

UNIVERSIDAD AUSTRAL DE CHILE
FACULTAD DE CIENCIAS VETERINARIAS
INSTITUTO DE CIENCIAS CLÍNICAS VETERINARIAS

**EFFECTOS DE LA ADMINISTRACIÓN ENDOVENOSA DE TRAMADOL SOBRE
ALGUNOS PARÁMETROS CARDIORRESPIRATORIOS EN PERROS
ANESTESIADOS CON PENTOBARBITAL SÓDICO**

**Memoria de Título presentada como parte de
los requisitos para optar al TÍTULO DE
MÉDICO VETERINARIO.**

MANUEL ALEJANDRO DÍAZ SOTOMAYOR

VALDIVIA - CHILE

2005

PROFESOR PATROCINANTE

Dr. Hedio Bustamante

Nombre

Firma

PROFESORES CALIFICADORES

Dra. Viviana Bustos

Nombre

Firma

Dr. Carlos H. Del Campo

Nombre

Firma

FECHA DE APROBACIÓN:

09 de Septiembre 2005.

INDICE

	Páginas
1. RESUMEN.....	1
2. SUMMARY.....	2
3. INTRODUCCION.....	3
4. MATERIAL Y METODOS.....	14
5. RESULTADOS.....	17
6. DISCUSION.....	24
7. BIBLIOGRAFIA.....	30
8. ANEXOS.....	37
9. AGRADECIMIENTOS.....	45

1. RESUMEN

Efectos de la administración endovenosa de tramadol sobre algunos parámetros cardiorrespiratorios en perros anestesiados con pentobarbital sódico

El presente estudio tuvo como objetivos evaluar los efectos de la administración endovenosa de tramadol sobre algunos parámetros fisiológicos cardiorrespiratorios en perros anestesiados con pentobarbital sódico y determinar la presentación de posibles efectos adversos atribuibles a este fármaco.

Para llevar a cabo el experimento se utilizaron 6 perros, los cuales se anestesiaron con pentobarbital sódico (30 mg/kg vía endovenosa) y luego de 15 minutos fueron sometidos a tres tratamientos: a) 5 ml. de suero fisiológico; b) Tramadol en dosis de 2 mg/kg; y c) Tramadol en dosis de 4 mg/kg vía endovenosa. El tiempo mínimo entre tratamientos fue de una semana. Las variables analizadas fueron: frecuencia y ritmo cardiaco; frecuencia, ritmo, tipo y modalidad respiratoria; presión arterial sistólica, diastólica y media; saturación de oxígeno; y temperatura. Se realizaron mediciones durante 75 minutos, a intervalos de 5 minutos cada uno. A los 15 minutos de iniciado el monitoreo (Tiempo 0) se administró el tratamiento.

Los resultados obtenidos revelaron valores iniciales de frecuencia cardiaca por sobre el rango normal, esta variable no presentó diferencias significativas a lo largo del estudio. La frecuencia respiratoria fue disminuyendo progresivamente durante la media hora siguiente al inicio del experimento, posteriormente se mantuvo parcialmente estable. La presión arterial presentó bajos valores iniciales y una posterior disminución que se extendió hasta el momento de la administración del tratamiento; durante el minuto posterior a esto se presentó un aumento en todos los grupos, advirtiéndose diferencias significativas ($p < 0,05$) para los valores de presión arterial media entre el grupo control y el grupo tratado con tramadol 4 mg/kg. La saturación de oxígeno se mantuvo baja durante todo el estudio. La temperatura presentó una disminución progresiva y no arrojó diferencias significativas a lo largo del experimento.

Considerando los resultados obtenidos, se puede concluir que de todas las variables analizadas tramadol sólo altera significativamente la presión arterial y no produce efectos adversos a nivel respiratorio ni digestivo.

Palabras claves: tramadol, analgesia, dolor, perros.

2. SUMMARY

Cardiorespiratory effects of endovenously administered tramadol in dogs anesthetized with sodium pentobarbital

The objectives of the present study were to evaluate the cardiorespiratory effects and possibly side effects after the endovenous administration of tramadol in sodium pentobarbital anesthetized dogs.

To carry out the experiment six dogs were used, each animal received three treatments after being anesthetized with sodium pentobarbital (30 mg/kg e.v): a) 5 ml of saline; b) 2 mg/kg of tramadol; and c) 4 mg/kg of tramadol administered endovenously. Minimal time between treatments was one week. The following variables were analyzed: heart rate and rhythm; respiratory rate, rhythm, type and mode; systolic, diastolic and mean arterial blood pressure; oxygen saturation; and temperature. Variables were recorded in an anesthetic record every 5 minutes during 75 minutes. Tramadol was administered (Time 0) fifteen minutes after the beginning of the experiment.

Initial results obtained revealed high values of heart rate and a later relative decrease until the end of the study. During the next half hour a progressive decrease in respiratory rate was recorded. Arterial blood pressure showed low initial values and a later decrease until the treatment administration, at the first minute after administration all groups showed an increase in mean arterial blood pressure, being significant ($p<0.05$) for groups control and tramadol 4 mg/kg. During the experiment low values of oxygen saturation were recorded. Temperature manifested a progressive and mild decrease in its values during the entire experiment.

Considering the results obtained, it's possible to conclude that of all analyzed variables tramadol only produces significant changes over arterial pressure and it doesn't produce side effects like respiratory depression, nausea and vomits.

Key words: tramadol, analgesia, pain, dogs.

3. INTRODUCCION

La distribución de patologías que cursan con el síndrome dolor es amplia y de muy frecuente presentación en los animales. Los médicos veterinarios se encuentran obligados a cumplir responsablemente con unos de sus principales objetivos médicos, como es el alivio del síndrome dolor en los pacientes (Freire 2001). Actualmente existe una serie de fármacos utilizados en el alivio del dolor, siendo los opioides, también referidos como agentes narcóticos, los analgésicos más poderosos conocidos (Hall y Clarke 1983, Muir y col 1991). Estos últimos también pueden ser definidos como cualquier sustancia que causa dependencia por lo que permanecen afectos al “Reglamento de Estupefacientes”, sujetos a restricción en su expendio y prescripción (Flores y Cattaneo 2001).

La prohibición legal chilena que impidió a los médicos veterinarios la utilización de un importante número de fármacos sicotrópicos, en modo alguno es excusa para entregar un efectivo control del síndrome dolor en los pacientes. Como profesionales se debe recurrir a combinaciones farmacológicas con fundamento científico; o bien, informarse acerca de aplicaciones infrecuentes de los fármacos disponibles en otras áreas, y en cualquier caso, buscar la posología más efectiva (Freire 2001).

3.1. FISIOPATOLOGIA DEL DOLOR

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor ha definido a éste como “una experiencia sensorial y emocional displacentera, asociada a un daño tisular real o potencial, o descrita en términos de daño tisular” (Tresguerres y col 2000). Según Gaynor y Muir (2002), el dolor es una experiencia sensorial que está frecuentemente, pero no siempre asociada a un daño tisular o nervioso.

El conocimiento de que se está produciendo una lesión tisular resulta necesario para prevenir su extensión y adoptar conductas de evitación y rechazo. Por ello una interpretación clásica de la significación biológica del dolor es que constituye un “sistema de aviso” para prevenir, o al menos reducir, la lesión a los tejidos (Tresguerres y col 2000).

3.1.1. Codificación de los estímulos dolorosos

Durante años se pensó que la sensación dolorosa resultaba de la activación excesiva de receptores específicos de otras modalidades sensoriales. Luego se consideró como la

interpretación del mensaje sensorial producido en mecanorreceptores o termorreceptores de bajo umbral cuando el estímulo era de intensidad elevada. Hoy día parece establecido que los nociceptores constituyen una población específica de receptores sensoriales, que se activa solamente por estímulos lesivos o de intensidad próxima a la de la lesión, y que el mensaje por ellos producido posee vías propias de transmisión, distintas de las que conducen otras modalidades sensoriales (Tresguerres y col 2000).

Cuando un estímulo potencialmente dañino es aplicado a un tejido, una cadena de eventos deja que la percepción del dolor se inicie. La sensibilidad de los tejidos a la percepción dolorosa, está directamente relacionada a la presencia de nociceptores (Fields 1987).

3.1.2. Nociceptores

La existencia de terminaciones nerviosas específicas para la detección de estímulos de intensidad elevada, suficiente para producir una lesión tisular, fue propuesta por Sherrington en 1906. Este autor acuñó el nombre de nociceptor (del latín *nocere*: perjudicar) para los receptores sensoriales que responden a estímulos nocivos, es decir estímulos que amenazan con producir o producen daño real al organismo (Tresguerres y col 2000).

Una definición más precisa es la que brindan Belmonte y Cerveró (1996), quienes los describen como receptores sensoriales que diferencian de manera eficaz y fiable, a través de las señales que envían al sistema nervioso central, los estímulos lesivos de los inocuos. El término de nocicepción se relaciona con el reconocimiento de las señales del sistema nervioso, lo que origina una respuesta sensorial y provee información relativa de daño en los tejidos (Hellebrekers 2000).

Fields (1987), señala que los nociceptores poseen fibras nerviosas aferentes que responden a la noxa, traduciendo la injuria química, mecánica o térmica, en un impulso nervioso que es transmitido al sistema nervioso central. Los nociceptores se encuentran en gran número en la piel y tejidos internos, como también en el periostio, cápsula articular, paredes arteriales, músculos y tendones (Lasagna 1986).

3.1.3. Sensibilización de nociceptores

Cuando un estímulo es repetido los nociceptores exhiben una sensibilización que se define como una reducción en el umbral para la activación, un incremento en la respuesta a los estímulos recibidos, o la aparición de actividad espontánea. Esta sensibilización de los nociceptores resulta de la acción de los sistemas de mensajeros secundarios, activados por la

liberación de mediadores de la inflamación (bradicinina, prostaglandina, serotonina, histamina, etc.) (Dray 1997).

Parece establecido que gran parte de los mediadores de la inflamación (prostaglandinas, leucotrienos, serotonina o bradicinina) actúan también sobre la terminación nociceptora, sensibilizándola y generando con ello la hiperalgesia de la zona dañada. Además las terminaciones nociceptoras contienen neuropéptidos (sustancia P, péptido relacionado con el gen de calcitonina (CGRP), neurocinina A, somatostatina) que son liberados localmente por la excitación de la terminación, difundiendo en el área de la lesión. Los neuropéptidos amplifican las reacciones inflamatorias vasculares y la liberación antes mencionada de sustancias mediadoras de la inflamación por las células inmunocompetentes. El componente de inflamación local debido a esta liberación de neuropéptidos por las terminaciones nerviosas nociceptoras, se denomina “inflamación neurógena” (Tresguerres y col 2000, Otero 2004).

3.1.4. Mensaje sensorial

La despolarización de las terminaciones nociceptoras da lugar a una descarga de impulsos en su fibra nerviosa que progresa hacia el sistema nervioso central hasta alcanzar la primera sinapsis en la médula espinal (Tresguerres y col 2000). Los nervios periféricos llevan fibras sensitivas que pueden tener función motora y autónoma (Sackman 1991). Existen distintas subpoblaciones de fibras que se agrupan según su diámetro. Los diferentes grupos consisten en fibras A- α (6-22 μm), fibras A- δ (2-5 μm) y fibras C (0.3-3 μm). Las fibras C son desmielinizadas, tienen el menor diámetro y conducen la información mucho más lento. Las fibras A- α y A- δ son fibras con mielina y de rápida conducción (Willis y Coggeshall 1978, Brown 1989, Otero 2004). Las neuronas nociceptoras reciben aferencias directas exclusivamente de nociceptores A- δ y C, constituyen la vía de transmisión de la información nociceptora específica y se proyectan en los haces espinotalámicos (Tresguerres y col 2000, Otero 2004). El dolor rápido, agudo, punzante y bien localizado que empieza y termina bruscamente al aplicar y retirar el estímulo, es vehiculizado por las terminaciones de las fibras A- δ . El dolor lento, de tipo quemante, difuso, mal localizado, de larga duración, que no se inicia inmediatamente de aplicado el estímulo que lo originó y que persiste más allá de terminado el mismo, es transmitido por fibras de tipo C (Otero 2004).

El sistema nervioso central transmite la información sensorial periférica que entra a los axones del cuerno dorsal de la médula y la lleva hacia el cerebro, tálamo y centros corticales (Maciewicz y Martin 1987). El dolor induce un incremento en los niveles del factor desencadenante de corticotropina (CRF) en el hipotálamo, amígdalas y núcleo cerúleo. El CRF sirve como neurotransmisor excitatorio en el núcleo cerúleo, resultando en una liberación de norepinefrina cortical, dopamina y 5-hidroxitriptamina (5HT). Esta acción produce hipersensibilidad, hiperexcitación, reacción de alarma y agitación; prolongando el estado de

stress y deteriorando la habilidad de aprendizaje del animal, incluso puede cambiar notablemente el comportamiento (Muir 2002 b).

3.1.5. Importancia del alivio del dolor

Más allá de las motivaciones éticas, el dolor debe tratarse porque su control contribuye a mejorar el estado sanitario del paciente (Otero 2004). Los dolores postoperatorios pueden resultar en muchos efectos indeseados como disminución en la ingesta de alimento, cicatrización tardía, automutilación, depresión de la función respiratoria, arritmias cardíacas, hipersensibilidad central a estímulos de luz y dolores crónicos (Morton y Griffiths 1985, Carroll 1996, Lascelles y Waterman 1997, Carroll 1999, Gaynor 1999, Grisneaux y col 1999). La mayoría de estos cambios, según Lascelles (1999), son de lenta recuperación. Otero (2004), enfatiza que un manejo inadecuado del dolor promoverá cambios en el sistema de conducción nerviosa provocando fenómenos de sensibilización que pueden derivar en procesos de dolor crónico rebeldes al tratamiento y con un impacto negativo sobre el animal de dimensiones talvez superiores a las que originaron la decisión de una intervención quirúrgica.

3.1.6. Fármacos utilizados en el alivio del dolor

3.1.6.1. Opioides

Los opioides, también referidos como analgésicos narcóticos, son fármacos derivados del opio; suelen clasificarse como naturales, semisintéticos y sintéticos (Bailey y Stanley 1998).

