

01672 10



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION
FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA**

*EFEECTO DE LOS ALFA-2 ADRENERGICOS SOBRE LA
PRODUCCION DE ORINA, EN CABALLOS DIETADOS
DE AGUA Y ALIMENTO.*

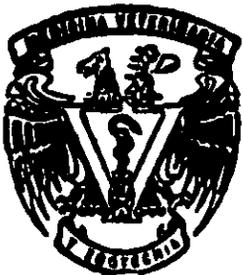
T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS**

PRESENTA:

MVZ ENRIQUE NUÑEZ HERNANDEZ

*COMITE TUTORAL: VMD Pbd EUGENE P. STEFFEY
MVZ Pbd LUIS OCAMPO CAMBEROS
MVZ MSc ALEJANDRO RODRIGUEZ M.*



MEXICO, D. F.

2001



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Eugene P. Steffey por su incondicional amistad, apoyo, ayuda y enseñanzas para mi formación académica y profesional, muchas gracias.

A los Drs. Luis Ocampo Camberos y Alejandro Rodríguez M. por su valiosa ayuda y apoyo que siempre me han brindado.

A la Dra. Ana Auró, que de forma desinteresada y profesional participó en el desarrollo del análisis estadístico de este trabajo, muchas gracias.

A la Dra. Araceli Lima Melo, por su apoyo, esfuerzo y profesionalismo en la realización de las pruebas de laboratorio.

A la Dra. Alma A. García L., por todo el apoyo, dedicación y cariño al colaborar en la realización de éste estudio. POR TODO, GRACIAS.

Al Dr., Miguel Raygoza por su amistad e invaluable paciencia y dedicación que tuvo en la elaboración de este trabajo.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT), por el apoyo económico que me otorgaron a través de una beca de estudios nacional.

A Laboratorios Fort Dodge, por el apoyo que me brindaron con el financiamiento parcial para el desarrollo de éste estudio.

ÍNDICE	PÁGINA
RESUMEN	1
1.0 INTRODUCCIÓN	2
1.1 MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS ALFA-2 ADRENOCEPTORES	3
1.2 ESTRUCTURA MOLECULAR DE LA PROTEÍNA RECEPTORA	4
1.3 CARACTERÍSTICAS DE LAS PROTEÍNAS G	5
1.4 EFECTOS SOBRE LA ENZIMA ADENILATOCICLASA	6
1.5 ACELERACIÓN DE INTERCAMBIO DE IONES Na ⁺ /H ⁺	7
1.6 CAMBIOS ELECTROFISIOLÓGICOS	7
1.7 LOCALIZACIÓN DE LOS ALFA-2 ADRENOCEPTORES	8
1.8 CONSIDERACIONES FARMACOLÓGICAS	8
2.0 HIPOTESIS	14
3. OBJETIVOS	14
4.0 MATERIAL Y MÉTODOS	14
5.0 RESULTADOS	19
6.0 DISCUSIÓN	23
7.0 LITERATURA CITADA	29
8.0 FIGURAS	36
9.0 CUADROS	49

