

194
29



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

**EVALUACION DE LOS EFECTOS ANTAGONICOS
DE LA VITAMINA C SOBRE LOS EFECTOS
SEDANTES DE LA XILACINA EN EQUINOS**

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA
P R E S E N T A :
VICTOR HUGO ROJAS ARIAS

MEXICO, D. F.

1987



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

	Págs.
I. RESUMEN	1
II. INTRODUCCION	2
III. MATERIAL Y METODOS	10
IV. OBJETIVO	10
V. MATERIAL Y METODOS	11
VI. RESULTADOS	13
VII. DISCUSION	15
LITERATURA CITADA	18
CUADROS	22

I. RESUMEN

En este trabajo se evaluó la capacidad antagonista de la vitamina C sobre los efectos sedantes del clorhidrato de xilacina en 24 caballos, mismos que se dividieron en 3 lotes de 8 y se les administraron dosis preestablecidas de xilacina. Se evaluaron los signos de sedación por 4 observadores independientes. Sobre una escala de valoración preestablecida. Al grupo "A" se le administró posteriormente vitamina C por calor -- 75 mg/kg. Al grupo "B" se le administró vitamina C activa (75 mg/kg), al grupo "C" no se le administró vitamina C. Se hicieron las anotaciones por los observadores antes del antagonista, inmediatamente después de éste, a los 10 y 15 minutos. No se obtuvieron resultados de antagonismo significativo a los 10 minutos sobre los signos clínicos más evidentes que produce la sedación con la xilacina en el grupo "B". Hubo variaciones no significativas en lo esperado en los grupos "A" y "C" debido tal vez a factores de apreciación por parte de los observadores.

II. INTRODUCCION

La xilacina (Rompún, Bay Va 1470, Clorhidrato de 2 (2.6-dimetil fenilamino) - 4 H-5,6 dihidro 1,3 tiazina) (15). Es un compuesto de acción sedante, analgésico y relajante muscular. Fué sintetizado por primera vez en 1962 (19). Es un compuesto estable que resiste la influencia del medio ambiente (luz, calor, etc.) (5).

Farmacológicamente, la xilacina se encuentra clasificada como analgésico, sedante y relajante muscular; sin llegar a ser un neuroléptico o agente anestésico -- (19).

En caballos se ha observado que la xilacina es rápidamente dispersada del plasma después de su administración intravenosa y es rápidamente absorbida y dispersada después de su administración intramuscular. Su efecto se hace notar de 1-3 minutos después de su administración intravenosa y de 10-15 minutos luego de la administración intramuscular. El periodo de acción de la xilacina, a dosis clínicamente recomendadas (1.1 -- mg%kg de peso) es de 45 a 70 minutos (2).

La mayoría de los caballos, pocos segundos después de la administración intravenosa de la xilacina, -

gradualmente van perdiendo atención hacia el medio ambiente circundante, desarrollando una actitud de estupor y asumiendo una postura fija de donde rehusan moverse. Característicamente el caballo extiende el cuello, la cabeza está baja, el belfo inferior está relajado y extendido y el pene está ligeramente relajado. Luego de la administración intravenosa pueden tener un período de ataxia transitoria caracterizado por tropiezos -- cuando caminan cruzando los miembros, doblando las rodillas y balanceándose de lado a lado (2). Muchos caballos presentan sudoración en la cabeza, cuello, hombros y flancos, por estimulación de ramas colinérgicas simpáticas del sistema nervioso autónomo (2).