Químicamente existen dos derivados del opio; es decir, dos clases químicas de opioides naturales: los alcaloides derivados de la bencilisoquinolina, que no tienen un efecto analgésico, y los derivados del fenantreno, que tienen una calidad analgésica variable (Waterman-Pearson 2003). La morfina, la codeína y la papaverina, los únicos opioides naturales de importancia clínica, se obtienen a partir de la amapola (*Papaver somniferum*) (Bailey y Stanley 1998). Morfina es el opioide prototipo y sigue siendo un agente de elección para el tratamiento de dolores severos en perros (Lascelles y Waterman 1997, Gaynor 1999). Taylor y Houlton (1984), señalan que el mayor efecto adverso de ésta es la depresión respiratoria, aunque no es tan marcada en estos animales.

Los opioides semisintéticos son derivados de la morfina en los que se han realizado algunas modificaciones químicas. Los más importantes son la codeína, la heroína, la hidromorfona y los derivados de la tebaína como oximorfona, oxicodona, naloxona y etorfina (Bailey y Stanley 1998).

Los opioides sintéticos se dividen en cuatro grupos: los derivados morfínicos (levorfanol), los derivados de difenilo o metadona (metadona, d-propoxifeno), los benzomorfanos (fanazocina, pentazocina) y los derivados de la fenilpiperidina (meperidina, fentanilo, alfentanilo y sulfentanilo) (Stone y Difazio 1988, Bailey y Stanley 1998).

Se han clonado tres tipos de receptores para opioides: μ , δ y κ ; todos ellos pertenecientes a la familia de receptores acoplados a proteína G. Actualmente éstos han sido rebautizados con las siguientes siglas: OP1 (δ), OP2 (κ) y OP3 (μ) (Otero 2004). Los opioides, exógenos u endógenos, producen analgesia u otros efectos centrales al unirse dinámicamente a estos receptores en encéfalo y médula espinal (Loeser y col 2003). De acuerdo a esto, otra forma de clasificarlos es en agonistas, agonistas/antagonistas y antagonistas, según su actividad sobre receptores específicos. Los opioides agonistas muestran su máxima actividad intrínseca sobre los receptores μ . De la misma forma, se entiende por agonistas/antagonistas a aquellos que pueden actuar sobre más de un tipo de receptor. Antagonistas son los que poseen afinidad sobre receptores opioides pero carecen de actividad intrínseca (Florez 1992, Reisine y Pasternak 1996, Thurmon y col 1996).

La activación de estos receptores produce disminución de los niveles de adenosin monofosfato cíclico (AMPC), aumento de la conductancia al potasio, disminución de la conductancia al calcio e inhibición de la liberación de neurotransmisores (Otero 2004). Pert (1981), indica que posiblemente tres sitios de acción parecen estar involucrados en el mecanismo de analgesia de los opiodes: a) Inhibición del impulso doloroso a nivel del cuerno dorsal; b) Inhibición de aferentes somatosensoriales a niveles supraespinales; y c) Activación de vías inhibitorias del dolor descendentes.

3.1.6.2. Antiinflamatorios no esteroidales (AINEs)

Los AINEs se clasifican en diferentes clases según sus estructuras químicas básicas. Difieren en potencia con respecto a sus propiedades analgésicas, antiinflamatorias y antipiréticas. Las dosis necesarias para lograr su efecto antiinflamatorio son generalmente más altas que las dosis necesarias para producir analgesia. Los AINEs inhiben la síntesis de prostaglandina (un importante mediador de la inflamación) a partir de ácido araquidónico, este efecto es logrado mediante la inhibición de la enzima ciclooxigenasa (COX1-COX2) que es la enzima que permite dicha conversión (Smith 2002). Su eficacia sólo se reduce al tratamiento de dolores de intensidad baja a moderada y la ocurrencia de efectos adversos puede limitar su uso (Kyles y col 1996, Riviere y Papich 2001). Algunos ejemplos de AINEs de uso común en pequeños animales son: ketoprofeno, carprofeno, flunixin meglumine y aspirina (Otero 2004).

3.1.6.3. Derivados Benzodiazepínicos

Estos fármacos, si bien no poseen efectos analgésicos directos, ejercen una acción analgésica coadyuvante alterando algunos de los procesos de conducción nerviosa implicados

en la modulación del dolor (Moulin 2001, Otero 2004). Su principal efecto benéfico en la terapia del dolor es que provocan relajación muscular (a nivel de las neuronas de la médula espinal) de esta manera disminuye la cantidad de información nociceptiva que va dentro de la médula desde los músculos espásticos (Lascelles 2000, Moulin 2001). Lascelles (2000) y Otero (2004), señalan que el mecanismo de acción de los benzodiazepínicos es que aumentan o facilitan la transmisión sináptica inhibitoria GABA, al ocupar un sitio específico regulador en el receptor GABA_A. Son muy usados en casos de cirugía espinal o muchos casos donde el espasmo muscular es un componente de dolor, también se usan en el tratamiento del dolor crónico musculoesquelético (Lascelles 2000, Smith y Barton 2000, Moulin 2001). Entre los derivados benzodiazepínicos se encuentra el Diazepam, Midazolam y Zolazepam (Muir y col 2001).

3.1.6.4. Agonistas α -2 Adrenérgicos

Dentro de este grupo se encuentran la xilacina, detomidina, medetomidina y la romifidina. Estos compuestos se unen a receptores α -2 adrenérgicos presinápticos en el sistema nervioso central e inducen hiperpolarización e inhibición de la liberación de noradrenalina y dopamina (Sumano y Ocampo 1997). Muir y col (2001), señalan que producen depresión del sistema nervioso mediante estimulación de los adrenoceptores α -2 presinápticos tanto a nivel central como periférico, reduciendo la liberación de noradrenalina. El efecto clínico de esta acción farmacológica es sedación, analgesia y relajación muscular.

El núcleo cerúleo que está localizado en la parte superior del tallo cerebral, es el sitio que participa de manera más importante en los efectos de los agentes agonistas α -2 adrenérgicos. Entre éstos el más usado es la xilacina; un fármaco analgésico, sedante, no narcótico y relajante muscular (Sumano y Ocampo 1997).

3.2. FARMACOS UTILIZADOS EN EL PRESENTE ESTUDIO

3.2.1. Tramadol

El tramadol es un analgésico sintético de acción central que reúne propiedades de los opioides y de los no opioides. Es de acción prolongada y raramente ha estado relacionado con el desarrollo de tolerancia. En humanos es absorbido rápidamente por el tracto gastrointestinal, con un 70-75% de biodisponibilidad. La biotransformación produce un metabolito activo, el O-desmetiltramadol o M1, que es hasta seis veces más potente que su compuesto original, se une a los receptores opioides con una fuerza doscientas veces mayor y tiene una vida media en el plasma de seis horas. El tramadol produce menos efectos adversos (náuseas, vómitos, estreñimiento y depresión respiratoria) que otros opioides en dosis equianalgésicas. Como el riesgo de dependencia es escaso, el fármaco no está sujeto a restricciones en su expendio y prescripción (OMS 1993, OMS 1996, Muir 2002 a, Loeser y col 2003).

Smith (2002), describe al tramadol como un analgésico potente, de color blanco, fácilmente soluble en agua y etanol. Es casi completamente absorbido (85%) en forma rápida por el tracto gastrointestinal (Lintz y col 1986). El tramadol tiene fuerte afinidad por los tejidos y se distribuye en forma uniforme, difusa y en gran volumen por todo el cuerpo (Liao y col 1992, Smith 2002).

La biodisponibilidad de tramadol en perros, después de la administración oral, es cercana al 75%, similar a lo que ocurre en humanos (Liao y col 1992, Muir 2002 a). Sin embargo, la vida media es de aproximadamente dos horas (Kukanich y Papich 2004), marcadamente menor que en humanos en los que corresponde aproximadamente a cinco horas y media (Scott y Perry 2000). La biotransformación de tramadol es cualitativamente similar entre perros y humanos. Los perros metabolizan aproximadamente el 99% de tramadol, mientras que en humanos es cercano al 30% (Muir 2002 a).

Con relación a la eliminación del tramadol y sus metabolitos, Lintz y col (1981), señalan que ésta ocurre primariamente vía excreción renal (90%) y el remanente es excretado por las heces. Menos del 1% es eliminado por excreción biliar.

3.2.1.1. Mecanismo de acción

La eficacia de este compuesto como analgésico se basa en mecanismos de acción múltiples, que van más allá de la unión a los receptores opioides. En otras palabras, actúa mediante mecanismos de acción opioides como no opioides, los cuales causan la activación de mecanismos inhibitorios centrales del dolor (Minto 1997, Natalini y Robinson 2000, Miyoshi y Leckband 2003).

Tramadol se une a receptores μ opioides, también inhibe la recaptación de norepinefrina y serotonina (Raffa y col 1992, Aronson 1997, Minto 1997, Rushton y Sneyd 1997, Muir 2002 a, Smith 2002, Miyoshi y Leckband 2003). Adicionalmente, según Miyoshi y Leckband (2003), tramadol aumenta la liberación neuronal de serotonina, lo que tal vez potencia las vías descendentes de inhibición del dolor. Los mecanismos de acción mixtos ayudan a explicar porque naloxona (un antagonista opioide) sólo revierte parcialmente la analgesia inducida por tramadol (Raffa y col 1992, Gaynor y Muir 2002). Aproximadamente un 30% del efecto analgésico del tramadol puede ser revertido por la administración de naloxona en humanos (Collart y col 1993). Según Duthie (1998), tramadol es un análogo sintético de codeína; al ser un débil agonista μ opioide produce una depresión respiratoria significativamente menor.

En conclusión, la eficacia analgésica del tramadol es el resultado de complejas interacciones entre sistemas de receptores opioides, adrenérgicos y de serotonina (Driessen y

Reimann 1992, Kayser y col 1992, Raffa y col 1992, Driessen y col 1993, Sevcik y col 1993, Bamigbade y col 1997, Hennies y col 1998, Halfpenny y col 1999, Scott y Perry 2000, Valle y col 2000, Oliva y col 2002, Garrido y col 2003, Pandita y col 2003).

3.2.1.2. Eficacia y uso

Según Lehmann (1994), tramadol posee un potencial analgésico similar a meperidina y es usado para el alivio del dolor moderado. En humanos es usado para aliviar el dolor asociado a osteoartritis, fibromialgia, neuropatía diabética y dolor neuropático; también puede ser usado en pacientes con alodinia (Sindrup y col 1999). En perros ha sido utilizado en el control de diversos tipos de dolor, principalmente en el manejo de dolores postoperatorios, como lo confirman algunos estudios realizados por autores como Guedes y col (2002), Mastrocinque y Fantoni (2003) y Belmar (2004); en todos estos trabajos el grado de analgesia brindado por tramadol fue satisfactorio. La dosis apropiada para perros es cercana a 2,5 – 10 mg/kg por vía oral, mientras que en gatos se desconoce la dosis óptima. Vía endovenosa puede ser administrado en perros y gatos en dosis de 2 – 4 mg/kg (Gaynor y Muir 2002).

3.2.1.3. Efectos adversos

Gaynor y Muir (2002), señalan que la administración de tramadol por un corto período podría causar náuseas y vómitos; mientras que al aplicarse por un período largo podría causar constipación o diarrea. Vickers y col (1992), afirman que las dosis analgésicas producen una depresión respiratoria significativamente menor que los opioides, debido en parte a sus acciones no mediadas por los receptores de estos. Duthie (1998) y Otero (2004), indican que tramadol es un débil agonista μ opioide y los efectos adversos que produce a dosis terapéuticas en pequeños animales son muy pocos. Este último autor señala que los más comunes son las afecciones gastrointestinales como náuseas, vómitos y diarrea; pero su incidencia es baja.

Ya que las interacciones con los receptores μ son reducidas, es menos probable que el tramadol produzca grados importantes de tolerancia, dependencia física y abuso que los opioides. El tramadol postoperatorio ocasiona mucho menos depresión respiratoria que la morfina. Los efectos adversos se relacionan con la dosis y se mencionan solo en un 15% de los pacientes humanos (Preston y col 1991, Aronson 1997, Miranda y Pinardi 1998).

3.2.2. Pentobarbital sódico

El pentobarbital sódico es un barbitúrico que posee propiedades hipnóticas, sedantes y anestésicas (Hardman y col 2000). Booth y McDonald (1988), lo describen como un anestésico general inyectable de acción corta.

3.2.2.1. Propiedades químicas

El pentobarbital sódico puede tener el aspecto de un polvo blanco o de gránulos cristalinos. Es soluble en agua o alcohol. Aproximadamente, 92% del fármaco se elimina en forma de metabolitos, y sólo 3% se elimina como compuesto bioquímicamente inerte. Los perros excretan por la orina aproximadamente 60% del total administrado en un lapso de 24 horas (Sumano y Ocampo 1997).

3.2.2.2. Efectos en el sistema nervioso central

Sumano y Ocampo (1997), señalan que los barbitúricos deprimen de manera reversible la actividad de todos los tejidos excitables. Según Hardman y col (2000), el sistema nervioso central es particularmente sensible e incluso en concentraciones que producen anestesia, son débiles los efectos directos sobre los tejidos periféricos excitables. Cuando se administran en dosis hipnóticas o sedantes casi no se afectan los músculos esqueléticos, cardiaco o liso. Sin embargo, en caso de intoxicación aguda por barbitúricos sobreviene un déficit en las funciones cardiovasculares y periféricas de otras clases.

Los barbitúricos pueden producir todos los grados de depresión del sistema nervioso central, desde una muy ligera sedación hasta un estado de coma. Este grado depende no sólo del barbitúrico, sino también de la dosis, la vía de su administración y el grado de excitabilidad del sistema nervioso central, así como del tiempo de administración y de la duración del efecto. Los barbitúricos deprimen la corteza cerebral, el tálamo y las áreas motoras y sensoriales del cerebro, induciendo la anestesia (Sumano y Ocampo 1997, Paddelford 1999).

