

Facultad de Veterinaria

Trabajo de
Fin de Grado

**Evaluación del uso
de trazodona oral
como estrategia de
reducción de los
requerimientos
anestésicos en la
especie canina.**

Nerea Cambeiro Camarero

**Grado en Veterinaria
2024**

Modalidad del Trabajo: Experimental

Licencia:

Evaluación del uso de trazodona oral como estrategia de reducción de los requerimientos anestésicos en la especie canina. by Nerea Cambeiro Camarero is marked with CC0 1.0 Universal. To view a copy of this license, visit <https://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>

Excepto dónde se haga constar explícitamente, esta obra pertenece a Nerea Cambeiro Camarero y está bajo una licencia de “Creative Commons Reconocimiento 4.0 Internacional”.

1. RESUMEN

OBJETIVO: El estrés de los pacientes resulta un obstáculo en la clínica veterinaria diaria. Para manejarlo, existen fármacos que ayudan a reducir los signos de estrés y ansiedad y mejoran el bienestar del paciente. Por ello, el objetivo de este estudio es valorar el efecto positivo que puede tener el uso de un fármaco ansiolítico, trazodona, como parte de la premedicación en procedimientos quirúrgicos rutinarios. Evaluando si se logra obtener una anestesia más estable, si se reduce el impacto del estímulo doloroso y si no se producen efectos adversos que contraindiquen su uso en el entorno quirúrgico.

MÉTODO: Estudio clínico prospectivo en 16 perras adultas en las que se realizó ovariectomía programada. Se evaluaron aspectos conductuales tras la administración de trazodona (5 mg/kg) o placebo a los animales de cada grupo ($n=8$). Se evaluó para ambos grupos el nivel de sedación previo a la inducción y la dosis de propofol requerida para proceder a la intubación orotraqueal. Se evaluaron los bolos de fentanilo (2,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$) requeridos en respuesta al dolor quirúrgico y se evaluaron también de manera comparada entre grupos la FC y las presiones arteriales no invasivas recabadas durante el procedimiento quirúrgico, junto con otros parámetros fisiológicos.

RESULTADOS: Para la escala de estrés prequirúrgico (EEP): Grupo Trazodona $7,25 \pm 6,65$ y Grupo Placebo $11,50 \pm 6,16$. Los resultados de la escala analógica visual (VAS) fueron: Grupo Trazodona $4,37 \pm 2,39$ y Grupo Placebo $6,00 \pm 2,67$. Los resultados del formulario de evaluación de reactividad (REF) fueron: Grupo Trazodona $1,62 \pm 1,06$ y Grupo Placebo $2,25 \pm 1,16$. Vómitos tras premedicación: 62,5 % en el Grupo Placebo y 25 % en el Grupo Trazodona. En la escala de sedación preinducción los resultados fueron: Grupo Trazodona $10,37 \pm 4,95$ y Grupo Placebo $8,12 \pm 4,19$. Las dosis de propofol requeridas fueron: Grupos Trazodona $1,55 \pm 0,66$ mg/kg y Grupo Placebo $2,13 \pm 1,20$ mg/kg. Respecto a los requerimientos de bolos de analgesia, se administraron: Grupo Trazodona $1,00 \pm 0,76$ bolos y Grupo Placebo $1,37 \pm 0,92$ bolos. No se produjeron episodios de hipotensión significativos en ninguno de los dos grupos.

CONCLUSIÓN: El uso de trazodona oral administrado 2 horas previas a la llegada al hospital para un procedimiento de cirugía programada no produce alteraciones como son el síndrome serotoninérgico o la hipotensión intraquirúrgica, que contraindiquen el uso del fármaco. Sobre el grupo de estudio, pese a no apreciarse diferencias significativas con el grupo de control, se observa una tendencia de los resultados hacia un reporte de beneficios de la adición de este fármaco en el protocolo anestésico. De todas formas, para contestar completamente a las hipótesis principales se requieren de más estudios y trabajar con diferentes dosis y grupos mayores de animales.

PALABRAS CLAVE: trazodona, estrés, anestesia, hipotensión, analgesia, dolor, cirugía.

2. ABSTRACT

OBJECTIVE: Patient stress is an obstacle in the daily veterinary clinic. To manage it, there are drugs that help reduce signs of stress and anxiety and improve the patient's well-being. Therefore, the objective of this study is to assess the positive effect that the use of an anxiolytic drug, trazodone, as part of premedication in routine surgical procedures can have. Evaluating whether it is possible to obtain a more stable anesthesia, whether the impact of the painful stimulus is reduced and whether there are no adverse effects that contraindicate its use in the surgical environment.

METHOD: Prospective clinical study in 16 adult bitches in which scheduled ovarioectomy was performed. Behavioral aspects were evaluated after the administration of trazodone (5 mg/kg) or placebo to the animals in each group ($n=8$). The level of sedation prior to induction and the dose of propofol required to proceed with orotracheal intubation were evaluated for both groups. The boluses of fentanyl (2.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$) required in response to surgical pain were evaluated, and heart rate (HR) and non-invasive blood pressures collected during the surgical procedure, along with other physiological parameters, were also evaluated comparatively between groups.

RESULTS: For the presurgical stress scale: Trazodone Group 7.25 ± 6.65 and Placebo Group 11.50 ± 6.16 . The results of the visual analog scale (VAS) were: Trazodone Group 4.37 ± 2.39 and Placebo Group 6.00 ± 2.67 . The results of the reactivity evaluation form (REF) were: Trazodone Group 1.62 ± 1.06 and Placebo Group 2.25 ± 1.16 . Vomiting after premedication: 62.5% in the Placebo Group and 25% in the Trazodone Group. In the preinduction sedation scale, the results were: Trazodone Group 10.37 ± 4.95 and Placebo Group 8.12 ± 4.19 . The doses of propofol required were: Trazodone Groups 1.55 ± 0.66 mg/kg and Placebo Group 2.13 ± 1.20 mg/kg. Regarding analgesia, bolus requirements were: Trazodone Group 1.00 ± 0.76 boluses and Placebo Group 1.37 ± 0.92 boluses. There were no significant episodes of hypotension in either group.

CONCLUSION: The use of oral trazodone administered 2 hours prior to arrival at the hospital for a scheduled surgery procedure does not produce alterations such as serotonin syndrome or intrasurgical hypotension, which contraindicate the use of the drug. Regarding the study group, despite no significant differences with the control group, a trend in the results is observed towards a report of benefits from the addition of this drug in the anesthetic protocol. In any case, to fully answer the main hypotheses, more studies are required and work with different doses and larger groups of animals.

KEYWORDS: trazodone, stress, anesthesia, hypotension, analgesia, pain, surgery.

1. RESUMO

OBXECTIVO: O estrés do paciente é un obstáculo na clínica veterinaria diaria. Para xestionalo, existen fármacos que axudan a reducir os signos de estrés e ansiedade e mellorar o benestar do paciente. Polo tanto, o obxectivo deste estudo é avaliar o efecto positivo que pode ter o uso dun fármaco ansiolítico, a trazodona, como parte da premedicación en procedementos cirúrxicos rutineiros. Avaliando se é posible obter unha anestesia máis estable, se se reduce o impacto do estímulo doloroso e se non existen efectos adversos que contraindiquen o seu uso no ámbito cirúrxico.

MÉTODO: Estudo clínico prospectivo en 16 cadelas adultas, no que se realizou ovariectomía programada. Os aspectos do comportamento avaliáronse tras a administración de trazodona (5 mg/kg) ou placebo aos animais de cada grupo ($n=8$). Avaliáronse o nivel de sedación antes da indución e a dose de propofol necesaria para proceder á intubación orotraqueal, para ambos os grupos. Avaliáronse os bolos de fentanilo (2,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$) necesarios en resposta á dor cirúrxica e tamén se avaliaron comparativamente entre os grupos a frecuencia cardíaca e as presións arteriais non invasivas recollidas durante o procedemento cirúrxico, xunto con outros parámetros fisiolóxicos.

RESULTADOS: Para a escala de estrés prequirúrxico: Grupo Trazodona $7,25 \pm 6,65$ e Grupo Placebo $11,50 \pm 6,16$. Os resultados da escala visual analóxica foron: Grupo Trazodona $4,37 \pm 2,39$ e Grupo Placebo $6,00 \pm 2,67$. Os resultados do formulario de avaliación da reactividade foron: Grupo Trazodona $1,62 \pm 1,06$ e Grupo Placebo $2,25 \pm 1,16$. Vómitos despois da premedicación: 62,5% no Grupo Placebo e 25% no Grupo Trazodona. Na escala de sedación previa á indución os resultados foron: Grupo Trazodona $10,37 \pm 4,95$ e Grupo Placebo $8,12 \pm 4,19$. As doses de propofol necesarias foron: Grupos trazodona $1,55 \pm 0,66$ mg/kg e Grupo Placebo $2,13 \pm 1,20$ mg/kg. En canto aos requerimentos dos bolos de analxesia, administráronse os seguintes: Grupo Trazodona $1,00 \pm 0,76$ bolos e Grupo Placebo $1,37 \pm 0,92$ bolos. Non houbo episodios significativos de hipotensión en ningún dos grupos.

CONCLUSIÓN: O uso de trazodona oral administrada 2 horas antes da chegada ao hospital para un procedemento cirúrxico programado non produce alteracións como a síndrome serotoninérxica ou a hipotensión intracirúrxica, que contraindiquen o uso do fármaco. No que respecta ao grupo de estudo, a pesar de non existir diferenzas significativas co grupo control, obsérvase unha tendencia nos resultados cara a un reporte de beneficios da adición deste fármaco ao protocolo anestésico. En todo caso, para responder completamente ás principais hipóteses son necesarios máis estudos e traballos con diferentes doses e grupos máis grandes de animais.

PALABRAS CLAVE: trazodona, estrés, anestesia, hipotensión, analxesia, dor, cirurxía.

2. ÍNDICE

3. ABREVIATURAS	8
4. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS	10
4.1 ANESTESIA MULTIMODAL.....	10
4.2 EL ESTRÉS EN EL PACIENTE QUIRÚRGICO	11
4.3 TRAZODONA	13
4.4 OBJETIVOS	16
4.4.1 EVALUACIÓN DEL GRADO DE ESTRÉS EN EL PREOPERATORIO	16
4.4.2 EVALUACIÓN DE LOS REQUERIMIENTOS DE AGENTE INDUCTOR.....	16
4.4.3 EVALUACIÓN DE LOS REQUERIMIENTOS DE ANALGESIA DE RESCATE INTRAOPERATORIA	16
4.4.4 EVALUACIÓN DE LAS ALTERACIONES HEMODINÁMICAS INTRAQUIRÚRGICAS	16
5. MATERIAL Y MÉTODOS	17
5.1 ANIMALES	17
5.2 PROTOCOLO ANESTÉSICO	17
5.3 TÉCNICA QUIRÚRGICA	18
5.4 VARIABLES EVALUADAS DURANTE EL ESTUDIO	19
5.4.1 PARÁMETROS FISIOLÓGICOS, HEMATOLÓGICOS Y CONDUCTUALES ...	19
5.4.2 REQUERIMIENTOS DE AGENTE INDUCTOR.....	22
5.4.3 REQUERIMIENTOS DE ANALGESIA DE RESCATE INTRAOPERATORIA ...	22
5.4.4 OSCILACIONES DE LA PRESIÓN ARTERIAL INTRAQUIRÚRGICA.....	22
5.5 ESTUDIO ESTADÍSTICO DE LOS DATOS.....	23
6. RESULTADOS	24
6.1 ANIMALES	24
6.2 PARÁMETROS FISIOLÓGICOS.....	24
6.3 PARÁMETROS HEMATOLÓGICOS Y BIOQUÍMICOS	24
6.4 PARÁMETROS CONDUCTUALES	25
6.5 INTERVALO PREMEDICACIÓN VENOCLISIS.....	26
6.6 REQUERIMIENTOS DE AGENTE INDUCTOR Y DATOS DE INDUCCIÓN	26

6.7 ANALGESIA DE RESCATE.....	27
6.8 REGISTRO DE CONSTANTES INTRAQUIRÚRGICAS.....	27
6.9 DESPERTAR.....	30
7. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES.....	31
8. BIBLIOGRAFÍA.....	36
9. Anexo 1.....	41

3. ABREVIATURAS

- ACTH: hormona adercorticotrópica
- AINE: antiinflamatorio no esteroideo
- ALB: albúmina
- ALKP: fosfatasa alcalina
- ALT: alanina aminotransferasa
- APAIS: *Amsterdam preoperative anxiety and information scale*
- ASA: *American Society of Anesthesiologist*
- BUN: nitrógeno ureico en sangre
- CAM: concentración alveolar mínima
- CC: condición corporal
- CDSS: *Clinic Dog Stress Scale*
- CREA: creatinina
- DE: desviación estándar
- EEP: escala de estrés prequirúrgico
- FC: frecuencia cardiaca
- FR: frecuencia respiratoria
- FSH: hormona foliculoestimulante
- GABA: ácido gamma amino butírico
- GLOB: globulinas
- GLU: glucosa
- HTO: hematocrito
- HGB: concentración de hemoglobina
- IM: intramuscular
- IV: vía intravenosa
- LH: hormona luteinizante
- MCH: hemoglobina corpuscular media
- MCHC: concentración de hemoglobina corpuscular media
- RDW: índice de distribución eritrocitario
- MPV: volumen plaquetario medio
- PAD: presión arterial diastólica
- PAM: presión arterial media
- PANI: presión arterial no invasiva
- PAS: presión arterial sistólica
- PF: pulso femoral

- PLQ: plaquetas
- PO: *per os*
- REF: *Reactivity Evaluation Form*
- SNC: sistema nervioso central
- SNP: sistema nervioso periférico
- T: temperatura
- TP: proteínas totales
- TRC: tiempo de relleno capilar
- TSH: hormona tiroestimulante
- VAS: *Visual Analogic Scale*
- VC: volumen corriente
- 5-HT: serotonina

4. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

4.1 ANESTESIA MULTIMODAL

En medicina veterinaria, al igual que en medicina humana, para conseguir una anestesia balanceada se combinan distintos fármacos con el objetivo de aumentar los efectos deseados y eliminar en la medida de lo posible, los efectos adversos que aumentan directamente con el aumento de la dosis de un fármaco (Grubb et al., 2020).