Se ha usado como sedante por vía subcutánea, el efecto se nota en pocos minutos, cuando los animales -- se postran, tornándose apáticos, somnolientos y pasivos (23). En ocasiones se ha considerado que junto con --- anestesia local, puede ser suficiente medicación para -- llevar a cabo una cesárea (12,13,28). Además es común su uso en curaciones de heridas y otras intervenciones sobre la piel, en áreas musculosas, en los ollares, en la lengua y durante el descornado (5,8,18). La dosificación descrita en la literatura varía de acuerdo con el objetivo que se persiga, por ejemplo:

Para obtener en bovinos y equinos una tranquilización ligera con relajación muscular y analgesia moderada se usan 0.05 mg/kg de peso (27,28). Para profundizar estos efectos se aplican 0.2 mg/kg (18,27,28). En caballos se ha utilizado solo como sedante (6). Especialmente en animales con temperamento nervioso, ya sea para su manejo o durante el transporte (9,15). Asimismo, se aconseja el uso de la xilacina para facilitar la manipulación de caballos durante el herrado, las exploraciones radiológicas, la laringoscopia, el lavado de bolsas gurgurales, en el tratamiento de heridas y de dientes (15). Ha resultado ideal como premedicación en la cirugía plástica de vagina, periné, recto y cola (9).

En gatos, la xilacina se recomienda como sedante a razón de 2-5 mg/kg. Esta dosis induce suficiente relajamiento para el examen de la boca, la laringe y para cirugía menor (1,4).

EFFECTOS DE LA XILACINA SOBRE EL APARATO RESPIRATORIO

En caballos, a dosis indicadas la xilacina produce disminución de la frecuencia respiratoria, que es generalmente compensada por un incremento del volumen, --

manteniendo de este modo volúmenes relativamente normales por cada minuto. La respiración viene a ser más -- lenta y regular, con grandes volúmenes de aire combinados en cada respiración (10).

La xilacina administrada a dosis elevadas en gatos y pumas, causa depresión pasajera pero severa de la tasa respiratoria (1). Incluso, a dosis terapéuticas -- para sedación, produce una disminución en la frecuencia respiratoria y en el volumen corriente (10).

EFFECTOS DE XILACINA EN EL APARATO CARDIOVASCULAR

En bovinos la xilacina (1.1 mg/kg. por vfa intramuscular). Provoca una disminución del ritmo cardíaco_ (14). Asimismo, en el caballo, dosis de 0.8 a 1.0 mg/kg reducen la frecuencia cardíaca en un 30 ó 40% (12, - 23). Kronenberg encontró que la xilacina aplicada intravenosamente, causaba bradicardia con ligera hipertensión seguida por un largo decremento de la presión sanguínea. Se ha observado que disminuye la fuerza de contracción del ventrículo izquierdo la actividad cardíaca en general e incrementada la resistencia periférica -- (10).

También se sugiere que presenta efectos de agonista de receptores alfa adrenérgicos (11). En perros la xilacina inyectada a dosis de 0.25 a 1.0 mg/kg inducen por lo regular a un cambio difásico en la presión sanguínea caracterizado también por hipertensión seguida de hipotensión (17). En la oveja se ha observado una disminución del pulso y la frecuencia cardíaca. Sin embargo puede ser que existan variaciones en el efecto de la xilacina dependiendo de la especie. Por ejemplo, en el caballo se ha descrito que al aplicarse por vía endovenosa produce de inmediato una elevación de la presión sanguínea, seguida de una caída de presión después de dos minutos (10).

EFFECTOS EN EL APARATO DIGESTIVO

La xilacina es reconocida como un buen sedante y potente analgésico, en el caballo cuando es usado para disminuir el dolor por cólico. Se ha observado que la xilacina incrementa la resistencia vascular periférica, la motilidad y el consumo de oxígeno a nivel intestinal (26).

Se ha demostrado que en rumiantes inhibe los movimientos ruminales, aunque sin consecuencia clínica de -

relevancia. En perros y sobre todo en los gatos, dosis terapéuticas 2.5 mg/kg. estimulan el vómito antes de -- lograr la sedación (12,30).

