



MARTA GONZÁLEZ ARGUEDAS
Veterinaria del HVSM
Especialista en medicina interna ACVIM
www.hvsmveterinario.com
Ctra. M-104 Km.1,2
S. Agustín del Guadalix
28750 MADRID
Tlf. 918 435 143- Fax 918 435 244

ESTUDIO FARMACOCINETICO DEL BUTORFANOL Y DE LOS EFECTOS FISIOLÓGICOS/COMPORTAMENTALES ASOCIADOS CON LA ADMINISTRACION INTRAVENOSA E INTRAMUSCULAR EN POTROS NEONATOS

Marta González Arguedas*, Melissa T. Hines†, Mark G. Papich‡, Kelly D. Farnsworth†, Debra C. Sellon†

*Hospital Veterinario Sierra de Madrid, Crta M-104, Km 1,2, San Agustín de Guadalix 28750 Madrid.
Teléfono: 91 8435143. Fax: 91 8419110. E-mail: dirección@hvsmveterinario.com

†Department of Veterinary Clinical Sciences, Washington State University, College of Veterinary
Medicine, Pullman, WA 99163

‡Department of Molecular Biomedical Sciences, North Carolina State University, Raleigh, NC 27606

INTRODUCCION

Butorfanol, un narcótico sintético kappa agonista-mu antagonista, es usado frecuentemente en caballos adultos como analgésico visceral y coadyuvante en la administración de sedaciones. Butorfanol causa mínimas alteraciones en el sistema cardiovascular de caballos adultos pero su uso todavía no ha sido evaluado en potros neonatos. El objetivo de este estudio es determinar los parámetros farmacocinéticos de butorfanol en potros neonatos tras la administración intramuscular (IM) e intravenosa (IV), determinar si su administración produce cambios fisiológicos o de comportamiento y describir efectos adversos asociados con su uso.

MATERIAL Y METODOS

Para este estudio prospectivo se usaron seis potros sanos de raza cruzada. La edad media de los potros el día 1 del estudio fue de $5 \pm 2,4$ días y el peso medio de $26,6 \pm 5,2$ kg. Todos los potros recibieron butorfanol IV (0,05 mg/kg), butorfanol IM (0,05 mg/kg) y suero salino IV. Inicialmente (día 1 del estudio), 3 potros recibieron butorfanol IV y 3 potros butorfanol IM. Tras un periodo de lavado de cinco días, los tratamientos IV e IM fueron revertidos para cada potro (día 5 del estudio). Tanto para el estudio IV e IM, se tomaron muestras de sangre antes de la administración de butorfanol y a los 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240 y 360 minutos de su administración. Las concentraciones de butorfanol en el plasma fueron determinadas mediante el uso de cromatografía. Los datos se analizaron mediante el uso de un análisis farmacológico no compartimental. Los potros también fueron usados como grupo control para los parámetros fisiológicos y de comportamiento durante el periodo de lavado (día 3 del estudio), para lo cual se imitaron las intervenciones realizadas en los grupos de tratamiento.

Los parámetros fisiológicos fueron obtenidos al mismo tiempo que se recogieron las muestras de sangre e incluyeron frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, temperatura y motilidad gastrointestinal (de acuerdo a una escala de 0 a 4). La actividad locomotora fue evaluada mediante el uso de pedómetros. Los parámetros de comportamiento fueron obtenidos mediante el análisis de una grabación de video de dos horas empezando justo después de la administración de butorfanol. Tras evaluar las grabaciones de cada potro, se calculó la cantidad de tiempo que pasaron realizando cada una de estas actividades: activo, inactivo, mamando y tumbado. También se evaluó la respuesta de los potros ante el investigador durante la toma de muestras y la presencia de efectos adversos tras la administración de butorfanol (excitación, aumento de la actividad locomotora, ataxia y sedación).