Lo que se pretende conseguir en una buena anestesia balanceada es un estado combinado de sedación y analgesia que permita al paciente soportar procedimientos no placenteros manteniendo un correcto funcionamiento del aparato cardiovascular y respiratorio (Rivera Brenes, 2002). Para que esto sea posible toma gran importancia el manejo del dolor durante un procedimiento quirúrgico (Monteiro et al., 2023).

La comprensión de las vías del dolor es fundamental para un correcto manejo de este siguiendo la línea de la medicina humana, que cada vez está cobrando más importancia en medicina veterinaria. Para entenderlo, el mecanismo del dolor pasa por la estimulación de los receptores periféricos (nociceptores) al producirse una lesión que lleva además a la aparición de una respuesta inflamatoria con la consecuente producción de mediadores (Epstein et al., 2015), que son los que activan receptores funcionales e incluso aquellos que estaban en estado inactivo pudiendo provocar una ampliación del estímulo. A continuación, estos nociceptores van a transmitir la información a través de los nervios periféricos hasta las astas dorsales de la médula espinal en el sistema nervioso central (SNC) dónde también se estimulan interneuronas y desde dónde se conduce el estímulo por las vías ascendentes hasta la corteza cerebral (Rivera Brenes, 2002).

Para conseguir una analgesia multimodal se busca combinar fármacos que incidan inhibiendo el dolor a través de distintos mecanismos de acción. Habitualmente, en el protocolo anestésico se incluyen antiinflamatorios no esteroideos (AINE) que buscan bloquear el dolor a nivel de los nociceptores periféricos y bloquear la producción de mediadores de la inflamación en el sistema inmunitario que contribuyen a la aparición del dolor agudo cuando se produce el estímulo quirúrgico. Se incluyen también opioides y/o agonistas alfa α -2 adrenérgicos, que reducen la respuesta de los receptores en el SNC. Por último, también se usan anestésicos locales, que bloquean la transmisión de la señal dolorosa en algún tramo de la inervación periférica (Berry, 2015).

Para el presente estudio, se pretende trabajar en la línea de que una analgesia comienza a establecerse antes de que se produzca el estímulo doloroso, con la intención de promocionar su eficacia (Berry, 2015). Por ello cobra gran importancia la preparación del paciente

prequirúrgico, tanto para asumir los menores riesgos quirúrgicos posibles como para garantizar el bienestar y el mayor grado de confort del paciente de cirugía (Grubb et al., 2020).

4.2 EL ESTRÉS EN EL PACIENTE QUIRÚRGICO

Un paciente que va a ser sometido a cirugía programada debe acudir a la clínica u hospital veterinario en unas condiciones preestablecidas, para así prevenir en la medida de lo posible, complicaciones quirúrgicas y anestésicas. Al margen de la clasificación del riesgo anestésico que se obtenga en cada paciente en particular, existen una serie de preparativos en torno al preoperatorio que se suceden rutinariamente en la clínica y también en casa, como es, por ejemplo, una correcta pauta de ayuno en función de la edad y condición del animal, para evitar vómitos y esofagitis por reflujo asociada a tiempos de ayuno inadecuados (Grubb et al., 2020).

De igual modo, debe tratarse el estrés como un factor importante a abordar en torno a la anestesia y cuyo manejo debe comenzar desde casa. Cada vez es más reseñable que el estrés de los pacientes en la clínica veterinaria resulta un obstáculo en muchos aspectos debido a sus efectos negativos sobre el sistema inmune de los perros y los gatos. Además, incrementa el intervalo de recuperación en diversas patologías y aumenta el riesgo del personal a sufrir daños a causa de las conductas que manifiesta el animal estresado (Lloyd, 2017).

Para comenzar a hablar de estrés, el termino en sí se utiliza de manera muy amplia, cuando en realidad no siempre tiene que ser algo negativo, ya que, por definición, se conoce como estresor a cualquier tipo de estímulo capaz de producir una alteración en la homeostasis y que en consecuencia genera una respuesta a varios niveles; comportamental, autonómico, neuroendocrino e inmunitario, para restablecer o mantener esa homeostasis (Moberg, 2000).

Cuando el animal es incapaz de contener las alteraciones que el agente estresor genera, entonces éste experimenta una situación de distrés, que lidia con la desaparición del estado de bienestar en el que se encuentra (Hernander, 2009; Moberg, 2000). Este estado de distrés es al que comúnmente se llama estrés y que se manifiesta con alteraciones y desequilibrios en las respuestas fisiológicas entorno a los ejes ya comentados de comportamiento, respuesta autónoma, neuroendocrina y respuesta inmunitaria.

Dentro de los estresores que se suceden con frecuencia en las visitas a la clínica veterinaria, el miedo y la ansiedad son dos estresores que cobran gran importancia (Hernander, 2009; Wolfle, 2000). El miedo se define como la respuesta a un estímulo social o físico que causa retracción y comportamientos evitativos. Normalmente el objetivo de los comportamientos derivados de la respuesta al miedo es el alejarse de aquello que desencadena el estímulo. Por otra parte, la ansiedad se define como una anticipación asociada a una situación o lugar que desencadena en un comportamiento de constante vigilancia y monitoreo intensificado que suelen ser la precuela

del comportamiento evitativo (Korpivaara et al., 2021; Perusini & Fanselow, 2015). Estos comportamientos derivados de sus estresores se manifiestan también en la recepción del paciente quirúrgico, así como durante todo su manejo preoperatorio (Grubb et al., 2020).

El comportamiento asociado al estrés que se aprecia en el paciente cuando llega a la clínica u hospital veterinario es nada más que una parte de todas las alteraciones que el estrés puede llegar a producir, ya que las alteraciones inmunitarias o neuroendocrinas son más complejas de percibir.

Se ha observado que los animales sin miedo, sin estrés y sin ansiedad son menos propensos a exhibir comportamientos agresivos que puedan resultar en daños al personal veterinario (King et al., 2022; Reisner, 2003). Con esta reducción de riesgo se implementan los beneficios de la reducción del estrés, algunos tan sencillos como que un animal sin estrés es más manejable y candidato a ser sometido a un examen físico más exhaustivo previo a la anestesia, lo que permite al veterinario asegurar el estado y condición del paciente para poder aplicar el protocolo anestésico más adecuado a cada caso (Grubb et al., 2020).

Además, un estudio demostró que el manejo preanestésico en gatos con protocolos que minimizan el estrés consigue alcanzar un grado de sedación óptimo en menor tiempo y consigue también, menores dosis de propofol como agente inductor que en aquellos gatos en los que no se aplica protocolo de minimización del estrés. De manera que se concluyó que en los gatos los parámetros preanestésicos y requerimientos de inducción se ven influenciados por la reducción del estrés (Argüelles et al., 2021).

Hasta ahora, en la clínica veterinaria no se tiene en consideración que todas las alteraciones fisiopatológicas que ocasiona el estrés puedan tener implicaciones en la respuesta al dolor del paciente quirúrgico (Monteiro et al., 2023). Sin embargo, en medicina humana se conoce que el estrés tiene implicaciones importantes como causa primaria del dolor y que deben considerarse en la clínica práctica (Alfven et al., 2019). Se ha demostrado que pacientes que llegan con grados elevados de estrés y ansiedad, los cuales se estiman a través de la escala de ansiedad e información preoperatoria de Amsterdam (APAIS) “*Amsterdam preoperative anxiety and information scale*” (Moerman et al., 1996), tienen mayores requerimientos farmacológicos y que el dolor postquirúrgico se incrementa (Stamenkovic et al., 2018). Por ello, se usan diversas técnicas para minimizar el estrés como por ejemplo el uso de música, que se ha demostrado que reduce la implicación del estrés neuroendocrino en el paciente de cirugía (Fu et al., 2019).

En suma de lo ya comentado, un estudio sobre como el estrés puede ser un factor etiológico primario del dolor en niños demostró que el estrés afecta a diferentes niveles del encéfalo, incluyendo la amígdala y que afecta por tanto a la percepción, al comportamiento, al sistema

nervioso autónomo, a distintas hormonas, citoquinas y al sistema neuromuscular periférico. En lo que concierne al sistema muscular periférico se comenta que produce aumento del tono muscular y fomenta la excitabilidad neuromuscular. Se sospecha que esto contribuya a la aparición del dolor como otro mecanismo neurobiológico frente al estrés, siendo entonces el dolor, una señal de desequilibrio homeostático que aumenta de manera proporcional al estrés. Por lo tanto, es fundamental entender las implicaciones del estrés sobre el cerebro y el cuerpo y considerar cómo todo ello puede afectar en el diagnóstico y manejo de los pacientes (Alfven et al., 2019).

Para el presente estudio, se propone más concretamente observar y valorar cómo el estrés puede tener implicaciones en la percepción del dolor intraquirúrgico y cómo el estrés puede tener implicación también, sobre la eficacia de los fármacos utilizados en un protocolo anestésico en la especie canina.

Con la idea de partida de conseguir una anestesia balanceada y multimodal, la aplicación de una estrategia de reducción de estrés, ya desde antes de que el paciente se reciba en el hospital veterinario, puede ser un apunte interesante al valorar cómo los parámetros de respuesta al dolor pueden verse influidos por este protocolo.

Por otra parte, resulta interesante reducir los requerimientos de bolos analgésicos de rescate, para así reducir sus riesgos asociados. De manera estándar en los protocolos de anestesia, tanto en medicina humana como en veterinaria, se aplican bolos de analgesia con opioides (frecuentemente de fentanilo) durante la cirugía y en el tratamiento post quirúrgico. Se conoce que el fentanilo produce depresión cardiorrespiratoria junto con otros efectos adversos, que se incrementan al aumentar la dosis del mismo. De manera que la reducción del uso de bolos de opiáceos durante la anestesia reducirá el riesgo de depresiones cardiorrespiratorias que puedan comprometer al paciente (Toleska & Dimitrovski, 2019).

4.3 TRAZODONA

En medicina humana, se conoce la duloxetina, un fármaco inhibidor de la recaptación de serotonina, cuyas aplicaciones son como ansiolítico y también utilizado en el tratamiento del dolor neuropático (Epstein et al., 2015), dolor producido por una alteración en el sistema nervioso periférico (SNP) o SNC, no tanto por la estimulación de los nociceptores (Monteiro et al., 2023).

En esta línea de investigación, se busca para el estudio presente, un fármaco con mecanismo de acción semejante, que consiga reducir el estrés y que pueda ser de utilidad para reducir el dolor intraquirúrgico y por tanto los requerimientos de analgesia de rescate.

La trazodona es un fármaco que actúa sobre el sistema serotoninérgico como antagonista de los receptores 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} y 5-HT₇ y como agonista parcial del receptor 5-HT_{1A}. Adicionalmente, inhibe la recaptación de serotonina moderadamente y bloquea los receptores α 1-adrenérgicos y receptores de histamina (Fagiolini et al., 2023).

Para contextualizar, la serotonina (5-HT), tiene un efecto modulador general e inhibidor de la conducta, inhibiéndola de forma directa o a través de la estimulación del ácido gamma amino butírico (GABA). Aunque en el SNC es poco abundante en casi todas las regiones del cerebro se encuentra inervación serotoninérgica (Fouquet et al., 2019). De manera general regula el comportamiento sexual y agresivo, el estado emocional, el aprendizaje, el sueño, el apetito, los ritmos circadianos, funciones neuroendocrinas en relación con la liberación de la hormona adenocorticotrópica (ACTH), la hormona tiroestimulante (TSH) y a la inhibición de la hormona foliculoestimulante (FSH), la hormona luteinizante (LH). Regula también la temperatura, la presión arterial, la respiración, la nocicepción y la emesis (Botana, 2022).

De manera general, en los perros la serotonina a nivel central es partícipe en la conducta agresiva, la ansiedad, el síndrome depresivo y psicótico, trastornos que dan lugar a estereotipias, automutilación y trastornos obsesivos. En la glándula pineal es precursora de melatonina. A nivel periférico se considera una hormona local y produce efecto cronótropo e inótropo positivo sobre el corazón, vasoconstricción arteriolar en cerebro, vísceras y regiones cutáneas, vasodilatación en musculo estriado, cardíaco y otras regiones cutáneas. También tiene actividad agregante plaquetaria y aumenta el tono de la musculatura lisa intestinal y bronquial (Botana, 2022).

