

## **FÁRMACOS OPIOIDES EN LA TERAPÉUTICA DE AVES RAPACES**

### **OPIOID DRUGS USED IN THE TREATMENT OF BIRDS OF PREY**

Sandra Muñoz Iriarte, Teresa Lorenzo Bermejo y Elena Frax Echeverría

Tutores: Fernando Esperón Fajardo (1) y Casilda Rodríguez Fernández (2)

(1) CISA. INIA y (2) Dpto. de Toxicología y Farmacología. Fac. de Veterinaria. UCM

#### **RESUMEN**

Aunque el manejo del dolor en aves está en sus inicios, numerosas investigaciones y estudios clínicos demuestran el efecto beneficioso del uso de analgésicos. El reconocimiento y el tratamiento apropiado del dolor en aves cuentan con una serie de obstáculos debido a la relativa escasez de trabajos que documenten su eficacia antinocioceptiva. Una de las herramientas que poseen un amplio uso en estas especies son los opioides. Éstos ejercen sus efectos terapéuticos al imitar las acciones de los péptidos opioides endógenos, mostrando una afinidad selectiva por los receptores opiáceos. Los primeros estudios llevados a cabo en aves, ponen de manifiesto una menor sensibilidad, al necesitar dosis más elevadas para producir un determinado efecto analgésico. El objetivo de esta revisión es valorar que tipo de razones pueden justificar esta diferente respuesta antinocioceptiva.

#### **INTRODUCCIÓN**

El manejo del dolor en aves está menos estudiado que en mamíferos domésticos clásicos. En estos últimos años, numerosas investigaciones y estudios clínicos demuestran el efecto beneficioso del uso de analgésicos. El reconocimiento y el tratamiento apropiado del dolor en aves cuentan con una serie de obstáculos debido a la relativa escasez de trabajos que documenten su eficacia antinocioceptiva.

Los fármacos opioides fueron los primeros analgésicos utilizados en aves; hoy en día, debemos destacar que la importancia que está adquiriendo la necesidad de tratar el dolor en estas especies ha ampliado el arsenal terapéutico en uso, debiendo destacar la administración de antiinflamatorios no esteroideos (especialmente el meloxicam) (Machi, 2005). Nos centraremos en los fármacos opioides, compuestos que ejercen sus efectos terapéuticos al imitar las acciones de los péptidos opioides endógenos, mostrando una afinidad selectiva por

los receptores opiáceos. Causan analgesia de elevada intensidad, como consecuencia de la activación  $\mu$ ,  $\kappa$  y  $\delta$ , en SNC (Goodman and Gilman, 1996).

En mamíferos, los opioides se caracterizan por producir acciones muy diversas tales como náuseas, vómitos, disminución del peristaltismo, dificultad para el vaciamiento gástrico, estreñimiento y efecto antitusígeno entre otros (Goodman and Gilman, 1996). En aves, además de el efecto analgésico, se ha descrito la presencia de sedación y depresión respiratoria (Machin, 2005).



Figura I. Principales efectos originados por los fármacos opioides en mamíferos

## FÁRMACOS OPIOIDES USADOS EN AVES

Los primeros estudios llevados a cabo en aves, realizados con agonistas-puros- $\mu$ , ponen de manifiesto una menor sensibilidad, al necesitar dosis más elevadas para producir un determinado efecto analgésico.

En mamíferos, el efecto analgésico de los fármacos opioides varía entre las especies animales. Esto se ha atribuido a una diferente distribución, número y tipo de receptores en el sistema nervioso central. En aves, los resultados obtenidos en los primeros trabajos, en los que se evaluaba la eficacia antinocioceptiva de diversos opioides, indicaban la necesidad de

dosis más elevadas de agonistas-puros (codeína, morfina) y agonistas-parciales (buprenorfina); en cambio, el butorfanol, (agonista-antagonista mixto) posee una eficacia más elevada (Clyde y Paul-Murphy, 1999).

La buprenorfina es un agonista parcial- $\mu$ , cuyo efecto en mamíferos es de lenta aparición y de larga duración, sin embargo en aves aparentemente se ha observado una menor respuesta. Algunos autores han atribuido este hecho a un mayor metabolismo, como se ha descrito en otras especies (Leander, 1988).