RESULTADOS

Análisis farmacocinético

La vida media terminal de butorfanol tras la administración IV fue de 2,1 horas y la concentración plasmática máxima (C_0) de $33,2 \pm 12,1$ ng/mL. El aclaramiento sistémico fue muy rápido, $31 \pm 4,3$ mL/kg/min, y el volumen de distribución aparente fue de $3,8 \pm 1,9$ L/kg. Para la administración IM, la concentración plasmática máxima de $20,1 \pm 3,5$ ng/ml fue alcanzada a los $5,9 \pm 2,1$ minutos. La vida media terminal tras la administración IM fue más corta, 0,94 horas, y la absorción sistémica fue de $66 \pm 11,9$ %.

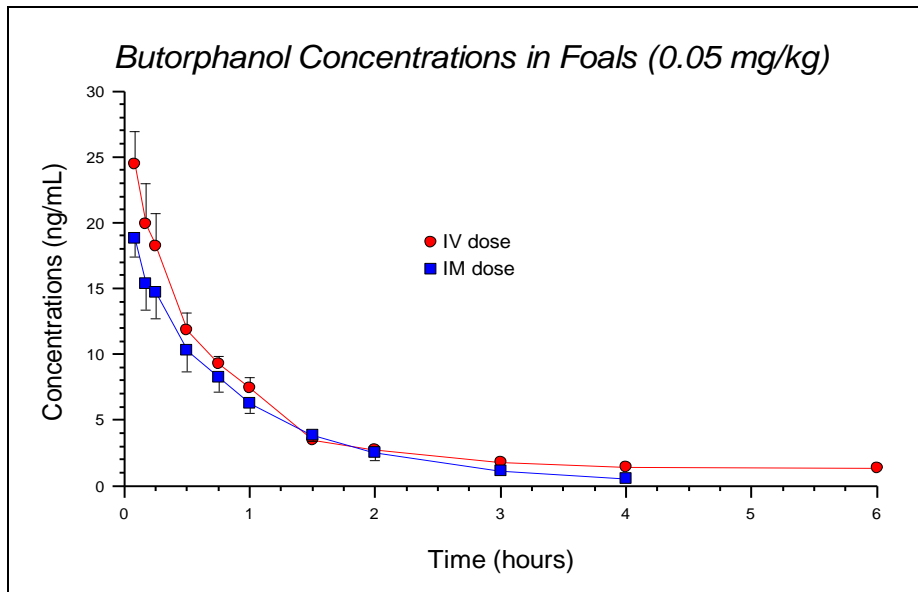


Figura 1. Concentraciones plasmáticas (media \pm SEM) tras la administración IV o IM de 0.05 mg/kg de butorfanol en potros neonatos.

Parámetros fisiológicos

La administración de butorfanol no produjo variaciones estadísticamente significativas en la frecuencia cardíaca a lo largo del tiempo entre grupos. En cuanto a la frecuencia respiratoria, la interacción tiempo-tratamiento resultó estadísticamente significativa; la evaluación visual del gráfico reveló no obstante que no existía un patrón consistente en cuanto a la frecuencia respiratoria y grupo de tratamiento. La temperatura rectal se mantuvo dentro del rango $38,1$ - $39,1$ °C en todos los potros, sin embargo la temperatura de los potros que recibieron butorfanol fue estadísticamente más alta que la temperatura del grupo control.

