



Universidad
Católica de
Valencia
San Vicente Mártir

TFG

TRABAJO FIN DE GRADO

**GRADO EN
VETERINARIA**

Uso de Trazodona como agente de premedicación en perros sometidos a procedimientos cardiovasculares

Alumno: Laura Martínez Otero
Tutor: Rocío Fernández Parra
Curso académico 2021-2022



Facultad de Veterinaria
y Ciencias Experimentales
Universidad Católica de Valencia
San Vicente Mártir

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, agradecer a mis padres y hermanos todo el apoyo brindado durante estos años. En especial a mi hermana, Elena, que podría asegurar que se sabe el temario de todas y cada una de las asignaturas que he cursado. Gracias por escucharme y entenderme como nadie.

A Sergio, mi luz, la persona que más paciencia ha tenido, tiene y tendrá conmigo. Que siempre ha sabido cómo ayudarme incluso sin palabras. No tengo suficientes palabras para ti.

A los amigos que me ha dado la carrera, tanto “los originales” como los que he tenido la suerte de conocer en el camino. En especial a Kike y nuestras interminables horas de estudio juntos.

A mis amigas, esas que siempre han estado por y para mí: Clara y María... ¿Qué sería de mí sin vosotras?

Y, por último, a mi tutora, Rocío, por guiarme durante el desarrollo del trabajo, brindarme su ayuda y darme la oportunidad de hacer este trabajo de la especialidad más bonita que existe. Gracias.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

RESUMEN	1
ABSTRACT	2
INTRODUCCIÓN	3
Qué es la trazodona.....	3
Farmacocinética y farmacodinámica.....	3
Inicio y duración de acción.....	5
Vías de administración.....	5
Efectos adversos.....	5
Dosificación.....	6
Indicaciones clínicas en perros y gatos.....	6
Usos experimentales.....	10
Efecto cardiovascular de la trazodona.....	10
OBJETIVOS	12
MATERIAL Y MÉTODOS	13
Material y métodos.....	13
Análisis estadístico.....	15
RESULTADOS	16
DISCUSIÓN	26
CONCLUSIONES	32
BIBLIOGRAFÍA	33

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1	16
Figura 2	17
Figura 3	17
Figura 4	18
Figura 5	18
Figura 6	21
Figura 7	21

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1	8
Tabla 2	8
Tabla 3	19
Tabla 4	19
Tabla 5	20
Tabla 6	22
Tabla 7	23
Tabla 8	24

RESUMEN

Introducción y objetivos — La trazodona es un antidepresivo, modulador de la serotonina, que puede utilizarse como agente de premedicación. El objetivo principal de este estudio retrospectivo es determinar si la administración de trazodona previa al procedimiento cardiovascular reduce la necesidad de agente de inducción. Se evaluó su influencia en la concentración alveolar mínima del agente inhalatorio y en ciertas variables cardiovasculares. También se describió el manejo anestésico de este tipo de pacientes y los efectos adversos producidos.

Metodología — Se incluyeron todos los perros sometidos a procedimientos cardiovasculares entre marzo de 2020 y de 2022. Se dividieron en 2 grupos: Grupo Trazodona y Grupo No Trazodona. Los datos se obtuvieron de los registros informáticos, historiales clínicos, fichas de anestesia y hojas de hospitalización del Hospital Veterinario de la UCV.

Resultados — Se observó una disminución de la dosis de inducción en el 76,5% de los perros a los que se administró trazodona como agente de premedicación y en el 40% de los perros a los que no se le administró. Esta diferencia fue significativa ($p = 0,036$). La concentración alveolar mínima fue similar entre grupos ($p = 0,2269$). Los efectos adversos reportados fueron vocalizaciones, náuseas, jadeo, bradicardia e hipotensión.

Conclusiones — La administración de trazodona como agente de premedicación redujo la dosis de inducción. Sin embargo, no redujo la concentración alveolar mínima del agente inhalatorio respecto al grupo al que no se administró trazodona. No se relacionó el uso de trazodona con efectos adversos generales y/o cardiovasculares.

Palabras clave — Trazodona, perro, cardiovascular, premedicación, inducción.

ABSTRACT

Introduction and objectives — Trazodone is an antidepressant, serotonin modulator, which finds its usage as a premedication agent. The main objective of this retrospective study is to determine whether the administration of trazodone prior to the cardiovascular procedure reduces the need of the induction agent. Its influence on the minimum alveolar concentration of the inhalation agent and on certain cardiovascular variables were evaluated. We also described the anesthetic management of this type of patients and the adverse effects produced.

Methodology — All the dogs that underwent cardiovascular procedures between March 2020 and 2022 were included in the study. They were divided into 2 groups: Trazodone Group and No Trazodone Group. Data were derived from hospitalisation sheets and computer, medical and anaesthesia records found at the UCV Veterinary Hospital.

Results — A decrease in the induction dose was noted in 76.5% of dogs given trazodone as a premedication agent ($p = 0,067$) and in 40% of dogs who were not. This difference was significant ($p = 0.036$). The minimum alveolar concentration was similar between groups ($p = 0.2269$). Adverse effects reported were vocalizations, nausea, wheezing, bradycardia and hypotension.

Conclusion — The administration of trazodone as a premedication agent implied a reduction of the induction dose. However, it did not reduce the minimum alveolar concentration of the inhalation agent compared to the group in which trazodone was not administered. The use of trazodone was not associated with general and/or cardiovascular adverse effects.

Key Words — Trazodone, dog, cardiovascular, premedication, induction

INTRODUCCIÓN

QUÉ ES LA TRAZODONA

La trazodona es un fármaco derivado de la triazolopiridina (Haria et al., 1994), miembro de la clase de la fenilpiperazina (Stahl, 2008). Se ha utilizado durante muchos años en medicina humana como antidepresivo (Kasper et al., 2005), antiobsesivo (Prasad, 1985; Stahl, 2013) y ansiolítico (Rickels et al., 1993). También se usa “fuera de licencia”, de forma frecuente, para el tratamiento del insomnio (Stahl, 2013) y, de forma beneficiosa, para el tratamiento de otras condiciones psiquiátricas como el trastorno de estrés postraumático, el trastorno obsesivo compulsivo, trastornos de adicción, trastornos de la conducta alimentaria y trastornos en el comportamiento asociados a disfunción cognitiva (Khouzam, 2016).

FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINÁMICA

La trazodona se clasifica como un fármaco antagonista e inhibidor de la recaptación de la serotonina (AIRS). Tiene efectos complejos sobre los sistemas serotoninérgicos (Stahl, 2013) y un mecanismo de acción dual antagonista-agonista (Karhu et al., 2011).

En base a los conocimientos que se tienen de medicina humana, su acción primaria es la de antagonizar los receptores de la serotonina 2A (5HT_{2A}) (Stahl, 2013) y, en menor medida y a dosis más altas, los receptores de la serotonina 2C (5HT_{2C}) (Karhu et al., 2011). Su acción secundaria es la inhibición de la recaptación de la serotonina (Stahl, 2008). Además, es agonista parcial de los receptores de la serotonina 1A (5HT_{1A}) (Karhu et al., 2011).

También actúa como antagonista de los receptores α -1 adrenérgicos e histaminérgicos H₁, bloquea los canales de calcio tipo T₁₀ (Karhu et al., 2011) y disminuye la concentración del neurotransmisor inhibidor ácido gamma-aminobutírico (GABA) dentro del sistema nervioso central, lo que permite una mayor liberación de serotonina en la corteza cerebral (Stahl, 2009).

Stahl describe en 2009 la trazodona como un fármaco multifuncional con acciones farmacológicas variables según la dosis. En base a esto, establece una diferencia en su mecanismo de acción en humanos según si se administra a dosis bajas o altas:

- A **dosis bajas** (1 mg), ocupa la mitad de los receptores 5HT_{2A}.
- Aumentando esta dosis, pero continuando con dosis bajas (10 mg), se consigue una actividad hipnótica, con la saturación de todos los receptores 5HT_{2A} y la ocupación de la mitad o más receptores α -1 adrenérgicos e histaminérgicos H₁, los cuales contribuyen a la

actividad hipnótica (Shigemoto et al., 2004). Se establece el rango de acción terapéutica de la trazodona como agente hipnótico en dosis de entre 25 y 150 mg (Stahl, 2009).

- Se consideran **dosis altas** cuando la trazodona se administra en un rango de 150-600 mg, ejerciendo su acción como antidepresivo al antagonizar también los receptores 5HT_{2C} y bloquear el transportador de serotonina en la neurona presináptica (Stahl, 2009).

En humanos, la trazodona presenta un amplio metabolismo hepático, principalmente por las enzimas del citocromo p450 CYP3A4 y CYP2D6 (Karhu et al., 2011). Además, tiene una biodisponibilidad oral de alrededor del 65% y entre el 70 y 75% de este fármaco se excreta por vía renal en forma de metabolitos. En contraste, el 0,13% lo hace en su forma no metabolizada. El 21% del fármaco se elimina vía fecal (Plumb, 2018). Aproximadamente el 20% de la trazodona se metaboliza en el metabolito farmacológicamente activo meta-clorofenilpiperazina (Rotzinger et al., 1998). Este metabolito es un potente agonista serotoninérgico (Lawlor et al., 1997), mayoritariamente de los receptores 5HT_{2C} (Murphy & Ankier, 1980), y puede ser responsable de algunos de los efectos adversos clínicos de la trazodona en humanos: ansiedad, pánico, disforia y psicosis (Lawlor et al., 1997; Vatassery et al., 1997). Además, se han descrito de forma más frecuente y a dosis terapéuticas, mareos, somnolencia, debilidad, dolores de cabeza, hipotensión y temblores (Haria et al., 1994). También se han contemplado efectos adversos menos comunes como el priapismo (Enzlin et al., 2000) y la disfunción hepática (Rettman & McClintock, 2001).

Aunque existe una amplia investigación y uso en humanos, su uso clínico y farmacocinética están poco documentados en medicina veterinaria. Únicamente se reportan dos estudios de la farmacocinética de la trazodona en perros (Catanese & Lisciani, 1970; Jay et al., 2013), mientras que en gatos todavía no hay ningún estudio publicado en este ámbito (Chea & Giorgi, 2017).

El estudio farmacocinético llevado a cabo en perros por Jay et al. en 2013 mostró que la trazodona es un fármaco altamente biodisponible ($84,6 \pm 13,2\%$) tras su administración a 8 mg/kg por vía oral. La vida media de eliminación a esta dosis fue de 166 ± 47 minutos y las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzaron en un periodo de entre 8 y 12 horas. En humanos, estas concentraciones se alcanzan a los 30-120 minutos tras su administración oral (Ankier et al., 1991; Rawls, 1982). Esta diferencia entre humanos y perros podría deberse a las discrepancias en el tiempo de digestión, que es mucho más largo en perros que en humanos, así como al diferente metabolismo gastrointestinal (Mahar et al., 2012).

Independientemente de los datos farmacocinéticos evaluados por Jay et al. en 2013, no hay estudios en los que se hayan investigado los metabolitos de la trazodona en perros (Arnold et al., 2021).

INICIO Y DURACIÓN DE ACCIÓN

La media de inicio de acción reportada es de entre 31 y 120 minutos tras su administración por vía oral (Gruen & Sherman, 2008; Gruen et al., 2014). En el estudio de Gruen et al., 2014 donde se usó trazodona para el manejo posoperatorio tras cirugías ortopédicas, la media de duración de acción, basada en los signos clínicos de los perros, fue de 4 horas o más.

VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

La vía de administración más comúnmente usada es la oral (PO) pero también se ha descrito por vía intravenosa (IV) (Jay et al., 2013) y rectal (O'Donnell et al., 2020). El estudio de O'Donnell et al. (2020) describe la vía de administración rectal a 8 mg/kg en perros sanos como alternativa cuando la administración por vía oral no es segura. La trazodona se considera un fármaco adecuado para su administración rectal debido a sus características fisicoquímicas (National Center for Biotechnology Information, 2022) y presenta una absorción rápida y una sedación leve-moderada con un inicio de acción de 15-30 minutos tras su administración por esta vía (O'Donnell et al., 2020).

