

Anestesia general intubada en primates para cirugía otoneurológica experimental

A. Panadero¹, N. Sáiz-Sapena¹, F. J. Cervera-Paz², M. Manrique²

Departamento de Anestesiología y Reanimación¹; Departamento de Otorrinolaringología². Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra

RESUMEN:

Introducción: En este trabajo aportamos nuestra experiencia en el manejo anestésico y quirúrgico de primates (*M. fascicularis*) en un procedimiento de cirugía otoneurológica experimental.

Material y Métodos: Veintiún primates adultos fueron sometidos a la sección translaberíntica del VIII par craneal. Seguidamente, en 14 animales se colocó unilateralmente un prototipo de implante auditivo en el tronco cerebral para estimular en superficie a los núcleos cocleares. Como medicación pre-anestésica se usó una mezcla en inyección intramuscular de clorhidrato de ketamina, midazolam y sulfato de atropina. El procedimiento quirúrgico se realizó bajo anestesia general con intubación, conseguida tras la administración de propofol (1.5 mg/kg) y mantenida con óxido nítrico y halotano.

Resultados: La mezcla de clorhidrato de ketamina, midazolam y sulfato de atropina produjo una anestesia profunda en 4 ± 1.7 minutos, lo que permitió la manipulación segura de los animales. La intubación nasotraqueal atraumática, evitando el uso de miorelajantes, fue posible en todos los animales sin dificultades. Los animales se mantuvieron adecuadamente anestesiados, sin presentar incidencias destacables durante la cirugía, y fueron extubados a los 10 ± 2.5 minutos después del cese de la administración de óxido nítrico y halotano. Tampoco hubo complicaciones destacables desde el punto de vista quirúrgico.

Conclusiones: Aportamos una técnica anestésica que proporciona una inmovilización y anestesia óptimas para el trabajo otoneurológico experimental con primates. Esta técnica permite una rápida recuperación anestésica y suprime el uso de relajantes musculares para la intubación, por lo que podría ser usada de forma segura en otros tipos de procedimientos quirúrgicos.

SUMMARY:

Introduction: We report our experience in anaesthetic and surgical management of primates (*M. fascicularis*) in an experimental otoneurosurgical procedure.

Material & Methods: The VIII cranial nerve was bilaterally sectioned in a translabyrinthine approach in 21 adult primates. In 14 animals subsequently, a prototype of auditory brainstem implant was placed unilaterally within the brain stem for surface stimulation of cochlear nuclei. Premedication consisted in an intramuscular mixture of ketamine, midazolam and atropine. Surgical procedure was performed under intubated general anaesthesia, after propofol (1.5 mg/kg) administration and maintained with nitrous oxide and halotane.

Results: The mixture of ketamine, midazolam and atropine produced a deep anaesthesia in 4 ± 1.7 minutes, permitting safe animal handling. Atraumatic nasotracheal intubation without muscle relaxing agents was easily achieved in all animals. Anaesthesia was adequately maintained with nitrous oxide and halotane. Animals did not present any relevant incidents during surgery, and were extubated 10 ± 2.5 minutes after cessation of gas administration. Post-operatively, no relevant surgical complications occurred.

Conclusions: We report an anaesthetic technique that provides an optimal restraint and anaesthesia for experimental otoneurosurgical procedures with primates. This technique offers a quick recovery and avoids the use of muscular relaxing agents for intubation, and thus could be safely used in other kind of surgical procedures.

Palabras clave

Primates No humanos; Procedimiento Quirúrgico Otológico; Núcleo Coclear; Prótesis Auditiva; Propofol.

Key words

Non-human Primates; Otologic Surgical Procedure; Cochlear Nucleus; Auditory Prosthesis; Propofol.

Correspondencia

Dr. Francisco Javier Cervera-Paz.
Departamento de Otorrinolaringología.
Clínica Universitaria. Universidad de Navarra.
Avda. Pío XII nº 36, 31008 Pamplona, España.
Tel. +34 948255400. Fax: +34 948296588. Correo electrónico: jcervera@unav.es

Introducción

La experimentación animal sigue siendo esencial e insustituible en la investigación de numerosas parcelas de la Medicina, a pesar de las crecientes presiones sociales. Los primates son modelos idóneos para muchas enfermedades por las similitudes biológicas y comportamentales con los humanos (1); en particular, en el campo de las Neurociencias, los primates representan un grupo de especial interés dado el parecido anatómico y funcional de su sistema nervioso central al del humano. A pesar de los requerimientos especiales de manejo, estabulación y cuidado de los animales, así como de su elevado coste, numerosos estudios avalan dicho interés en alteraciones cognitivas, comportamentales o neurológicas, como son la enfermedad de Parkinson o de Alzheimer, entre otras.