El fentanilo y la morfina son agonistas puros- $\mu$  y se ha observado que hacen falta dosis muy elevadas, bastante más que para mamíferos, para producir un efecto analgésico (Hoppes *et al*, 2003).

Actualmente el butorfanol, agonista- $\kappa$ - antagonista- $\mu$ , es el fármaco de elección para el tratamiento del dolor en aves (Paul-Murphy *et al*, 1998); además diferentes estudios en psitácidas han demostrado que su administración en anestesia con isoflurano disminuye las dosis de este último (Concannon *et al.*, 1994).

Las razones que pueden justificar estas diferencias podrían estar relacionadas con diferencias dinámicas y/o cinéticas de las aves frente a los mamíferos.

## **PARTICULARIDADES DINÁMICAS**

Actualmente, se considera que el dolor en aves está mediado por vías neurales y neurotransmisores muy semejantes a mamíferos; sin embargo, los estudios realizados en palomas indican que existen diferencias en la población de receptores. Una de las razones por las que parece que el fentanilo y otros agonistas- $\mu$  tienen un menor efecto es farmacodinámica y se debe, principalmente, al gran predominio de receptores- $\kappa$  que poseen las aves frente a receptores- $\mu$ ; no ocurre así en mamíferos donde el número de receptores- $\kappa$  es mucho más bajo como se puede apreciar en la figura II (Mansour *et. Al.*, 1988).. Esta razón es también la que podría explicar el buen funcionamiento del butorfanol.

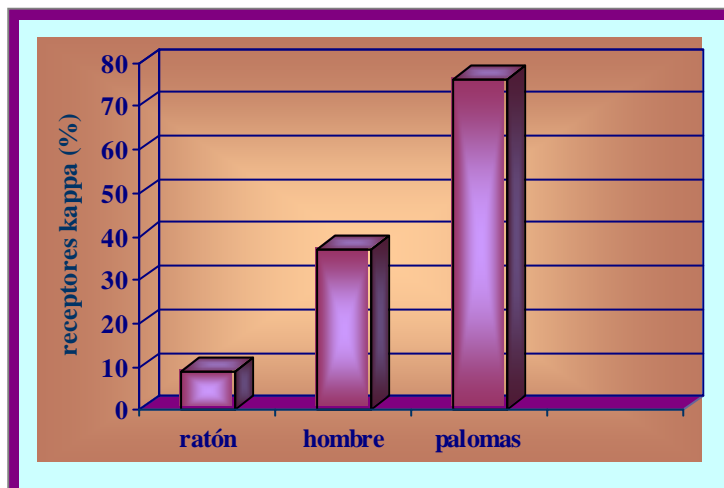


Figura II. Receptores kappa (%) de diferentes especies vertebradas. Valores obtenidos de Mansour et. Al., (1998) Trends in Neuroscience, 11:308

## **PARTICULARIDADES CINÉTICAS**

Los resultados obtenidos en los escasos estudios cinéticos llevados a cabo en aves con opiáceos son contradictorios. El fentanilo y la buprenorfina han sido los fármacos evaluados con una cinética clásica.

Para explicar el comportamiento y la eficacia del fentanilo en aves se realizó un estudio en cacatúa blanca en el cual se hicieron dos grupos de aves: uno control, al que se administró solución salina; y otro grupo tratado con fentanilo por vía intramuscular. Ambos grupos fueron sometidos a estímulos nociceptivos y no se observó diferencia en su respuesta. El comportamiento cinético del fentanilo en cacatúas es similar al descrito en mamíferos. Al realizar los análisis cinéticos pertinentes se observó que, utilizando dosis semejantes a las usadas en perros, las concentraciones plasmáticas eran similares en aves y en mamíferos; y que el AUC y la semivida de eliminación eran, incluso, más elevadas en el caso de las cacatúas como se puede apreciar en los valores mostrados en la tabla I (Hoppes *et al*, 2003; Sano and Sasaki, 2006). Los resultados de este estudio posiblemente nos permitirían atribuir la falta de respuesta analgésica a una razón farmacodinámica, corroborando la hipótesis de Clyde y Paul-Murphy (1999) y Mansour (1988), relativa a la menor concentración de receptores- $\mu$  para los cuales este fármaco es agonista.