3.2.2.3. Sitios y mecanismos de acción en el sistema nervioso central

Los barbitúricos actúan por todo el sistema nervioso central. Disminuyen la facilitación y suele intensificarse la inhibición. Se intensifica la inhibición primordialmente a nivel de las sinapsis en que la neurotransmisión es mediada por el GABA que actúa sobre los receptores GABA_A (Hardman y col 2000). Estos fármacos ejercen varios efectos definidos en la transmisión sináptica excitadora e inhibidora. Por ejemplo, el pentobarbital incrementa la conductancia del cloruro inducida por GABA y deprime las corrientes de calcio activadas por voltaje (Ffrench-Mullen y col 1993). Los barbitúricos intensifican la fijación de GABA a los receptores GABA_A, de una manera dependiente del cloruro (Amin y Weiss 1993). El pentobarbital suprime, en concentraciones que producen anestesia, la activación repetitiva de alta frecuencia de las neuronas, al parecer por inhibición de la función de los canales de sodio (Frenkel y col 1990).

En conjunto, las observaciones que los barbitúricos activan a los receptores GABA_A inhibidores y alteran la transmisión sináptica pueden explicar los efectos depresores de estos agentes en el sistema nervioso central (Hardman y col 2000).

3.2.2.4. Eficacia y Uso

Aunque el pentobarbital sódico se usa en varias especies, éste es autorizado por la Food and Drug Administration (FDA-USA) sólo en perros y en gatos. En estos animales es usado como anestésico, aunque requiere vigilancia del médico veterinario debido a que ejerce ciertos efectos tóxicos. En caso de cirugía breve se prefiere el uso de barbitúricos de acción ultracorta (Sumano y Ocampo, 1997). Se puede usar la administración endovenosa de pentobarbital sódico en pequeñas dosis para originar hipnosis o sedación y evitar así un estado de excitación, miedo y resistencia a la sujeción. También se ha utilizado para controlar estados convulsivos, así como en la eutanasia de animales pequeños (Hardman y col 2000).

Las dosis dependen del estado de anestesia deseado, y se deben administrar hasta que se obtenga dicho estado. Las dosis recomendadas para lograr anestesia endovenosa son de 25 a 35 mg/kg de peso en el perro y de 25 mg/kg de peso en el gato, con una dosis adicional de 10 mg/kg de peso si la dosis inicial fue inadecuada (Sumano y Ocampo 1997). La duración de la anestesia en el perro es de una a dos horas, pero se requieren cuatro o más horas para que el animal sea capaz de caminar después de la administración endovenosa (Booth y McDonald 1988).

Los animales en recuperación de la anestesia muestran los mismos signos presentes en el momento de ser anestesiados, pero en orden inverso. Algunos perros muestran considerable excitación en el curso de la recuperación, esto disminuye al administrar analgésicos, narcóticos o fenotiazínicos. También disminuye al administrar medicación preanestésica (Sumano y Ocampo 1997).

Thurmon y col (1996), señalan que después de la administración endovenosa de pentobarbital sódico es común apreciar una disminución en la presión arterial, gasto cardiaco y presión venosa central; y un aumento en la frecuencia cardiaca y presión parcial de dióxido de carbono arterial ($P_a \text{CO}_2$), los cuales retornan a los niveles normales del animal entre 20 y 30 minutos posterior a la administración del fármaco. La respiración se inicia deprimida y con el tiempo se incrementa gradualmente (Sumano y Ocampo 1997).

3.3. HIPOTESIS

H1: La administración endovenosa de tramadol no altera significativamente algunos parámetros fisiológicos cardiorrespiratorios en perros anestesiados con pentobarbital sódico.

3.4. OBJETIVOS

3.4.1. Objetivo General

Evaluar los efectos de tramadol sobre parámetros fisiológicos cardiorrespiratorios en perros bajo anestesia general inducida con pentobarbital sódico.

3.4.2. Objetivos Específicos

Determinar la presentación de alteraciones en frecuencia y ritmo cardiaco, frecuencia y ritmo respiratorio, presión arterial, temperatura y saturación de oxígeno al administrar tramadol por vía endovenosa en perros anestesiados con pentobarbital sódico.

Determinar la presentación de posibles efectos adversos posterior a la administración de tramadol por vía endovenosa en perros anestesiados con pentobarbital sódico.

4. MATERIAL Y METODOS

El presente estudio se llevó a cabo en los meses de Mayo a Noviembre del año 2004, en dependencias del Instituto de Ciencias Clínicas Veterinarias de la Facultad de Ciencias Veterinarias de la Universidad Austral de Chile. Los animales fueron alimentados con un concentrado comercial para perros y mantenidos en los caniles del Hospital Veterinario de dicha Universidad.

4.1. MATERIAL

4.1.1. Animales

Se utilizaron 6 perros obtenidos a partir del Programa de Eutanasia Voluntaria de la Ilustre Municipalidad de Valdivia remitidos al Instituto de Patología Animal de la Universidad Austral de Chile. Los perros fueron seleccionados considerando los siguientes parámetros: edad (2 a 6 años), tamaño (mediano), peso (10 a 25 kg.), condición corporal (livianos e ideal) y carácter (dócil) con el objeto de obtener la mayor homogeneidad del grupo en estudio.

4.1.2. Fármacos

- Tramadol: 6 ampollas de 100 mg en 2 ml ¹
- Pentobarbital Sódico: 6 frascos ampolla de 20 ml al 6,5% ²

4.1.3. Instrumental

- 18 Jeringas de 5 ml
- 18 Agujas 21 G
- 18 Mariposas
- Algodón
- Alcohol
- 5 Sueros fisiológicos
- Fonendoscopio
- Termómetro
- Monitor multiparámetro Datascope Trio

¹ Tramadol®. Laboratorio Biosano Chile.

² Penthal®. Laboratorio Invet Colombia.

4.2. METODO

4.2.1. Preparación de los animales

Los animales en estudio fueron sometidos a un ayuno previo de doce horas. Antes de dar inicio al experimento se les realizó un detallado examen clínico con la finalidad de determinar su aptitud para el estudio. Posteriormente, cada perro fue pesado con el objeto de determinar el volumen exacto de los fármacos a administrar.

Cada animal fue depilado y canulado mediante un catéter 21 G en la vena cefálica del miembro anterior izquierdo. Posteriormente fueron anestesiados utilizando pentobarbital sódico endovenoso en dosis de 30 mg/kg de peso vivo. Una vez anestesiados los perros y estandarizados todos los parámetros a medir se dio inicio al experimento.

4.2.2. Diseño experimental

Se utilizó un diseño de cuadrado latino incompleto (3 x 6), utilizando los mismos animales como controles.

Los animales fueron sometidos a tres diferentes tratamientos correspondientes a:

1. Tratamiento A: 5 ml de Suero Fisiológico e.v.
2. Tratamiento B: Tramadol en dosis de 2 mg/kg e.v.
3. Tratamiento C: Tramadol en dosis de 4 mg/kg e.v.

Cada animal fue sometido a los tres tratamientos antes mencionados y en el mismo orden señalado. El lapso de tiempo mínimo entre tratamientos fue de una semana. Durante este tiempo los animales fueron mantenidos en las dependencias de la Clínica de Pequeños Animales de la Universidad Austral de Chile.

4.2.2.1. Variables analizadas

1. Frecuencia Cardíaca (latidos/minuto): mediante electrocardiografía utilizando un monitor multiparámetro Datascope Trio. Se evaluó también el ritmo cardíaco.
2. Frecuencia Respiratoria (ciclos/minuto): mediante inspección directa de tórax. Se evaluó también el tipo, ritmo y modalidad de los movimientos respiratorios.

3. Presión Arterial Sistólica, Diastólica y Media (mm/Hg): mediante oscilometría utilizando un monitor multiparámetro Datascope Trio.
4. Temperatura (°C): se registró la temperatura rectal utilizando un termómetro clínico.
5. Saturación de oxígeno (%): mediante oximetría de pulso en la base de la lengua, utilizando un monitor multiparámetro Datascope Trio.

Las mediciones se realizaron a los tiempos de -15, -10, -5, 0, 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 y 60 minutos. Siendo el Tiempo 0 el momento en que se administró el tratamiento.

Además se llevó un registro de posibles efectos adversos que pudieran haber existido.

Los datos obtenidos fueron registrados en una “Planilla de Registro Anestésico” del Instituto de Ciencias Clínicas Veterinarias de la Universidad Austral de Chile (Anexo 1).

4.2.3. Análisis de los resultados

Los resultados obtenidos para las variables fisiológicas dentro de cada tratamiento fueron expresados como medias aritméticas y sus errores estándares de la media (SEM). Las variables se evaluaron para su normalidad mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. Así mismo, se determinó la homocedasticidad de las varianzas mediante el test de Levene. Dependiendo si estos requisitos se cumplieron o no, se llevaron a cabo procedimientos de estadística paramétrica o no paramétrica.

Para el estudio estadístico se utilizó análisis de varianza (ANOVA) de una vía. Cuando las diferencias encontradas fueron significativas se aplicó el método de comparación múltiple de Tukey o Dunn según correspondió. Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$.

Con el objeto de llevar a cabo el análisis de las variables se utilizaron los programas computacionales Graph Pad Prism 2.0, Stat Graphics 2.0 y SPSS 8.0.

5. RESULTADOS

5.1. FRECUENCIA CARDIACA

Los valores iniciales de frecuencia cardiaca en los diferentes tratamientos fueron de $145,83 \pm 6,7$ latidos/minuto para el grupo Control; $133 \pm 8,21$ latidos/minuto para el grupo tratado con Tramadol 2 mg/kg y de $144,2 \pm 8,29$ latidos/minuto para el grupo tratado con Tramadol 4 mg/kg (anexo 2). Los diferentes grupos se comportaron de manera similar entre ellos, manifestando una disminución de sus valores que se mantuvo relativamente constante hasta el final del estudio (figura 1).

Dentro de los tratamientos, se observaron diferencias significativas ($p < 0,05$) con respecto al Tiempo 0 (momento en que se administró el tratamiento), desde el Tiempo 40 en adelante en todos los grupos en estudio; y en el Tiempo -15 en el grupo Control y el tratado con Tramadol 2 mg/kg. Entre tratamientos, sólo se apreciaron diferencias significativas ($p < 0,05$) entre el grupo Control y el grupo tratado con Tramadol 2 mg/kg y entre este último y el grupo tratado con Tramadol 4 mg/kg, en el Tiempo -15 (anexo 2).

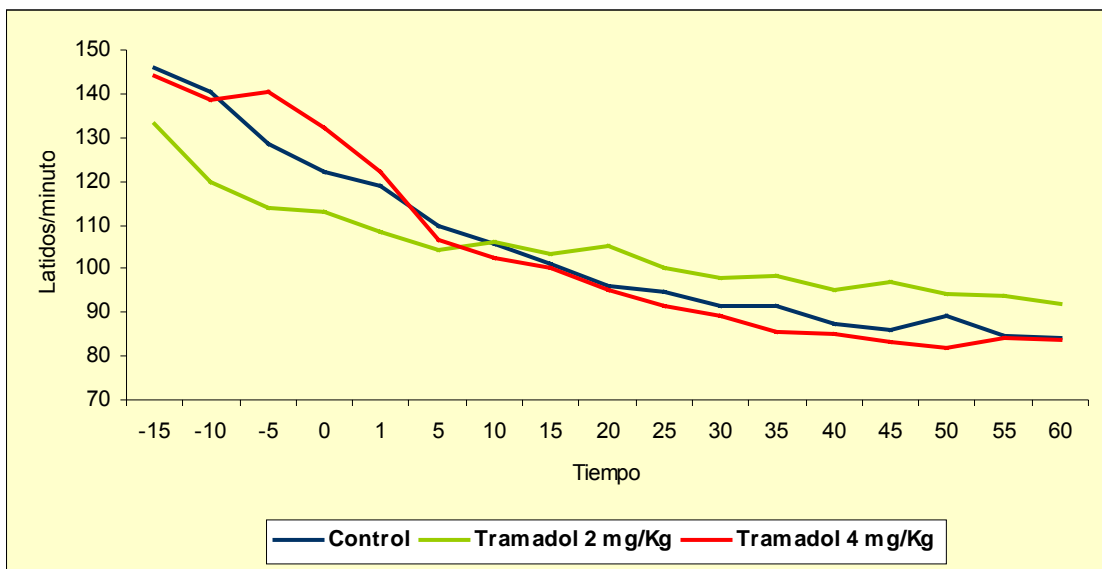


Figura 1. Promedio de las mediciones de frecuencia cardiaca (latidos/minuto) en perros sometidos a diferentes tratamientos y anestesiados con pentobarbital sódico. (n = 6)

5.2. FRECUENCIA RESPIRATORIA

La frecuencia respiratoria inicial para los grupos Control, Tramadol 2 mg/kg y Tramadol 4 mg/kg, fue de $13 \pm 1,32$ ciclos/minuto, $10,4 \pm 0,75$ ciclos/minuto y $11,4 \pm 2,68$ ciclos/minuto, respectivamente (anexo 3). En los tres grupos la frecuencia respiratoria disminuyó en forma relativamente constante hasta 15 minutos después de la administración del tratamiento (Tiempo 15). Posterior a esto, los valores en los diferentes grupos se mantuvieron relativamente estables. A partir del Tiempo 25 los valores en el grupo tratado con Tramadol 4 mg/kg siguen disminuyendo gradualmente hasta el Tiempo 50. Los diferentes grupos mostraron un comportamiento similar entre ellos (figura 2).

Se observaron diferencias significativas ($p < 0,05$) en el Tiempo 35, 40, 45, y 55, entre el grupo Control y el grupo tratado con Tramadol 4 mg/kg. También se apreciaron diferencias significativas ($p < 0,05$) entre el grupo Control y el grupo tratado con Tramadol 2 mg/kg, en el Tiempo 45 y 55. Dentro de cada tratamiento, a lo largo de todo el experimento, no se observaron diferencias significativas ($p > 0,05$) en relación al Tiempo 0 (anexo 3).

