



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

ESCUELA DE POST-GRADO

Sistemas nervioso central y cardíaco en ratas sedadas con propofol inmediatamente después de la administración de dosis tóxicas de bupivacaína por vía intraperitoneal

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

Para optar el Título de Especialista en Anestesia, Analgesia y Reanimación

AUTOR

Eulogio Yllatopa Guiño

LIMA – PERÚ
2015

*A Dios, mi esposa Mariela; mis hijos Felix, Giaco y
Giovo; y a mis padres; por todo el apoyo incondi-
cional en todo este tiempo de estudio y sacrificio.*

TRABAJO DE INVESTIGACION:
SISTEMAS NERVIOSO CENTRAL Y CARDIACO DE RATAS SE-
DADAS CON PROPOFOL INMEDIATAMENTE DESPUES DE LA
ADMINISTRACION DE DOSIS TOXICAS DE BUPIVACAÍNA POR
VIA INTRAPERITONEAL

Índice

CONTENIDO	Pág.
I. Resumen	5
II. Introducción	7
III. Planteamiento del Problema	
1) <i>Planteamiento del Problema</i>	9
2) <i>Marco Teórico</i>	9
3) <i>Antecedentes</i>	14
4) <i>Justificación</i>	17
5) <i>Hipótesis</i>	17
6) <i>Objetivos</i>	17
IV. Metodología	
1) <i>Tipo de estudio</i>	19
2) <i>Diseño de la investigación</i>	19
3) <i>Población a estudiar</i>	19
4) <i>Técnica y método del trabajo</i>	19
5) <i>Criterios de inclusión y exclusión</i>	19
6) <i>Variables del estudio</i>	19
7) <i>Operacionalización de variables</i>	20
8) <i>Tareas específicas para el logro de los resultados</i>	21
9) <i>Procesamiento y análisis de datos</i>	21
V. Resultados	22
VI. Discusión	29

VII.	Conclusiones	32
VIII.	Bibliografía	33
IX.	Anexos		
	1) <i>Ficha de recolección de datos</i>	35

TRABAJO DE INVESTIGACION
SISTEMA NERVIOSO CENTRAL Y CARDIACO DE RATAS SEDADAS CON PROPOFOL INMEDIATAMENTE DESPUES DE LA ADMINISTRACION DE DOSIS TOXICAS DE BUPIVACAÍNA POR VIA INTRAPERITONEAL

I. RESUMEN

DATOS GENERALES

Autor: Eulogio Yllatopa Guiño
Área de Investigación: Experimental
Asesor: Dr. Freddy Espinoza Mendoza
Institución: Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión
Duración: 5 meses

Introducción: La toxicidad por anestésicos locales, en particular la bupivacaína, son eventos adversos poco frecuentes pero catastróficos que incluyen la muerte, por lo que debemos evitar la inyección accidental del anestésico local a la circulación, disminuir al máximo su absorción sistémica; o prevenir, disminuir o retardar de alguna forma la aparición de signos clínicos de intoxicación. Los compuestos lipídicos al 20% han demostrado revertir la cardiointoxicación por bupivacaína, el propofol presenta 10% de lípidos en su presentación convencional. El objetivo de nuestro estudio es determinar si el propofol en las ratas disminuye las alteraciones en el sistema nervioso central y cardiaco provocadas por la intoxicación con bupivacaína.

Material y Métodos: Estudio experimental. 04 grupos de ratas (c/u 10 ratas) con distribución aleatoria a los que se les administra por vía intraperitoneal bupivacaína 50 mg.kg^{-1} y luego inmediatamente después propofol $G_1: 0 \text{ mg.kg}^{-1}$, $G_2: 5 \text{ mg.kg}^{-1}$, $G_3: 10 \text{ mg.kg}^{-1}$, $G_4: 15 \text{ mg.kg}^{-1}$. Se evaluara los sistemas nervioso central y cardiaco. Se analizaran la distribución normal y de homogeneidad de grupos con la prueba de Shapiro-Will y Chi cuadrado. El análisis de datos se realizara mediante la prueba ANOVA, MANOVA y curvas de supervivencia.

Resultados: Peso y sexo de distribución homogénea, MANOVA (Escala de sedación en el tiempo por grupo de estudio): $F = 0.484$, $\alpha = 1.00$, MANOVA (Tiempo de aparición de signos de intoxicación neurológicos por grupo de estudio): $F = 0.524$, $\alpha = 0.67$ MANOVA (Tiempo de aparición de signos de intoxicación cardiológicos por grupo de estudio): $F = 1.176$, $\alpha = 0.33$.

Conclusiones: El propofol en las dosis y vía de administración mencionadas no ofrece a los sujetos estudiados que se disminuya o retarde la presencia e intensidad de algún signo de intoxicación cardiológico o neurológicos.

Descriptores: Bupivacaína / Eventos adversos de anestésicos locales / Propofol / Rat

RESEARCH WORK
CENTRAL NERVOUS SYSTEM AND CARDIAC RATS SEDATED WITH PROPOFOL IMMEDIATELY AFTER THE ADMINISTRATION OF TOXIC DOSES OF BUPIVACAINE INTRAPERITONEALLY

GENERAL INFORMATION

Author: Eulogio Yllatopa Guiño
Area of Research: Experimental
Consultant: MD Freddy Espinoza Mendoza
Institution: National Hospital Daniel Alcides Carrión
Duration: 5 months

Introduction: The local anesthetic toxicity, particularly bupivacaine, adverse events are rare but catastrophic including death, so we should avoid accidental injection of local anesthetic into the circulation, reduce the maximum systemic absorption, or prevent, decrease or delay the onset of some form of clinical signs of intoxication. The 20% lipid compounds have been shown to reverse the cardiointoxicación by bupivacaine, propofol has 10% fat in conventional presentation. The objective of our study is to determine if the propofol decreases in rats alterations in the central nervous system and heart caused by intoxication with bupivacaine.

Material and Methods: Experimental study. 04 groups of rats (c / u 10 rats) randomized to which were administered intraperitoneally 50 mg.kg⁻¹ bupivacaine and then G1 propofol immediately after: 0 mg.kg⁻¹, G2: 5 mg.kg⁻¹, G3 10 mg.kg⁻¹, G4: 15 mg.kg⁻¹. The central nervous and cardiac systems are evaluated. Normal and homogeneous distribution groups with the Shapiro-Will and Chi square test were analyzed. Data analysis will be made by the ANOVA, MANOVA test and survival curves.

Results: Weight and sex of homogeneous distribution, MANOVA (sedation scale in time for study group): $F = 0.484$, $\alpha = 1.00$, MANOVA (Time of onset of toxicity neurological signs for study group): $F = 0.524$, $\alpha = 0.67$ MANOVA (Time of onset of toxicity cardiac signs for study group): $F = 1.176$, $\alpha = 0.33$.

Conclusions: Propofol dose and route of administration mentioned does not offer the subjects studied to decrease or retards the presence and intensity of any cardiac or neurological signs of toxicity.

Descriptores: Bupivacaína / Local anesthetics adverse events / Propofol / Rats

II. INTRODUCCION

Los anestésicos locales son muy usados en la práctica diaria anestésica de procedimientos como bloqueos regionales, tratamiento y prevención del dolor agudo o crónico, o en procedimientos con fines diagnósticos. La bupivacaína es anestésico local de gran demanda por los anesthesiólogos principalmente por los beneficios de reversibilidad, liposolubilidad al bloqueo sensitivo, potencia, por el largo periodo de acción y la ausencia del bloqueo motor pronunciado en concentración media, sin embargo se puede asociar con la cardiointoxicación.^{1,10}

La incidencia de intoxicación por anestésicos locales y en especial labupivacaína en seres humanos es baja, sin embargo es desastrosa para el paciente cuando se presenta, algunos estudios postulan una prevalencia de 200×10^5 intoxicaciones en bloqueos regionales, y 12×10^5 intoxicaciones en la anestesia epidural, pero estos estudios no son concluyentes.

