

INFORME

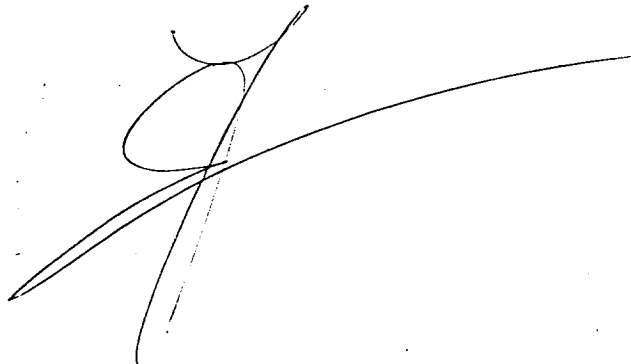
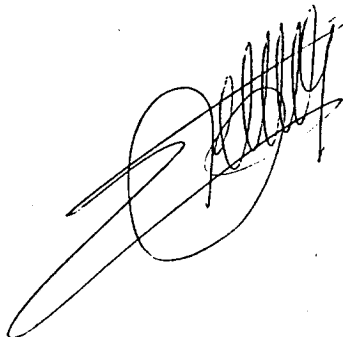
**Eficacia comparada, antinociceptiva y motora,
de IQB-9302 y bupivacaína
administrados por vía epidural en el perro**

Proyecto de Investigación IQB-9302:

Farmacología: Actividad Anestésica Local: Anestesia Epidural en el Perro

Investigadores: Enrique De Miguel del Campo
Ignacio Alvarez Gómez de Segura
Isabel Vázquez Rodríguez

Dirección: Servicio de Cirugía Experimental.
Hospital Universitario La Paz
Castellana 261. 28046 Madrid
Tel.: +34 91 3580851 ext 2199, +34 630 244522
Fax: +34 91 7292280
@mail: emiguel@hulp.es



RESUMEN

OBJETIVO: El objetivo de este estudio ha sido comparar la acción antinociceptiva y el bloqueo motor producido por IQB-9302 y Bupivacaína administrados por vía epidural en el perro. Se estudiaron tres concentraciones diferentes de los dos anestésicos objeto de estudio.

DISEÑO: Experimental, ciego, de asignación aleatoria de los sujetos.

ÁMBITO DE ESTUDIO: Servicio de Cirugía Experimental. Hospital Universitario La Paz

SUJETOS DE ESTUDIO: Perros Beagle adultos de 15 kg de peso (n=12)

INSTRUMENTALIZACIÓN: Previa implantación de un catéter epidural crónico, los animales recibieron uno de los dos anestésicos a estudiar un total de tres veces. Cada vez, recibieron aleatoriamente una de las tres concentraciones (n=6 por fármaco): Bupivacaína 0,25%, 0,50% y 0,75%; IQB-9302 0,25%, 0,50% y 0,75%. También se implantó un catéter intravenoso en cada experiencia para la obtención de muestras de sangre. Cada administración del fármaco estuvo separada de la siguiente en al menos 48 horas. Los animales fueron sacrificados para el estudio anatómo-patológico del espacio epidural.

DETERMINACIONES: Se determinó la respuesta al estímulo sensorial nociceptivo (pinzamiento digital) o no nociceptivo (pinzamiento del dermatomo) y el grado de bloqueo motor a intervalos regulares predeterminados: basal, 5, 10, 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105, 120 y cada 30 minutos en adelante. Las muestras de sangre se obtuvieron basalmente y a los 5, 10, 15, 30, 60, 90, 120, 180 y 240 minutos para determinar los niveles plasmáticos de los fármacos estudiados.

RESULTADOS: El IQB-9302 administrado por vía epidural produce un efecto de bloqueo sensorial y motor dosis-dependiente más potente que el producido por la bupivacaína a concentración y dosis idénticas. La recuperación motora y sensorial son similares, a diferencia de la prolongación del efecto motor observado con la bupivacaína. Los estudios anatómo-patológicos no muestran ningún signo de toxicidad local en el espacio epidural producidos por la administración de los fármacos.

INTRODUCCION

El IQB-9302 es un nuevo anestésico local (IQB-9302, Inibsa) que contiene un grupo ciclopropilo en su estructura química. Posee una potencia anestésica similar a la bupivacaína, aunque con una menor metabolización aparente que permitiría una acción más prolongada en el espacio epidural. Este fármaco aún no ha sido estudiado administrado en dicho espacio.

MATERIAL Y MÉTODO

ANIMALES

Se emplearon 12 perros Beagle hembra de 14-16 kg de peso y de 20-24 meses de edad, procedentes de un suministrador autorizado de animales de Laboratorio (B&K Universal, Barcelona). Los animales fueron vacunados y durante el primer año de vida y desparasitados sobre una base periódica antes de su recepción en el animalario del Hospital La Paz. Los números de identificación de los animales fueron los siguientes: 2619AK, 2660AK, 2699AK, 2738AK, 2894AK, 2944AK, 1992AK, 3018AK, 3023AK, 3024AK, 3027AK, y 3103AK. El estudio se realizó según las normas de C.E. para la utilización de animales para investigación y otros fines científicos (Real Decreto 223/88). El Protocolo ha sido aprobado por la Comisión de ética de experimentación animal del Hospital Universitario La Paz. Los animales fueron estabulados y sometidos a un periodo inspección veterinaria y de aclimatación mínimo de 1 semana. Se comprobó en todos los animales la existencia de una sensibilidad y capacidad motora normales de acuerdo con los objetivos del estudio, descartándose en caso contrario para el mismo. La alimentación de los

animales, consistente en un pienso estándar para carnívoros (B&K Universal, Barcelona), así como el acceso al agua fue *ad libitum*.

GRUPOS DE ESTUDIO

Los animales fueron asignados aleatoriamente a uno u otro grupo según el fármaco a administrar. Los fármacos a utilizar fueron IQB-9302 o Bupivacaína, este último como fármaco de referencia. No se realizó un estudio cruzado de ambos fármacos para determinar posteriormente si uno u otro produjo alguna alteración del espacio epidural o de la médula espinal tras su administración. Cada perro recibió una de las tres concentraciones del fármaco asignado de forma ciega y aleatoria. Como mínimo se estableció un período de descanso de 48 horas entre la administración de dos concentraciones del fármaco.

Las concentraciones de Bupivacaína (Svedocain[®], Inibsa. Sin vasoconstrictor) utilizadas son las comercializadas actualmente: 0,25%, 0,50% y 0,75%.

Grupo	Concentración	n
Bupivacaína	0,25%	6
	0,50%	
	0,75%	
IQB-9302	0,25%	6
	0,50%	
	0,75%	

PROCEDIMIENTO DE IMPLANTACIÓN DEL CATÉTER EPIDURAL

Anestesia: Cada perro fue sedado con Medetomidina (Domitor[®], Pfizer) a dosis de 50 µg/kg SC y una vez obtenido el efecto adecuado (15 min), se indujo la anestesia general inhalatoria con isoflurano (2%vol) va-

porizado en oxígeno (2 L/min) y administrado mediante una mascarilla. El animal fue monitorizado mediante electrocardiografía en pantalla y pulsioximetría continuas. Este procedimiento se realizó al menos 48 horas antes de la administración de la primera concentración de anestésico a estudiar. Los fármacos utilizados permiten la recuperación rápida del animal, eliminando los posibles efectos de otros anestésicos en el postoperatorio.

Localización del espacio epidural: Bajo anestesia general cada perro se situó en posición de decúbito prono sobre la mesa de quirófano. Las extremidades posteriores se extendieron cranealmente a lo largo del abdomen con la intención de abrir al máximo el espacio intervertebral. La

región lumbosacra fue rasurada y limpiada con una solución quirúrgica antiséptica. La localización del espacio lumbosacro se determinó palpando las crestas ilíacas, sien-

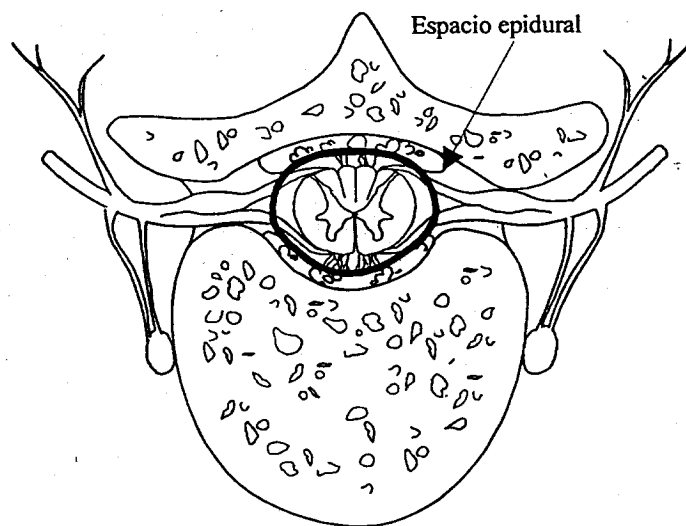


Fig.2 : Imagen esquemática de un corte transversal de la columna vertebral visualizando el espacio epidural.

do dicho espacio el punto intermedio y caracterizado por la zona menos prominente en comparación con los espacios intervertebrales situados cranealmente (espacios L₅-L₆, L₄-L₅, etc.) y caudalmente (S₁-S₂, S₂-S₃, etc.). En todos los casos la localización del espacio lumbosacro fue verificada mediante un sistema de escopia con rayos X.

