

## **ALTERAÇÕES CLÍNICAS A POS LA ADMINISTRAÇÃO DE TRAMADOL EN CONEJOS POR VIA EPIDURAL E INTRATECAL**

**Mariana Dall'Agnol**

*Universidade Federal de Goiás - Escola de Veterinária e Zootecnia*

Ciencias de la Salud - Veterinaria

### **INTRODUCCIÓN**

La médula espinal ha sido motivo de estudios neurofarmacológicos de drogas anestésicas y analgésicas para el control del dolor. La aplicación directa de fármacos por vía epidural e intratecal puede interrumpir las vías de dolor específicas y disminuir los efectos colaterales de los fármacos cuando son administrados por la circulación sistémica. Sin embargo, este procedimiento puede traer riesgos inherentes para el sistema nervioso central, pudiendo ocasionar lesiones en el mismo. Siendo así la neurotoxicidad de la médula espinal una cuestión digna de ser considerada. Lesiones en la médula espinal y raíces nerviosas se manifiestan con cambios histológicos, fisiológicos o de comportamiento clínico.

En relación a la aplicación directa de Clorhidrato de tramadol en la médula espinal, la mayoría de los estudios evalúan su efecto analgésico y los pocos estudios sobre sus efectos neurotóxicos demuestran resultados inconcluyentes. En estudios toxicológicos que evalúan los efectos del tramadol administrado por vía oral, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal y subcutánea a perros, monos, ratones, cerdos y conejos Matiensen et al. No encontraron lesiones morfológicas, alteraciones clínicas y patológicas que pudieran estar asociadas a los efectos neurotóxicos en el cerebro o en la médula espinal. Pero ACHIKI relata que al evaluar la neurotoxicidad, después de una utilización crónica de tramadol administrado por vía intraperitoneal, los cerebros de los ratones presentaban neuronas rojas, principalmente en el grupo con dosis crecientes y por un periodo de cuatro semanas.

En relación a los estudios citados arriba y del pequeño número de datos que respaldan el uso de tramadol por vía espinal, especialmente relacionados con la neurotoxicidad, se acredita que esta es una discusión con relevancia científica.

### **OBJETIVOS**

Evaluar las posibles alteraciones clínicas de la aplicación del tramadol por vía epidural e intratecal por el método de cateterización por hemilaminectomía en conejos.

### **METODOLOGÍA**

#### **Animales**

Fueron utilizados para el estudio 32 conejos machos albinos de la raza Nueva Zelanda, con un peso entre 2.5 a 3 kg. Los conejos fueron alojados en jaulas

individuales con cantidades diarias de ración según las recomendaciones del fabricante, libre acceso al agua y con ciclos de 12 horas de luz y 12 horas de oscuridad. Los animales fueron divididos en dos grupos aleatoriamente de 16 animales. Cada grupo fue subdividido en 4 subgrupos más de cuatro animales cada uno de acuerdo con el lugar de implantación del catéter y del día de evaluación, como está indicado en la tabla 1.

TABLA 1 - División de grupos y subgrupos de los animais evaluados en el estudio.

		GRUPOS			
		CONTROL (GC)		TRAMADOL (GT)	
		7 días	30 días	7 días	30 días
SUBGRUPOS	EPIDURAL	GCE7	GCE30	GTE7	GTE30
	INTRATECAL	GCI7	GCI30	GTI7	GCI30
Total de animales	32	8	8	8	8
		16		16	

### Implantación de los cateteres

Para la aplicación de los tratamientos fue realizada la implantación de un catéter de polietileno entre el sexto y séptimo proceso espinoso lumbar. Para la implantación, los animales fueron anestesiados con isofluorano inicialmente en un acaja de inducción anestésica. Después del decúbito lateral fue utilizada un máscara facial de inducción anestésica hasta que el animal permitiese la intubación orotraqueal. La anestesia fue mantenida con isofluorano a 1.5 % y oxígeno al 100%. Después de la intubación orotraqueal, la vena marginal de la oreja fue cateterizada, permitiendo la administración de bolos de tiopental sódico en caso de necesidad. La solución salina fue continuamente administrada por el catéter intravenoso a una velocidad de 10 ml/kg/hora. En la región lumbar del conejo fue realizada la tricotomía y asepsia con clorexidina al 2% y alcohol 70%. La anestesia local en la línea de incisión y de la musculatura lumbar entre el quinto espacio lumbar y el primer espacio sacral fue realizada utilizando 0.5 ml de lidocaína a 1% y 0.5 ml de bupivacaína a 0.25%.

Para la implantación del catéter, fue realizada una incisión en la línea media entre el sexto y séptimo proceso espinoso lumbar con el animal en posición de decúbito ventral. La musculatura lumbar fue aislada para liberar el absceso al ligamento flavum. La incision fue realizada en el ligamento flavum y en la grasa espinal, exponiendo la duramadre, como se describe por WAKAMATSU et al (1999) y YAMASHITA et al (2003). Para los animales donde se insertó el catéter en el espacio epidural (GCE7, GCE30, GTE7; GTE30) después de la exposición de la duramadre, el catéter de polietileno PE-10 fue introducido 10 cm cranealmente. Para los animales donde se insertó el catéter en el espacio intratecal (GCI7, GCI30, GTI7; GTI30),

después de la exposición de la duramadre con la ayuda de una aguja hipodérmica, hicimos una pequeña incisión en la dura madre y en la aracnoides en la región entre L5 y L6. El catéter se inserta a través de esta abertura 10 cm cranealmente. En vista del espacio intratecal, la salida del líquido cefalorraquídeo por el catéter confirmó el sitio de implantación. La parte restante del catéter se tunelizo en el espacio epidural y se aseguró con hilo de nylon 5,0 para que el movimiento del conejo no sacase el catéter del espacio de la médula. Una pequeña parte del catéter se conectó a un conector que permitió la aplicación de la solución. Se realizó la sutura de piel y el conector se fijó utilizando hilo de nylon nº 5.0. Al final de la intervención quirúrgica se colocó un vendaje de gasa estéril adjunta con cinta quirúrgica. El vendaje se cambió una vez al día hasta la retirada del catéter. Para evitar que el conejo se retire el catéter se hizo un collar isabelino para los animales.