TOXICIDAD

A pesar de que éste tranquilizante se considera un agente con amplio margen de seguridad para equinos, se ha informado de la muerte repentina de caballos que sucumben inmediatamente después de la administración -- intravenosa de xilacina (11). Entre los efectos indeseables de la xilacina se mencionan los siguientes; es capaz de provocar una arritmia cardíaca con el bloqueo -- auriculoventricular de segundo grado y puede llegar a -- inhibir el vago. Entre sus acciones farmacológicas se sugiere que la xilacina es capaz de inducir hipotensión como respuesta paradójica a la adrenalina, ya sea liberada o exógena, de manera similar al efecto que se provoca por el bloqueo de receptores alfa-adrenérgicos (10, 12).

La xilacina está contraindicada en animales con -- significativa depresión respiratoria, enfermedades cardíacas avanzadas, daño renal o hepático, severo shock y en condiciones de stress exagerado. La inyección de la

inyección de la solución en forma subcutánea es irritante (20).

Caballos que son extremadamente sensibles y exitables tienen una menor respuesta a los efectos analgésicos y sedantes de la xilacina (25).

Así pues resulta evidente que la xilacina puede producir respuestas indeseables en algunos pacientes y resultaría interesante evaluar el efecto de fármacos antagonistas para evitar o bloquear posibles respuestas paradójicas. Se ha descrito que fármacos como la yohimbina y la fentolamina (bloqueadores de receptores alfa), pueden bloquear los efectos de la xilacina (11). Sin embargo, ninguno de estos se encuentra disponible en el mercado nacional, además de que no se ha informado de la proporción a la que resultan efectivos.

Por otro lado se maneja de forma rutinaria y empírica la administración de vitamina C endovenosa para bloquear los efectos de la xilacina en la clínica de bovinos en México. *

Es factible que el mismo procedimiento resulte útil en equinos por lo que se consideró conveniente bus

* M.V.Z. Rodolfo Loarca García.

car tal alternativa de bloqueo a los efectos de la xila-
cina en esta especie, especialmente si se toma en cuenta
que la literatura no hace mención de tal antagonismo
y que si éste se demuestra, puede salvar algunos casos_
de respuestas paradójicas ya mencionadas en la literatu-
ra (10).

III. HIPOTESIS

La administración endovenosa de vitamina C antagoniza las acciones sedantes de la xilacina en equinos.

IV. OBJETIVO

Evaluar si la administración endovenosa de vitamina C, y la misma degradada por calentamiento modifican o bloquean parcial o totalmente la duración de la sedación lograda con xilacina en equinos.

V. MATERIAL Y METODOS

Se utilizarán 24 caballos criollos con aproximadamente 300 a 350 kilogramos de peso, machos y hembras, - divididos en tres grupos: A, B y C.

El grupo A recibirá, previa sedación, una dosis - de 75 mg/kg de vitamina C degradada mediante calor húme do a 50°C durante 30 minutos, con el fin de diferenciar, si el vehículo que contiene a la vitamina C produce el - efecto antagonista en lugar de ésta.

El grupo B será tratado, previa sedación, con 75 mg/kg de vitamina C y el grupo C será sedado únicamen- te.

Los animales serán sedados con clorohidrato de xi lacina a razón de 1.1 mg/kg y 15 minutos después, cuan- do los signos de tranquilización se hayan hechos eviden- tes se administrarán por la vfa endovenosa los compues- tos descritos. La signología para determinar la seda- ción o terminación de la misma se basará en lo listado_ en el cuadro 1 y se anotarán las respuestas en 4 tiem- pos: antes del antagonista, inmediatamente después de éste a los 10 y 15 minutos.

Los valores serán anotados por 4 observadores in-

dependientes y de manera ciega y los resultados entre -- los grupos A, B y C se someterán a un análisis de rangos de Kruskal Wallis previa homogenización de las 4 observaciones independientes, ya sea que la escala de valoración de los parámetros es ordinal empírica y por lo tanto, no paramétrica (22). Con ellos se contrastarán los 3 tratamientos para demostrar si existen diferencias estadísticamente significativas en la signología observada, atribuibles al tratamiento.

VI. RESULTADOS

Con relación al parámetro incoordinación, los valores empíricos muestran que el grupo B en el que tiene menor efecto sedante (P menor 0.05), excepto para el parámetro observado después del antagonista.