Existen 7 tipos de receptores serotoninérgicos con varios subtipos e isoformas. En cuanto a los receptores que nos competen, aquellos sobre los que actúa la trazodona, son los siguientes. Los receptores 5-HT₁ se localizan en el SCN, en el estómago y en los plexos coroideos, la unión agonista de los receptores 5-HT_{1A} tiene un efecto principal de ansiólisis y está descrita también la hipotermia. Los 5-HT₂ se encuentran en el SNC, estómago y plaquetas. El antagonismo del receptor 5-HT_{2A} produce ansiólisis, también produce vasodilatación y relajación de la musculatura lisa bronquial y uterina. El antagonismo del receptor 5-HT_{2C} regula el sueño y la respuesta al estrés, también produce ansiólisis y regula la hipoactividad. Los 5-HT₇ se encuentran en fibra lisa y cerebro y se conoce que regula el estado de ánimo y los ritmos circadianos (Mohammad-Zadeh et al., 2008).

En cuanto a las aplicaciones médicas en perros, la trazodona se utiliza principalmente como tratamiento en terapia sostenida de desórdenes de conducta por ansiedad y miedo (Gruen & Sherman, 2008).

Resulta muy interesante la aplicación de una sola dosis de trazodona (9 a 12mg/kg) administrada 90 minutos antes de la consulta veterinaria, ya que se consigue que tras su administración se minimicen conductas asociadas al estrés en los perros, así como también se minimizan parámetros fisiológicos de respuesta al estrés, se facilita un mejor manejo por parte de los veterinarios y un estado de mayor tranquilidad de los propietarios durante la visita al veterinario (Kim et al., 2022).

En cuanto al manejo de las conductas de estrés en los animales hospitalizados existen diferentes opiniones respecto a su utilidad. Algunos estudios corroboran que la administración de trazodona (4 mg/kg a 12 mg/kg) reduce las manifestaciones de conductas asociadas al estrés en animales hospitalizados (Gilbert-Gregory et al., 2016). Pero por otra parte también hay datos que en contraposición resuelven que la trazodona no tiene efecto sobre animales hospitalizados a dosis de entre 2,8 y 10 mg/kg (Erickson et al., 2021).

Lo que sí se mantiene en torno a los diversos estudios sobre la posología de la trazodona es que es un fármaco seguro y bien tolerado en perros. Una dosis única de trazodona 8 mg/kg se tolera bien y no se manifiestan efectos adversos en perros (Jay et al., 2013) y que para mantener un adecuado margen de toxicidad y evitar efectos adversos la dosis de trazodona no debe ser superior a 300 mg/dosis o a 600 mg/24h (Gilbert-Gregory et al., 2016). La trazodona se considera también segura y es bien tolerada en terapias conjuntas con otros fármacos como tramadol, AINE, antibióticos y otras drogas que modifican el comportamiento (Gilbert-Gregory et al., 2016).

Los efectos adversos de la trazodona más observados son mareos, dolor de cabeza, somnolencia y boca seca (Erickson et al., 2021) En medicina humana están descritos como otros efectos adversos la posibilidad de que aparezcan arritmias en pacientes con patologías cardíacas previas, ya que de manera dosis dependiente la trazodona puede retrasar la repolarización cardíaca. También puede producir hipotensión debido al bloqueo de los receptores α 1-adrenérgicos sobre todo en pacientes que estén tomando de forma concomitante antihipertensivos, tengan alguna patología cardíaca o en pacientes geriátricos (Fagiolini et al., 2023).

En cuanto a los estudios referentes al uso de la trazodona en torno a la anestesia en medicina veterinaria, se observa que la premedicación en perros con 8 mg/kg de trazodona administrada 2 horas previa a la inducción anestésica realizada con propofol 6 mg/kg IV tiene un efecto significativo en la reducción de la concentración alveolar mínima (CAM), pero sin beneficios ni alteraciones significativas de los parámetros hemodinámicos (Hoffman et al., 2018).

4.4 OBJETIVOS

El objetivo principal del estudio es valorar el efecto positivo que puede tener el uso de un fármaco ansiolítico, trazodona, administrado por vía oral, de manera ambulatoria, como parte de la premedicación en procedimientos quirúrgicos rutinarios. De esta manera, se pretende evaluar si se logra obtener una anestesia más estable y reducir el impacto del estímulo doloroso. Asimismo, con su administración se pretende conseguir el empleo de una anestesia multimodal, tratando de obtener mejores resultados con menores dosis de fármaco y de evitar los posibles efectos adversos de los mismos.

4.4.1 EVALUACIÓN DEL GRADO DE ESTRÉS EN EL PREOPERATORIO

Evaluar si el uso de 5 mg/kg de trazodona por vía oral, administrado de manera ambulatoria 2 horas antes de la cirugía, reduce el nivel de estrés en los pacientes quirúrgicos, así como la posible implicación que este estrés tenga en el efecto de los distintos fármacos usados en el paciente durante la cirugía.

4.4.2 EVALUACIÓN DE LOS REQUERIMIENTOS DE AGENTE INDUCTOR

Evaluar si el uso de 5 mg/kg de trazodona por vía oral, administrado de manera ambulatoria 2 horas antes de la cirugía, permite reducir la dosis de propofol requerida para la realización de una intubación fácil y rápida.

4.4.3 EVALUACIÓN DE LOS REQUERIMIENTOS DE ANALGESIA DE RESCATE INTRAOPERATORIA

Evaluar si el uso de 5 mg/kg de trazodona por vía oral, administrado de manera ambulatoria 2 horas antes de la cirugía, disminuye los requerimientos de bolos de analgesia intraquirúrgica.

4.4.4 EVALUACIÓN DE LAS ALTERACIONES HEMODINÁMICAS INTRAQUIRÚRGICAS

Evaluar si el uso de 5 mg/kg de trazodona por vía oral, administrada de manera ambulatoria 2 horas antes de la cirugía puede dar lugar a la aparición de un estado de hipotensión intraquirúrgico que precise de actuación.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1 ANIMALES

Se realizó un estudio clínico prospectivo en 16 perras adultas que acudieron al Hospital Veterinario Universitario Rof Codina (Lugo, España) para realización de cirugía programada de ovariectomía entre noviembre de 2023 y abril de 2024. Todos los procedimientos fueron aprobados por el Comité Ético de la Fundación Pública Gallega Rof Codina (Número de referencia: AELU001/23/FUN(01)/OUTROS(11)/AGC/01, aprobado el 7 de noviembre de 2023).

Todos los animales fueron sometidos a una evaluación física completa y análisis de sangre (bioquímica y hematología). Los animales se clasificaron según el riesgo anestésico de la Sociedad Americana de Anestesiología (ASA), descartándose aquellos que presenten ASA>I.

Asimismo, se excluyeron aquellos animales que presentasen signos clínicos de enfermedad sistémica, alguna complicación quirúrgica o anestésica, o que precisasen de tratamiento médico o dietético específico. Todos los tutores de los animales firmaron un consentimiento informado por escrito donde se informó detalladamente el protocolo del estudio (*Anexo 1*). Los procedimientos quirúrgicos y de monitorización de anestesia fueron realizados por el mismo equipo quirúrgico veterinario. Para la preparación de los animales para cirugía y la atención de los mismos en el postoperatorio colaboraron en algunos casos, el personal del Hospital Veterinario Rof Codina y alumnos de veterinaria.

Los animales incluidos se asignaron aleatoriamente a dos grupos en función de la administración o no del fármaco ambulatorio:

- Grupo Trazodona ($n=8$): Grupo en el que se administraron 5 mg/kg de trazodona por vía oral (PO), aproximadamente 2 horas antes de la llegada del paciente al Hospital Veterinario.
- Grupo Placebo ($n=8$): Grupo en el que se administró un placebo inocuo, PO, aproximadamente 2 horas antes de la llegada del paciente al Hospital Veterinario.

5.2 PROTOCOLO ANESTÉSICO

Los animales fueron premedicados en un ambiente tranquilo, con una mezcla de dexmedetomidina (5 μ g/kg IM, Dexdomitor, Ecuphar) y morfina (0,3 mg/kg IM, Morfina, BBraun). Una vez que el paciente presentase un grado de sedación de ligero a moderado, se cateterizó una vena cefálica (Abbocath 22G), a continuación, se procedió a la extracción de sangre y se comenzaba con la administración de una solución de ringer lactato (Lactato Ringer Vet, BBraun) a una velocidad de infusión de 5 ml/kg/h por vía intravenosa (IV).

Previo a la cirugía se administró un antibiótico, cefazolina (22 mg/kg IV, Cefazolina Normon, Laboratorios Normon, S.A.) para el que se repitió una segunda administración a misma dosis a los 90 minutos. Tras la limpieza y rasurado del campo quirúrgico, los animales se trasladaban al quirófano donde se les administraba oxígeno con mascarilla a 3-4 L durante unos minutos. Se realizó la inducción con propofol (0,5-3 mg/kg IV, Lipuro, BBraun) y posterior intubación orotraqueal.

Los pacientes fueron colocados en decúbito dorsal y se inició ventilación mecánica controlada por volumen mediante el uso de una máquina de anestesia (Mindray, WATO EX-35). El volumen corriente se mantuvo a 10 ml/kg inicialmente y después fue ajustado para mantener la normocapnia ($EtCO_2 = 35-45$ mmHg) con una frecuencia respiratoria de 12-14 rpm, relación inspiración:expiración 1:2, PEEP de 4 cm H₂O y pausa inspiratoria al 25%. El mantenimiento anestésico se llevó a cabo con sevoflurano (SevoFlo, Abbot) a las dosis mínimas requeridas por el paciente (aproximadamente 1- 1,2 x CAM). De manera intraquirúrgica se administró meloxicam (0,2 mg/kg IV, Metacam, Boehringer Ingelheim).

5.3 TÉCNICA QUIRÚRGICA

Para la realización de las cirugías se realizó una laparotomía media craneal, mediante una incisión en línea media abdominal de aproximadamente 4-8 cm (en función del tamaño de la paciente) caudal a la cicatriz umbilical. Tras la disección del tejido subcutáneo se localizaba la línea alba y se realizaba una incisión punzante para acceder a la cavidad abdominal. Se extendió la línea de incisión craneal y caudalmente y se realizó una inspección general de la cavidad abdominal. Para la realización de las ovariectomías, una vez localizado el ovario derecho, se realizó una tracción cuidadosa para permitir su exteriorización y posterior resección mediante el uso de bisturí armónico. Tras evaluar la ausencia de sangrado, se procedía a la localización del ovario izquierdo y se realizaba su resección del mismo modo. Una vez comprobada la ausencia de hemorragia, se realizaba al cierre de la capa muscular con sutura continua de monofilamento absorbible 0 o 1 (Monosyn, BBraun), posteriormente se realizaba la aproximación del tejido subcutáneo con monofilamento 2/0 (Monosyn, BBraun). La piel se aproximaba mediante sutura intradérmica utilizando monofilamento absorbible 2/0 o 3/0 (Monosyn, BBraun).

5.4 VARIABLES EVALUADAS DURANTE EL ESTUDIO

5.4.1 PARÁMETROS FISIOLÓGICOS, HEMATOLÓGICOS Y CONDUCTUALES

En relación al objetivo 4.4.1 se procedió a la evaluación de parámetros fisiológicos, hematológicos y conductuales con objeto de clasificar el grado de estrés de los animales en el preoperatorio y notificar si existen diferencias entre ambos grupos. Adicionalmente, se evaluó el grado de sedación pre-inducción.

5.4.1.1 *Parámetros generales y fisiológicos*

Se consideraron: la edad, el carácter, la condición corporal (rango de 1 a 5, siendo 1 caquéctico y 5 obeso) y el peso como parámetros generales. Durante el examen físico se evaluó: frecuencia cardíaca (FC; latidos/min), frecuencia respiratoria (FR; respiraciones/min), presiones arteriales no invasivas (PANI; (sistólica; PAS; mmHg), diastólica (PAD; mmHg) y media (PAM; mmHg); pulso femoral (PF; fuerte, regular, sincrónico/débil, irregular, asincrónico), tiempo de rellenado capilar (TRC; segundos), coloración de mucosas (pálida/rosada/rojiza/azulada, húmeda/seca) y temperatura (T; °C). Estos parámetros fueron evaluados por el mismo equipo veterinario quirúrgico.

Además, se registró la presencia de vómitos tras la administración de la premedicación.

5.4.1.2 *Parámetros hematológicos*

Todos los animales se sometieron a un estudio analítico completo mediante extracción por venopunción de sangre venosa (3 ml por muestra) realizado antes de la cirugía y posterior a la premedicación.