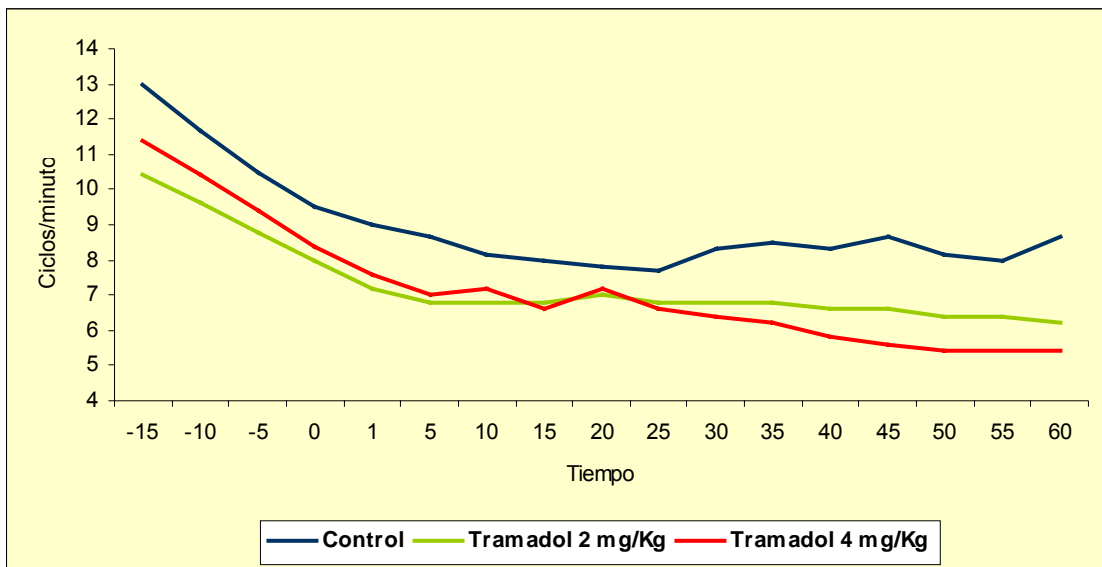


Figura 2. Promedio de las mediciones de frecuencia respiratoria (ciclos/minuto) en perros sometidos a diferentes tratamientos y anestesiados con pentobarbital sódico. (n = 6)

5.3. PRESION ARTERIAL SISTOLICA

Al inicio del experimento, los grupos presentaron diferencias no significativas ($p > 0,05$) en los valores de presión arterial sistólica. En el Tiempo 0 (en que se administra el tratamiento) se observaron diferencias significativas ($p < 0,05$) entre los diferentes grupos en estudio. En el Tiempo 1 y 5 se observaron diferencias significativas ($p < 0,05$) entre el grupo Control y el grupo tratado con Tramadol 4 mg/kg (anexo 4).

Durante el minuto posterior al Tiempo 0 todos los grupos presentaron un aumento en los valores de presión arterial sistólica, ninguno de los cuales fue significativo ($p > 0,05$). Posterior a esto, se observó una disminución de estos valores, la que se extendió hasta 5 minutos después de la administración del tratamiento. En el grupo tratado con Tramadol 4 mg/kg esta disminución continuó hasta 30 minutos postadministración del tratamiento, siendo significativa ($p < 0,05$). El grupo Control presentó valores en un rango de 97 y 115 mm/Hg. Este rango es similar al que presenta el grupo tratado con Tramadol 4 mg/kg (figura 3).

Dentro de cada tratamiento, a lo largo de todo el experimento, sólo se observaron diferencias significativas ($p < 0,05$) con respecto al Tiempo 0, en el grupo Control en el Tiempo -15 (anexo 4).

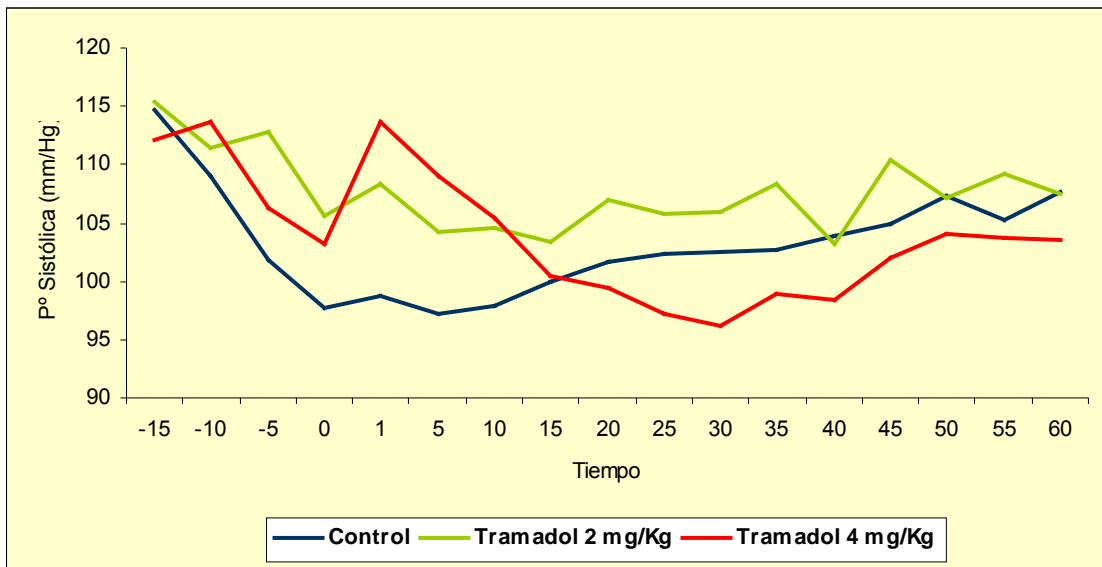


Figura 3. Promedio de las mediciones de presión arterial sistólica (mm/Hg) en perros sometidos a diferentes tratamientos y anestesiados con pentobarbital sódico. (n = 6)

5.4. PRESION ARTERIAL MEDIA

Al inicio del experimento, los grupos presentaron diferencias no significativas ($p>0,05$) en los valores de presión arterial media (anexo 5). Posterior a esto, los diferentes grupos en estudio mostraron una disminución en estos valores, la que se extendió hasta el momento de la administración del tratamiento (Tiempo 0). Durante el minuto posterior al Tiempo 0 se observó un aumento en los valores de presión arterial media en todos los grupos; este aumento fue mucho más evidente en el grupo tratado con Tramadol 4 mg/kg, no siendo significativo ($p>0,05$) dentro del tratamiento. Luego los valores disminuyeron y se mantuvieron en forma relativamente estable hasta el final del experimento (figura 4).

En el Tiempo 1 (un minuto posterior a la administración del tratamiento) se presentaron diferencias significativas ($p<0,05$) entre el grupo Control y el grupo tratado con Tramadol 4 mg/kg. En el tiempo 45, se observaron diferencias significativas ($p<0,05$) entre el grupo tratado con Tramadol 2 mg/kg y el grupo tratado con Tramadol 4 mg/kg (anexo 5).

Dentro de cada tratamiento, a lo largo de todo el experimento, no se observaron diferencias significativas ($p>0,05$) en relación al Tiempo 0 (anexo 5).

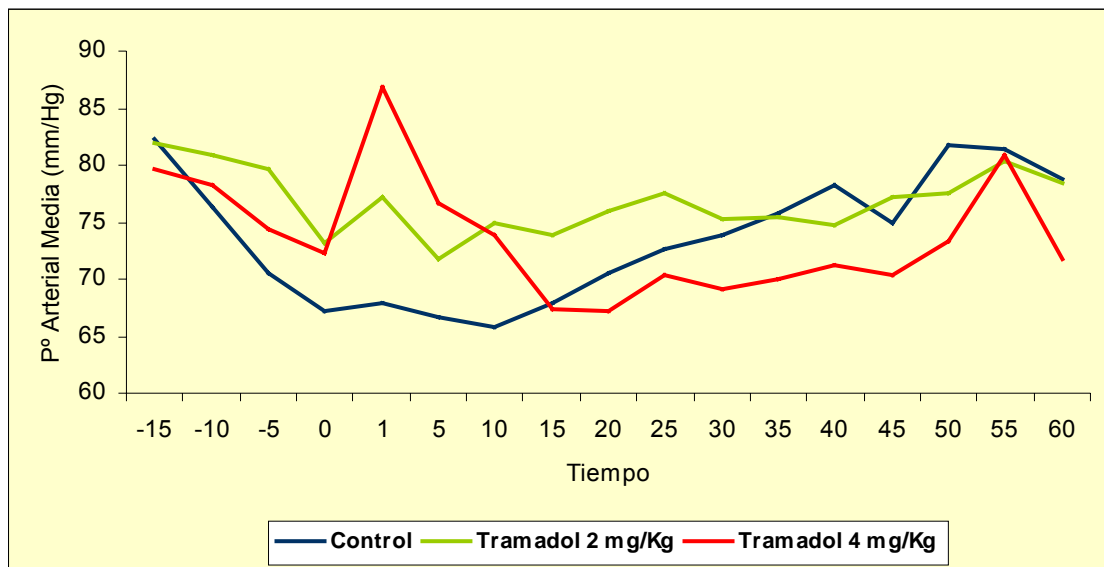


Figura 4. Promedio de las mediciones de presión arterial media (mm/Hg) en perros sometidos a diferentes tratamientos y anestesiados con pentobarbital sódico. (n = 6)

5.5. PRESION ARTERIAL DIASTOLICA

Posterior al inicio del experimento todos los grupos en estudio mostraron una disminución en los valores de presión arterial diastólica, esta disminución se extendió hasta el momento de la administración del tratamiento (Tiempo 0). Durante el minuto postadministración del tratamiento se observó un aumento en estos valores en todos los grupos en estudio, ninguno de los cuales fue significativo ($p > 0,05$). Posterior a esto, los valores de los diferentes grupos se mantuvieron en forma relativamente constante hasta el final del experimento (figura 5).

No se observaron diferencias significativas ($p > 0,05$) entre tratamientos. Dentro de cada tratamiento, a lo largo de todo el experimento, sólo se observaron diferencias significativas ($p < 0,05$) con respecto al Tiempo 0, en el grupo Control en el Tiempo 50,55 y 60 (anexo 6).

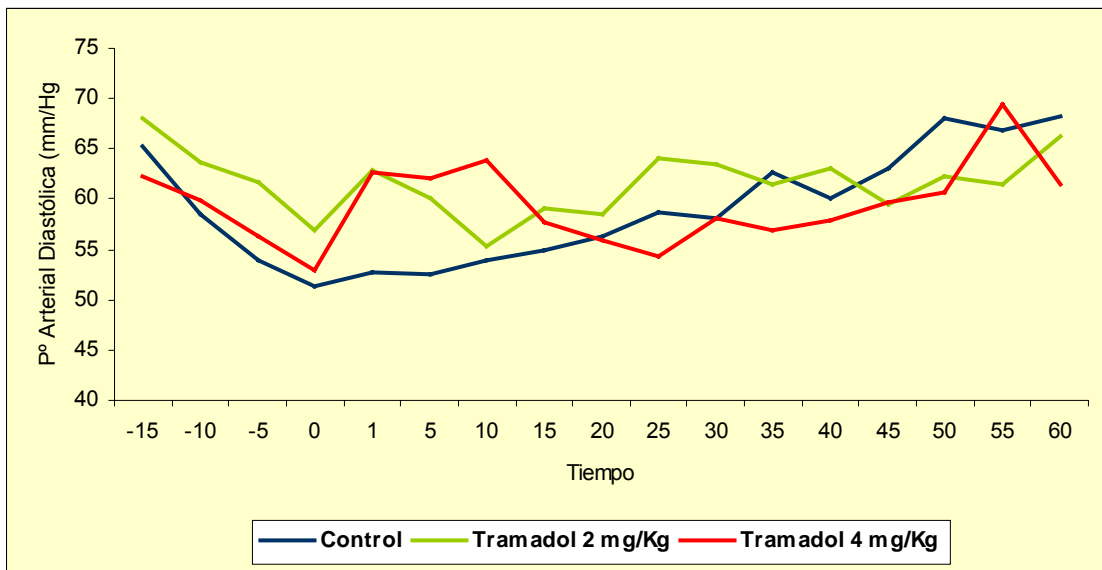


Figura 5. Promedio de las mediciones de presión arterial diastólica (mm/Hg) en perros sometidos a diferentes tratamientos y anestesiados con pentobarbital sódico. (n = 6)

5.6. SATURACION DE OXIGENO

Los valores iniciales de saturación de oxígeno en los diferentes tratamientos fueron de $89,67 \pm 1,45$ % para el grupo Control; $83,8 \pm 6,06$ % para el grupo tratado con Tramadol 2 mg/kg y de $87,2 \pm 1,96$ % para el grupo tratado con Tramadol 4 mg/kg (anexo 7).

A partir del Tiempo 1 todos los grupos presentaron un aumento que se mantuvo relativamente constante hasta el final del experimento. El grupo tratado con Tramadol 2 mg/kg y el tratado con Tramadol 4 mg/kg mostraron una disminución en los valores de saturación de oxígeno en el Tiempo 15. El grupo Control fue el que presentó variaciones de menor magnitud a lo largo de todo el estudio (figura 6).

Sólo se observaron diferencias significativas ($p < 0,05$) en el Tiempo 10, entre el grupo Control y el grupo tratado con Tramadol 2 mg/kg (anexo 7).

Dentro de cada tratamiento, se observaron diferencias significativas ($p < 0,05$) con respecto al Tiempo 0 (momento en que se administró el tratamiento), desde el Tiempo 45 en adelante en el grupo Control; y en el Tiempo 50 y 60 en el grupo tratado con Tramadol 4 mg/kg (anexo 7).