Las soluciones lipídicas son usadas en medicina por más de 40 años principalmente para nutrición, 20 años para solubilizar drogas liposolubles y recientemente como reversor de la cardiotoxicidad por drogas como los anestésicos locales y anti arrítmicos principalmente.²² Frente una intoxicación por anestésicos locales y en especial por bupivacaína los compuestos lipídicos en altas concentraciones son los principales que han demostrado ser el tratamiento, en bolos de 1.5 ml.kg^{-1} repitiendo cada 3 minutos (si continua el arresto) y mantenimiento de $0.25 - 0.50 \text{ ml.kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$, normándose a nivel mundial que en los lugares en donde se administra la bupivacaína deba contarse al menos con 1 litro de lípidos parenterales al 20%.^{21,22} En muchos hospitales nacionales (se incluye el nuestro) no se cuenta con dicho medicamento; por lo que debemos evitar la in-

yección accidental del anestésico local, disminuir al máximo su absorción sistémica o prevenir, disminuir o retardar de alguna forma la aparición de signos clínicos de intoxicación.^{1,2,4}

Nuestro estudio se aboca en retardar de alguna forma la aparición de signos de intoxicación del anestésico local, ya que el propofol no se considera tratamiento por sus bajas concentraciones lipídicas (10%), pero al ser un compuesto lipídico podría actuar disminuyendo los signos de aparición de signos de intoxicación por bupivacaína o aumentar la dosis de bupivacaína para que se presenten, y de esto no hay pruebas suficientes en animales y humanos para postularlo.³El propofol es un medicamento de uso rutinario, económico y con pocos eventos adversos; eleva el umbral convulsivo y aunque es discutido su uso como preventivo por disminuir la percepción de los signos de intoxicación su naturaleza lipídica haría su uso beneficioso en relación a las benzodiazepinas para dicho fin; por eso nos inclinamos a investigarlo.

III. PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACIÓN

1. Planteamiento del Problema

¿Cuál es el efecto del propofol dosis sedativas a nivel del sistema nervioso central y cardiaco cuando se administran inmediatamente después de la cardiointoxicación con bupivacaína por vía intraperitoneal en ratas?

2. Marco Teórico

a. Anestésicos locales, Bupivacaína

Los anestésicos locales ejercen su acción bloqueando los canales de sodio en estado abierto inactivo y cerrado. Su acción, principalmente la forma no ionizada, es a nivel citoplasmático luego de atravesar la membrana celular por sus características de bipolaridad impide la entrada de sodio al intracelular bloqueando la fase inicial del potencial de acción nervioso produciendo la anestesia clínica. La capacidad de ligación hacia el receptor del canal de sodio de todos los anestésicos locales es muy similar, sin embargo la capacidad de desacoplarse el tiempo es mayor en la bupivacaína que en la ropivacaína y lidocaína. Características como el aumento de carbonos a la fórmula (enlace aminoamida) del anestésico local añade propiedades como mayor liposolubilidad, mayor potencia, duración y efectos tóxicos; los residuos aromáticos hidrófobos de las proteínas del canal de sodio (segmento S6 IV, fenilamina posición 1164, tirosina posición 1171) situados dentro la alfa hélice del canal de sodio parecen ser las esenciales para la unión del fármaco.^{7-9,15,18}

b. Intoxicación por bupivacaína

En general los signos de cardiointoxicación aparecen después de los signos neurológicos sin embargo las diferencias de las concentraciones cardiotoxicas y neurotóxicas

son muy bajas, de modo que un accidente cardiotoxico puede ocurrir sin prodromos neurológicos. Conforme a los relatos de algunos accidentes inesperados con su uso clínico, estos efectos son primariamente producidos por el anestésico local sobre el corazón y también por los producidos por el bloqueo del sistema nervioso central (disfunción del ganglio autonómico). Al principio de la intoxicación se puede observar un bloqueo de los receptores GABA con estimulación de las vías del NMDA, por lo que se explicaría la ansiedad, nistagmus y mioclonias. En la tabla 1 se puede resumir los cambios clínicos de intoxicación por anestésicos locales.

Tabla 1: Signos de toxicidad sistémica por anestésicos locales

Sistema afectado	Etapa 1	Etapa 2	Etapa 3
SNC	Inquietud, ansiedad, confusión, entumecimiento lingual y perioral, Gusto metálico, Trastornos visuales, Trastornos auditivos Temblores, fasciculaciones	Convulsiones tónico-clónicas generalizadas	Disminución del nivel de conciencia, Depresión respiratoria, Paro respiratorio
SCV	Taquicardia Hipertensión	Disminución del GC, Hipotensión arterial moderada Bradicardia sinusal, BAV moderado, Alteración de la conducción intraventricular	Hipotensión arterial, Vasodilatación, BAV importante Alteraciones de la conducción intraventricular, Bradicardia sinusal, Paro sinusal

Adaptado de Sforsini, Carlos; Barbieri, Pedro; Capurro, Julián; Sanz, Rodolfo. Emulsión lipídica: ¿nuevo paradigma para el tratamiento de la toxicidad sistémica por anestésicos locales? Rev. argent. anesthesiol 2009;67(3):202-16

Durante la toxicidad cardiovascular, el desarrollo de taquicardia acorta la diástole y produciendo una mayor acumulación de canales de sodio bloqueados produciendo mayor toxicidad; por otro lado la bupivacaína también actúa sobre los canales de potasio dependientes de voltaje que retrasan la generación, propagación y la duración del potencial de acción cardíaco, colaborando también con la cardiotoxicidad, los canales de potasio, habitualmente están no activos en condiciones fisiológicas, y son activados por situaciones de estrés metabólico (acidosis e hipoxia tisular) resultando en la hiperpolarización de la membrana celular y también el

acortamiento de la duración del potencial de acción, lo cual disminuye el influjo de calcio (Ca^{++}) a través de los canales de calcio voltaje dependiente. El potasio (K^+) exterior de la célula depende de los canales sensibles de ATP, lo que genera una repolarización del corazón, la inhibición de dichos canales de potasio (K^+) dependientes de voltaje incrementaría la severidad de la toxicidad cardíaca de la bupivacaína prolongando la duración de los potenciales de acción y un incremento en el intervalo QT, los canales de K^+ se inhiben con bupivacaína a grandes dosis. La bupivacaína impide la fosforilización oxidativa e inhibe la cadena respiratoria al disminuir la síntesis de ATP por la mitocondria y también la hidrólisis del mismo a ADP con formación de iones de fosforo libres. La gran lipofiliidad de bupivacaína puede llevar a una alta concentración en la mitocondria e inhibir la cadena respiratoria.¹⁶

Otro camino metabólico afectado por la bupivacaína es la inhibición de la vía dependiente de la carnitina, que es necesaria para el transporte de ácidos grasos dentro de la matriz mitocondrial, donde se produce el 70% de la energía miocárdica.^{2,3,5}

La toxicidad de la bupivacaína esta relaciona a la dosis. En animales la cardiointoxicación se manifiesta con taquicardia supraventricular (60%), bloqueo aurículo ventricular (60%), taquicardia ventricular (80%), contracciones prematuras ventriculares (100%), ensanchamiento del complejo QRS (100%) y cambio en las ondas ST – T (60%).^{6,7}

c. Mecanismo de acción de los lípidos en la intoxicación por anestésicos locales

Si bien el mecanismo de reversión lipídica aún no se ha esclarecido totalmente, se postula que la respuesta protectora podría ser dependiente de la concentración de los lípidos,²⁰ y para su mecanismo de acción existen algunas hipótesis al respecto.

Entre las varias teorías que explican el éxito del tratamiento de las emulsiones lipídicas, la más aceptada es la inmersión lipídica, que implica la formación de una nueva fase de lípidos en el plasma, que separa a la bupivacaína del tejido ya que este es altamente lipofílico. Esta hipótesis goza de la simpleza de su enunciado, y algunos experimentos han demostrado la alta solubilidad de los anestésicos locales en ese tipo de emulsiones. Sin embargo, la velocidad de la reversión observada durante el tratamiento con la emulsión lipídica pareciera necesitar de otros mecanismos, que el solo hecho de lograr la extracción tisular del volumen del fármaco implicado. Los compuestos lipídicos podrían actuar por acción de masa para incrementar el flujo de acil carnitina en la matriz mitocondrial y generar mayor energía mitocondrial miocárdica, lo cual, unido al mayor aclaramiento del fármaco desde el tejido miocárdico, aceleraría la aparición del latido espontáneo y la recuperación completa de la función cardíaca.