RESUMEN

El presente estudio se realizó con la finalidad de conocer el efecto del uso clínico de los Alfa-2 adrenérgicos, en la producción de orina en caballos previamente deshidratados. Se utilizaron 6 yeguas adultas, clínicamente sanas, de raza Appendix, en las que durante 24 hrs., previas a los tratamientos se les restringió el consumo de agua y alimento. Cada yegua se sometió a 4 diferentes tratamientos: xilacina 0.5 mg/kg, xilacina 1.0 mg/kg, detomidina 0.03 mg/kg y agua deionizada (control). Se determinaron los siguientes parámetros: volumen total de orina, volumen en ml/kg/hora, densidad de la orina, determinación de sodio y potasio en orina y sangre, urianálisis, hematocrito y proteínas plasmáticas totales. Los resultados muestran, un incremento pasajero en el volumen total de orina con los tres tratamientos en donde se usaron los alfa-2 agonistas ($p < 0.05$), con xilacina 0.5 mg/kg fue de $832 \text{ ml} \pm 275$; con xilacina 1.0 mg/kg fue de $1580 \text{ ml} \pm 538$ y con detomidina se observó la cantidad de $4845 \text{ ml} \pm 272$, mientras que con el tratamiento de agua deionizada (control) fue de $312 \text{ ml} \pm 101$. En cuanto a la producción de orina en ml/kg/hora se observó un aumento significativo ($p < 0.05$) de los valores sobre todo con el uso de xilacina 1.0 mg/kg, que fue de 2.332 ± 0.892 , mientras su valor basal fue de $0.449 \text{ ml} \pm 0.074$ y con la detomidina fue de $8.276 \text{ ml} \pm 0.917$, siendo su valor basal de 0.215 ± 0.029 . Aunado a estos cambios, se observó una disminución significativa ($p < 0.05$) en la densidad urinaria en la aplicación de los 3 tratamientos, en donde el mayor grado de dilución se obtuvo con el uso de detomidina, el cual fue de 1.005 ± 0.001 y con la xilacina de 1.0 mg/kg fue de 1.016 ± 0.005 . En cuanto a la concentración de electrolitos en la orina se encontraron diferencias significativas ($p < 0.05$) tanto en el sodio como en el potasio. El sodio se vio modificado con el uso de la detomidina obteniendo valores de 111 ± 29 , siendo el valor basal de 212 ± 30 . El potasio disminuyó en los tres tratamientos, con xilacina de 0.5 mg/kg fue de 90 ± 28 siendo el valor basal de 170 ± 22 ; con xilacina de 1.0 mg/kg fue de 59 ± 29 y su valor basal de 129 ± 23 y con detomidina, el resultado fue de 28 ± 20 comparado con el valor basal de 171 ± 25 . No se encontraron cambios significativos en la determinación de los electrolitos séricos, hematocrito, proteínas plasmáticas totales y urianálisis. Los resultados de este trabajo demuestran que el uso de los alfa-2 agonistas en equinos que presentan diferente grado de deshidratación, no llega a comprometer la vida de éstos, aunque su aplicación en estas circunstancias sí tiene un efecto detrimental en la condición del caballo.

1. INTRODUCCIÓN

En más de 20 millones de anestésias generales realizadas en pacientes humanos al año, se incluye de manera común el uso de los agonistas de receptores alfa 2 adrenérgicos, lo que representa una diferencia significativa al estimado de 7 millones de pacientes que los veterinarios reciben al año, en donde también se utilizan muchos de los agonistas alfa 2-adrenérgicos como sedantes-analgésicos para contención química de pie, o en conjunto, con un agente anestésico para disminuir los requerimientos de éste (1,2)

Los adrenoceptores o receptores adrenérgicos, están encargados de mediar las acciones fisiológicas de las catecolaminas: Epinefrina y norepinefrina, incluso son blanco también de diferentes agentes terapéuticos (3, 4). Éstos se pueden clasificar de forma amplia como: α 1, α 2 (5), y β adrenoceptores (3). Cada uno de ellos a su vez, contiene tres ó más subtipos. Últimamente muchos de estos han sido identificados, a través de técnicas farmacológicas y bioquímicas (6).

Fue Ahlquist en 1948 (citado por Scheinin, M. y Macdonald E. (7)), la primera persona en clasificar ésta clase de receptores, él propuso una división de éstos en alfa y beta, basado en los efectos que las catecolaminas manifestaban en diferentes tejidos (7).

La clasificación de Ahlquist fue corroborada y redefinida por otros colaboradores, y así, el siguiente avance sustancial en éste campo fue hecho con base en el hallazgo de la existencia de una subclase que regulaba la liberación de neurotransmisores; a partir de este punto, se dedujo que los receptores estaban localizados presinápticamente (1).

De acuerdo con su localización anatómica y funciones fisiológicas, se derivó una subdivisión de los alfa-adrenoceptores basada en su localización sináptica en alfa-1 post-sináptica, que media la vasoconstricción y otros efectos

simpaticomiméticos, mientras que los alfa-2 estaban a nivel pre-sináptico, en un mecanismo autoreceptor inhibitorio, lo cual, responde a la presencia de norepinefrina en el espacio sináptico para inhibir la liberación de neurotransmisores. Sin embargo, estudios subsecuentes revelaron la existencia de alfa-2 adrenoceptores en muchos tejidos (7).

Una clasificación basada estrictamente en la localización anatómica, pasó a ser insostenible a la luz del hallazgo de los receptores alfa-2 adrenérgicos post-sinápticamente y extra-sinápticamente, ya que no estaban enlazados con la liberación de neurotransmisores (1)

Posteriormente, se determinaron las tres diferentes formas de clasificar a los alfa-2 adrenoceptores: a) Farmacológica, b) Autoradiográfica y c) Biológica Molecular (1)

Farmacológicamente se han determinado cuatro tipos , llamados 2A, 2B, 2C y 2D; y además tres subtipos, genéticos ó moleculares que son 2A/D, 2B y 2C. Sin embargo, poco se conoce sobre la función específica mediada, por estos subtipos (8,9).