El hemograma incluye: eritrocitos (M/ μ L), hematocrito (HTO; %), concentración de hemoglobina (HGB; g/dL), volumen corpuscular medio (MCV; fL), hemoglobina corpuscular media (MCH; pg), concentración de hemoglobina corpuscular media (MCHC; g/dL), índice de distribución eritrocitario (RDW; %), % reticulocitos (%RETIC; %), reticulocitos (RETIC; K/ μ L), contenido de hemoglobina de los reticulocitos (RET-HE; pg), leucocitos (K/ μ L), neutrófilos (NEU; K/ μ L), linfocitos (LYM; K/ μ L), ratio neutrófilos/linfocitos (NEU/LYM; K/ μ L), monocitos (MONO, K/ μ L), eosinófilos (EOS; K/ μ L), plaquetas (PLQ; K/ μ L), volumen plaquetario medio (MPV, fL) y procalcitonina (PCT,%). Los parámetros hematológicos se obtuvieron con el analizador hematológico (ProCyteDx, IDEXX, Madrid, España).

Por su parte, el estudio bioquímico incluye: glucosa (GLU; mg/dL), creatinina (CREA; mg/dL), nitrógeno ureico (BUN; mg/dL), relación nitrógeno ureico/creatinina (BUN/CREA), proteínas totales (TP; g/dL), albúmina (ALB; g/dL), globulinas (GLOB; g/dL), relación albúmina/globulina (ALB/GLOB), alanina aminotransferasa (ALT; UI/L), fosfatasa alcalina

(ALKP; UI/L) y lactato (Lactato mg/dL). Los parámetros bioquímicos se analizaron con el analizador bioquímico automático (CatalystOne, IDEXX, España).

5.4.1.3 Parámetros conductuales

Para evaluar el grado de estrés se utilizó la escala de estrés prequirúrgico (EEP) una adaptación de la escala clínica de estrés en perros “*The Clinic Dog Stress Scale*” (CDSS) formulada para la evaluación objetiva del comportamiento del animal durante la primera aproximación al mismo y durante su examen físico para determinar el grado de estrés. (Karen Overall, 2013; King et al., 2022). En la escala se evaluaron de la manera más objetiva posible (*tabla 1*) la postura corporal, posición de las orejas, mirada, tipo de respiración, posición de los labios, actividad motora y presencia de vocalizaciones. Siendo la puntuación máxima alcanzable, indicativa de mayor grado de estrés, 27 puntos (rango 0 a 27). Los perros con puntuaciones altas se consideraban altamente estresados, mientras que los perros con 0 puntos se consideraba que están tranquilos y relajados.

Tabla 1: Escala de evaluación de estrés prequirúrgico.

Nivel de estrés	Postura corporal	Postura de las orejas	Mirada	Respiración	Labios	Actividad	Vocalización
0	Relajado y se mueve por sí mismo	Erguidas y relajadas a los lados	Mira constantemente al veterinario.	Normal, mandíbula relajada	Relajados	Se mueve con naturalidad	No
1	Tenso, se puede manipular	Un poco hacia atrás.	Mira intermitentemente al <u>vet</u>	Normal, mandíbula tensa	Firmes	Inactivo	Se queja y llora
2	Rígido, difícil de manipular	Totalmente hacia atrás	No mira al <u>vet</u> pero observa la habitación	Jadea, sin salivar	Se relame	Patas flexionadas, puede temblar	Gime
3	Encorvado y agachado, difícil de examinar vientre.	Hacia atrás y abajo	Mira fijamente a la distancia o hacia el dueño	Jadea y saliva	Mastica y se relame	Tiembla <u>periodicamente</u>	Gruñidos
4	Enroscado, se retira completamente y con el abdomen escondido	Todo lo bajas y hacia atrás posible	Mirada fija y constante a un punto inmediatamente anterior a ella.	Jadea muy intensamente y saliva		Tiembla incontroladamente	Muerde

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27

Para la evaluación del nivel de estrés se estiman las variables: postura corporal, postura de las orejas, mirada, respiración, labios, actividad y vocalización y en función de las descripciones de dichos parámetros se atribuye una puntuación correspondiente al grado de estrés para cada parámetro individual (de 0 a 4) que resulta en un sumatorio de los mismos.

También se aplicó una escala analógica visual (VAS) “*Visual Analogic Scale*” (Srithunyarat et al., 2018), en la que el clínico propone un grado de estrés de forma subjetiva en una escala de 0 a 10, siendo 10 la puntuación correspondiente a un grado de estrés muy alto.

Como último parámetro para la evaluación del estrés se utilizó una adaptación del formulario de evaluación de reactividad (REF) “*Reactivity Evaluation Form*” En el que se les asigna una puntuación de 1 a 4 (*tabla 2*) a los perros en función de su comportamiento cuando el

observador se sitúa inmediatamente frente al animal, siendo la puntuación más alta asociada al mayor grado de evitación (Ellwood & Murison, 2022; Palestini et al., 2010).

Tabla 2: formulario de evaluación de reactividad

El perro busca contacto, se para permanentemente frente a la verja.	1
El perro está pegado a la cerca, a veces retrocede ligeramente.	2
El perro está retrocediendo permanentemente, a veces muestra intentos de búsqueda de contacto.	3
El perro está acostado al fondo de la jaula, sin buscar ningún contacto.	4

*Evaluación con el observador fuera de la jaula.

En función de cómo se comporta el animal de cara al observador se atribuye una puntuación correspondiente al grado de estrés que dicha conducta supone (1 a 4).

5.4.1.4 Grado de sedación pre-inducción

Por otro lado, para la evaluación del grado de sedación pre-inducción anestésico se utilizó una adaptación de la Escala de Sedación (Grint et al., 2009; Wagner et al., 2017). En esta escala se evaluaron 7 ítems (tabla 3): postura espontánea, reflejo palpebral, posición de los ojos, relajación de la mandíbula y la lengua, respuesta al ruido (palmada), resistencia a acostarse en decúbito lateral y apariencia/actitud general. La puntuación máxima posible son 21 puntos (rango 0 a 21), indicando las puntuaciones más altas un mayor grado de sedación.

Tabla 3: escala del grado de sedación

PARÁMETRO/PUNTUACIÓN	0	1	2	3
Postura espontánea	De pie.	Cansado pero de pie.	Acostado pero capaz de levantarse.	Dificultad para levantarse.
Reflejo palpebral	Rápido.	Lento, barrido corneal completo.	Lento, barrido corneal parcial.	Ausente.
Posición de los ojos	Central.	<ul style="list-style-type: none"> o Rotado adelante/abajo o No oculto. 	Rotado, oculto por tercer párpado.	
Relajación de la mandíbula y lengua	Tono mandibular normal, fuerte reflejo nauseoso.	<ul style="list-style-type: none"> o Tono reducido. o Reflejo nauseoso moderado. 	<ul style="list-style-type: none"> o Tono muy reducido. o Ligeramente reflejo nauseoso. 	<ul style="list-style-type: none"> o Pérdida de tono. o Ausencia de reflejo nauseoso.
Respuesta al ruido (palmada)	<ul style="list-style-type: none"> o Gira la cabeza hacia el ruido. o Se encoge. 	<ul style="list-style-type: none"> o Moderado giro de cabeza. o Mínimo encogimiento. 	Reacción de sobresalto mínima.	Ausente.
Resistencia a acostarse en decúbito lateral.	Mucha lucha. No lo permite.	Lucha un poco pero permite la posición.	<ul style="list-style-type: none"> o Lucha mínima. o Permite la posición. 	Sin lucha.
Apariencia/actitud general	Excitable.	Despierto.	Tranquilo.	Estupor.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----

Se evalúan los parámetros: postura espontánea, reflejo palpebral, posición de los ojos, relajación de la mandíbula y la lengua, respuesta al ruido, resistencia a acostarse en decúbito lateral y apariencia/actitud general. Atribuyéndose a cada variable una puntuación de 0 a 3, en función de la descripción del parámetro y resultando el grado final de estrés en un sumatorio del resultado de los parámetros.

5.4.2 REQUERIMIENTOS DE AGENTE INDUCTOR

En relación al objetivo 4.4.2, en ambos grupos se estudiaron los requerimientos de propofol (Lipuro, BBraun), administrado de manera intravenosa, para la inducción anestésica, comenzando con dosis 0,5 mg/kg hasta 3 mg/kg, valorando a que dosis mínima se podía proceder a la intubación orotraqueal del paciente. El equipo de anestesia anotó en cada caso la dosis de propofol requerida hasta conseguir que se pierda el reflejo laríngeo, el reflejo palpebral, bajen la frecuencia cardiaca y respiratoria, la mandíbula pierda tono y se queda laxa y el ojo se sitúe en posición ventro-medial con leve midriasis.

5.4.3 REQUERIMIENTOS DE ANALGESIA DE RESCATE INTRAOPERATORIA

En relación al objetivo 4.4.3 durante el procedimiento intraquirúrgico, se registraron parámetros respiratorios y hemodinámicos en 6 tiempos perioperatorios, que se corresponden de la siguiente manera: preinducción (P), comienzo de la anestesia (T0), apertura de la cavidad abdominal (T1), tracción del primer pedículo ovárico (T2), tracción del segundo pedículo ovárico (T3), cierre de la cavidad abdominal (T4) y despertar (D), para ello se empleó un monitor multi-paramétrico (Mindray iPM12 Vet). Los parámetros fueron manualmente anotados cada 5 minutos por el personal anestésista veterinario. Se registraron las siguientes variables: CO₂ al final de la espiración (EtCO₂; mmHg), concentración de sevoflurano al final de la espiración (FE´Sevo; %), frecuencia respiratoria (FR; respiraciones/min), volumen minuto (VM; L/min), presión pico inspiratoria (Ppeak; cmH₂O), resistencia de la vía aérea (Raw; cm), frecuencia cardiaca (FC; latidos/minuto), presiones arteriales invasivas y no invasivas: sistólica (PAS; mmHg), diastólica (PAD; mmHg) y media (PAM; mmHg), saturación de hemoglobina por oxígeno (SpO₂; %) y temperatura (T; °C).

Adicionalmente, el equipo de anestesia registró frecuentemente si aparecían signos de dolor intraoperatorio, los cuales se determinaron por una aparición de respiraciones espontáneas y cuando la PAS, PAM, PAD y/o FC sufrían un incremento del 20% de los valores de basales al inicio de la anestesia y una vez estabilizada en cada paciente durante más de 30 segundos (Bradbrook et al., 2013). Cuando esto se producía se administraba un bolo de fentanilo (2,5 µg/kg IV, Fentadon, Dechra).

5.4.4 OSCILACIONES DE LA PRESIÓN ARTERIAL INTRAQUIRÚRGICA

En relación al objetivo 4.4.4, durante el procedimiento quirúrgico se registraron los parámetros hemodinámicos mediante el uso de un monitor multi-paramétrico (Mindray iPM12 Vet). Estos fueron manualmente anotados cada 5 minutos por el personal de anestesia veterinario. En relación con este objetivo concretamente: las presiones arteriales no invasivas sistólica (PAS; mmHg), diastólica (PAD; mmHg) y media (PAM; mmHg).

5.5 ESTUDIO ESTADÍSTICO DE LOS DATOS

Los resultados se expresaron como media \pm desviación estándar (DE) y los análisis estadísticos se realizaron con el programa informático comercial Sigma Plot 12.5 (Systat Software Inc., Chicago, IL, EE.UU.). La normalidad de los datos se evaluó mediante la prueba de Shapiro-Wilk, y se empleó una prueba de Levene para evaluar la igualdad de varianzas de las variables normales.

La comparación de las variables entre los dos grupos de estudio (Grupo Trazodona y Grupo Placebo) se realizó mediante prueba t de Student para distribuciones normales y la prueba de Mann-Whitney U para distribuciones no normales. Asimismo, los análisis de los valores cardiorrespiratorios se realizaron mediante un análisis de varianza (ANOVA) de una vía con medidas repetidas y aplicando una prueba post-hoc de Holm-Sidak. En el caso de las variables no normales, la comparación estadística se realizó mediante un análisis de Friedman de medidas repetidas seguido de una prueba post-hoc de Tukey. Para todas las variables, las diferencias se consideraron estadísticamente significativas cuando $p < 0,05$.

6. RESULTADOS

Los procedimientos se realizaron en las instalaciones del Hospital Veterinario Universitario Rof Codina. De los 16 animales seleccionados, todos cumplieron con los criterios de inclusión.

6.1 ANIMALES

No se observaron diferencias significativas entre los grupos de animales que han tomado trazodona y que han tomado placebo respecto a la edad. Las perras del Grupo Trazodona tenían de media $13,25 \pm 8,73$ meses (rango de 7 a 34 meses), las perras del Grupo Placebo tenían de media $12,62 \pm 4,18$ meses (rango 8 a 20 meses). En cuanto al peso de los animales, no se apreciaron diferencias significativas entre grupos, siendo el peso medio de las perras del Grupo Trazodona $18,42 \pm 7,98$ kg (rango de 10,3 a 31 kg) y el peso de las perras del Grupo Placebo $13,65 \pm 5,67$ kg (rango de 3,9 a 22 kg). Por último, respecto a la condición corporal (CC), tampoco se apreciaron diferencias significativas entre grupos. Las perras del Grupo Trazodona presentaron una CC media de $2,5 \pm 0,53$ puntos sobre 5 (rango de 2 a 3) y las perras del Grupo Placebo presentaron una CC de $2,75 \pm 0,71$ puntos sobre 5 (rango de 2 a 4).

6.2 PARÁMETROS FISIOLÓGICOS

Tras la recepción de los animales en el hospital veterinario se procedió a realizar la exploración física de los animales junto con la evaluación del estrés de los mismos.

