



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia

“ EL USO DEL MORFINOIDE NALBUFINA Y DEL ANTAGONISTA OPIOIDE NALOXONA PARA DISMINUIR LA DOSIS ANESTESICA DEL PENTOBARBITAL SODICO Y AUMENTAR SU MARGEN TERAPEUTICO EN EL PERRO ”

T E S I S

Que para obtener el título de:

MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

P R E S E N T A:

HERE ADRIANA RODRIGUEZ ROLDAN

Asesor:

M. V. Z. VICTOR O. FUENTES



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.

CONTENIDO

	<u>Página</u>
Resumen.....	ii
Introducción.....	2
Material y Métodos.....	6
Resultados.....	7
Discusión.....	12
Conclusiones.....	13
Literatura Citada.....	14

RESUMEN

RODRIGUEZ ROLDAN HERE ADRIANA. El uso del morfinoide nalbufina y del antagonista opióide naloxona para disminuir la dosis anestésica del pentobarbital sódico y aumentar su margen terapéutico en el perro. Bajo la dirección de el MVZ. Victor O. Fuentes Hernández.

La anestesia con pentobarbital sódico a dosis de 30 mg/Kg en el perro, - tuvo una duración de 10.20 ± 2 horas y los animales se recuperaron del efecto barbitúrico en 13.39 ± 2 horas. Cuando los animales se premedicaron con nalbufina en dosis única de 20 mg. intramuscular, la anestesia duró 9.44 ± 1.5 horas, la dosis anestésica del barbitúrico se redujo en 20%. Cuando se utilizó nalbufina (20 mg) seguida de pentobarbital sódico a efecto y después de mantener la anestesia por 1.22 ± 0.5 horas, acto seguido la administración de naloxona en dosis única de 0.8 mg. intramuscular, el tiempo de recuperación de -- los animales fue 2.23 ± 0.5 horas, usando 23.6% menos dosis de pentobarbital sódico. Los resultados obtenidos, permiten sugerir el uso de la nalbufina y la naloxona como coadyuvantes de la anestesia general con pentobarbital sódico en el perro.

INTRODUCCION

La anestesia general con pentobarbital sódico está muy difundida debido a que el barbitúrico es de fácil manejo y muy accesible. Sin embargo se presentan varios efectos secundarios al anestesiarse con pentobarbital sódico y estos son: duración prolongada, posible fatalidad y reducido margen de seguridad. A estas desventajas se pueden sumar las que se llegan a presentar en los diferentes pacientes debido a idiosincracia, como pueden ser: hepatopatías, cardiopatías, estrés por accidentes, mala alimentación, etc. Esto quiere decir que el pentobarbital por sí solo, puede ser difícil de manejar, y cabe mencionar que muchos pacientes salen de la intervención quirúrgica todavía anestesiados y varios fallecen durante el posoperatorio. Cuando la operación es de larga duración, los pacientes al recuperarse sufren un proceso de excitación prolongada, lo cual puede ser detrimento para la resolución de sus heridas quirúrgicas.

Para disminuir los riesgos quirúrgicos, la anestesia se ha sofisticado usando aparatos para administrar agentes volátiles. También se pueden emplear combinaciones de depresores del Sistema Nervioso Central para mejorar la viabilidad de los pacientes, como es la utilización de morfina y sus derivados con el fin de combinarlos con barbitúricos u otros depresores.

El uso de la morfina como agente preanestésico está encaminado a disminuir la irritabilidad del Sistema Nervioso Central, mejorar el efecto del barbitúrico, suavizar el efecto de la anestesia y asegurar una salida tranquila del estado anestésico. (3)

Para la premedicación anestésica se puede usar cualquier vía de administración, dependiendo de la disponibilidad de tiempo antes de inducir la anestesia o la gravedad del paciente. (3)

Las propiedades de la morfina y sus derivados utilizados como preanestésicos son: no dañan tejidos ni órganos, sea cual sea su vía de administración; tienen un periodo de inducción corto; tienen un amplio margen terapéutico; reducen las necesidades del anestésico general, incrementando el margen de seguridad; reducen las secreciones de glándulas salivales y mucosas del tracto respiratorio manteniéndolo libre; reduce la motilidad gástrica e intestinal; bloquean el reflejo vagal, evitando así el paro cardíaco; reducen el dolor y la excitación durante el periodo posoperatorio y además, la morfina y sus derivados tienen la ventaja de poseer un antídoto específico que invierte los efectos del fármaco, disminuyendo las muertes por paro respiratorio u otras complicaciones. (5,6)