Todo esto tendría efectos positivos sobre el inotropismo y el cronotropismo, ya sea que la emulsión lipídica se administre inmediatamente luego de la infusión de bupivacaína, o más tarde. Igualmente, se ha demostrado la activación de los canales de calcio y potasio, la activación de receptores adrenérgicos, así como la disminución de la acidosis tisular y disminución de la producción de CO₂ durante episodios de isquemia asociados con colapso cardiovascular.^{2,3,5,22}

d. **Propofol**

Compuesto de isopropilfenol solubilizado en emulsión de lípidos (10%), y que contiene aceite de soya y lecitina; su mecanismo de acción es facilitar la acción inhibitoria del receptor GABA. Sus efectos en el SNC, reduce el FSC/VSC y la presión intraocular, tiene potentes efectos antiepilépticos con posibilidad de llegar a producir brotes de supresión en el EEG a dosis elevadas. El propofol, proporcionan protección cerebral durante una isquemia focal. La hipotensión producida por el propofol es dosis dependiente, y su mecanismo es por la inhibición de la actividad vasoconstrictora simpática con reducción de la resistencia vascular sistémica; sin embargo esta respuesta da lugar a cambios mínimos en la frecuencia cardiaca, por la amortiguación en la respuesta baroreceptora. La variabilidad de la frecuencia cardiaca, puede estar asociada a la profundidad de la anestesia y no a la actividad autonómica. A nivel respiratorio, inhibe el impulso respiratorio hipóxico e hipercápnico, produciendo apnea a dosis de inducción pero no de sedación.

El propofol de alguna manera está contraindicado en el tratamiento del paro cardiorespiratorio con hipoxia por intoxicación por bupivacaína, ya que impide la reanimación por el colapso cardiovascular, ya que la cantidad de ácidos grasos que administra es insuficiente y si se usara como tratamiento seria grande la cantidad pero esto produciría otros cambios hemodinámicos.^{7-9,16}

e. **Ratas**

Rattus es un género de roedores miomorfos de la familia Muridae, conocidos comúnmente como ratas. La rata parda se denomina norvegicos, la condición albina de la rata norvergicus se denomina wistar. Son roedores periurbanos distribuidos a

nivel mundial de mediano tamaño que no sobrepasan los 300 g de peso y los 30 cm, más una cola de similar longitud. Las patas anteriores son cortas y con cuatro dedos (el pulgar, rudimentario) y las posteriores, más largas, con cinco dedos. Comen de todo, omnívoros, con inicio del ciclo sexual rápido (adultes a las 5 – 6 semanas). La frecuencia cardiaca de una rata oscila entre 351.31 ± 50.78 (min 222 – max 447).¹¹ Los niveles de sedación y conducta se pueden evaluar en la tabla 2.¹⁴

Tabla 2: Escala de sedación en ratas definidas por conducta y actividad refleja

Descripción	Grado de sedación
Actividad espontanea, conducta intencional	0
Descansando, actividad espontanea intermitente, despierta con facilidad, reflejo de enderezamiento intacta	1
Despierta con dificultad, no hay actividad espontanea, reflejo de enderezamiento desaparecido	2
Perdida del reflejo de sobresalto a la audición	3
Perdida del reflejo corneal	4
Perdida de reflejos al pinzamiento de la cola	5

Adaptado de Lee Victor, Mosciki Jeffrey and DiFazio Cosmo. Propofol Sedation produces Dose-Dependent Suppression of Lidocaine-Induced Seizures in Rats. *Anesth Analg* 1998;86:652-7.

3. Antecedentes

El tratamiento de elección y prevención de una alteración en el sistema nervioso central y cardiaco frente a una intoxicación por bupivacaína son los lípidos al 20%, presentamos algunos antecedentes del uso de lípidos al 10% como protector, con informes contradictorios como tratamiento, así lo reportan *Rakhee Goyal, y col*, cuando trataron signos de intoxicación por bupivacaína con lípidos al 10% de manera precoz y por corto tiempo en un paciente de 33 años con anestesia regional, poniendo en controversia si el propofol podría ser usado también como tratamiento.¹²

Nuevamente debemos enmarcar que nuestro estudio busca acondicionarse a muchas realidades en donde se administra bupivacaína, si bien el propofol no afecta la configuración del EKG cuando se administra en conjunto con bupivacaína, autores como *Mauch Jacqueline y col*, sugieren en su estudio de 33 cerdos neonatos y con infusiones continuas de propofol a dosis pediátricas; que debería ampliarse más la investigación ya que el propofol podría aumentar la seguridad terapéutica de la bupivacaína.¹³

Aunque si es reconocido que el propofol previene la actividad pro convulsiva de los anestésicos locales, de esto podemos encontrar muchas evidencias pero informamos en relación a los animales, *Lee Victor y cia*, investigan en 24 ratas diferentes dosis de propofol en ratas intoxicadas con lidocaína, sus resultados mostraron que la actividad eléctrica del EEC fue abolida mientras se aumentaba la dosis de propofol, y la dosis toxica del anestésico local aumentaba en esa misma proporción.¹⁴

Ohmura y col, en el año 1999 compararon los efectos del propofol y sevoflurano como preventivos de convulsiones y disritmias en ratas. Su estudio en 34 ratas anestesiadas demostró que el propofol y sevoflurano atenúan las arritmias y convulsiones, aumentado las dosis media de bupivacaína. El propofol necesito mayores dosis para las convulsiones y el sevoflurano para las disritmias. Para reducir la frecuencia cardiaca en 25 y 50% el grupo propofol necesito mayores dosis de bupivacaína, igualmente paso con la reducción de la presión arterial media en 25 y 50%.¹⁷

Hirokazu Fukuda y col, estudiaron en el año 1996 los efectos protectores de los anestésicos inhalatorios frente a la intoxicación por bupivacaína en 37 ratas. Demostraron

que tanto en los grupos sevoflurano como el isoflurano se necesitaron mayores dosis de bupivacaína para que se presenten convulsiones o arritmias cardiacas, sin embargo entre ambos grupos no hubo diferencias.¹⁹

Weinberg Guy y col, publicaron en el año 1999 un interesante estudio sobre prevención de los eventos adversos producidos por los anestésicos locales; en parte de su estudio con lípidos al 10, 20 y 30% demostró que en todos los grupos la dosis para producir la muerte de los animales de experimentación aumento de manera significativa en relación al control (Bupivacaína 17.7 mg.kg⁻¹ - 27.6 mg.kg⁻¹ lípidos al 10% 49.7 mg.kg⁻¹ lípidos al 20% y 82.0 mg.kg⁻¹ lípidos al 30%).²⁰

4. Justificación

a. Justificación legal

Los experimentos en animales son justificados solo si son en beneficio de la humanidad según se expresa en las normas nacionales internacionales de experimentos en animales y la Declaración de Basilea.¹ Las normas también prohíben experimentos clínicos en deterioro de la humanidad como el código de Helsinki, y las normas del Ética y Deontología del Colegio Médico del Perú y la Ley General de la Salud.

b. Justificación Teórico – Practica

La anestesia regional ha ganado popularidad debido a su relativa seguridad, ya que no requiere el manejo forzoso de la vía aérea del paciente, brinda beneficios

¹Declaración de Basilea, Un llamamiento en favor de mayor confianza, transparencia y comunicación en torno a la investigación con animales. Aprobada el 29 de noviembre de 2010 en ocasión de la primera conferencia “Research at a Crossroads” (“La Investigación en una encrucijada”), celebrada en Basilea

en lo que respecta al control del estrés y del dolor perioperatorios¹, y genera una mejor irrigación de los tejidos involucrados en el bloqueo, con el consecuente mayor aporte de oxígeno y nutrientes, y mejor desempeño inmunitario y cicatrización tisular, sin embargo, una de los efectos negativos de su uso es la relativa incidencia de intoxicación por anestésicos locales, siendo desastrosa la presentada por la bupivacaína.

La investigación se relaciona con el evitar, demorar, disminuir o aumentar del umbral de la aparición de algunos efectos de la cardiotoxicación por la bupivacaína y proponerlo como coadyuvante de la anestesia regional.

5. Hipótesis

“El propofol en dosis sedativas retarda la presencia de alteraciones en el sistema nervioso central y podría disminuir las alteraciones en la frecuencia y ritmo cardíaco producidas por intoxicación por bupivacaína en ratas”

6. Objetivos

a. General

Determinar si el propofol en las ratas retarda la presencia de alteraciones en el sistema nervioso central y cardíaco provocadas por la intoxicación con bupivacaína.

b. Específicos

1. Cuantificar que dosis sedativas de propofol retarda los signos de neurointoxicación producidos por la bupivacaína.
2. Evaluar la morfología del electrocardiograma en las diferentes dosis de propofol hasta la aparición de signos de cardiotoxicación con bupivacaína.

3. Cuantificar en las ratas sedadas con propofol los tiempos de aparición de las alteraciones de la frecuencia cardiaca producidas por la intoxicación con bupivacaína.

