

**UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA**

**FACULTAD DE VETERINARIA**

**Usos del Tramadol**

**por**

**Br: Lorena Carolina da SILVA MARTINEZ**

**TESIS DE GRADO: presentada como uno de los requisitos para obtener el título de Doctor en Ciencias Veterinarias**

**Orientación: Medicina Veterinaria**

**MODALIDAD: Revisión Bibliográfica**

**MONTEVIDEO  
URUGUAY  
2013**

## TABLA DE CONTENIDO

	<b>Página</b>
PÁGINA DE APROBACIÓN	II
AGRADECIMIENTOS	III
LISTA DE CUADROS Y FIGURAS	IV
1. RESUMEN	V
2. SUMMARY	VI
3. OBJETIVOS	VII
4. INTRODUCCIÓN	1
5. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	1
5.1. Dolor y Analgesia	1
5.2. Fisiología del Dolor	2
5.3. Tratamiento del Dolor	4
5.4. Opiodes	5
5.4.1. Efectos adversos de los Opioides	6
5.5. Tramadol en pequeñas especies	7
5.5.1 Farmacodinamia	7
5.5.2. Farmacocinética del tramadol y del metabolito M1 en perros y gatos	10
5.5.3. Comparación del uso de Morfina o Tramadol en el control del dolor postoperatorio en perras ovariectomizadas	12
5.5.4. Usos del tramadol como droga única y en asociación con otras drogas	13
5.5.5. Usos del tramadol por vía epidural	15
5.5.6. Usos del tramadol conjunto con anestesia inhalatoria	15
5.6. Tramadol en otras especies	16
5.6.1. Equinos	16
5.6.2. Cabras	17
5.6.3. Reptiles	17
6. DISCUSIÓN	18
7. CONCLUSIONES	21
8. BIBLIOGRAFÍA	23

## PÁGINA DE APROBACIÓN

TESIS aprobada por:

Presidente de Mesa: \_\_\_\_\_  
Dr. Gonzalo Suárez

Segundo Miembro (Tutor): \_\_\_\_\_  
Dr. Carlos Rodríguez

Tercer Miembro: \_\_\_\_\_  
Dra. Alicia Dib

Autora: \_\_\_\_\_  
Br. Lorena da Silva

Fecha: 2 de Setiembre del 2013.

## **AGRADECIMIENTOS**

Quiero agradecer a aquellas personas que de una u otra forma han estado junto a mí, en el desarrollo de esta tesis.

Primero a mi familia por su apoyo y su confianza en mí.

A mi tutor Carlos Rodriguez, por su paciencia, por las enseñanzas a lo largo de esta tesis y por la confianza.

A mis amigos que han sabido acompañarme, dándome su apoyo y sus palabras de aliento.

## LISTA DE TABLAS Y FIGURAS

	Página
<b>Figura 1:</b> Esquema de vías aferentes del Dolor	3
<b>Figura 2.</b> Escalas para evaluación del dolor	4
<b>Figura 3:</b> Molécula Tramadol	8
<b>Figura 4.</b> Graficas de evaluación de nivel de dolor y sedación por escala descriptiva verbal.	12
<b>Tabla 1.</b> Intervención farmacológica en el proceso del dolor	5

## 1. RESUMEN

Hoy por hoy contamos con fármacos no costosos para el tratamiento del dolor de nuestros pacientes veterinarios, el cual los ayuda a una recuperación mas rápida y a una mejora en su calidad de vida, minimizando los riesgos de infecciones, traumas autoinflingidos y cambios en el comportamiento. El tramadol es un analgésico de acción central, relacionado estructuralmente con la codeína y la morfina. Este trabajo tiene como objetivo, aprender el mecanismo de acción del tramadol, sus usos y posibles combinaciones con diferentes fármacos y entender cómo se desarrolla la fisiología del dolor. Tramadol y el metabolito O-desmetil-tramadol (M1) son agonistas del receptor opioide  $\mu$ . La analgesia eficaz es el resultado de la interacción entre los receptores opiáceos adrenérgicos, y serotoninérgicos. Puede ser utilizado en forma oral, intravenosa, intramuscular y epidural. La farmacocinética del tramadol y su metabolito fueron reportadas en humanos, perros, caballo, cabras, burros y camellos. Comparada con la morfina su potencia analgésica es del 10%. Es un nuevo analgésico no costoso, útil, tal vez una alternativa a otros analgésicos, a otros opioides y antiinflamatorios no esteroideos para el tratamiento de dolores agudos y crónicos. La utilización del tramadol en la medicina veterinaria en el Uruguay ha ido creciendo en los últimos tiempos; sin duda hacen falta más estudios que evalúen su eficacia en diferentes especies y sus posibles asociaciones para poder lograr una analgesia segura y eficaz.

## 2. SUMMARY

Today we have no expensive drugs for the treatment of pain of our veterinary patients, which help to a faster recovery and improved their quality of life, minimizing the risks of infections, self-inflicted trauma and behavioral changes. Tramadol is a centrally acting analgesic, structurally related to codeine and morphine. The objective of this study is to learn, the mechanism of action of tramadol, its uses and possible combinations with different drugs and understand how the physiology of pain develops. Tramadol and O-demethyl-tramadol (M1) are mu opioid receptor agonists. The effective analgesia is the result of the interaction between opioid serotonergic and adrenergic receptors. It can be used either orally, intravenous, intramuscular and epidural. Pharmacokinetics of tramadol and its metabolite were reported in humans, dogs, horses, goats, donkeys and camels. Compared to the analgesic potency of morphine is about 10%. It is a new unexpensive analgesic, useful, perhaps an alternative to other analgesics, equal to an opioid and NSAIDs for the treatment of acute and chronic pain. The use of tramadol in veterinary medicine in Uruguay has been growing in recent years, no doubt more research is needed to evaluate its efficacy in different species and their possible combinations in order to achieve a safe and effective analgesia.

### **3. OBJETIVOS**

1-Comprender la fisiología del dolor, formas de medir el dolor y su tratamiento.

2-Realizar una actualización sobre el tramadol, sus usos y posibles asociaciones con diferentes fármacos en el tratamiento del dolor en medicina veterinaria.



## **4. INTRODUCCION**

Hace unos años el dolor no era tenido en cuenta a la hora de realizar un procedimiento quirúrgico. En el último tiempo el estudio del dolor ha tomado relevancia buscando diferentes fármacos analgésicos y sus posibles asociaciones para mejorar la analgesia y sus tiempos. Observando que una analgesia efectiva optimiza tanto la sedación y anestesia del paciente, la salida de esta última, disminuye los tiempos de recuperación, mejora la calidad del postoperatorio, viéndose favorecida la cicatrización.

Pero si también enfocamos el tratamiento del dolor en la práctica diaria, en aquellas patologías que no son solucionables por medio de una cirugía, sino que apuntan a mejorar su calidad de vida amortiguando las consecuencias que podría traer un dolor no tratado, pudiendo por medio de una analgesia eficaz y segura brindarle la posibilidad de una vida mas digna.

El tratamiento del dolor es un compromiso ético y moral con nuestros pacientes y con nosotros mismos. Y por supuesto cuando se nos plantea el tratar el dolor, es inevitable traer a colación los costos que ello implica para el propietario. Pero hoy en día contamos con drogas seguras, efectivas y accesibles para el tratamiento del dolor. La idea de contribuir como veterinario a la analgesia de los animales tendría que ser una práctica diaria, una obligación como profesionales, y entender que es un derecho de nuestros pacientes.

## **5. REVISION BIBLIOGRAFICA**

### **5.1. Dolor y analgesia**

La asociación internacional para el estudio del dolor (IASP) ha definido el dolor como una experiencia sensorial o emocional desagradable asociado a una lesión tisular real o potencial o descrita en términos de dicha lesión (Tranquilli y col., 2001).

El dolor reduce el bienestar animal sustancialmente debido a la naturaleza aversiva de las sensaciones dolorosas, diestres proveniente de la inhabilidad de evitar estas sensaciones. Como la pérdida del apetito y el trauma autoinfligido, los cuales prolonga el tiempo de recuperación de la lesión primaria (Mathews, 2000).

Por lo tanto, la analgesia (ausencia de sensibilidad al dolor en presencia de un estímulo que normalmente causa dolor) se ha transformado en un aspecto importante en el paciente veterinario (Muir, 2008). Consecuentemente la investigación se ha dirigido hacia la fisiología del dolor, la evaluación y su manejo (Mathews, 2000). Además la actitud del veterinario con respecto al cuidado del dolor de sus pacientes ha cambiado durante los últimos años, esto ha sido estudiado en Canadá (Dohoo y col., 1996), Estados Unidos (Hansen y col., 1993), Reino Unido (Capner y col., 1999), Finlandia (Raekallio y col., 2003), Francia (Hugonnard y col., 2004) y Australia (Watson y col. 1996); en nuestro país no hay referencias de estudios realizados al respecto.

El dolor ha sido considerado un proceso que se desarrolla en tres etapas: Activación de los nociceptores, transmisión de la información a la médula espinal, y pasaje de la información del dolor al cerebro. El proceso de percepción del dolor envuelve a múltiples receptores y a múltiples mediadores, por lo tanto no es posible tratarlo con un único agente, ya que no existe ninguno que actúe en todos los puntos del camino del dolor. Por lo tanto es necesario el uso de diferentes agentes con diferentes modos de acción en el proceso del dolor, lo que produce un efecto sinérgico que logra mejores resultados. Esto es conocido como analgesia multimodal (Slingsby, 2008).

## **5.2. Fisiología del dolor**

De forma simple, las vías del dolor pueden considerarse como una cadena de tres neuronas. La neurona de primer orden se origina en la periferia y se dirige hacia la médula espinal; la neurona de segundo orden asciende por la médula espinal, y la neurona de tercer orden se dirige hacia la corteza cerebral y otras estructuras supraespinales (Fig. 1). De forma más compleja, la vía incluye una red de ramas y comunicaciones con neuronas sensitivas y neuronas inhibitoras descendentes procedentes del cerebro medio que modulan la transmisión aferente del estímulo doloroso (Tranquilli y col., 2001).

La primera fase del reconocimiento del dolor incluye transformar la energía mecánica, química o térmica en estímulos eléctricos mediante terminaciones nerviosas especializadas, denominadas nociceptores. Estos receptores son terminaciones nerviosas libres de las neuronas aferentes primarias y funcionan indicando una lesión real o potencial de los tejidos. Estas señales se transmiten mediante axones A-delta poco mielinizados, de diámetro grande, que conducen los impulsos muy rápidamente, produciendo lo que se denomina primer dolor. La transmisión por fibras C, más pequeñas y desmielinizadas, es más lenta; se denomina segundo dolor y refuerza la respuesta inmediata producida por las fibras A-delta. Los cuerpos celulares de ambas fibras aferentes se encuentran en la raíz dorsal de los ganglios nerviosos y extienden sus axones para realizar la sinapsis con las neuronas de los cuernos dorsales dentro de la sustancia gris de la médula espinal. En el cuerno dorsal es donde se inician la modulación y la integración de la entrada de información nociceptiva. Las neuronas aferentes primarias establecen conexiones directas o indirectas con uno de los tres grupos de neuronas del cuerno dorsal: 1) interneuronas excitadoras o inhibitoras; 2) neurona propioespinales que se extienden a los centros supraespinales incluidos en el segmento de actividad refleja, y 3) neuronas de proyección que se dirigen hacia los centros supraespinales como el cerebro medio y la corteza (Tranquilli y col., 2001).

Estas neuronas de proyección se dividen en varios tractos ascendentes, que incluyen el tracto espinotalámico, el tracto espinomesencefálico y el tracto espinocefálico localizadas en zonas de la médula, puente, el cerebro medio, el tálamo, el hipotálamo y la corteza cerebral, donde finalmente se percibe el dolor. Los estímulos dolorosos aferentes están sometidos a efectos inhibitorios mediante el sistema modulador descendente. La inhibición se produce en las estructuras corticales y talámicas, el cerebro medio, la médula rostral y el tronco encefálico, y en el cuerno dorsal de la médula espinal. En resumen, el dolor asciende a través de una cadena de tres neuronas, que en cada nivel presenta entradas inhibitorias y estimulantes (Tranquilli y col., 2001).