En México, el morfinoide que puede adquirirse y usarse con facilidad es la nalbufina, la cual se absorbe bien por cualquier vía, siendo más marcado su efecto por vía intramuscular. Alcanza niveles máximos de acción en 30-45 minutos postaplicación, pasa a sangre, se une a proteínas plasmáticas y se distribuye en tejidos parenquimatosos. Se metaboliza en hígado por el proceso de conjugación glucurónica. Se excreta 90% por vía renal y 10% por vía biliar a través de las heces. Debido a su rápida biotransformación, su efecto analgésico dura entre 3-6 horas. (4,6)

Los mayores efectos de la morfina y sus derivados, entre ellos la nalbufina, se manifiestan sobre el Sistema Nervioso Central; entre los más importantes están analgesia, euforia y sedación. Las dosis terapéuticas de morfina pueden ocasionar calor en la piel, diaforesis y comezón, posiblemente por la liberación de histamina. (4)

La nalbufina no tiene efectos depresivos sobre el sistema respiratorio, a diferencia de la morfina pura. (4)

2) Tiene efectos vasodilatadores sobre el aparato cardiovascular, lo cual puede ocasionar estancamiento venoso, lo que se acentúa por su capacidad de liberación histaminérgica. (1)

3) En tubo digestivo disminuye la peristalsis y aumenta el tono del colon, esfínter anal, disminuye la motilidad y secreción de ácido clorhídrico, inhibe las secreciones del páncreas e hígado. (1)

4) Sobre el aparato urogenital causa espasmo del esfínter vesical y dificulta la micción; disminuye la producción de orina por estimular la liberación de la hormona antidiurética. A dosis excesivas de morfina se prolonga el parto. (1)

5) Causa miosis o constricción de pupilas al ser administrada, lo cual puede ser de alto valor diagnóstico en casos de sobredosis. Este efecto puede ser bloqueado por atropina. (2)

6) La morfina produce también náusea y vómito por activar la zona de qumioreceptores en el tallo encefálico. A dosis terapéuticas es más común que se presenten náuseas que el vómito. (2)

Entre los efectos indeseables y riesgos que se pueden tener por el uso de agentes derivados de morfina tenemos que cruzan la barrera placentaria y causan depresión respiratoria del feto. (3)

El vómito y la defecación en ocasiones son indeseables, como en casos de obstrucción intestinal o hernia diafragmática. (5)

Favorece la tolerancia al administrarse dosis terapéuticas repetidas a intervalos cortos de tiempo.

Favorece además la dependencia física con signos como lagrimeo, bostezos, escalofríos, piel erizada, hipertermia, midriasis, dolor muscular, vómito, --diarrea, ansiedad y hostilidad. (4)

Para su administración el MVZ requiere licencia de uso de drogas y tener registros de uso y administración de la droga en la mayoría de los casos. (5)

El uso de antagonistas de medicamentos se está difundiendo grandemente - debido a que proporcionan un margen mayor de seguridad al término de una cirugía, para evitar efectos indeseables del anestésico como serían excitaciones que causen daño al paciente, además sirven de antídotos específicos para la -- sobredosis de morfina y sus derivados y para dar término a la anestesia neuro-léptica. (1)

La naloxona es un antagonista de los opiáceos que derivan de la morfina. Se metaboliza en hígado, por el proceso de conjugación glucurónica y cuando la administración es intravenosa, la duración de su efecto es de 4 horas. (4)

Es casi inerte cuando se administra en ausencia del medicamento agonista, pero cuando el paciente ha sido tratado previamente con nalbufina, se anularán los efectos de ésta en cuestión de 2-3 minutos normalizando la respiración, el nivel de conciencia, el tamaño de la pupila, la actividad intestinal, etc. (2, 4)

La dosis usual de la naloxona es de 0.1-0.4 mg/Kg por vía intravenosa. (4)

Otras propiedades de la naloxona son: puede ser valiosa en el tratamiento de choque; en animales que presenten choque inducido por hemorragia, endotoxinas, y corte transversal de la médula, responden a la naloxona incrementando la presión sanguínea y mejoran en los índices de supervivencia. (4)

A la fecha no existe información específica sobre el uso de la nalbufina en combinación con pentobarbital sódico en el perro, por lo que se considera de interés estudiar el efecto de ésta combinación en esta especie animal.