EFFECTOS ADVERSOS

Según la literatura actual, el **perfil de seguridad** de la trazodona no se ve afectado por la raza, edad o dosis ni en perros (Gilbert-Gregory et al., 2016; Gruen et al., 2014; Gruen & Sherman, 2008) ni en gatos (Orlando et al., 2015; Stevens et al., 2016); no obstante, es un aspecto que requiere una mayor investigación (Gilbert-Gregory et al., 2016; Gruen et al., 2014; Gruen & Sherman, 2008). Se ha visto, sin embargo, que existe una variabilidad individual significativa por lo que respecta al metabolismo de la trazodona (Jay et al., 2013).

Los **efectos adversos** más comúnmente asociados con la **administración oral** de trazodona en perros y gatos son leves. En perros, el perfil de efectos adversos de la trazodona no está bien documentado, y se describen como efectos adversos más comunes la sedación, letargia, ataxia, priapismo, alteraciones en la conducción cardíaca, ansiedad y agresión (Plumb, 2018). La mayoría de estos efectos se resuelven con el tiempo y son autolimitantes, sin requerir de un tratamiento adicional, un ajuste de la dosis o la necesidad de finalizar su administración (Gilbert-Gregory et al., 2016; Gruen & Sherman, 2008; Gruen et al., 2014). También se ha descrito un

caso de sospecha de hepatotoxicidad aguda secundaria al uso de trazodona por vía oral en un perro (Arnold, et al. 2021).

Los efectos clínicos secundarios asociados a la **administración intravenosa** de la trazodona varían entre marcados signos de agresividad junto con náuseas, taquicardia y ataxia transitorias (Jay et al., 2013). En el estudio de O'Donnell et al. (2020) no observaron efectos adversos tras la **administración rectal** de la trazodona en perros.

Por último, se debe tener en cuenta que la trazodona ha de ser utilizada con precaución cuando se administra junto con otros fármacos que alteren los niveles de serotonina. De esta forma se pretende evitar la rara aparición del **síndrome serotoninérgico** (Sinn, 2018). Scotton et al. describieron en 2019 el síndrome serotoninérgico como una reacción adversa farmacológica potencialmente letal causada por un exceso de actividad serotoninérgica. Los efectos se manifiestan sobre todo en los sistemas respiratorio, cardiovascular, nervioso, gastrointestinal y endocrino. Los principales signos incluyen: taquipnea, taquicardia, excitabilidad, hipervigilancia, agitación, agresión, temblores musculares, rigidez muscular, convulsiones, coma, hipersalivación, vómitos, diarrea e hipertermia (Pugh et al., 2013; Thomas et al., 2012).

DOSIFICACIÓN

Los protocolos de dosificación se han extrapolado de la medicina humana (Mecoloni et al., 2008), donde existe una baja frecuencia de efectos adversos graves en un amplio rango de dosis (150 a 600 mg/día) (Bryant & Ereshefsky, 1982). Además, este fármaco está incluido entre los antidepresivos con menor riesgo de convulsiones (Pisani et al., 2002).

En medicina veterinaria, se ha visto que la trazodona es un fármaco, en términos de seguridad, bien tolerado en un amplio rango de dosis (Gruen et al., 2014), siendo que no existe un consenso por lo que respecta a este rango. Concretamente, Sinn (2018) describe que, en perros, se tolera adecuadamente en un rango de 3,5 mg/kg a 12 mg/kg cada 8 a 12 horas. Gruen y Sherman (2008) establecen un rango de entre 1,9 y 16,2 mg/kg/día para aquellos perros en los que se utiliza la trazodona como tratamiento diario para la ansiedad. Sin embargo, Generali y Cada (2015) establecen un rango de entre 2,2 y 14mg/kg/día en perros mientras que en gatos Orlando, et al. (2015) establecen una dosis de 50-100 mg PO una vez al día.

INDICACIONES CLÍNICAS EN PERROS Y GATOS

A pesar de su uso clínico, el empleo de este fármaco en perros y gatos está considerado como “fuera de licencia” (Gruen & Sherman, 2008).

Mientras que en humanos la trazodona presenta varias indicaciones clínicas, en perros y gatos el uso clínico principalmente notificado es el tratamiento, ya sea a corto o largo plazo, de los trastornos del comportamiento (Gilbert-Gregory et al., 2016; Gruen & Sherman, 2008) como la ansiedad por separación y la fobia a las tormentas (Gruen & Sherman, 2012). También se utiliza como agente sedante (Orlando et al., 2015), como parte de la premedicación previa a una cirugía (Murphy et al., 2017; Walters et al., 2022) y como tratamiento tranquilizante posquirúrgico (Gruen et al., 2014; Gruen et al., 2017). Sin embargo, su amplio espectro de acción farmacológica y sus aplicaciones clínicas en medicina humana sugieren que en perros puede tener una versatilidad similar como tratamiento farmacológico (Jay et al., 2013).

En el artículo de revisión de **Chea y Giorgi (2017)** las **indicaciones clínicas en perros y gatos** se dividen y estructuran en estos cinco puntos:

1. ANSIEDAD:

El uso más frecuentemente notificado y estudiado de la trazodona en perros y gatos es como psicofármaco para el tratamiento de los trastornos del comportamiento.

Los trastornos de ansiedad canina incluyen los viajes, la separación, la fobia al ruido, las visitas al veterinario y/o los trastornos de ansiedad generalizada (Gruen & Sherman, 2008). Actualmente, la trazodona es la primera opción de tratamiento vía oral en perros que sufren ansiedad por separación (Gilbert-Gregory et al., 2016). Este fármaco administrado entre 4 y 12 mg/kg PO una hora y media antes de la visita veterinaria, reduce significativamente los signos de estrés asociados con la manipulación de los perros (Herron & Shreyer, 2014). A dosis de entre 7,7 y 15,2 mg/kg redujo la ansiedad en el transporte y la visita veterinaria en gatos en un estudio llevado a cabo por Stevens et al. (2016).

Para el tratamiento a largo plazo de los trastornos de ansiedad canina (Gruen & Sherman, 2008), se ha observado que administrar la mitad de la dosis objetivo durante tres días y luego realizar aumentos empíricos de esta dosis inicial (ver Tabla 1) resulta en menos efectos secundarios en los perros. Esta estrategia de tratamiento se ha extrapolado de la medicina humana (Mercolini et al., 2008) y busca establecer unas concentraciones sanguíneas iniciales (Gwaltney-Brant et al., 2000) que permitan desarrollar cierta tolerancia al fármaco. De esta manera, se previenen posibles efectos gastrointestinales resultantes de la interacción de la trazodona con los receptores de la serotonina tipo 3 y tipo 4 que se encuentran a nivel gastrointestinal y sobre los que no actúa de forma normal (Gruen & Sherman, 2008). De la misma manera, se evita la posibilidad de que haya un exceso de serotonina que genere efectos adversos de mayor gravedad (Gwaltney-Brant et al., 2000).

Tabla 1: Estrategia de tratamiento utilizada por Gruen y Sherman en 2008.

PESO (KG)	DOSIS INICIAL (MG) RANGO	DOSIS OBJETIVO (MG) RANGO
<10 kg	≤ 25 mg q8-24h	≤ 50 mg q8-24h
≥10-20 kg	50 mg q12-24h	100 mg q8-24h
≥20-40 kg	100 mg q12-24h	200 mg q8-24h
>40 kg	100 mg q12-24h	200-300 mg q8-24h

Nota. De “Adjunctive treatment of anxiety-related disorders”, por D. C. Plumb, 2018, *Plumb’s Veterinary drug Handbook*, pp. 1171-1173.

2. SIGNOS CONDUCTUALES DE ESTRÉS:

La trazodona se usa para reducir el estrés en perros hospitalizados como resultado de un entorno novedoso, el confinamiento y la separación de los propietarios (Gilbert-Gregory et al., 2016). En el estudio de Gilbert-Gregory et al. (2016) se observó que el uso de trazodona resulta de utilidad para paliar los signos conductuales. Otro beneficio fue la reducción del tiempo de hospitalización, que supone una disminución del gasto económico. La investigación en el área de la psicofarmacología comportamental veterinaria se encuentra todavía en sus inicios. Aun así, Sinn (2018) estableció una clasificación de los fármacos que podrían ser utilizados en aquellos animales que sufren de alteraciones del comportamiento (ver Tabla 2).

Tabla 2: Tipos de fármacos que podrían utilizarse en alteraciones del comportamiento.

Grupo farmacológico	Fármaco	Especie	Dosis
Agonistas α2-adrenérgicos	Clonidina	Perro	0,017-0,026 mg/kg PO
	Detomidina	Perro Gato	0,5 mg/m ² TMO
	Dexmedetomidina	Perro	125 mg/m ² TMO
Antagonistas de los receptores β-adrenérgicos	Propranolol	Perro	Eficacia cuestionable
	Pindolol	-	No hay estudios
Ligandos α-2-δ presináptico de los canales de calcio dependiente de voltaje	Gabapentina	Gato	50-100 mg PO
Antagonistas e inhibidores de la recaptación de serotonina	Trazodona	Perro Gato	3,5-12 mg/kg q8-12h

Nota. TMO = Transmucosa oral; PO = vía oral; q8-12h = cada 8-12 horas. Adaptado de “Advances in behavioral psychopharmacology”, por L. Sinn, *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 48(3), 457-471 (<https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2017.12.011>).

3. SEDACIÓN:

El uso más frecuente de la trazodona es como agente ansiolítico para el tratamiento de los trastornos del comportamiento, pero también es adecuado como **agente sedante** y permite evitar la administración intravenosa de otros sedantes, como la acepromacina y/o la dexmedetomidina (Jay et al., 2013). Proporciona una sedación suficiente para poder llevar a cabo una adecuada manipulación del animal (Clements, 2006; Orlando et al., 2015). A nivel clínico, en el Hospital Veterinario de la Universidad Católica de Valencia, se emplea en animales hospitalizados cuando se van a llevar procedimientos como la venoclisis, la extracción de sangre y/o pruebas de diagnóstico por imagen evitando el uso de otros sedantes.

4. USO PRE-QUIRÚRGICO:

La trazodona se puede usar como **agente de premedicación**, normalmente en combinación con agentes opioides (Murphy et al., 2017; Walters et al., 2022). Se han observado efectos cardiovasculares similares a los que produce la acepromacina (Murphy et al., 2017).

Son dos los estudios publicados sobre el uso de la trazodona como agente de premedicación (Murphy et al., 2017; Walters et al., 2022). En ambos estudios se evaluaron los efectos de la trazodona en la dosis de inducción de propofol.

5. USO POSQUIRÚRGICO:

A nivel posquirúrgico y/o de hospitalización prolongada, se produce un estrés adicional en los animales. Esto puede resultar en una prolongación del periodo de recuperación, lo cual supondría un motivo de preocupación para el bienestar de los perros (Gruen et al., 2014). La trazodona actúa como un agente útil para favorecer el reposo posquirúrgico reduciendo el tiempo de recuperación o incluso el fracaso del tratamiento quirúrgico, que podría resultar en una reintervención (Knudsen et al., 2012). Esto se reporta sobre todo en lesiones ortopédicas (Gruen et al., 2014; Gruen et al., 2017), pues no es suficiente con el procedimiento quirúrgico, sino que hay que llevar un correcto tratamiento posoperatorio de reposo y restricción del ejercicio durante, normalmente, entre 6 y 12 semanas (Guthrie et al., 2012). Antes se solía utilizar acepromacina con este fin, pero se ha observado que puede causar una sedación excesiva (Hofmeister et al., 2012). Gruen et al. (2014) demostraron en su estudio que la trazodona, en este sentido, resultó de gran utilidad para facilitar la calma y tolerancia al reposo posquirúrgico en un 89% de los perros incluidos. Además, fue bien tolerada en un amplio rango de dosis efectiva, segura y sin efectos adversos dependientes de tratamiento médico.

USOS EXPERIMENTALES

Además de la clasificación establecida por Chea y Giorgi (2017), existen estudios experimentales en los que se han llevado a cabo otros usos de la trazodona:

- **Vascular:** Se ha estudiado de forma experimental, en perros, el uso de este grupo de fármacos como tratamiento del **vasoespasm**o de la arteria coronaria que se produce en la angina variante en humanos, ya que la serotonina liberada por las plaquetas puede iniciar el vasoespasm coronario en personas con este tipo de angina (Brazenor & Angus, 1982). Al tratarse de un fármaco antagonista de la serotonina, se utilizó la trazodona de forma experimental en los segmentos del anillo de la arteria coronaria circunfleja de perros in vitro.
- **Insomnio:** También se ha evaluado en el Bulldog Inglés, en un único estudio, la eficacia de la trazodona como tratamiento de trastornos respiratorios del sueño (Veasey et al., 1999).