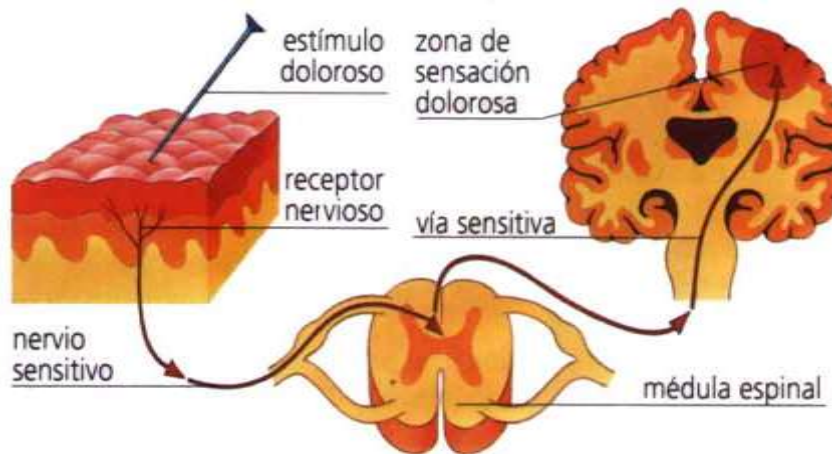


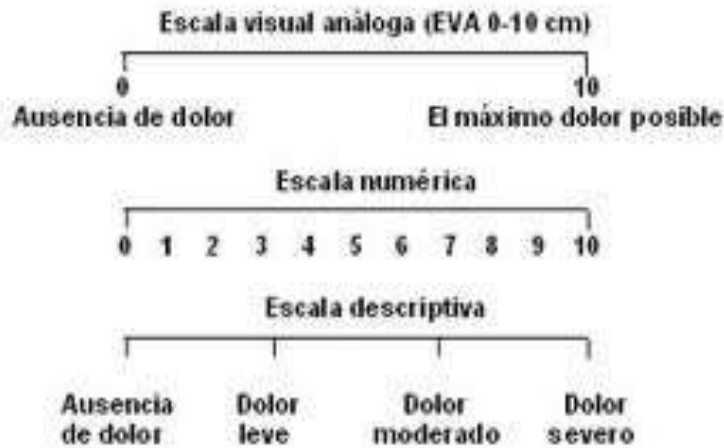
Figura 1: Esquema de vías aferentes del Dolor.

Fuente: <http://www.araucaria2000.cl/snervioso/snervioso.htm>

El proceso fisiológico que una vez completado produce la percepción consciente del dolor es llamado nocicepción, que consiste en tres procesos fisiológicos distintos (transducción, transmisión, modulación), sujetos a modulación farmacológica. Transducción: Proceso por el cual el estímulo nocivo periférico se transforma en un estímulo eléctrico. La transmisión es la propagación del impulso nervioso hasta los nervios sensoriales del SNC. Modulación es la capacidad que tienen los sistemas analgésicos endógenos de modificar la transmisión del impulso nervioso fundamentalmente inhibiendo el estímulo en las astas posteriores de la médula espinal. Finalmente la percepción es el proceso final en que los 3 primeros interactúan con una serie de otros fenómenos individuales, creando la experiencia subjetiva y emocional llamada: **Dolor** (Tranquilli y col., 2001).

El propósito del dolor es operar como un sistema de protección. Alerta del daño tisular inminente o actual y provoca reflejos coordinados y respuesta de comportamiento para evitarlo o mantenerlo al mínimo (Tranquilli y col., 2001).

Pero para saber qué técnica utilizamos para tratar el dolor, debemos poder valorarlo; para esto contamos con herramientas, tanto objetivas, como subjetivas. Dentro de las objetivas tenemos: frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, tamaño de la pupila, cortisol, concentración de beta endorfinas y proteínas de fase aguda; cuando el paciente presenta dolor, estos parámetros se encuentran aumentados. Y en las herramientas subjetivas tenemos escalas unidimensionales y escalas multidimensionales. Las escalas unidimensionales tratan el dolor como una dimensión única o simple, y valoran exclusivamente su intensidad; dentro de esta escala, tenemos: Escala numérica, Escala Analógica Visual (EAV): marcar con una x el lugar que corresponda a lo largo de la línea (Fig. 2), Escala Descriptiva Verbal: elegir la categoría que más se ajuste a la intensidad actual del dolor: Ausencia del dolor, Dolor leve, Dolor moderado, Dolor intenso (Tranquilli y col., 2001).



**Figura 2.** Escalas para evaluación del dolor. (Modificado de Tranquilli y col., 2001).

Las escalas multidimensionales valoran aspectos sensoriales y no sensoriales de la experiencia dolorosa incluyendo su intensidad, cualidad y aspectos emocionales, tales como: variables fisiológicas, respuesta a la palpación, actividad, estado mental, postura, vocalización (Tranquilli y col., 2001).

### 5.3. Tratamiento del dolor

El tratamiento del dolor como tal no solo implica eliminar la sensación, sino evitar las consecuencias del dolor, las cuales pueden conducir al paciente a una respuesta catabólica con un balance energético negativo y a una supresión del sistema inmune lo cual enlentece la cicatrización, aumenta el riesgo de infección de las heridas y aumenta los tiempos de recuperación (Quandt, 2005).

Se pueden utilizar diferentes estrategias farmacológicas para el tratamiento del dolor (Tabla. 1), como una analgesia preventiva que consiste en la aplicación de técnicas analgésicas antes de que el paciente sea expuesto a estímulos nocivos. Ejemplos de técnicas de analgesia preventiva incluyen la utilización de premedicaciones como opiáceos, agonistas alfa 2 o antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) o la administración epidural prequirúrgica de anestésicos locales u opiáceos. Otra estrategia para el tratamiento del dolor es la utilización de una analgesia múltiple o equilibrada, la cual se logra con la administración simultánea de dos o más fármacos o técnicas. Dado que diversas clases de fármacos, como los AINEs, los opiáceos, los agonistas alfa 2 y los anestésicos locales, tienen efectos analgésicos aditivos o sinérgicos cuando se administran conjuntamente, las dosis pueden disminuirse. La analgesia múltiple se basa en el concepto de que la inhibición de los nociceptores puede conseguirse en distintos puntos a lo largo de la vía aferente del dolor a través de diferentes mecanismos (Tranquilli y col., 2001).

**Tabla 1.** Intervención farmacológica en el proceso del dolor

Inhibición de la percepción	Modulación de la vía espinal	Inhibidores de la transmisión	Transducción
Anestésicos	Anestésicos locales	Anestésicos locales	Anestésicos locales
Opiáceos	Opiáceos	Agonistas $\alpha 2$	Opiáceos
Agonistas $\alpha 2$	Agonistas $\alpha 2$		Antiinflamatorios no esteroideos
Benzodiacepinas	Antidepresivos tricíclicos		Corticoides
Fenotiacinas	Inhibidores de la colinesterasa		
	Antagonistas del NMDA		
	Antiinflamatorios no esteroideos		
	Anticonvulsivantes		

(Adaptado de Tranquilli, W y col., 2001).

#### 5.4. Opiodes

Uno de los agentes que utilizamos para este fin son los opioides, que aparte de su efecto analgésico, algunos de ellos son utilizados como sedantes.

Un opioide es cualquier agente que se une a receptores opioides situados principalmente en el sistema nervioso central. Hay cuatro grandes clases de sustancias opiáceas: péptidos opioides endógenos, producidos en el cuerpo; alcaloides del opio naturales, tales como la morfina y codeína; opiáceos semisintéticos, tales como heroína y oxicodona y opiáceos completamente sintéticos, tales como peptidina y metadona que tiene una estructura no relacionada con los alcaloides del opio. Los analgésicos opioides simulan el efecto de los péptidos endógenos opioides (endorfinas, encefalinas, dinorfina) y se unen con los receptores específicos  $\mu$  (mu),  $\Delta$  (delta), K (kappa) y  $\sigma$  (sigma). La estimulación de estos receptores ubicados principalmente en el SNC reduce la transmisión de los impulsos nociceptivos, amortiguando la percepción del dolor (Muir, 2008). Péptidos opioides pueden ser encontrados en el sistema nervioso de toda clase de vertebrados, incluyendo anfibios, reptiles, y aves y muchos grupos diferentes de

invertebrados. (Reiner y col., 1989). Las drogas opiodes median sus efectos mediante la unión a proteínas G- receptoras que también son activadas por la producción endógena de neuropéptidos opioides. Los tres tipos de receptores opiáceos mu, delta y kappa en mamíferos, son codificados por diferentes genes estructurales (Von Zastrow y col., 2003). Los receptores mu son de importancia primaria por la mediación de sus efectos en las drogas opioides en mamíferos, y juega un rol en otros vertebrados también. Este receptor está presente en el cerebro de aves, (Reiner y col., 1989), reptiles (Xia y col., 2001), anfibios (Brassel y col., 2008) y peces (Neiffer y col., 2009). La distribución del receptor  $\mu$  depende de la especie, tanto como de la región del cerebro examinado. (Reiner y col., 1989).

Como los fármacos opioides pueden actuar estimulando todos los receptores, estimulando algunos en forma parcial, estimular unos y antagonizar otros, o bien antagonizar todos se pueden clasificar en: agonistas puros; (morfina, codeína, meperidina, fentanilo, etorfina, propoxifen). Agonistas-mixtos; (tramadol). Agonistas-antagonistas; (nalbufina, buprenorfina, pentazozina, butorfanol). Antagonistas-puros; (naloxona) (Rubio y col., 2004).

La morfina fue sintetizada en 1803 por Sertürner; es un agonista  $\mu$  que provee una profunda analgesia; como efectos adversos podemos citar: depresión respiratoria, bradicardia, vómito y ocasionalmente sedación. Mínimo efecto a nivel del miocardio. La duración de su efecto es de 2 a 4 horas.

El butorfanol es un agonista  $\mu$  y un antagonista parcial K, 5 a 8 veces más potente que la morfina. El efecto aumenta aumentando la dosis hasta un techo, esto quiere decir que llegado un máximo de dosis administrada, por más que sigamos suministrando butorfanol, la analgesia, no va a ser mayor.

El tramadol es un analgésico somático o visceral, derivado de la codeína; tiene un doble mecanismo de acción, se une a los receptores opioides  $\mu$  y por otro lado inhibe la recaptación de noradrenalina y serotonina. Su acción dura de 6 a 8 horas.

El fentanilo es un agonista de los receptores  $\mu$  y K, su potencia es 100 veces superior a la morfina. Extrema rapidez en aparición de sus efectos, con escasa duración de 20 a 30 minutos.

La opción clínica de un opioide individual depende de la duración y severidad del dolor, de la ruta de administración, la duración de la acción y del perfil de los efectos adversos.

#### *5.4.1. Efectos adversos de los opioides:*

Opioides son agentes de alta eficacia notablemente bien tolerados. En tanto que hay numerosos efectos adversos, la mayoría no son serios. La depresión respiratoria causada por los opioides es el efecto adverso más temido por los anestesistas. Tradicionalmente se creía que la extensión de la depresión respiratoria era estrictamente proporcional a la duración de la analgesia. Este concepto antecede al descubrimiento de múltiples receptores opioides. Específicos receptores kappa agonistas producen analgesia con poca o ninguna depresión respiratoria, sugiriendo que la fuerza de la depresión respiratoria es minimizada o enteramente abolida (Freye y col., 1983; Castillo y col., 1986). De todas maneras hay un número

comercial de drogas aprobado, de receptores kappa agonistas parciales y mu agonistas parciales, las cuales aparentemente tienen un limitado efecto en la respiración, los llamados agonistas-antagonistas, tal como pentazocina, butorfanol y nalbulfina. El máximo efecto de la depresión respiratoria es generalmente menor comparado con los agonistas  $\mu$  puros. (Bowdle y col., 1994).