1.1 MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS AGONISTAS ALFA-2 ADRENÉRGICOS:

Los receptores de la superficie celular, utilizan una gran variedad de mecanismos de señalización para transmitir el mensaje llevado por el agonista hacia las respuestas celulares, que, en los sistemas neuronales la mayoría cambia frecuentemente la carga eléctrica de la transmembrana y por lo tanto, así obtener la excitabilidad neuronal. En conjunto estos mecanismos son referidos como señalización de transmembrana ó transducción de señal (1). El sistema de transducción de señal es modular, y es dependiente del AMP cíclico, en donde intervienen tres proteínas distintas: un receptor, un transductor y un efector. Para las respuestas de los alfa-2 adrenérgicos, el sistema de señalización de

transmembrana involucra el acoplamiento de los tres componentes: el receptor es una proteína-transmembrana que reconoce y se une a una hormona específica, el transductor es una proteína G, a la que se dá este nombre por su elevada afinidad por los nucleótidos de guanina. La interacción del complejo hormona-receptor con el transductor, estimula una reacción de intercambio, en la que, el GDP unido a la proteína G es sustituido por GTP. Este intercambio activa la proteína G, que interactúa con el efector que es, la enzima adenilato ciclasa (10,11).
Figura 1 y 2

1.2 ESTRUCTURA MOLECULAR DE LA PROTEÍNA RECEPTORA.

El adrenoceptor alfa-2 es un miembro de la familia de las proteínas G acopladas, pertenecientes a los receptores de membrana. Estas proteínas son similares en tamaño, y varían en su rango, de 415 a 480 aminoácidos en longitud. Cada proteína contiene 7 dominios de aminoácidos predominantemente hidrofóbicos, los que están separados por segmentos de aminoácidos hidrofílicos (1). Figura 3 y 4.

Las proteínas se entrelazan externa e internamente (a la célula), a través de la membrana, con las regiones hidrofóbicas; son aproximadamente 24 residuos de aminoácidos en longitud los que se sitúan en la membrana, formando hélices alfa que son embebidas por ésta (1, 10). Los segmentos hidrofílicos forman asas que se proyectan cada una hacia el interior o exterior de la célula. De las más de 20 proteínas que han sido clonadas de ésta familia de receptores, existe marcada homologación en los segmentos ligados a la membrana, con entre 20 y 50 % de aminoácidos identificados en esas regiones (1). Figura 3.

La digestión proteolítica de dominio intra o extracelular, no altera la unión de las ligaduras de esos receptores, lo cual sugiere que los sitios unión-ligadura están asociados con los segmentos de transmembrana. Los estudios de función-estructura indican que residuos de ácido aspártico cargados negativamente dentro del tercio de segmentos transmembrana, son cruciales para la unión agonista, porque sus canales atraen las ligaduras cargadas positivamente hacia el centro del receptor. Así, aparece que los pliegues de transmembrana hacen una cavidad en la cual se unen las ligaduras (1).

1.3 CARACTERISITICAS DE LAS PROTEÍNAS G.

La capacidad que los alfa-2 adrenoceptores tienen para estimular rápidamente el sistema efector, es realizado por una familia de proteínas unidas al nucleótido guanina o a la membrana. Existen diferentes formas de cada proteína lo cual hace posible la existencia de una amplia variedad de proteínas G (10). Las proteínas G son heterotriméricas, con subunidades designadas como alfa (α), beta (β) y gamma (γ), (en orden de decremento de masa) (1,12). Existen diferencias en la subunidad alfa (α), que proveen heterogeneidad a las más de 10 proteínas G, y sirven para clasificar a éstas, hacia clases superiores, (ej. Gi, Gs, Go, etc). Las subunidades β y γ se encuentran en íntima asociación entre sí, y son difíciles de separar. La subunidad α , tiene un peso molecular que varía entre 39 y 46 kDa (kilodalton), la subunidad β de 37 kDa y la subunidad γ de 8 kDa (1,10). Todas las subunidades alfa, tienen una afinidad única por el sitio de unión para los nucleótidos guanina, y poseen una actividad enzimática intrínseca guanosa trifosfatasa, (GTPasa), y son sustratos para la ribosilación del adenosin difosfato (ADP) llevado a cabo por varias toxinas incluidas *Bordetella pertussis*, *Vibrio cholerae* y *Clostridium botulinum* (1, 10, 12). Figura 1, 2, y 5

La proteína Gi (inhibitoria), sufre una inhibición mediada por el receptor de la adenilato ciclase, y ésta es una de las proteínas G unidas a los alfa-2 adrenoceptores. La proteína Go es una proteína G altamente predominante en el

cerebro de los mamíferos, siendo esto del 1% de la proteína de membrana, y también es acoplada a los alfa-2 adrenoceptores. Aunque Go es un sustrato para la ribosilación del ADP, por la toxina *pertussis*, no juega un papel obvio en la regulación de la adenilato ciclasa; ésto implica un amplia función para la transducción de señal mediada por proteínas G en el cerebro. El papel funcional jugado por las proteínas G en la unión de receptores a efectores se describe en la figura de unión agonista receptor ⁽¹⁾ Figura 5.