En cuanto al examen físico cabe mencionar que 2 de las 8 perras, el 25% del Grupo Placebo no permitieron exploración física, pues eran excesivamente nerviosas y presentaban agresividad. Una de las 8 perras, el 12,5%, del Grupo Trazodona tampoco permitió la exploración física por el mismo motivo.

La FC media de las perras del Grupo Trazodona fue de $125,14 \pm 15,44$ latidos/min y la FC media de las perras del Grupo Placebo fue de $124 \pm 25,78$ latidos/min, resultando una $p = 0,92$, por tanto, sin diferencias entre grupos. La FR no fue valorable debido a que el 43,75 % de los animales no permitieron un conteo adecuado de la frecuencia debido a que estaban olisqueando la zona o jadeando. La T media del Grupo Trazodona fue de $38,53 \pm 0,38$ °C y la T media del Grupo Placebo fue de $38,40 \pm 0,62$ °C, resultando una $p = 0,65$ y por tanto sin diferencia significativa entre grupos. Las presiones arteriales no invasivas sistólica, diastólica y media no son valorables ya que el 75% de los animales se movió en exceso durante la exploración causando resultados no concluyentes en el esfigmomanómetro.

6.3 PARÁMETROS HEMATOLÓGICOS Y BIOQUÍMICOS

En cuanto a los resultados de la bioquímica, el LAC, la CREA, el BUN, las PT, ALB, GB y enzimas hepáticas, no se observaron diferencias significativas entre grupos y los valores se encuentran en rangos de normalidad. El valor de glucosa medio para los animales del Grupo

Trazodona es de $121,62 \pm 13,06$ mg/dL y para el Grupo Placebo $107,25 \pm 13,17$, resultando en una $p = 0,046$ lo que significa que si hay una diferencia estadísticamente significativa pero sin ninguna implicación ya que los valores están en rango. (Tabla 4)

Los resultados de HTC, HGB y reticulocitos se observaron dentro de rango para ambos grupos y sin diferencias significativas, lo mismo ocurre con las plaquetas y con los distintos tipos celulares de la serie blanca. (Tabla 4)

Tabla 4. Resultados de los parámetros bioquímicos y hematológicos

Variables	Grupo Trazodona	Grupo placebo	p
GLU (mg/dL)	121,62 ± 13,06	107,25 ± 13,17	* 0,046
LAC (mg/dL)	1,81 ± 0,77	2,30 ± 0,48	0,18
CREA (mg/dL)	0,86 ± 0,25	0,87 ± 0,15	0,90
BUN (mg/dL)	17,17 ± 3,20	16,50 ± 5,18	0,69
TP (g/dL)	6,06 ± 0,28	6,01 ± 0,36	0,76
ALB(g/dL)	3,14 ± 0,21	3,09 ± 0,20	0,63
GLOB(g/dL)	2,92 ± 0,24	2,92 ± 0,22	1,00
ALT (U/L)	58,25 ± 33,32	70,12 ± 80,43	0,88
ALKP(U/L)	69,25 ± 37,24	54,87 ± 21,63	0,36
HTC (%)	43,35 ± 4,28	43,86 ± 4,22	0,81
HGB (g/dL)	15,99 ± 1,58	16,55 ± 2,77	0,62
RETIC (K/μL)	33,30 ± 16,52	29,76 ± 16,61	0,67
Leucocitos (K/μL)	13,29 ± 2,22	12,96 ± 3,11	0,81
NEU (K/μL)	8,74 ± 2,38	8,00 ± 2,84	0,58
LYM (K/μL)	2,95 ± 0,87	3,42 ± 0,91	0,31
MONO (K/μL)	0,85 ± 0,29	0,67 ± 0,15	0,14
EOS (K/μL)	0,73 ± 0,25	0,77 ± 0,37	0,80
BASO (K/μL)	0,01 ± 0,01	0,03 ± 0,03	0,33
PLQ (K/ μL)	295,87 ± 49,28	248,25 ± 81,88	0,18

Los resultados se expresaron como medias ± desviación estándar (DE). Diferencias estadísticamente significativas $p < 0,05$; *vs valores Grupo Trazodona.

6.4 PARÁMETROS CONDUCTUALES

Para la valoración del grado de estrés, los resultados de la EEP mostraron que los animales del Grupo Trazodona presentaron una puntuación media de $7,25 \pm 6,65$ puntos sobre 27 y los animales del Grupo Placebo presentan una puntuación de $11,50 \pm 6,16$ puntos sobre 27. Aunque no se determinaron diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,2$), los resultados obtenidos indicaron una tendencia a la reducción del grado de estrés en los animales tratados con trazodona con respecto al Grupo Placebo. Los resultados de la VAS mostraron que las perras del Grupo Trazodona presentaron una puntuación media de $4,37 \pm 2,39$ sobre 10 y las perras del grupo Placebo presentaron una puntuación media de $6,00 \pm 2,67$ sobre 10. Al igual que con los resultados de la EEP, $p = 0,22$ no proporcionó una diferencia significativa entre grupos, pero sí apreciable. Por último, los resultados de la adaptación de la REF fueron de $1,62 \pm 1,06$ puntos sobre 4 para las perras del Grupo Trazodona y $2,25 \pm 1,16$ puntos para las perras del Grupo

Placebo, con una $p = 0,23$ sin diferencias significativas entre grupos, pero con diferencias apreciables (Figura 1).

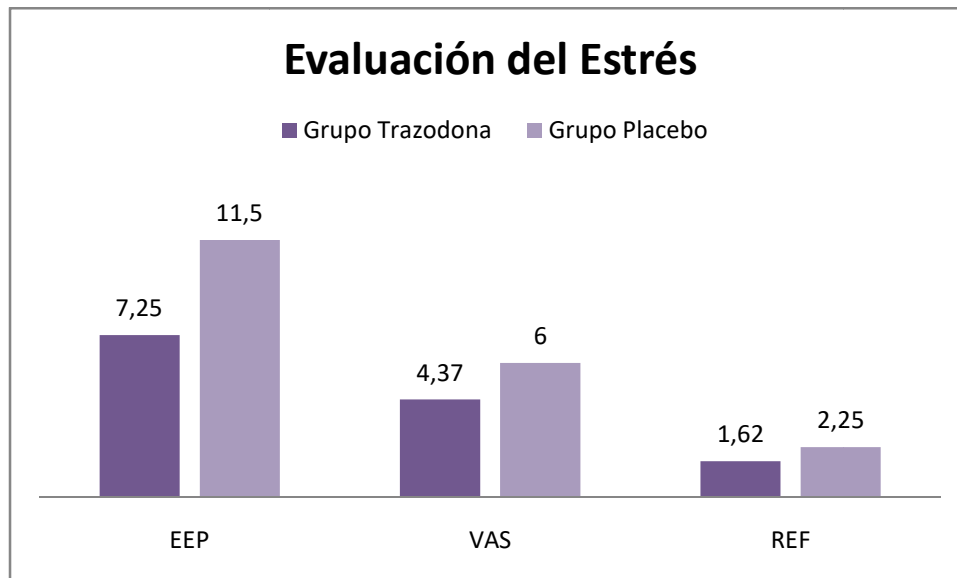


Figura 1: diferencia de resultados, expresados como valor medio en las distintas escalas de evaluación de estrés para ambos grupos. “Escala de Estrés Prequirúrgico” EEP, “Visual Analogic Scale” VAS, “Reactivity Evaluation Form” REF

6.5 INTERVALO PREMEDICACIÓN VENOCLISIS

El tiempo que transcurrió entre que se inyecta la premedicación, una mezcla de dexmedetomidina y morfina, hasta que los animales presentaron un grado de sedación en el que no ofrecían lucha ni resistencia para practicar una cateterización venosa que permita la posterior administración de fármacos y fluidoterapia es de $14,12 \pm 8,07$ minutos para el Grupo Trazodona y de $14,75 \pm 6,76$ para el Grupo Placebo. No hay diferencias significativas entre ambos grupos.

En relación con la premedicación, se observó que el 62,5 % de los animales del grupo Placebo presentaron vómitos tras la premedicación IM con la combinación de dexmedetomidina y morfina, sin embargo, solo 25 % (2 de 8) de los animales del grupo Trazodona presentaron vómitos tras la inyección. La diferencia no es estadísticamente significativa, pero si es notable.

6.6 REQUERIMIENTOS DE AGENTE INDUCTOR Y DATOS DE INDUCCIÓN

Previo a la inducción anestésica se evaluó el grado de sedación según la Escala de Sedación. Para las perras del Grupo Trazodona se obtuvo una puntuación de $10,37 \pm 4,95$ sobre 21 y para las perras del Grupo Placebo se obtuvo una puntuación de $8,12 \pm 4,19$, sin diferencias significativas. El tiempo que transcurre entre la administración de la premedicación y la inducción en los Grupos Trazodona y Placebo es de $46,87 \pm 9,61$ minutos y $42,50 \pm 8,86$ minutos respectivamente. Sin diferencias significativas entre grupos.

Los requerimientos de dosis de agente inductor (propofol, IV, Lipuro, BBraun) son de $1,55 \pm 0,66$ mg/kg y $2,13 \pm 1,20$ mg/kg para los grupos Trazodona y Placebo respectivamente ($p = 0,25$). Aunque estos resultados no fueron estadísticamente significativos, si que se aprecian diferencias notables entre grupos.

En ambos grupos el 25 % de los animales presenta intubaciones dificultosas con más de 2 intentos.

6.7 ANALGESIA DE RESCATE

Durante la cirugía los requerimientos de analgesia de rescate fueron de $1,00 \pm 0,76$ bolos de media para el Grupo Trazodona y de $1,37 \pm 0,92$ bolos de media para el Grupo Placebo ($p = 0,39$), no observándose diferencias significativas entre ambos grupos. Sin embargo, se pudo apreciar que los requerimientos de bolos de analgesia de rescate de fentanilo ($2,5 \mu\text{g/kg}$) fueron ligeramente superiores en los animales del Grupo Placebo.

6.8 REGISTRO DE CONSTANTES INTRAQUIRÚRGICAS

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la FC a los mismos tiempos entre un grupo y otro. En ambos grupos se observó un aumento significativo de la FC en T1, referente a la apertura de la cavidad abdominal, respecto al tiempo P. Sin embargo, si se pudo apreciar que, durante el T2, referente a la tracción del pedículo ovárico derecho, los animales del Grupo Trazodona tendieron a elevar menos la frecuencia cardiaca $83,87 \pm 13,52$ latidos/min respecto a la observada en el Grupo Placebo, $94,62 \pm 13,14$ latidos/min. Lo mismo ocurrió en T3, referente a la tracción del pedículo ovárico izquierdo, dónde la FC fue de $79,25 \pm 16,60$ latidos/min para el Grupo Trazodona y $84,00 \pm 21,67$ latidos/min para el Grupo Placebo. Además, el aumento de FC en T2 respecto a P y el aumento de la FC en T3 respecto a P resultó ser significativo en los animales del Grupo Placebo ($p < 0,001$ y $p = 0,006$ respectivamente) a diferencia de los animales del Grupo Trazodona ($p > 0,05$) (*Figura 2*).

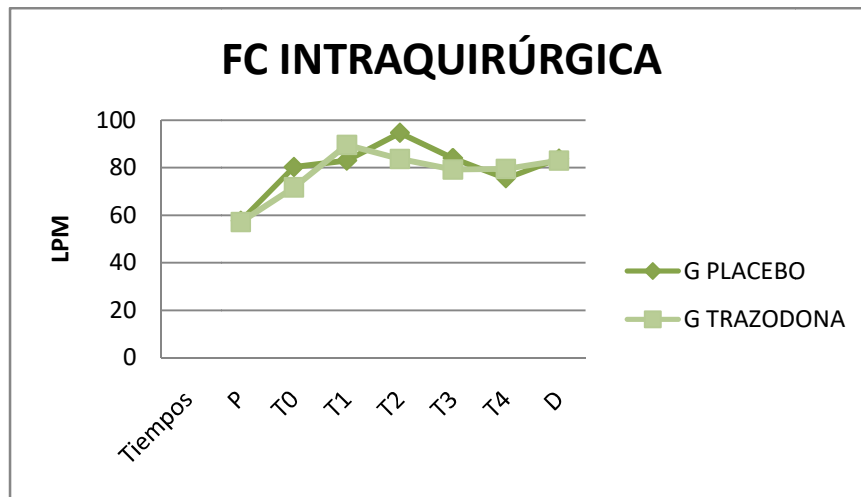


Figura 2: frecuencia cardiaca (FC) intraquirúrgica comparada entre grupos, expresada como valor medio de latidos por minuto (LPM) para cada grupo en los distintos tiempos quirúrgicos: preinducción (P), comienzo de la anestesia (T0), apertura de la cavidad abdominal (T1), tracción del primer pedículo ovárico (T2), tracción del segundo pedículo ovárico (T3), cierre de la cavidad abdominal (T4) y despertar (D).

No se observaron diferencias significativas entre los grupos respecto a las presiones arteriales no invasivas (*figuras 3, 4 y 5*). Se observó un ligero aumento de la presión arterial sistólica durante el tiempo T2 para el Grupo Placebo $113,25 \pm 16,55$ mmHg respecto al Grupo Trazodona $108,14 \pm 13,16$ mmHg. Lo mismo ocurrió con la PAM en T2, donde resultó de $78,43 \pm 15,40$ para el Grupo Trazodona y $88,50 \pm 12,17$ para el Grupo Placebo.