HIPOTESIS

Al premedicar al perro con nalbufina se reducirá la dosis anestésica de pentobarbital sódico y cuando se desee terminar la anestesia, la administración del antagonista opiode naloxona producirá una recuperación más rápida -- con un periodo de excitación menos incipiente.

OBJETIVOS

Evaluar el uso de la nalbufina como medicamento preanestésico para que ejerza una acción sinérgica con el pentobarbital sódico para inducir la anestesia quirúrgica en el perro.

Evaluar el uso del antagonista opiode naloxona para terminar la anestesia quirúrgica inducida con la combinación nalbufina-pentobarbital sódico en el perro.

MATERIAL Y METODOS

Se utilizaron 18 perros criollos del centro antirrábico de Ecatepec de Morelos, Estado de México; se instalaron en jaulas separadas y se les proporcionó comida ad-libitum en la forma de pellets de tipo comercial. Después de tres días de habituación al medio ambiente se les puso en ayuno (12 horas) - antes de sujetarlos al proceso experimental.

Los animales se dividieron en 3 grupos de 6 perros cada uno, escogiendo los al azar. Cada lote se medicó de la manera siguiente:

Al lote 1 (n=6) se le administró una dosis intravenosa de 30 mg/kg de -

pentobarbital sódico, se anotó el momento de la inyección y subsecuentemente se anotaron los tiempos en que pasó por las diferentes fases de anestesia, y el momento en que se recuperaron, considerando la recuperación como el momento en que el perro se colocó en decúbito ventral.

Al lote 2 (n=6) se le premedicó con el morfinoide nalbufina, utilizando una dosis total de 20 mg. por vía intravenosa, se dió un tiempo de 15 minutos para que ejerciera su acción depresora nerviosa central y se indujo la anestesia a efecto hasta la fase tres, plano quirúrgico (plano 3). Las anotaciones de duración de tiempo fueron similares a las mencionadas para el lote 1.

Al lote 3 (n=6) se le medicó de la misma manera que al lote 2 con la -- excepción de que se administró el antagonista opióide naloxona después de que el perro estuvo bajo los efectos anestésicos de la combinación opióide-barbitúrico por un mínimo de 90 minutos. Los tiempos de duración de las fases anestésicas se anotaron en forma similar a la mencionada para los grupos 1 y 2.

Los resultados se tabularon y compararon entre sí con un análisis estadístico para lo cual se utilizó una prueba "T" Student. (7)

RESULTADOS

En el cuadro 1 se pueden observar los resultados de los animales anestesiados solo con pentobarbital sódico, usando una dosis de 30 mg/Kg. El promedio de tiempo de anestesia fue de 10.20 ± 2 horas y el tiempo para la recuperación del animal (tomado desde la inducción hasta que el animal se colocó en posición decúbito ventral) fue de 13.39 ± 2 horas.

En el cuadro 2 se puede observar que al administrar pentobarbital sódico en perros premedicados con nalbufina, usando una dosis total de 20 mg., el -- promedio de tiempo de anestesia fue de 9.44 ± 1.5 horas y el tiempo para la -

recuperación del animal (tomada desde la inducción hasta que el animal se colocó en posición decúbito ventral), fue de 10.29 ± 1.5 horas. Asimismo se puede observar que en este grupo se utilizó 23% menos de pentobarbital sódico con relación a la dosis total calculada, y al comparar con la anestesia inducida utilizando únicamente pentobarbital sódico, se nota que el tiempo de recuperación se redujo en 3 horas aproximadamente.

En el cuadro 3 se puede observar que al administrar el preanestésico nalbufina, pentobarbital sódico y el antagonista opiáceo naloxona, el promedio en tiempo de anestesia en plano quirúrgico fue de $1.22 \pm .5$ horas y el tiempo para la recuperación del animal (tomado desde la inducción hasta que el animal se colocó en posición decúbito ventral), fue de $2.23 \pm .5$ horas. Asimismo se puede observar que en este grupo se utilizó una cantidad promedio menor de -- 23.6% con relación a la dosis total calculada y al comparar con la anestesia inducida utilizando pentobarbital sódico como único anestésico, se nota que se redujo en 12.5 horas aproximadamente el tiempo de recuperación.