El manejo del animal de experimentación debe ser responsable, evitar las situaciones de dolor y estrés innecesarios (2), así como permitir su supervivencia al experimento o procedimiento quirúrgico realizado. Esto debe ser compatible con un adecuado control de los riesgos que comporta el uso de animales de experimentación, tanto para el personal investigador como para los trabajadores de los animalarios. En general, la mayoría de los primates no son portadores de patógenos naturales o experimentales, por lo que su manipulación expone a unos riesgos mínimos al personal que trabaja con ellos (3), siendo excepcional el contagio de una zoonosis. A pesar de ello, dado que los primates pueden ser portadores de agentes patógenos potencialmente mortales (fiebre amarilla, virus de Ebola, Dengue, herpes simio, etc.), siempre deben manejarse con precaución (4), siendo recomendable, además de las medidas usuales de aislamiento respiratorio y de contacto, una adecuada inmovilización de los animales.

La tendencia más generalizada es a que la inmovilización del animal de experimentación se realice por medios farmacológicos, procurando una anestesia apropiada junto a una analgesia suficiente para el experimento o procedimiento quirúrgico que se desea realizar. En este artículo se propone una técnica anestésica que proporciona condiciones de inmovilización y anestesia óptimas para el trabajo experimental con primates, tanto en respiración espontánea como con el animal intubado. Esta técnica, que permite además una rápida recuperación anestésica y suprime la necesidad de utilizar relajantes musculares para la intubación, fue desarrollada en el contexto de un estudio experimental sobre implantes auditivos de tronco cerebral realizados en primates.

Material y métodos

1. Modelo animal

Se seleccionó la especie *Macaca fascicularis* para la experimentación llevada a cabo en el presente trabajo. Se usaron 21 primates machos adultos, de entre 3 y 4 años de edad, criados en cautividad en granjas homologadas del Sudeste asiático, con un peso medio de 2.6 kg (rango 1.9-3.2 kg). Una vez importados a partir de proveedores británicos, se mantenían en un periodo de cuarentena sanitaria, que además servía para su adaptación al nuevo hábitat. Ya en las instalaciones de nuestro animalario, eran sometidos a controles adicionales veterinarios y de sanidad.

Como se indica a continuación, a excepción del grupo A, los animales fueron sometidos a una intervención otoneuroquirúrgica, agrupándose en función de los objetivos que querían cubrirse del siguiente modo:

- Grupo A: se destinaron 9 animales al grupo control: Seis de ellos se usaron para establecer un protocolo anestésico óptimo para la cirugía. Una vez sacrificados, se estudiaron en ellos la anatomía topográfica de los núcleos cocleares (NC) y de los diferentes componentes del conducto auditivo interno (CAI), con vistas a la cirugía de desinervación e implantación, analizando también el estudio de la organización citoarquitectónica normal de los NC.

- Grupo B: se usaron 7 animales que fueron sometidos a una desinervación auditiva periférica bilateral por vía translaberíntica, mediante la sección en el CAI de ambos nervios cocleares. A los tres meses de supervivencia se procedió a su sacrificio para estudiar

los cambios acaecidos en los NC después de la desinervación.

- Grupo C: se usaron 6 animales que fueron sometidos a una desinervación auditiva periférica bilateral por vía translaberíntica, similar a la descrita en el grupo B, y colocación unilateral de un implante auditivo de tronco cerebral (IATC). A los tres meses se sacrificaron para el estudio de los NC. El implante auditivo no fue estimulado eléctricamente durante el periodo de supervivencia de los animales.

- Grupo D: Se emplearon 8 animales que fueron tratados siguiendo el mismo procedimiento que el descrito para el grupo C, si bien en este caso se procedió a la activación eléctrica del IATC. El periodo de supervivencia de estos animales varió en función al tiempo de estimulación al que fueron sometidos (entre 0 y 732 horas).