Respecto a los valores de CO_2 al final de la espiración EtCO_2 , no existieron diferencias significativas entre grupos. Si puede destacarse que durante el tiempo T2 los valores de CO_2 de $40,50 \pm 4,44$ mmHg y $38,37 \pm 4,27$ mmHg del Grupo Trazodona y Grupo Placebo respectivamente se apreciaron significativamente disminuidos respecto a los valores de EtCO_2 en el tiempo T0, correspondiente al inicio de la anestesia, $46,12 \pm 4,85$ mmHg y $44,25 \pm 5,20$ para el Grupo Trazodona y Grupo Placebo respectivamente.

En cuanto a la variación de la T durante la cirugía, no se apreciaron diferencias significativas entre ambos grupos. Pero si se observó una diferencia de temperatura significativa entre el inicio de la cirugía y el fin de esta para ambos grupos. Siendo en el Grupo Trazodona la temperatura en el tiempo P de $38,02 \pm 0,77$ °C y al final de la cirugía, D, $36,35 \pm 1,34$ °C ($p < 0,001$). En el Grupo Placebo, la T en P fue de $38,12 \pm 0,53$ °C y en D fue de $36,26 \pm 0,9$ °C ($p < 0,05$).

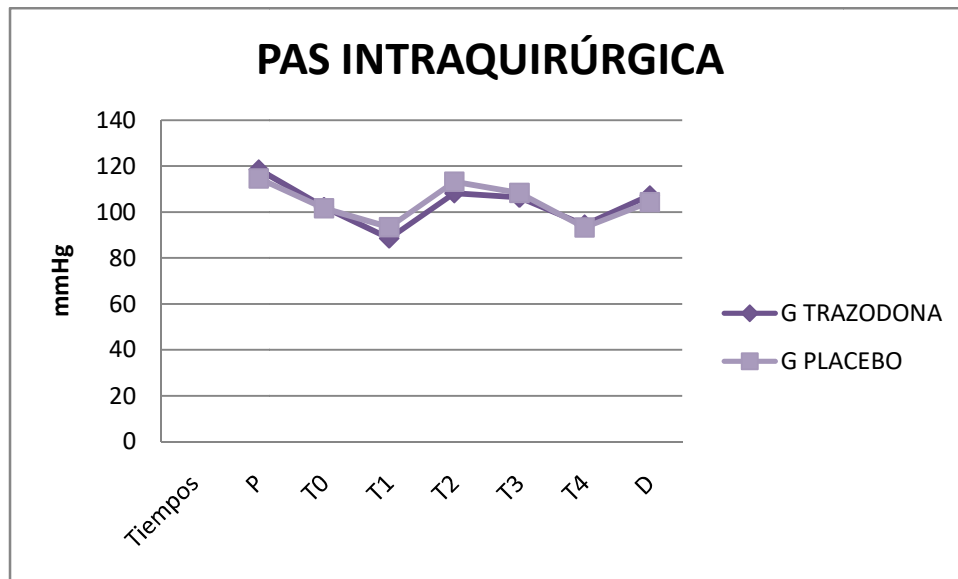


Figura 3: presión arterial sistólica (PAS) intraquirúrgica comparada entre grupos, expresada como valor medio de milímetros de mercurio (mmHg) para cada grupo en los distintos tiempos quirúrgicos: preinducción (P), comienzo de la anestesia (T0), apertura de la cavidad abdominal (T1), tracción del primer pedículo ovárico (T2), tracción del segundo pedículo ovárico (T3), cierre de la cavidad abdominal (T4) y despertar (D).

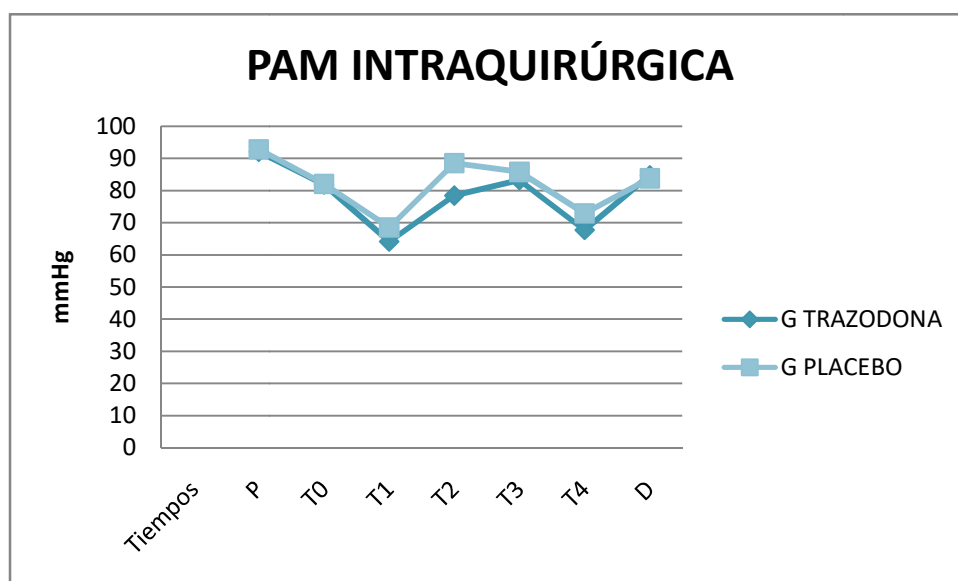


Figura 4: presión arterial media (PAM) intraquirúrgica comparada entre grupos, expresada como valor medio de milímetros de mercurio (mmHg) para cada grupo en los distintos tiempos quirúrgicos: preinducción (P), comienzo de la anestesia (T0), apertura de la cavidad abdominal (T1), tracción del primer pedículo ovárico (T2), tracción del segundo pedículo ovárico (T3), cierre de la cavidad abdominal (T4) y despertar (D).

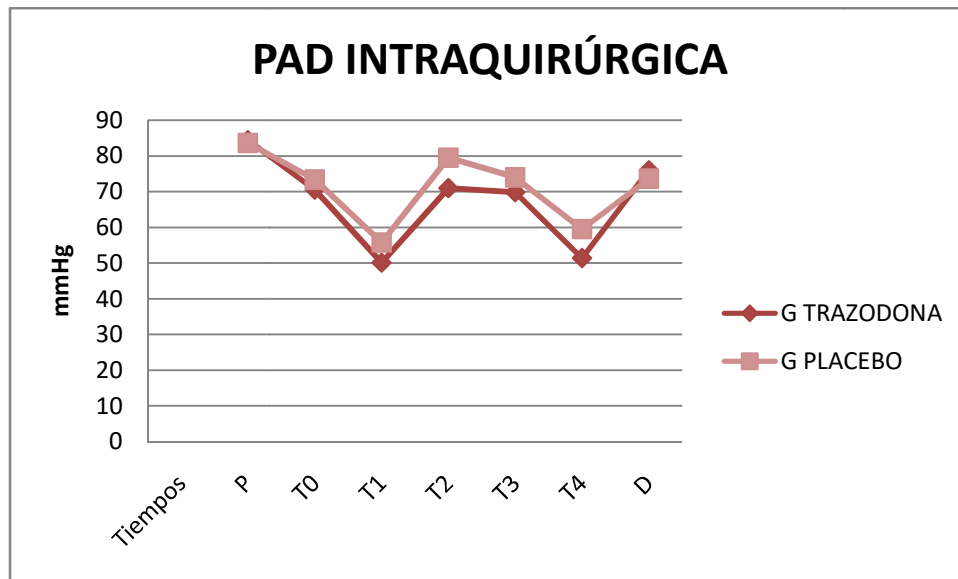


Figura 5: presión arterial diastólica (PAD) intraquirúrgica comparada entre grupos, expresada como valor medio de milímetros de mercurio (mmHg) para cada grupo en los distintos tiempos quirúrgicos: preinducción (P), comienzo de la anestesia (T0), apertura de la cavidad abdominal (T1), tracción del primer pedículo ovárico (T2), tracción del segundo pedículo ovárico (T3), cierre de la cavidad abdominal (T4) y despertar (D).

6.9 DESPERTAR

Al despertar de la anestesia precisaron una dosis de anestesia de rescate dexmedetomidina (2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ IV, Dexdomitor, Ecuphar) 4 animales del Grupo Trazodona, el 50 %, y 6 animales del Grupo Placebo, 75 %.

7. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

En la selección de animales para el estudio se tuvo en cuenta la edad de estos, de manera que todas las perras hubieran pasado por lo menos un periodo de estro antes de ser sometidas a cirugía. Se ha visto que las ovariectomías u ovariectomías realizadas antes de los 6 meses pueden favorecer de manera más habitual, principalmente en las razas grandes (> 20 kg), el desarrollo de problemas articulares, incontinencia urinaria, infecciones recurrentes del tracto genital y en la aparición de neoplasias (Hart et al., 2020).

Uno de los parámetros que se tuvo en cuenta para garantizar la homogeneidad de los grupos en estudio es la CC. Para la que se procuraron animales con un índice de grasa corporal semejante. De manera que, partiendo de la base de que todos ellos fuesen animales sanos, cabría esperar la misma respuesta aplicando las mismas dosis de fármaco. La CC de estos animales de estudio se observó en torno a 2,5 para ambos grupos, lo cual es un valor muy aceptable, ya que no interesaba incluir en este estudio animales con sobrepeso. Esto sería una variable que podría influir negativamente en los parámetros anestésicos, pues la obesidad tiende a aumentar el riesgo anestésico, debido a que esta CC aumentada dificulta la exploración física del animal, la cateterización venosa, la estimación de dosis de anestésico, se dificulta la ventilación intraquirúrgica y aumentan los tiempos operatorios (German, 2006).

En la elección del fármaco se consideró que uno de los aspectos interesante y práctico de la trazodona, es su administración oral, que no supone estrés para el animal, se administra entre comida y es fácil de administrar para el propietario. Además de que es un fármaco muy extendido y cuyo uso es considerado seguro en el tratamiento de las conductas asociadas al miedo, estrés y ansiedad (Gruen & Sherman, 2008).

Para comenzar con la evaluación del fármaco y los datos observados, se comienza por comentar que la trazodona se engloba dentro de la familia de los fármacos antagonistas de serotonina (Botana, 2022), en esta familia se incluyen también fármacos como el dolasetron, granisetron, ondansetron y plonisetron que son conocidos por su aplicación antiemética mediante el antagonismo de los receptores 5-HT₃ en la zona de activación de quimiorreceptores en el área prostrema del cuarto ventrículo del sistema nervioso central (Berger et al., 2017). Esta área es el que se ve estimulado por la mayor parte de fármacos anestésicos, quimioterápicos y opioides capaces de producir emesis (Berger et al., 2017). Es reseñable que en este estudio se ha observado una diferencia notable entre ambos grupos en la aparición de vómitos como efecto adverso de la premedicación con dexmedetomidina y morfina, produciéndose menos vómitos en los animales a los que se les había administrado trazodona. Todos los tutores de los animales aseguran que cumplieron debidamente la pauta de ayuno sugerida por el veterinario, de manera que el tiempo de ayuno dejó de ser un parámetro a considerar para esta variable estadística.

Queda por tanto pendiente de resolver si la trazodona podría tener asociado cierto efecto antiemético al igual que otros fármacos antagonistas de serotonina.

En el protocolo de este estudio se programó la extracción de sangre venosa posterior a la premedicación para minimizar el estrés que este procedimiento supone en el animal despierto y minimizar los riesgos del personal. Se procede de esta manera debido a que la mayoría de los animales del estudio son perras en régimen de acogida o recién adoptadas, de carácter nervioso, que han sido expuesta a poco manejo y de corta edad. Antes de proceder a administrar los fármacos de premedicación se aseguró que tanto la exploración física como la anamnesis del animal son propias de un paciente sano candidato a ser sometido a una sedación sin riesgos significativos. Sin embargo, este procedimiento podría alterar la visualización de un leucograma de estrés marcado que pudiera aparecer en la analítica sanguínea, así como los picos de glucosa puntuales asociados a estrés de la misma manera. En los animales que presentasen niveles de estrés elevado se esperaba observar un leucograma de estrés caracterizado por neutrofilia madura, ligera linfopenia y monocitosis (Louis et al., 2003). Con el ratio neutrófilos/linfocitos aumentado, lo cual se asocia a la manifestación del leucograma de estrés en pequeños animales (Beerda et al., 1999; Gilbert-Gregory et al., 2016). En cuanto a la bioquímica, se pretendía observar si en las perras con mayores niveles de estrés se observaban picos puntuales de hiperglucemias transitorias y evaluar si estos aumentos se correspondían también con un aumento del lactato sérico, ya que se ha observado que, en la especie felina, los picos de hiperglucemia transitoria asociada al estrés se correlacionan con el aumento del lactato sérico (Lee et al., 2023; Rand et al., 2002). Sin embargo, en este estudio no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos.