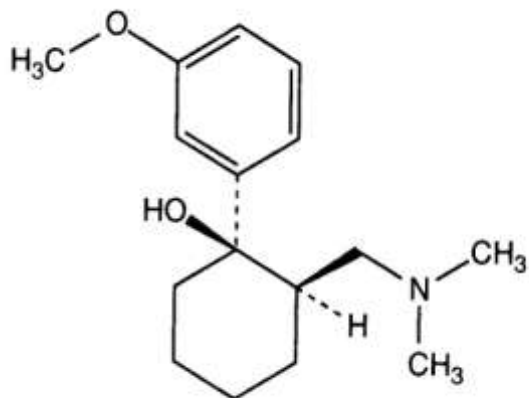
Hay evidencias de sutiles diferencias en depresión respiratorias entre análogos del fentanilo. Tal vez esto es extraño, dado la similitud clínica de los receptores opioide mu agonista. De todas maneras la complejidad de los receptores  $\mu$ , la existencia de serios subtipos de receptores y el aparente rol de los receptores  $\mu$  periféricos en la depresión respiratoria, hace posible las diferencias significativas entre los receptores agonistas  $\mu$ . Dentro de los análogos del fentanilo hay significantes diferencias en la conducta con respecto a particulares receptores opioides (Bowdle 1998). Sufentanilo produce menor depresión responsable del CO<sub>2</sub> comparada con el fentanilo, relativa a un nivel común de analgesia en pacientes en cirugía (Clark y col., 1987) y voluntarios sanos (Bailey y col., 1990). Los efectos en la depresión respiratoria dada por el sufentanilo fueron reducidas con una magnitud mayor comparada con el fentanilo o con el alfentanilo. Remifentanilo, está indicado para proporcionar analgesia y sedación a pacientes bajo cuidados intensivos mecánicamente ventilados. Como hay glicina en la formulación, remifentanilo está contraindicado para uso epidural e intratecal. (Yeadon y col., 1990).

## **5.5. Tramadol en pequeñas especies**

### *5.5.1 Farmacodinamia*

Unos de los opioides mayormente empleados en la clínica veterinaria es el tramadol (Scott y col., 2000). El tramadol es un analgésico de acción central, relacionado estructuralmente con la codeína y la morfina. Tramadol y el metabolito O-desmetil-tramadol (M1) son agonistas del receptor opioide mu. La analgesia eficaz es el resultado de la interacción entre los receptores opiáceos adrenérgicos, y serotoninérgicos (Hennies y col., 1988; Driessen, y Reimann, 1992; Kayser y col., 1992; Raffa y col., 1992; Sevcik y col., 1993; Bamigbade y col., 1997; Halfpenny y col., 1998; Valle y col., 2000; Scott y col., 2000; Oliva y col., 2002; Garrido y col., 2003; Pandita y col., 2003; Leppert y col., 2005; Yoshimura y col., 2006).

Este mecanismo dual de acción, tal vez se atribuya a los dos enantiómeros del tramadol. Estos actúan sinérgicamente para proveer analgesia. El S (+) enantiómero del tramadol tiene una alta afinidad por el receptor  $\mu$ . Este enantiómero inhibe la recaptación celular de serotonina e incrementa su liberación extracelular. El R (-) enantiómero es más eficaz inhibiendo la recaptación de norepinefrina y aumentando su liberación extracelular a través de activación del autoreceptor. Tramadol provee analgesia por la vía de la serotonina y la norepinefrina, en consecuencia inhibe la transmisión del dolor a través de la médula espinal (Raffa y col., 1992; Scott y col., 2000).



**Figura 3:** Molécula Tramadol

Cuando el sistema de inhibición del dolor es activado, la transmisión del dolor a través del asta dorsal de la médula espinal es inhibido por la acción de opioides endógenos (Yoshimura y col., 2006). Tras la inhibición de la recaptación de norepinefrina y serotonina, tramadol activa el sistema de inhibición del dolor, disminuyendo la sensación de dolor; estos dos mecanismos trabajan sinérgicamente para proveer analgesia en especies vertebradas. Un estudio sugiere que el tramadol tal vez provee analgesia antagonizando el receptor N-metil-D-aspartato (NMDA.). El antagonismo del receptor NMDA reduce la hiperexcitabilidad de las neuronas nociceptivas en el asta dorsal de la médula espinal, luego se produce la disminución del dolor (Petrenco y col., 2003; Pozzi y col., 2006).

Tramadol sufre una desmetilación en hígado formando el metabolito activo M1. La reacción de desmetilación que produce M1 es metabolizada por la isoenzima citocromo P-450 2D6 (CYP2D6). Los modelos de la farmacodinamia y farmacocinética con CYP2D6 ha demostrado que la mayoría de la analgesia producida por la administración del tramadol es causada por M1. (Garrido y col., 2000; Garrido y col., 2003; Poulsen y col., 1996; Raffa y col., 1993).

La potencia analgésica comparada con la morfina es del 10 % de la potencia de la morfina, luego de la administración parenteral. Provee un alivio del dolor comparable con los péptidos opioides y la analgesia eficaz del tramadol puede favorecerse con la combinación de un analgésico no opioide (Souza y col., 2011).

Tramadol es una droga provechosa para el uso en capsulas y sustancias libres para administración oral, supositorios para uso rectal, soluciones inyectables para ser administradas en forma intramuscular; intravenosa y subcutánea. Es rápidamente distribuido en el cuerpo; se une a las proteínas del plasma en un 20%. Se metaboliza principalmente en O- y N-desmetilación y reacciones de conjugación formando glucoronidos y sulfatos. Tramadol y sus metabolitos son eliminados principalmente por vía renal. Se piensa que la vida media de eliminación es de 6 horas (Souza y col., 2011).

La formulación oral de tramadol de liberación inmediata alcanza una concentración máxima en plasma cerca de dos horas luego de la administración, y tiene una vida media terminal de alrededor de cinco a seis horas (Lintz y col., 1986). Esta relativa



vida media corta resulta en un requerimiento de dosis frecuente de cuatro a seis horas diarias. (Pypendop y Ilkiw., 2007).

Puede usarse en pacientes con riesgo en la función cardiopulmonar, después de una cirugía de tórax o abdomen o cuando los analgésicos no opioides están contraindicados. Es un agente efectivo y tolerable para reducir el dolor por trauma, cólicos renales o biliares y en el manejo del dolor crónico de origen maligno o no maligno, particularmente en el dolor producido por enfermedades de origen nervioso, produce menor constipación y dependencia comparado con opioides fuertes. Tramadol en humanos, tiene mínimos efectos respiratorios cardiovasculares y gastrointestinales (Scott y col., 2000; Grond y col., 2004; Leppert y col., 2005). La analgesia de los opioides esta generalmente asociada con depresión respiratoria la cual es mediada a través de una disminución de la sensibilidad del centro respiratorio al CO<sub>2</sub>, dando como resultado una disminución en la tasa respiratoria. Estudios en humanos indican que a diferencia de otros opioides, no produce una depresión respiratoria significativa (Scott y col., 2000). No tiene efectos relevantes en la presión sanguínea. En contraste con otros receptores agonistas  $\mu$ , tiene mínimos efectos en el vaciado gástrico. En un estudio se encontró que solo produce un pequeño retraso en el tiempo del transito colónico, pero ningún efecto sobre el transito del tracto gastrointestinal superior o en el tono del músculo liso (Grond y col., 2004).

Se comprobó que una solución oral individual puede mantener su efecto en un 95%, durante 92 días refrigerada y protegida de la luz. Una inyección de tramadol refrigerada y protegida de la luz posee un 95% de su potencia en los días 36, 43,72 y 92. (Kukanich y Papich 2004).

Es un nuevo analgésico no costoso, útil, tal vez una alternativa a otros analgésicos, y a antiinflamatorios no esteroideos para el tratamiento de dolores agudos y crónicos (Souza y col., 2011).

Las dosis recomendadas en los prospectos de productos que se comercializan en nuestro país, para perros y gatos son de 1 a 2 mg/kg. Diferentes autores en sus trabajos han planteado diferencias al respecto:

**Perros** 2 a 4.4 mg/Kg. i/v (Mastrocinque., 2003; Monteiro da Silva., 2008; Kongara., 2009; Itami., 2011) ,2 mg/Kg. epidural (Monteiro da Silva., 2008).

**Gatos** 2 mg/kg i/v, 5 mg/kg a 10 mg/kg oral (Pypendop., 2007),(Ko.,2008).

**Caballos** 0.5 mg/kg a 3 mg/kg i/v lento para minimizar contracción muscular. (Seo., 2011; Zonca., 2006; Shilo., 2008; Knych., 2012), 1 mg/Kg. epidural (Natalini., 2003), 5mg/kg oral (Guedes., 2012).

**Cabras** 2 mg/kg oral e i/v (DeSousa., 2008).

**Llamas** 2 mg/kg i/v e i/m (Cox., 2010).

**Burros** 2.5 mg/kg oral e i/v (Giorgi., 2007)

**Tortugas** 5 a 10 mg/kg oral (Bridget., 2011)

### 5.5.2. Farmacocinética del tramadol y del metabolito M1 en perros y gatos

La farmacocinética del tramadol y su metabolito fueron reportadas en humanos, (Scott y col., 2000; Grond y col., 2004), perros (Kukanich y col., 2004; Mc Millan y col., 2009), gato (Pypendop y col., 2009; Cagnardi y col., 2006), caballo (Shilo y col., 2007; Dhanjal y col., 2009; Zonca y col., 2006; Cox y col., 2010), cabras (DeSousa y col., 2007), burro (Giorgi y col., 2009), llamas (Cox y col., 2010) y camellos (Elghazali y col., 2008).

Kukanich y Papich (2004), estudiaron la farmacocinética del tramadol y del metabolito M1 en perros, donde obtuvieron los siguientes resultados; el volumen de distribución, y clearance sistémico fueron:  $0.80 \pm 0.12$  h,  $3.79 \pm 0.93$  L/kg, y  $54.63 \pm 8.19$  ml/kg/minu respectivamente. La disponibilidad sistémica fue de  $65 \pm 38\%$  y la vida media de eliminación fue de  $1.71 \pm 0.12$  h, luego de la administración oral de tramadol. M1 tiene una vida de eliminación de  $1.69 \pm 0.45$  y  $2.18 \pm 0.55$  luego de la administración intravenosa y oral de tramadol. La vida media, el volumen de distribución y el clearance de M1 fue de  $0.94 \pm 0.09$  h,  $2.80 \pm 0.15$  l/kg, y  $34.93 \pm 5.53$  ml/kg/min, respectivamente, luego de la administración intravenosa de M1. El modelo bicompartimental es el que mejor explica la concentración en plasma luego de la administración intravenosa de tramadol en 5 de los 6, perros.

En este estudio no fueron observados efectos adversos en la administración oral ni inyectable del HCL de tramadol, en cambio los perros a los que se les administro M1 exhibieron signos de nausea incluyendo salivación e incremento de la deglución. Un solo perro tuvo un episodio de arcadas. Todos los signos fueron pasajeros y se resolvieron en un periodo de 4 horas. En comparación luego de la administración oral de tramadol en perros, M1 tiene una corta vida media de eliminación, esto puede requerir frecuentes dosis de mantenimiento para alcanzar la concentración en plasma, sin embargo el estado de equilibrio se alcanza rápidamente. La vida media de eliminación de M1 luego de la administración oral es marcadamente larga cuando se compara con la administración intravenosa de M1 en perros, esto puede estar limitado por el metabolismo del tramadol a M1. Luego de la dosis oral de tramadol en perros, la concentración máxima en plasma y el tiempo máximo de concentración del tramadol son variables entre animales. El volumen de distribución para el tramadol y M1 son largos, lo cual es consistente con la alta afinidad por los tejidos (Kukanich y Papich 2004).