2. Cuidado y mantenimiento de los animales

Este estudio fue realizado de acuerdo a un protocolo aprobado por el Comité de Ética para la Experimentación Animal de nuestra Universidad. Los animales usados en los experimentos fueron cuidados y mantenidos en concordancia con las directrices de la Unión Europea (Normativa 86/609/CEE); durante el periodo de estudio fueron estabulados en jaulas individuales de acero inoxidable de 120x75x100 cm y alimentados con pienso específico para primates (B&K Universal) y teniendo acceso *ad libitum* a agua, fruta fresca y frutos secos. La estancia del animalario en la que se estabularon tenía un dispositivo de control automático de la iluminación (8.00-20.00 h), así como de la temperatura ($22\pm 1^\circ\text{C}$) y humedad ($55\pm 10\%$) ambientales. En las manipulaciones de la experimentación, los animales fueron manejados con medidas de aislamiento respiratorio y de contacto (mascarillas, batas, calzas y guantes).

3. Procedimiento anestésico

Los animales se mantuvieron en ayunas de agua y alimentos desde la noche anterior a la cirugía. Previa inmovilización mecánica en el interior de las jaulas, se les administró una mezcla en inyección intramuscular de clorhidrato de ketamina (10 mg/kg), midazolam (1 mg/kg) y sulfato de atropina (0.1 mg). Aproximadamente a los 5 minutos, los animales se encontraban ya profundamente dormidos y podían ser manipulados con seguridad, manteniendo una respiración re-

gular y espontánea, los ojos cerrados y presentando una abolición del reflejo palpebral. Si esta inyección no era suficiente para conseguir este estado, los animales recibían una inyección intramuscular suplementaria de 5 mg/kg de clorhidrato de ketamina. Una vez sedados e inmovilizados, los animales se transportaron desde el animalario al quirófano experimental, manteniendo en todo momento la respiración espontánea y una frecuencia cardiaca optima.

Seguidamente, previo rasurado de parte de una extremidad inferior, se procedió a cateterizar la vena safena con un Abbocath® (Abbot Laboratories, Sligo, Irlanda) del número 24, y se comenzó una perfusión de suero glucosalino a razón de 25 ml/h. Una vez rasurado parcialmente el tórax, se les colocaron los electrodos de electrocardiografía y se comenzó una monitorización electrocardiográfica continua, usando para ello un monitor Siemens Sirecust 916D (Siemens Gmb, Heildelberg, Alemania).

A continuación, con una sonda apropiada se practicó por vía transnasal la aspiración del contenido gástrico. Colocado el animal en decúbito supino sobre la mesa quirúrgica, la intubación endotraqueal se realizó sin la administración de relajantes musculares, utilizando Propofol intravenoso a una dosis de 1.5 mg/kg. La intubación se realizó con un tubo pediátrico del número 3 sin balón, insertado a través de un orificio nasal. Tras su aparición en orofaringe, bajo control laringoscópico, con un laringoscopio de McIntosh dotado de una pala recta del número 1, finalmente se introdujo el tubo endotraqueal unos 2 cm en la luz traqueal ayudado con una pinza de Magyll. Con la finalidad de evitar fugas se procedió a taponar la cavidad oral con gasa, cerrando externamente la boca con cinta de esparadrapo. Hasta que se procedía a la conexión del tubo endotraqueal a un respirador, se usó temporalmente una bolsa de ventilación manual para asistir la respiración que se mantuvo espontáneamente en todos los animales. Se usó un respirador Servo D. Siemens (Siemens Gmb, Heildelberg, Alemania), cuyos parámetros se ajustaron a 20 ventilaciones por minuto, con un volumen minuto de 1.300 ml (espiratorio de 65 ml). Con estos parámetros ventilatorios se suprimió de manera refleja la respiración espontánea sin que en ningún animal comprobáramos desadaptación al respirador. Durante la cirugía, la anestesia se mantuvo mediante la administración de una mezcla de gases de N_2O y O_2 al 50% y de halotano al 0.6%, siendo la relación ins-

TRABAJOS ORIGINALES

piración/inspiración de 1/1.5. La duración de todo el procedimiento, desde la administración de la primera dosis de Ketamina i.m. en la jaula del animal hasta la conexión de éste al respirador, en ningún caso fue mayor de 15 minutos, no apreciando en ningún caso muestras de despertar intraoperatorio.