En referencia a los resultados de las distintas escalas de evaluación de estrés, como ya se ha comentado, ninguna de las tres escalas muestra una diferencia estadísticamente significativa entre grupos, sin embargo, puede observarse una tendencia clara en los gráficos de los apartados de resultados (*figura 1*) dónde se aprecia que las perras del Grupo Trazodona muestran unas puntuaciones que denotan menor estrés que en las del Grupo Placebo. Se considera que el pequeño tamaño muestral junto con la presencia de algunos valores atípicos podrían haber sido determinantes para que los resultados estadísticos no sean diferencialmente significativos. Para respaldo de esta tendencia en la que los animales del Grupo Trazodona presentan en menor medida conductas asociadas al estrés, se valora el presente estudio en comparación con otras investigaciones, en los que la administración oral de trazodona si tiene efectos significativos sobre la minimización de las conductas de estrés asociadas al medio y la ansiedad en diferentes situaciones (Gilbert-Gregory et al., 2016; Lueck et al., 2022). De manera resumida en uno de ellos se evalúan 32 animales para determinar si la trazodona a dosis de entre 6,25 y 8,60 mg/kg tiene implicaciones relevantes en el examen neurológico. En otro se evalúa la trazodona entre 4

a 12 mg/kg en 120 animales hospitalizados como estrategia de reducción del estrés durante la hospitalización. En ambos estudios se concluyen resultados en positivo, de manera que la trazodona no produce alteraciones en el examen neurológico (Lueck et al., 2022) y lo que si produce en ambos casos es la minimización de conductas asociadas al estrés (Gilbert-Gregory et al., 2016; Lueck et al., 2022).

Para más respaldo de esta tendencia favorable, en otro estudio con un tamaño muestral menor $N = 20$ (Kim et al., 2022), se observó que los animales que tomaban trazodona antes de las visitas al veterinario exhibían menores signos de conducta de estrés que aquellos que no tomaban trazodona. Para este estudio se utilizaron dosis de trazodona de entre (9 a 12 mg/kg) las cuales resultaron seguras y exentas de producir síndrome serotoninérgico (hipertermia, hiperactividad autonómica, anormalidades neuromusculares) (Maitland & Baker, 2022) incluso en animales que toman fluoxetina (Kim et al., 2022).

Respecto a las interacciones entre los fármacos anestésicos y la trazodona, en un estudio en el que se comparan los requerimientos de propofol y los parámetros cardiovasculares intraquirúrgicos en 30 perros divididos en dos grupos, (para un grupo se administra trazodona entre 5 y 7 mg/kg en su premedicación y para el otro grupo acepromacina), no se observaron diferencias significativas entre grupos (Murphy et al., 2017).

Otro estudio en el que se administra como premedicación una combinación de alfentanilo y atropina vislumbra que cuando se adiciona trazodona se reducen los requerimientos de propofol (Walters et al., 2022). Como era de esperar, en el presente estudio con una dosis de 5 mg/kg de trazodona también se observó una reducción de dosis de propofol requerida para la inducción. Aunque la diferencia no es significativa estadísticamente, se observa la tendencia que toman los resultados.

Teniendo en cuenta que la trazodona produce hipotensión por antagonismo de los receptores $\alpha 1$ (Fagiolini et al., 2023), se evalúa en este caso de forma comparada entre el grupo placebo y trazodona la presencia de episodios de hipotensión intraquirúrgica. Se observa que en ningún caso se produce una hipotensión significativa $PAS < 80-90$ mmHg, $PAD < 40$ mmHg o $PAM < 60-70$ mmHg (Grubb et al., 2020). Sin embargo, cuando se evalúan las presiones intraoperatorias de los animales que son premedicados con acepromacina y trazodona de forma comparada se observa que en ambos grupos se produce hipotensión, en 5 de 15 animales en el grupo que toma trazodona y en 6 de 15 animales que toma acepromacina (Murphy et al., 2017).

En cuanto a otros efectos secundarios de la trazodona se desestima la aparición de arritmias o elongaciones del intervalo QT en función de anteriores estudios bibliográficos que lo respaldan (Benjamin et al., 2023). Recientemente se observó en un estudio que la trazodona decrece la

agregación plaquetaria, pero que no existen alteraciones en el tiempo de sangrado de la mucosa oral, ni tampoco en los recuentos plaquetarios, ni en los tiempos de coagulación, de manera que no es concluyente que esto pueda tener implicaciones clínicas (Benjamin et al., 2023). Para el presente estudio al no evidenciarse la presencia de sangrados intraquirúrgicos anormales se desestima la implicación de la trazodona sobre la hemostasis.

En cuanto a los requerimientos de bolos de analgesia de rescate, no se observaron apenas diferencias entre los distintos grupos. Puede destacarse que en dos casos, uno por cada grupo de animales a los que se asocia unos grados de estrés muy bajos no precisan de analgesia de rescate intraquirúrgica. Tampoco despiertan con disforia, ni dolor y por tanto no necesitan de bolos de premedicación de rescate en el despertar. Al tratarse únicamente de dos animales dentro del total de perras en estudio resulta complejo llegar a una conclusión a través de estos datos, pero queda abierta la evaluación y observación de cómo el estrés puede llegar a tener implicaciones sobre el manejo de los pacientes quirúrgicos en veterinaria.

Para el presente estudio se usó una dosis de 5 mg/kg con intención de trabajar con cautela y evitar los posibles efectos adversos, comentados en la introducción, del fármaco en estudio. Bien es cierto que observando los resultados de este estudio se aprecia que existe una eficacia de la trazodona, pero que en contraposición con otros estudios, la diferencia entre los grupos no ha sido tan significativa como era de esperar.

En vista de que a dosis de 5 mg/kg la trazodona se muestra un fármaco seguro y que no produce alteraciones significativas de los parámetros fisiológicos observables intraquirúrgicos, ni tampoco en el postoperatorio inmediato, la línea de investigación estaría abierta a trabajar con mayores dosis, contando con un adecuado respaldo bibliográfico (Hoffman et al., 2018), en busca de conseguir la dosis óptima que reporte beneficios sin producir efectos secundarios indeseados en el entorno quirúrgico.

Las limitaciones de este estudio son debidas a que la administración de la trazodona sucede en el domicilio de pertenencia del animal, de manera que resulta imposible asegurar su correcta pauta de administración. Además, como ya se ha comentado anteriormente se buscó trabajar con las dosis más cautelosas posibles lo que seguramente haya provocado una incompleta visualización de los resultados reales a dosis más efectivas. Por otra parte, la realización del hemograma y bioquímica posterior a la premedicación también cómo ya se ha comentado podría dificultar la observación de unos parámetros de absoluta fiabilidad.

En cuanto al personal de manejo prequirúrgico, en muchos casos se contó con la colaboración de estudiantes de veterinaria, lo cual incrementa los tiempos de venoclisis, rasurado

prequirúrgico y demás, ofreciendo alteraciones en los intervalos de tiempo entre unos procedimientos y otros.

Tampoco se estimó para este estudio la farmacocinética y farmacodinámica de la trazodona por lo que los tiempos de administración se basaron en estudio previos. No se estimó tampoco la recogida de sangre una vez finalizada la cirugía en busca de valorar parámetros hematológicos o bioquímicos que pudieran haber demostrado diferencias entre grupos.

Por todo ello queda abierta una línea de trabajo con preguntas aún por responder sobre el uso y administración de la trazodona u otros fármacos para el manejo del estrés en los pacientes de cirugía y las implicaciones de los mismos en la seguridad, salud y bienestar de los pacientes durante todo el entorno y proceso quirúrgico.

Tras la realización de este trabajo experimental se pueden extraer las siguientes conclusiones:

1. Al igual que en la administración de trazodona previa a las visitas al veterinario, la administración de trazodona oral 2h antes de la cirugía tiende a reducir el estrés de los animales en la llegada al hospital, mejora su bienestar y facilita su manejo.
2. La administración de trazodona oral de manera ambulatoria, tiende a reducir los requerimientos de propofol necesario para una inducción anestésica que posibilite una intubación fácil y rápida.
3. No se observan resultados concluyentes para determinar que la trazodona administrada de manera oral 2h antes de la cirugía tenga implicaciones reales en la disminución de los bolos de analgesia de rescate.
4. La trazodona administrada de manera oral 2h antes de la cirugía parece un fármaco seguro, que no produce hipotensión, ni síndrome serotoninérgico. De manera que parece apto para ser añadir al protocolo anestésico de pacientes con clasificación ASA < II.

8. BIBLIOGRAFÍA

- Alfven, G., Grillner, S., & Andersson, E. (2019). Review of childhood pain highlights the role of negative stress. *Acta Paediatrica* (Oslo, Norway: 1992), 108(12), 2148–2156. <https://doi.org/10.1111/APA.14884>
- Argüelles, J., Echaniz, M., Bowen, J., & Fatjó, J. (2021). The impact of a stress-reducing protocol on the quality of pre-anaesthesia in cats. *The Veterinary Record*, 188(12), no. <https://doi.org/10.1002/VETR.138>
- Beerda, B., Schilder, M. B. H., Bernadina, W., Van Hooff, J. A. R. A. M., De Vries, H. W., & Mol, J. A. (1999). Chronic stress in dogs subjected to social and spatial restriction. II. Hormonal and immunological responses. *Physiology & Behavior*, 66(2), 243–254. [https://doi.org/10.1016/S0031-9384\(98\)00290-X](https://doi.org/10.1016/S0031-9384(98)00290-X)
- Benjamin, E. J., Nelson, O. L., Baumwart, R., & Haines, J. (2023). Adverse effects of trazodone in dogs on primary hemostasis and electrocardiogram: A single-blinded placebo-controlled crossover study. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 37(6), 2131–2136. <https://doi.org/10.1111/JVIM.16841>
- Berger, M. J., Ettinger, D. S., Aston, J., Barbour, S., Bergsbaken, J., Bierman, P. J., Brandt, D., Dolan, D. E., Ellis, G., Kim, E. J., Kirkegaard, S., Kloth, D. D., Lagman, R., Lim, D., Loprinzi, C., Ma, C. X., Maurer, V., Michaud, L. B., Nabell, L. M., ... Hughes, M. (2017). NCCN Guidelines Insights: Antiemesis, Version 2.2017. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN*, 15(7), 883–893. <https://doi.org/10.6004/JNCCN.2017.0117>
- Berry, S. H. (2015). Analgesia in the Perioperative Period. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 45(5), 1013–1027. <https://doi.org/10.1016/J.CVSM.2015.04.007>
- Botana, L. M. (2022). *Farmacología Veterinaria Fundamentos y aplicaciones terapéuticas*. (Editorial Médica Panamericana, Ed.; 2nd ed.).
- Bradbrook CA, Clark L, Dugdale AH, Burford J, Mosing M. Measurement of respiratory system compliance and respiratory system resistance in healthy dogs undergoing general anaesthesia for elective orthopaedic procedures. *Vet Anaesth Analg*. 2013 Jul;40(4):382-9. doi: 10.1111/j.1467-2995.2012.00778.x. Epub 2013 Feb 23. Erratum in: *Vet Anaesth Analg*. 2014 May;41(3):329. PMID: 23433215.
- Ellwood, B., & Murison, P. J. (2022). Investigating the effect of anxiety on pain scores in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 49(1), 135–142. <https://doi.org/10.1016/J.VAA.2021.07.005>
- Epstein, M., Rodan, I., Griffenhagen, G., Kadrlík, J., Petty, M., Robertson, S., & Simpson, W. (2015). Pain Management Guidelines for Dogs and Cats. *J Am Anim Hosp Assoc*, 51, 67–84.