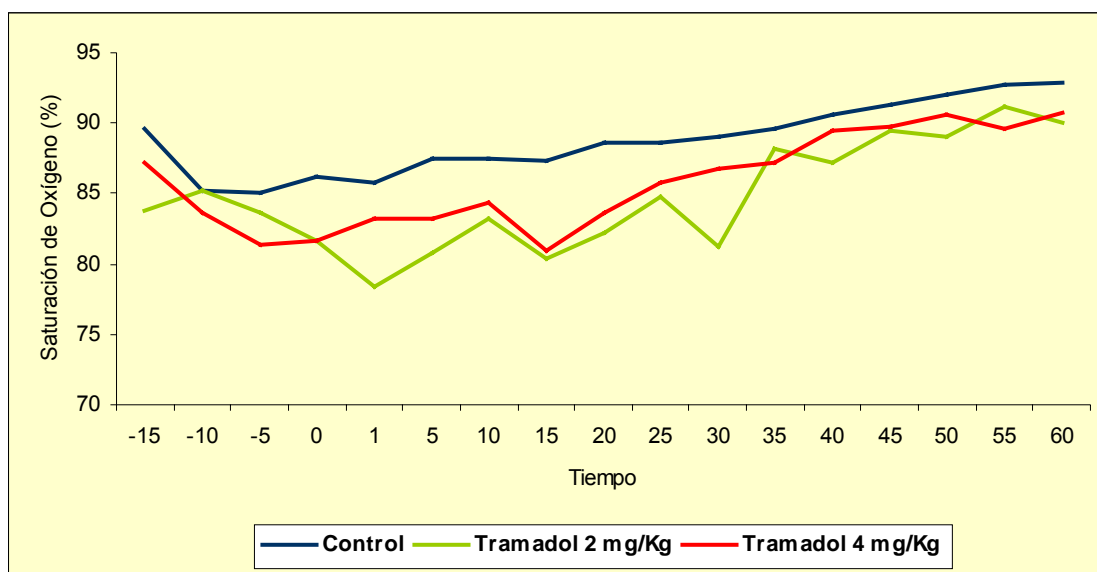


Figura 6. Promedio de las mediciones de saturación de oxígeno (%) en perros sometidos a diferentes tratamientos y anestesiados con pentobarbital sódico. (n = 6)

5.7. TEMPERATURA

Los valores iniciales de temperatura en los diferentes tratamientos fueron de $38,13 \pm 0,22$ °C para el grupo Control; $38,38 \pm 0,17$ °C para el grupo tratado con Tramadol 2 mg/kg y

de $37,64 \pm 0,27$ °C para el grupo tratado con Tramadol 4 mg/kg (anexo 8). Estos valores manifestaron una disminución progresiva hasta el final del estudio. Los valores de todos los grupos se mantuvieron estables durante todo el experimento (figura 7).

No se observaron diferencias significativas ($p > 0,05$) entre tratamientos. Dentro de cada tratamiento, se observaron diferencias significativas ($p < 0,05$) con respecto al Tiempo 0 (momento en que se administró el tratamiento), desde el Tiempo 20 en adelante para el grupo Control; y desde el Tiempo 25 en adelante para el grupo tratado con Tramadol 2 mg/kg y el tratado con Tramadol 4 mg/kg (anexo 8).

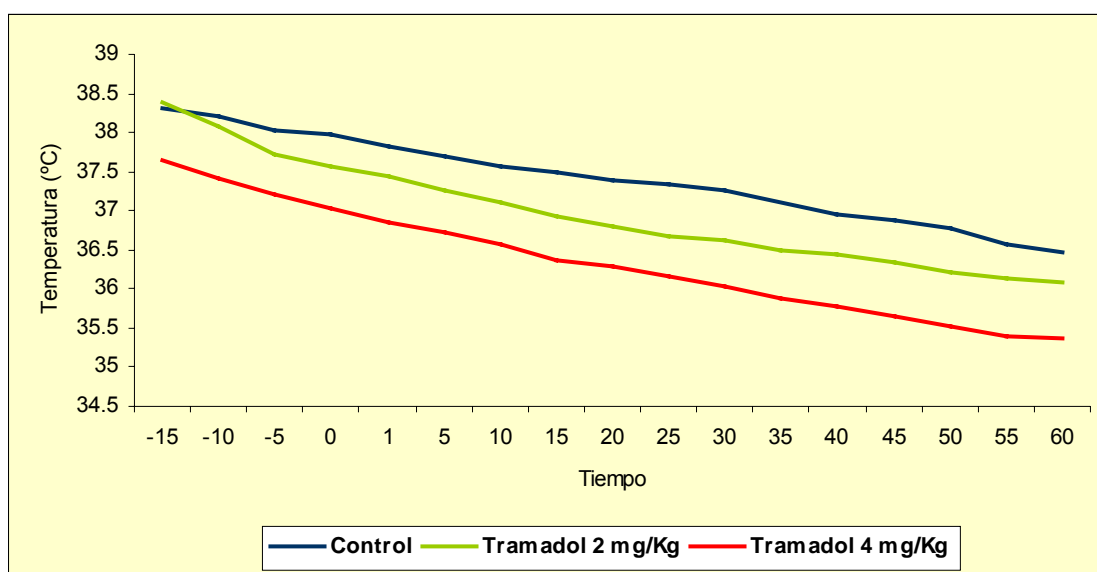


Figura 7. Promedio de las mediciones de temperatura (°C) en perros sometidos a diferentes tratamientos y anestesiados con pentobarbital sódico. (n = 6)

5.8. EFECTOS ADVERSOS

No se observaron efectos adversos a nivel respiratorio ni digestivo posterior a la administración endovenosa de tramadol en ninguno de los perros en estudio.

6. DISCUSION

6.1. FRECUENCIA CARDIACA

Al inicio del experimento, todos los animales presentaron altos registros de frecuencia cardiaca en un rango de $133 \pm 8,21$ a $145,83 \pm 6,7$ latidos por minuto (Anexo 2), los cuales se encuentran por sobre el rango normal descrito para la especie, el que va de 70 a 120 latidos por minuto (Cunningham 1999).

Este aumento en la frecuencia cardiaca de los animales en estudio puede ser atribuido a la utilización de pentobarbital sódico, el cual según Hall y col (2001), sigue siendo el agente anestésico más utilizado en la práctica experimental, especialmente en caninos y felinos independiente de sus marcadas desventajas. Dentro de sus principales efectos orgánicos se puede describir una disminución en la presión arterial, gasto cardiaco y presión venosa central; y un aumento en la frecuencia cardiaca y Pa CO₂, los cuales retornan a los niveles normales del animal entre 20 y 30 minutos posterior a la administración de este fármaco (Thurmon y col 1996). Esto se reafirma por diferentes trabajos entre los cuales encontramos a Olmsted y Page (1966) y Cox (1972), quienes señalan que la inconciencia obtenida fue inmediatamente seguida por una disminución del gasto cardiaco y la presión arterial, el cual fue compensado por un marcado aumento en la frecuencia cardiaca y reducción del volumen eyectado. Este efecto y su duración en el tiempo son claramente visibles en los tres tratamientos (Figura 1). El efecto del pentobarbital sódico sobre la frecuencia cardiaca, se explicaría debido a un bloqueo vagal causado por el efecto anestésico del barbitúrico (Hardman y col 2000), o gobernado por los reflejos presorreceptores arteriales más que por la acción vagolítica del pentobarbital (Booth y Mc Donald 1988).

Algunos autores como Reisine y Pasternak (1996) y Loeser y col (2003), atribuyen un efecto bradicárdico a ciertos opioides agonistas como morfina y fentanilo. Pese a que Vickers y col (1992), Stein (2001) y Otero (2004), señalan al tramadol como un opioide sintético con afinidad por los receptores μ , este efecto no debería homologarse a este fármaco; ya que tramadol no es un opioide propiamente tal debido a que posee un mecanismo de acción mixto donde el efecto opioide corresponde aproximadamente sólo al 30% del mecanismo de acción total (Raffa y col 1992, Collard y col 1993, Minto 1997, Natalini y Robinson 2000, Gaynor y Muir 2002, Miyoshi y Leckband 2003). Además, este efecto se describe sólo en algunos opioides y es significativo únicamente cuando se usan en conjunto con procedimientos que estimulan el nervio vago (Loeser y col 2003). Stein (2001), confirma que la bradicardia se relaciona sólo con algunos opioides y también señala que su presentación se debe a la utilización de dosis elevadas de estos fármacos. Por otra parte, existen algunos estudios

realizados con tramadol en perros, entre los cuales encontramos a Guedes y col (2002) y Mastrocinque y Fantoni (2003), en cuyos trabajos la frecuencia cardiaca no varió significativamente después de la administración de tramadol. La bradicardia ocasionada por ciertos opioides agonistas podría estar relacionada con la acción de estos fármacos sobre los receptores opioides localizados en el núcleo del fascículo solitario del tronco encefálico, lo que provoca la inhibición del tronco simpático del corazón (Zuccolilli 2002).

6.2. FRECUENCIA Y RITMO RESPIRATORIO

Los valores de frecuencia respiratoria obtenidos al comienzo del experimento variaron en un rango de $10,4 \pm 0,75$ a $13 \pm 1,32$ ciclos por minuto (Anexo 3), lo cual se encuentra dentro del rango normal descrito para la especie que es de 10 a 30 ciclos por minuto (Bistner y col 2002).

En los tres grupos la frecuencia respiratoria disminuyó en forma relativamente constante hasta 15 minutos después de la administración del tratamiento, llegando a valores que se encuentran por debajo del rango normal descrito anteriormente. Posterior a esto, los valores se mantuvieron relativamente estables (Figura 2). Esto concuerda con lo señalado por Sumano y Ocampo (1997), quienes afirman que la respiración se deprime posterior a la administración de pentobarbital sódico en dosis anestésicas, y a medida que el paciente se va recuperando del estado de anestesia general en el que se encuentra, ésta se va incrementando gradualmente. Esto lo reafirma Hardman y col (2000), al señalar que los barbitúricos deprimen tanto el impulso respiratorio como los mecanismos encargados del aspecto rítmico de la respiración. Con respecto a esto último, en este estudio el ritmo respiratorio no se vio afectado en ninguno de los animales, lo que podría atribuirse a la administración de tramadol, ya que Sumano y Ocampo (1997), señalan que la excitación que muestran algunos perros anestesiados con pentobarbital sódico disminuye al administrar analgésicos, narcóticos o fenotiazínicos.

Pese a que a partir del Tiempo 25 los valores en el grupo tratado con Tramadol 4 mg/kg siguieron disminuyendo en forma relativamente constante hasta el Tiempo 50 (Figura 2), esta menor frecuencia respiratoria debería atribuirse al barbitúrico y no a tramadol. Esto se asenta en tres razones: a) La respiración se deprime al anestésiar animales con pentobarbital sódico a causa del efecto depresor de éste a nivel del centro respiratorio (Thurmon y col 1996, Hardman y col 2000); b) Los valores iniciales en el grupo tratado con Tramadol 4 mg/kg fueron menores que en el grupo Control; y c) Lo que indican autores como Taylor y Houlton (1984), Raffa y col (1992), Vickers y col (1992), Duthie (1998), Stein (2001), Guedes y col (2002) y Otero (2004), quienes afirman que tramadol, en dosis terapéuticas, está desprovisto de efectos depresores respiratorios significativos debido a que es un débil agonista μ opioide y posee un mecanismo de acción mixto.

Vickers y col (1992), Stein (2001) y Otero (2004), señalan al tramadol como un opioide sintético con afinidad por los receptores μ , pero ambos enantiómeros del tramadol se fijan muy débilmente a los receptores opioides y la eficacia de este compuesto como analgésico se basa en mecanismos de acción múltiples, que van más allá de esta unión fármaco-receptor (Minto 1997, Natalini y Robinson 2000, Miyoshi y Leckband 2003); por estas razones, la depresión respiratoria producida por algunos opioides, en particular los fármacos μ -específicos, no debería homologarse a tramadol (Raffa y col 1992, Vickers y col 1992, Duthie 1998, Stein 2001, Guedes y col 2002, Otero 2004). La depresión respiratoria de los opioides es el efecto secundario más temido en la práctica clínica, debido a que puede poner en riesgo la vida del paciente (Stein 2001). Según Bailey y Stanley (1998), esta disminución en la función respiratoria sería dosis-dependiente. La depresión de las neuronas del centro respiratorio medular es una propiedad universal de los analgésicos opioides tradicionales que se cree debida a las respuestas de los receptores μ_2 , δ y κ , aunque la implicación de los receptores μ_1 ha sido otra vez sugerida recientemente (Stein 2001). Según Lascelles (2000) y Otero (2004), la depresión producida se encuentra mediada por una disminución en la sensibilidad de neuronas en la médula espinal al CO_2 y una lenta respuesta del centro respiratorio, la cual es dependiente de la potencia relativa del fármaco opioide utilizado. Debido a que la depresión respiratoria se caracteriza por varios signos detectables fisiológica y clínicamente, especialmente por disminución del volumen corriente y volumen minuto respiratorio, desplazamiento a la derecha de la respuesta al CO_2 , bradipnea, hipercapnia, hipoxia y saturación de oxígeno disminuida; otros métodos de evaluación de funcionalidad pulmonar (medición de presión parcial de dióxido de carbono arterial (Pa CO_2), presión parcial de oxígeno arterial (Pa O_2) y pH arterial) deberían complementar los utilizados en este estudio; ya que estos son insuficientes para determinar la presencia de este efecto adverso (Stein 2001).

6.3. PRESION ARTERIAL

Los valores iniciales obtenidos en los diferentes grupos se hallaron en un rango de $112,2 \pm 7,27 - 115,4 \pm 6,59$ mm/Hg para la presión arterial sistólica (Anexo 4), de $79,6 \pm 7,81 - 82,33 \pm 6,78$ mm/Hg para la presión arterial media (Anexo 5) y de $62,2 \pm 6,71 - 68 \pm 6,20$ mm/Hg para la presión arterial diastólica (Anexo 6). Estos valores se encuentran por debajo del rango normal descrito para la especie por Bistner y col (2002), quienes señalan rangos de 130 – 165 mm/Hg para la presión arterial sistólica, de 95 – 110 mm/Hg para la presión arterial media y de 80 – 90 mm/Hg para la presión arterial diastólica.

Estos valores iniciales de presión arterial por debajo de los rangos normales y su posterior disminución que se extiende hasta el Tiempo 0 en los diferentes grupos (Figuras 3,4,5), puede deberse a la administración de pentobarbital sódico; ya que autores como Olmsted y Page (1966), Cox (1972) y Thurmon y col (1996), señalan que en perros

anestesiados con pentobarbital sódico la inconciencia es inmediatamente seguida por una disminución de la presión arterial.

