthnor Lta. New Zeland. Sin fecha de publicación.
6. FITKO R. et coll.
Our experience with Stresnil in farm animals.
Academy of Agriculture and Technology.
Institute of Basic Veterinary Sciences.
Olsztyn, Poland. Sin fecha de publicación.
7. FRANKLIN IRA I., DVM and JAMES S. REID, VMD.
Vienna, Virginia.
VMI SAC 60 (90): 927-930, 1965.
"Narcosis-analgesia with Fentanyl and Droperidol.
8. HAMLIN R.L. DVM, PhD; SALLIE M. GINAVEN; C. ROGER
SMITH, DVM, PhD.
Fentanyl-Droperidol and Pentobarbital Anesthesia.
College of Vet. Medicine, Ohio State University;
Columbus. J.A.V.M.A. 152 (4): 360-364. 1968.
9. HEIKANTS J. et al.
On the distribution and metabolism of Azaperone
(Ro 1929) in the Rat and Pig.
Arzneimittel-Forschung., Drug Research, 21, 982-
984. Western Germany. Sin fecha de publicación.
10. HUCHES R.N., SYME L.A. and SYME G.J.
Open-field behavior in sheep following treatment
with the neuroleptics azaperone and acetylpromazine.
Psychopharmacology 52 (1)., 107-109. 1977.
11. JANSSEN PHARMACEUTICA.
Infor; The use of Azaperone in the transport of
slaughter pigs.
(Datos proporcionados por el laboratorio; Chinófn,
División Veterinaria). Sin fecha de publicación.
12. JANSSEN PHARMACEUTICA.
Información Técnica.
(Datos proporcionados por el laboratorio; Chinófn,
División Veterinaria). Sin fecha de publicación.

13. JANSSEN RESEARCH.
Product Information Service and in Vitro Study of the metabolism of Azaperone (Stresnil) in Wistar Rat liver and Pig liver.
Janssen Pharmaceutica, Beerse, Belgium.
(Datos proporcionados por el laboratorio; Chinoín, División Veterinaria). Sin fecha de publicación.
14. JANSSEN PHARMACEUTICA.
The excretion and metabolism of metomidate in Rats.
Janssen Pharmaceutica, June 1971.
(Datos proporcionados por el laboratorio; Chinoín, División Veterinaria). Sin fecha de publicación.
15. JANSSEN PHARMACEUTICA.
Oral toxicity study in wistar Rats.
Experiment: No. 432 (V 2490).
Janssen Pharmaceutica; Beerse, Belgium.
(Datos proporcionados por el laboratorio; Chinoín, División Veterinaria). Sin fecha de publicación.
16. KNIGHTY M., CONNOLLY P.
Evaluation of Azaperone for the prevention of damage, due the Fighting in Slaughter pigs.
The Irish Veterinary Journal, Vol. 25, No. 4. S/f/p.
17. KOCH M.H.J., GERMAIN G.J.P.
Delercq and M. Van Meersshe.
4'-fluoro-4-(4-(2-pyridil)-1-piperazinil)butyrophe none (azaperona).
Acta Crystallogr Sect. B. Struct. Crystallogr. Cryst. Chem 33 (6). 1975-1976.
18. LUDVIGSE J.B.
Effect of the azaperone (Stresnil, R 1929) on Mixed Pigs. Den Danske Dyrlaege Ferering.
Medlemsblad, 13, 1. Juy, 1970.
19. MARSBOOM R.
Intravenous toxicity in Rats (2 weeks).
Experimento No. 308 (69, 09-07).
Janssen Pharmaceutica; Beerse, Belgium.
(Datos proporcionados por el laboratorio; Chinoín, División Veterinaria). Sin fecha de publicación.
20. MARSBOOM R. et al.
Neuroleptanalgesia for surgical procedures.
State University of Ghent, Belgium.
Brit. Vet. V 120 (10); 466-468, 1964.
21. MARTIDALE.
The extra pharmacopoeia. Edic. 26.
The pharmaceutical press. London, 1972.
22. PRYS-ROBERTS C. and G.R. KELMAN.
Cardiovascular influence of Neuroleptanalgesia.
The University of Leeds, England.
Brit. J. anaesth 39; 134-145, 1967.
23. SOME L.R. VMD and DONALD R. SHIELDS VMS.
Neuroleptanalgesia Fentanyl and Droperidol.
School of Vet. Medicine, University of Pennsylvania Philadelphia. Sin fecha de publicación.

- J.A.V.M.A. 145 (9): 897-902, 1964.
24. SYMOENS J. and VAN DEL BRADE M.
Prevention and Cure of Aggressivines in pigs using
the Sedative Azaperone.
Veterinary Research, Vol. 85, 64-67. 1969.
25. YELNOSKY J. PhD and W.E. FIELD DVM.
Indications for leptanalgesia.
McNeil Laboratories, Inc, Fort Washington, Pennsylva
nia.
AmJ Vet. Res. 109 (26), 1751-1756, 1964.