En otro ensayo realizado por Pypendop y Ilkiw (2007), se realizo el mismo estudio de la farmacocinética del tramadol y su metabolito M1 pero enfocado en gatos. Luego de la administración intravenosa de tramadol, el volumen de distribución del compartimento central en estado estacionario, el clearance, y la vida media fueron de  $1553 \pm 118$  (1284 - 1961) ml/kg,  $3103 \pm 132$  (2652 - 3470) ml/kg,  $20.8 \pm 3.2$  (13.1 - 31.3) ml/minu/kg, y  $134 \pm 18$  (84 - 187) minutos, respectivamente. La disponibilidad y la vida media luego de la administración oral fue de  $93 \pm 7$  (71 - 113) % y  $204 \pm 8$  (187 - 229) minutos respectivamente. El tiempo para alcanzar la máxima concentración luego de la administración oral fue de  $40 \pm 14$  (24-94) minutos. O-desmetil-tramadol aparece en plasma rápidamente luego de su administración. La vida media terminal de M1 fue de  $261 \pm 28$  (192 - 369) minutos después de la administración intravenosa de tramadol y  $289 \pm 19$  (246 - 377) minutos luego de la administración oral de tramadol. El modelo de los dos compartimentos describe mejor la declinación en plasma de la concentración de tramadol luego de la

administración intravenosa y oral. Estos resultados son similares a los obtenidos en el estudio realizado por Kukanich y Papich (2004) en perros.

No fueron observados efectos adversos luego de la administración del tramadol en forma oral o intravenosa. Los gatos aparecieron eufóricos varias horas luego de la administración del tramadol. La disposición del tramadol administrado intravenoso u oral en los gatos fue caracterizado por un similar volumen de distribución y un menor desempeño comparado con los valores reportados en perros, esto esta dado por una larga vida media de eliminación en gatos, comparada con los perros (Kukanich y col., 2004).

El alto volumen relativo de distribución es compatible con una alta liposolubilidad y/o una afinidad de los tejidos. El desempeño del tramadol fue similar después de la administración oral e intravenosa. La biodisposición oral fue muy buena. De todos modos el final de la vida media del tramadol luego de la administración oral fue más largo que luego de la administración intravenosa. Esto tal vez es referido a la prolongada absorción del tramadol luego de la administración oral, afectando esta fase de eliminación. Alternativamente el largo final de la vida media luego de la administración oral tal vez está sujeto a que la cinética del tramadol son dosis dependiente, una alta dosis fue usada en el estudio oral, comparada con el estudio intravenoso. La dosis dependiente tal vez está sujeta a la baja tasa de los metabolitos luego de la administración oral, que de la administración intravenosa. Luego de la administración intravenosa la variabilidad en la disposición del tramadol entre los individuos fue baja comparada con la administración oral. El tiempo para alcanzar la máxima concentración en plasma fue variable entre gatos, luego de la administración oral (Pypendop y Ilkiw., 2007).

Tramadol en gatos tiene valores reportados de volumen de distribución similar en perros y en humanos (Kukanich y col., 2004; Garcia-Quetglas y col., 2007). El tiempo de máximo alcance en la concentración luego de la administración oral en gatos fue similar a la reportada en perros, no resultando así para el desempeño metabólico que fue bajo, comparado con la administración oral (Kukanich y col., 2004). Esto es probable a través del metabolismo hepático y la excreción renal del tramadol inalterado (Wu y col., 2001).

El bajo desempeño en gatos comparado con los perros tal vez indica una baja capacidad del hígado para biotransformar tramadol en la primera especie. De toda manera los gatos han reportado lenta metabolización con algunas drogas; su deficiencia metabólica interesa a la fase dos de reacción, semejante a la conjugación de la glucoronidasa, al contrario de la fase uno de reacción que es una desmetilación (Wilcke, 1984; Wu y col., 2001). En las personas el tramadol es metabolizado por la citocromo P450 2D6 (Garcia-Quetglas y col., 2007). Este estudio reciente en gatos sugiere que la actividad de la citocromo P450 2D6 es similar en perros (Shah y col., 2007). Los gatos tal vez presenten alguna deficiencia en la enzima P450 responsable de la desmetilación del tramadol, y esto tal vez contribuye en la diferencia observada en el desempeño del mismo. En este estudio se reporta que el M1 aparece rápidamente en plasma luego de la administración intravenosa y oral. (Pypendop y Ilkiw., 2007).

### 5.5.3. Comparación del uso de Morfina o Tramadol en el control del dolor postoperatorio en perras ovariohisterectomizadas.

Mastrocinque y Fantoni (2003), compararon el tramadol y la morfina para el control posoperatorio temprano en caninos ovariohisterectomizados. Para la evaluación del dolor posoperatorio se utilizó el método de Escala Descriptiva Verbal (Fig. 3 dolor (a); sedación (b)). La presión venosa y el ritmo cardíaco no arrojaron diferencias significativas después de la analgesia administrada. En ambos hubo un descenso del ritmo respiratorio, cuando se compara con los datos estimados, al evaluarse todos los puntos durante la operación. Gases sanguíneos, bicarbonato, saturación de oxígeno arterial y pH, no mostraron ningún cambio significativo durante la anestesia, tampoco se encontraron diferencias en el score del dolor o en la sedación entre los dos grupos.

$n = 15$  perros tratados con morfina

$n = 15$  perros tratados con tramadol

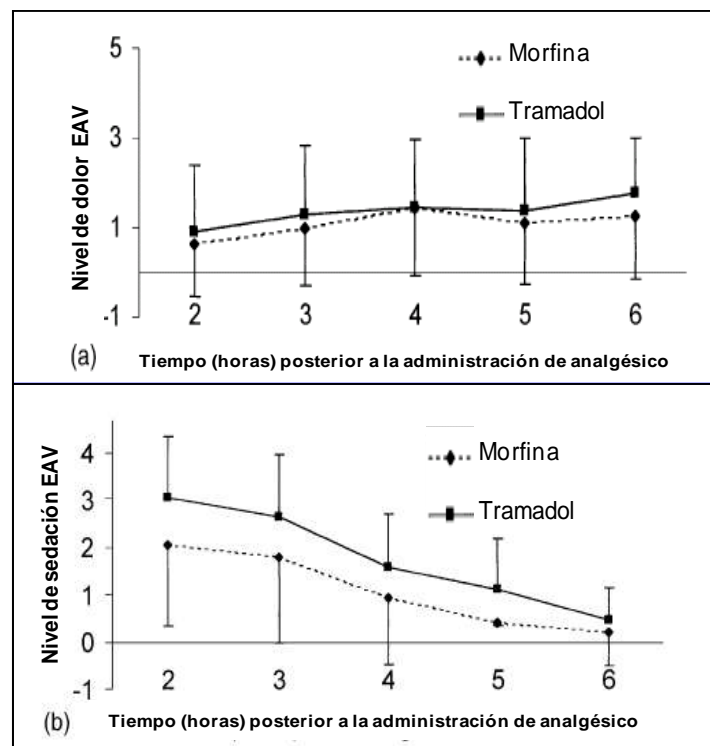


Figura 4. Gráficas de evaluación del nivel de dolor y sedación por escala descriptiva verbal. (a) Dolor postoperatorio en horas (b) sedación empleando EAV. (Adaptado de Mastrocinque y Fantoni 2003).

La concentración de glucosa se mantuvo estable durante todo el procedimiento. Ambos grupos mostraron un incremento significativo en la concentración del cortisol. (Mastrocinque y Fantoni, 2003).

Epinefrina y norepinefrina mostraron una disminución luego de la inducción de la anestesia. La epinefrina es más sensible a la estimulación abdominal que la norepinefrina porque es producida por las glándulas adrenales en contraste con la norepinefrina que es producida en las terminaciones de los nervios simpáticos hacia los vasos sanguíneos (Rawlings y col., 1989).

Los valores de, las catecolaminas y el cortisol, mostraron que las analgesias fueron eficientes. La disminución del ritmo respiratorio fue vista en los animales tratados con morfina comparada con los tratados con tramadol; hubo un transitorio y no muy marcado incremento en la presión de dióxido de carbono mostrado en la depresión respiratoria. (Mastrocinque y Fantoni, 2003).

No hubo diferencias significativas entre la analgesia otorgada por la morfina y el tramadol en este estudio, sugiriendo que el tramadol es tan efectivo como la morfina para la analgesia posquirúrgica para ovariectomía (Mastrocinque y Fantoni, 2003).

#### *5.5.4. Usos del tramadol como droga única y en asociación con otras drogas.*

En un estudio realizado por Monteiro y col., (2009) comparando los efectos de sedación de la morfina, metadona, butorfanol o tramadol en asociación con la acepromacina en perros, se observaron las variables cardiorespiratorias, temperatura corporal y la incidencia de emesis. Los resultados de la presente investigación indican que la acepromacina en combinación con la metadona, morfina, o butarfonal resulta en una buena sedación; este efecto es aparentemente mejor con acepromacina/metadona. Tramadol tiene una pequeña influencia en la sedación alcanzada con acepromacina sola. Está asociación acepromacina-tramadol no es recomendable cuando es requerida una sedación moderada o intensa.

Cuando los opioides son usados solos y con rangos de dosis clínicas, en perros, es poco probable que ocurra depresión respiratoria. Estos efectos se vuelven más importantes cuando los opioides son administrados en asociación con otras drogas depresoras respiratorias, ya sea inyectables o anestésicos inhalatorios generales. De todas formas cuando los opioides son usados en conjunto con acepromacina en perros sanos, la depresión respiratoria no ocurre. (Wagner, 2002).

Mojtahedzadeh y col., (2004), compararon el perfil analgésico y los efectos negativos del tramadol vs peptidina postquirúrgico, en pacientes humanos sometidos a una cirugía urológica. En este estudio tramadol/peptidina, no hubo ninguna diferencia en la satisfacción de la analgesia en los pacientes, sin embargo diferencias significativas fueron observadas en la intensidad del dolor. La Peptidina es superior para la inducción de la analgesia en condiciones de dolor intenso, lo que podría deberse a la actividad potente del agonista mu. En el perfil respiratorio hay claras diferencias entre tramadol y peptidina. La peptidina causa alta disminución en la frecuencia respiratoria en comparación con tramadol (Jellinek y col., 1990; Vickers y col., 1992; Houmes y col., 1992; Mildh y col., 1999). La presión de oxígeno no cambió significativamente (Mildh y col., 1999). Las náuseas fueron más evidentes luego de la administración de tramadol. Somnolencia fue reportada con una alta significancia en el grupo de la peptidina y la sudoración fue más común en el grupo del tramadol. Este estudio demostró que el tramadol es seguro y una droga usable en el manejo del dolor luego de una cirugía urológica, pero es requerida una larga prueba para evaluar la real incidencia de algunos efectos tales como fasciculaciones, náuseas y somnolencias luego de su administración (Mojtahedzadeh y col., 2004).

Kongara y col., (2009), compararon el efecto de la morfina, paracoxib, tramadol y una asociación de paracoxib, tramadol y pindolol en el umbral nociceptivo en animales despiertos y sus efectos en la filtración glomerular en perros sujetos a 30 minutos de anestesia. Los resultados que obtuvieron, fueron, que ambos tramadol y paracoxib producen similar analgesia, la cual es menor que la de la morfina; pero al asociarlos con pindolol producen analgesia comparable con la morfina. Ninguna de las drogas testeadas, solas o en asociación, reduce la tasa de filtración glomerular. El uso de beta bloqueantes en el perioperatorio ha demostrado que reduce la analgesia requerida en el post quirúrgico, con mejor control hemodinámico en el intraquirúrgico en humanos (Chia y col., 2004). Pindolol es un adrenoreceptor beta bloqueante no selectivo, (Frishman, 1983), y 5HT 1A/1B antagonista.

Ambos (tramadol 3 mg/kg i/v y paracoxib 1 mg/kg i/v) tienen similar efecto analgésico en este estudio, más pequeño que el de la morfina (0.1 mg/kg i/v). De todas formas en otro estudio, tramadol (2 mg/kg i/v) mostró igual eficacia que la morfina (0.2 mg/kg i/v) administrada previo a la cirugía en perras para ovariectomía (Mastrocinque y Fantoni, 2003). Esta discrepancia puede ser el resultado de la diferencia en el tipo y la intensidad de la estimulación de las noxas, activando diferentes sendas en la analgesia del tramadol (Kongara y col., 2009).