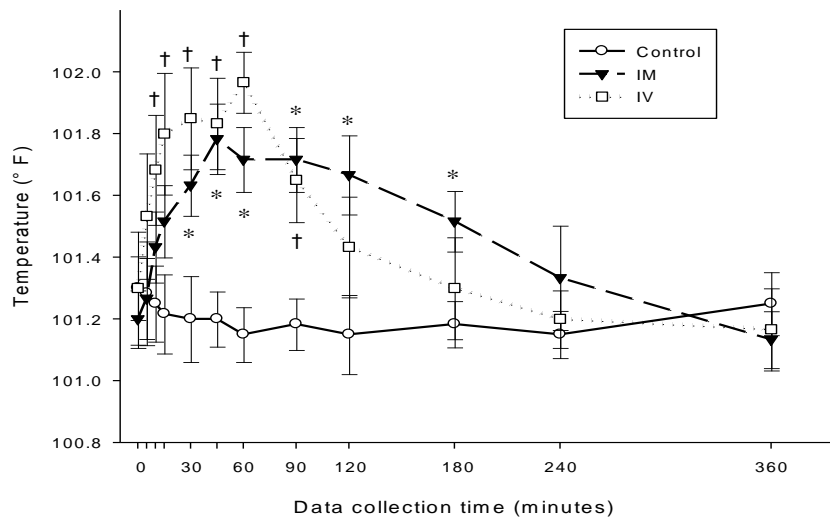


Figura 2. Temperatura rectal tras la administración de butorfanol y suero salino en 6 potros neonatos. Círculos abiertos= grupo control; triángulos sólidos= grupo IM; cuadrados abiertos= grupo IV. * indica diferencias significativas entre IM y control. † indica diferencias significativas entre IV y control.

Los potros que recibieron butorfanol IV tuvieron una puntuación en la escala de motilidad intestinal estadísticamente más baja que los potros del grupo IM y control. Las diferencias entre el grupo IM y control no fueron estadísticamente significativas.

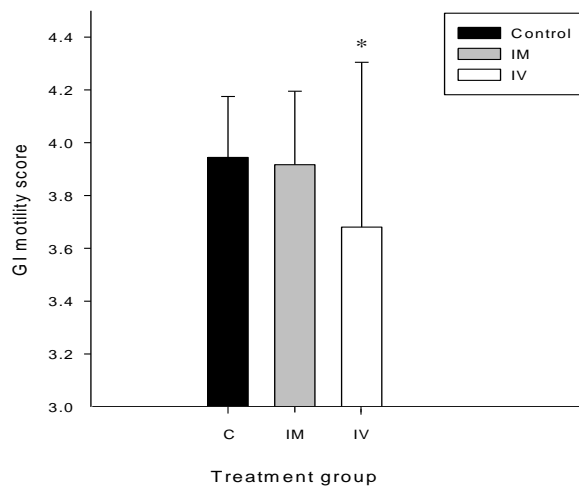


Figura 3. Puntuaciones obtenidas en la escala de motilidad gastrointestinal (media \pm SD) tras la administración de suero fisiológico (control) o butorfanol (IM o IV). Negro = control; gris = butorfanol IM; blanco = butorfanol IV. * indica una diferencia entre el grupo IV y el grupo IM y grupo control estadísticamente significativa.

Las lecturas de los pedómetros al final de cada estudio fueron estadísticamente diferentes entre los grupos. Aunque las comparaciones post-hoc fueron no significativas, el gráfico muestra una tendencia de los potros que no recibieron butorfanol a dar más pasos.

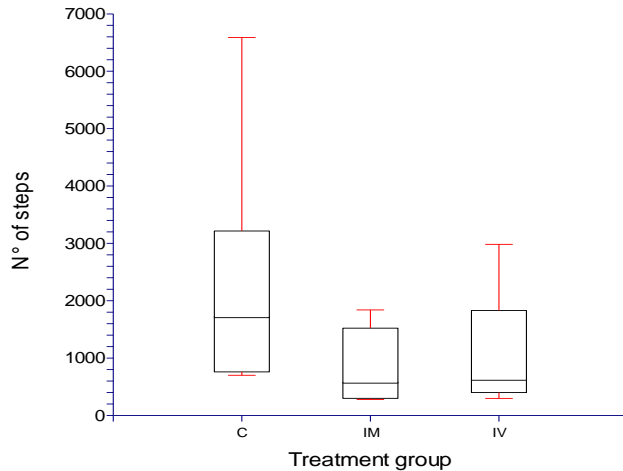


Figura 4. Lectura de los pedómetros (numero de pasos) obtenida al final del estudio. La altura de la caja indica el rango intercuartil, el cual contiene el 50% de los valores. Las líneas horizontales dentro de la caja representan la mediana. La línea horizontal roja representa el valor más alto que es igual o menor al percentil 75 más 1,5 veces el rango intercuartil.