Existen por lo menos 5 mecanismos efectores que están directamente regulados por la activación de los alfa-2 adrenoceptores. Esta diversidad no necesariamente indica que haya muchos alfa-2 isoreceptores, ya que es probable que algún receptor pueda acoplarse con más de un mecanismo efector ⁽¹⁾.

1.4 EFECTOS SOBRE LA ENZIMA ADENILATO-CICLASA

Un rasgo común de todos los receptores alfa-2 adrenérgicos es la habilidad que tienen cuando son activados para inhibir a la enzima adenilato-ciclasa. La disminución trae como resultado la acumulación de adenosin monofosfato cíclico (cAMP), lo que atenuará el estímulo sobre la enzima proteína-kinasa cAMP-dependiente y, por lo tanto la fosforilación de las proteínas regulatorias que son blanco de estos agonistas. El cambio en el estado de fosforilación de esas proteínas reguladoras puede alterar la respuesta biológica de la célula. Sin embargo, en muchos casos una disminución en la producción del cAMP no es suficiente para mediar los efectos de los alfa-2 adrenoceptores, por ejemplo, la capacidad de la norepinefrina para suprimir la conductibilidad del calcio dependiente del voltaje, en la raíz dorsal de las células ganglionares, no es suprimida por mantener artificialmente elevados niveles de cAMP. También la secreción de plaquetas es mediada por los alfa-2 adrenoceptores, y la inhibición de la liberación de insulina no resulta del acompañante disminución en los niveles de cAMP. Aunque los mecanismos de señales adicionales o alternativos han sido implicados, es probable que la inhibición de la adenil ciclasa juegue un papel

permisivo importante en la señalización de transmembrana, a través de los adrenoceptores alfa-2, al eliminar el antagonismo funcional resultado de eventos mediados por el cAMP ⁽¹⁾. Figura 1 y 2.

1.5 ACELERACION DE INTERCAMBIO DE IONES SODIO/HIDROGENO.

En cultivos celulares, la activación de los alfa-2 adrenoceptores resulta en la alcalinización del interior de esas células cultivadas, por aceleración del intercambio de iones sodio e hidrogeno. Esto puede estimular la fosfolipasa A2 para iniciar la cascada del ácido araquidónico y conducir a la elaboración de autacoides como el tromboxano A2. Así, este mecanismo antiportador parece ser modulado por los alfa-2 adrenoceptores solamente en las plaquetas bajo condiciones fisiológicas ⁽¹⁾. Figura 6.

1.6 CAMBIOS ELECTROFISIOLÓGICOS: Activación de los canales de potasio e inhibición de los canales de calcio.

La apertura directa de los canales de potasio, hiperpolariza las membranas y provee un medio efectivo de suprimir el disparo neuronal y/o la secreción hormonal. Una proteína G está involucrada en la modulación receptora de la apertura de los canales de potasio, y se piensa que la subunidad alfa de ésta proteína, sea única ⁽¹⁾.

La inhibición mediada por los alfa-2 adrenoceptores de los canales de calcio, puede jugar un papel importante en la supresión de la entrada de calcio a las terminales nerviosas y bloquear así, la fusión de las vesículas que contienen transmisores con la membrana sináptica. Este canal de calcio está pareado con el receptor alfa-2 a través de una proteína G, y las especies particulares parecen ser semejantes a la Go. La inhibición de la toma de calcio ha sido también relacionada a la acción antinociceptiva de la clonidina en ratas ⁽¹⁾. Figura 4 y 6.