Implantación del catéter epidural: El área se limpió con povidona yodada y se realizó un corte en piel con un bisturí. El espacio subcutáneo

fue disecado con unas tijeras romas para insertar un válvula subcutánea a través de la cual se administró el fármaco anestésico. En condiciones estériles, se introdujo en el espacio lumbosacro (L₆-S₁), y bajo observación directa mediante escopia con rayos X, una aguja epidural de calibre 18 gauge^a mediante aproximación media o paramedial y perpendicular a la piel. La técnica de "pérdida de resistencia" fue la utilizada para identificar el espacio epidural, considerándose como tal la nula resistencia a la inyección de 1-2 ml de aire. Se comprobó la ausencia de aspirado de sangre o líquido cefalorraquídeo. Una vez colocado el extremo de la aguja en el espacio epidural con el bisel situado cranealmente, se avanzó el catéter a través de la aguja unos 15-20 cm. El catéter presenta marcas a intervalos fijos que permiten determinar la distancia existente hasta su extremo distal en el espacio epidural. El catéter se retiró hasta que la longitud total del mismo en su punto de salida subcutáneo fue de 6,5 cm en todos los casos localizándose su extremo distal, aproximadamente, 4 cm craneal al espacio lumbosacro. La colocación correcta del catéter se comprobó por varios métodos que incluyeron la facilidad de avance del catéter y la ausencia de resistencia a la inyección de aire o suero salino. Una vez recuperados los animales, recibieron una dosis de prueba de 2 ml de lidocaína al 1% para confirmar el efecto anestésico. Por último, se verificó la correcta colocación del catéter durante la autopsia.

El extremo proximal del catéter fue cortado a una longitud de 15 cm y conectado a una válvula^b con una membrana de goma a través de la cual es posible administrar el fármaco anestésico. Esta válvula y el catéter remanente fueron colocados en la bolsa subcutánea creada previamente,

^a Equipo para anestesia epidural Perifix 421. Aguja Tuohy 18G de 1,3 mm x 80 mm y catéter de 0,85 x 1000 mm. Ref. 04514211, B. Braun Melsungen AG, Alemania

^b Intraven S.A., Madrid

suturando la piel con puntos sueltos de seda (2/0). La válvula se colocó en todos los casos en la misma dirección, aunque podía palparse con facilidad a través de la piel e identificar el punto de inyección.

Implantación del catéter venoso central: Tras la colocación del catéter epidural y bajo anestesia, se implantó un catéter venoso central en la vena yugular de los animales.^c Este catéter permitió la obtención de muestras de sangre venosa al nivel de la aurícula derecha durante el periodo de estudio de las tres concentraciones de anestésico y que normalmente fue de 6 a 10 días. El catéter se implantó utilizando la técnica de Seldinger. La salida del catéter se localizó unos diez cm dorsal al punto de entrada del catéter en la vena yugular. Esta tunelización se realizó con un catéter metálico hueco de 3-4 mm de diámetro para minimizar el trauma. Una vez colocado el catéter se comprobó su funcionamiento en la posición anatómica correcta, es decir, aquella en la cual se obtendrían posteriormente las muestras en el animal consciente, y en caso contrario fue recolocado. El catéter se llenó con una solución concentrada de heparina al 1% que fue renovada diariamente. Se aplicó un vendaje alrededor del cuello del animal y sobre él un collar isabelino para evitar que pudiera arrancarse el catéter.

Se administró una única dosis de antibiótico de amplio espectro.^d La sedación producida por la medetomidina fue antagonizada^e minimizando los efectos del sedante sobre el animal. El perro permaneció bajo observación en el animalario hasta la realización de la primera experiencia.

^c Catéter percutáneo de poliuretano heparinizado, 7 Fr., 2 lumen (14, 18 G) 20 cm. Ref. 41433-89-01 Abbott Laboratories, North Chicago, Il, EE.UU

^d Cefazolina, Kurgan[®]. 30 mg/kg IM

^e Atipamezol, Antisedan[®], Pfizer. 0,25 mg/kg IM

ESTUDIO DEL ANESTÉSICO. PREPARACIÓN DEL ANIMAL

Cada animal recibió de forma ciega y aleatoria cada una de las tres concentraciones del anestésico, previamente codificadas, y que correspondieran a su grupo de fármaco. Cada animal recibió uno u otro fármaco, pero nunca los dos. El intervalo mínimo entre estudio fue de 48 horas para un mismo animal. Las experiencias se realizaron en un local aislado con temperatura, humedad y luz controlados iniciándose por la mañana (9:00 am). Los animales estuvieron en ayunas 12 horas antes del inicio del estudio. El acceso a agua no estuvo restringido.

Extracción de muestras de sangre: Se empleó el catéter venoso central para la extracción de muestras de sangre en los intervalos predeterminados. Previamente se aspiró la solución de heparina concentrada y se lavó el catéter con suero salino. Después de cada extracción de sangre el catéter se lavó con suero heparinizado a baja concentración (1 U.I./ml).

Administración del fármaco: El anestésico se administró a través de la piel y de la válvula subcutánea conectada al catéter epidural. El anestésico se administró lentamente durante 30-45 s con el animal en la estación o incorporado en la misma posición con las extremidades colgando. Inmediatamente después de la inyección, el animal fue liberado y se le permitió libertad de movimientos por la habitación. El volumen de inyección epidural se mantuvo constante y fue de 3 ml (1 ml/4,5 kg) a lo largo de todo el estudio seguido de 0,3 ml de lavado (espacio muerto del catéter) con suero salino.

EVALUACIÓN DEL BLOQUEO MOTOR Y SENSORIAL

El bloqueo sensorial y motor se determinaron cualitativamente de acuerdo con el método descrito por Feldman y col.^(1,2) a intervalos

minó el bloqueo sensorial bilateral de los dermatomos vertebrales para obtener una valoración clínica más precisa. La sensibilidad de los dermatomos vertebrales se verificó pinzando la piel, con una pinza Allis, a cada lado de los cuerpos vertebrales en sentido caudo-craneal. Se trató de observar la contracción refleja de la piel. Este método se utiliza clínicamente en medicina veterinaria para determinar la integridad de la inervación sensorial. Los dermatomos en estas especies son similares a los observados en el hombre. Las vías ascendentes sensoriales y motoras sinapsan en el espacio T₁-C₈, razón por la cual el músculo cutáneo dorsal se contrae en respuesta al estímulo de pinzamiento. No se observa respuesta del músculo cutáneo dorsal cuando se realiza un pinzamiento en cualquier punto caudal al de bloqueo de percepción del dolor superficial. Se consideró la respuesta al dermatomo de tres regiones anatómicas situadas a ambos lados de la columna vertebral y que se corresponden con las regiones anatómicas coccígea, sacra y lumbar.

Escala de Dolor: Se estableció una escala de dolor de tres puntos indicando:

1. *Respuesta normal al estímulo:* respuesta mediante retirada de la pata o sonido vocal.
2. *Respuesta atenuada al estímulo:* respuesta atenuada al estímulo con una pinza de hemostasia.
3. *Ausencia de respuesta al estímulo:* ausencia de respuesta al pinzamiento del pliegue interdigital y dermatomos.

Escala de respuesta al dermatomo: Se estableció una escala dicotómica al pinzamiento de los dermatomos coccígeo, sacro y lumbar:

1. *Respuesta normal al estímulo*

2. Ausencia de respuesta al estímulo

Los diferentes tiempos estudiados se definen de la siguiente manera:

- **Tiempo de inicio del bloqueo sensorial:** tiempo transcurrido entre el final de la administración del fármaco y la aparición de algún grado de bloqueo sensorial al pinzamiento digital.
- **Tiempo de inicio del bloqueo sensorial completo:** tiempo transcurrido entre el final de la administración del fármaco y la aparición de un grado de bloqueo sensorial completo al pinzamiento digital.
- **Tiempo de bloqueo sensorial:** tiempo durante el cual se observó una pérdida sensorial, parcial o total, al pinzamiento digital (puntuación >1)
- **Tiempo de bloqueo sensorial completo:** tiempo durante el cual se observó una pérdida sensorial total al pinzamiento digital. (puntuación = 3)
- **Tiempo de bloqueo máximo:** es decir, aquel donde se observa un efecto analgésico máximo.
- **Tiempo de recuperación del bloqueo sensorial:** tiempo transcurrido desde el último momento en el que se determinó un bloqueo sensorial máximo hasta la recuperación total de la sensibilidad.

Se tuvo especial atención en la verificación de que la reacción del animal fuera en respuesta a un estímulo nociceptivo y no a un fenómeno de acostumbamiento. Para ello, se comprobó que el animal no respondiera de forma similar a un estímulo no nociceptivo como puede ser acariciar la extremidad o los dedos.

Bloqueo motor: El bloqueo motor fue evaluado mediante la observación de la marcha o la capacidad para mantenerse sobre sus extremidades posteriores.

Escala de Bloqueo motor: Se estableció una escala de bloqueo motor de tres puntos indicando:

1. *Respuesta motora normal:* ausencia de déficit motor en la deambulación y estación.
 2. *Ataxia o bloqueo motor parcial:* presencia de ataxia al andar.
 3. *Parálisis motora o bloqueo motor total:* incapacidad para mantenerse de pie sobre las patas traseras.
-
- **Tiempo de inicio del bloqueo motor completo:** tiempo que transcurre desde la inyección del fármaco hasta el momento en el que el animal es incapaz de mantenerse sobre sus extremidades posteriores.
 - **Tiempo de bloqueo motor completo:** tiempo comprendido entre el momento de la aparición del bloqueo motor completo hasta el momento en el que el animal fue capaz de mantenerse sobre sus extremidades posteriores, sin asistencia.
 - **Tiempo de bloqueo motor:** tiempo comprendido entre el momento de la aparición del bloqueo motor, parcial o completo, hasta el momento en el que el animal presentó una función motora normal.
 - **Tiempo de recuperación del bloqueo motor:** tiempo transcurrido desde el comienzo de la actividad motora hasta el momento en el que el animal es capaz de deambular sin signos de ataxia. Se realizaron observaciones frecuentes a intervalos predeterminados de 5-15 minutos, intentando que el animal

permaneciera en la estación sin asistencia y determinando la presencia de ataxia.