IV. METODOLOGIA

1. Tipo de estudio

Experimental

2. Diseño de Investigación

Aleatorizado, con grupo control y con medida basal

3. Población a estudiar

40 Ratas adultas entre 250 y 300 gr, divididas en 4 grupos: G1 (control), G2 (Propofol 5 mg.kg⁻¹), G3 (10 mg.kg⁻¹) y G4 (Propofol 15 mg.kg⁻¹)

4. Técnica y método de trabajo

El trabajo se realizó durante el mes de junio del 2014. La distribución de las ratas en los grupos fue aleatoria. Se procedió a visualizar el estado de alerta (sedación y actividad refleja) y la toma de la frecuencia y ritmo cardiaco de las ratas en estado basal y en el monitor de funciones vitales, luego se procedió a la administración de bupivacaína intraperitoneal a dosis 50 mg.kg⁻¹ e inmediatamente después (cuando correspondió) el propofol en sus dosis respectivas a los grupos G2 – G4. Se experimentó en orden de grupos, evaluamos la frecuencia cardiaca y el ritmo cardiaco o hasta cuando apareció algún signo de intoxicación del sistema nervioso central o cardiovascular, se consignó el tiempo de aparición de signos de intoxicación.

5. Criterios de inclusión y exclusión

Todas las ratas ingresan al estudio

6. Variables de estudio

a) Independientes: Propofol y bupivacaína

b) Dependientes: Signos neurológicos, frecuencia y ritmo cardiaco.

c) Intervinientes: Sexo y peso

7. Operacionalización de variables

Tabla 3: Operacionalización de variables

Variables	Definición		Unidad de Medida		Tipo
Datos demográficos	Datos de peso y sexo de las ratas	Sexo	Macho / Hembra		Cuantitativa de Razón
		Peso	Gramos		
Bupivacaína y propofol	Drogas a administrarse durante el experimento, primero la bupivacaína y el luego inmediatamente el propofol	Bupivacaína a todas las ratas	Bupivacaína 50 mg.kg ⁻¹		Cuantitativa de Razón
		Propofol según grupos	Si / No		Cualitativa Nominal
			Propofol 0 mg.kg ⁻¹		Cuantitativa de Razón
			Propofol 5 mg.kg ⁻¹		
			Propofol 10 mg.kg ⁻¹		
Propofol 15 mg.kg ⁻¹					
Signos neurológicos	Se define a la presencia de alguna alteración neurológica después de la administración de bupivacaína según lo expresado en la visualización del experimento	Escala de sedación en ratas definidas por conducta y actividad refleja	Actividad espontánea, conducta intencional	0	Cualitativa ordinal
			Descansando, actividad espontánea intermitente, despierta con facilidad, reflejo de enderezamiento intacta	1	
			Despierta con dificultad, no hay actividad espontánea, reflejo de enderezamiento desaparecido	2	
			Perdida del reflejo de sobresalto a la audición	3	
			Perdida del reflejo corneal	4	
			Perdida de reflejos al pinzamiento de la cola	5	
		Presencia de alguna alteración neurológica en minutos y segundos	Inquietud y/o ansiedad		Cualitativa Nominal
Temblores					
Fasciculaciones					
Convulsiones					
Paro respiratorio					

Frecuencia y ritmos cardíaco	Se define a las alteraciones en el ritmo y la frecuencia cardíaca antes y después de la administración de bupivacaína según lo expresado en el Monitor de Funciones vitales y el EKG.	Frecuencia cardíaca	N° latidos/ minuto		Cuantitativa de Razón
		Aparición de alteraciones en la frecuencia y ritmo cardíaco	Minutos y segundo		
		Morfología del ritmo cardíaco	Número total se signos		Cualitativa Nominal
			Taquicardia	>400 lat/min	
			Bradicardia	<300 lat/min	
			Ensanchamiento QRS		
Fibrilación ventricular					
Paro cardíaco					

8. Tareas específicas para el logro de resultados, recolección de datos u otros

El protocolo de investigación fue aprobado por el Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión y su respectivo Comité de Ética y Deontología, se contó con el permiso del Hospital Ernesto German Guzmán Gonzales para los ambientes; y la adquisición de las ratas fue en el Instituto Nacional de Salud (sede Chorrillos). Se brindó a los sujetos de experimentación la alimentación y abrigo, se garantizó la manipulación de los animales según se consigna en las normas internacionales de experimentación en animales y la Declaración de Basilea.

9. Procesamiento y análisis de datos

Se verificó la distribución normal de los pesos se mediante la prueba de Shapiro – Wilk. La igual distribución del sexo en grupos se determina mediante la prueba Chi cuadrado; los datos del peso y el sexo se presentan en tablas. El tiempo de aparición de intoxicación del SNC y cardíaco por tipo y grupo de estudio se comparó mediante la prueba de ANOVA, la frecuencia cardíaca y la escala de sedación se comparó en el tiempo mediante un MANOVA (mediciones repetitivas) y de comparaciones múltiples con su respectivo gráfico lineal. Se realiza curva de supervivencia Kaplan – Meier para la presencia de signos de alteración cardiológica. Se presenta grafico de

comportamiento de la frecuencia cardiaca (gráfico de dispersión). Se utilizó bases de datos Excel para Windows 7 y para el análisis de datos SPSS® versión 20.

V. RESULTADOS

Los grupos de estudio fueron 4 compuestos de 10 ratas en cada grupo, en la tabla n° 4 y 5 se observan los datos generales, la distribución de la población fue normal para cada grupo y no se asoció el sexo a ningún grupo de estudio en particular.

Tabla 4: Peso de sujetos de estudio

	Peso (gramos)				Normalidad: Shapiro – Wilk
	Recuento	Media	Mínimo	Máximo	
Grupo Control	10	286.40 ± 60.77	184	405	= 0.973, $\alpha = 0.92$
Grupo 1	10	295.50 ± 33.77	257	347	= 0.870, $\alpha = 0.10$
Grupo 2	10	291.40 ± 23.37	264	338	= 0.890, $\alpha = 0.17$
Grupo 3	10	319.70 ± 48.16	267	386	= 0.854, $\alpha = 0.07$
Total	40	298.25 ± 44.10	184	405	= 0.953, $\alpha = 0.10$

ANOVA Comparación de grupos: $F=1.13$, $\alpha = 0.35$

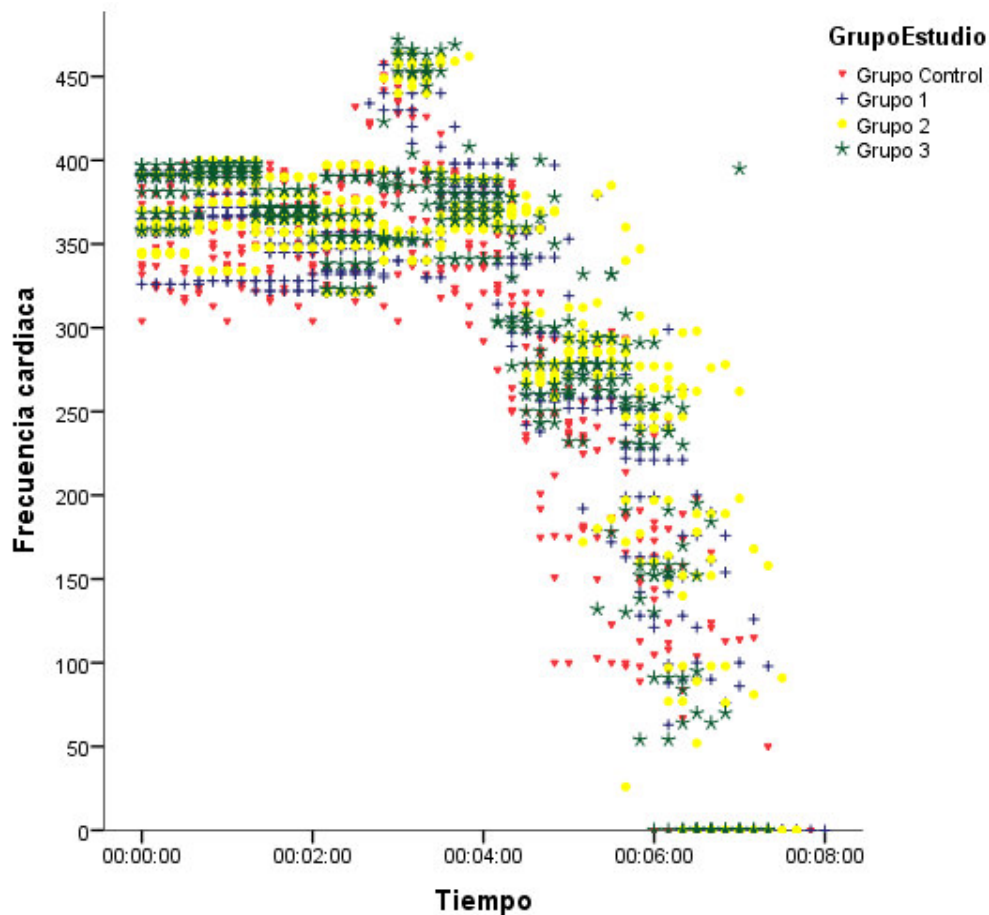
Tabla 5: Sexo de sujetos de estudio

	Sexo		Total
	Macho	Hembra	
Grupo Control	5	5	10
Grupo 1	6	4	10
Grupo 2	5	5	10
Grupo 3	4	6	10
Total	20	20	40