Parámetros de comportamiento

El análisis estadístico de las actividades realizadas durante las primeras dos horas tras administrar butorfanol o suero fisiológico reveló que los potros que recibieron butorfanol, tanto IV como IM, pasaron más tiempo mamando que los potros que recibieron suero fisiológico. Las diferencias entre el grupo IV e IM fueron estadísticamente no significativas. El tiempo total que los potros pasaron activos, inactivos y tumbados fue similar entre los diferentes grupos.

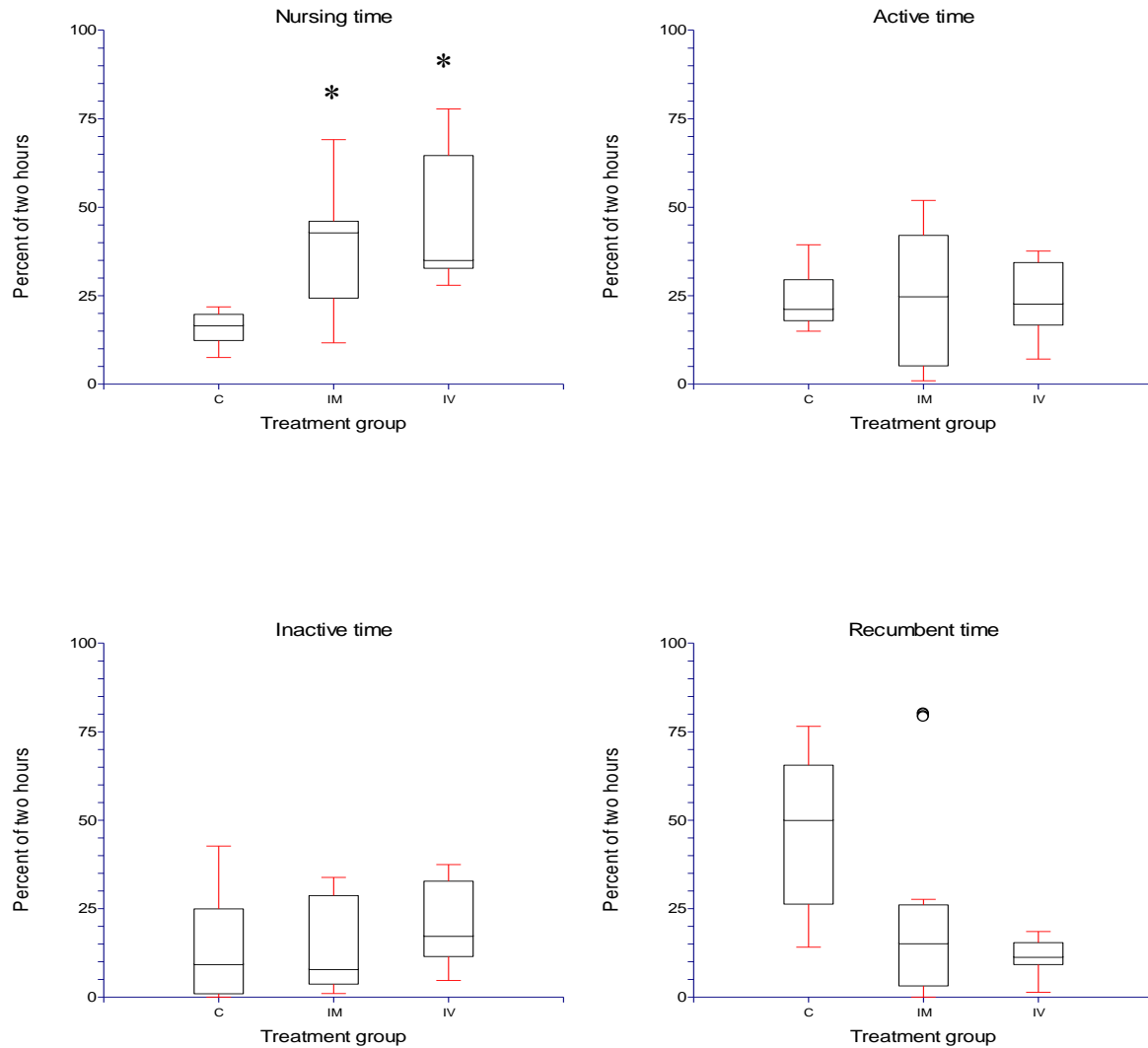


Figura 3. Porcentaje del tiempo total transcurrido por los potros de cada grupo de estudio (IV, IM y control) realizando cada una de las cuatro categorías de comportamiento (mamando, activo, inactivo y tumbado) durante las primeras dos horas del estudio. * Diferencia estadísticamente significativa respecto al grupo control ($P < 0.001$).

Las observaciones clínicas realizadas durante el estudio indicaron que la administración de butorfanol en potros neonatos está asociada con la aparición de efectos sedativos, ataxia y aumento del apetito. Subjetivamente, los efectos sedativos estuvieron caracterizados por inactividad, un progresivo descenso de la cabeza, relajación de las extremidades anteriores, un descenso en la respuesta a estímulos externos y de forma ocasional, postración. Así mismo, la toma de muestras realizada a los 5, 10, 15 y 30 minutos fue más fácil en los grupos que recibieron butorfanol que en el grupo control. Los efectos sedativos fueron considerados moderados en la mayoría de los potros, fueron más marcados a los 3-15 minutos tras la administración del butorfanol y duraron entre 20 y 40 minutos. En general, los potros

que recibieron butorfanol IM parecían menos sedados que los que recibieron butorfanol IV. Ninguno de los potros mostró excitación.

CONCLUSIONES Y RELEVANCIA CLINICA