EFFECTO CARDIOVASCULAR DE LA TRAZODONA

Son pocos los estudios sobre la acción o influencia de la trazodona a nivel cardiovascular en perros. Munday et al. describieron la trazodona en 1975 como un fármaco que, a dosis clínicas, produce pocos efectos adversos cardiovasculares en humanos.

Gomoll y Byrne llevaron a cabo en 1979 un estudio sobre los efectos de la trazodona en la conducción cardíaca en perros tras su administración vía intravenosa y el mismo año Gomoll et al. (1979) publicaron otro estudio muy similar. Gomoll y Byrne (1979) observaron que la trazodona produce una disminución de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial dependiente de dosis siendo requeridas dosis mayores para disminuir la frecuencia cardíaca. Dosis de 30 mg/kg produjeron hipotensión transitoria en los primeros diez minutos post inyección IV. El estudio de Gomoll et al. (1979) describieron las dosis intravenosas de trazodona necesarias para producir una disminución de la frecuencia cardíaca en 3 mg/kg y de la presión arterial en 0,3 mg/kg. En este estudio también se reportó una reducción de la fuerza de contracción miocárdica tras la administración por vía intravenosa de trazodona a dosis de entre 3 y 10 mg/kg.

En marzo de 2020, el servicio de anestesia del Hospital Veterinario de la Universidad Católica de Valencia comenzó a usar la trazodona como agente de premedicación en perros sometidos a procedimientos cardiovasculares, inicialmente solo en aquellos pacientes más nerviosos y posteriormente de forma rutinaria.

En este estudio retrospectivo se incluyeron este tipo de pacientes. También se incluyeron aquellos perros sometidos a procedimientos cardiovasculares a los que no se le administró trazodona como agente de premedicación. El principal interés se centró en el uso de trazodona como agente de premedicación y en la comparación de su efecto en la dosis del agente de inducción entre ambos grupos: el grupo al que se administró trazodona y el grupo al que no se le administró. También se centró en la evaluación de su efecto en la concentración alveolar mínima del agente inhalatorio y en las variables cardiovasculares de frecuencia cardíaca y presión arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) y media (PAM). Asimismo, el interés también se centró en la descripción de los efectos adversos reportados tras la premedicación en la totalidad de los pacientes incluidos en el estudio.

La hipótesis de este estudio consiste en que el uso de trazodona como agente de premedicación en perros sometidos a procedimientos cardiovasculares reduce la dosis de agente inductor comparado con aquellos en los que no se utiliza trazodona.

OBJETIVOS

Este estudio retrospectivo en perros con patología cardíaca tiene como **objetivo principal** valorar la eficacia clínica de la trazodona como agente de premedicación para **reducir la dosis requerida de agente inductor** en procedimientos cardiovasculares y compararlo con aquellos en los que no se utiliza trazodona.

Como objetivos secundarios:

- Determinar si la trazodona por vía oral a dosis de entre 5 y 10 mg/kg **es capaz de disminuir la concentración alveolar mínima (CAM)** del agente inhalatorio de mantenimiento respecto a la premedicación sin trazodona.
- Estudiar el efecto de la trazodona sobre la **frecuencia cardíaca y la presión arterial**.
- Describir posibles **efectos adversos** de la trazodona en estos pacientes.
- Describir el **manejo anestésico y complicaciones** de los pacientes incluidos en el estudio.

MATERIAL Y MÉTODOS

Para este estudio se llevó a cabo una búsqueda retrospectiva de los casos clínicos de todos los pacientes caninos sometidos a un procedimiento de intervencionismo o cirugía cardiovascular en el Hospital Veterinario de la Universidad Católica de Valencia en el periodo comprendido entre el 1 de marzo de 2020 y el 12 de marzo de 2022.

Durante este periodo de tiempo hubo 805 casos clínicos remitidos al Servicio de Cardiología, Respiratorio y Cardiología Intervencionista.

Los criterios de exclusión utilizados en este estudio fueron la especie, el tipo de patología y el procedimiento, siendo incluidos únicamente aquellos animales de la especie canina con patologías cardiovasculares en los que se llevó a cabo un procedimiento quirúrgico o intervencionista, que requirió de una anestesia general.

Teniendo en cuenta estos criterios de exclusión, del total de perros con patologías cardiovasculares que fueron remitidos al hospital en el periodo comprendido entre el 1 de marzo de 2020 y el 12 de marzo de 2022, se llevaron a cabo un total de 48 procedimientos de intervencionismo o cirugía cardiovascular; en perros de cualquier raza, edad, peso y sexo.

En un primer lugar, se recopilaron los datos de estos perros en un Excel, incluyendo las siguientes características:

- ◆ Fecha del procedimiento, especie, raza, edad, peso, sexo (macho o hembra), estado reproductivo (castrado o entero), condición corporal (caquéctico, delgado, normal, semiobeso u obeso).
- ◆ Historia del animal: incluyendo tanto la historia clínica como el motivo de consulta.
- ◆ Riesgo anestésico según la clasificación ASA:
 - ASA I: paciente normal, sano
 - ASA II: paciente con enfermedad sistémica leve
 - ASA III: paciente con enfermedad sistémica severa
 - ASA IV: paciente con enfermedad sistémica grave que constituye una amenaza para la vida
 - ASA V: paciente moribundo
- ◆ Procedimiento llevado a cabo.

- ◆ Tipo de procedimiento: para qué clase de procedimiento se requirió la anestesia.
 - Cirugía menor
 - Abdomen
 - Traumatológico
 - Diagnóstico
 - Torácico
 - Otros: procedimientos cardiológicos, cirugía de tejidos blandos, UCI, neurología, oftalmología, medicina interna y/o servicio de exóticos.
- ◆ Protocolo anestésico: premedicación, inducción, mantenimiento, fármacos durante mantenimiento y otros fármacos.
- ◆ Tiempo de anestesia (minutos).
- ◆ Tiempo del procedimiento (minutos).
- ◆ Cirugía programada, no programada o urgente.
- ◆ Sedación posoperatoria: sí o no y, en caso de haberla, agente o agentes utilizados.
- ◆ Analgesia posoperatoria: sí o no y, en caso de haberla, agente o agentes utilizados.
- ◆ Comentarios: información de relevancia que no está recogida en ninguno de los puntos anteriores como los tratamientos, incidencias y/o alteraciones durante la recuperación anestésica o posquirúrgica.

Tras la recopilación inicial de datos, se continuó con la búsqueda manual de los 48 historiales de estos pacientes, añadiendo las siguientes características a las ya incluidas previamente:

- ◆ Historia clínica: historia clínica previa y motivo de consulta; de forma más detallada.
- ◆ Procedimiento: tipo de procedimiento de intervencionismo o quirúrgico llevado a cabo.
- ◆ Agentes de premedicación: agentes sedantes, ansiolíticos y/o relajantes musculares utilizados previamente a la inducción; detallando las dosis y horas de administración por paciente.
- ◆ Grado de sedación: evaluación del grado de sedación que proveen los agentes de premedicación utilizados, evaluados del 0 al 3 (0 = sin efecto; 1 = leve; 2 = decúbito lateral con respuesta a estímulos; 3 = sin respuesta).
- ◆ Agente de inducción: agentes utilizados para inducir la anestesia general; detallando las dosis y horas de administración por paciente.
- ◆ Dosis de agente de inducción: tanto la dosis calculada como la finalmente utilizada.
- ◆ Frecuencia cardíaca y presiones arteriales sistólica, diastólica y media: en el examen físico, tras la sedación, en los primeros 5 minutos tras la inducción y desde el inicio del registro anestésico hasta el inicio del procedimiento, con el objetivo de evitar más sesgo.

- ◆ Agente inhalatorio expirado: en este caso, el sevoflurano expirado durante la duración de la anestesia general.
- ◆ Infusión utilizada durante la cirugía (en caso de haberla) y fármaco/s utilizado/s.
- ◆ Complicaciones: cualquier tipo de complicación ocurrida desde la sedación hasta la recuperación posquirúrgica, incluyendo aquellas ocurridas tras la inducción, durante la anestesia general y/o durante la recuperación anestésica. Es por ello por lo que estas complicaciones se dividieron en: complicaciones post-premedicación (generales y cardiovasculares), post-inducción, durante la anestesia general, posquirúrgicas y/o durante la recuperación anestésica.
- ◆ Sedación posquirúrgica con trazodona.

Finalmente, se incluyeron 32 perros por falta de datos de los 16 restantes. Estos 32 perros se dividieron en dos grupos claramente diferenciados: un grupo de 17 pacientes a los que se les administró trazodona a dosis comprendidas entre 5 y 10 mg/kg como parte de la premedicación (**Grupo Trazodona**) y un segundo grupo de 15 pacientes a los que no se les administró trazodona como parte de la sedación previa a la anestesia general (**Grupo No Trazodona**).

Una vez se obtuvo y anotó toda la información pertinente, se llevó a cabo el análisis estadístico para la obtención de resultados para su posterior interpretación.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis estadístico se ha utilizado el programa fStat (fStat software para Excel, cedido por el servicio de Doctorado de la UCV).

La distribución de los parámetros se ha evaluado con la prueba de bondad de ajuste de Kolmogorov-Smirnov. Las variables continuas se han descrito en media \pm desviación estándar. También se ha descrito la frecuencia (%) y se han añadido el valor máximo y mínimo [rango] en las variables cuantitativas no continuas como clasificación ASA y grado de sedación y en parámetros como el peso y la edad. Las variables categóricas (complicaciones sí/no) se han resumido en porcentajes. Se ha utilizado la prueba U de Mann-Whitney para comparar las medias obtenidas entre el Grupo Trazodona y el Grupo No Trazodona. Se ha usado el programa SPSS (IBM® SPSS® versión 23 Chicago, IL) para estudiar la diferencia en las complicaciones y la dosis de inducción entre grupos y para evaluar la asociación de cada grupo con las complicaciones reportadas, a través de la prueba de Chi-Cuadrado (χ^2). Para este estudio se ha establecido el nivel de significancia en $p < 0,05$.

RESULTADOS

Este estudio retrospectivo llevado a cabo con la información de todos los pacientes caninos con patologías cardiovasculares que requirieron de un procedimiento de intervencionismo o cirugía cardiovascular entre el 1 de marzo de 2020 y el 12 de marzo de 2022, está formado por 32 pacientes. De estos 32, encontramos 2 grupos: un primer grupo (**Grupo Trazodona**) formado por 17 perros a los que se le administró trazodona por vía oral como agente de premedicación y un segundo grupo (**Grupo No Trazodona**) formado por 15 perros a los que no se les dio trazodona (ver Figura 1).

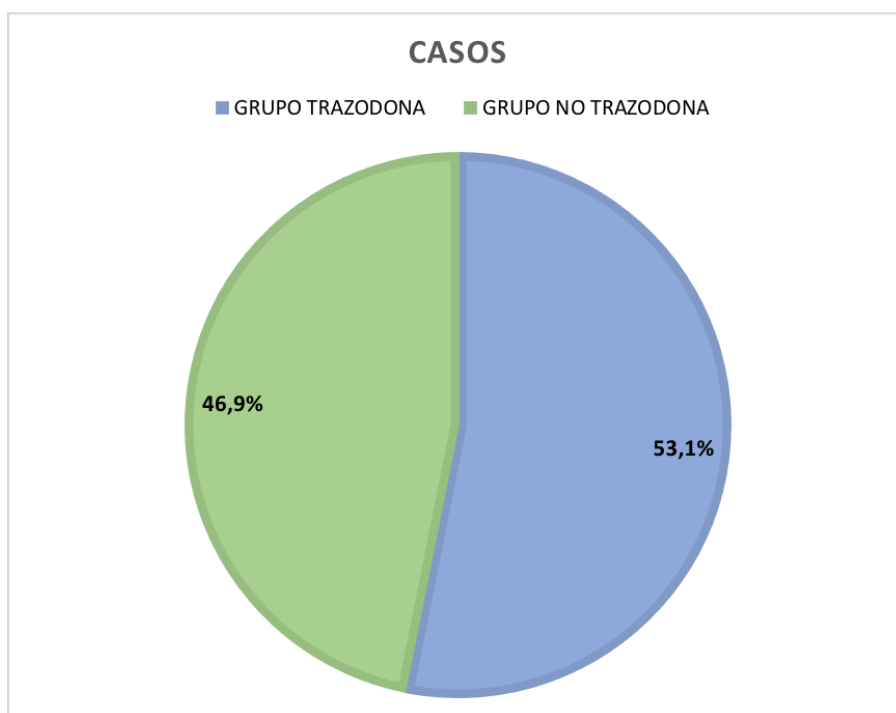


Figura 1: Porcentual de los casos clínicos incluidos en este estudio.