En este estudio pareciera que pindolol puede potenciar la analgesia del tramadol en la activación del sistema modulador de la serotonina. De esta manera, ninguno de los dos, ni paracoxib, ni pindolol, fueron administrados separadamente con el tramadol; no es posible atribuir los efectos de la asociación a ninguno.

Argueta (2010) asoció tramadol y ketorolac en diferentes dosis de cada uno de ellos, encontrando que la asociación de tramadol (25 mg) y ketorolac (10 mg) fue la más adecuada para proveer analgesia intra y posoperatoria. En cuanto al dolor medido en la escala EAV, estos estudios mostraron que a partir de la segunda hora se manifestaron diferencias significativas favorables en relación con el grado de analgesia.

Una mejora en el uso de la analgesia quirúrgica puede ser lograda a través del uso de la Perfusión Venosa Continua; el objetivo es el de proporcionar una base más profunda de analgesia, a menudo utilizando una técnica multimodal. Los motivos para utilizar una Perfusión Venosa Continua son reducir la aportación nociceptiva de la cirugía, reducir las respuestas simpáticas al dolor, reducir el requerimiento de agentes anestésicos y de este modo también, sus efectos adversos, y reducir la sensibilización central.

Entre los fármacos que se utilizan con mayor frecuencia se encuentran los opioides, la ketamina, y la lidocaína. Fajardo y col., (2012) evaluaron y compararon el efecto analgésico postoperatorio de infusiones de tramadol solo y en asociación con lidocaína y ketamina, con las infusiones de morfina/lidocaína/ketamina administradas en el período intraoperatorio en hembras caninas sometidas a ovariectomía. Al grupo tramadol se le administró una dosis de carga de 2 mg/kg de tramadol por vía intravenosa, seguido de una infusión intravenosa continua de 22 µg/kg/min de tramadol. Al grupo tramadol/lidocaína/ketamina se le administró una dosis de carga de tramadol de 2 mg/kg intravenoso, 1 mg/kg de lidocaína i/v y 0.25 mg/kg de ketamina i/v, seguido de una infusión intravenosa continua de 22 µg/kg/min de tramadol, 50 µg/kg/min de lidocaína y 10 µg/kg/min de ketamina. Y finalmente al

grupo morfina/lidocaína/ketamina se administró una dosis de carga de 0.5 mg/kg de morfina i/v lenta, 1 mg/kg de lidocaína i/v y 0.25 mg/kg de ketamina i/v, seguido de una infusión i/v continua de 3.3 µg/kg/min de morfina, 50µg/kg/min de lidocaína y 10 µg/kg/min de ketamina. Los resultados obtenidos mostraron que los puntajes en el grupo tramadol presentó diferencias estadísticas significativas ( $P < 0.05$ ), evidenciando un aumento en la escala del dolor en comparación con el grupo morfina/lidocaína/ketamina. La infusión de varios agentes analgésicos en infusión provee mayor efecto analgésico que el uso de tramadol solo.

#### *5.5.5. Usos del tramadol por vía epidural*

Monteiro da Silva y col., (2008) realizaron un estudio con el objetivo de evaluar la función cardiorespiratoria y analgésica de la ropivacaína sola o asociada al fentanil o tramadol administrados por la vía epidural. Para esto 8 perros fueron tranquilizados con acepromacina, sometidos a la anestesia epidural con uno de los siguientes protocolos: ropivacaína, ropivacaína fentanil, ropivacaína tramadol, en volumen total de 0.25ml/kg. La utilización de ropivacaína por la vía epidural en perros, en la forma aislada o asociada al tramadol o al fentanilo, es una práctica segura, no produciendo alteraciones respiratorias o desequilibrio ácido-base significativos, pudiéndose esperar, sin embargo, la ocurrencia de algunos efectos colaterales pasajeros como bradicardia, hipotermia y síndrome de Shiff-Sherrigton. La asociación al tramadol aumenta el período de latencia y la asociación al fentanilo, prolonga el efecto de la anestesia epidural, pudiendo producir hasta aproximadamente 4 horas de analgesia y de 5 a 6 horas de decúbito en perros (Monteiro da Silva y col., 2008).

Neves y col., (2012) realizaron la comparación del tramadol epidural y la morfina epidural para la analgesia en caninos hembras sometidas a ovariectomía. Los animales recibieron morfina (0.1 mg/kg) o tramadol (2 mg/kg). La medicación preanestésica se realizó con acepromacina intravenosa (0.05 mg/kg). La anestesia fue inducida con propofol (4 mg/kg) y mantenida con Isoflurano. El score del dolor no mostró diferencias entre los tratamientos de morfina y tramadol. En este estudio se pudo mostrar similar perfil de analgesia postquirúrgica luego de la administración epidural de tramadol o morfina. En ambos grupos, el score de dolor postquirúrgico fue bajo (Neves y col., 2012).

Preservar la analgesia no fue requerido por ninguno de los perros que se les dio morfina epidural; esto fue probablemente por la larga duración de la droga. La duración de la acción de morfina epidural en perros sometidos a ovariectomía es menor a 16hs (Troncy y col., 2002). En cuanto al tratamiento con tramadol, un perro recibió analgesia adicional a las 6 horas luego de la cirugía (Neves y col., 2012).

#### *5.5.6. Usos del tramadol conjunto con anestesia inhalatoria*

El Sevofluorano es un anestésico volátil con un relativo coeficiente de solubilidad sangre/gas pequeño resultando en una rápida inducción y recuperación de la anestesia (Steffey y col., 2007); es mínimamente metabolizado y rápidamente eliminado en animales; de todas formas está demostrado que es dosis dependiente, causando hipotensión, hipoventilación, hipotermia y altera la contractibilidad cardíaca (Mutoh y col., 1997). Por lo tanto, un efecto de reducción en el registro del

anestésico, proporcionada por la administración preoperatoria de tramadol, tiene la ventaja de mantener la función cardiovascular en pacientes anestesiados. Itami y col. (2013) incorporando el tramadol a la anestesia inhalatoria con sevoflurano lograron una reducción de la CAM de  $22.3 \pm 12.2 \%$  ( $1.44 \pm 0.28 \%$  con tramadol vs.  $1.86 \pm 0.30 \%$  sin tramadol). Desde el punto de vista cardiovascular, el uso de tramadol en conjunto con sevoflurano, no produce cambios significativos en la frecuencia cardíaca, gasto cardíaco, el índice cardíaco, volumen sistólico, la presión arterial pulmonar, presión auricular derecha y la presión capilar pulmonar.

La administración de tramadol produce una prolongada constricción vascular periférica en perros anestesiados con sevoflurano, el cual es acompañado con un apacible y transitorio incremento en la presión arterial, el cual finalizó 15 minutos luego de la administración del tramadol. Esto es indicativo del grado de fuerza de la vasoconstricción dependiente de la concentración plasmática del tramadol, pero no con M1 (Itami y col., 2011). En otro estudio, Nishioka (1979) observó que el tramadol (5 mg/kg i/v) induce una significativa reducción de la contractibilidad cardíaca 5 y 10 minutos luego de la administración, y esto sugiere que el tramadol produce una aplacible depresión en el miocardio en perros.

## **5.6. Tramadol en otras especies.**

### *5.6.1. Equinos.*

Knynch y col., (2012) evaluaron la farmacocinética y efectos farmacodinámicos del tramadol intravenoso en el caballo. Encontrando que las concentraciones en plasma son superiores a las necesarias para la analgesia en pacientes humanos. No observándose cambios significativos en la distancia mentón-tierra, frecuencia cardíaca, ritmo, recuento de pasos y actividad gastrointestinal.

Se demostró que dosis acumulativas (0.1~1.6 mg/kg cada 20 minutos) e infusiones en bolo (2 mg/kg) de inyecciones de tramadol no producen sedación y anestesia, pero los caballos tienden a adoptar una posición aumentando su base de sustentación. Se observaron efectos estimulantes en el SNC, incluyendo temblor muscular, aumento del parpadeo, bostezos, la lengua entra y sale, y movimiento de mascar. Incremento del ritmo cardíaco y respiratorio. Contracción muscular, la cual es un efecto adverso del tramadol intravenoso (2 mg/kg), puede ser aliviada extendiendo el tiempo de administración a 10 minutos; entonces la lenta administración de tramadol intravenosa puede minimizar otros efectos adversos (Shilo y col., 2008; Dhanjal y col., 2009).

Guedes y col., (2012), estudiaron el efecto del hidroclohidrato de tramadol en caballos con signos de laminitis crónica; la administración de tramadol induce una analgesia limitada, pero este efecto fue significativamente cambiado por la administración de dosis subanestésicas de ketamina.

Cada caballo recibió tramadol solo o tramadol y ketamina (2 meses entre tratamiento). Tramadol (5 mg/kg) fue administrado oralmente cada 12hs por una semana. La ketamina (0.6 mg/kg/h) fue administrada intravenosa por 6 horas en cada uno de los 3 primeros días de la administración de tramadol. La presión sanguínea arterial decrece significativamente durante y luego de la administración



de tramadol-ketamina, pero no con tramadol solo. Pudiéndose asumir que el cambio en este parámetro fue indicativo de una mejora en la analgesia.

Los caballos aparecen con buena sedación con alfa 2 agonistas, pero ellos pueden súbitamente responder a la estimulación dolorosa (LeBlanc, 1991; England y col., 1996). Esta respuesta normalmente no se puede reducir aumentando la dosis de alfa 2 agonistas que pueden representar un peligro para el paciente y el veterinario a cargo. Por esta razón, opioides son comúnmente asociados para disminuir esta respuesta. Al incorporar tramadol a un  $\alpha$ -2 agonista, se obtiene una mayor duración en la analgesia y sedación (Seo y col., 2011). En este estudio, xilacina produce sedación por 50 minutos, y analgesia por 50 minutos y el tramadol produjo solo una sedación de 20 minutos y una analgesia de 10 minutos con estimulación eléctrica; esto puede ser por bajos niveles de M1 en caballos (Giorgi y col. 2007; Shilo y col., 2008). La asociación de xilacina/tramadol provee una analgesia de 60 minutos con una sedación de 75 minutos.

La administración de analgesia en el espacio epidural minimiza el trayecto de las barreras fisiológicas que deberían ser recorridas por esas sustancias cuando son administradas por vía parenteral para alcanzar los receptores espinales. Por eso las dosis usadas para la administración epidural son significativamente menores que las entregadas por vía parenteral reduciendo el riesgo de complicaciones para el paciente (Veladão y col., 2002). Un estudio de la Universidad Austral de Chile evaluó la administración de tramadol epidural en equinos, concluyendo que una dosis de 1mg/kg puede ser administrada de forma segura en el control del dolor agudo en caballos sin producir efectos adversos (Castro., 2005).

### 5.6.2. *Cabras*

Dehkorly y col., (2012) evaluaron el efecto antinociceptivo del tramadol epidural, tramadol/lidocaína y lidocaína en cabras. Asociando tramadol/lidocaína se obtiene un efecto rápido y con una larga duración, con presentación de una ataxia más suave, comparado con la administración de lidocaína sola. La temperatura rectal, ritmo cardíaco y respiratorio no mostraron diferencias significativas en ninguno de los tratamientos utilizados.

### 5.6.3. *Reptiles*

Comparado con la morfina, tramadol da menor depresión respiratoria en las tortugas de orejas rojas deslizantes (Fleming y col., 2006; Sladky y col., 2007).

Bridget y col., (2011) evaluaron el efecto analgésico de la administración oral y subcutánea de tramadol en las tortugas de orejas rojas deslizantes; su objetivo era determinar la dosis y el tiempo en que el tramadol provee analgesia y cambios en la respiración, encontrando que la dosis de 5 a 10 mg de tramadol por vía oral es el rango de dosis que provee analgesia con menor depresión respiratoria, durando esta analgesia 6, 12, 24 horas luego de la administración de tramadol (Bridget y col., 2011).