$X^2 = 0.800$, $\alpha = 0.85$

El comportamiento durante el estudio de la frecuencia cardiaca se observa en el gráfico n° 1, no se realizó ningún análisis estadístico ya que el objetivo general era saber cómo es la distribución y en segunda instancia la cantidad de datos registrados no fue soportada por el programa SPSS para determinar una curva por grupo. En cuanto al comportamiento de la sedación durante el estudio, esta se comportó de manera similar en todos los grupos, los resultados se observan mejor en el gráfico n° 2.

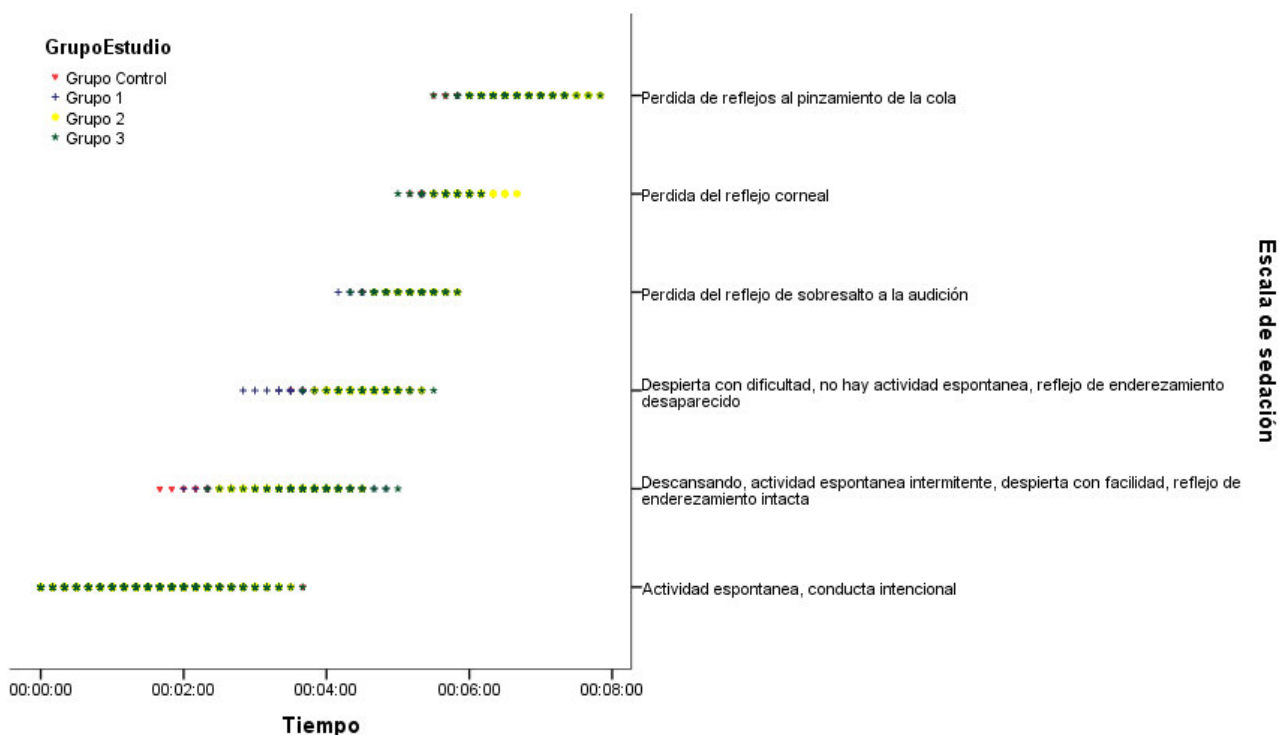
Grafico n° 1: Dispersión de la frecuencia cardiaca en el tiempo por grupos de estudio



Se realizó el análisis de los signos neurológicos y cardiológicos por grupos de estudio de manera detallada, no se encontró ninguna asociación entre presentar algún signo y pertenecer a algún grupo, los resultados se expresan mejor en la tabla n° 6 y 7. En medidas generales tampoco hubo algún signo que se acercó a la significancia para determinar si el propofol presenta algún factor protector.

En cuanto a la aparición de signos neurológicos en el tiempo por grupo de estudio, tampoco se encuentra asociación alguna, los cuatro grupos se encuentran con una distribución similar como se observa en el grafico n° 3. Aunque parece insinuarse en el grupo 2 alejarse de las curvas promedio y el inicio en el grupo control puede ser más prematuro, la evaluación con el MANOVA no fue significativo.

Grafico n° 2: Escala de sedación y su aparición en el tiempo por grupos de estudio



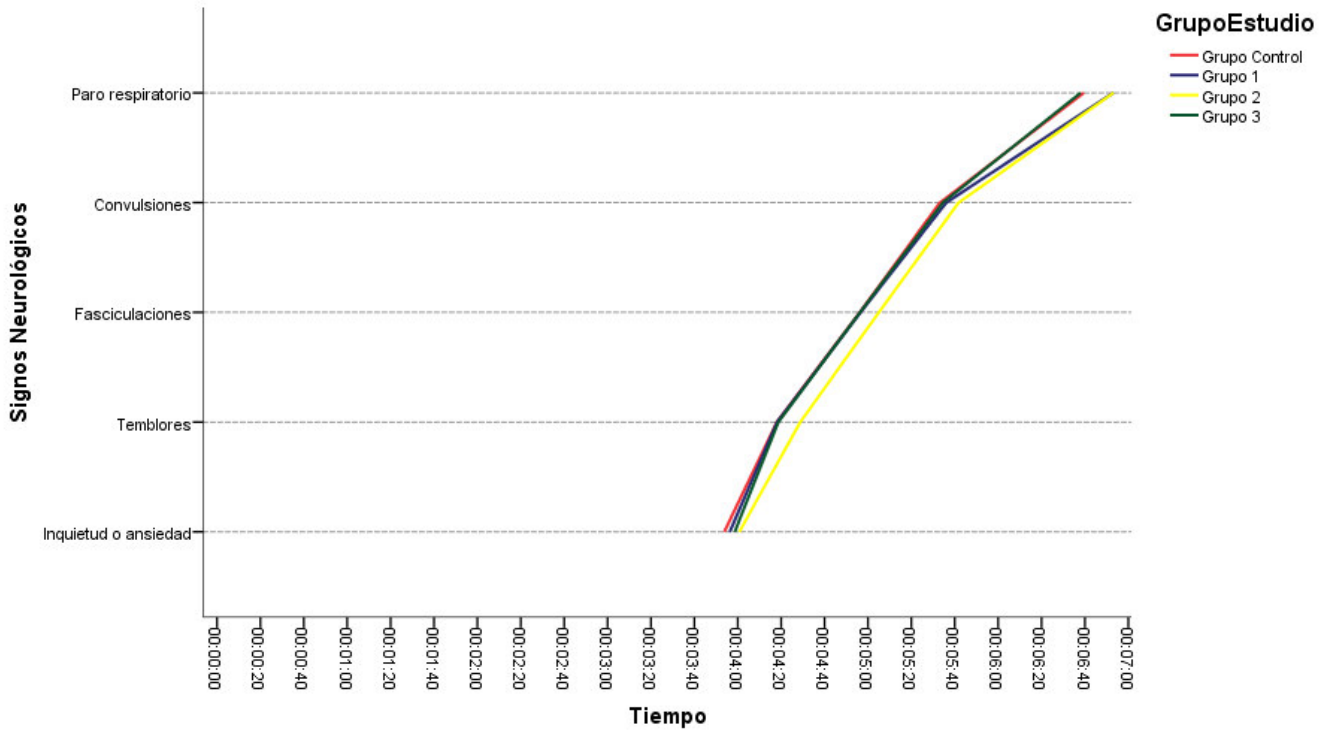
MANOVA (Escala de sedación en el tiempo por grupo de estudio): $F = 0.484$, $\alpha = 1.00$