Del total de procedimientos cardiovasculares realizados en estos 32 pacientes, en 14 se llevó a cabo el **cierre del conducto arterioso persistente (CAP)** por intervencionismo (Grupo Trazodona: 64,3%; Grupo No Trazodona: 35,7%), en 13 se realizó **valvuloplastia** (Grupo Trazodona: 61,5%; Grupo No Trazodona: 38,5%) y los 5 pacientes restantes fueron sometidos a **otro tipo de procedimientos** (Grupo Trazodona: 0%; Grupo No Trazodona: 100%), entre los que se incluyen: cirugía con balón de ventrículo de doble cámara, extracción de dirofilarias, pericardiectomía e implantación de marcapasos (ver Figura 2).

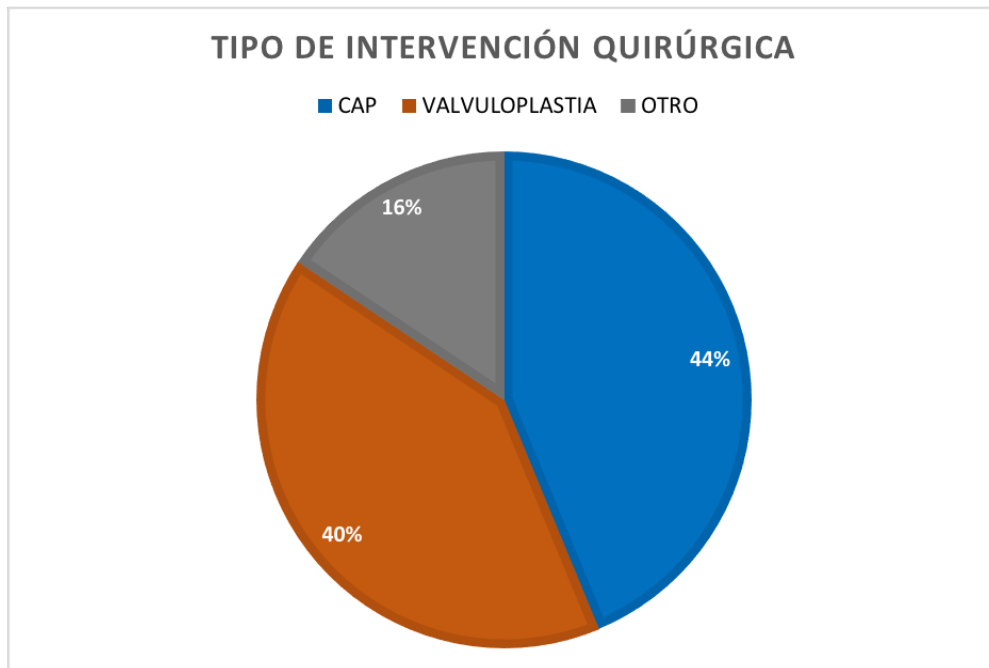


Figura 2: Porcentual de los tipos de intervenciones quirúrgicas del estudio.

De la totalidad de los pacientes incluidos en el estudio, 9 fueron machos y 23 fueron hembras (ver Figura 3). Concretamente, dentro del Grupo Trazodona hubo un total de 4 machos (23,5%) y 13 hembras (76,5%), mientras que en el Grupo No Trazodona hubo un total de 5 machos (33,3%) y 10 hembras (66,7%).

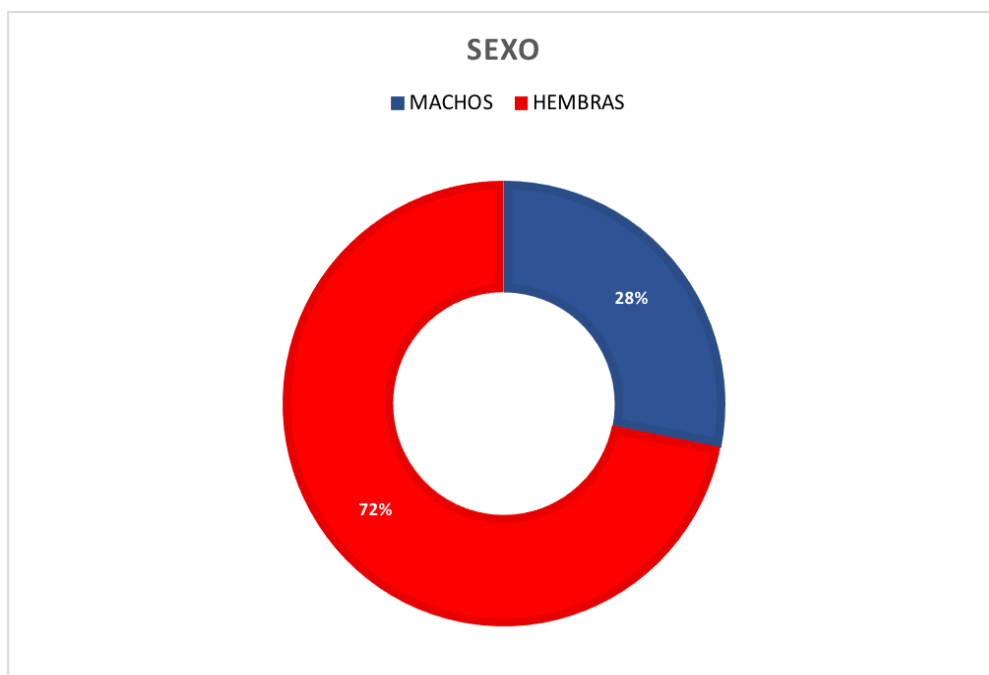


Figura 3: Porcentual de machos y hembras del total de pacientes incluidos en el estudio.

La edad media de los pacientes fue de $41 \pm 48,5$ [3-192] meses. En la Figura 4 se puede apreciar el histograma que representa la distribución de la edad, que es sesgada.

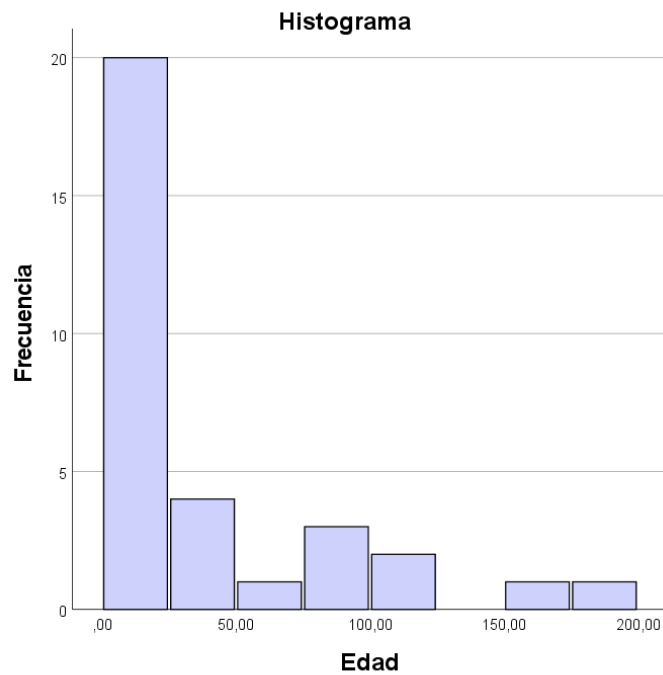


Figura 4: Histograma de la edad de los perros incluidos en el estudio.

El peso medio fue de $13,5 \pm 13,6$ [2-65,2] kg. El peso se representa en forma de histograma en la Figura 5. Este presenta una distribución sesgada.

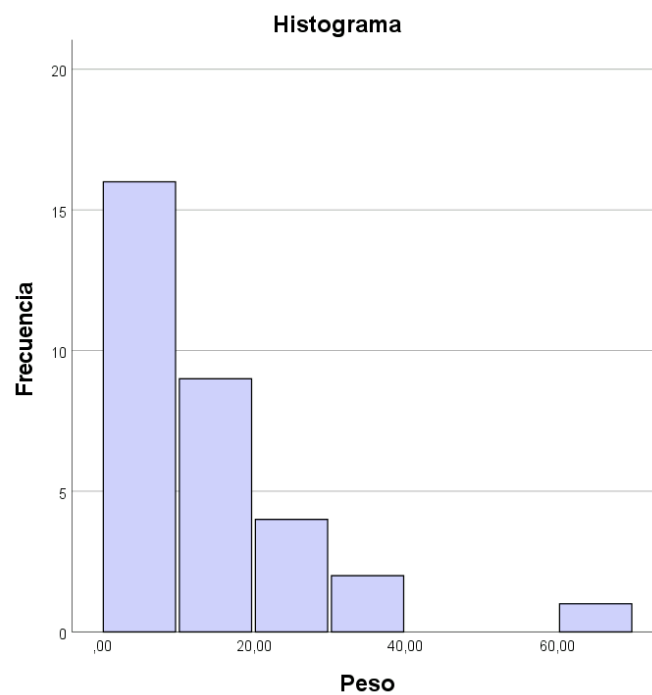


Figura 5: Histograma del peso de los perros incluidos en el estudio.

Las frecuencias de la clasificación ASA fueron 0% ASA I, 3,1% ASA II (1 perro), 34,4% ASA III (11 perros), 62,5% ASA IV (20 perros) y 0% ASA V.

Cabe destacar que, en el 53,1% de los pacientes a los que se les administró trazodona como agente de premedicación (Grupo Trazodona), esta se acompañó siempre de otro agente, que, en el 94,1% de los casos, fue la metadona (ver Tabla 3). En el caso del Grupo No Trazodona, 9 de los 15 perros recibieron metadona como único agente de premedicación.

El resumen de los agentes de premedicación utilizados en el Grupo No Trazodona se puede observar en la Tabla 4.

Tabla 3: Resumen de los agentes de premedicación utilizados en el Grupo Trazodona.

AGENTE DE PREMEDICACIÓN	NÚMERO DE CASOS	%
Trazodona + metadona	16 casos	94,1%
Trazodona + butorfanol	1 caso	5,9%
TOTAL	17 casos	100%

Tabla 4: Resumen de los agentes de premedicación utilizados en el Grupo No Trazodona.

AGENTE DE PREMEDICACIÓN	NÚMERO DE CASOS	%
Metadona	9 casos	60%
Fentanilo	2 casos	13,3%
Petidina	2 casos	13,3%
Acepromacina + metadona	1 caso	6,7%
Acepromacina + petidina	1 caso	6,7%
TOTAL	15 casos	100%

El grado de sedación del Grupo Trazodona fue de 2 [1-3] mientras que el del Grupo No Trazodona fue de 2 [1-2].

Los agentes de inducción utilizados en los pacientes incluidos en el presente estudio se encuentran resumidos en la Tabla 5.

Tabla 5: Resumen de los agentes de inducción utilizados en el estudio.

Agente inductor	Número de casos	%
Propofol	1 caso	3,1%
Propofol + midazolam	1 caso	3,1%
Propofol + midazolam + lidocaína	9 casos	28,1%
Propofol + fentanilo + midazolam + lidocaína	3 casos	9,4%
Alfaxalona + midazolam	3 casos	9,4%
Alfaxalona + midazolam + lidocaína	4 casos	12,5%
Alfaxalona + midazolam + fentanilo	1 caso	3,1%
Alfaxalona + fentanilo + lidocaína	1 caso	3,1%
Alfaxalona + midazolam + fentanilo + lidocaína	3 casos	9,4%
Etomidato + midazolam	1 caso	3,1%
Etomidato + midazolam + lidocaína	2 casos	6,3%
Etomidato + midazolam + fentanilo + lidocaína	2 casos	6,3%
Midazolam + lidocaína + fentanilo	1 caso	3,1%

La dosis media administrada del agente inductor en el Grupo Trazodona fue de $1,25 \pm 0,82$ mg/kg mientras que en el Grupo No Trazodona fue de $1,63 \pm 1,12$ mg/kg (ver Figura 6). Esta media no representa una diferencia significativa entre grupos ($p = 0,2269$). Aun así, los valores del Grupo No Trazodona superan a los del Grupo Trazodona el 62,75% de las veces que se enfrentan.