La valoración sensorial y motora se realizó basalmente y cada 5 minutos durante los primeros 15 minutos, cada 15 minutos hasta el minuto 105 y cada 30 minutos posteriormente, hasta la finalización del efecto de bloqueo sensorial o motor. La última valoración se realizó al menos 30 minutos después de observar una respuesta sensorial y motora normales.

OBTENCIÓN DE MUESTRAS DE SANGRE

Se tomaron muestras de sangre venosa a través del catéter central cuyo extremo se localizó al nivel de la aurícula derecha. La sangre obtenida en este punto es la proveniente de las venas cava anterior y posterior. Fueron extraídos 3 ml de sangre antes de la administración del anestésico local y posteriormente a los 5, 10, 15, 30, 60, 90, 120, 180, 240 minutos después de la inyección. En total se extrajeron unos 24 ml de sangre. Los tiempos se determinaron teniendo en cuenta que el pico de concentración de bupivacaína en sangre tras su administración epidural se observa en los primeros 15 min.¹

Las muestras se recogieron en tubos de vidrio sin tratar y se dejaron coagular. La muestra fue centrifugada a las 24 horas a 3000 r.p.m. durante 15 min. y el suero sobrenadante se congeló a -20°C hasta su análisis.

FINALIZACIÓN DEL ESTUDIO. ESTUDIO ANATOMOPATOLÓGICO

El estudio finalizó una vez que el animal recuperó la sensibilidad y capacidad motora normales. El animal fue devuelto al animalario hasta el siguiente estudio.

Estudio anatomo-patológico del espacio epidural: Una vez concluido el tercer estudio (última concentración de anestésico) se sacrificó al animal

a las 24 horas con una sobredosis de pentobarbital sódico intravenoso y se procedió a la necropsia. Se verificó la correcta posición del catéter en el espacio epidural así como la ausencia de signos macroscópicos de inflamación, infección o formación de tejido fibroso. La porción terminal de la médula espinal de 4 cm, situada 2 cm craneal y caudal al extremo distal del catéter, fue extraída y fijada en formol tamponado al 10% para su estudio anatómico-patológico con técnicas de tinción habituales.

ESTUDIO ESTADÍSTICO

Se realizó un estudio descriptivo de los resultados de bloqueo sensorial y motor respecto al tiempo. Cada animal recibió tres dosis de un mismo fármaco, siendo el tamaño de la muestra $n=6$. Posteriormente se realizó un Análisis de la Varianza de dos vías (fármaco y concentración), determinando si existió un efecto de bloqueo sensorial y motor por parte de ambos fármacos y si este fue dosis dependiente en su duración. Posteriormente se trató de establecer el análisis comparado de las tres concentraciones de cada fármaco mediante el test post-hoc de Fisher LSD. Se consideró significativa una $p<0.05$. Se utilizó el programa de estadística Statview (Abacus Concepts, CA, EE.UU.)

BIBLIOGRAFÍA

1. Feldman HS, Dvoskin S, Arthur GR, Doucette AM. Antinociceptive and motor-blocking efficacy of ropivacaine and bupivacaine after epidural administration in the dog. *Reg Anesth* 1996;21(4):318-26.
2. Feldman HS, Dvoskin S, Halldin MH, Ask AL, Doucette AM. Comparative local anesthetic efficacy and pharmacokinetics of epidurally administered ropivacaine and bupivacaine in the sheep. *Reg Anesth* 1997;22(5):451-460
3. Hurley RJ, Feldman HS, Latka C, Arthur GR, Covino BG. The effects of epinephrine on the anesthetic and hemodynamic properties of ropivacaine and bupivacaine after epidural administration in the dog. *Reg Anesth* 1991;16(6):303-8.

RESULTADOS

No se observaron diferencias en el peso o edad de los animales entre los dos grupos de fármacos. No se observaron alteraciones indicativas de intolerancia al catéter o de otro tipo, durante el estudio ni alteraciones de la sensibilidad y actividad motora anormales. Ninguno de los animales fue excluido del estudio a causa de alteraciones sensoriales o motoras o la aspiración de líquido cefalorraquídeo. Todos los animales se recuperaron completamente después de la administración epidural de cada una de las tres dosis del fármaco anestésico empleado.

BLOQUEO SENSORIAL

PINZAMIENTO DIGITAL

Tiempo de inicio del bloqueo sensorial.

El tiempo de inicio del bloqueo sensorial, es decir desde que se administra el fármaco hasta que se obtiene un efecto anestésico-analgésico máximo, es inferior a 12 minutos (IQB-9302 0,25%) en todos los grupos estudiados.

El grado de bloqueo sensorial producido por uno u otro fármaco anestésico estudiado fue similar en ambas extremidades y dosis dependiente. Solo se observa una ausencia total de sensibilidad en ambas extremidades y en todos los animales (n=6) cuando recibieron el fármaco IQB-9302 a la dosis más elevada (0,75%). El análisis de varianza de medidas repetidas indica que a igualdad de concentración no se observaron diferencias entre las dosis bajas de ambos fármacos (0,25%) pero sí un efecto más potente tras la administración de IQB-9302 0,50% frente a bu-

pivacaína 0,50% en ambas extremidades ($p < 0,05$) y de IQB-9302 0,75% frente a bupivacaína 0,75% en la extremidad derecha ($p < 0,05$) estando al límite de la significancia en la izquierda ($p = 0,0517$).

El grado de bloqueo producido por IQB-9302 0,50% fue similar o ligeramente superior que el producido por Bupivacaína 0,75%. Las tablas 2 y 3 muestran la respuesta al pinzamiento digital de las extremidades izquierda y derecha durante los primeros 30 minutos posteriores a la administración epidural del anestésico local.

Tabla 2. Bloqueo sensorial. Respuesta al pinzamiento digital Izquierdo

Anestésico	Minuto	0			5			10			15			30			
		Analgesia	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
	%																
Bupivacaína	0,25	6	0	0	6	0	0	4	1	1	4	1	1	5	1	0	
	0,50	6	0	0	3	3	0	0	5	1	0	5	1	1	5	0	
	0,75	6	0	0	2	1	3	1	0	5	1	0	5	0	1	5	
IQB-9302	0,25	6	0	0	5	1	0	2	2	2	3	1	2	4	1	1	
	0,50	6	0	0	0	1	5	0	0	6	0	0	6	0	0	6	
	0,75	6	0	0	0	1	5	0	0	6	0	0	6	0	0	6	

La escala de analgesia indica: 1. Respuesta normal al pinzamiento digital, 2. Respuesta atenuada, y 3. Ausencia de respuesta.

Tabla 3. Bloqueo sensorial. Respuesta al pinzamiento digital Derecho

Anestésico	Minuto	0			5			10			15			30			
		Analgesia	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
	%																
Bupivacaína	0,25	6	0	0	5	1	0	4	2	0	4	2	0	6	0	0	
	0,50	6	0	0	2	1	3	1	2	3	0	3	3	2	0	4	
	0,75	6	0	0	2	1	3	1	1	4	0	1	5	0	1	5	
IQB-9302	0,25	6	0	0	4	1	1	0	5	1	1	3	2	2	2	2	
	0,50	6	0	0	1	0	5	0	1	5	0	1	5	0	1	5	
	0,75	6	0	0	0	2	4	0	0	6	0	0	6	0	0	6	

La escala de analgesia indica: 1. Respuesta normal al pinzamiento digital, 2. Respuesta atenuada, y 3. Ausencia de respuesta.

Tiempo de bloqueo sensorial.

El tiempo de bloqueo sensorial varió considerablemente entre los fármacos y las concentraciones administradas. Para la misma concentración, el tiempo de bloqueo sensorial, es decir el periodo durante el cual existe una respuesta inferior a la normal frente al pinzamiento digital, fue superior con la bupivacaína:

El tiempo de bloqueo completo es decir, aquel donde se observa un efecto analgésico máximo, es superior con el IQB-9302, llegando a ser de alrededor de 234 y 243 minutos en las extremidades izquierda y derecha respectivamente con la concentración más alta del 0,75% y de 162 y 116 minutos (extremidades izquierda y derecha respectivamente) con la de 0,50%, similar a la producida por bupivacaína 0,75% y de 138-131 minutos (extremidades izquierda y derecha respectivamente).

El Bloqueo máximo fue similar en ambas extremidades y siempre superior en efecto analgésico con el IQB-9302 comparado con la misma concentración de bupivacaína. El efecto analgésico máximo, es decir la ausencia de respuesta al estímulo de pinzamiento digital en ambas extremidades solo se obtuvo en todos los animales con el IQB-9302 a la concentración de 0,75%, además, este efecto fue más prolongado. El efecto analgésico producido por la concentración de IQB-9302 al 0,50% no fue completo en todos los animales, dado que 1 animal tuvo una respuesta moderada al estímulo. Este efecto fue similar al observado tras la administración de bupivacaína 0,75%, pero con una duración de efecto menos prolongada, afectando fundamentalmente a la extremidad posterior derecha.