1.7 LOCALIZACIÓN DE LOS ALFA-2 ADRENOCEPTORES

Los receptores Alfa 1 adrenérgicos se localizan a nivel postsináptico, y su activación induce diferentes efectos como: Vasoconstricción ⁽¹³⁾, glucogenolisis hepática ^(13,14), y además, deprime la lipólisis a este nivel ⁽¹⁵⁾. Los receptores alfa 2 adrenérgicos están localizados a nivel pre y postsináptico ^(3,16-19) Figura 7. Estos adrenoceptores están involucrados en gran cantidad de funciones en el Sistema Nervioso Central. La estimulación de los receptores alfa2-adrenérgicos presinápticos centrales, inhiben la liberación de norepinefrina, deprimiendo la actividad cortical neuronal ^(5,18,19), además de causar regulación cardiovascular, respuestas simpáticas, modulación y liberación de hormonas en la pituitaria. En la periferia intervienen en la liberación de neurotransmisores, agregación plaquetaria, contracción de músculo liso, y alteraciones en la función metabólica del riñón y función endocrina del páncreas ^(3,16,17) Cuadro 1.

1.8 CONSIDERACIONES FARMACOLÓGICAS

La Xilacina, Detomidina, Medetomidina y Romifidina son los fármacos representantes de los alfa-2 adrenérgicos más utilizados en Medicina Veterinaria, y en especial en los equinos, ya que poseen un potente efecto sedante, de relajación muscular y de analgesia variable de acuerdo a la profundidad de sedación ^(20,21,22,23); además, son capaces de potencializar los efectos de otros agentes sedantes-analgésicos ^(2,24). Cuadro 2. Los efectos sedantes de estos fármacos varían considerablemente entre las diferentes especies ^(2, 25).

En medicina humana, hoy en día se está usando de manera muy efectiva la sedación clínica con la Dexmedetomidina, la cual probablemente, podrá usarse en un tiempo no muy lejano en medicina veterinaria (26).

Los principales efectos de los alfa 2 adrenoceptores (dosis-dependiente) son similares, ya que producen sedación, analgesia, relajación muscular (ataxia), con marcada relajación de los ollares, músculos faríngeos y laríngeos predisponiendo a una probable obstrucción y causando ruido de las vías respiratorias superiores, reducción de la frecuencia cardíaca y alteración del ritmo cardíaco por un incremento en el tono vagal y una disminución de las respuestas simpáticas a nivel central, hipertensión inicial seguida por una prolongada hipotensión, disminución en el rendimiento cardíaco, así como depresión respiratoria, y por lo tanto, disminución de la tensión arterial de oxígeno (PaO_2) e incremento de la presión arterial del dióxido de carbono ($PaCO_2$), depresión del reflejo tusígeno, inhibición de la función motora y secretora del tracto gastrointestinal, disminución del movimiento total de las aminas biogénicas (epinefrina y norepinefrina) y midriasis por inhibición central del tono parasimpático al iris y/o una estimulación simpática directa de alfa-2 adrenoceptores localizados en el iris y sistema nervioso central (2, 22, 24,27-31). El Cuadro 1 resume las principales respuestas fisiológicas mediadas por los α -2 adrenoceptores. Además, la detomidina tiene la capacidad de disminuir significativamente el hematocrito, aún utilizando diferentes dosis (28).

Por ser más específica como agonista alfa-2 adrenoceptor que la xilacina, la detomidina produce estos efectos de forma más pronunciada y de mayor duración, y por lo tanto es considerada como un potente sedante en el equino (21,28,29,31). Sin embargo, estos efectos que no son de largo término, son bien tolerados en caballos con una función cardiovascular normal (2,28).

A diferencia de la detomidina, la medetomidina es un agonista adrenoceptor con muy alta selectividad por los receptores alfa 1 y alfa 2, y además, tiene mayor

potencia analgésica y sedativa comparada con la xilacina, clonidina y detomidina (22,27,30).

Clasificando en orden de mayor a menor intensidad los efectos sistémicos que se observan con el uso de los alfa-2 adrenérgicos, se encuentra la medetomidina en primer lugar, y le siguen la detomidina, la clonidina, UK-14,304 y la xilacina (22).

Los signos de sedación después de aplicar xilacina por vía endovenosa, a dosis de 1 mg/kg, aparecen en aproximadamente dos minutos, ocurriendo su máximo efecto en 5 a 8 minutos. Si la dosis es pequeña, (0.5 mg/kg/Kg), también se induce la sedación del caballo, pero el tiempo de recuperación es más corto. Ésta dosis es seleccionada en algunos casos como medicación preanestésica (20).