## 6. DISCUSIÓN.

El tramadol es un analgésico que se ha empezado a utilizar en las clínicas, como una droga para aliviar el dolor en el paciente veterinario.

Su uso ayuda a mejorar y prolongar una anestesia, a reducir los tiempos de recuperación del animal después de una cirugía, aliviar el dolor producido en el acto quirúrgico (analgesia preventiva), y como parte del protocolo anestésico permite reducir las dosis de anestésicos generales, con mínimos efectos secundarios comparado con otros opioides.

Puede ser usado como droga única en el manejo del dolor pre y posquirúrgico; su analgesia es el resultado de la interacción entre los receptores opiáceos adrenérgicos y serotoninérgicos, inhibiendo la transmisión del dolor a través de la médula espinal (Hennies y col., 1988; Driessen y Reimann, 1992; Kayser y col., 1992; Raffa y col., 1992; Sevcik y col., 1993; Bamigbade y col., 1997; Halfpenny y col., 1998; Valle y col., 2000; Scott y col., 2000; Oliva y col., 2002; Garrido y col., 2003; Pandita y col., 2003; Leppert y col., 2005; Yoshimura y col., 2006).

Su vida media es de 6 horas, y comparado con la morfina su potencia analgésica es del 10%. El tramadol es una droga para tener en cuenta para el uso del dolor sola o combinada; como droga única es una excelente herramienta para el médico veterinario para el manejo del dolor producto de la acción quirúrgica.

Luego de la administración intravenosa de 4.4 mg/kg y de 100 mg de tramadol en forma oral a 6 perros adultos, no se observaron efectos adversos luego de la administración de ninguna de las dosis; de todas formas perros medicados con 1.1 mg/kg de M1 exhibieron náusea, salivación y aumento del reflejo deglutorio (Kukanich y col., 2004; Giorgi y col., 2009)

No se observaron efectos adversos al administrar 2 mg/kg intravenoso y 5 mg/kg de forma oral de tramadol a 6 gatos adultos (Pypendop y col., 2007; Cagnardi., 2006).

En gatos luego de la administración intravenosa de tramadol, el volumen de distribución del compartimento central en estado estacionario, el clearance, y la vida media fueron de  $1553 \pm 118$  (1284 - 1961) ml/kg,  $3103 \pm 132$  (2652 - 3470) ml/kg,  $20.8 \pm 3.2$  (13.1 - 31.3) ml/min/kg, y  $134 \pm 18$  (84 - 187) minutos, respectivamente. La disponibilidad y la vida media luego de la administración oral fue de  $93 \pm 7$  (71-113) % y  $204 \pm 8$  (187 - 229) minutos respectivamente. El tiempo para alcanzar la máxima concentración luego de la administración oral fue de  $40 \pm 14$  (24 - 94) minutos. O-desmetil-tramadol aparece en plasma rápidamente luego de su administración. La vida media terminal de M1 fue de  $261 \pm 28$  (192 - 369) minutos después de la administración intravenosa de tramadol y  $289 \pm 19$  (246 - 377) minutos luego de la administración oral de tramadol. El modelo de los dos compartimentos describe mejor la declinación en plasma de la concentración de tramadol luego de la administración intravenosa y oral (Pypendop y Ilkiw, 2007) Estos resultados son similares a los obtenidos en el estudio realizado por Kukanich y Papich (2004) en perros.

Tramadol en gatos tiene valores reportados de volumen de distribución similar en perros y en humanos (Kukanich y col., 2004; Garcia-Quetglas y col., 2007). El

tiempo de máximo alcance en la concentración luego de la administración oral en gatos fue similar a la reportada en perros, no resultando así para el desempeño metabólico que fue bajo, comparado con la administración oral (Kukanich y col., 2004). Esto es probable a través del metabolismo hepático y la excreción renal del tramadol inalterado (Wu y col., 2001). Los gatos tal vez presenten alguna deficiencia en la enzima P450 responsable de la desmetilación del tramadol, y esto tal vez contribuye en la diferencia observada en el desempeño del mismo.

En el estudio realizado por Mastrocinque y Fantoni (2003), estos concluyeron que no se obtienen diferencias significativas en la analgesia entre morfina y tramadol, sugiriendo que el tramadol puede ser tan efectivo como la morfina para la analgesia postoperatoria en hembras sometidas a una ovariectomía. En este estudio la concentración de cortisol, mostró un incremento en ambos grupos, pero se debe tener en cuenta que el aumento de cortisol es un indicador de estrés, y no un indicador directo de dolor.

Neves y col., (2012), evaluaron el dolor comparando morfina y tramadol epidural, para el uso en ovariectomía, no encontrando diferencias en los tratamientos, siendo un método efectivo y seguro.

En el estudio de Fajardo (2012) en el cual se comparó la analgesia de tramadol/lidocaína/ketamina versus morfina/lidocaína/ketamina, se concluyó que este último provee mayor analgesia que el primero, pero debemos tener en cuenta que tramadol no fue usado en dosis equipotentes.

La asociación de tramadol es posible con la mayoría de las drogas encontradas en esta revisión bibliográfica.

En el estudio realizado por Monteiro da Silva y col., (2008), donde se utilizó ropivacaína sola y asociada al fentanilo o tramadol por la vía epidural para evaluar la función cardiorrespiratoria y analgésica, se concluyó que es una práctica segura, no produciendo alteraciones respiratorias o desequilibrio ácido-básico.

Cuando se compararon los efectos sedativos de morfina, metadona, butorfanol y tramadol en asociación con acepromacina, se pudo observar que tramadol comparado con los otros dos opioides utilizados, da una menor sedación, por lo tanto esta asociación de acepromacina y tramadol sola, no es aconsejable cuando sea requerida una sedación de moderada a intensa. Se debe recordar que los demás opioides utilizados son más potentes que el tramadol, que no quiere decir que este opioide no sea recomendado para la asociación con acepromacina (Monteiro da Silva y col., 2008).

En el estudio realizado por Itami y col., (2011), sobre los efectos del tramadol en perros anestesiados con sevoflurano, no hubo cambios importantes en la frecuencia cardíaca, gasto cardíaco, el índice cardíaco, volumen sistólico, la presión arterial pulmonar, presión auricular derecha y la presión capilar pulmonar. La administración de tramadol produce una prolongada constricción vascular periférica, la cual es acompañada con un incremento de la presión arterial; esto es indicativo que la vasoconstricción depende de la concentración del tramadol en plasma, siendo ventajoso para revertir la vasodilatación producida por el sevoflurano.

Sevofluorano causa hipotensión, hipoventilación, daño en la contractibilidad cardíaca e hipotermia (Mutoh y col., 1997), por lo tanto con el tramadol se logra la mantención de la función cardiovascular en pacientes anestesiados con sevofluorano.

Está demostrado que la administración del tramadol disminuye la Concentración Alveolar Mínima (CAM) de los anestésicos volátiles (Seddighi y col., 2009) y su administración prequirúrgica provee un control del dolor temprano luego de la ovariectomía en perras (Mastrocinque y Fantoni, 2003). Ko y col., (2008), estudiaron el efecto del tramadol en la CAM en gatos; los resultados indicaron que la administración oral de tramadol reduce la CAM.

Su uso asociado con AINES, mejora los tiempos de analgesia brindando calidad de vida al paciente ya que su sola acción controla el dolor de por sí y la acción antiinflamatoria de los AINES disminuye la inflamación conllevando a la reducción del dolor.

Kongara y col. (2009), asociaron los efectos antiinflamatorios del paracoxib y los efectos analgésicos del tramadol y morfina, y la asociación de tramadol y paracoxib con el pindolol, para evaluar los umbrales nociceptivos y la tasa de filtración glomerular.

Ambos (tramadol 3 mg/kg i/v y paracoxib 1 mg/kg i/v) tienen similar efecto analgésico en este estudio, más pequeño que el de la morfina (0.1 mg/kg i/v). De todas formas en otro estudio, tramadol (2 mg/kg i/v) mostró igual eficacia que la morfina (0.2 mg/kg i/v) administrada previo a la cirugía en perras para ovariectomía (Mastrocinque y Fantoni, 2003). Esta discrepancia puede ser el resultado de la diferencia en el tipo y la intensidad de la estimulación de las noxas, activando diferentes sendas en la analgesia del tramadol. Pero en estos casos, estamos hablando en primer lugar de animales sin ninguna patología a los cuales se les provocó un dolor y en el segundo caso en el estudio planteado por Mastrocinque y Fantoni los animales ingresados para dicho estudio presentaban piómetra; por lo tanto no es posible comparar noxas y estados fisiológicos diferentes.

Tramadol y paracoxib (solos o asociados) pueden incrementar los umbrales nociceptivos y tienen mínimos efectos en la perfusión renal en perros anestesiados.

En este estudio pareciera que pindolol puede potenciar la analgesia del tramadol en la activación del sistema modulador de la serotonina. De todas maneras, ninguno de los dos (ni paracoxib, ni pindolol) fueron administrados separadamente con el tramadol, no siendo posible atribuir los efectos de la asociación a ninguno. (Kongara y col., 2009). Considero poco práctico y redituable esta alternativa, ya que para lograr un efecto analgésico similar a la morfina, se requiere la asociación de tres fármacos, y sumado a esto, la dificultad de obtener el pindolol.

Tramadol también ha sido utilizado en otras especies entre ellas los equinos, Seo y col., (2011), al evaluar los efectos sedativos y analgésicos del tramadol y la xilacina intravenosa demostraron que esta asociación es favorable para alargar los tiempos de analgesia y sedación en equinos que el que contáramos solo con la xilacina; además la utilización de un opioide asociado con un alfa 2 agonista disminuye la respuesta de este a la estimulación dolorosa que tendríamos con la utilización sola

de xilacina (Le Blanc, 1991; England y col., 1996). La utilización de tramadol desde el punto de vista económico en este caso no es favorable.

Dados los buenos efectos analgésicos y sedantes que tiene tramadol combinado con xilacina y ketamina, y los efectos analgésicos atribuibles a su asociación con AINEs, estudiados por diferentes autores que combinan tramadol/paracetamol (Argueta y col., 2010), tramadol/fenilbutazona (Steur, 2010) se podría pensar en la combinación de tramadol/flunixin de meglumine, ya que este AINE es de uso corriente en la clínica de equinos y con buenos resultados a la hora de tratar el dolor; hasta el momento y con la información que dispongo, no se ha encontrado trabajos que combinen estos dos fármacos.

La administración de 2 mg/kg de tramadol en forma oral o intravenosa en cabras, tampoco mostró efectos adversos (DeSouza y col., 2007). La misma dosis de tramadol 2 mg/kg administrada a 6 llamas en forma intravenosa, sí mostro efectos adversos en una de ellas, en la cual se observó contracción muscular y ataxia, los cuales duraron alrededor de 15 minutos; la administración de la misma dosis en forma intramuscular no presentó efectos adversos (Cox y col., 2011).

La administración de 2.5 mg/kg de tramadol en forma oral o intravenosa a burros, no presentó efectos adversos (Giorgi y col., 2009).

## **7. CONCLUSIÓN**

El estudio del dolor ha tomado mucha relevancia en los últimos tiempos, lo que nos ha llevado a la utilización de diferentes fármacos para poder lograr una analgesia segura. Sabemos que los opioides son una excelente opción a la hora de manejar el dolor; el prototipo de opioide con el que se cuenta es la morfina, la cual es una droga a la que se accede bajo receta controlada, pero, con la aparición del tramadol, la medicina veterinaria en el Uruguay empieza a tener otra opción a la hora de tratar el dolor, ya que este es un opioide seguro, de fácil acceso. Al igual que la morfina, es posible de asociar con otras drogas, ya sea con anestésicos para poder disminuir la dosis de los mismos, y también la asociación con otros analgésicos para poder mejorar los tiempos y la potencia de la analgesia.