Tabla 6: Tiempo de aparición de signos de intoxicación neurológica por bupivacaina

Sujetos de estudio		Media	Mínimo	Máximo	ANOVA
Inquietud	Grupo Control	0:03:53 ± 0:00:15	0:03:23	0:04:17	$F = 0.412$, $\alpha = 0.74$
	Grupo 1	0:03:56 ± 0:00:12	0:03:39	0:04:24	
	Grupo 2	0:04:00 ± 0:00:13	0:03:43	0:04:24	
	Grupo 3	0:03:58 ± 0:00:15	0:03:40	0:04:17	
Temblores	Grupo Control	0:04:18 ± 0:00:12	0:04:03	0:04:42	$F = 0.607$, $\alpha = 0.21$
	Grupo 1	0:04:18 ± 0:00:14	0:03:58	0:04:43	
	Grupo 2	0:04:28 ± 0:00:11	0:04:12	0:04:43	
	Grupo 3	0:04:18 ± 0:00:13	0:03:57	0:04:53	
Fasciculaciones	Grupo Control	0:04:56 ± 0:00:14	0:04:45	0:05:06	$F = 0.848$, $\alpha = 0.48$
	Grupo 1	0:04:55 ± 0:00:15	0:04:45	0:05:07	
	Grupo 2	0:05:05 ± 0:00:11	0:04:56	0:05:13	
	Grupo 3	0:04:56 ± 0:00:17	0:04:43	0:05:08	
Convulsiones	Grupo Control	0:05:33 ± 0:00:17	0:05:20	0:05:45	$F = 0.402$, $\alpha = 0.75$
	Grupo 1	0:05:36 ± 0:00:20	0:05:21	0:05:50	
	Grupo 2	0:05:41 ± 0:00:22	0:05:30	0:05:52	
	Grupo 3	0:05:34 ± 0:00:17	0:05:18	0:05:50	

Paro Respiratorio	Grupo Control	0:06:39 ± 0:00:29	0:06:02	0:07:42	$F = 0.925, \alpha = 0.44$
	Grupo 1	0:06:53 ± 0:00:32	0:06:24	0:07:51	
	Grupo 2	0:06:53 ± 0:00:34	0:06:25	0:07:36	
	Grupo 3	0:06:22 ± 0:00:22	0:06:07	0:07:15	

Grafico n° 3: Signos neurológicos y su aparición en el tiempo por grupos de estudio



MANOVA (Tiempo de aparición de signos neurológicos por grupo de estudio): $F = 0.524, \alpha = 0.67$

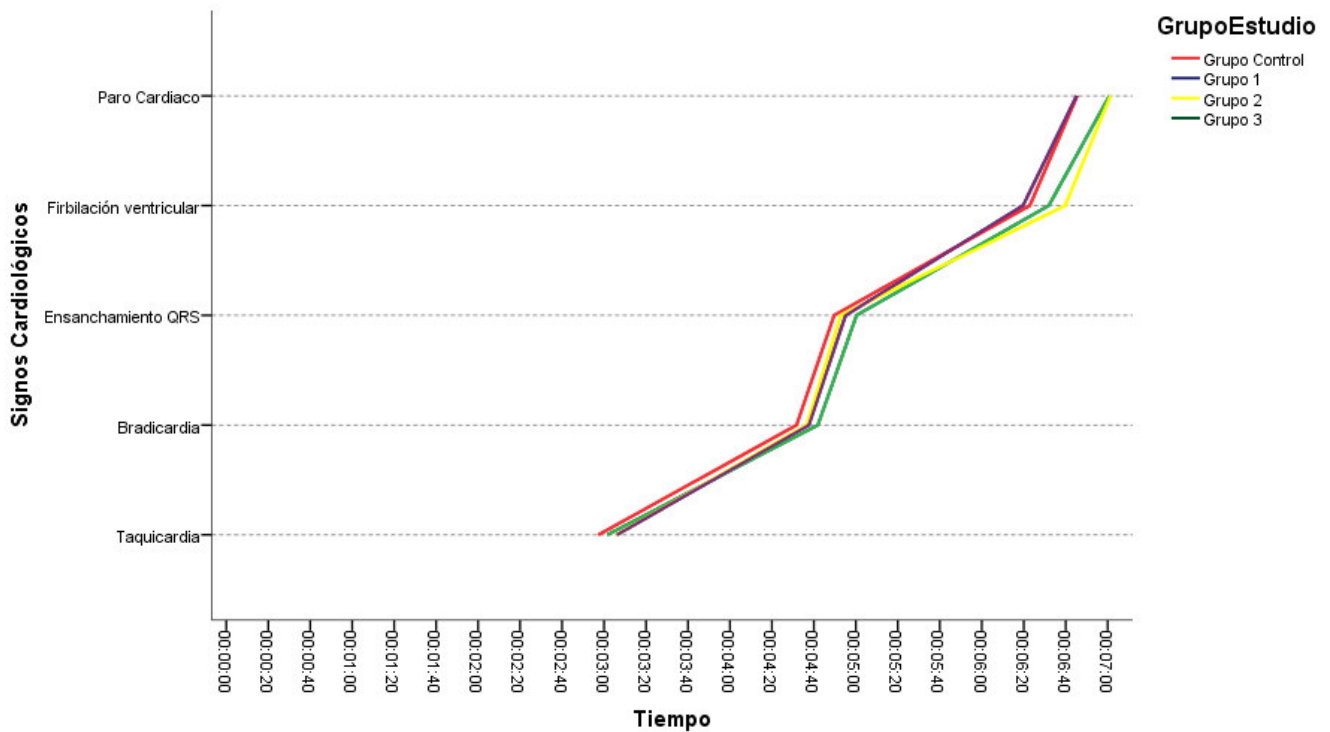
Tabla 7: Aparición en segundos de signos de intoxicación cardiaca por bupivacaina

Sujetos de estudio		Media	Mínimo	Máximo	ANOVA
Taquicardia	Grupo Control	0:02:57 ± 0:00:13	0:02:32	0:03:15	$F = 0.932, \alpha = 0.44$
	Grupo 1	0:03:01 ± 0:00:15	0:02:44	0:03:31	
	Grupo 2	0:03:05 ± 0:00:12	0:02:47	0:03:28	
	Grupo 3	0:03:06 ± 0:00:12	0:02:46	0:03:30	
Bradicardia	Grupo Control	0:04:31 ± 0:00:12	0:04:07	0:04:50	$F = 0.624, \alpha = 0.60$
	Grupo 1	0:04:41 ± 0:00:18	0:04:20	0:05:14	
	Grupo 2	0:04:46 ± 0:00:22	0:03:40	0:04:58	
	Grupo 3	0:04:37 ± 0:00:11	0:04:22	0:04:58	
Ensanchamiento QRS	Grupo Control	0:04:49 ± 0:00:17	0:04:21	0:05:29	$F = 0.504, \alpha = 0.60$
	Grupo 1	0:05:00 ± 0:00:21	0:04:38	0:05:33	

	Grupo 2	0:04:52 ± 0:00:26	0:04:45	0:05:23	
	Grupo 3	0:04:55 ± 0:00:12	0:04:39	0:05:15	
Fibrilación ventricular	Grupo Control	0:06:22 ± 0:00:24	0:05:58	0:07:19	$F = 1.529, \alpha = 0.68$
	Grupo 1	0:06:31 ± 0:00:25	0:06:07	0:07:25	
	Grupo 2	0:06:39 ± 0:00:25	0:06:12	0:07:26	
	Grupo 3	0:06:19 ± 0:00:16	0:05:49	0:06:48	
Paro cardiaco	Grupo Control	0:06:45 ± 0:00:28	0:06:09	0:07:46	$F = 1.082, \alpha = 0.37$
	Grupo 1	0:07:00 ± 0:00:32	0:06:31	0:08:00	
	Grupo 2	0:07:01 ± 0:00:26	0:06:31	0:07:44	
	Grupo 3	0:06:45 ± 0:00:21	0:06:14	0:07:22	

La aparición de signos cardiológicos por grupo de estudio en el tiempo tampoco se presento alguna asociación tal como se observa en el grafico n° 4, aunque tambien observamos que los grupos 2 y 3 se desprenden al final (paro cardiaco) aunque esta separación no es significativa para mencionar como un factor protector.