Se han realizado diferentes estudios sobre los efectos que posee la xilacina en diferentes parámetros fisiológicos como son: Frecuencia del pulso, frecuencia cardiaca, ritmo, rendimiento cardiaco, presión arterial, frecuencia respiratoria, tipo de respiración, volumen tidal respiratorio, gases sanguíneos, temperatura rectal y algunas variables bioquímicas en la sangre (20). También se han hecho algunos estudios sobre el efecto que tienen ambos fármacos (xilacina y detomidina), sobre el incremento en el volumen de orina (2,20,21,30,32), ésto se ha fundamentado por determinados cambios metabólicos pasajeros asociados a la administración de xilacina, como son: Hiperglicemia, glucosuria (en bovinos), poliuria e hipoinsulinemia (3,5,17,20,21,30,32-39).

Este incremento en la producción de orina se ha reportado en diferentes especies como: Bovinos (5), gatos (32,38), equinos (17,20,21,30,32-34,38,), ovinos (40, 41), y caninos (36,38). Con la administración de una dosis alta de xilacina (1.1 mg/Kg) en *ponies* y en caballos (clínicamente sanos), se ha observado un incremento considerable de orina sobre las dos primeras horas postaplicación, en donde el máximo flujo ocurre entre 30 y 60 minutos después de administrarse (2,30,32). Éste efecto cursa con un aumento significativo de la glucosa plasmática que va hasta 900 mg/dl en caballos

que han sufrido de resección intestinal (17) en 15 a 150 minutos, alcanzando el pico máximo a los 30 min (20). La gravedad específica, y la osmolalidad se ven disminuidas durante su efecto. Existe un incremento significativo en la excreción de potasio y cloro en *ponies*, aunque la osmolaridad del suero y las concentraciones del sodio, cloro y potasio, a este nivel permanecen sin cambios (32,38).

En bovinos y equinos, el mayor incremento en la producción de orina se presenta durante la primera hora y el efecto total se prolonga hasta las tres horas; se produce mayor cantidad de orina después de utilizar las dosis más elevadas de xilacina, con respecto a la dosis más baja. En los bovinos, la xilacina tiene la capacidad de deprimir la insulina plasmática y estimular la glucosa hepática (37).

El efecto de la rápida disminución en la concentración de insulina sérica en los equinos, se puede atribuir a la inhibición en la liberación de ésta. La insulina se ve significativamente reducida, alcanzando su valor más bajo a los 15 minutos de la administración de la xilacina (17,33).

Si se utiliza en cualquier especie un agente bloqueador específico de los alfa dos adrenérgicos, como la tolazolina, yohimbina, atipamezole e idazoxan, se antagoniza el efecto de ellos (42). En los ovinos, la estimulación alfa adrenérgica es directa, e incrementa la concentración del glucagon, lo cual representa una respuesta más importante que la supresión de la insulina. En perros y gatos, el principal efecto se manifiesta vía depresión de los niveles basales de insulina. Así, el mecanismo responsable de ésta serie de respuestas, parece tener cierta especificidad de especie (37). En gatos, la administración de xilacina, se asocia con una prolongada pérdida de la capacidad de termoregulación (lo cual es dosis dependiente), y la temperatura corporal se mueve en dirección de la temperatura ambiental, lo que produce la mayor de las veces hipotermia (37).

En potros de hasta 28 días de edad, se ha observado que el uso de xilacina no produce cambios significativos en los niveles de su glucosa sanguínea o en las concentraciones de insulina, hasta 120 minutos después de administrada ésta, la dosis utilizada fue de 1.1 mg/kg. La causa exacta de esta diferencia se desconoce, aunque se sospecha que podría estar relacionada con el grado de inmadurez que tienen los receptores a esta edad (37).

En gatos, éste efecto es diferente, ya que el mayor volumen de orina se obtiene en la segunda hora de administrado el fármaco, y el incremento en la producción de orina se extiende hasta cuatro horas (32).

El efecto hiperglicémico inicial de la xilacina, puede relacionarse a un incremento en la producción de glucosa en el hígado, ya que estimula directamente los receptores alfa 1 de éste (20,33); y a la vez, se conoce que existe una activación directa de los receptores alfa 2 adrenérgicos presentes en la membrana de las células beta del páncreas, lo cual inhibe la liberación de la insulina (17,20). El mecanismo de acción en las células beta del páncreas puede involucrar la modulación del transporte de calcio, y/o del monofosfato cíclico de adenosina (cAMP) (33,34).