Los opioides a pesar de ser bien tolerados, poseen una larga lista de efectos adversos, entre los que se podrían nombrar depresión respiratoria, depresión del miocardio, cambios en la presión arterial, efectos a nivel gastrointestinal. En la práctica de la anestesia, el mayor efecto secundario es la depresión respiratoria; si hablamos del tramadol este efecto es mínimo al compararlo con otros opioides como la morfina, volviéndose una opción de opioide más segura.

A la hora de efectuar un tratamiento analgésico ambulatorio sería bueno contar con una vida media más amplia, como por ejemplo intervalos de 12 horas en su administración para así facilitarle al propietario su manejo y contar con presentaciones comerciales acordes.

La utilización del tramadol en la medicina veterinaria en el Uruguay ha ido creciendo en los últimos tiempos; sin duda hacen falta más estudios que evalúen su eficacia en diferentes especies y sus posibles asociaciones para poder lograr una analgesia segura y eficaz.

Hace unos años no se estudiaba el dolor, sin embargo hoy su tratamiento debe ser un procedimiento ineludible en la medicina veterinaria moderna.

Plantear como veterinarios la mejor opción posible y entender que no solo está ante nosotros su mascota, sino también su compañero.

## 8. BIBLIOGRAFÍA

- 1-Argueta L, José Rafael. (2010) Tramadol 25mg/ Ketorolaco 10 mg para el control del dolor posoperatorio en pequeñas especies. Disponible en: <http://argos.portalveterinaria.com/noticia.asp?ref=8894&cadena=tramadol&co mo=1> Fecha de consulta: 12/03/12, 12:35.
- 2- Bailey PL, Streisand JB, East KA, East TD, Iserns, Hansen TW, Posthuma EF, Rozendaal FW, Pace NL, Stanley TH. (1990). Differences in magnitude and duration of opioid-induced respiratory depression and analgesia with fentanyl and sufentanil. *Anesth Analg* 70:8-15.
- 3- 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. *British J Anaesth* 79:352-356.
- 4- Bowdle T, Horia A, Kharasch E. (1994) The pharmacologic basis of anaesthesiology. New York: Churchill Livingstone, 779 p.
- 5- Bowdle T. (1998). Adverse Effects of Opioid Agonist and Agonist-Antagonists in Anaesthesia. *Drug Safety* 19 (39):173-189.
- 6- Brassel CM, Sawyer MA, Stevens CW. (2008) A pharmacological comparison of the cloned frog and human mu opioid receptors reveals differences in opioid affinity and function. *Eur J Pharmacol* 559:36-43.
- 7- Bridget B, Baker MS, Kurt K, Sladky, Johnson SM. (2011) Evaluation of analgesic effects of oral and subcutaneous tramadol administration in red-eared slider turtles. *J. Am Vet Med Assoc* 238(2);220-227.
- 8- Cagnardi P, Zonca A, Carli S. (2006). Pharmacokinetics of tramadol in cats undergoing neutering. *J Vet Pharmacol Ther* 29(Suppl 1):289-290.
- 9- Capner CA, Lascelles BD, Waterman-Pearson AE. (1999) Current British veterinary attitudes to perioperative analgesia for dogs. *Vet Rec* 145:95-99.
- 10- Castillo R, Kissin I, Bradley E. (1986) Selective Kappa opioid agonist for spinal analgesia without the risk of respiratory depression. *Anesth Analg* 65:350-4.
- 11- Castro JE. (2005) Analgesia epidural en equinos: Comparación entre el efecto analgesico de tramadol, morfina y lidocaina. Universidad Austral de Chile Facultad de Ciencias Veterinarias Instituto de Ciencias Clinicas. Memoria del Titulo presentada como parte de los requisitos para optar al Titulo Medico Veterinario. Valdivia, 55p.
- 12- Chia YY, Chan MH, Ko NH, Liu K. (2004) Role of  $\beta$ -Blockade in Anaesthesia and postoperative pain management after hysterectomy. *Br J Anaesth* 93:799-805.
- 13- Clark NJ, Meuleman T, Liu WS, Zwanikken P, Pace NL, Stanley TH. (1987). Comparison of sufentanil-N20 and fentanyl-N-20 in patients without cardiac disease undergoing general surgery. *Anesthesiology* 66(2):130-135.

- 14- Cox S, Villarino N, Doherty T. (2010) Determination of oral tramadol pharmacokinetics in horses. *Res Vet Sci* 89:236-241.
- 15- Cox S, Martin-Jimenez T, Doherty T. (2011) Pharmacokinetics of intravenous and intramuscular tramadol in llamas. *J. Vet Pharmacol Ther* 34(3):259-264.
- 16- Dehkordy SH, Bigham-Sadegh A, Germani R. (2012) Evaluación de efecto antinociceptivo de tramadol epidural, tramadol y lidocaína en cabras. *Vet Anaesth Analg* 39(1):106-110.
- 17- DeSouza AB, Santos AC, Schramm SG, Porta V, Górnjak SL, Florio JC, de Souza Spinosa H. (2008). Pharmacokinetics of tramadol and o-desmethyltramadol in goats after intravenous and oral administration. *J. Vet Pharmacol Ther* 31:45-51.
- 18- Dhanjal JK, Wilson DV, Robinson E, Tobin TT, Dirokulu L. (2009). Intravenous tramadol: effects, nociceptive properties, and pharmacokinetics in horses. *Vet Anaesth Analg* 36:581-590.
- 19- Dohoo SE, Dohoo IR. (1996) Factors influencing the postoperative use of analgesics in dogs and cats by Canadian veterinarians. *Can Vet J* 37:552-555.
- 20- 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. *British J Pharmacol* 105:147-151.
- 21- Elghazali M, Barezaik IM, Abdel Hadi AA, Eltayeb FM, Al Masri J, Wasfi IA. (2008) The pharmacokinetics, metabolism and urinary detection time of tramadol in camels. *Vet J* 178:272-277.
- 22- England GCW, Clarke KW. (1996) Alpha2 adrenoceptor agonists in the horse-a review. *Br Vet J* 152:641-657.
- 23- Fajardo M, Lesmes M, Cardona L. (2012) Evaluación del efecto analgésico postoperatorio de infusions intraoperatorias de tramadol y tramadol/lidocaína/ketamina en comparación con morfina/lidocaína/ketamina en hembras caninas sometidas a ovariectomía. *Arch Med Vet* 44:145-153.
- 24- Fleming GJ, Robinson SA. (2006). Use of thermal threshold test response to evaluate the antinociceptive effects of butorphanol in juvenile green iguanas. *Proceedings. Annu Meet Am Assoc Zoo Vet.*; 279-280.
- 25- Freye E, Hartung E, Schenk GK. (1983) Bremazocine: an opiate that induces sedation and analgesia without respiratory depression. *Anesth Analg* 62:483-488.
- 26- Frishman WH. (1983) Drug therapy. Pindolol: a new betaadrenoceptor antagonist with partial agonist activity. *N Engl J Med* 308:940-944.
- 27- Garcia-Quetglas, E, Azanza, JR, Sandaba, B, Munoz, MJ, Gil, I, Campanero, MA. (2007) Pharmacokinetics of tramadol enantiomers and their respective phase I metabolites in relation to CYP2D6 phenotype. *Pharmacol Res* 55:122-130.



- 28-Garrido MJ, Valle M, Campanero MA, Calvo R, Troconiz IF. (2000) Modeling of in vivo antinociceptive interaction between an opioid agonist, (+)-O-desmethyltramadol, and monoamine reuptake inhibitor, (-)-O-demethyltramadol, in rats. *J Pharmacol Exp Therap* 295:352-359.
- 29- 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 Therap* 305:710-718.
- 30- Giorgi M, Del Carlo S, Saccomanni G, Lebkowska-Wieruszewska B, Turin V, Kowalski C. (2009a). Biopharmaceutical profile of tramadol in the dog. *Vet Res Commun* 33 (Suppl 1): 189-192.
- 31- Giorgi M, Del Carlo S, Saccomanni G, Lebkowska-Wieruszewska B, Kowalski C. (2009b). Pharmacokinetics of tramadol and its major metabolites following rectal and intravenous administration in dogs. *N Z Vet J* 57:146-152.
- 32- Giorgi M, Del Carlo S, Sgorbini M, Saccomanni G. (2009c). Pharmacokinetics of tramadol and its metabolite M1, M2 and M5 in donkeys after intravenous and oral immediate release single-dose administration *Equine Vet Sci*; 29 (7):569-574.
- 33- Giorgi M, Soldani G, Manera C, Ferrarini PL, Sgorbini M, Saccomanni G. (2007). Pharmacokinetics of tramadol and its metabolites M1, M2 and M5 in horses following intravenous, immediate release (fasted/fed) and sustained release single dose administration. *J Equine Vet Sci* 27(11):481-488.
- 34- Grond S, Sablotzki A. (2004) Clinical pharmacology of tramadol. *Clin Pharm* 43:779-923.
- 35- Guedes AG, Mathews NS, Hood DM. (2012) Effect of ketamine hydrochloride on the analgesic effects of tramadol hydrochloride in horses with signs of chronic laminitis-associated pain. *Am J Vet Res* 73(5):610-619.
- 36- Halfpenny, DM, Callado, LF, Hopwood, SE, Bamigbade, TA, Langford, RM, Stamford, JA. (1992) Effects of tramadol stereoisomers on norepinephrine efflux and uptake in the rat locus coeruleus measured by real time voltammetry. *British J Anaesth* 83:909-915.
- 37- Hansen B, Hardie E. (1993) Prescription and use of analgesics in dogs and cats in a veterinary teaching hospital: 258 cases (1983-1989). *J Am Vet Med Assoc* 202:1485-1494.
- 38- Hennies, HH., Friderichs, E, Schneider. (1988) Receptor binding, analgesic and antitussive potency of tramadol and other selected opioids. *Arzneimittelforschung* 38:877-880.
- 39- Hugonnard M, Leblond A, Keroack A, Cadore JL, Troncy E. (2004). Attitudes and concerns of French veterinarians towards pain and analgesia in dogs and cats. *Vet Anaes Analg* 31:154-163.

- 40- Houmes R-JM, Voest MA, Verkaaik A, Erdmann W, Lachmann B. (1992) Efficacy and safety of tramadol versus morphine for moderate and severe postoperative pain with special regard to respiratory depression. *Anesth Analg* 74:510-514.
- 41-Vias aferentes del dolor. Disponible en: <http://www.araucaria2000.cl/snervioso/snervioso.htm> Fecha de consulta (01/04/13 15:50).
- 42- Itami T, Tamaru N, Kawase K, Ishizuka T, Tamura J, Miyoshi K, Umar M, A, Inoue H, Yamashita K. (2011) Cardiovascular effects of tramadol in dogs anesthetized with sevoflurane. *J Vet Med Sci* 73(12):1603-1609.
- 43- Itami T, Kawase K, Tamaru N, Ishizuka T, Tamura J, Miyoshi K, Umar M, Inoue, Yamashita K. (2013) Effects of a Single Bolus Intravenous Dose of Tramadol on Minimum Alveolar Concentration (MAC) of Sevoflurane in Dogs. *J Vet Med Sci* 75(5):613-618.
- 44- Jellinek K, Haumer H, Grubhofer G. (1990) Tramadol in postoperative pain therapy. Patient-controlled analgesia versus continuous infusion. *Anaesthesist* 39:513-520.
- 45- Kayser, V. Besson, J.M, 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. *European J Pharmacol* 224:83-88.
- 46- Knych HK, Corado CR, Mckamie DS, Steffey EP. (2013) Pharmacokinetics and pharmacodynamic effects of tramadol following intravenous administration to the horse. *Equine Vet J* 45(4):490-496.
- 47- Kongara K, Chambers P, Johnson CB. (2009) Glomerular filtration rate after tramadol, parecoxib and pindolol following anaesthesia and analgesia in comparison with morphine in dogs. *Vet Anaesth Analg* 36:86-94.
- 48- Ko JC, Abbo LA, Weil AB, y col. (2008) Effect of orally administered tramadol alone or with an intravenously administered opioid on minimum alveolar concentration of sevoflurane in cats. *J Am Vet Med Assoc* 232 (12):1834-1840
- 49- Kukanich B, Papich MG. (2004) Pharmacokinetics of tramadol and the metabolite O-desmethyltramadol in dogs. *J Vet Pharmacol Ther* 27(4):239-246.
- 50- LeBlanc PH. (1991) Chemical restraint for surgery in the standing horse. *Vet Clin North Am Equine Pract* 7:521-533.
- 51- Leppert W, Luczak J. (2005) The role of tramadol in cancer pain treatment-a review. *Support Care Cancer* 13:5-17.
- 52- Lintz, W., Barth, H., Osterloh, G, Schmidt-Bothelt, E. (1986) Bioavailability of enteral tramadol formulations. 1st communication: capsules. *Arzneimittel-Forschung* 36:1278-1283.
- 53- 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.