La relajación de belfos sólo fue estadísticamente menor en la valoración después del antagonista y a los 10' en el grupo B como era de esperarse. (P menor 0.05).

El parámetro relajación de orejas no parece ser valioso pues en ninguna de las evaluaciones fue estadísticamente significativa.

La relajación de pene mostró una disminución por efecto sedante en las evaluaciones antes, después y a los 15' en dos grupos A y B y a los 10' sólo en el grupo B (P menor 0.05).

La caída del párpado superior mostró una disminución del efecto sedante antes, después, a los 10' y 15' en los grupos B y C (P menos 0.05).

El signo de cabeza baja mostró disminución estadísticamente significativa del efecto sedante, antes, des--

pués y a los 15' en los grupos A y B (P menor 0.05) y a los 10' para el grupo B (P menor .10).

El signo de arritmia mostró una disminución significativa del efecto sedante antes, después y a los 15' - en los grupos A y B (P menor 0.05), y en los 10' en el grupo (P menor 0.05).

La indiferencia al medio mostró que hubo un menor efecto sedante estadísticamente significativo en el grupo B antes, 10' y 15' (P menor 0.05) y del grupo a 15' - (P menor 0.05).

Las significancias estadísticas se resumen en el cuadro 2 y los datos fueron obtenidos mediante un análisis Kruskal-Wallis.

VII. DISCUSION

Por la hipótesis establecida, se esperaba que las correlaciones hechas antes de administrar el antagonista no deberían tener diferencias en los 3 grupos, sin embargo, si las hubo, como se observa en los resultados, - lo que podría deberse: a que la evaluación por observación es muy subjetiva y que pudieron presentarse errores de apreciación por lo que es recomendable establecer con mayor rigor, antes del experimento las correlaciones entre la observación y la calificación en cada parámetro - para que ésta sea homogénea y confiable. Por otro lado también es posible utilizar un mayor número de observadores con lo que se podrían eliminar las calificaciones entre más y sólo promediar las homogéneas.

Se esperaba que el grupo donde se marcara más el efecto antagonista y por ello la disminución significativa en la sedación fuera el grupo B que para algunos parámetros como incoordinación, relajación de belfos, relajación de pene, cabeza, arritmia e indiferencia al medio - fue positivo. Sin embargo, existe el hecho de que para el parámetro caída del párpado superior, el grupo C que no debería mostrar efecto antagónico porque no se le administró vitamina C, lo muestra en todas las evaluacio-

nes. Esto también podría explicarse con base en las diferentes apreciaciones.

Dada la estabilidad de las mediciones en las 4 evaluaciones para el parámetro relajación de orejas, se puede inferir que no es valioso en este tipo de bioensayos y que, considerando diferentes apreciaciones e idiosincrasias al sedante, resulta poco práctico como parámetro de sedación.

Con base a los resultados obtenidos es posible sugerir que la medición subjetiva de la sedación por observadores independientes y en forma ciega no resulta suficientemente homogénea como para fundamentar un criterio antagónico o sinérgico de un medicamento problema. Es quizá esta diferencia de criterios al calificar una variable referente a sedación uno de los factores que haya dado lugar a la creencia que la vitamina C pueda antagonizar los efectos sedantes de la xilacina.

En la actualidad, resulta curioso recoger la comunicación personal +, de que este procedimiento es eficaz, cuando en realidad resulta difícil si no imposible demostrarlo experimentalmente. Empero, es factible que la diferencia entre este diseño y lo informado por miembros -

de la comunidad veterinaria se deba a que se trata de di
ferentes especies (bovinos ++) (caninos +++)