Tabla 4. Bloqueo sensorial de la extremidad izquierda

Anestésico	%	Bloqueo máximo	Tiempo de inicio del bloqueo	Tiempo de bloqueo	Tiempo de inicio bloqueo completo	Tiempo de Bloqueo completo
Bupivacaína	0,25	1,2 ± 0,4	10 n=1 [#]	3 n=1	-	0
	0,50	2,2 ± 0,4	8,3±4,1	104±137	10 n=1	3±8
	0,75	2,8 ± 0,4	10,0±10,0	208±170	8,0±2,7 n=5	138±114
IQB-9302	0,25	2,3 ± 0,8*	10,0±3,5 n=5	39±57	11,7±2,9 n=3	19±38
	0,50	3,0 ± 0,0*	5,0±0,0	207±70	5,8±2,0	162±63*
	0,75	3,0 ± 0,0	5,0±0,0	270±44	5,8±2,0	234±38*

* significativamente diferente respecto a la misma concentración de bupivacaína (p<0,05).

[#] el valor n fue de 6 animales en todos los casos a no ser que se indique lo contrario.

Tabla 5. Bloqueo sensorial de la extremidad derecha

Anestésico	%	Bloqueo máximo	Tiempo de inicio del bloqueo	Tiempo de bloqueo	Tiempo de inicio bloqueo completo	Tiempo de Bloqueo completo
	0,25	1,7±0,8	8,3±2,9 n=3 [#]	21±31	10 n=1	3±8
Bupivacaína	0,50	2,7±0,5	6,8±2,6	93±80	11,3±12,5	50±45
	0,75	3,0±0,0	7,5±4,2	193±111	11,7±19,8	131±131
IQB-9302	0,25	2,3±0,5*	8,3±2,6	59±50	10,0±7,0	22±37
	0,50	2,8±0,4	5,8±2,0	169±52	5,0±0,0	116±72
	0,75	3,0±0,0	5,0±0,0	275±36*	6,7±2,6	243±51*

* significativamente diferente respecto a la misma concentración de bupivacaína ($p < 0,05$).

[#] el valor n fue de 6 animales en todos los casos a no ser que se indique lo contrario.

Tiempo de recuperación del bloqueo sensorial.

El tiempo de recuperación, es decir, aquel transcurrido desde el final del efecto analgésico máximo hasta la recuperación de la respuesta normal al estímulo doloroso, dependió de la extremidad considerada, siendo siempre superior en la extremidad posterior derecha independientemente del fármaco o concentración considerada. El IQB-9302 proporciona un periodo de recuperación más rápido que la bupivacaína.

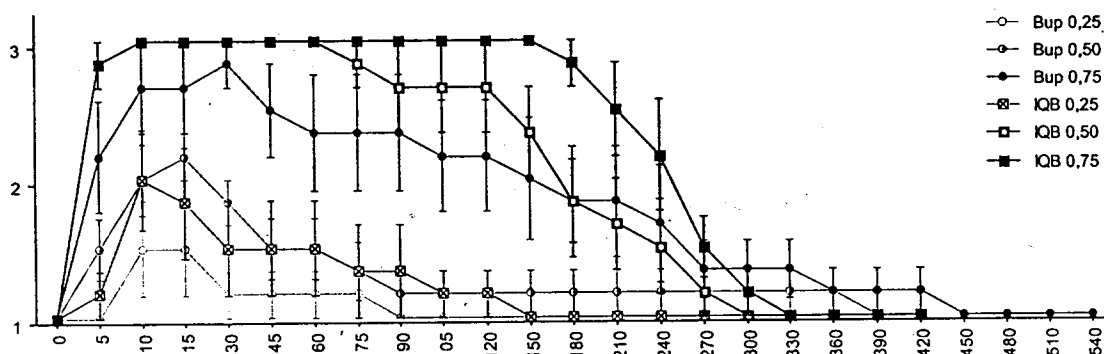


Figura 3. Respuesta al pinzamiento digital de la extremidad posterior izquierda (Mediana ± SE, n=6).

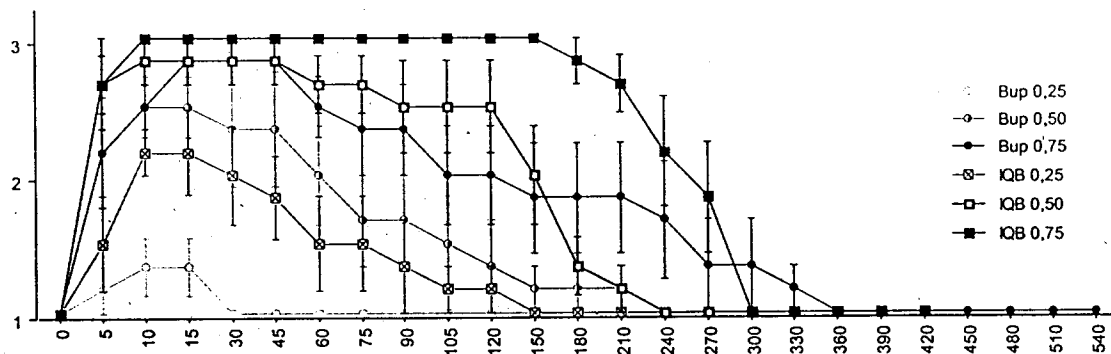


Figura 4. Respuesta al pinzamiento digital de la extremidad posterior derecha (Media \pm SE, n=6).

RESPUESTA DEL DERMATOMO

El bloqueo de la respuesta de los tres dermatomos fue variable, siendo mayor en el dermatomo más caudal o coccígeo y menor en el dermatomo situado más cranealmente o lumbar. El inicio del efecto pudo determinarse en todos los casos a los 5 minutos de la administración del fármaco. El grado de bloqueo, es decir la ausencia de respuesta al pinzamiento del dermatomo, y su duración fue dosis-dependiente. El tiempo de recuperación de la respuesta del dermatomo se considera como el tiempo medio requerido por cada grupo para recuperar dicha respuesta desde que esta fue máxima por última vez y hasta que la respuesta del dermatomo fuera la normal (Figura 5-10). En los tres dermatomos estudiados el tiempo de recuperación fue superior en los animales que recibieron las concentraciones medias de ambos fármacos dado que el efecto máximo declinó más rápidamente que tras la administración de las concentraciones más elevadas de ambos fármacos (0,75%).

Dermatomo Coccígeo

La valoración del dermatomo coccígeo no permitió comprobar la presencia de sensibilidad normal al principio del estudio. A diferencia del resto de las valoraciones sensoriales y motoras, en las cuales se pudo determinar este hecho esperado, el valor basal de los grupos fue siempre superior a 1, es decir, la normalidad, probablemente a causa del estado de ansiedad de los animales y a pesar de la aclimatación previa a la que habían sido sometidos. Este efecto fue bilateral. Posteriormente, al final del efecto analgésico de los anestésicos estudiados, todos los animales recuperaron la respuesta al pinzamiento del dermatomo coccígeo.

Tabla 7. Dermatomo Coccígeo

Anestésico	%	Izquierdo		Derecho	
		Inicio	Duración	Inicio	Duración
Bupivacaína	0,25	5,0±5,0 n=3 [#]	68±37	5,0±5,0 n=3	68±15
	0,50	5,0±0,0 n=2	166±126	5,0±0,0 n=2	253±38
	0,75	5,0±0,0 n=2	298±67	3,3±2,9 n=3	328±37
IQB-9302	0,25	5,0 n=1	102±50	5,0±0,0 n=2	103±20
	0,50	5,0 n=1	131±51	5,0 n=1	214±20
	0,75	n=0	300±19	n=0	300±11

[#] el valor n fue de 6 animales en todos los casos a no ser que se indique lo contrario.

El tiempo de inicio del bloqueo sensorial del dermatomo coccígeo, evidenciado por la ausencia del reflejo panicular, fue inferior a los 5 minutos en todos los casos con la excepción de la concentración más baja de bupivacaína (0,25%) cuyo efecto máximo se produjo a los 10 minutos sin un bloqueo completo de la respuesta del dermatomo coccígeo. En el resto de grupos se produjo un bloqueo completo de la respuesta del dermatomo en todos los animales en algún momento, es decir, este no se produjo en todos los animales.

La duración del bloqueo fue dosis dependiente y similar para las mismas concentraciones de ambos fármacos. El tiempo de recuperación

fue inferior tras la administración de IQB-9302 cuando se administraron las dosis más altas de ambos fármacos (0,50% y 0,75%). (Figuras 5 y 6)

		Tabla 8. Animales que presentaron respuesta al pinzamiento del dermatomo coccígeo										
Anestésico	%	Min	Izquierdo				Derecho					
			0	5	10	15	30	0	5	10	15	30
Bupivacaína	0,25		3	4	5	5	5	3	4	5	5	5
	0,50		4	6	6	6	6	4	6	6	6	6
	0,75		4	6	6	6	6	4	6	6	6	6
IQB-9302	0,25		5	6	6	6	6	4	6	6	6	6
	0,50		5	6	6	6	6	5	6	6	6	6
	0,75		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6

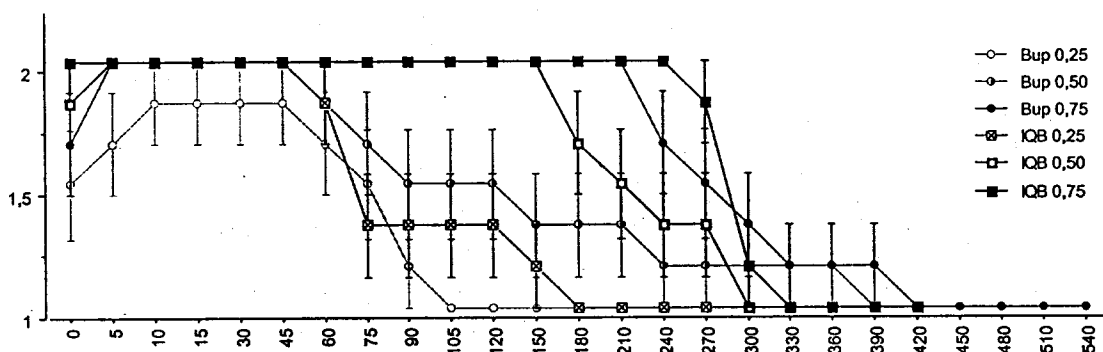


Figura 5. Respuesta al pinzamiento del dermatomo coccigeo izquierdo (Media±SE, n=6).