Se han hecho algunos estudios acerca del efecto que tienen estos fármacos sobre la producción de orina a diferentes dosis (20,21,32); pero hasta ahora no se ha realizado ningún estudio que permita conocer lo que sucede en caballos deshidratados, que se mantienen sin terapia de líquidos, sea cual fuere la causa de ésta; existen datos sobre la producción de orina en caballos deshidratados clínicamente sanos, sin utilizar medicación alguna (43), y mencionan un volumen normal promedio por día de 15.6 L, con una gravedad específica de 1.028, y una osmolaridad de 1,040 mOsm/kg; pero después de un período de dieta de agua y alimento de 24, 48 y 72 horas, a una temperatura ambiental alta, 33.2°C, con una humedad relativa del 20 %, se obtuvo una producción de orina en el primer día de 6.3 L, 3.2 L el segundo día y 3.0 L el tercer día. Todos los caballos manifestaron

una deshidratación clínica moderada, y una pérdida de peso promedio del 10.7 % después de 72 horas de transcurrido el estudio.

Existe una pregunta que algunos autores como Thurmon, J.C. *et al.*, 1984 ⁽²⁰⁾, Trim, C.M. y Hanson, R.R., 1986 ⁽³²⁾, se han hecho a lo largo de diferentes estudios sobre los efectos que los alfa 2 adrenérgicos presentan en los equinos: ¿Qué sucedé con el uso o el abuso de estos fármacos, en caballos fisiológicamente comprometidos? ¿Qué pasa cuando se administra xilacina a un caballo deshidratado en ausencia de una terapia adecuada de líquidos? ¿Se agrava la condición preexistente del déficit de estos? ó bien si, ¿los alfa 2 adrenérgicos, acompañados de una buena terapia de líquidos y electrolitos ayudan a prevenir la oliguria presente en algunas circunstancias clínicas?. En este sentido, en los resultados del trabajo de Thurmon, J.C. *et al.* 1984 ⁽²⁰⁾, se evidencia que grandes dosis de xilacina pueden inducir una tendencia por incrementar el ion sodio y la tolerancia osmolar.

Dado que, los alfa-2 adrenérgicos se utilizan como excelentes sedantes y analgésicos en equinos que sufren de diferentes patologías como síndrome abdominal agudo ⁽¹⁷⁾, se deduce la importancia clínica de este estudio, que se plantea, en relación al uso común de los alfa-2 adrenérgicos en caballos que presentan diferentes grados de dolor y deshidratación.

A la fecha, no existe ningún estudio reportado, que dé a conocer los resultados sobre estos cuestionamientos; de ahí el fundamento esencial del presente estudio, además de que, si estos caballos padecen de dolor y están deshidratados, y se decide administrar dosis clínicas de alfa-2 adrenérgicos, ¿qué consecuencias fisiológicas acarrea el aplicar estos fármacos sobre su volumen intravascular y equilibrio electrolítico?

2. HIPOTESIS:

Los alfa-2 adrenérgicos aumentan la producción de orina de manera directamente proporcional al tratamiento administrado, por lo que, el efecto de deshidratación se puede ver incrementado en detrimento del funcionamiento orgánico del caballo.

3. OBJETIVOS:

- Determinar los cambios cuantitativos en la producción de orina como resultado de la administración de los alfa-2 adrenérgicos en equinos previamente dietados de agua y alimento durante 24 horas.
- Determinar los cambios cualitativos de la orina que preceden al uso de los alfa-2 adrenérgicos en equinos previamente dietados de agua y alimento durante 24 horas.
- Determinar los cambios en algunos parámetros sanguíneos relacionados con la dosis clínica utilizada de los alfa-2 adrenérgicos.

4. MATERIAL Y METODOS:

Se utilizaron seis yeguas adultas, clínicamente sanas, de raza Appendix, con un rango de edad de 5 a 22 años, y con un peso promedio de 475.833 ± 61.352 kgs. Cada una fue sometida a 4 diferentes tratamientos: En los dos primeros se utilizó Xilacina al 10 % en dos diferentes dosis: 0.5 mg/kg/Kg y 1.0 mg/kg/Kg; en el tercero se usó Detomidina a una dosis de 0.03 mg/kg/Kg, y en el último (considerado como control), se usó una dosis de 5 ml de agua deionizada (deionizada). Estas dosis se consideraron en base al uso común en la práctica

2. HIPOTESIS:

Los alfa-2 adrenérgicos aumentan la producción de orina de manera directamente proporcional al tratamiento administrado, por lo que, el efecto de deshidratación se puede ver incrementado en detrimento del funcionamiento orgánico del caballo.

3. OBJETIVOS:

- Determinar los cambios cuantitativos en la producción de orina como resultado de la administración de los alfa-2 adrenérgicos en equinos previamente dietados de agua y alimento durante 24 horas.
- Determinar los cambios cualitativos de la orina que preceden al uso de los alfa-2 adrenérgicos en equinos previamente dietados de agua y alimento durante 24 horas.
- Determinar los cambios en algunos parámetros sanguíneos relacionados con la dosis clínica utilizada de los alfa-2 adrenérgicos.