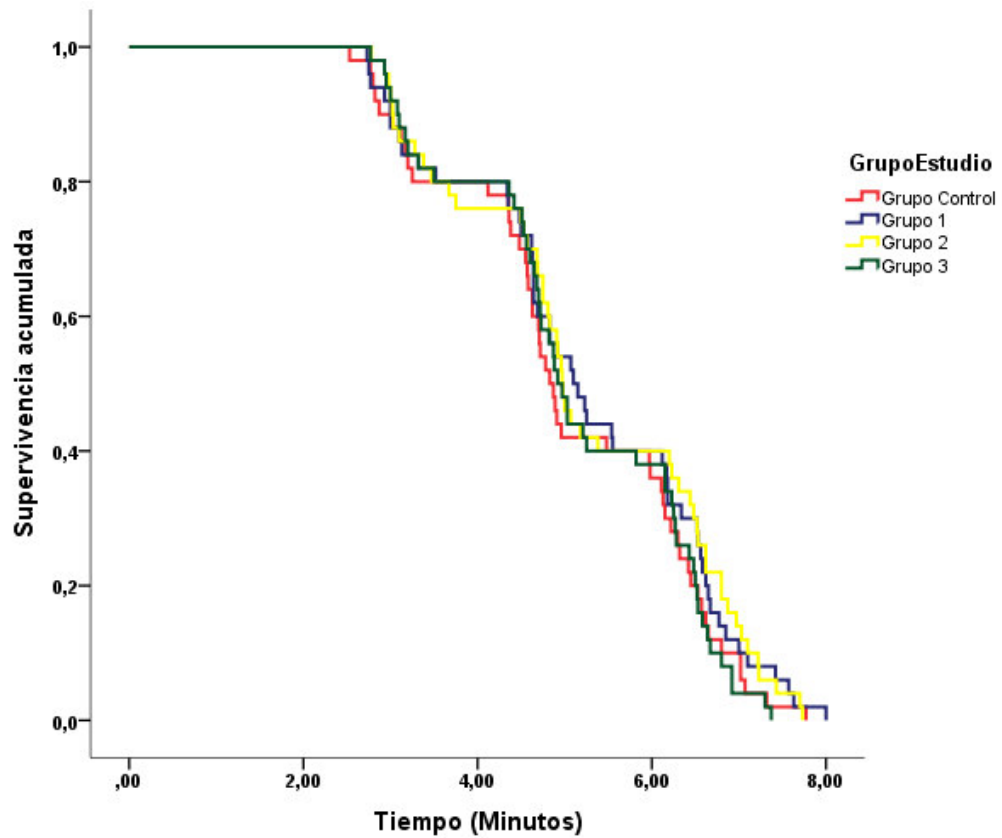
Grafico n° 4: Signos cardiológicos y su aparición en el tiempo por grupos de estudio



MANOVA (Tiempo de aparición de signos cardiológicos por grupo de estudio): $F = 1.176, \alpha = 0.33$

Por último, presentamos una curva de supervivencia donde apreciamos que el grupo 2 tiende a alejarse de los demás grupo sobre todo al acercarse al evento final (para cardiaco) pero no de manera significativa, y que los inicios de algún evento cardiológico son similares en todos los grupos.

Grafico n° 5: Curva de supervivencia de eventos cardiacos por grupos de estudio



VI. DISCUSION

Aunque ya *Rakhee Goyal, y col*,¹² habían sostenido el uso del propofol como tratamiento de la intoxicación por bupivacaina con resultados controversiales pero posibles, nuestro estudio muestra que en ratas no se presenta efecto protector alguno, salvo algunas insinuaciones no significativas como en el inicio de la aparición de la sedación a pesar de que el propofol es un sedante a esas dosis, esto se observa mejor en el grafico n° 1 o alejarse en el tiempo en los grupos 1 y 2 cuando llega al paro respiratorio o paro cardiaco observados en los gráficos n° 3 y n° 4. Nuestro estudio usa modelos en ratas con dosis letal de bupivacaina, tal vez se podría replantar con dosis sub letales o ampliar los grupos de estudio, ya que aumentar la dosis de propofol podría ejercer el efecto sedante o de más hipnosis.

Los cambios en el EKG fueron similares en todos los grupos (no significativos), aunque no se compara los modelos animales de cerdo y ratón; *Mauch Jacqueline y col*¹³ había planteado un efecto protector del propofol a dosis pediátricas pero aun con controversias. Nosotros no encontramos asociación en los tiempos de permanencia de eventos cardiológicos, es decir desde que aparece de un signo a otro todos los tiempos en todos los grupos no fueron influenciados por el propofol. Nosotros no medimos actividad encefálica, aunque hubiera sido interesante hacer dicho procedimiento, aunque por razones técnicas y de presupuesto no hubiéramos podido hacerlo, tal como si lo realiza *Lee Victor y cia*¹⁴, su estudio disminuye la actividad cerebral con el propofol en ratas intoxicadas con lidocaína, nuestra medida indirecta de la actividad cerebral es la sedación, y nuestro trabajo muestran que todas las ratas la sedación de manera similar, aunque con algunos detalles que menciono anteriormente concluyendo que la actividad cerebral no se ve protegida por el propofol.

*Ohmura y col*¹⁷ demostraron que el propofol aumenta el umbral para el desarrollo de convulsiones y atenúan las arritmias frente a la bupivacaina, nosotros no observamos dicho evento protector, pero el modelo fue con la administración en ratas ya sedadas y/o entubadas, nuestro modelo se asemeja a la actividad cotidiana donde un anestesiólogo generalmente realiza el procedimiento de anestesia peridural y luego seda al paciente. Podría ampliarse el estudio con el modelo antes mencionado y se podría sugerir a la comunidad, si es que los resultados salen alentadores, que antes de realizar un procedimiento regional se sedara al paciente.

Otro estudio a mencionar en la línea de anestésicos inhalatorios es el realizado por *Hirokazu Fukuda y col*¹⁹ con el sevofluorano e isofluorano en ratas entubadas, mencionamos nuevamente que nosotros no encontramos efecto protector del propofol, pero pudiera ser un condicionante el que la ratas haya estado sin protección de la vía aérea para la aparición de efectos tóxicos de la bupivacaina. Lo anterior nos impulsaría a realizar el trabajo con dosis sub letales de bupivacaina.

Nos hubiera gustado encontrar el efecto protector del propofol con lípidos al 10% demostrados por *Weinberg Guy y col*²⁰ con las dosis de bupivacaina, aunque su modelo es diferente al nuestro, indica que empieza de menos dosis de bupivacaina hasta llegar a algún signo de intoxicación. Nosotros planteamos nuestro modelo para estandarizar algún momento o dosis, pero merece una consideración especial este modelo.

Nuestro trabajo muestra que el propofol de manera concluyente no ayudo a proteger a las ratas del efecto toxico de la bupivacaina, queda entonces determinar si a dosis sub

letales de bupivacaina es protector o determinar desde cero hasta cuanto protege el propofol cambiando el modelo de administración primero propofol y luego bupivacaina.

VII. CONCLUSIONES

El propofol en las dosis y vía de administración mencionadas no ofrece a los sujetos estudiados que disminuya o retarde la presencia e intensidad de algún signo cardiológico o neurológicos.

Los sujetos estudiados presentaron una distribución normal en cuanto a peso y sexo en los grupos, y esto no inferiría en los resultados presentados, la frecuencia cardiaca y la sedación durante el experimento fue similar en los cuatro grupos.

Los signos de intoxicación neurológica fueron similares en todos los grupos, en la presencia de del temblor se asume el más cerca a la significancia, y dentro de ellos el grupo 2 presento mayor tiempo de aparición. El grupo 2 y 3 presento mayor tiempo de paro respiratorio, pero no fue significativo en relación a los otros grupos.

El paro cardiaco fue el signo de intoxicación cardiaca que se acerca más a la significancia, y fue en el grupo 2 donde se presentó con mayor tiempo de aparición. Igualmente el grupo 1 presentan mayor tiempo en presentar paro cardiaco, pero no es significativo cuando se compraran entre grupos.