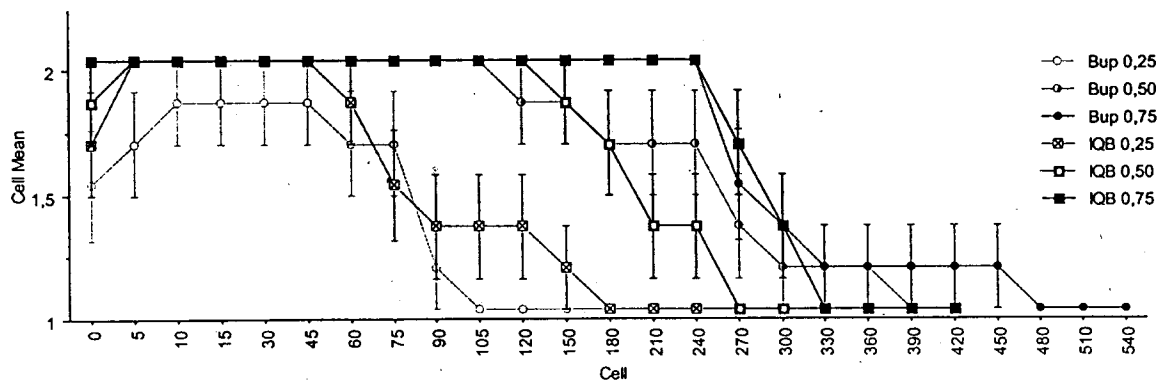


Figura 6. Respuesta al pinzamiento del dermatomo coccigeo derecho (Media±SE, n=6).

Dermatomo sacro.

El tiempo de inicio del bloqueo sensorial del dermatomo sacro fue inferior a los 5 minutos en todos los casos con la excepción de la concentración más baja de bupivacaína (0,25%) cuyo efecto máximo se produjo a los 10 minutos y no produjo un bloqueo completo de la respuesta del dermatomo coccígeo. En el resto de grupos se produjo un bloqueo completo de la respuesta del dermatomo en todos los animales en algún momento.

Tabla 9. Animales que presentaron respuesta al pinzamiento del dermatomo Sacro

Anestésico	%	Izquierdo		Derecho	
		Inicio	Duración	Inicio	Duración
Bupivacaína	0,25	7,5±2,9 n=4*	27±41	6,3±2,5 n=4	36±37
	0,50	5,0±0,0	113±126	5,0±0,0	150±51
	0,75	5,0±0,0	198±84	5,0±0,0	230±72
IQB-9302	0,25	5,0±0,0	85±62#	5,0±0,0	83±65*
	0,50	5,0±0,0	183±70	5,0±0,0	163±73
	0,75	5,0±0,0	275±31	5,0±0,0	245±59

* significativamente diferente respecto a la misma concentración de bupivacaína.

el valor n fue de 6 animales en todos los casos a no ser que se indique lo contrario.

La duración del bloqueo fue máximo con IQB-9302 0,75% y mínima con bupivacaína 0,25%. Se observó una respuesta similar entre IQB-9302 0,50% y bupivacaína 0,75% y entre IQB-9302 0,25% y bupivacaína 0,50% aunque el efecto analgésico de estas últimas concentraciones y fármacos fue inferior a la de los primeros. Las dos concentraciones más altas de cada fármaco produjeron un bloqueo sensitivo completo en todos los animales. La concentración baja de IQB-9302 solo produjo un bloqueo completo en el dermatomo izquierdo, pero en ambos dermatomos el bloqueo fue siempre superior al producido por bupivacaína 0,25%.

El tiempo de recuperación fue inferior con la concentración más elevada de IQB-9302 y la más baja de bupivacaína, mientras que en el resto de fármacos y concentraciones fue similar. (Figuras 7 y 8)

Tabla 10. Animales que presentaron respuesta al pinzamiento del dermatomo sacro

Anestésico	%	Min	Izquierdo					Derecho				
			0	5	10	15	30	0	5	10	15	30
Bupivacaína	0,25		0	2	4	2	1	0	3	4	3	3
	0,50		0	6	6	5	4	0	6	6	6	6
	0,75		0	6	6	6	6	0	6	6	6	6
IQB-9302	0,25		0	6	6	5	5	0	5	5	5	5
	0,50		0	6	6	6	6	0	6	6	6	6
	0,75		0	6	6	6	6	0	6	6	6	6

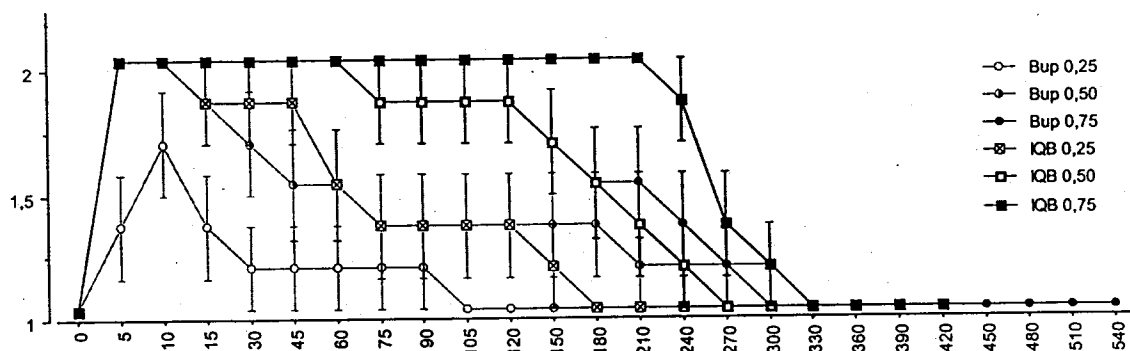


Figura 7. Respuesta al pinzamiento del dermatomo sacro izquierdo (Media \pm SE, n=6).

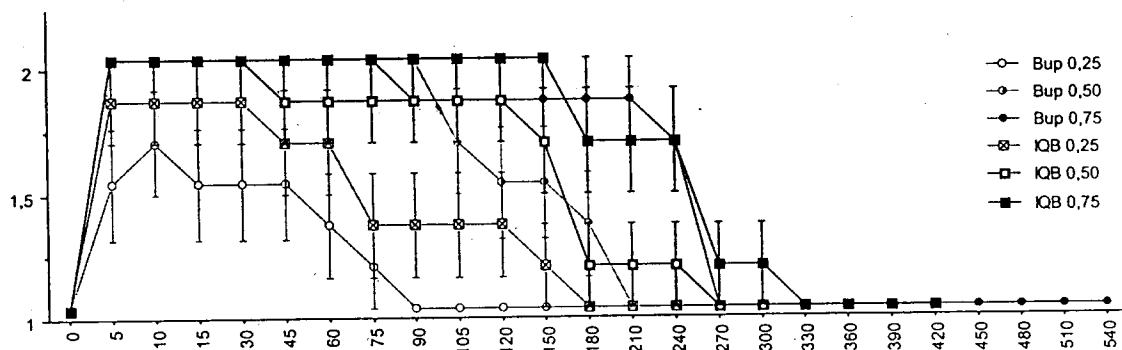


Figura 8 Respuesta al pinzamiento del dermatomo sacro derecho (Media \pm SE, n=6).

Dermatomo Lumbar.

En la región lumbar se observaron diferencias en los dos dermatomos bilaterales. En el dermatomo lumbar izquierdo el tiempo de inicio del bloqueo sensorial fue de 5-10 minutos en todos los casos y con la concentración más alta de IQB-9302 (0,75%) el efecto máximo se produjo a los 5 minutos. En el dermatomo derecho, el bloqueo máximo se produjo en un tiempo inferior a los 5 minutos con la excepción de las dos concentraciones más bajas de IQB-9302 (0,25% y 0,50%). IQB-9302 0,75% produjo un bloqueo completo de ambos dermatomos en todos los animales, mientras que bupivacaína 0,75% lo produjo en el dermatomo derecho e IQB-9302 0,50% en el izquierdo.

La duración del bloqueo fue máxima con IQB-9302 0,75% y mínima con bupivacaína 0,25%.

El tiempo de recuperación fue variable e influenciado por el dermatomo considerado. (Figuras 9 y 10)

Tabla 11. Dermatomo Lumbar

Anestésico	%	Izquierdo		Derecho	
		Inicio	Duración	Inicio	Duración
Bupivacaína	0,25	7,5±3,5 n=2 [#]	13±26	5,0±4,0 n=4	22±33
	0,50	7,0±2,7 n=5	49±55	5,0±0,0	118±44
	0,75	6,0±2,2 n=5	155±87	5,0±2,2 n=5	180±104
IQB-9302	0,25	8,0±4,5 n=5	56±60	6,0±4,5 n=5	54±46
	0,50	5,8±2,0	147±84*	7,0±0,0 n=5	131±76
	0,75	5,0±0,0	229±53	5,0±0,0	198±91

* significativamente diferente respecto a la misma concentración de bupivacaína.