La dosis administrada del agente de inducción se comparó con la dosis calculada en un primer momento en cada uno de los pacientes de los dos grupos. Del total de los 32 pacientes incluidos en el estudio, se redujo la dosis final administrada en 19 perros, siendo 13 del Grupo Trazodona (68,4%) y 6 del Grupo No Trazodona (31,6%). Por tanto, en el Grupo Trazodona, se observó una disminución de la dosis final administrada en 13 de los 17 pacientes en contraste con los 6 de los 15 pacientes correspondientes al Grupo No Trazodona (ver Figura 7). Es decir, en el grupo en el que se administra trazodona como agente de premedicación (Grupo Trazodona) hay un mayor número de pacientes en los que se disminuye la dosis de inducción requerida con respecto los del Grupo No Trazodona. Esta diferencia es significativa ($p = 0,036$).

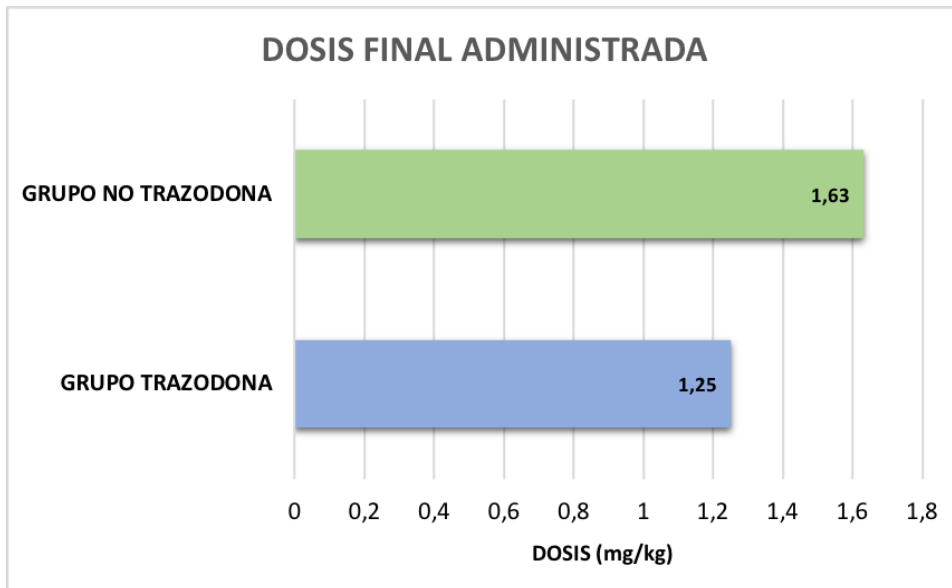


Figura 6: Comparación de la dosis final administrada media (mg/kg) del agente de inducción entre los dos grupos que forman el estudio.

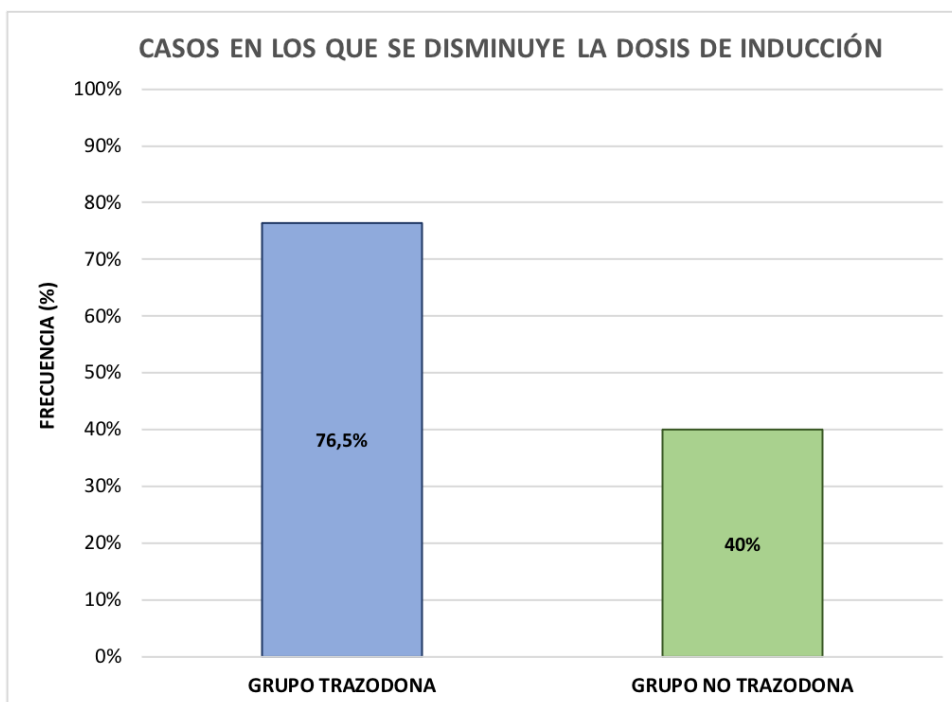


Figura 7: Frecuencia de casos en los que la dosis de inducción administrada es menor a la calculada en cada uno de los dos grupos incluidos en el estudio.

También se estudió el porcentaje de sevoflurano expirado por los pacientes para valorar la posible existencia de una reducción de la CAM en aquellos perros pertenecientes al Grupo Trazodona comparados con los del Grupo No Trazodona.

La media de CAM del Grupo Trazodona fue de $1,68 \pm 0,32\%$ y la del Grupo No Trazodona de $1,56 \pm 0,39\%$. La diferencia entre ambos grupos no fue significativa ($p = 0,5583$). El 56,27% de los perros del Grupo Trazodona tuvieron valores más altos de sevoflurano expirado con respecto a los del Grupo No Trazodona.

VARIABLES CARDIOVASCULARES

Se llevó a cabo un estudio de las variables cardiovasculares de frecuencia cardíaca y presiones arteriales sistólica, diastólica y media después de la sedación, de la inducción y desde la inducción hasta el inicio de la cirugía. Todos estos resultados se encuentran resumidos y clasificados en la Tabla 6, en la que se muestra la significancia de cada variable entre el Grupo Trazodona y Grupo No Trazodona expresado en forma de “*p*-value”.

Tabla 6: Resultados de las variables cardiovasculares de frecuencia cardíaca (lpm) y presión arterial sistólica, diastólica y media (mmHg) y *p*-value entre grupos.

Momento de medición	Variables cardiovasculares	Grupo Trazodona	Grupo No Trazodona	<i>p</i> -value
Después de la sedación	Frecuencia cardíaca	99,29 ± 18,77	81,88 ± 24,21	$p = 0,2243$
	Presión arterial sistólica	135,57 ± 20,28	120,17 ± 21,08	$p = 0,2246$
	Presión arterial diastólica	69,29 ± 18,35	64 ± 27,78	$p = 0,3531$
	Presión arterial media	93,71 ± 21,38	80,17 ± 15,04	$p = 0,2246$
Después de la inducción	Frecuencia cardíaca	86,12 ± 31,99	81,67 ± 36,01	$p = 0,5583$
	Presión arterial sistólica	107,41 ± 25,04	117,73 ± 23,44	$p = 0,2735$
	Presión arterial diastólica	54,24 ± 20,14	50,53 ± 10,52	$p = 0,9098$
	Presión arterial media	69,06 ± 20,01	69 ± 12,04	$p = 0,777$

Desde la inducción hasta el inicio de la cirugía	Frecuencia cardíaca	78,43 ± 25,14	78,78 ± 28,93	$p = 0,9699$
	Presión arterial sistólica	102,45 ± 16,17	108,10 ± 15,50	$p = 0,2818$
	Presión arterial diastólica	46,42 ± 8,17	50,18 ± 12,84	$p = 0,3851$
	Presión arterial media	64,23 ± 9,66	66,75 ± 10,07	$p = 0,5087$

Como se puede apreciar en la Tabla 6, no hubo diferencias significativas entre ambos grupos por lo que respecta a las variables cardiovasculares evaluadas en el estudio. Sin embargo, en el presente estudio, la frecuencia cardíaca disminuyó significativamente tras la premedicación tanto en el Grupo Trazodona ($p = 0,02$) como en el Grupo No Trazodona ($p = 0,04$).

COMPLICACIONES

Los diferentes tipos de complicaciones evaluadas en los 32 perros del estudio se encuentran resumidos en la Tabla 7.

Tabla 7: Resumen de los diferentes tipos de complicaciones del estudio.

Tipos de complicaciones	Número de casos	%
Complicaciones post-premedicación	7 casos	21,9%
Complicaciones post-premedicación relacionadas con parámetros cardiovasculares	4 casos	12,5%
Complicaciones post-inducción	6 casos	18,8%
Complicaciones durante la anestesia general	13 casos	40,6%
Complicaciones posquirúrgicas	3 casos	9,4%
Complicaciones durante la recuperación anestésica	3 casos	9,4%

No hubo diferencias significativas entre ambos grupos por lo que respecta a las complicaciones post-premedicación generales ($p = 0,051$) ni en aquellas ocurridas tras la inducción ($p = 0,865$), durante la anestesia general ($p = 0,946$), a nivel posquirúrgico ($p = 0,621$) y durante la recuperación anestésica ($p = 0,621$). Sí que se observó una diferencia significativa entre los grupos de estudio en relación a las complicaciones cardiovasculares ocurridas tras la premedicación ($p = 0,045$).

COMPLICACIONES POST-PREMEDICACIÓN

Un total de 7 pacientes de los 32 que formaron parte del estudio presentaron náuseas, jadeo, bradicardia y/o hipotensión como efectos secundarios a la premedicación, 6 pertenecientes al Grupo Trazodona (85,7%) y 1 al Grupo No Trazodona (14,3%).

Por tanto, en el Grupo Trazodona hubo un total de 6 de 17 animales (35,3%) con complicaciones posteriores a la sedación mientras que en el Grupo No Trazodona hubo complicaciones en 1 de los 15 animales que formaron el grupo (6,7%).

En la Tabla 8 se resumen las diversas complicaciones post-sedación ocurridas en estos 7 perros.

Tabla 8: Resumen de las complicaciones ocurridas tras la premedicación.

Paciente	Complicaciones	Premedicación
TOTY	Náuseas tras sedación (deglución repetida)	Trazodona (5 mg/kg) + Metadona (0,2 mg/kg)
NORA	Jadeo y náuseas leves	Trazodona (5,4 mg/kg) + Metadona (0,2 mg/kg)
MAC	Bradicardia e hipotensión tras la metadona	Trazodona (5 mg/kg) + Metadona (0,2 mg/kg)
KIARA	Ligera hipotensión	Trazodona (5 mg/kg) + Metadona (0,3 mg/kg)
CARLO	Jadeo severo y bradicardia	Trazodona (5 mg/kg) + Metadona (0,2 mg/kg)
FOSCA	Hipotensión y bradicardia	Trazodona (5 mg/kg) + Metadona (0,2 mg/kg)
EBAY	Náuseas	Metadona (0,2 mg/kg)

Del total de las complicaciones anestésicas posteriores a la premedicación, 4 de los 7 pacientes (57,1%) presentaron complicaciones relacionadas con parámetros cardiovasculares, concretamente bradicardia e hipotensión. Todas estas complicaciones observadas fueron autolimitantes y se dieron en los perros del Grupo Trazodona, mientras que dentro del Grupo

No Trazodona no se dieron complicaciones de tipo cardiovascular en ningún paciente. A pesar de esta diferencia significativa observada entre los grupos de estudio ($p = 0,045$), en el Grupo Trazodona no parece existir relación entre dar trazodona y tener complicaciones post-premedicación ($p = 0,467$).

COMPLICACIONES POST-INDUCCIÓN

Un total de 6 pacientes de los 32 que formaron el estudio presentaron complicaciones tras la inducción: 3 perros del Grupo Trazodona y 3 del Grupo No Trazodona. Se observaron vocalizaciones, bradicardia, apnea y/o bloqueos atrioventriculares. También se observaron náuseas tras la administración de lidocaína en un perro.