Durante el minuto posterior al Tiempo 0 los diferentes grupos presentaron un aumento en los valores de presión arterial, éste se observa en el grupo tratado con Tramadol 2 mg/kg y es mucho más evidente en el grupo tratado con Tramadol 4 mg/kg (Figuras 3,4,5). Ninguno de estos aumentos fue significativo ($p > 0,05$). Sin embargo, en el Tiempo 1 se presentaron diferencias significativas ($p < 0,05$) entre el grupo Control y el grupo tratado con Tramadol 4 mg/kg para los valores de presión arterial media (Anexo 5). El aumento de la presión arterial posterior a la administración de tramadol podría deberse al efecto α -2 adrenérgico que autores como Gaynor y Muir (2002), atribuyen a este fármaco. Un efecto α -2 adrenérgico también fue demostrado por Desmeules y col (1996), al inhibir el efecto antinociceptivo de tramadol después de la administración de yohimbina en el gato. Esta respuesta de elevación de presión arterial, observada en este estudio, fue de corta duración y podría explicarse por los efectos temporales que ejercen los agonistas α -2 adrenérgicos a nivel periférico. Hall y col (2001), confirman el efecto hipertensor inicial de los agonistas α -2 adrenérgicos; señalan que generalmente está asociado a la administración endovenosa y es de corta duración. Posteriormente la presión arterial disminuye entre 10 a 20% por debajo de los valores basales. Sumano y Ocampo (1997), señalan que periféricamente se detectan efectos α -1 y α -2 adrenérgicos; así que, se eleva la presión sanguínea inicialmente y luego cae, debido a una estimulación vagal y al efecto persistente tipo α -2 en el sistema nervioso central. Según Muir (2002 a), a nivel periférico se produce una marcada vasoconstricción, mediada por la estimulación inicial de receptores vasculares periféricos α -1 y α -2. Maze y Tranquilli (1991) y Otero (2004), indican que los agonistas α -2 estimulan receptores en el músculo liso arterial y venoso causando vasoconstricción periférica.

6.4. SATURACION DE OXIGENO

Los valores iniciales de saturación de oxígeno en los diferentes tratamientos fueron de $89,67 \pm 1,45$ % para el grupo Control; $83,8 \pm 6,06$ % para el grupo tratado con Tramadol 2 mg/kg y de $87,2 \pm 1,96$ % para el grupo tratado con Tramadol 4 mg/kg (Anexo 7). Estos se encuentran por debajo de lo normal descrito para la especie, que según Bistner y col (2002), sería >95 %.

Durante todo el experimento estos valores se mantuvieron bajos (Figura 6), debido probablemente al efecto depresor que ejerce el pentobarbital sódico sobre el centro respiratorio. Este efecto fue descrito por Hardman y col (2000), Thurmon y col (1996) y Sumano y Ocampo (1997).

Otra razón que explicaría estos valores por debajo de lo normal descrito para la especie, sería la denominada “interferencia óptica”, una de las limitaciones inherentes a la oximetría de pulso. Para llegar a la saturación de oxígeno, la concentración relativa de hemoglobina reducida y oxigenada debe ser conocida. Esto se logra midiendo la intensidad de la longitud de onda de luz recibida por un fotodiodo detector al lado contrario del LEDs (light emitting diodes); de esta forma, la absorbencia relativa de la hemoglobina reducida y oxigenada, que son los mejores absorbentes en la sangre arterial, puede ser aislada (Sinex 1999). Barker y col (1989) y Sinex (1999), señalan que muchas sustancias en la sangre, tanto exógenas como endógenas, pueden interferir ópticamente con la oximetría de pulso. Esta interferencia, generalmente toma la forma de falsos absorbentes, componentes que absorberían la luz tanto de las longitudes de onda rojas como cercanas al infrarrojo usadas por el oxímetro. Los más importantes falsos absorbentes en la circulación son carboxihemoglobina (COHb) y metahemoglobina (MetHb). Usando las longitudes de onda comúnmente empleadas para determinar la absorbencia relativa de la hemoglobina reducida y oxigenada, el oxímetro de pulso es incapaz de distinguir la COHb y la MetHb. Los niveles de MetHb pueden ser mayores de manera congénita o como resultado de la exposición a numerosos agentes; los más notables son los anestésicos, sulfas y nitritos. La MetHb se parece mucho a la hemoglobina reducida; como resultado, la MetHb contribuirá en gran parte a la absorción percibida por ambas clases de hemoglobina, y aumentará el numerador y en mayor intensidad el denominador de la relación de absorbencia relativa calculada por el oxímetro. En resumen, estos autores señalan que la concentración de MetHb en niveles supranormales puede tener efectos significativos en la lectura del oxímetro de pulso. Tremper y Barker (1989), coinciden con lo señalado, al afirmar que la saturación de oxígeno disminuye con los aumentos de MetHb.

6.5. TEMPERATURA

Los valores de temperatura obtenidos al comienzo del experimento en los diferentes tratamientos variaron en un rango de $37,64 \pm 0,27$ a $38,38 \pm 0,17$ °C (Anexo 8), estos se encuentran dentro del rango normal descrito para la especie, el que va de 37,5 a 39,2 °C (Bistner y col 2002).

Estos valores manifestaron una disminución progresiva hasta el final del estudio. Los valores de todos los grupos se mantuvieron estables durante todo el experimento y no se observaron diferencias significativas ($p > 0,05$) entre tratamientos (Figura 7, Anexo 8).

La disminución de la temperatura podría deberse a que los receptores sensibles a ésta, localizados en el sistema nervioso central, se encontrarían deprimidos debido a la acción del pentobarbital sódico. De esta forma, la información de las neuronas sensibles al calor centrales se integraría de mala manera en el hipotálamo, donde según Cunningham (1999) y Kardong (1999), se encontraría el centro principal para el control de la temperatura. Por otra parte, el

hipotálamo podría estar deprimido directamente por la acción del barbitúrico, por lo cual el mecanismo homeostático relacionado con la temperatura se vería alterado. Todo lo anterior se desprende de autores como Hardman y col (1996), Thurmon y col (1996) y Sumano y Ocampo (1997), quienes manifiestan que este barbitúrico ejerce un vasto efecto depresor sobre el sistema nervioso central. Esto se reafirma por autores como Sumano y Ocampo (1997) y Paddleford (1999), quienes señalan que los barbitúricos deprimen la corteza cerebral, el tálamo y las áreas motoras y sensoriales del cerebro, induciendo la anestesia.

6.6. EFECTOS ADVERSOS

No se observaron efectos adversos posterior a la administración endovenosa de tramadol en ninguno de los perros en estudio; esto coincide con autores como Raffa y col (1992), Duthie (1998), Guedes y col (2002) y Mastrocinque y Fantoni (2003), quienes afirman que tramadol no produce efectos de relevancia clínica a nivel respiratorio ni digestivo debido a que es un débil agonista μ opioide y posee un mecanismo de acción mixto.

Otros autores, como Gaynor y Muir (2002) y Otero (2004), señalan que podrían existir alteraciones como náuseas, vómitos, estreñimiento o diarrea posterior a la administración de tramadol; pero la presentación de estos efectos adversos se debería a una dosificación por sobre los márgenes terapéuticos o a la realización de tratamientos demasiado prolongados.

6.7. CONCLUSIONES

De los resultados obtenidos en el presente estudio, se puede concluir que tramadol administrado por vía endovenosa en dosis de 2 mg/kg y 4 mg/kg en perros anestesiados con pentobarbital sódico:

- Altera levemente variables como: frecuencia y ritmo cardiaco, frecuencia y ritmo respiratorio, saturación de oxígeno y temperatura. Sin embargo, en dosis de 4 mg/kg, produce un aumento significativo ($p < 0,05$) en la presión arterial media.
- No produce efectos adversos a nivel respiratorio ni digestivo posterior a su administración.

7. BIBLIOGRAFIA

Amin J, Weiss D. 1993. GABA_A receptor needs two homologous domains of the β -subunit for activation by GABA but not by pentobarbital. *Nature* 366, 565-569.

Aronson MD. 1997. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, traditional opioids, and tramadol: contrasting therapies for the treatment of chronic pain. *Clin Ther* 19, 420-432.

Bailey PL, Stanley TH. 1998. Anestésicos opiáceos intravenosos. En: Miller RD (ed). *Anestesia*. Hartcourt Brace, Madrid, España.

Bamigbade TA, Davidson C, Langford RM, Stamford JA. 1997. Actions of tramadol, its enantiomers and principal metabolite, O-desmethyltramadol, on serotonin (5-HT) efflux and uptake in the rat dorsal raphe nucleus. *Br J Anaesth* 79, 352-356.

Barker SJ, Tremper KK, Hyatt J. 1989. Effects of methemoglobinemia on pulse oximetry and mixed venous oximetry. *Anesthesiology* 70, 112-117.

Belmar AC. 2004. Tramadol y butorfanol asociados a acepromacina como método de analgesia preventiva en perras sometidas a ovariectomía. *Memoria de titulación*. Escuela de Medicina Veterinaria. Universidad Austral de Chile.

Belmonte C, Cerveró F. 1996. Neurobiology of nociceptors. Oxford University Press, Oxford, England.

Bistner SI, Ford RB, Raffe MR. 2002. Manual de terapéutica y procedimientos de urgencia en pequeñas especies. 7ª ed., McGraw-Hill Interamericana, Ciudad de México, México.

Booth N, McDonald L. 1988. Veterinary pharmacology and therapeutics. Iowa State University Press, Iowa, USA.

Brown A. 1989. Somatic sensation: Peripheral aspects. En: *Textbook of physiology: Excitable cells and neurophysiology*. WD Saunders, Philadelphia, USA.

Carroll GL. 1996. How to manage perioperative pain. *Vet Med* 91, 353-357.

Carroll GL. 1999. Analgesics and pain. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 29, 701-717.

Collart L, Luthy C, Dayer P. 1993. Partial inhibition of tramadol antinociceptive effect by naloxone in man (abstract). *Br J Clin Pharmacol* 35, 73.

Cox RH. 1972. Influence of pentobarbital anesthesia on cardiovascular function in trained dogs. *Am J Physiol* 223, 651-659.

Cunningham JG. 1999. Fisiología Veterinaria. 2ª ed., McGraw-Hill Interamericana, Ciudad de México, México.

Desmeules JA, Piguet V, Collart L. 1996. Contribution of monoaminergic modulation to the analgesic effect of tramadol. *Br J Clin Pharmacol* 41, 7-12.

Dray A. 1997. Kinins and their receptors in hiperalgesia. *Can F Pharmacol* 75, 704-712.

Driessen B, Reimann W. 1992. Interaction of the central analgesic, tramadol, with the uptake and release of 5-hydroxytryptamine in the rat brain in vitro. *Br J Pharm* 105, 147-151.

Driessen B, Reimann W, Giertz H. 1993. Effects of the central analgesic tramadol on the uptake and release of noradrenaline and dopamine in vitro. *Br J Pharm* 108, 806-811.

Duthie DJR. 1998. Remifentanil and tramadol. *Br J Anaesth* 81, 51-57.

Ffrench-Mullen J, Barker J, Rogawski M. 1993. Calcium current block by (-)-pentobarbital, phenobarbital, and CHEB but not (+)-pentobarbital in acutely isolated hippocampal CA1 neurons: comparison with effects on GABA-activated Cl current. *J Neurosci* 13, 3211-3221.

Fields H. 1987. The peripheral pain sensory system. En: *Pain*. McGraw-Hill, New York, USA.

Flores E, Cattaneo G. 2001. Técnicas anestésicas inyectables de uso actual. Anestésicos inyectables. *Monografías Med Vet* 21, 40-54.

Florez J. 1992. Fármacos analgésicos opiáceos. En: Florez J (ed). *Farmacología humana*. 2ª ed., Masson-Salvat, Barcelona, España.

Freire E. 2001. Nuestra ineludible responsabilidad frente al síndrome dolor. *Mevepa* 15, 21-27.

Frenkel C, Duch D, Urban B. 1990. Molecular actions of pentobarbital isomers on sodium channels from humans brain cortex. *Anesthesiology* 72, 640-649.

Garrido MJ, Sayar O, Segura C, Rapado J, Dios-Vieitez MC, Renedo MJ, Troconiz IF. 2003. Pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling of the antinociceptive effects of (+)-tramadol in the rat: role of cytochrome P450 2D activity. *J Pharmacol Exp Ther* 305, 710-718.

Gaynor JS. 1999. Is postoperative pain management important in dogs and cats?. *Vet Med* 3, 254-257.

Gaynor JS, Muir WW. 2002. Handbook of veterinary pain management. Mosby, Philadelphia, USA.

Grisneaux E, Pibarot P, Dupuis J. 1999. Comparison of ketoprofen and carprofen administered prior to orthopedic surgery for control of postoperative pain in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 215, 1105-1110.

Guedes AG, Natalini C, Alves S. 2002. The use of epidural tramadol in dogs submitted to cranial cruciate ligament replacement. *Cienc Rural* 32, 345-346.

Hall LW, Clarke KW. 1983. Veterinary anesthesia. 8th ed., Bailliere Tindall, East Sussex, England.

Hall LW, Clarke KW, Trim CM. 2001. Veterinary anesthesia. 10th ed., WB Saunders, London, England.

Halfpenny DM, Callado LF, Hopwood SE, Bamigbade TA, Langford RM, Stamford JA. 1999. Effects of tramadol stereoisomers on norepinephrine efflux and uptake in the rat locus coeruleus measured by real time voltammetry. *Br J Anaesth* 83, 909-915.

Hardman J, Limbird L, Molinoff P, Ruddon R, Goodman A. 2000. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 10^a ed., McGraw-Hill Interamericana, Ciudad de México, México.

Hellebrekers L. 2000. Animal Pain. Van Der Wees, Utrecht, Netherlands.

Hennies HH, Friderichs E, Schneider J. 1988. Receptor binding, analgesic and antitussive potency of tramadol and other selected opioids. *Arzneimittelforschung* 38, 877-880.