[#] el valor n fue de 6 animales en todos los casos a no ser que se indique lo contrario.

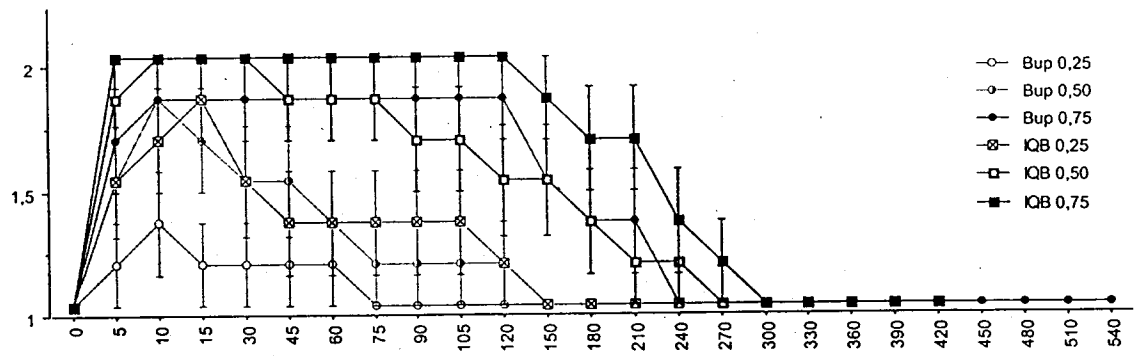


Figura 9. Respuesta al pinzamiento del dermatomo lumbar izquierdo (Media±SE, n=6).

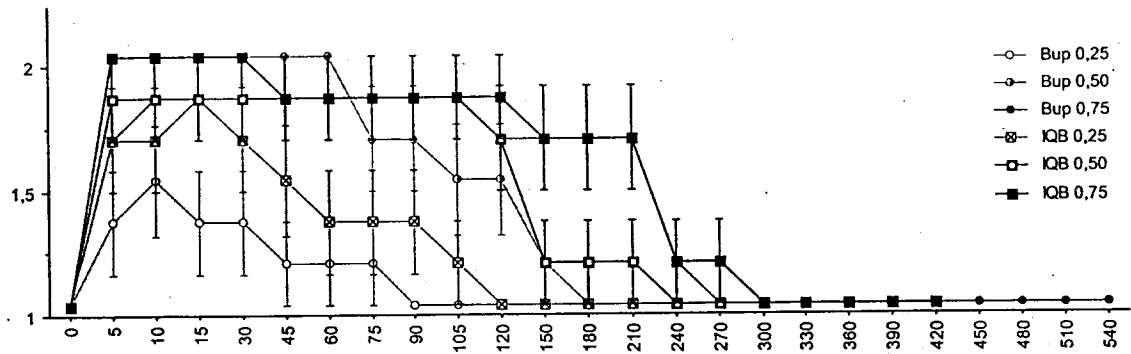


Figura 10. Respuesta al pinzamiento del dermatomo lumbar derecho (Media±SE, n=6).

BLOQUEO MOTOR

Las dos concentraciones más altas de ambos fármacos provocaron un bloqueo motor, es decir, la pérdida de la capacidad de las extremidades posteriores para sostener el peso corporal (puntuación = 3), del 100%. El análisis de varianza de valores repetidos indica que no hay diferencias en el bloqueo motor cuando se administran las mismas concentraciones de bupivacaína e IQB-9302. Las dosis bajas (0,25%) produjeron una frecuencia de bloqueo del 33% con IQB-9302 y del 17% con bupivacaína.

Tiempo de inicio del bloqueo motor

A los 5 minutos de la administración del anestésico se observó bloqueo motor parcial (bupivacaína 0,25 y 0,50%, IQB-9302 0,25%) o total (bupivacaína 0,75%, IQB-9302 0,50% y 0,75%). El bloqueo motor máximo se observó a los 5 minutos con todas las concentraciones de IQB-9302 pero solo con la más alta de bupivacaína alcanzándose a los 10 minutos con las más bajas de 0,25% y 0,50%. A iguales concentraciones, el inicio del bloqueo motor tras la administración de IQB-9302 fue inferior a la de bupivacaína. Estos tiempos fueron inversamente proporcionales al aumento de la concentración del fármaco y el tiempo de inicio del bloqueo motor mínimo se observó con IQB-9302 a la concentración más alta de 0,75%.

Tabla 12. Bloqueo motor

Anestésico	Minutos Analgesia %	0			5			10			15			30		
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Bupivacaína	0,25	6	0	0	2	4	0	0	5	1	1	5	0	1	5	0
	0,50	6	0	0	0	1	5	0	0	6	0	0	6	0	0	6
	0,75	6	0	0	0	0	6	0	0	6	0	0	6	0	0	6
IQB-9302	0,25	6	0	0	0	4	2	0	4	2	0	4	2	1	3	2
	0,50	6	0	0	0	0	6	0	0	6	0	0	6	0	0	6
	0,75	6	0	0	0	0	6	0	0	6	0	0	6	0	0	6

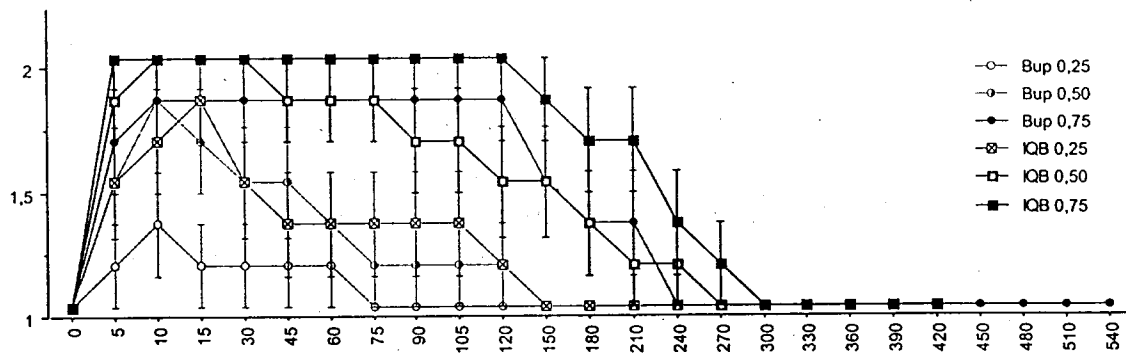


Figura 9. Respuesta al pinzamiento del dermatomo lumbar izquierdo (Media±SE, n=6).

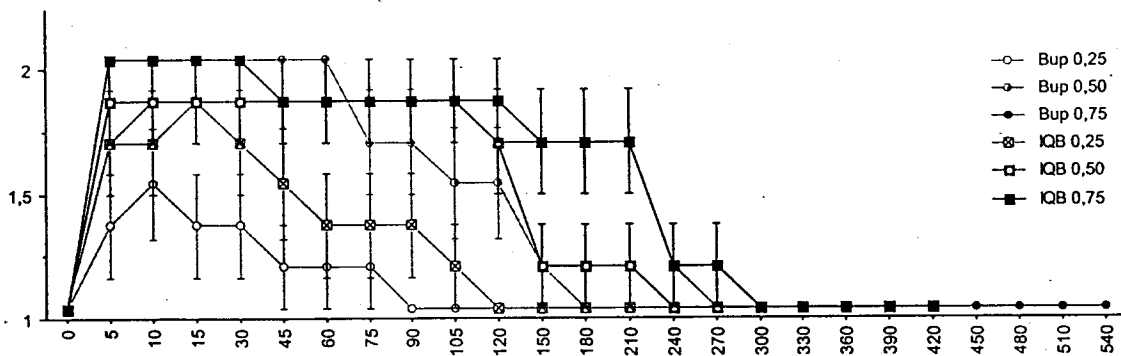


Figura 10. Respuesta al pinzamiento del dermatomo lumbar derecho (Media±SE, n=6).

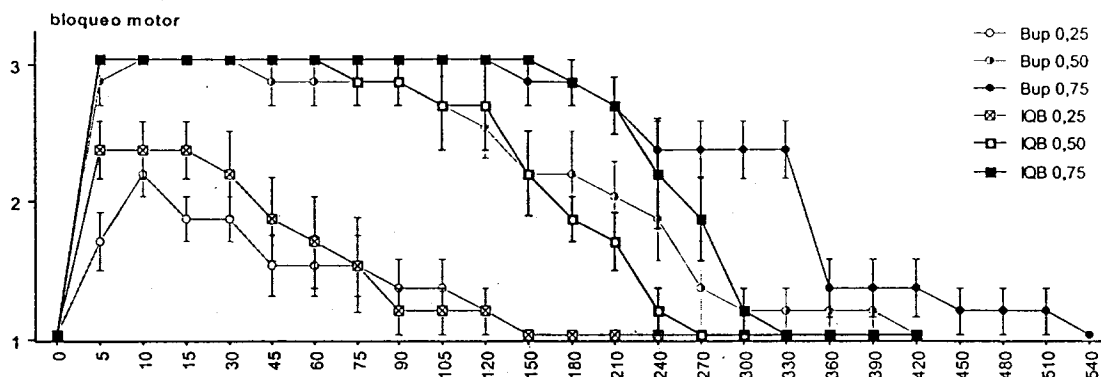


Figura II. Bloqueo motor (Media \pm SE, n=6).