<b>DOSIS</b> <b>10ug/kg</b>	<b>CACATÚAS</b>	<b>PERRO</b>
<b>T1/2(h)</b>	<b>1.44</b>	<b>0.75</b>
<b>AUC(ng min/mL)</b>	<b>217</b>	<b>138</b>

Tabla. I Parámetros farmacocinéticos obtenidos tras la administración de fentanilo en cacatúas y perros **Hoppes et al.,2003; Sano and Sasaki, 2006**

Sin embargo, el estudio llevado a cabo en loros, a los que se les administra el opioide agonista parcial, buprenorfina, demuestra que a pesar de que la dosis administrada fue 10 veces más elevada que en mamíferos, este fármaco alcanza menores concentraciones plasmáticas (Cp) y se elimina más rápidamente (aves: $t_{1/2\beta}$ =1h; gatos: $t_{1/2\beta}$ =7h) que en gatos, como puede apreciarse en los valores que se presentan en la tabla II (Paul-Murphy et al., 2004; Taylor et al., 2001). Por lo que el argumento de una razón cinética en la diferente respuesta obtenida en aves también debería ser tenido en consideración.

<b>ESPECIE</b>	<b>DOSIS</b> <b>mg/kg</b>	<b>VÍA</b>	<b>AUC</b> <b>ng·h/mL</b>	<b>t1/2B</b> <b>h</b>
<b>LOROS</b>	<b>0.1</b>	<b>iv</b>	<b>71</b>	<b>1.04</b>
<b>GATOS</b>	<b>0.01</b>	<b>iv</b>	<b>257</b>	<b>6.9</b>

Tabla II. Parámetros farmacocinéticos obtenidos tras la administración de buprenorfina a loros y a gatos. **Paul-Murphy et al., (2004);Taylor et al., (2001)**

Recientemente, se ha publicado un estudio cinético del butorfanol en psitácidas (Paul-Murphy et al.,2005); sin embargo, la metodología usada impide establecer conclusiones. La detección del butorfanol se realizó mediante la técnica ELISA, método no selectivo, que no puede diferenciar entre los péptidos endógenos y exógenos. Por lo que no han podido desarrollar un estudio cinético clásico descriptivo. Aún así, debemos destacar de los resultados obtenidos en este estudio, las ventajas terapéuticas que podría aportar el uso de formas liposomadas de este opioide, debido a que mantiene concentraciones efectivas durante periodos de 3 a 5 días, lo que permitiría intervalos de dosificación más amplios.

## CONCLUSIONES

Dada la elevada prevalencia de patologías que requieren analgesia (no debemos olvidar que el 90% de los ingresos de aves rapaces en Centros de Recuperación se deben a traumatismos) y la marcada falta de información existente en aves rapaces, sería necesaria la realización de nuevos estudios cinético/dinámicos que nos aportaran nuevos datos para poder entender adecuadamente las particularidades de su uso en estas especies.

## BIBLIOGRAFÍA

Machin, K.L. (2005) Avian analgesic. *Seminars in Avian and Exotic Pet Medicine* 14: 236-242.

Clyde, V.L. y J. Paul-Murphy, (1999) Avian analgesia. En *Zoo and wild animal Medicine Foller and Millar, Saunders Company, Philadelphia*, Capítulo 32, pp309-314.

Mansour A. Khachaturian y Lewis M.E.. *Anatomy of CNS opioid receptors. Trends in neuroscience* (1988) 11:308.

Paul-Murphy et al. (2004). Analgesic effects of butorphanol and buprenorphine in conscious African grey parrots (*psittacus erithacus erithacus* and *psittacus erithacus timneh*). *J. Av Med Sur* 18(4).

Taylor et al., (2001). Morphine, pethidine and buprenorphine disposition in the cat. *J. VET. Pharmacol Therap* 24.

Hoppes et al., (2003) . Disposition and analgesic effects of fentanyl in white cockatoos. *J. Av. Med. Sur.*17: 124.

Sano, T. and Sasaki, N. (2006). Pharmacokinetics of fentanyl after single intravenous injection and constant rate infusion in dogs. *Veterinary anesthetic and analgesia*, 33, 266-273.

Goodman and Gilman (1996). *Las bases farmacológicas de la terapéutica*, novena edición. McGraw-Hill. Interamericana.