Kardong KV. 1999. Vertebrados. Anatomía comparada, función, evolución. 2^a ed., McGraw-Hill Interamericana, Madrid, España.

Kayser V, Besson JM, Guilbaud G. 1992. Evidence for a noradrenergic component in the antinociceptive effect of the analgesic agent tramadol in an animal model of clinical pain, the arthritic rat. *Eur J Pharmacol* 224, 83-88.

Kukanich B, Papich MG. 2004. Pharmacokinetics of tramadol and the metabolite O-desmethyltramadol in dogs. *J Vet Pharmacol Ther* 27, 239-246.

Kyles AE, Papich M, Hardie EM. 1996. Disposition of transdermally administered fentanyl in dogs. *Am J Vet Res* 57, 715-719.

Lasagna L. 1986. The Management of Pain. *Drugs* 32, 1-7.

- Lascelles BDX. 1999. Perioperative analgesia-opioids and NSAIDs. *Waltham Focus* 9, 2-10.
- Lascelles BDX. 2000. Clinical pharmacology of analgesic agents. En: Hellebrekers L (ed). *Animal Pain*. Van Der Wees. Utrecht. Netherlands.
- Lascelles BDX, Waterman AE. 1997. Analgesia in cats. *In Prac* 19, 203-213.
- Lehmann K. 1994. Tramadol for the management of acute pain. *Drugs* 1, 19-32.
- Liao S, Hill J, Nayak R. 1992. Pharmacokinetics of tramadol following single and multiple oral doses in man. *Pharm Res* 9, 308-316.
- Lintz W, Erlacin S, Frankus E. 1981. Biotransformation of tramadol in man and animals. *Arzneimitt Forsch Drug Res* 31, 1932-1943.
- Lintz W, Barth H, Osterloh G. 1986. Bioavailability of enteral tramadol formulations. First communication: Capsules. *Arzneimitt Forsch Drug Res* 36, 1278-1283.
- Loeser JD, Butler SH, Chapman CR, Turk DC. 2003. *Bonica: Terapéutica del dolor*. McGraw-Hill Interamericana, Ciudad de México, México.
- Maciewicz R, Martin J. 1987. Pain. En: *Principles of internal medicine*. 11th ed., McGraw-Hill, New York, USA.
- Mastrocinque S, Fantoni DT. 2003. A comparison of preoperative tramadol and morphine for the control of early postoperative pain in canine ovariohysterectomy. *Vet Anaesth Analg* 30, 220-228.
- Maze M, Tranquilli W. 1991. Alpha-2 adrenoceptor agonists: Defining the role in clinical anesthesia. *Anesthesiology* 74, 581-605.
- Minto C. 1997. Power I: New opioid analgesics: An update. *Int Anesthesiol Clin* 35, 49-65.
- Miranda H., Pinardi G. 1998. Antinociception, tolerance, and physical dependence comparison between morphine and tramadol. *Pharmacol Biochem Behav* 61, 357-360.
- Miyoshi HR, Leckband SG. 2003. Analgésicos sistémicos opioides. En: Loeser J (ed). *Bonica: Terapéutica del dolor*. McGraw-Hill Interamericana, Ciudad de México, México.
- Morton DB, Griffiths PHM. 1985. Guidelines on the recognition of pain, distress and discomfort in experimental animals and an hypothesis for assessment. *Vet Rec* 116, 431-436.
- Moulin DE. 2001. Systemic drug treatment for chronic musculoskeletal pain. *Clin J Pain* 17, 86-93.

Muir WW. 2002 a. Drugs used to treat pain. En: Gaynor JS, Muir WW (eds). *Handbook of veterinary pain management*. Mosby, Philadelphia, USA.

Muir WW. 2002 b. Pain and stress. En: Gaynor JS, Muir WW (eds). *Handbook of veterinary pain management*. Mosby, Philadelphia, USA.

Muir WW, Hubell JA, Gabel AA. 1991. Overview of equine chemical restraint. En: Muir WW (ed). *Equine anesthesia. Monitoring and emergency therapy*. Mosby, New York, USA.

Muir WW, Hubell JA, Skarda RT, Bednarski RM. 2001. Manual de Anestesia Veterinaria. 2ª ed., Mosby, Madrid, España.

Natalini C, Robinson E. 2000. Evaluation of analgesic effects of epidurally administered morphine, alfentanil, butorphanol, tramadol, and U50488H in horses. *Am J Vet Res* 61, 1579-1586.

Oliva P, Aurilio C, Massimo F, Grella A, Maione S, Grella E, Scafuro M, Rossi F, Berrino L. 2002. The antinociceptive effect of tramadol in the formalin test is mediated by the serotonergic component. *Eur J Pharmacol* 445, 179-185.

Olmsted F, Page IH. 1966. Hemodynamic changes in dogs caused by sodium pentobarbital anesthesia. *Am J Physiol* 210, 817-820.

OMS, Organización Mundial de la Salud. 1993. Comité de expertos de la OMS en farmacodependencia. Ginebra (Informe Técnico 836).

OMS, Organización Mundial de la Salud. 1996. Alivio del dolor en el cáncer. 2ª ed., OMS, Ginebra, Suiza.

Otero PE. 2004. Dolor. Evaluación y tratamiento en pequeños animales. Inter-Médica, Buenos Aires, Argentina.

Paddleford RR. 1999. Manual of small animal anesthesia. 2nd ed., WD Saunders, Philadelphia, USA.

Pandita RK, Pehrson R, Christoph T, Friderichs E, Andersson KE. 2003. Actions of tramadol on micturition in awake, freely moving rats. *Br J Pharm* 139, 741-748.

Pert A. 1981. Neuropharmacology of analgesics (abstract). *Surg Pract News* 10, 10.

Preston KL, Jasniski DR, Testa M. 1991. Abuse potential and pharmacological comparison of tramadol and morphine. *Drug Alcohol Depend* 27, 7-17.

Raffa R, Friderichs E, Schneider J. 1992. Opioid and nonopioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol, an atypical opioids analgesic. *J Pharmacol Exp Ther* 260, 275-285.

Reisine T, Pasternak G. 1996. Opioids analgesic and antagonists. En: Hardman J (ed). *The pharmacological bases of the therapeutics*. 9th ed., McGraw-Hill, New York, USA.

Riviere JE, Papich MG. 2001. Potential and problems of developing transdermal patches for veterinary applications. *Adv Drug Deliv Rev* 50, 175-203.

Rushton AR, Sneyd JR. 1997. Opioid analgesics. *Br J Hosp Med* 57, 105-106.

Sackman B. 1991. Pain: Its perception and alleviation in dogs and cats. Part I. The physiology of pain. *Animal Health* 13, 71-76.

Scott LJ, Perry CM. 2000. Tramadol: a review of its use in perioperative pain. *Drugs* 60, 139-176.

Sevcik J., Nieber K., Driessen B., Illes, P. 1993. Effects of the central analgesic tramadol and its main metabolite, O-desmethyltramadol, on rat locus coeruleus neurones. *Br J Pharm* 110, 169-176.

Sindrup S, Anderson G, Madsen C. 1999. Tramadol relieves pain and allodynia in pilyneuropathy: A randomized, double-blind, controlled trial. *Pain* 83, 85-90.

Sinex JE. 1999. Pulse Oximetry: Principles and Limitations. *Am J Emerg Med*. 17, 59-67.

Smith H. 2002. Drugs for pain. Hanley & Belfus, Philadelphia, USA.

Smith HS, Barton AE. 2000. Pharmaceutical update: Tizanidine in the management of spasticity and musculoskeletal complaints in the palliative care population. *Am J Hosp Palliat Care* 17, 50-58.

Stein C. 2001. Opioides en el control del dolor. Masson, Barcelona, España.

Stone D, Difazio C. 1988. Anesthetic action of opiates. *Anesth Analg* 67, 663-670.

Sumano HS, Ocampo L. 1997. Farmacología Veterinaria. 2^a ed., McGraw-Hill Interamericana, Ciudad de México, México.

Taylor PM, Houlton JEF. 1984. Postoperative analgesia in the dog: a comparison of morphine, buprenorphine and pentazocine. *J Small Anim Pract* 25, 437-451.

Thurmon JC, Tranquilli WJ, Benson GJ. 1996. Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia. 3rd ed., Williams & Wilkins, Baltimore, USA.

Tremper KK, Barker SJ. 1989. Pulse oximetry. *Anesthesiology* 70, 98-108.

Tresguerres JF, Aguilar E, Cachofeiro MV, Cardinali D, Gil P, Lahera V, Martinez JA, Mora F, Rodriguez R, Romano M, Tamargo J, Zarco P. 2000. Fisiología Humana. 2^a ed., McGraw-Hill Interamericana, Madrid, España.

Valle M, Garrido MJ, Pavon JM, Calvo R, Troconiz IF. 2000. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of the antinociceptive effects of main active metabolites of tramadol, (+)-O-desmethyltramadol and (-)-O-desmethyltramadol, in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 293, 646-653.

Vickers M, O'Flaherty D, Szekely S. 1992. Tramadol: Pain relief by an opioid without depression of respiration. *Anesthesia* 47, 291-302.

Waterman-Pearson A. 2003. Curso de anestesia y manejo del dolor en pequeños animales. Ed., Hedio Bustamante. Instituto de Ciencias Clínicas Veterinarias. Universidad Austral de Chile, Valdivia, Chile.

Willis W, Coggeshall R. 1978. The sensory channels. En: *Sensory mechanism of the espinal cord*. Plenum press, New York, USA.

Zuccolini G. Bases fisiológicas de la neurotransmisión. En: Botana L, Landoni F, Martín-Jimenez T (eds). *Farmacología y Terapéutica Veterinaria*. McGraw-Hill Interamericana, Madrid, España.

8. ANEXOS

Anexo 1. Planilla de registro anestésico.

N°: _____

Universidad Austral de Chile Instituto de Ciencias Clínicas		Registro Anestésico	
Fecha: _____		Cirujano: _____	
		Anestésista: _____	
Procedimiento		Comportamiento pre-anestésico	
1		Alerta	Decubito
2		Exitado	Vicioso
3		Deprimido	Otros
Valores pre-anestésicos			
F.C:	M. mucosas:	A.S.A	
F.R:	R. capilar:		
T°:	Pulso:	1 2 3 4 5	
Comentarios: _____			
Manejo Pre-anestésico		Vías	
Limpeza:	Cateter e.v.	Localización:	
Lavado de boca:	Cateter. i.a.	Localización:	

Pre-anestesia							Inducción						
N°	Fármaco	Dosis	Ruta	Hora	Efecto	Tiempo	N°	Fármaco	Dosis	Ruta	Hora	Derribo	Tiempo
1					(+)		1					(+)	
2					(++)		2					(++)	
3					(+++)		3					(+++)	
Comentarios: _____							Comentarios: _____						

	Tiempo																Mantención	
	oo	15	30	45	00	15	30	45	00	15	30	45	00	15	30	45		00
Ha Halotano	6																	6
Iso Isoflurano	5.5																	5.5
Tio Tiopental	5.0																	5.0
Ket Ketamina	4.5																	4.5
Pro Propofol	4.0																	4.0
	3.5																	3.5
	3.0																	3.0
	2.5																	2.5
	2.0																	2.0
	1.5																	1.5
	1.0																	1.0
	0.5																	0.5
	0.0																	0.0
O2 (L/min)																		

	Códigos																Comentarios	
	oo	15	30	45	00	15	30	45	00	15	30	45	00	15	30	45		00
A Anestesia	150																	150
C Cirugía	140																	140
P Preparación	130																	130
R Recuperación	120																	120
X Rayos X	110																	110
	100																	100
	90																	90
Símbolos																		
? Pulso	80																	80
? Fre. respiratoria	70																	70
? p° sistólica	60																	60
- Promedio	50																	50
? p° diastólica	40																	40
? Temperatura	30																	30
x Saturación O ₂	20																	20
	10																	10
	0																	0
Ventilador Mec.																		
Fluidos:																		Total:

Registro Anestésico

Anexo 2. Media aritmética (\pm e.e.) de los valores de frecuencia cardiaca (latidos/minuto) obtenidos durante el experimento en perros sometidos a diferentes tratamientos y anestesiados con pentobarbital sódico (n=6)

Tiempo (min.)	Tratamientos		
	Control	Tramadol 2 mg/kg	Tramadol 4 mg/kg
-15	145,83 \pm 6,70 *a	133,00 \pm 8,21 *b	144,20 \pm 8,29 a
-10	140,50 \pm 7,01	119,80 \pm 10,53	138,40 \pm 10,40
-5	128,67 \pm 7,78	114,00 \pm 10,12	140,20 \pm 27,77
0	122,00 \pm 8,00	113,00 \pm 10,62	132,00 \pm 12,19
1	119,00 \pm 8,74	108,60 \pm 11,49	122,20 \pm 14,09
5	110,00 \pm 11,40	104,40 \pm 10,38	106,60 \pm 16,28
10	105,50 \pm 10,71	106,20 \pm 11,24	102,40 \pm 15,15
15	101,00 \pm 9,06 *	103,40 \pm 10,07	100,00 \pm 13,58
20	96,17 \pm 8,97 *	105,00 \pm 9,63	95,00 \pm 13,15
25	94,50 \pm 9,14 *	100,20 \pm 11,79	91,60 \pm 13,50 *
30	91,33 \pm 9,37 *	97,80 \pm 12,59	89,00 \pm 12,74 *
35	91,67 \pm 9,59 *	98,20 \pm 12,50	85,60 \pm 13,44 *
40	87,33 \pm 8,67 *	95,20 \pm 11,27 *	85,00 \pm 12,95 *
45	85,83 \pm 9,87 *	97,00 \pm 10,47 *	83,40 \pm 12,96 *
50	89,00 \pm 9,83 *	94,20 \pm 10,34 *	81,80 \pm 12,63 *
55	84,83 \pm 9,51 *	93,80 \pm 10,20 *	84,00 \pm 12,92 *
60	84,17 \pm 8,50 *	92,00 \pm 10,01 *	83,80 \pm 12,31 *

* Diferencia significativa ($p < 0,05$) con valor al momento de administrar el tratamiento (Tiempo 0).