Tiempo de bloqueo motor

El tiempo de bloqueo motor completo, fue muy similar entre ambos fármacos para una misma concentración y dosis-dependiente. El tiempo de bloqueo motor, que engloban no solo el tiempo de bloqueo motor completo sino también cuando este fue parcial y produjo ataxia, fue siempre superior cuando se administró bupivacaína pero solo fue significativamente más prolongado cuando se administró la concentración más alta de ambos fármacos (0,75%).

Tabla 13. Bloqueo motor

Anestésico	%	Bloqueo máximo	Tiempo de Inicio del bloqueo	Tiempo de bloqueo	Tiempo de Inicio del bloqueo completo	Tiempo de bloqueo completo
Bupivacaína	0,25	2,2 \pm 0,4	4,4 \pm 2,1	72 \pm 55	9 n=1 [#]	0 \pm 0
	0,50	3,0 \pm 0,0	2,2 \pm 1,0	257 \pm 77	4,9 \pm 2,8	141 \pm 92
	0,75	3,0 \pm 0,0	2,2 \pm 0,4	397 \pm 76	3,1 \pm 0,5	252 \pm 86
IQB-9302	0,25	2,3 \pm 0,5	3,3 \pm 1,2	68 \pm 44	4,7 \pm 0,5	21 \pm 36
	0,50	3,0 \pm 0,0	1,9 \pm 0,9	211 \pm 56	3,3 \pm 1,2	134 \pm 38
	0,75	3,0 \pm 0,0	1,4 \pm 0,5	282 \pm 39*	2,0 \pm 0,5	232 \pm 45

* significativamente diferente respecto a la misma concentración de bupivacaína.

[#] el valor n fue de 6 animales en todos los casos a no ser que se indique lo contrario.

Tiempo de recuperación del bloqueo motor

Los tiempos de recuperación del bloqueo motor son superiores tras la administración de bupivacaína a concentraciones idénticas de anestésico, aún cuando la duración del efecto anestésico máximo es menor. El tiempo de recuperación tras la administración de cualquiera de las dosis más altas de bupivacaína es de 6,5-7 horas mientras que tras la administración de IQB-9302 es de 3-3,5 horas (Figura 11). Clínicamente el tiempo de bloqueo motor fue sensiblemente inferior tras la administración de IQB-9302 y parejo al bloqueo sensorial.

RELACIÓN BLOQUEO MOTOR – BLOQUEO SENSORIAL

Todas las concentraciones empleadas de bupivacaína produjeron un bloqueo motor más prolongado que el correspondiente bloqueo sensorial. Este efecto de la bupivacaína aumento con la dosis pero no se observó un efecto similar con el IQB donde los tiempos de bloqueo motor y sensorial fueron muy similares. A excepción de las concentraciones más bajas de ambos fármacos (0,25%), las concentraciones de 0,50% y 0,75% mostraron diferencias significativas entre fármacos, siendo los tiempos superiores cuando se administró bupivacaína. Las figuras 10 y 11 muestran los tiempos de bloqueo motor que excedieron los correspondientes de bloqueo sensorial de ambas extremidades.

ESTUDIO ANATOMOPATOLÓGICO**ESTUDIO MACROSCÓPICO**

El estudio macroscópico revela una conformación anatómica normal de la médula espinal y estructuras anejas. No se observó ninguna reacción adyacente a la colocación del catéter epidural. Esta ausencia de hallazgos anormales se verificó tanto en los animales que fueron tratados con bupivacaína como en aquellos que recibieron IQB-9302.

ESTUDIO MICROSCÓPICO

El estudio microscópico de secciones de médula espinal, obtenidos a partir de fragmentos fijados previamente en formol tamponado al 10% y posteriormente incluidos en parafina, y teñidos con hematoxilina-eosina, revela lo siguiente:

1. Buen estado estructural de sus componentes microscópicos.
2. Buena conservación de la morfología neuronal y glial en todas las áreas.
3. Buena estructura morfológica de los ganglios raquídeos y de las raíces nerviosas.
4. Estructura normal de la cubierta conectiva de la médula espinal.

No se han observado modificaciones estructurales de ningún componente de la médula espinal ni fenómenos inflamatorios. Esta ausencia de hallazgos anormales se verificó tanto en los animales que fueron tratados con bupivacaína como en aquellos que recibieron IQB-9302.

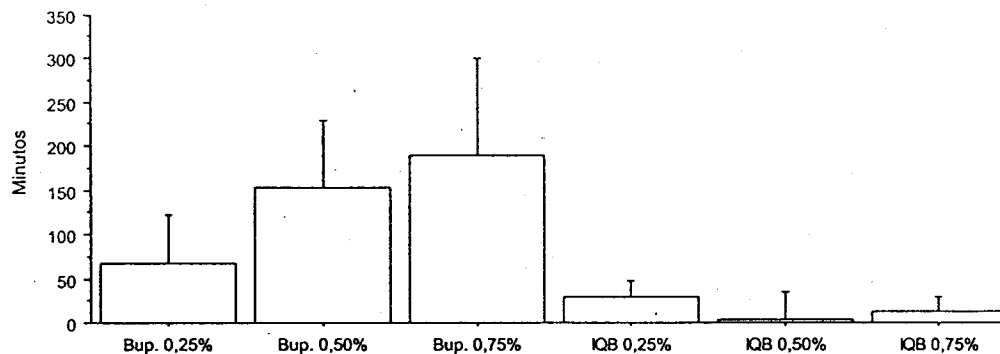


Figura 12. Diferencia temporal entre el efecto de bloqueo motor y sensitivo de la extremidad izquierda. Los valores indicados en minutos muestran el periodo remanente de bloqueo motor en ausencia de bloqueo sensitivo. (Media \pm SD, n=6)

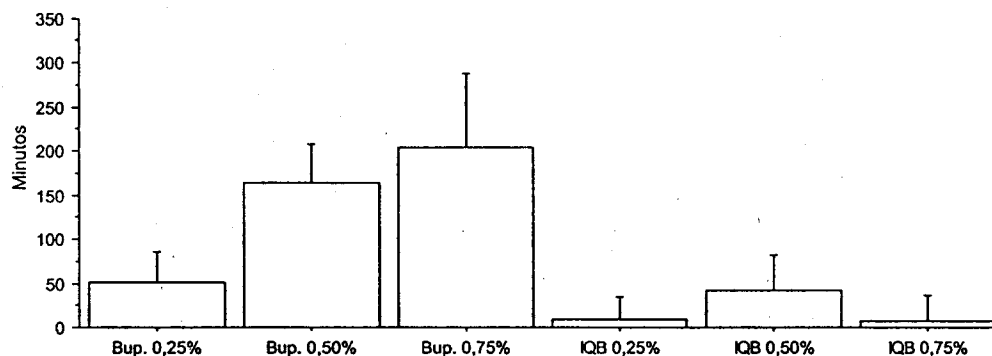


Figura 13. Diferencia temporal entre el efecto de bloqueo motor y sensitivo de la extremidad derecha. Los valores indicados en minutos muestran el periodo remanente de bloqueo motor en ausencia de bloqueo sensitivo. (Media \pm SD, n=6)

Tabla 13. Relación entre tiempos de Bloqueo motor y sensorial

Anestésico	%	Izquierdo		Derecho	
		Diferencia tiempo sensorial/motor	Relación tiempo sensorial/motor	Diferencia tiempo sensorial/motor	Relación tiempo sensorial/motor
Bupivacaína	0,25	68 \pm 54	0,040 \pm 0,099	51 \pm 36	0,173 \pm 0,096
	0,50	153 \pm 76	0,331 \pm 0,326	164 \pm 43	0,328 \pm 0,081
	0,75	190 \pm 111	0,484 \pm 0,340	205 \pm 84	0,470 \pm 0,097
IQB-9302	0,25	29 \pm 18	0,386 \pm 0,385*	9 \pm 25	0,907 \pm 0,247*
	0,50	4 \pm 30*	0,966 \pm 0,144*	42 \pm 41*	0,811 \pm 0,064*
	0,75	12 \pm 17*	0,975 \pm 0,068*	7 \pm 30*	0,982 \pm 0,106*

* significativamente diferente respecto a la misma concentración de bupivacaína (p<0,05).

COMENTARIOS

El IQB-9302 es un fármaco con acción anestésica en el espacio epidural similar a la producida por otros fármacos análogos como la bupivacaína. Las concentraciones empleadas para su administración, 0,25%, 0,50% y 0,75% demuestran un efecto analgésico-anestésico dosis-dependiente que produce un bloqueo sensorial y motor.

La administración epidural de ambos fármacos produce un bloqueo sensitivo y motor evidente en los primeros 10 minutos y antes, cuando se administran las concentraciones de fármacos más elevadas.

La intensidad del bloqueo es dosis-dependiente, pero a igualdad de concentraciones el IQB-9302 produce un efecto analgésico más potente y, cuando este es máximo, más duradero. Este efecto es especialmente claro entre IQB-9302 0,75% y bupivacaína 0,75% y mientras el primero produce una ausencia de respuesta a un estímulo doloroso, como es el pinzamiento digital de ambas extremidades, en todos los animales y durante un período superior a los 140 minutos, la bupivacaína solo produce este efecto en 5 de los 6 animales estudiados y por un periodo de solo de 35-50 minutos. La respuesta sensitiva de IQB-9302 0,50% se asemeja más a la producida por la bupivacaína 0,75%. De forma análoga, IQB-9302 0,25% y la bupivacaína 0,50% produjeron un efecto analgésico-anestésico similar. Los resultados obtenidos permiten considerar que tanto IQB-9302-0,50% como IQB-9302 0,75% administrados por vía epidural producen un efecto clínico adecuado, similar o más potente que el producido por la bupivacaína. Las concentraciones inferiores de ambos fármacos producen un efecto analgésico-anestésico incompleto o muy leve y de corta duración (bupivacaína 0,25%).