++ M.V.Z. Alfonso Heredia Navarrete

+++ M.V.Z. Genaro Jardón Herrera

LITERATURA CITADA

1. Abraham, M. y Levinger, I.M.: Efectos de Rompún - sobre el Puma y el Gato. Noticias Médico Veterinarias, 4:321-329 (1973).
2. Allen, J.R., Amstute, It. E. et, al.: Equine Medicine & Surgery, American Veterinary Public. E.U.A. 1982.
3. Arbeiter, K.H. y Lorin, P.: Resultados de cinco - años de ensayo con Bay-Va 1470 (rompún) en perro y gato. Noticias Médico Veterinarias, 3:256-267 - (1972).
4. Artmeier, P.: Experiencias recogidas con la aplicación de Rompún en el consultorio de animales pequeños. Noticias Médico Veterinarias, 3:155-157 (1972).
5. Baumeister, M.: Estudios sobre la tolerancia, - acción e indicaciones del rompún (xilacina).
6. Bergste, G. y Rejno, S.: Estudios clínicos y homodinámicos de un nuevo sedativo para caballos. Noticias Médico Veterinarias. 2:164-165 (1973).
7. Biewenga, W.J.: Evaluation of the risk of xilazine sedation incystometric studies in dog. Veterinary anaesthesia, 5:8-12 (1978).

8. Bollwahn, W., Vaske, T. y Rojas, M.R.: Ensayo y Experiencias con Bay-Va 1970 (rompún) en vobinos, en Rfo Grande Dasun, Brasil, Noticias Médico Veterinarias. 2:126-139 (1970).
9. Clarke, K.V. y Hall, L.W.: Xilacina, nuevo sedante para caballos y ganado. Vet. Rec., 85:512-517 (1969).
10. Dietz, Olef, Wiesner, Ekkehard: Diseases of the horses Ed. Karger, Berlin, 1984.
11. Fuentes, V.O.: Sudden death in a stallion after xilazine medication. Vet. Rec.; 102 (5): 106, 1978.
12. Fuentes, V.O., y Sumano, H. S.: Farmacología Veterinaria Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Nacional Autónoma de México, 2a.-Ed. México, D.F., 1982.
13. Goranow, S., Nejetschew, O. y Koitschew, K.: Estudio experimental y clínico de la acción del preparado rompún en los vacunos. Noticias México Veterinarias, 3:277-279, 1972.
14. Herak, M.: Cien cesáreas realizadas en vobinos con rompún. Noticias Médico Veterinarias. 1:62-64, 1974.

15. Keller, H.: Ulteriores experiencias sobre empleo, dosificación y efecto del rompún en el caballo. - Noticias Médico Veterinarias, 3:274-277, 1972 .
16. Kerr, D.F., E.W. and Huggins, W.C.: Sedative and other effects of xilazine given intravenously to horses Am J. vet. Res. 33:525-532, 1972.
17. Kroneverg, G., Oderdoff, F. Hoffmeister and W. - Wirth.: Zur Pharmakologie 2-(2,6 -dimetil phenilamino) 4H-5,6 dihidro-1-3-Thiazin (bayer 1470). Einerhemmtoffes un cholinischer neurone. Arch. -- Exptl. Pathol, Pharmacol, 258:257-260, (1967).
18. Lane, D.R.: La sedación del ganado. Vet. Rec., 86: 358, 1970.
19. Levinger, I.M., Kedem. J y Abraham M.: Nuevo preparado con actividad anestésicosedante para las aves. Noticias Médico Veterinarias 4: 353-356, 1973.
20. Maynard, L.A.: Nutrición animal. Ed. Hispanoamericana, 3a. Ed. México, 1955.
21. Mc. Cashin, F.B. Gaber, A.A.: Evaluation of xilazine as sedative and preanesthetic agent in the horses. Am J. Vet. Res. 36 (10): 1421-1429, (1975).