C U A D R O No. 1
ANIMALES ANESESIADOS UNICAMENTE CON PENTOBARBITAL SODICO

PERRO No.	PESO (Kg)	RAZA	TOTAL mg	DOSIS DE	TIEMPO DE	TIEMPO
			PENTOBARBITAL	PENTOBARBITAL	ANESTESIA	TOTAL
			A	USADO PARA	QUIRURGICA	RECUP.
			30 mg/Kg	ANEST. QUIRUR.	(HRS)	(HRS)*
1	10	CRIOLLO	300 mg	300 mg	9:15	12:30
2	22	CRIOLLO	660 mg	660 mg	11:20	16:00
3	16	BOXER	480 mg	480 mg	10:15	14:30
4	11	CRIOLLO	330 mg	330 mg	10:15	12:45
5	08	CRIOLLO	240 mg	240 mg	7:50	12:15
6	15	CRIOLLO	450 mg	450 mg	10:30	13:15
\bar{x}	13.6		410 mg	410 mg	10:20	13:39
SIGNIFICANCIA**				P < 0.05	P < 0.01	P < 0.05

*Desde la inducción hasta que el animal se colocó en decúbito ventral.

**Prueba estadística usando "t" Student comparando contra los perros anestesiados con nalbufina + pentobarbital sódico y medicados con el antagonista naloxona.

C U A D R O No. 2

ANIMALES PREMEDIADOS CON NALBUFINA Y ANESTESIADOS CON PENTOBARBITAL SODICO

PERRO No.	PESO (Kg)	RAZA	PREMEDICACION CON NALBUFINA	TOTAL mg PENTOBARBITAL 30 mg/Kg	DOSIS DE PENTOBARBITAL USADO PARA ANEST. QUIRUR.	TIEMPO DE ANESTESIA QUIRURGICA (HRS)	TIEMPO TOTAL RECUP. (HRS)*	% REDUC. DEL BARBIT.
1	25	PASTOR ALEMAN	20 mg	750 mg	600 mg	**	**	20%
2	14	CRIOLLO	20 mg	420 mg	336 mg	10:30	11:00	20%
3	09	CRIOLLO	20 mg	270 mg	180 mg	8:00	9:00	33.3%
4	17	CRIOLLO	20 mg	510 mg	403 mg	9:30	10:30	21%
5	12	CRIOLLO	20 mg	360 mg	266 mg	9:15	10:00	26%
6	10	CRIOLLO	20 mg	300 mg	240 mg	10:45	11:15	20%
\bar{x}	14.5		20 mg	435 mg	337 mg	9:44	10:29	23.3%
SIGNIFICANCIA***					P < 0.05	P < 0.01	P < 0.05	P < 0.05

* Desde la inducción hasta que el animal se colocó en decúbito ventral.

** Se sacrificó por presentar tumor maligno.

*** Se uso prueba "t" Student, comparando con perros anestesiados con pentobarbital sódico solo.

C U A D R O No. 3

ANIMALES PREMEDICADOS CON NALBUFINA, ANESTESIADOS CON PENTOBARBITAL SODICO Y TRATADOS CON EL ANTAGONISTA
OPIOIDE NALOXONA

PERRO No.	PESO (Kg)	RAZA	PREMEDICACION CON NALBUFINA	TOTAL mg PENTOBARBITAL A 30 mg/Kg	DOSIS DE PENTOBARBITAL USADO PARA ANEST. QUIRUR.	TIEMPO DE ANESTESIA QUIRURGICA (HRS)	ANTAG. OPIOIDE NALOXONA	TIEMPO TOTAL RECUP. (HRS)*	% REDUC. DEL BARBIT.
1	10	CRIOLLO	20 mg	300 mg	240 mg	1:30	0.8 mg	0:45	20 %
2	12	CRIOLLO	20 mg	360 mg	288 mg	1:45	0.8 mg	1:35	20 %
3	15	RULL TERRIER	20 mg	450 mg	300 mg	1:15	0.8 mg	1:15	33.3%
4	18	CRIOLLO	20 mg	540 mg	360 mg	1:00	0.8 mg	1:00	33.3%
5	08	CRIOLLO	20 mg	240 mg	180 mg	1:15	0.8 mg	1:15	25 %
6	20	CRIOLLO	20 mg	600 mg	480 mg	1:30	0.8 mg	1:00	20 %
X	12.3		20 mg	315 mg	380 mg	1:22	0.8 mg	1:00	23.6%
SIGNIFICANCIA **					P < 0.05	P < 0.01	P < 0.05	P < 0.05	

* Desde la inducción hasta que el animal se colocó en decúbito ventral.