Una ventaja que se observa tras la administración de IQB-9302 0,75% es que el tiempo requerido desde que finaliza el bloqueo sensitivo hasta la recuperación completa del mismo es mucho más corto que cuando se emplea bupivacaína 0,75%. Este efecto también se verifica para las concentraciones del 0,50% de ambos fármacos. Otra segunda ventaja es que el bloqueo sensitivo y motor es muy similar en intensidad y duración tras la administración de IQB-9302 mientras que con bupivacaína el bloqueo motor se incrementa considerablemente después de que el bloqueo sensitivo haya desaparecido. Esta característica confiere al IQB-9302 un alto interés clínico, tanto en cuanto la recuperación de la sensibilidad dolorosa significa la recuperación motora. Este hecho puede ser especialmente útil en cirugía ambulatoria.

Aunque en este estudio no se ha realizado un amplio estudio sobre la toxicidad potencial del fármaco, si se puede afirmar que los efectos derivados de la administración de IQB-9302 en el espacio epidural son inexistentes macro y microscópicamente.

FIGURAS

**Anestesia Epidural**

Figura 1.1
Preparación del campo para la implantación del catéter epidural



Figura 1.2
Equipo de radioescopia visualizando el espacio epidural

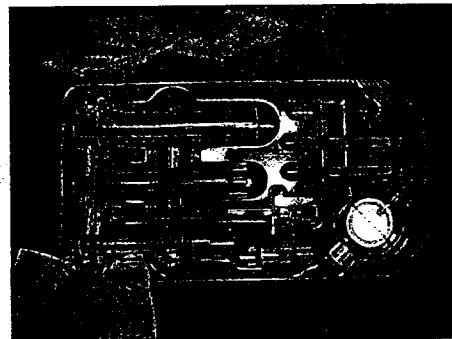


Figura 1.3
Set de inyección epidural (Perifix®, Braun)

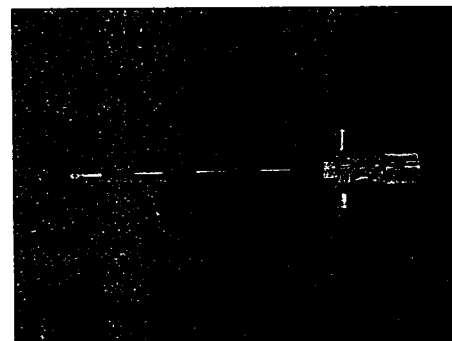


Figura 1.4
Aguja espinal Tuohy (Perifix®, Braun)

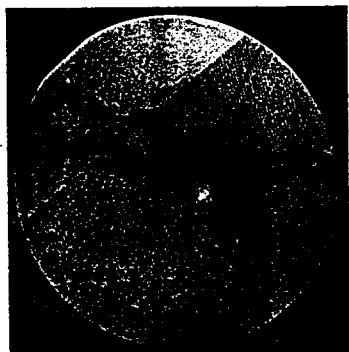


Figura 1.5
Imagen radiológica de la inserción de la aguja espinal en el espacio epidural.

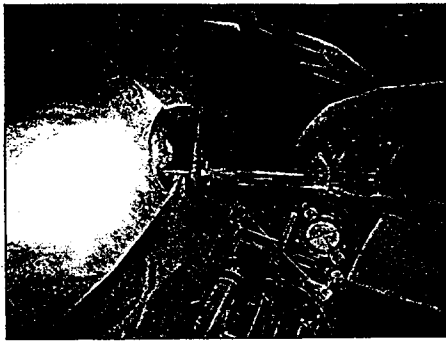


Figura 1.6
Comprobación de la localización de la aguja epidural en el espacio epidural mediante la técnica de la 'pérdida de resistencia' a la inyección de aire con una jeringa de baja resistencia.

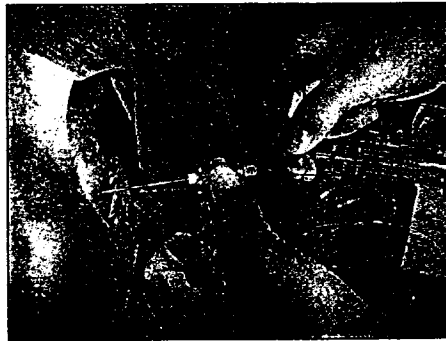


Figura 1.7
Introducción del catéter epidural a través de la aguja.



Figura 1.8
Colocación de la válvula al final del catéter epidural antes de su colocación en el espacio subcutáneo.



Catéter venoso central

Figura 2.1 Introducción del catéter venoso central en la vena yugular empleando la técnica de Seldinger. Identificación de la vena yugular en el perro.



Figura 2.2
Introducción de un catéter metálico en la yugular.

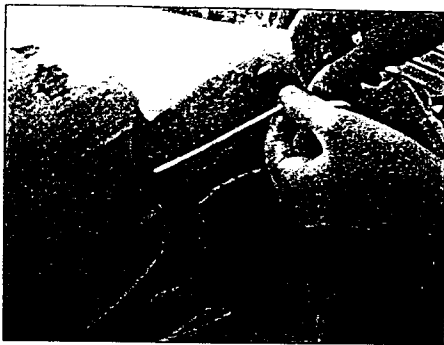


Figura 2.3
Introducción del dilatador en la vena yugular
a través de la guía metálica flexible.

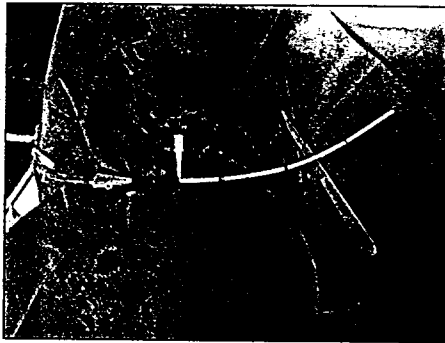


Figura 2.4
Tunelización subcutánea del catéter venoso
central.



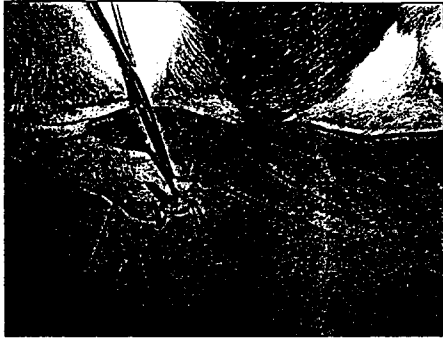
Figura 2.5
Fijación del catéter venoso en su punto de
salida a través de la piel.



Figura 2.6
Vendaje del cuello para proteger el catéter y
colocación de un collar 'isabelino'.



Figura 2.7
Detalle del acceso venoso del catéter.



Valoración sensorial

Figura 3.1
Valoración sensorial mediante la estimulación por pinzamiento digital en el perro.

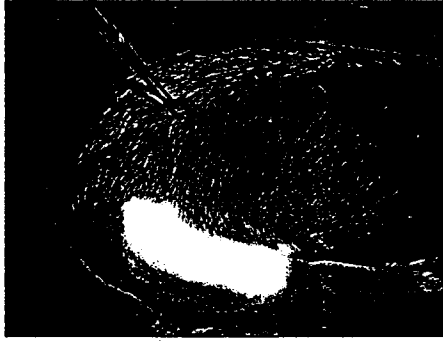


Figura 3.2
Valoración sensorial mediante la estimulación no dolorosa del dermatomo sacro.



Necropsia

Figura 4.1
Abordaje del espacio epidural para el estudio macro y microscópico de la médula espinal y estructuras anejas.



Estudio histológico

Figura 4.2
Imagen histológica normal de una sección de médula espinal en su terminación y punto de colocación del catéter epidural.
Perro 2669, Bupivacaina. 2,5 x.
Hematoxilina-eosina.

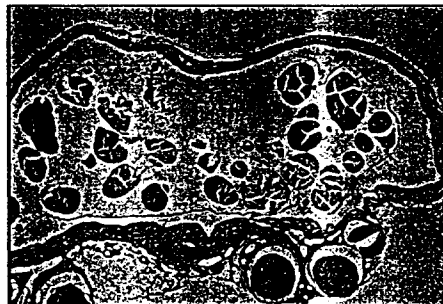


Figura 4.3
Perro 2669, IQB-9302. 2,5 x. Hematoxilina-eosina.

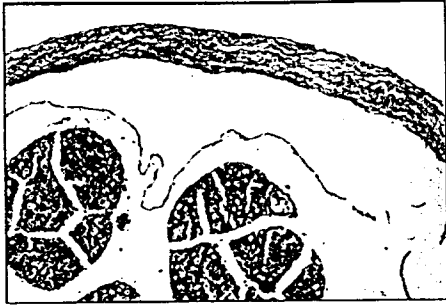


Figura 4.4
Perro 2669, IQB-9302. 10 x. Hematoxilina-
eosina.

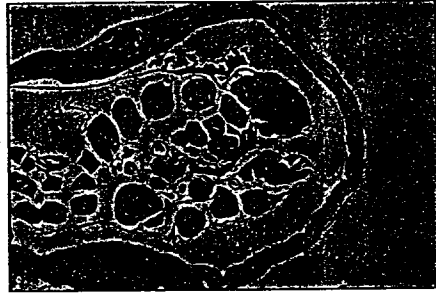


Figura 4.5
Perro 3023, IQB-9302. 2,5 x. Hematoxilina-
eosina.



Figura 4.6
Perro 3023, IQB-9302. 10 x. Hematoxilina-
eosina.