De acuerdo con los resultados de este estudio, el butorfanol puede administrarse de forma segura en potros a dosis de 0,05 mg/kg y parece ser un agente idóneo para la sedación de potros neonatos. La disposición de butorfanol en potros neonatos es distinta a la de caballos adultos, con un aclaramiento mucho más rápido y un volumen de distribución mayor en potros neonatos que en caballos adultos; y una absorción sistémica más alta en potros neonatos (66%) que en caballos adultos (33%). A diferencia de caballos adultos, donde la administración de butorfanol suele causar excitación, movimientos repentinos de la cabeza y aumento en la actividad locomotora, los principales efectos observados tras la administración de butorfanol en potros neonatos fueron sedación y aumento del tiempo que transcurren mamando. El efecto analgésico del butorfanol en potros todavía está por determinar.

REFERENCIAS

Robertson JT, Muir WW, Sams R. Cardiopulmonary effects of butorphanol tartrate in horses. *Am J Vet Res* 1981;42:41-44.

Orsini J. Butorphanol tartrate: pharmacology and clinical indications. *Compend Contin Educ Pract Vet* 1988;10:849-854.

Sellon DC, Monroe VL, Roberts MC, et al. Pharmacokinetics and adverse effects of butorphanol administered by single intravenous injection or continuous intravenous infusion in horses. *Am J Vet Res* 2001;62:183-189.

Sellon DC, Papich MG, Palmer L. Pharmacokinetics of butorphanol in horses after intramuscular injection. Submitted for publication 2008.

Baggot JD, Short CR. Drug disposition in the neonatal animal, with particular reference to the foal. *Equine Vet J* 1984;16:364-367.

Nolan AM, Besley W, Reid J, et al. The effects of butorphanol on locomotor activity in ponies: a preliminary study. *J Vet Pharmacol Ther* 1994;17:323-326.

Gingerich DA, Rourke JE, Chatfield RC. Butorphanol tartrate: a new analgesic to relieve the pain of equine colic. *Vet Med* 1985;80:72-77.