### **Tratamiento**

En los conejos del grupo control se realizó un protocolo el cual se llevo a cabo la administración de solución salina em el espacio epidural em una concentración de 0,3ml y a su vez se administro em el espacio intracal una concentración de 0,15ml.

En el grupo tramadol, el protocolo consistio em la administración de una dosis de 3mg/Kg de tramadol adicionado com solución para uma concentración final de 0,3ml en el espacio epidural y para el espacio intratecal se administro a dosis de 1,5mg/Kg de tramadol com solución salina para uma concentración final de 0,15ml.

### **Avaluación clínica**

Los animales que demostraran cualquier tipo de comprometimiento neurológico logo después de la recuperación anestésica hasta tres días después de la implantación del catéter fueran retirados del estudio. Por los siete días de avaluación neurológica, fue utilizado los criterios descritos por TARLOV (1972) según los cuales 0 = paraplejía espástica; 1 = paraplejía espástica con movimientos leves en la base del miembro; 2 =bueno movimiento en la base del miembro, pero con incapacidad para mantener la postura; 3 = mantiene la postura, pero es incapaz de deambular normalmente; 4 = postura y marchas normales. Se colecto los datos de las evaluaciones diarias en fichas individuales. Durante los siete días de avaluación clínica, antes de administrar el tratamiento por el catéter, se aspiraba el contenido del catéter para avaluar la présense de líquido cefalorraquídeo, secreciones o sangre.

## **RESULTADOS**

En este estudio no fue observado ninguna alteraciones clínicas en virtud de la administración del tramadol o de la présense del catéter, haga visto que durante la investigación todos los 32 animales fueran evaluados en relación a la alteración de locomoción, y ningún presento déficit motor, por eso obtuvieran el score 4 según los criterios de Tarlov.

El la avaliação clínica, cuando se aspiró el catéter de los animales pertenecientes al subgrupo intratecal, fue observado líquido cefalorraquídeo en el catéter por lo menos dos días de los siete de tratamiento. Una pequeña cantidad de sangre mesclado a líquido cefalorraquídeo fue observado en 12 animales (75%), de éstos, 9 animales (56,25%) presentaron esto apenas en el día a post cirugía, y los otros tres (18,75%) solo fue observado sangre a partir del según día, pero en el tercer ya no fue observado nada.

Ya en los animales que tenían el catéter en el espacio epidural, como esperábamos, no había líquido en el catéter al aspirar. El sangre fue encontrado en el catéter de solamente tres animales de los 16 (18,75%) pertinentes al grupo y siempre y solamente en el día a post cirugía. No hubo présense de secreciones en el catéter de ningún animal del estudio.

## CONCLUSIONES

Para la evaluación de manera más minuciosa de la neurotoxicidad del fármaco en estudio es necesario análisis histológico del sistema nervioso central.

El procedimiento de implantación del catéter fue considerado eficaz, de dificultad mediana y proporciono seguridad en la confirmación de la posición correcta del catéter. Esta técnica no necesita grandes manipulaciones quirúrgicas como la laminectomia, y proporciona una directa visualización de los espacios epidural e intratecal. Los conejos que pertenencia al subgrupo de siete días de evaluación fueran sometidos a eutanasia aun con el catéter en la medula, y a pos laminectomia se confirmó la correcta posición del catéter en 100% de los animales.

## BIBLIOGRAFÍA BÁSICA

- Atici, S. et al**, 2004. Opioid neurotoxicity: comparison of morphine and tramadol in an experimental rat model. *International Journal of Neuroscience*, v. 114, p. 1001-1011.
- Hodgson, P.S.; Joseph, M. N.; Pollock, J.E.; Liu, S.S**, 1999 The Neurotoxicity of Drugs Given Intrathecally (Spinal). *Anesthesia and Analgesia*, Baltimore, v. 88, p. 797-809.
- Matthiesen, T T.; Wohrmann, T.P.; Coogan, H.; Urag, G**, 1998 The experimental toxicology of tramadol: an overview. *Toxicology Letters*. Amsterdam, v. 95, p. 63-71.
- Tarlov IM**, 1972. Acute spinal cord compression paralysis. *J Neurosurg*; 36: 10-20.
- Wakamatsu H, Matsumoto M, Nakakimura K, et al.**, 1999. The effects of moderate hypothermia and intrathecal tetracaine on glutamate concentrations of intrathecal dialysate and neurologic and histopathologic outcome in transient spinal cord ischemia in rabbits. *Anesth Analg*; 88: 56-62.
- Yamashita A, Matsumoto M, Matsumoto S, et al.**, 2003 A comparison of the neurotoxic effects on the spinal cord of tetracaine, lidocaine, bupivacaine, and ropivacaine administered intrathecally in rabbits. *Anesth Analg*; 97: 512-519, table of contents.