Inmediatamente antes de comenzar la cirugía, y tras recibir una dosis única de 25 mg de fentanilo, los primates se colocaron sobre una manta eléctrica cubierta por un colchón aislante, que mantenía una temperatura constante de 30° C. El animal fue colocado en posición de decúbito supino con la cabeza girada 90° lateralmente, exponiendo el oído que iba a ser intervenido. Finalmente, se procedió a la inserción de una sonda-termómetro, por vía rectal, para la monitorización continua de la temperatura corporal.

Una vez finalizada la cirugía, se interrumpía la administración de óxido nítrico y de halotano, ventilando al animal con O₂ al 100%, hasta que reaparecían en el animal la respiración espontánea y la apertura, espontánea o ante un estímulo, de los ojos. Una vez observadas estas respuestas, casi siempre asociadas a movimientos corporales y de los miembros, se procedía a la extubación de los animales.

4. Procedimiento quirúrgico

En los animales de los grupos B, C y D, se llevó a cabo una cirugía bilateral en el mismo acto quirúrgico (desinervación bilateral en el grupo B y desinervación bilateral e implantación unilateral en los grupos C y D), llevado a cabo en condiciones apropiadas de asepsia y antisepsia. Tras un rasurado amplio de la zona temporo-parietal, se realizó una incisión retroauricular y una mastoidectomía, con conservación del conducto auditivo externo, para el abordaje translaberíntico del conducto auditivo interno (CAI). Una vez se hubo expuesto el vestíbulo laberíntico y fresado los conductos semicirculares horizontal y posterior, se continuó hasta la identificación del CAI. Después de completar su disección, en un arco de 270°, y ampliar el fresado posteriormente hasta exponer la duramadre de la fosa posterior, se identificaron, en el fondo del mismo, los nervios vestibulares y coclear, procediendo a su sección. A los animales de los grupos C y D se les realizó el mismo procedimiento quirúrgico de seccionar bilateralmente los nervios cocleares y vestibulares, añadiéndose la colocación unilateral del IATC. Para ello, una vez incidida la meninge de la fosa posterior, se retraía el flócu-

lo cerebeloso hasta obtener un adecuado control visual los pares craneales VII y VIII y de su salida del tronco del encéfalo. Para entrar en el receso lateral del IV ventrículo se identificó el foramen de Luschka, seccionando transversalmente la tela coroidea del foramen, caudal al VIII par. El IATC se colocó inmediatamente medial al punto de entrada del VIII par en el tronco del encéfalo, en el receso lateral del IV ventrículo, imprimiéndole una rotación craneal de unos 30°.

El prototipo del IATC fue fabricado por la compañía Cochlear Ltd. (Suiza-Australia) de acuerdo con las especificaciones indicadas. La placa de electrodos implantable estaba fabricada de silicona y tenía una forma ligeramente elíptica, con unas medidas de 3.8x1.6x0.6 mm. En una de sus caras se encontraban embutidos tres electrodos de superficie, mientras que la otra cara se encontraba recubierta con una malla de 1 cm de diámetro de Dacron® para favorecer la integración y la estabilización del implante. La red podía cortarse a demanda, previamente a su implantación en el receso lateral del tronco del encéfalo, dependiendo del tamaño que se requería. Los electrodos del implante eran de platino y tenían una forma circular; dos de los electrodos medían 0.15 mm de diámetro y el tercero 0.30 mm. El cable conector del implante estaba recubierto de una funda de silicona, cuyo diámetro era de 0.64 mm. Los implantes eran esterilizados con óxido de etileno antes de su implantación.

Resultados

1. Tolerancia a la anestesia y cirugía

Todos los animales tuvieron una excelente tolerancia a la anestesia y cirugía. La administración de la mezcla de clorhidrato de ketamina, midazolam y sulfato de atropina fue suficiente para producir una profunda anestesia en un tiempo de 4 ± 1.7 minutos, permitiendo una segura manipulación de los animales. Sólo dos animales precisaron de una dosis intramuscular suplementaria de ketamina.

La intubación nasotraqueal atraumática, evitando el uso de miorrelajantes, fue posible en todos los animales sin dificultades. Durante la cirugía la frecuencia cardíaca de los primates se mantuvo en torno a los 140 latidos por minuto (138 ± 13); se comprobó que la temperatura corporal descendía 2.5 ± 1.2 °, a pesar de las medidas adoptadas.