- Erickson, A., Harbin, K., MacPherson, J., Rundle, K., & Overall, K. L. (2021). A review of pre-appointment medications to reduce fear and anxiety in dogs and cats at veterinary visits. *The Canadian Veterinary Journal = La Revue Veterinaire Canadienne*, 62(9), 952–960.
- Fagiolini, A., González-Pinto, A., Miskowiak, K. W., Morgado, P., Young, A. H., & Vieta, E. (2023). Role of trazodone in treatment of major depressive disorder: an update. *Annals of General Psychiatry*, 22(1). <https://doi.org/10.1186/S12991-023-00465-Y>
- Fouquet, G., Coman, T., Hermine, O., & Côté, F. (2019). Serotonin, hematopoiesis and stem cells. *Pharmacological research*, 140, 67–74. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.08.005>
- Fu, V. X., Oomens, P., Sneiders, D., van den Berg, S. A. A., Feelders, R. A., Wijnhoven, B. P. L., & Jeekel, J. (2019). The Effect of Perioperative Music on the Stress Response to Surgery: A Meta-analysis. *The Journal of Surgical Research*, 244, 444–455. <https://doi.org/10.1016/J.JSS.2019.06.052>
- German, A. J. (2006). The growing problem of obesity in dogs and cats. *The Journal of Nutrition*, 136(7 Suppl). <https://doi.org/10.1093/JN/136.7.1940S>
- Gilbert-Gregory, S. E., Stull, J. W., Rice, M. R., & Herron, M. E. (2016). Effects of trazodone on behavioral signs of stress in hospitalized dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 249(11), 1281–1291. <https://doi.org/10.2460/javma.249.11.1281>
- Grint, N. J., Burford, J., & Dugdale, A. H. A. (2009). Does pethidine affect the cardiovascular and sedative effects of dexmedetomidine in dogs? *The Journal of Small Animal Practice*, 50(2), 62–66. <https://doi.org/10.1111/J.1748-5827.2008.00670.X>
- Grubb, T., Sager, J., Gaynor, J. S., Montgomery, E., Parker, J. A., Shafford, H., & Tearney, C. (2020). Anesthesia and Monitoring Guidelines for Dogs and Cats. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 56(2), 59–82.
- Gruen, M. E., & Sherman, B. L. (2008). Use of trazodone as an adjunctive agent in the treatment of canine anxiety disorders: 56 cases (1995-2007). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 233(12), 1902–1907. <https://doi.org/10.2460/JAVMA.233.12.1902>
- Hart, B. L., Hart, L. A., Thigpen, A. P., & Willits, N. H. (2020). Assisting Decision-Making on Age of Neutering for 35 Breeds of Dogs: Associated Joint Disorders, Cancers, and Urinary Incontinence. *Frontiers in Veterinary Science*, 7. <https://doi.org/10.3389/FVETS.2020.00388>
- Hernander, L. (2009). Factors influencing dogs' stress level in the waiting room at a veterinary clinic.
- Jay, A. R., Krotscheck, U., Parsley, E., Benson, L., Kravitz, A., Mulligan, A., Silva, J., Mohammed, H., & Schwark, W. S. (2013). Pharmacokinetics, bioavailability, and

- hemodynamic effects of trazodone after intravenous and oral administration of a single dose to dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 74(11), 1450–1456. <https://doi.org/10.2460/AJVR.74.11.1450>
- Karen Overall. (2013). *Manual of Clinical Behavioral Medicine for Dogs and Cats* (VetBooks.ir).
 - Kim, S. A., Borchartd, M. R., Lee, K., Stelow, E. A., & Bain, M. J. (2022). Effects of trazodone on behavioral and physiological signs of stress in dogs during veterinary visits: a randomized double-blind placebo-controlled crossover clinical trial. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 260(8), 876–883. <https://doi.org/10.2460/JAVMA.20.10.0547>
 - King, T., Flint, H. E., Hunt, A. B. G., Werzowa, W. T., & Logan, D. W. (2022). Effect of Music on Stress Parameters in Dogs during a Mock Veterinary Visit. *Animals : An Open Access Journal from MDPI*, 12(2). <https://doi.org/10.3390/ANI12020187>
 - Korpivaara, M., Huhtinen, M., Aspegrén, J., & Overall, K. (2021). Dexmedetomidine oromucosal gel reduces fear and anxiety in dogs during veterinary visits: A randomised, double-blind, placebo-controlled clinical pilot study. *The Veterinary Record*, 189(12), e832. <https://doi.org/10.1002/vetr.832>
 - Lee, S., Choi, Y., Jeong, E., Park, J., Kim, J., Tanaka, M., & Choi, J. (2023). Physiological significance of elevated levels of lactate by exercise training in the brain and body. *Journal of Bioscience and Bioengineering*, 135(3), 167–175. <https://doi.org/10.1016/J.JBIOOSC.2022.12.001>
 - Lloyd, J. K. F. (2017). Minimising Stress for Patients in the Veterinary Hospital: Why It Is Important and What Can Be Done about It. *Veterinary Sciences*, 4(2). <https://doi.org/10.3390/VETSCI4020022>
 - Louis, A. R.- St., Series, M. C. H., & 2003, undefined. (n.d.). Interpretación del hemograma canino y felino. Academia.Edu. Retrieved May 29, 2024, from https://www.academia.edu/download/65034558/Interpretacion_del_Hemograma_Canino_y_Felino.pdf
 - Lueck, L. C., Cameron, S., & Zidan, N. (2022). Effects of trazodone administration on the neurologic examination in healthy dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 36(6), 2142–2148. <https://doi.org/10.1111/JVIM.16536>
 - Maitland, S., & Baker, M. (2022). Serotonin syndrome. *Drug and Therapeutics Bulletin*, 60(6), 88–91. <https://doi.org/10.1136/DTB.2021.000032>
 - Moberg, G. P. (2000). Biological response to stress: implications for animal welfare. *The Biology of Animal Stress: Basic Principles and Implications for Animal Welfare.*, 1–21. <https://doi.org/10.1079/9780851993591.0001>

- Moerman, N., Van Dam, F. S. A. M., Muller, M. J., & Oosting, H. (1996). The Amsterdam Preoperative Anxiety and Information Scale (APAIS). *Anesthesia and Analgesia*, 82(3), 445–451. <https://doi.org/10.1097/00000539-199603000-00002>
- Mohammad-Zadeh, L. F., Moses, L., & Gwaltney-Brant, S. M. (2008). Serotonin: a review. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*, 31(3), 187–199. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2008.00944.x>
- Monteiro, B. P., Lascelles, B. D. X., Murrell, J., Robertson, S., Steagall, P. V. M., & Wright, B. (2023). 2022 WSAVA guidelines for the recognition, assessment and treatment of pain. *Journal of Small Animal Practice*, 64(4), 177–254. <https://doi.org/10.1111/JSAP.13566>
- Murphy, L. A., Barletta, M., Graham, L. F., Reichl, L. J., Duxbury, M. M., & Quandt, J. E. (2017). Effects of acepromazine and trazodone on anesthetic induction dose of propofol and cardiovascular variables in dogs undergoing general anesthesia for orthopedic surgery. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 250(4), 408–416. <https://doi.org/10.2460/javma.250.4.408>
- Palestini, C., Minero, M., Cannas, S., Berteselli, G., Scaglia, E., Barbieri, S., Cavallone, E., Puricelli, M., Servida, F., & Dall’Ara, P. (2010). Efficacy of a diet containing caseinate hydrolysate on signs of stress in dogs. *Journal of Veterinary Behavior: Clinical Applications and Research*, 5(6), 309–317. <https://doi.org/10.1016/j.jveb.2010.04.004>
- Perusini, J. N., & Fanselow, M. S. (2015). Neurobehavioral perspectives on the distinction between fear and anxiety. *Learning & Memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)*, 22(9), 417–425. <https://doi.org/10.1101/LM.039180.115>
- Rand, J. S., Kinnaird, E., Baglioni, A., Blackshaw, J., & Priest, J. (2002). Acute stress hyperglycemia in cats is associated with struggling and increased concentrations of lactate and norepinephrine. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 16(2), 123–132. [https://doi.org/10.1892/0891-6640\(2002\)016<0123:ashici>2.3.co;2](https://doi.org/10.1892/0891-6640(2002)016<0123:ashici>2.3.co;2)
- Reisner, I. R. (2003). Differential diagnosis and management of human-directed aggression in dogs. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 33(2), 303–320. [https://doi.org/10.1016/S0195-5616\(02\)00132-8](https://doi.org/10.1016/S0195-5616(02)00132-8)
- Rivera Brenes, R. (2002). Sedación y analgesia: una revisión. *Acta Pediátrica*, 16(2), 6–21.
- Srithunyarat, T., Hagman, R., Höglund, O. V., Stridsberg, M., Hanson, J., Lagerstedt, A. S., & Pettersson, A. (2018). Catestatin, vasostatin, cortisol, and visual analog scale scoring for stress assessment in healthy dogs. *Research in Veterinary Science*, 117, 74–80. <https://doi.org/10.1016/J.RVSC.2017.11.015>
- Stamenkovic, D. M., Rancic, N. K., Latas, M. B., Neskovic, V., Rondovic, G. M., Wu, J. D., & Cattano, D. (2018). Preoperative anxiety and implications on postoperative recovery:

what can we do to change our history. *Minerva Anesthesiologica*, 84(11), 1307–1317.
<https://doi.org/10.23736/S0375-9393.18.12520-X>

- Toleska, M., & Dimitrovski, A. (2019). Is Opioid-Free General Anesthesia More Superior for Postoperative Pain Versus Opioid General Anesthesia in Laparoscopic Cholecystectomy? *Prilozi (Makedonska Akademija Na Naukite i Umetnostite. Oddelenie Za Medicinski Nauki)*, 40(2), 81–87. <https://doi.org/10.2478/PRILOZI-2019-0018>
- Wagner, M. C., Hecker, K. G., & Pang, D. S. J. (2017). Sedation levels in dogs: a validation study. *BMC Veterinary Research*, 13(1). <https://doi.org/10.1186/S12917-017-1027-2>
- Walters, K., Gittel, C., & Brearley, J. C. (2022). The effect of preanaesthetic oral trazodone hydrochloride on the induction dose of propofol: a preliminary retrospective study. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 49(5), 458–462. <https://doi.org/10.1016/j.vaa.2022.01.010>
- Wolfle, T. L. (2000). Understanding the role of stress in animal welfare: practical considerations. *The Biology of Animal Stress: Basic Principles and Implications for Animal Welfare.*, 355–368. <https://doi.org/10.1079/9780851993591.0355>

ANEXO 1:

CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO

Protocolo del estudio: “*Uso de ansiolíticos para controlar el dolor en el preoperatorio de perros*”.

El objetivo principal del estudio es valorar el efecto positivo que puede tener el uso de un fármaco ansiolítico, trazodona, administrado de manera ambulatoria por vía oral como parte de la premedicación en procedimientos quirúrgicos rutinarios, para así obtener una anestesia más estable, reducir el impacto del estímulo doloroso y garantizar el empleo de la anestesia multimodal, consiguiendo los mejores resultados a menores dosis de fármaco, evitando los posibles efectos adversos de los mismos.

El protocolo para llevar a cabo el estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de la Fundación Pública Gallega Rof Codina y consistirá en lo siguiente:

- El tutor debe acudir al Hospital Veterinario Rof Codina el día previo al programado para la cirugía a recoger el comprimido para su posterior administración en la vivienda habitual de la paciente dos horas antes de acudir al Hospital para la realización de la esterilización programada.
- Los animales deberán acudir a las dos horas de haber ingerido el ansiolítico, entre las --:--h y las --:--h al Hospital Veterinario Rof Codina. Es preciso que acudan en ayunas.
- Una vez allí, se les realizará una completa evaluación física y extracción de sangre para completar análisis preoperatorios y confirmar que cumplen con los criterios de inclusión establecidos.
- Los animales serán asignados de manera aleatoria a uno de los dos grupos del estudio (no se informará al tutor de la pertenencia de grupo del animal):
 - **Grupo 1 placebo:** En los animales de este grupo, el tutor administrará placebo inocuo dos horas antes de su llegada al Hospital un. Serán sometidos a cirugía de OHT y se recogerán los datos estimados por el equipo de anestesia en cuando a evaluaciones conductuales, grado de sedación y requerimientos farmacológicos.
 - **Grupo 2 trazodona:** En los animales de este grupo, el tutor administrará un fármaco ansiolítico, trazodona, dos horas antes de su llegada al Hospital. Serán sometidos a cirugía OHT y se recogerán los datos estimados por el equipo de anestesia en cuando a evaluaciones conductuales, grado de sedación y requerimientos farmacológicos.
- En ambos casos el tutor firmará el consentimiento para la realización de la cirugía tras explicación por parte del veterinario de las ventajas y posibles complicaciones de la técnica quirúrgica.
- Durante el estudio se canalizará una vía venosa para la administración de fluidos, medicación y extracción sanguínea antes de la cirugía, así como una vía arterial para medición de la presión arterial invasiva.
- Las cirugías se llevarán a cabo a partir de las --:--h por el mismo equipo quirúrgico. En caso de detectarse cualquier complicación quirúrgica o anestésica se procederá a la exclusión del animal del estudio.

- Al finalizar la cirugía se procederá a comunicar a los propietarios como ha ido la intervención. Los animales permanecerán en observación hasta el día siguiente donde recibirán el alta si el veterinario lo determina conveniente.
- El propietario deberá administrar los tratamientos indicados para el postoperatorio y acudir a las revisiones pertinentes.

Fármaco en estudio

La trazodona es un fármaco ansiolítico antagonista de serotonina, muy estudiado y ampliamente empleado en medicina veterinaria para inducir sedación moderada, prevenir estrés, ansiedad y comportamientos desagradables tanto en perros como en gatos de forma segura.

Además este fármaco también es ampliamente empleado y de forma perfectamente segura en medicina humana como hipnótico en procesos de insomnio o de alteraciones del sueño.

En el caso de que se requiera más información al respecto pueden comunicarle sus dudas al veterinario encargado:

- Silvia Fernández Martín (silvia.fernandez.martin@usc.es).
- No dude en ponerse en contacto ante cualquier duda, imprevisto u observación llamando al 982 82 09 20.

Yo (nombre y apellidos).....

He leído la hoja de información que se me ha entregado
 He podido hacer preguntas sobre el estudio
 He recibido suficiente información sobre el estudio
 He tenido tiempo suficiente para considerar de manera adecuada la participación de mi mascota en el estudio.

Comprendo que la participación es voluntaria.

Presto libremente mi conformidad para que mi mascota sea incorporada en el estudio clínico “Uso de ansiolíticos para controlar el dolor en el preoperatorio de perros” que llevará a cabo el grupo de Cirugía, Radiología y Ecografía Experimental Veterinaria en el Hospital Veterinario Universitario Rof Codina.

Firma del propietario:	
Fecha:/...../.....	Firma
Firma del investigador (Persona que solicita el consentimiento)	
Fecha:/...../.....	Firma