** Se usó prueba "t" Student, comparando con animales medicados solo con pentobarbital sódico.

DISCUSION

El uso de morfina o de sus derivados como premedicación a la anestesia general no es una acción nueva, porque se han usado bastante con anterioridad (3,5), sin embargo, el uso de la nalbufina no ha sido mencionado como premedicación a la anestesia general, de ahí el por qué de la realización de este -- trabajo. Además de que de todos es conocido que la anestesia con pentobarbital sódico es muy prolongada en el perro, a pesar de que el barbiturato es clasificado como de corta duración. (6)

Cuando un paciente se mantiene anestesiado por períodos largos en forma innecesaria puede ser mortal para el paciente (1), además de que en el caso -- del perro, la recuperación presenta una secuela de movimientos involuntarios y excitación que hacen la anestesia con pentobarbital sódico un mal necesario. Sin embargo, las propiedades anestésicas del pentobarbital sódico se observan durante el presente trabajo que mejoran, debido a que cuando se usa nalbufina con pentobarbital sódico se reduce la cantidad en miligramos necesaria para -- producir el nivel de anestesia requerido, además de que el tiempo de recuperación también disminuye comparado con el tiempo de anestesia inducido con pentobarbital sódico como único anestésico.

Ahora bien, cuando se utiliza la nalbufina como premedicación a la anestesia con pentobarbital sódico seguido de la administración de un antagonista -- opioide que invierta la acción de la nalbufina, se observan dos cosas: primero que la dosis de anestesia usada (pentobarbital sódico) se disminuye de manera significativa, lo cual se observa con otros opioides (3,4), y segundo que después de administrar la naloxona en el perro anestesiado con nalbufina y pentobarbital sódico, el tiempo de recuperación se disminuye de manera considerable, lo cual puede significar un gran beneficio para el paciente (4,6); lo ideal se -- ría que al terminar la intervención quirúrgica el paciente que está bajo el -- efecto de la anestesia, se pudiera recuperar de manera rápida para que sus ---

funciones orgánicas se normalicen lo más pronto posible.

En el caso de la combinación nalbufina-pentobarbital sódico-naloxona, se presenta una opción que podría en cierto modo acercarse a lo ideal (4,5).

CONCLUSIONES

1.- La anestesia fija utilizando una combinación de nalbufina (opioide), pentobarbital sódico y naloxona (antiopioide), permiten una buena inducción a la anestesia y un período corto de recuperación.

2.- La combinación de opioides y sus antagonistas para coadyuvar a la anestesia con pentobarbital sódico podrían ser una opción adecuada cuando carece de equipo para el uso de anestésicos volátiles.

LITERATURA CITADA

- 1.- Fuentes, V.O.: Farmacología y Terapéutica Veterinarias, 1a ed. Nueva Editorial Interamericana. México, 1985.
- 2.- Goodman, L.S. and Gilman, A.: The pharmacological basis of therapeutics, 4th ed. The MacMillan Company. U.S.A., 1970.
- 3.- Hall, L.W.: Wright's Veterinary Anaesthesia and Analgesia, 7th ed. The Williams and Wilkins Company, Baltimore. U.S.A., 1974.
- 4.- Katzung, B.G.: Farmacología Básica y Clínica, 1a ed. El Manual Moderno. México, 1984.
- 5.- Lumb, W.V. and Wunn, J.E.: Veterinary Anesthesia, 1st ed. Lea Febeger, Philadelphia. U.S.A., 1973.
- 6.- Ocampo, C.L. y Sumano, L.H.: Anestesia Veterinaria en Pequeñas Especies, 1a ed. McGraw-Hill. México, 1985.
- 7.- Wayne, W.D.: Bioestadística: Base para el análisis de las ciencias de la salud, 1a ed. Limusa. México, 1977.