COMPLICACIONES DURANTE LA ANESTESIA GENERAL

Durante la anestesia general se produjo, principalmente, hipotensión responsiva a infusión de simpaticomiméticos o inotropos. También se reportó: bradicardia, hipotermia, ventilación dificultosa, arritmias, hipocapnia, desaturación, hipoperfusión, hipoventilación y pulso débil. El 53,8% de las complicaciones se produjeron en el Grupo Trazodona y el 46,2% en el Grupo No Trazodona.

COMPLICACIONES POSQUIRÚRGICAS

Las complicaciones posquirúrgicas que se produjeron en 3 de los perros (Grupo Trazodona: 2 perros; Grupo No Trazodona: 1 perro) del estudio fueron: fibrilación, rotura del dispositivo de cierre del CAP y desarrollo de neumonía y de endocarditis.

COMPLICACIONES DURANTE LA RECUPERACIÓN ANESTÉSICA

Las complicaciones observadas tras la recuperación anestésica fueron hipotermia severa, regurgitación y delirio de emergencia. Estas complicaciones ocurrieron en 2 perros del Grupo Trazodona y 1 perro del Grupo No Trazodona.

Además, dos de los perros incluidos en el estudio fallecieron entre las 12 y 48 horas posteriores a la cirugía.

Por último, cabe mencionar que, a nivel posquirúrgico, un total de 6 pacientes (18,8%) recibieron trazodona para el manejo intrahospitalario, siendo 4 del Grupo Trazodona y 2 del Grupo No Trazodona.

DISCUSIÓN

Los resultados del presente estudio mostraron una diferencia significativa en la disminución de la dosis del agente de inducción entre los perros con patología cardíaca sometidos a intervencionismo o cirugía a los que se le administró trazodona (5-10 mg/kg, PO) como agente de premedicación y los perros a los que no se le administró. Con ello, se acepta la hipótesis principal del estudio. Por otro lado, hubo una falta de significancia entre los grupos de estudio en el porcentaje de sevoflurano expirado, en las frecuencias cardíacas y en las presiones arteriales (PAS, PAM y PAD). Del mismo modo, no se observaron diferencias significativas entre el Grupo Trazodona y el Grupo No Trazodona en las complicaciones generales ocurridas de forma posterior a la premedicación e inducción ni en las ocurridas durante la anestesia general, durante la recuperación anestésica y a nivel posquirúrgico.

En este estudio retrospectivo, la mayor parte de las intervenciones cardiovasculares llevadas a cabo (84%) fueron para la resolución por intervencionismo del CAP (14 perros) y de la valvuloplastia (13 perros). De los 13 perros sometidos a valvuloplastia, 12 estaban diagnosticados de estenosis pulmonar y el perro restante de estenosis subaórtica.

La edad media de los animales en los que se llevó a cabo la resolución del CAP fue de 3 años. Estos 14 perros tenían una edad de entre 3 y 48 meses, a excepción de 2 perros que tenían 7 y 10 años. En el caso del CAP, al tratarse de un defecto congénito, aparece en edad joven y, a excepción de los 2 perros mencionados, nuestros datos concuerdan con los reportados en la literatura (Strickland & Oyama, 2016). Además, esta patología es más frecuente en hembras (Strickland & Oyama, 2016) y de 14 perros sometidos a este procedimiento, 12 fueron hembras. En el caso de los 13 perros a los que se les realizó valvuloplastia, la edad media también fue de 3 años. Los 12 casos de estenosis pulmonar tenían una edad comprendida entre los 3 y 48 meses, a excepción de 2 perros que tenían 5 y 16 años. De nuevo, nuestros resultados se asemejan a lo reportado con anterioridad (Strickland & Oyama, 2016). La estenosis pulmonar es uno de los defectos congénitos cardíacos más comunes en perros (Strickland & Oyama, 2016) y cuando la patología es moderada pueden tolerarla relativamente bien durante varios años hasta su diagnóstico (Orton, 2016). En la literatura no se reporta predisposición sexual en perros que presentan esta enfermedad (Gompf, 2016) y, en nuestro estudio, de los 12 perros sometidos a valvuloplastia pulmonar, 6 fueron hembras y 6 machos.

Gompf (2016) menciona la existencia de perros mayores con defectos congénitos cardíacos no diagnosticados cuando eran jóvenes. Este dato también es compatible con los resultados de

nuestro estudio, pues se han reportado excepciones tanto en los perros con CAP como en aquellos con estenosis pulmonar.

La presión arterial diastólica (PAD) se caracteriza por estar más baja de lo normal en perros con CAP debido a la comunicación entre la circulación sistémica y la circulación pulmonar de menor resistencia (Muir, 2015). Comparando los 14 perros en los que se llevó a cabo el cierre del CAP con los 13 a los que se les realizó la valvuloplastia, se observa que, de forma previa a la cirugía, no hay una diferencia significativa entre la PAD de ambos grupos ($p = 0,3069$). La media de la PAD es de $85,42 \pm 23,03$ mmHg en los perros a los que se les realizó el cierre del CAP y de $72,30 \pm 12,34$ mmHg en los que se realizó valvuloplastia. Esta diferencia con los datos hallados en la bibliografía puede deberse a la falta de datos del examen físico pues, de los 14 perros a los que se les realizó el cierre del CAP, la PAD únicamente quedó registrada en la ficha de anestesia u hospitalización de 8 de ellos.

La media de clasificación ASA de los perros que se intervinieron de CAP en este estudio fue de III [II-IV], similar a la reportada en el estudio de Parisi, et al. (2020) sobre el manejo anestésico y complicaciones de la oclusión transvascular del CAP en perros, que fue de III [I-IV]

La media de clasificación ASA de los perros sometidos a valvuloplastia pulmonar en el estudio de Viscasillas et al. (2015) fue de III [III-IV] mientras que en el presente estudio fue de IV [III-IV].

La duración media de la anestesia general de los perros intervenidos de CAP en este estudio fue de 206 [140-300] minutos, similar a la reportada por Ranganathan et al. (2020), que fue de 189 [103-360] minutos. En el caso de la valvuloplastia pulmonar, los datos reportados en el estudio llevado a cabo por Viscasillas et al. (2015) sobre el manejo anestésico y complicaciones en perros ($n = 46$) sometidos a valvuloplastia, fueron de una duración media de 153 [45-320] minutos mientras que en los perros del presente estudio fue de 256 [175-360] minutos.

En nuestro estudio, se evaluó, como objetivo principal, la eficacia de la trazodona como agente de premedicación para reducir la dosis de agente inductor comparado con aquellos en los que no se utilizó trazodona. La diferencia entre grupos fue significativa ($p = 0,036$).

Se han llevado a cabo dos estudios prospectivos en perros sometidos a cirugía ortopédica ortopédica (Murphy et al., 2017) y a radioterapia (Walters et al., 2022) en los que se estudió el uso de trazodona como agente de premedicación y su efecto sobre la dosis de inducción de propofol.

En el estudio prospectivo de Murphy et al. (2017) realizado en perros sometidos a cirugía ortopédica, se evaluaron los efectos de la acepromacina y de la trazodona en la dosis de inducción del propofol y en ciertas variables cardiovasculares. Los resultados no mostraron diferencias significativas en ninguno de los objetivos estudiados entre el grupo al que se le administró trazodona (n =15) y el grupo al que se le administró acepromacina (n =15).

Recientemente se ha publicado otro estudio similar en perros sometidos a un tratamiento de radioterapia (Walters et al., 2022) en el que se administró alfentanilo y atropina por vía intravenosa en todos los perros (n = 30). En la mitad de ellos (n =15) se añadió trazodona como parte de la premedicación. Se evaluó si el uso de trazodona conllevaba una disminución en la dosis de propofol con respecto a aquellos perros a los que no se le administró y el resultado mostró una diferencia significativa entre grupos. Es decir, la trazodona produjo una disminución de la dosis de inducción, al igual que en los perros de nuestro estudio.

Teorizamos que la presencia de diferencias significativas entre los grupos que conformaron nuestro estudio por lo que respecta a la disminución de la dosis de inducción, pueden ser consecuencia de que en el Grupo No Trazodona se utilizó metadona como único agente de premedicación en el 60% de los perros.

Hoffman et al. (2018) determinaron el efecto de la trazodona (8 mg/kg PO) 2 horas antes de la anestesia en la CAM del isoflurano en perros y se observó una reducción de la CAM del $17 \pm 12\%$ con el uso de esta pauta de trazodona ($p = 0,01$). No hay estudios publicados por el momento sobre la reducción de CAM de sevoflurano tras la administración de trazodona. En nuestro estudio se utilizó sevoflurano en todos los casos y no se observó una diferencia significativa por lo que respecta al ahorro de la CAM entre el Grupo Trazodona y el Grupo No Trazodona ($p = 0,5583$). A pesar de ello, sí que se observó que la media de CAM del Grupo Trazodona fue del $1,68 \pm 0,32\%$ mientras que la reportada en la literatura en perros es de $2,3\%$ (Pang, 2016). De todas formas, aunque se valoró únicamente la CAM previa al inicio de la cirugía, en todos los pacientes se usaron infusiones continuas (lidocaína, fentanilo, ketamina, butorfanol y/o midazolam) desde la inducción hasta el final de la cirugía, de manera que no se puede saber si esta diferencia en la CAM se debe al uso de trazodona o a la administración de dicha infusión, que disminuye la necesidad de agente inhalatorio de mantenimiento (Day, 2016).

En diversos estudios llevados a cabo por Gilbert-Gregory et al. (2016), Gruen et al. (2014), Gruen y Sherman (2008), Gruen y Sherman (2012), Jay et al. (2013) y Murphy et al. (2017), el uso de trazodona a dosis comprendidas entre 4 y 10 mg/kg conllevó una sedación leve con mínimos efectos cardiovasculares o clinicopatológicos. En el presente estudio, se utilizaron dosis de

trazodona comprendidas entre los 5 y los 10 mg/kg, con una mediana de 2 [1-3] de grado de sedación. Además, también se observaron efectos mínimos a nivel clínico y cardiovascular.

A nivel de las variables cardiovasculares, las frecuencias cardíacas obtenidas tras la sedación no mostraron una diferencia significativa ($p = 0,2243$) entre los grupos de estudio, aunque el 69,64% de los animales del Grupo Trazodona mantuvieron una frecuencia cardíaca más elevada respecto a los del Grupo No Trazodona. Lo mismo ocurre con la presión arterial sistólica ($p = 0,2246$), diastólica ($p = 0,3531$) y media ($p = 0,2246$) post-sedación; en las que no se observó una diferencia significativa entre grupos. El estudio de Murphy et al. (2017) es similar al nuestro y tampoco se observaron diferencias significativas en estas variables cardiovasculares entre el grupo al que se administró trazodona y el grupo al que se administró acepromacina.

Además, en el presente estudio, la trazodona disminuyó significativamente la frecuencia cardíaca ($p = 0,02$) tras la sedación. Esto también ocurrió ($p < 0,01$) en el estudio de Murphy et al. (2017). Sin embargo, a la totalidad de los 17 perros del Grupo Trazodona se les administró metadona (0,2-0,3 mg/kg) como parte de la premedicación. En el estudio de Murphy et al. (2017), todos los perros recibieron morfina (0,1 mg/kg) 30 minutos antes de la inducción. Por lo tanto, esta disminución significativa de la frecuencia cardíaca puede deberse, principalmente, al estímulo vagal de los opioides usados en la premedicación más que por un efecto directo de la trazodona.

En la publicación de Gomoll, Byrne y Deitchman (1979) se describieron la dosis intravenosa de trazodona necesaria para producir una disminución de la frecuencia cardíaca en 3 mg/kg. Sin embargo, no hay ningún estudio sobre la dosis necesaria para disminuir la frecuencia cardíaca cuando la administración es por vía oral. En este estudio se utilizaron dosis de entre 5 y 10 mg/kg PO y se produjo bradicardia en 3 perros en los que se utilizaron dosis de 5 mg/kg.