22. Muir, W.W., Skanda, R.T. and Sheehan, W.: Evaluation of xilazine guaifenesin and ketamine hidroclo ride for restraint in hornes. Am J. vet. Res., 39 (8): 1274-1278, 1978.
23. Putter, J. y Sagner, G.: Estudios qufmicos de los residuos con el clorhidrato de xilacine. Noticias Médico Veterinarias, 2:133-149 (1973).
24. Siegel, S.: Estadfstica no Paramétrica 4a. Ed. Tri llas, México, D.F., 1978.
25. Spinelli S.J.: Drugs in veterinary Practice. Ed. - Mosby Company E.U.A., 1978
26. Stick A. John: Efect of xilacine on equine intestinal vascular resistance. Michigan State University; E.U.A. (1985).
27. Szeligowki, E.: Observaciones clfnicas preliminares sobre la acción del preparado rompún en el vacuno.- Noticias Médicas Veterinarias, 3: 281-282 (1972).
28. Treu, H.: Comprobación del rompún en ginecología y obstetricia vacuna, Noticias Médico Veterinarias 3: 281-282, 1972.
29. Thurman S.A. et. al: Am. J. Vet. Res. 45:224 (1984).
30. Yates, W.D.: Aplicación Clfnica de la xilacina, nuevo preparado para los problemas viejos. Noticias Médico Veterinarias, 4:345-351, 1973.

CUADRO 1

- ESCALA DE EVALUACION EN LA OBSERVACION DE LOS SIGNOS CLINICOS DE SEDACION A CONSIDERAR:
INCOORDINACION, RELAJACION DE BELFOS, RELAJACION DE OREJAS, RELAJACION DE PENE, CAIDA -
DE PARPADOS, CABEZA BAJA, ARRITMIA, INDIFERENCIA AL MEDIO.

- SIN RESPUESTA	ANTES	DESPUÉS	10 MIN.	15 MIN.
+ POCO MARCADO				
++ MARCADO				
+++ MUY MARCADO				
D EXCESIVO				

CUADRO 2.

RESUMEN DE LOS VALORES DE SIGNIFICACION ESTADISTICA ENTRE LOS GRUPOS A, B Y C. EN CABALLOS SEDADOS CON XILACINA (1.1 MG/KG, DURANTE 4 DETERMINACIONES, ANTES DE LA APLICACION DE VITAMINA C O VITAMINA DEGRADADA, INMEDIATAMENTE DESPUES Y A LOS 10 Y 15' MINUTOS.

ANTES	DESPUES	10 MINUTOS	15 MINUTOS
INCOORDINACIÓN .01.005 ⁺	INCOORDINACIÓN .65 - .60	INCOORDINACIÓN .025 - .01 ⁺	INCOORDINACIÓN .025 - .01 ⁺
RELAJ. BELFOS .75 - .70	RELAJ. BELFOS .025 - .01	RELAJ. BELFOS .005 - .001 ⁺	RELAJ. BELFOS .15 - .10
RELAJ. OREJAS .40 - .35	RELAJ. OREJAS .70 - .65	RELAJ. OREJAS .50 - .45	RELAJ. OREJAS .60 - .55
RELAJ. PENE .05 - .025 ⁺	RELAJ. PENE .05 - .025	RELAJ. PENE .005 - .001 ⁺	RELAJ. PENE .024 - 01 ⁺
CAÍDA PÁRPADO SUP. .005 - .001 ⁺	CAÍDA PÁRPADO SUP. .001 ⁺	CAÍDA PÁRPADO SUP. .005 - .001 ⁺	CAÍDA PÁRPADO SUP. .025 - .001 ⁺
CABEZA BAJA 0.001 ⁺	CABEZA BAJA .01 - .005 ⁺	CABEZA BAJA .01 - .05 ⁺	CABEZA BAJA .05 - .025 ⁺
ARRITMIA 0.001 ⁺	ARRITMIA 0.001 ⁺	ARRITMIA .025 - .01 ⁺	ARRITMIA .05 - .025 ⁺
INDIF. AL MEDIO .025 - .01 ⁺	INDIF. AL MEDIO .20 - .15 ⁺	INDIF. AL MEDIO 0 - .001 ⁺	INDIF. AL MEDIO .01 - .005 ⁺

* EXISTIÓ DIFERENCIA ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVA ENTRE LOS GRUPOS A, B Y C.