La supervivencia de las ratas estudiadas fue 0 a los 8 minutos en promedio, el grupo 1 es el que más se aleja, sin embargo no es significativo en relación con los demás grupos. Asimismo, el tiempo de sobrevida de las ratas sin aparición de síntomas es de 3 minutos, igualmente el comportamiento dentro de los grupos fue similar, aunque gráficamente se aprecia que el grupo control inicia un declive de supervivencia un poco antes que los otros grupos.

VIII. BIBLIOGRAFIA

1. Sforsini, Carlos; Barbieri, Pedro; Capurro, Julián; Sanz, Rodolfo. Emulsión lipídica: ¿nuevo paradigma para el tratamiento de la toxicidad sistémica por anestésicos locales? *Rev. argent. Anesthesiol* 2009;67(3):202-16
2. Valencia Gómez, Rafael Enrico; García Araque, Hans Fred. Toxicidad por anestésicos locales: revisión de la literatura. *Rev. colomb. Anesthesiol* 2011;39(1):40-54
3. Mayr Viktoria, Raedler Claus, Wenzel Volker, Lindner Karl H., and Strohmenger Hans-Ulrich. A Comparison of Epinephrine and Vasopressin in a Porcine Model of Cardiac Arrest After Rapid Intravenous Injection of Bupivacaine. *D. Anesth Analg* 2004;98:1426–31
4. Mather Laurence E., Copeland Susan E., and Ladd Leigh A. Acute toxicity of local anesthetics: underlying pharmacokinetic and pharmacodynamic concepts. *Regional Anesthesia and Pain Medicine* 2005;30(6):553–566.
5. Espinoza Ana María. Intoxicación por anestésicos locales y utilidad de los lípidos al 20%. *Rev Chil Anest*, 2010;39:76-84
6. Stoelting Robert, Hillier Simon. *Pharmacology and physiology in anesthetic practice*. Editorial Lippincott Williams and Wilkins, 2006.
7. Barash, Paul G.; Cullen, Bruce F.; Stoelting, Robert K.; Cahalan, Michael K.; Stock, M. Christine. *Clinical Anesthesia*. 6ª Edición. Editorial Lippincott Williams and Wilkins, 2009.
8. Miller, Ronald. *Miller Anestesia*. 7ª Edición. Editorial Elsevier España 2010.
9. Morgan Edward, Mikhail Maged y Murray Michael. *Anestesiología Clínica*. 4ª edición. Editorial El Manual Moderno. 2007.
10. Grande Angelo, MillaElizabeth, FoutoJorge,BrioschiMarcos, ColmanDaniel, GrandeMárcio. Efecto vasomotor después de la intoxicación Aguda conbupivacaína y levobupivacaína vía intraperitoneal en ratones, analizado por imagen infrarroja digital. *Rev Bras Anesthesiol* 201;61(2):101-7.
11. Flores Pedro, Infante Oscar, Sanchez Gustavo, Martinez Raúl, Rodriguez Genaro. Detección de signos vitales en ratas mediante métodos no invasivos. *Vet Mex* 2002;33(2):179-87.
12. Rakhee Goyal, R N Shukla, Gaurav Kumar, and M Tandon. Supraventricular tachycardia after an intercostal nerve block with bupivacaine treated with 10% intralipid. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2011;27(4):564-5.
13. Mauch Jacqueline, P. N. Kutter Annette, Jurado Olga Martin, Madjdpour Caveh, Spielmann Nelly, Frotzler Angela, Bettschart-Wolfensberger Regula and Weiss Markus. Impact of propofol on electrocardiographic alterations during intravascular application of bupivacaine – a study in piglets. *Pediatric Anesthesia* 2011;21:136-40.
14. Lee Victor, Mosciki Jeffrey and DiFazio Cosmo. Propofol Sedation produces Dose-Dependent Suppression of Lidocaine-Induced Seizures in Rats. *Anesth Analg* 1998;86:652-7.
15. Lognecker David, Brown David, Newman Marck, Zapol Waren. *Anestesiología*. Editorial McGraw Hill, 2010.
16. Mille Jose, Portela José, Aréchiga Guillermo. Manejo de la toxicidad por anestésicos locales. *Revista Mexicana de Anestesiología* 2011;34(1):S90-94.
17. Ohmura Shigeo, Ohta Toshikazu, Yamamoto Ken, and Kobayashi Tsutomu. A Comparison of the Effects of Propofol and Sevoflurane on the Systemic Toxicity of Intravenous Bupivacaine in Rats. *Anesth Analg* 1999;88:155–9
18. Mather LE. The acute toxicity of local anesthetics. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2010;6(11):1313-32.
19. Fukuda Hirokazu, Hirabayashi Yoshihiro, Shimizu Reiju, Saitoh Kazuhiko, and Mitsuhashi Kazuhiko. Sevoflurane Is Equivalent to Isoflurane for Attenuating Bupivacaine-Induced Arrhythmias and Seizures in Rats. *Anesth Analg* 1996;83:570-3

20. Weinberg Guy, VadeBoncouer Timothy, Ramaraju Gopal, Garcia-Amaro Marcelo, Cwik Michael. Pretreatment or Resuscitation with a Lipid Infusion Shifts the Dose-Response to Bupivacaine-induced Asystole in Rats. *Anesthesiology* 1998;88(4):1071-75.
21. Jamaty Chloé, Bailey Benoit, Larocque Alexandre, Notebaert Eric, Sanogo Karine, and Chauny Jean-Marc. Lipid emulsions in the treatment of acute poisoning:a systematic review of human and animal studiesLipid emulsions for acute poisoning. *Clinical Toxicology* 2010;48,1–27.
22. Nogué Santiago, Corominas Nuria, Soy Dolors, Cino Juan. Intravenous lipid emulsion: a new antidote for use in resuscitation. *Emergencias* 2011;23:378-85.

IX. ANEXOS

1. Ficha de recolección de datos

SISTEMAS NERVIOSO CENTRAL Y CARDIACO DE RATAS SEDADAS CON PROPOFOL INMEDIATAMENTE DESPUES DE LA ADMINISTRACION DE DOSIS TOXICAS DE BUPIVACAÍNA POR VIA INTRAPERITONEAL

Grupo: G1 G2 G3 G4

Rata N°

FRECUENCIA CARDIACA (LAT / MIN) / GRADO DE SEDACIÓN

0'	10''	20''	30''	40''	50''	1'	1' 10''	1' 20''	1' 30''	1' 40''	1' 50''	2'	2' 10''	2' 20''	2' 30''	2' 40''	2' 50''	3'	
3'	3' 10''	3' 20''	3' 30''	3' 40''	3' 50''	4'	4' 10''	4' 20''	4' 30''	4' 40''	4' 50''	5'	5' 10''	5' 20''	5' 30''	5' 40''	5' 50''	6'	
6'	6' 10''	6' 20''	6' 30''	6' 40''	6' 50''	7'	7' 10''	7' 20''	7' 30''	7' 40''	7' 50''	8'	8' 10''	8' 20''	8' 30''	8' 40''	8' 50''	9'	
9'	9' 10''	9' 20''	9' 30''	9' 40''	9' 50''	10'	10' 10''	10' 20''	10' 30''	10' 40''	10' 50''	11'	11' 10''	11' 20''	11' 30''	11' 40''	11' 50''	12'	
12'	12' 10''	12' 20''	12' 30''	12' 40''	12' 50''	13'	13' 10''	13' 20''	13' 30''	13' 40''	13' 50''	14'	14' 10''	14' 20''	14' 30''	14' 40''	14' 50''	15'	

SISTEMA AFECTADO	MANIFESTACIONES CLINICAS		Tiempo	
			Minutos	Segundos
Sistema Nervioso Central	Inquietud y/o ansiedad	<input type="radio"/>		
	Temblores	<input type="radio"/>		
	Fasciculaciones	<input type="radio"/>		
	Convulsiones	<input type="radio"/>		
	Paro Respiratorio	<input type="radio"/>		
Sistema Cardíaco	Taquicardia	<input type="radio"/>		
	Bradicardia	<input type="radio"/>		
	Ensanchamiento QRS	<input type="radio"/>		
	Fibrilación ventricular	<input type="radio"/>		
	Paro Cardíaco	<input type="radio"/>		

ESCALA DE SEDACION DE RATAS	
Actividad espontanea, conducta intencional	0
Descansando, actividad espontanea intermitente, despierta con facilidad, reflejo de enderezamiento intacta	1
Despierta con dificultad, no hay actividad espontanea, reflejo de enderezamiento desaparecido	2
Perdida del reflejo de sobresalto a la audición	3
Perdida del reflejo corneal	4
Perdida de reflejos al pinzamiento de la cola	5