Letras diferentes en sentido horizontal indican diferencias significativas ($p < 0,05$) entre los grupos.

Anexo 3. Media aritmética (\pm e.e.) de los valores de frecuencia respiratoria (ciclos/minuto) obtenidos durante el experimento en perros sometidos a diferentes tratamientos y anestesiados con pentobarbital sódico (n=6)

Tiempo (min.)	Tratamientos		
	Control	Tramadol 2 mg/kg	Tramadol 4 mg/kg
-15	13,00 \pm 1,32	10,40 \pm 0,75	11,40 \pm 2,68
-10	11,67 \pm 1,09	9,60 \pm 1,03	10,40 \pm 2,58
-5	10,50 \pm 0,92	8,80 \pm 1,02	9,40 \pm 2,32
0	9,50 \pm 1,12	8,00 \pm 0,95	8,40 \pm 1,91
1	9,00 \pm 1,21	7,20 \pm 1,07	7,60 \pm 1,57
5	8,67 \pm 1,31	6,80 \pm 0,73	7,00 \pm 1,41
10	8,17 \pm 1,38	6,80 \pm 1,02	7,20 \pm 0,97
15	8,00 \pm 1,37	6,80 \pm 1,02	6,60 \pm 0,81
20	7,83 \pm 1,38	7,00 \pm 0,89	7,20 \pm 1,24
25	7,67 \pm 1,56	6,80 \pm 1,02	6,60 \pm 1,12
30	8,33 \pm 2,01	6,80 \pm 1,02	6,40 \pm 0,93
35	8,50 \pm 2,36 a	6,80 \pm 0,73	6,20 \pm 0,97 b
40	8,33 \pm 2,01 a	6,60 \pm 0,87	5,80 \pm 0,86 b
45	8,67 \pm 2,33 a	6,60 \pm 0,87 b	5,60 \pm 0,93 b
50	8,17 \pm 1,85	6,40 \pm 0,75	5,40 \pm 0,75
55	8,00 \pm 1,69 a	6,40 \pm 0,75 b	5,40 \pm 0,75 b
60	8,67 \pm 2,33	6,20 \pm 0,66	5,40 \pm 0,75

* Diferencia significativa ($p < 0,05$) con valor al momento de administrar el tratamiento (Tiempo 0).

Letras diferentes en sentido horizontal indican diferencias significativas ($p < 0,05$) entre los grupos.

Anexo 4. Media aritmética (\pm e.e.) de los valores de presión arterial sistólica (mm/Hg) obtenidos durante el experimento en perros sometidos a diferentes tratamientos y anestesiados con pentobarbital sódico (n=6)

Tiempo (min.)	Tratamientos		
	Control	Tramadol 2 mg/kg	Tramadol 4 mg/kg
-15	114,67 \pm 6,43 *	115,40 \pm 6,59	112,20 \pm 7,27
-10	109,00 \pm 6,26	111,40 \pm 6,93	113,60 \pm 7,41
-5	101,83 \pm 4,72	112,80 \pm 8,05	106,20 \pm 5,05
0	97,67 \pm 3,48 a	105,60 \pm 6,57 b	103,20 \pm 3,63 c
1	98,67 \pm 4,36 a	108,40 \pm 8,42	113,60 \pm 4,91 b
5	97,17 \pm 3,70 a	104,20 \pm 7,96	109,00 \pm 4,62 b
10	97,83 \pm 3,78	104,60 \pm 8,10	105,40 \pm 6,01
15	100,00 \pm 4,72	103,40 \pm 6,39	100,40 \pm 5,22
20	101,67 \pm 4,90	107,00 \pm 8,96	99,40 \pm 7,02
25	102,33 \pm 5,11	105,80 \pm 7,96	97,20 \pm 5,83
30	102,50 \pm 5,09	106,00 \pm 7,28	96,20 \pm 5,74
35	102,67 \pm 5,98	108,40 \pm 6,77 a	99,00 \pm 6,23 b
40	103,83 \pm 4,71	103,20 \pm 5,23	98,40 \pm 4,85
45	105,00 \pm 5,32	110,40 \pm 6,66	102,00 \pm 4,22
50	107,33 \pm 4,37	107,20 \pm 6,65	104,00 \pm 5,54
55	105,33 \pm 3,75	109,20 \pm 8,96	103,80 \pm 4,49
60	107,67 \pm 4,36	107,40 \pm 5,67	103,60 \pm 4,39

* Diferencia significativa ($p < 0,05$) con valor al momento de administrar el tratamiento (Tiempo 0).

Letras diferentes en sentido horizontal indican diferencias significativas ($p < 0,05$) entre los grupos.

Anexo 5. Media aritmética (\pm e.e.) de los valores de presión arterial media (mm/Hg) obtenidos durante el experimento en perros sometidos a diferentes tratamientos y anestesiados con pentobarbital sódico (n=6)

Tiempo (min.)	Tratamientos		
	Control	Tramadol 2 mg/kg	Tramadol 4 mg/kg
-15	82,33 \pm 6,78	82,00 \pm 6,36	79,60 \pm 7,81
-10	76,33 \pm 5,62	80,80 \pm 7,04	78,20 \pm 6,38
-5	70,50 \pm 5,24	79,60 \pm 6,59	74,40 \pm 5,45
0	67,17 \pm 5,78	73,20 \pm 6,25	72,20 \pm 6,46
1	67,83 \pm 5,69 a	77,20 \pm 8,73	86,80 \pm 5,91 b
5	66,67 \pm 4,62	71,80 \pm 7,11	76,60 \pm 4,27
10	65,83 \pm 4,75	75,00 \pm 7,37	73,80 \pm 6,83
15	67,83 \pm 4,14	73,80 \pm 8,32	67,40 \pm 4,46
20	70,50 \pm 4,10	76,00 \pm 9,35	67,20 \pm 5,42
25	72,67 \pm 5,74	77,60 \pm 8,55	70,40 \pm 4,80
30	73,83 \pm 5,52	75,20 \pm 7,88	69,20 \pm 4,25
35	75,83 \pm 5,96	75,40 \pm 6,79	70,00 \pm 6,07
40	78,33 \pm 4,64	74,80 \pm 6,68	71,20 \pm 4,63
45	74,83 \pm 5,62	77,20 \pm 6,64 a	70,40 \pm 4,73 b
50	81,83 \pm 3,66	77,60 \pm 7,08	73,40 \pm 7,03
55	81,33 \pm 3,39	80,40 \pm 9,56	80,80 \pm 2,22
60	78,83 \pm 4,45	78,40 \pm 5,87	71,80 \pm 4,08

* Diferencia significativa ($p < 0,05$) con valor al momento de administrar el tratamiento (Tiempo 0).

Letras diferentes en sentido horizontal indican diferencias significativas ($p < 0,05$) entre los grupos.

Anexo 6. Media aritmética (\pm e.e.) de los valores de presión arterial diastólica (mm/Hg) obtenidos durante el experimento en perros sometidos a diferentes tratamientos y anestesiados con pentobarbital sódico (n=6)

Tiempo (min.)	Tratamientos		
	Control	Tramadol 2 mg/kg	Tramadol 4 mg/kg
-15	65,33 \pm 6,40	68,00 \pm 6,20	62,20 \pm 6,71
-10	58,50 \pm 5,14	63,60 \pm 7,47	59,80 \pm 5,68
-5	53,83 \pm 5,22	61,60 \pm 7,69	56,40 \pm 5,07
0	51,33 \pm 5,01	57,00 \pm 6,63	53,00 \pm 6,29
1	52,67 \pm 5,08	62,80 \pm 9,47	62,60 \pm 6,52
5	52,50 \pm 5,47	60,00 \pm 9,23	62,00 \pm 4,85
10	54,00 \pm 5,63	55,40 \pm 5,81	63,80 \pm 7,87
15	55,00 \pm 5,14	59,00 \pm 8,91	57,60 \pm 4,19
20	56,33 \pm 5,48	58,40 \pm 9,19	56,00 \pm 6,76
25	58,67 \pm 5,90	64,00 \pm 10,02	54,40 \pm 6,63
30	58,00 \pm 7,10	63,40 \pm 9,57	58,00 \pm 4,63
35	62,67 \pm 5,77	61,40 \pm 9,46	57,00 \pm 7,18
40	60,17 \pm 6,89	63,00 \pm 8,23	57,80 \pm 5,47
45	63,17 \pm 6,66	59,40 \pm 6,43	59,60 \pm 4,76
50	68,00 \pm 4,07 *	62,20 \pm 7,07	60,60 \pm 6,59
55	66,83 \pm 4,29 *	61,40 \pm 9,67	69,40 \pm 3,08
60	68,33 \pm 4,17 *	66,20 \pm 7,36	61,40 \pm 4,40

* Diferencia significativa ($p < 0,05$) con valor al momento de administrar el tratamiento (Tiempo 0).

Letras diferentes en sentido horizontal indican diferencias significativas ($p < 0,05$) entre los grupos.

Anexo 7. Media aritmética (\pm e.e.) de los valores de saturación de oxígeno (%) obtenidos durante el experimento en perros sometidos a diferentes tratamientos y anestesiados con pentobarbital sódico (n=6)

Tiempo (min.)	Tratamientos		
	Control	Tramadol 2 mg/kg	Tramadol 4 mg/kg
-15	89,67 \pm 1,45	83,80 \pm 6,06	87,20 \pm 1,96
-10	85,17 \pm 1,54	85,20 \pm 4,40	83,60 \pm 3,96
-5	85,00 \pm 2,38	83,60 \pm 5,48	81,40 \pm 4,40
0	86,17 \pm 2,18	81,60 \pm 6,95	81,60 \pm 4,75
1	85,83 \pm 2,63	78,40 \pm 7,20	83,20 \pm 5,44
5	87,50 \pm 2,34	80,80 \pm 8,78	83,20 \pm 5,37
10	87,50 \pm 2,14 a	83,20 \pm 7,34 b	84,40 \pm 5,18
15	87,33 \pm 2,26	80,40 \pm 8,66	81,00 \pm 5,24
20	88,67 \pm 1,91	82,20 \pm 7,91	83,60 \pm 6,28
25	88,67 \pm 1,80	84,80 \pm 7,24	85,80 \pm 5,86
30	89,00 \pm 2,11	81,20 \pm 9,62	86,80 \pm 4,68
35	89,67 \pm 1,89	88,20 \pm 7,36	87,20 \pm 4,99
40	90,67 \pm 1,96	87,20 \pm 6,63	89,40 \pm 3,88
45	91,33 \pm 2,43 *	89,40 \pm 5,39	89,80 \pm 3,43
50	92,00 \pm 2,27 *	89,00 \pm 5,35	90,60 \pm 3,11 *
55	92,67 \pm 1,33 *	91,20 \pm 4,32	89,60 \pm 3,59
60	92,83 \pm 1,52 *	90,00 \pm 3,49	90,80 \pm 3,51 *

* Diferencia significativa ($p < 0,05$) con valor al momento de administrar el tratamiento (Tiempo 0).

Letras diferentes en sentido horizontal indican diferencias significativas ($p < 0,05$) entre los grupos.

Anexo 8. Media aritmética (\pm e.e.) de los valores de temperatura ($^{\circ}$ C) obtenidos durante el experimento en perros sometidos a diferentes tratamientos y anestesiados con pentobarbital sódico (n=6)

Tiempo (min.)	Tratamientos		
	Control	Tramadol 2 mg/kg	Tramadol 4 mg/kg
-15	38,13 \pm 0,22	38,38 \pm 0,17	37,64 \pm 0,27
-10	37,90 \pm 0,28	38,08 \pm 0,21	37,42 \pm 0,28
-5	37,67 \pm 0,33	37,72 \pm 0,31	37,22 \pm 0,28
0	37,55 \pm 0,40	37,58 \pm 0,34	37,02 \pm 0,27
1	37,40 \pm 0,43	37,44 \pm 0,36	36,86 \pm 0,29
5	37,22 \pm 0,46	37,26 \pm 0,40	36,72 \pm 0,24
10	37,05 \pm 0,49	37,12 \pm 0,44	36,58 \pm 0,20
15	36,92 \pm 0,53	36,94 \pm 0,48	36,36 \pm 0,21
20	36,75 \pm 0,56 *	36,80 \pm 0,50	36,28 \pm 0,24
25	36,62 \pm 0,59 *	36,68 \pm 0,53 *	36,16 \pm 0,25 *
30	36,52 \pm 0,61 *	36,62 \pm 0,53 *	36,04 \pm 0,25 *
35	36,35 \pm 0,60 *	36,50 \pm 0,49 *	35,88 \pm 0,26 *
40	36,22 \pm 0,58 *	36,44 \pm 0,48 *	35,78 \pm 0,26 *
45	36,10 \pm 0,59 *	36,34 \pm 0,45 *	35,66 \pm 0,24 *
50	35,97 \pm 0,59 *	36,22 \pm 0,43 *	35,52 \pm 0,22 *
55	35,85 \pm 0,56 *	36,14 \pm 0,42 *	35,40 \pm 0,19 *
60	35,78 \pm 0,55 *	36,08 \pm 0,41 *	35,36 \pm 0,19 *

* Diferencia significativa ($p < 0,05$) con valor al momento de administrar el tratamiento (Tiempo 0).

Letras diferentes en sentido horizontal indican diferencias significativas ($p < 0,05$) entre los grupos.

9. AGRADECIMIENTOS

- Dr. Hedio Bustamante, profesor patrocinante, por la orientación entregada y el apoyo constante en la elaboración de esta Memoria de Título.
- Personal del Instituto de Ciencias Clínicas de la Universidad Austral de Chile, en especial a la Sra. Nancy Montero, Sr. Elio Manríquez, y al Sr. Alfonso Goñi por su amistad y buena disposición durante todo el proceso de realización de este trabajo.
- Rodrigo Correa, Manuel Ríos, Graciela Estrada, Nicolás Perez, Marta Barrera, por su amistad y ayuda en todo momento.
- El agradecimiento más importante a mi familia por su apoyo incondicional y por el amor entregado durante todos estos años.