Los resultados del estudio que llevaron a cabo Gomoll y Byrne (1979) y Gomoll et al. (1979) sugieren que la trazodona es poco propensa a causar efectos adversos importantes a nivel cardiovascular y no se ha asociado con cardiotoxicidad grave a dosis terapéuticas, aunque en humanos se ha visto que pueden producirse arritmias mortales en caso de sobredosis (Soe & Lee, 2019). Los resultados de nuestro estudio apoyan que la trazodona es un fármaco seguro a nivel cardiovascular, pues únicamente 4 de 17 perros del Grupo Trazodona tuvieron bradicardia y/o hipotensiones autolimitantes como efecto adverso tras la premedicación. Además, en el registro de sedación de uno de estos 4 perros, quedó registrado que la complicación cardiovascular ocurrió justo después de la administración de metadona.

Se han llevado a cabo estudios tanto retrospectivos como prospectivos del uso de la trazodona en perros. En los estudios de Gilbert-Gregory et al. (2016), Gruen y Sherman (2008) y Jay et al. (2013) se reportaron náuseas, vómitos, colitis, sedación, aumento del apetito, hipersalivación, desinhibición del comportamiento, excitación y jadeo paradójicos como efectos adversos. También hay dos estudios del uso de trazodona en gatos como sedante (Orlando et al., 2015) y de forma previa a la visita veterinaria (Stevens et al., 2016) en los que se observaron sedación y desinhibición del comportamiento.

En nuestro estudio, se produjeron efectos secundarios a la premedicación en 7 pacientes. A 6 de estos perros se les administró trazodona y metadona (Grupo Trazodona). Al perro restante solo se le administró metadona (Grupo No Trazodona). Estos efectos secundarios incluyeron, vocalizaciones, náuseas, jadeo, bradicardia e hipotensión. El único efecto adverso presente en nuestro estudio que también está descrito por los estudios mencionados anteriormente (Gilbert-Gregory et al., 2016; Gruen & Sherman, 2008; Jay et al., 2013) son las náuseas, que se produjo en 3 perros, 2 del Grupo Trazodona y 1 del Grupo No Trazodona, y el jadeo, que se produjo en 2 perros del Grupo Trazodona. Al 100% de estos 7 perros que presentaron complicaciones, se les administró metadona (0,2-0,3 mg/kg) vía intramuscular como parte de la premedicación. Dentro de los efectos adversos descritos con el uso de la metadona se encuentran el jadeo (Plumb 2018) y efectos negativos sobre la hemodinámica, como la bradicardia (Murrell, 2016). En nuestro estudio se produjo jadeo (2 perros), bradicardia (3 perros) e hipotensión (3 perros). Por tanto, es posible que los efectos adversos observados tras la sedación tanto a nivel general como a nivel cardiovascular sean consecuencia del uso de metadona como parte de la premedicación.

Debido a la condición cardíaca de los pacientes incluidos en el estudio, durante la anestesia general se ha de intentar mantener en rango ciertas variables cardiovasculares como la frecuencia cardíaca y la presión arterial para evitar complicaciones.

A nivel de los agentes de premedicación, la combinación de benzodiazepinas con opioides genera una depresión mínima de la función cardiopulmonar (Day, 2016). Sin embargo, esta combinación no se utilizó en ninguno de los perros del presente estudio.

El uso principal de los opioides es como analgésico. Estos son agentes interesantes por lo que respecta a su uso en pacientes con patologías cardíacas, ya que afectan mínimamente a la contractibilidad del corazón y al tono vascular (Day, 2016). En 25 de los 32 (78,1%) perros incluidos en nuestro estudio se utilizó metadona (0,2-0,3 mg/kg) como único agente de premedicación. La metadona se puede utilizar en combinación con otros agentes de premedicación o de forma única, produciendo una sedación mínima (Monteiro et al., 2008).

La hipotensión es una de las complicaciones más comunes durante la anestesia (McMillan & Darcy, 2016). Entre los agentes que producen menos efectos adversos cardiovasculares se encuentran el etomidato y los opioides potentes como el fentanilo (Robinson & Borgeat, 2016). En el presente estudio se utilizó etomidato en 5 pacientes y se realizó infusión de fentanilo durante todo el procedimiento en 24 (75%) pacientes permitiendo reducir la necesidad del agente inhalatorio de mantenimiento, lo cual también resulta beneficioso a nivel cardiovascular (Day, 2016).

También se pueden utilizar de forma beneficiosa las técnicas de co-inducción, que consisten en la combinación del agente inductor con una benzodiacepina para reducir la dosis de inducción (Hopkins et al., 2014) y la incidencia de hipotensión (Parisi et al., 2020). Esta técnica se llevó a cabo en 29 (90,6%) pacientes de nuestro estudio.

En el estudio de Parisi et al., (2020) se llevó a cabo un manejo anestésico en perros sometidos a intervencionismo del CAP que consistió en la administración de agentes como el etomidato con o sin midazolam como co-inductor con el objetivo de reducir la incidencia de hipotensión. Entre los resultados se observó una disminución en la PAM y PAS de los perros en los que se utilizó propofol mientras que esto no se dio en los perros en los que se utilizó etomidato. En cambio, en este estudio se observó hipotensión en 4 de los 14 perros (28,6%) a los que se administró propofol y en 1 de los 5 perros (20%) a los que se administró etomidato.

A la hora de llevar a cabo este proyecto nos hemos encontrado con ciertas limitaciones. La principal limitación se encuentra en la naturaleza retrospectiva del estudio, que ha supuesto la falta de datos e información en los registros clínicos encontrados. Esto ha implicado, a su vez, la existencia de una segunda limitación: el tamaño muestral. Como tercera limitación, la gran diversidad de agentes de premedicación e inductores, con diferentes mecanismos de acción, puede interferir en los datos recopilados a nivel post-premedicación, post-inducción y durante la anestesia general. Con todo ello, se recomienda realizar, en un futuro, un estudio de naturaleza prospectiva y con un mayor tamaño muestral en el que se utilicen los mismos agentes de premedicación concomitantes y los mismos agentes de inducción para reducir los factores que puedan influir en las variables estudiadas.

CONCLUSIONES

En este estudio retrospectivo, el uso de trazodona como agente de premedicación ha demostrado ser más efectivo para reducir la dosis de agente inductor respecto a otros agentes de premedicación.

- La administración de trazodona por vía oral a una dosis comprendida entre 5 y 10 mg/kg no redujo la CAM del agente inhalatorio de mantenimiento en comparación con otros agentes de premedicación. Aún así, se observa un valor de CAM de $1,68 \pm 0,32\%$, que es menor a la reportada en la literatura. Sin embargo, no podemos saber si esta diferencia en la CAM se debe al uso de trazodona o a la administración de infusión de fentanilo en la mayoría de los perros.
- El 87,5% de los perros incluidos en el estudio mantuvieron la frecuencia cardíaca y la presión arterial dentro de los límites tras la sedación. Únicamente hubo bradicardia y/o hipotensiones leves tras la sedación en 4 de los 32 perros incluidos en el estudio, todos pertenecientes al Grupo Trazodona. Además, no se puede descartar que estas alteraciones cardiovasculares se deban al uso de metadona como agente de premedicación concomitante. Por tanto, los resultados sugieren que la administración oral de trazodona es segura a nivel cardiovascular.
- De los 8 perros que presentaron efectos adversos tras la premedicación, un 87,5% pertenecieron al Grupo Trazodona. Los efectos secundarios reportados en los pacientes del Grupo Trazodona, que recibieron trazodona y metadona como agentes de premedicación, fueron leves y autolimitantes. Estos resultados sugieren que la administración oral de trazodona es segura.
- Por último, en este estudio se llevó a cabo un manejo anestésico adaptado a la condición cardiópata de cada uno de los pacientes que lo formaron, con variedad en cuanto a los agentes de premedicación, inducción y mantenimiento usados. La hipotensión, la bradicardia, y la hipotermia fueron las complicaciones más comunes durante la anestesia general.

BIBLIOGRAFÍA

- Ankier, S. I., Warrington, S. J., & Sneddon, J. M. (1991). A pharmacokinetic and dynamic study of single nightly doses of conventional and controlled release formulations of trazodone. *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology*, 13(2), 121–127
- Arnold, A., Davis, A., Wismer, T., & Lee, J. A. (2020). Suspected hepatotoxicity secondary to trazodone therapy in a dog. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 31(1), 112–116. <https://doi.org/10.1111/vec.13028>
- Brazenor, R. M., & Angus, J. A. (1982). Actions of serotonin antagonists on dog coronary artery. *European Journal of Pharmacology*, 81(4), 569–576. [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(82\)90346-6](https://doi.org/10.1016/0014-2999(82)90346-6)
- Bryant, S. G., & Ereshefsky, L. (1982). Antidepressant properties of trazodone. *Clinical Pharmacology*, 1(5), 406–417
- Catanese, B., & Lisciani, R. (1970). Investigations on the absorption and distribution of trazodone or AF 1161 in rats, dogs and humans. *Bollettino chimico farmaceutico*, 109(6), 369-373.
- Chea, B., & Giorgi, M. (2017). Trazodone: A Review of Its Pharmacological Properties and Its Off Label Use in Dogs and Cats. *American Journal of Animal and Veterinary Sciences*, 12(4), 188-194. <https://doi.org/10.3844/ajavsp.2017.188.194>
- Clements, D. (2006). Arthrocentesis and synovial fluid analysis in dogs and cats. *In Practice*, 28(5), 256-262. <https://doi.org/10.1136/inpract.28.5.256>
- Day, T. K. (2016). Anesthesia of the Cardiac Patient. En F. W. K. Smith, L. P. Tilley, M. A. Oyama & M. M. Sleeper (Eds.), *Manual of Canine and Feline Cardiology* (pp. 353-371). Elsevier.
- Enzlin, P., Vanderschueren, D., Bonte, L., Vanderborght, W., Declercq, G., & Demyttenaere, K. (2000). Trazodone: a double-blind, placebo-controlled, randomized study of its effects in patients with erectile dysfunction without major organic findings. *International Journal of Impotence Research*, 12(4), 223-228. <https://doi.org/10.1038/sj.ijir.3900550>
- Generali, J. A., & Gada, D. J. (2015). Trazodone: Insomnia (Adults). *Hospital Pharmacy*, 50(5), 367–369. <https://doi.org/10.1310/hpj5005-367>
- 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>
- Gomoll, A. W., & Byrne, J. E. (1979). Trazodone and imipramine: Comparative effects on canine cardiac conduction. *European Journal of Pharmacology*, 57(4), 335–342. [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(79\)90496-5](https://doi.org/10.1016/0014-2999(79)90496-5)

- Gomoll, A., Byrne, J., & Deitchman, D. (1979). Hemodynamic and cardiac actions of trazodone and imipramine in the anesthetized dog. *Life Sciences*, 24(20), 1841–1847. [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(79\)90234-0](https://doi.org/10.1016/0024-3205(79)90234-0)
- Gompf, R. E. (2016). History and Physical Examination. En F. W. K. Smith, L. P. Tilley, M. A. Oyama & M. M. Sleeper (Eds.), *Manual of Canine and Feline Cardiology* (pp. 3-24). Elsevier.
- 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>
- Gruen, M. E., & Sherman B. L. (2012). *Animal Behavior Case of the Month*. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 241(10), 1293–1295. <http://doi.org/10.2460/javma.241.10.1293>
- Gruen, M. E., Roe, S. C., Griffith, E. H., & Sherman, B. L. (2017). The use of trazodone to facilitate calm behavior after elective orthopedic surgery in dogs: Results and lessons learned from a clinical trial. *Journal of Veterinary Behavior*, 22, 41–45. <https://doi.org/10.1016/j.jveb.2017.09.008>
- Gruen, M. E., Roe, S. C., Griffith, E., Hamilton, A., & Sherman, B. L. (2014). Use of trazodone to facilitate postsurgical confinement in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 245(3), 296–301. <https://doi.org/10.2460/javma.245.3.296>
- Guthrie J. W., Keeley B. J., Maddock E., Bright S. R., & May C. (2012). Effect of signalment on the presentation of canine patients suffering from cranial cruciate ligament disease. *Journal of Small Animal Practice*, 53(5), 273–277. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2011.01202.x>
- Gwaltney-Brant, S. M., Albretsen, J. C., & Khan, S. A. (2000). 5-Hydroxytryptophan toxicosis in dogs: 21 cases (1989-1999). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 216(12), 1937-1940. <https://doi.org/10.2460/javma.2000.216.1937>
- Haria, M., Fitton, A., & McTavish D. (1994). Trazodone. A review of its pharmacology, therapeutic use in depression and therapeutic potential in other disorders. *Drugs Aging*, 4(4), 331-355. <https://doi.org/10.2165/00002512-199404040-00006>
- Herron, M. E., & Shreyer, T. (2014). The Pet-friendly veterinary practice: *A guide for practitioners*. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 44(3), 451-481. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2014.01.010>
- Hoffman, E. A., Aarnes, T. K., Ricco Pereira, C. H., Lerche, P., Bednarski, R. M., & McLoughlin, M. A. (2018). Effect of oral trazodone on the minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 45(6), 754–759. <https://doi.org/10.1016/j.vaa.2018.08.002>