- 54- Mathews KA. (2000) Pain assessment and general approach to management. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 30:729-755.
- 55- McMillan CJ, Livingston A, Clark CR, Dowling PM, Taylor SM, Duke T, Terlinden R. (2008). Pharmacokinetics of intravenous tramadol in dogs. *Can J Vet Res* 72:325-331.
- 56- Mildh LH, Leino KA, Kirvela OA. (1999) Effects of tramadol and mepiridine on respiration, plasma catecholamine concentrations and hemodynamics. *J Clin Anesth* 11:310-316.
- 57- Mojtahedzadeh M, Hashemian F, Najafi A, Rooinee MR, Aghamir MK, Tavakoli H, Soofinia O, Khajavi MR. (2004) Comparison of the analgesic profile and side effects of tramadol vs pethidine, following urological surgery. *DARU* 12:111-114.
- 58- Monteiro da Silva B, Mitsuko Matsubara L, Batista Albuquerque V, de Almeida Maia C, Nobre Leal de Souza Oliva V. (2008) Ropivacaína isolada e associada ao fentanil ou ao tramadol administrados pela via peridural em cães. *Ciencia Rural* 38:2197-2202.
- 59- Muir, W.W, John AE, Hubbell, Richard M, Bednarski, Roman T, Skarda. (2008) *Manual de Anestesia Veterinaria* 4a ed. Madrid, Elsevier 643p.
- 60- Mutoh, T, Nishimura, R, Kim, HY, Matsunaga, S, Sasaki, N. (1997) Cardiopulmonary effects of sevoflurane, compared with halothane, enflurane, and isoflurane, in dogs. *Am. J. Vet. Res* 58:885-890.
- 61- Natalini CC, Robinson EP. (2003) Effects of epidural opioid analgesics on heart rate, arterial blood pressure, respiratory rate, body temperature, and behaviour in horses. *Vet Ther*; 4:364-375.
- 62- Natalini CC, Robinson EP. (2000) Evaluation of the analgesic effects of epidurally administered morphine, alfentanil, butorphanol, tramadol, and U50488H in horses. *Am J Vet Res* 61:1579-1586.
- 63- Neiffer DL, Stamper MA. (2009). 43 Fish sedation, analgesia, anaesthesia, and euthanasia: considerations, methods, and types of drugs. *Inst Lab Anim Res J*; 50:343-360.
- 64- Neves CS, Balan JA, Pereira DR, Stevanin H, Cassu RN. (2012) A comparison of extradural morphine for postoperative analgesia in female dogs undergoing ovariohysterectomy. *Acta Cir Bras* 27(4):312-317.
- 65- Nishioka, K. (1979) The effect of non-narcotic analgesic, tramadol, on cardiac contractility in dog. *Tohoku J. Exp. Med.* 128:401-402.
- 66- 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. *European J Pharmacol* 445:179-185.

- 67- Pandita, RK, Pehrson, R, Christoph, T, Friderichs, E, Andersson, KE. (2003) Actions of tramadol on micturition in awake, freely moving rats. *Brit J Pharmacolo* 139: 741-748.
- 68- Petrenco AB, Yamakura T, Baba H, Shimoji K. (2003). The role of N- methyl-D- aspartate (NMDA) receptors in pain: a review. *Anesth Analg*; 97:1108-1116.
- 69- Poulsen L, Arendt-Nielsen L, Brosen K, Sindrup SH. (1996). The hypoalgesic effect of tramadol in relation to CYP2D6. *Clinical Pharmacol Ther* 60:636-644.
- 70- Pozzi A, Muir WW, Traverso F. (2006) Prevention of central sensitization and pain by N-methyl-D-aspartate receptor antagonists. *J Amer Vet Med Assoc* 228:53-60.
- 71- Pypendop BH, Ilkiw JE. (2007) Pharmacokinetics of tramadol and its metabolite O-desmethyl-tramadol, in cats. *Vet Pharmacol Ther* 31:52-59.
- 72- Pypendop BH, Siao KT, Ilkiw JE. (2009). Effects of tramadol hydrochloride on the thermal threshold in cats. *Amer J Vet Res* 70:1465-1470.
- 73- Quandt JE, Lee JA, Powell LL. (2005) Analgesia in Critically Ill Patients. *Comp Cont. Ed Pract Vet* 27(6): 433-445.
- 74- Raekallio J, Heinonen KM, Kuussaari J, Vainio O. (2003) Pain alleviation in animals: attitudes and practices of Finnish veterinarians. *Vet J* 165:131-135.
- 75- Raffa R.B, Friderichs E. Reimann W. Shank R.P. Codd E.E y Vaught J.L. (1992) Opioid and nonopioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol, an "atypical" opioid analgesic. *J Pharmacol and Exp Therap* 260:275-285.
- 76- Raffa R.B, Friderichs E. Reimann W. Shank R.P. Codd E.E y Vaught J.L, Jacoby HI, Selve N. (1993) Complementary and synergistic antinociceptive interaction between the enantiomers of tramadol. *J Pharmacol and Exp Therap* 267:331-340.
- 77- Raposo E, Rodrigues A, Martins H, Campagnol D, Gomes J. (2009) Comparative study on the sedative effects of morphine, methadone, butorphanol or tramadol, in combination with acepromazine, in dogs. *Vet Anaesth Analg* 36:25-33.
- 78- Rawlings CA, Tackett RL, Bjorling DE, Arnold TH Jr. (1989) Cardiovascular function and serum catecholamine concentrations after anesthesia and surgery in the dog. *Vet Surg* 18:255-260.
- 79- Reiner A, Brauth SE, Kitt CA, Quirion R. (1989) Distribution of mu, delta, and kappa opiate receptor types in the forebrain and midbrain of pigeons. *J Comp Neurol* 280:359-382.
- 80- Ross, LA, Finco DR. (1981) Relationship of selected clinical renal function test to glomerular filtration rate and renal blood flow in cats. *Amer J Vet Res* 42:1704-1710.
- 81- Rubio MR. (2004) Analgésicos opioides. En: Rubio MR, Boggio J. *Farmacología Veterinaria*. Córdoba, Universidad Católica de Córdoba 23:257-267.

- 82- Scott, LJ y Perry, CM. (2000) Tramadol: a review of its use in perioperative pain. *Drugs* 60:139-176.
- 83- Seddighi, MR, Egger, CM, Rohrbach, BW, Cox, SK, Doherty, TJ. (2009) Effects of tramadol on the minimum alveolar concentration of sevoflurane in dogs. *Vet. Anaesth. Analg* 36:334-340.
- 84- Seo Jong-pil, Son Wong-gyun, Gong Sujin, Lee I. (2011) Sedative and analgesic effects of intravenous xylazine and tramadol on horses. *J Vet Sci* 12(3): 281-286.
- 85- 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. *British J Pharmacol* 110:169-176.
- 86- Shah SS, Sanda S, Regmi NL, Sasaki K, Shimoda M. (2007). Characterization of cytochrome P450-mediated drug metabolism in cats. *J Vet Pharmacol Therap* 30:422-428.
- 87- Shilo Y, Britzi M, Eytan B, Lifschitz T, Soback S, Steinman A. (2008) Pharmacokinetics of tramadol in horses after intravenous, intramuscular and oral administration. *J Vet Pharmacol Ther* 31:60-65.
- 88- Sladky KK, Miletic V, Paul-Murphy J, Kinney ME, Dallwig RK, Johnson SM. (2007). Analgesic efficacy and respiratory effects of butorphanol and morphine in turtles. *J Amer Vet Med Assoc* 230:1356-1362.
- 89- Slingsby L. (2008). Multimodal analgesia for postoperative pain relief. In *Pract* 30:208-212.
- 90- Souza MJ, Cox SK. (2011) Tramadol Use in Zoologic Medicine. *Vet Clin North Amer Exot Anim Pract* 14:117-130.
- 91- Steffey E.P. Mama, K.R. (2007) Inhalation anesthetics. En: Tranquilli, W.J., Thurmon, J.C. and Grimm, K.A. eds. *Lumb and Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia*. 4<sup>a</sup> ed. Blackwell Publishing, Iowa. Pp.355-393.
- 92- Steur P.M. (2010) Evaluación de dolor a través de indicadores conductuales en potros sometidos a orquiectomía utilizando Fenilbutazona o Tramadol-Fenilbutazona. Universidad Austral de Chile Facultad de Ciencias Veterinarias Instituto de Ciencias Clínicas. Memoria del Título presentada como parte de los requisitos para optar al Título Médico Veterinario. Valdivia, 46 p.
- 93- Tranquilli WJ, Kurt A, Grimm, Leigh A. Lamont. (2001) Tratamiento del dolor en pequeños animales. Barcelona, Ed. MultiMedica, 128 p.
- 94- Troncy E, Junot S, Keroack S, Sammut V, Pibarot P, Genevois JP, Cuvelliez S. (2002) Results of preemptive epidural administration of morphine with or without bupivacaine in dogs and cats undergoing surgery: 265 cases (1997-1999). *J Amer Vet Med Assoc* 221:666-672.
- 95- Valle, M. Garrido, M.J., Pavon, J.M., Calvo, R. & Troconiz, I.F. (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.

96- Veladão C, Duque JC, Farias A 2002. Epidural opioids administration in dogs. A review *Cienc Rural* 32,347-355.

97- Vickers MD, O'Flaherty D, Szekely SM, Read M, Yoshizummi J. (1992) Tramadol: pain relief by an opioid without depression of respiration. *Anaesthesia* 47:291-296.

98- Von Zastrow M, Svingos A, Haberstock-Debic H, Evans C. (2003) Regulated endocytosis of opioid receptors: cellular mechanisms and proposed roles in physiological adaptation to opiate drugs. *Curr Opin Neurobiol* 13:348-353.

99- Wagner AE. (2002) Opioids. En: Gaynor JS, Muir WW (eds). *Handbook Veterinary Pain Management*. St Louis, Mosby, pp. 164-183.

100- Watson ADJ, Nicholson A, Church DB, Pearson MRB. (1996). Use of antiinflammatory and analgesics drugs in dogs and cats. *Aust Vet J* 74:203-210.

101- Wilcke, J.R. (1984) Idiosyncracies of drug metabolism in cats. Effects on pharmacotherapeutics in feline practice. *Vet Clin North Amer. Small Anim Pract* 14:1345-1354.

102- Wu WN, Mckown LA, Gauthier AD, Jones WJ, Raffa RB. (2001) Metabolism of the analgesic drug, tramadol hydrochloride, in rat and dog. *Xenobiotica* 31:423-441.

103- Xia Y, Haddad GG. (2001) Mayor difference in the expression of delta- and mu-opioid receptors between turtle and rat brain. *J Comp Neurol* 436:202-210.

104- Yeadon M, Kichen I. (1990) Multiple opioid receptors mediate the respiratory depressant effects of fentanyl-like drugs in the rat. *Gen Pharmacol* 21:655-664.

105- Yoshimura M, Furue H. (2006) Mechanisms for the anti-nociceptive actions of the descending noradrenergic and serotonergic systems in the espinal cord. *J Pharm Sci*; 101:107-117.

106 - Zonca A, Cagnardi P, Carli S, Scollavezza P, Villa R. (2006). Pharmacokinetics of tramadol in horses. *J Vet Pharmacol Ther*; 29(Suppl 1): 290-291.