Los animales se mantuvieron adecuadamente anestesiados hasta el final de la cirugía; ninguno de ellos

presentó respuestas motoras ante las maniobras quirúrgicas, desadaptación al respirador o taquicardia. Los animales precisaron de 10 ± 2.5 minutos desde el cese de la administración de óxido nítrico y halotano hasta que se consideraban preparados para la extubación. Los animales se recuperaron adecuadamente de la cirugía y comenzaron casi de modo inmediato la alimentación. Los procedimientos quirúrgicos tuvieron una duración que osciló entre 2 y 4 horas.

Durante aproximadamente las primeras 48 horas, todos los animales presentaron una evidente ataxia vestibular, debida a la destrucción laberíntica bilateral, con la aparición de un nistagmus espontáneo. Los animales generaron rápidamente mecanismos de compensación vestibular, alcanzando una situación de equilibrio aparentemente normal durante la primera semana postoperatoria.

De entre las posibles complicaciones derivadas de la cirugía, no se produjo ningún caso de muerte, meningitis, fistula de líquido cefalorraquídeo u otras complicaciones intra o extracraneales, incluyendo la parálisis facial. Tres animales desarrollaron complicaciones postoperatorias menores en relación con la herida quirúrgica (seroma e infección), resueltas en todos los casos con tratamiento conservador. Durante los 3 meses del periodo de supervivencia postoperatoria, no se produjeron cambios en el comportamiento o status clínico de los animales de los grupos B, C o D.

Discusión

1. Modelo y manejo de los animales

1.1. Selección del modelo animal

La experimentación animal continúa siendo esencial en las ciencias biomédicas. Debido a la proximidad filogenética con el humano, la experimentación con primates es clave en algunos campos, en particular en el de las Neurociencias. En este trabajo se seleccionó al *Macaca fascicularis* para llevar a cabo la experimentación. El *M. fascicularis* es también conocido en la literatura con los nombres de *M. irus*, "crab-eating monkey", "cynomolgus monkey" o mono de Java (5). Taxonómicamente, el *M. fascicularis* es un primate del suborden *Anthropoidea*, superfamilia *Cercopithecidae* (conocida como de los primates del Viejo Mundo), subfamilia *Cercopithecinae* y género *Macaca* (6). Entre los monos del género *Macaca*, el *M. fascicularis* es el grupo que más ha servido a las Neurociencias y cuenta con cuatro especies: *M. fasci-*

cularis, *M. fuscatta*, *M. cyclopis* y *M. mulatta* (o *M. rhesus*). El *M. fascicularis* ha sustituido, en gran medida, al *M. mulatta* en la experimentación, por ser más manejable y dócil, y de más fácil crianza en cautividad.

Otro de los motivos para la selección del *M. fascicularis* en nuestro trabajo, ha sido la existencia de estudios anatómicos detallados de su cerebro, presentados como atlas de guía para estereotaxia (5, 7).

1.2. Manejo de los animales

Los animales empleados en nuestro trabajo habían sido criados en cautividad en granjas homologadas y fueron sometidos a un periodo de cuarentena previo a su importación a nuestro país. Con la cuarentena se trata de evitar la entrada de primates portadores de patógenos para el hombre, en especial de aquellos portadores de algunos virus exóticos.

La inmovilización mecánica, seguida de la farmacológica, permitió que los animales fueran manejados en todo momento en condiciones de seguridad para el personal investigador, evitándose así cualquier tipo de lesión accidental (mordeduras, arañazos, etc.).

1.3. Ventajas del modelo de primate

El modelo animal elegido en el presente estudio, ha permitido el abordaje translaberíntico al tronco del encéfalo y a los NC, vía quirúrgica similar a la empleada para la extirpación de neurinomas del VIII par craneal y en la colocación de IATC en el humano (8). Este abordaje quirúrgico proporciona un óptimo ángulo de visión del receso lateral y de los NC, permitiendo el uso de las mismas referencias anatómicas quirúrgicas empleadas en el hombre, como son el plexo coroideo, la tenia, los pares craneales VIII y IX y el foramen de Luschka (9, 10).

Todos los animales toleraron satisfactoriamente la anestesia general y la cirugía, sin que desarrollaran complicaciones importantes a corto o medio plazo. Estas evidencias nos permiten afirmar que el *M. fascicularis* tiene unas características ideales para llevar a cabo estudios ulteriores sobre implantación crónica y estimulación eléctrica mediante un IATC.