- Hofmeister, E. H., Chandler, M. J., & Read, M. R. (2010). Effects of acepromazine, hydromorphone, or an acepromazine-hydromorphone combination on the degree of sedation in clinically normal dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 237(10), 1155–1159. <https://doi.org/10.2460/javma.237.10.1155>
- Hopkins, A., Giuffrida, M., & Larenza, M. P. (2014). Midazolam, as a co-induction agent, has propofol sparing effects but also decreases systolic blood pressure in healthy dogs. *Veterinary anaesthesia and analgesia*, 41(1), 64–72. <https://doi.org/10.1111/vaa.12088>
- 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>
- Karhu, D., Gossen, E. R., Mostert, A., Cronjé, T., & Fradette, C. (2011). Safety, tolerability, and pharmacokinetics of once-daily trazodone extended-release caplets in healthy subjects. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 49(12), 730–743. <https://doi.org/10.5414/cp201546>
- Kasper, S., Olivieri, L., & Di Loreto, G. (2005). A comparative, randomised, double-blind study of trazodone prolonged-release and paroxetine in the treatment of patients with major depressive disorder. *Current Medical Research and Opinion*, 21(8), 1139–1146. <https://doi.org/10.1185/030079905x53243>
- Khouzam, H. R. (2016). A review of trazodone use in psychiatric and medical conditions. *Postgraduate Medicine*, 129(1), 140–148. <https://doi.org/10.1080/00325481.2017.1249265>
- Knudsen, C. S., Arthurs, G. I., Hayes, G. M., Langley-Hobbs, S. J. (2012). Long bone fracture as a complication following external skeletal fixation: 11 cases. *Journal of Small Animal Practice*, 53(12), 687–692. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2012.01306.x>
- Lawlor B. A., Radcliffe, J., Martinez, R., Sunderland, T., & Murphy, D. L. (1997). Plasma levels of m-chlorophenylpiperazine following single oral dose administration of m-chlorophenylpiperazine and trazodone in human volunteers. *Biological Psychiatry*, 41(6), 756–757. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(96\)00521-5](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(96)00521-5)
- Mahar, K. M., Portelli, S., Coatney, R., & Chen, E. P. (2012). Gastric pH and gastric residence time in fasted and fed conscious Beagle dogs using the Bravo pH system. *Journal of Pharmacological Sciences*, 101(7), 2439–2448. <https://doi.org/10.1002/jps.23159>

- McMillan, M., & Darcy, H. (2016). Adverse event surveillance in small animal anaesthesia: an intervention-based, voluntary reporting audit. *Veterinary anaesthesia and analgesia*, 43(2), 128–135. <https://doi.org/10.1111/vaa.12309>
- Mercolini, L., Colliva, C., Amore, M., Fanali, S., & Raggi, M. A. (2008). HPLC analysis of the antidepressant trazodone and its main metabolite mCPP in human plasma. *Journal of Pharmaceutical Biomedical Analysis*, 47(4-5), 882–887. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2008.02.028>
- Monteiro, E. R., Figueroa, C. D., Choma, J. C., Campagnol, D., & Bettini, C. M. (2008). Effects of methadone, alone or in combination with acepromazine or xylazine, on sedation and physiologic values in dogs. *Veterinary anaesthesia and analgesia*, 35(6), 519–527. <https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2008.00412.x>
- Muir, W.W (2015). Pathophysiology and Anesthetic Management of Patients with Cardiovascular Disease. En K. A. Grimm, L. A. Lamont, W. J. Tranquilli, S. A. Greene & S. A. Robertson (Eds.), *Veterinary Anesthesia and Analgesia* (pp. 496-510). Wiley Blackwell. <http://doi.org/10.1002/9781119421375.ch26>
- Munday, B., Kendall, M., & Mitchard, M. (1975). A single dose study of trazodone with an assessment of its effect on mood and arousal. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2(1), 19–24. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1975.tb00466.x>
- Murphy, J.E., & Anker, S. I. (1980). An evaluation of trazodone in the treatment of depression. *Neuropharmacology*, 19(12), 1217–1218. [https://doi.org/10.1016/0028-3908\(80\)90208-7](https://doi.org/10.1016/0028-3908(80)90208-7)
- 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>
- Murrell, J. C. (2016). Pre-anaesthetic medication and sedation. En T. Duke-Novakovski, M. De Vries & C. Seymour (Eds.), *BSAVA Manual of Canine and Feline Anaesthesia and Analgesia* (pp. 170-189). Wiley John and Sons.
- National Center for Biotechnology Information (2022). PubChem Compound Summary for CID 5533, Trazodone. Recuperado 20 junio, 2022 de <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Trazodone>
- O'Donnell, E. M., Press, S. A., Karriker, M. J., & Istvan, S. A. (2020). Pharmacokinetics and efficacy of trazodone following rectal administration of a single dose to healthy dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 81(9), 739–746. <https://doi.org/10.2460/ajvr.81.9.739>

- Orlando, J. M., Case, B.C., Thomson, A. E., Griffith, E., & Sherman, B. L. (2015). Use of oral trazodone for sedation in cats: A pilot study. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 18(6), 476-482. <https://doi.org/10.1177/1098612x15587956>
- Orton, E. C. (2016). Cardiac Surgery. En F. W. K. Smith, L. P. Tilley, M. A. Oyama & M. M. Sleeper (Eds.), *Manual of Canine and Feline Cardiology* (pp. 372-381). Elsevier.
- Pang, D. S. J. (2016). Inhalant anaesthetic agents. En T. Duke-Novakovski, M. De Vries & C. Seymour (Eds.), *BSAVA Manual of Canine and Feline Anaesthesia and Analgesia* (pp. 207-213). Wiley John and Sons.
- Parisi, C., Phillips, V., Ferreira, J., Linney, C., & Mair A. (2020). Anaesthetic management and complications of transvascular patent ductus arteriosus occlusion in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 47(5), 581-587. <https://doi.org/10.1016/j.vaa.2020.01.009>
- Pisani, F., Oteri, G., Costa, C., Di Raimondo, G., & Di Perri, R. (2002). Effects of psychotropic drugs on seizure threshold. *Drug Safety*, 25(2), 91–110. <https://doi.org/10.2165/00002018-200225020-00004>
- Plumb, D. C. (2018). Trazodone HCl. En *Plumb's veterinary drug Handbook* (pp. 1171-1173). Wiley-Blackwell.
- Prasad, A. (1985). Efficacy of trazodone as an antiobsessional agent. *Pharmacology Biochemistry and Behaviour*, 22(2), 347–348. [https://doi.org/10.1016/0091-3057\(85\)90403-4](https://doi.org/10.1016/0091-3057(85)90403-4)
- Pugh, C. M., Sweeney, J. T., Bloch, C. P., Lee, J. A., Johnson, J. A., & Hovda, L. R. (2013). Selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) toxicosis in cats: 33 cases (2004-2010). *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 23(5), 565-570. <https://doi.org/10.1111/vec.12091>
- Ranganathan, B., LeBlanc, N. L., Scollan, K. F., Townsend, K. L., Agarwal, D., & Milovancev, M. (2018). Comparison of major complication and survival rates between surgical ligation and use of a canine ductal occluder device for treatment of dogs with left-to-right shunting patent ductus arteriosus. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 253(8), 1046–1052. <https://doi.org/10.2460/javma.253.8.1046>
- Rawls, W. N. Trazodone (Desyrel, Mead-Johnson Pharmaceutical Division). (1982). *Drug Intelligence and Clinical Pharmacy*, 16(1), 7–13. <https://doi.org/10.1177/106002808201600102>
- Rettman, K. S., & McClintock, C. (2001). Hepatotoxicity after short-term trazodone therapy. *Annals of Pharmacotherapy*, 35(12), 1559-1561. <https://doi.org/10.1345/aph.10406>
- Rickels, K., Downing, R., & Schweizer, E. (1993). Antidepressants for the treatment of generalized

- anxiety disorder. A placebo-controlled comparison of imipramine, trazodone, and diazepam. *Archives of General Psychiatry*, 50(11), 884–895. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1993.01820230054005>
- Robinson, R. & Borgeat, K. (2016). Cardiovascular disease. En T. Duke-Novakovski, M. De Vries & C. Seymour (Eds.), *BSAVA Manual of Canine and Feline Anaesthesia and Analgesia* (pp. 283-313). Wiley John and Sons.
- Rotzinger, S., Fang, J., & Baker, G. B. (1998). Trazodone is metabolized to m-chlorophenylpiperazine by CYP3A4 from human sources. *Drug Metabolism and Disposition*, 26(6), 572–575.
- Scotton, W. J., Hill, L. J., Williams, A. C., & Barnes, N. M. (2019). Serotonin Syndrome: Pathophysiology, Clinical Features, Management, and Potential Future Directions. *International Journal of Tryptophan Research*, 12, 117864691987392. <https://doi.org/10.1177/1178646919873925>
- Shigemoto, Y., Fuyi, Y., Shinomiya, K., & Kamei, C. (2004). Participation of histaminergic H1 and noradrenergic alpha 1 receptors in orexin A-induced wakefulness in rats. *Brain Research*, 1023(1), 121-125. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2004.07.031>
- Sinn, Leslie (2018). Advances in Behavioral Psychopharmacology. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 48(3), 457-471. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2017.12.011>
- Soe, K. K., & Lee, M. Y. (2019). Arrhythmias in severe trazodone overdose. *American Journal of Case Reports*, 20, 1949–1955. <https://doi.org/10.12659/ajcr.919833>
- Stahl, S. M. (2009). Mechanism of action of trazodone: a multifunctional drug. *CNS Spectrums*, 14(10), 536–546. <https://doi.org/10.1017/s1092852900024020>
- Stahl, S.M. (2008). *Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications*. Cambridge University Press.
- Stahl, S.M. (2013). *Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications*. Cambridge University Press.
- Stevens, B. J., Frantz, E. M., Orlando, J. M., Griffith, E., Harden, L. B., Gruen, M. E., & Sherman, B. L. (2016). Efficacy of a single dose of trazodone hydrochloride given to cats prior to veterinary visits to reduce signs of transport-and examination-related anxiety. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 249(2), 202-207. <https://doi.org/10.2460/javma.249.2.202>
- Strickland, K. N. & Oyama, M. A. (2016). Congenital Heart Disease. En F. W. K. Smith, L. P. Tilley, M. A. Oyama & M. M. Sleeper (Eds.), *Manual of Canine and Feline Cardiology* (pp. 218-238). Elsevier.

- Thomas, D. E., Lee, J. A., & Hovda, L. R. (2012). Retrospective evaluation of toxicosis from selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants: 313 dogs (2005-2010). *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 22(6), 674-681. <https://doi.org/10.1111/j.1476-4431.2012.00805.x>
- Vatassery, G. T., Holden, L. A., Hazel, D. K., & Dysken, M. W. (1997). Determination of trazodone and its metabolite, 1-m-chlorophenyl-piperazine, in human plasma and red blood cell samples by HPLC. *Clinical Biochemistry*, 30(2), 149–153. [https://doi.org/10.1016/s0009-9120\(96\)00166-x](https://doi.org/10.1016/s0009-9120(96)00166-x)
- Veasey, S., Fenik, P., Panckeri, K., Pack, A., & Hendricks, J. (1999). The Effects of Trazodone with L-Tryptophan on Sleep-disordered Breathing in the English Bulldog. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 160(5), 1659–1667. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.160.5.9812007>
- Viscassillas, J., Sanchis-Mora, S., Palacios, C., Mathis, A., Alibhai, H., & Brodbelt, D. C. (2015). Anaesthetic management and complications of balloon valvuloplasty for pulmonic stenosis in dogs. *The Veterinary record*, 177(13), 340. <https://doi.org/10.1136/vr.103146>
- 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*. <https://doi.org/10.1016/j.vaa.2022.01.010>