2. Anestesia de los animales

La manipulación de los primates en trabajos de experimentación debe ser cuidadosa, por lo anteriormente comentado, con respecto a las zoonosis, mordeduras o arañazos. Por ello, con el fin de tener un control absoluto, los animales deben ser inmovilizados

mecánicamente o anestesiados; en la actualidad, preferentemente se tiende a alcanzar un control farmacológico más que mecánico. Los fármacos que hemos usado en este trabajo en la inducción anestésica cumplen totalmente este objetivo, ya que actúan con gran rapidez y permiten un manejo seguro del animal.

La ketamina, es un fármaco que produce al tiempo hipnosis y analgesia, no induce una depresión cardiovascular, tiene muy amplio margen terapéutico y una buena absorción por vía intramuscular (11). Es por todo ello un fármaco muy seguro y habitualmente empleado, solo o en combinación con otros, para la anestesia general por vía parenteral, o bien para una sedación previa a la anestesia general en primates. Entre los efectos secundarios de la ketamina se encuentran una salivación profusa y un incremento del tono muscular, ambos fácilmente controlables con el uso simultáneo de atropina.

La asociación a la ketamina de un fármaco como el midazolam o diazepam conlleva la producción de una relajación muscular y una profundización del grado de hipnosis cuando se usa a dosis elevadas, permitiendo el mantenimiento de una adecuada estabilidad hemodinámica y respiratoria (12, 13). La asociación de ketamina y midazolam en dosis elevadas usadas en nuestro trabajo (10 mg/kg y 1 mg/kg respectivamente) no han sido usadas previamente para la anestesia de primates en estudios experimentales. Además, esta asociación evita el uso de thiopental para la inducción anestésica.

El propofol es un fármaco que se usa habitualmente en la práctica clínica como coadyuvante durante la intubación evitando el empleo de relajantes musculares y sus posibles efectos secundarios (14). El uso de propofol administrado en bolus o en perfusión continua (15) simplifica el procedimiento anestésico y facilita la recuperación de una anestesia mantenida con agentes volátiles. Este aspecto debe ser destacado, ya que existen pocos autores que hayan usado con tal fin dicho fármaco en primates (16, 17) y es por ello un aspecto relativamente novedoso de este trabajo.

3. Procedimiento quirúrgico

Como hemos aseverado previamente, nuestro abordaje quirúrgico proporciona un ángulo óptimo de visión al receso lateral y los NC. La experiencia quirúrgica obtenida en este estudio corrobora la de autores como Brackmann (8), Terr (9, 10) y Monsell (19) en lo concerniente a las referencias anatómicas para la locali-

zación del receso lateral y los NC. Las raíces nerviosas de los pares craneales VII, VIII y IX, el plexo coroideo y la tenia constituyeron las referencias mencionadas.

El protocolo anestésico descrito en este trabajo permitió llevar a cabo, sin problemas, el procedimiento quirúrgico de desinervación auditiva bilateral e implantación de un IATC a través de un abordaje translaberíntico. A su vez, favoreció la rápida recuperación postoperatoria de los animales sin precisar una especial monitorización o atención intensiva postanestésica o postquirúrgica.

Conclusiones

1. Por sus características, el *M. fascicularis* es un modelo animal idóneo para llevar a cabo estudios de implantación y estimulación eléctrica crónica con implantes auditivos en el tronco cerebral.

2. La administración intramuscular conjunta de 10mg/kg de ketamina, 1 mg/kg de midazolam y 0.1 mg/kg de atropina ha demostrado ser una combinación segura para conseguir un estado de anestesia tal, que ha permitido la manipulación de todos los animales con total seguridad, tanto para ellos como para el personal investigador.

3. Pensamos que la administración de 1.5 mg/kg de propofol intravenoso facilita la laringoscopia y la intubación nasotraqueal de manera determinante, mostrándose como un fármaco seguro en este tipo de situaciones a las dosis empleadas.

4. La intubación traqueal y posterior uso de un respirador permitieron asegurar la vía aérea, administrar fármacos anestésicos inhalatorios, hiperventilar al animal, y suprimir su ventilación sin la necesidad de otros fármacos, evitando situaciones de riesgo intraoperatorio.

5. Las medidas coadyuvantes, tales como la cánula intravenosa, la administración de fluidos, la manta térmica y el termómetro, aumentaron los márgenes de seguridad y comodidad del animal.

Reconocimientos

Los autores agradecen la inestimable ayuda técnica en los procedimientos anestésicos y quirúrgicos prestada por Mercedes Fernández y Yolanda Azcona. Asimismo, agradecen la extraordinaria labor de supervisión y cuidado de los animales llevada a cabo por el Dr. Javier Guillén. Este trabajo forma parte de un proyecto de investigación financiado en parte por la Universidad de Navarra (PIUNA) y por Cochlear Ltd.

TRABAJOS ORIGINALES

BIBLIOGRAFÍA

1. Rand MS. Nonhuman primates as models for biomedical research. Disponible en: URL: <http://www.ahsc.arizona.edu/uac/not/es/primate97/index1.html>

2. Brown OE. Animal research. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1993; 119(7):798-9.

3. Adams SR, Muchmore E, Richardson JH. Biosafety. En: Bennet BT, Abee CR, Henrickson R (eds.). *Nonhuman primates in biomedical research. Biology and management*. San Diego: Academic Press 1995. pp. 375-420.

4. Muchmore E. An overview of biohazards associated with nonhuman primates. *J Med Primatol* 1987; 16:55-82.

5. Martin RF, Bowden DM. A stereotaxic template atlas of the Macaque brain for digital imaging and quantitative Neuroanatomy. *Neuroimage* 1996; 4:119-50.

6. Whitney RA. Taxonomy. En: Bennet BT, Abee CR, Henrickson R (eds.). *Nonhuman primates in biomedical research. Biology and management*. San Diego: Academic Press 1995. pp. 33-47.

7. Szabo J, Cowan WM. A stereotaxic atlas of the brain of the Cynomolgus Monkey (*Macaca fascicularis*). *J Comp Neurol* 1984; 222:265-300.

8. Brackman DE, Hitselberger WF, Nelson RA, Moore J, Waring MD, Portillo F, Shannon RV, Telischi FF. Auditory brainstem implant: I. Issues in surgical implantation. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1993; 108:624-33.

9. Terr LI, Fayad J, Heitselberger WE, Zakhary R. Cochlear nucleus anatomy related to central electroauditory prosthesis implantation. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1990; 102:717-21.

10. Terr LI, Sinha UK, House WF. Anatomical relationships of the cochlear nuclei and the pontobulbar body: Possible significance for neuroprosthesis placement. *Laryngoscope* 1987; 97:1009-11.

11. Reutlinger RA, Karl AA, Vinal SI, Nieser MJ. Effects of ketamine HCl-xylazine HCl combination on cardiovascular and pulmonary values of the rhesus macaque (*Macaca mulatta*). *Am J Vet Res*. 1980; 41(9):1453-7.

12. Hexeberg E, Hexeberg S, Hessevik I, Fosse RT. Midazolam in combination with fentanyl/fluanisone and nitrous oxide as anaesthesia in

rabbits-cardiovascular parameters. *Lab Anim*. 1995; 29(4):400-6.

13. du Plooy WJ, Schutte PJ, Still J, Hay L, Kahler CP. Stability of cardiodynamic and some blood parameters in the baboon following intravenous anaesthesia with ketamine and diazepam. *J S Afr Vet Assoc* 1998; 69(1):18-21.

14. Carrasco MS, Segura D, Marengo ML, Martin ML. Propofol. Un agente anestésico intravenoso nuevo. *Rev Esp Anestesiología Reanim* 1991;38(3):173-81.

15. Ver Hoeve JN, Danilov YP, Kim CB, Spear PD. VEP and PERG acuity in anesthetized young adult rhesus monkeys. *Vis Neurosci* 1999;16(4):607-17.

16. Glen JB. Animal studies of the anaesthetic activity of ICI 35868. *Br J Anaesth* 1980; 52:731-42.

17. Sainsbury AW, Eaton BD, Cooper JE. Restraint and anaesthesia of primates. *Vet Rec*. 1989;125(26-27): 640-4.

18. Monsell EM, McElveen JT, Hitselberger WE, House WF. Surgical approaches to the human cochlear nuclear complex. *Am J Otol* 1987; 8:450-5.