4. MATERIAL Y METODOS:

Se utilizaron seis yeguas adultas, clínicamente sanas, de raza Appendix, con un rango de edad de 5 a 22 años, y con un peso promedio de 475.833 ± 61.352 kgs. Cada una fue sometida a 4 diferentes tratamientos: En los dos primeros se utilizó Xilacina al 10 % en dos diferentes dosis: 0.5 mg/kg/Kg y 1.0 mg/kg/Kg; en el tercero se usó Detomidina a una dosis de 0.03 mg/kg/Kg, y en el último (considerado como control), se usó una dosis de 5 ml de agua deionizada (deionizada). Estas dosis se consideraron en base al uso común en la práctica

2. HIPOTESIS:

Los alfa-2 adrenérgicos aumentan la producción de orina de manera directamente proporcional al tratamiento administrado, por lo que, el efecto de deshidratación se puede ver incrementado en detrimento del funcionamiento orgánico del caballo.

3. OBJETIVOS:

- Determinar los cambios cuantitativos en la producción de orina como resultado de la administración de los alfa-2 adrenérgicos en equinos previamente dietados de agua y alimento durante 24 horas.
- Determinar los cambios cualitativos de la orina que preceden al uso de los alfa-2 adrenérgicos en equinos previamente dietados de agua y alimento durante 24 horas.
- Determinar los cambios en algunos parámetros sanguíneos relacionados con la dosis clínica utilizada de los alfa-2 adrenérgicos.

4. MATERIAL Y METODOS:

Se utilizaron seis yeguas adultas, clínicamente sanas, de raza Appendix, con un rango de edad de 5 a 22 años, y con un peso promedio de 475.833 ± 61.352 kgs. Cada una fue sometida a 4 diferentes tratamientos: En los dos primeros se utilizó Xilacina al 10 % en dos diferentes dosis: 0.5 mg/kg/Kg y 1.0 mg/kg/Kg; en el tercero se usó Detomidina a una dosis de 0.03 mg/kg/Kg, y en el último (considerado como control), se usó una dosis de 5 ml de agua deionizada (deionizada). Estas dosis se consideraron en base al uso común en la práctica

clínica, y a que son dosis utilizadas por diversos autores en estudios semejantes previamente realizados. Este trabajo se desarrolló en las instalaciones del Agrupamiento a Caballo de la Secretaría de Seguridad Pública, en la Delegación de Iztapalapa de la Ciudad de México, D.F.

Este trabajo comprende un total de 24 estudios, existiendo entre cada uno, un intervalo de siete días por yegua. Cada estudio se practicó a la misma hora del día, realizando dos por día de acuerdo al rol de estudio previamente aleatorizado. La temperatura promedio durante estos días fue de 18°C con una humedad relativa del 52%.*

Las yeguas fueron separadas del resto del grupo 24 horas antes de cada estudio previas a la aplicación de los fármacos, en grupos de dos por día de acuerdo a su rol, para confinarlas en caballeriza individual con el objetivo de restringirlas de agua y alimento, y a su vez, practicarles un examen físico general, y coleccionar una muestra de sangre para realizar un hemograma completo, y así poder conocer el estado de salud antes de cada tratamiento. Transcurrido éste tiempo se pasó a cada una, según el caso, a una manga de manejo, para iniciar el estudio.

Cada estudio se inició colocando un vendaje elástico en la cola de cada yegua, con la finalidad de disminuir los riesgos de contaminación, y para facilitar el manejo de la sonda. Se continuó con el lavado de la región perineal y vulvar con algodón humedecido en jabón líquido (Dermocleen-cbd, Derivados de Gasa, S.A. de C.V.) y agua. En forma aséptica, utilizando guantes de cirujano estériles y lubricante estéril (K-Y jalea lubricante, Johnson&Johnson Medical México, S.A. de C.V.), se colocó un catéter urinario de Foley, con globo de 30 ml, pasándolo directamente a la vejiga a través de la uretra; una vez colocado éste, se llenó con 30 ml de Solución salina al 0.9%, para evitar la caída ó expulsión de éste, y sobre todo para minimizar la posibilidad de que flotara sobre la orina. El material utilizado fue siempre nuevo y estéril.

* Fuente: Centro de Ciencias de la Atmósfera. UNAM.

El siguiente paso fue vaciar completamente la vejiga utilizando la técnica de succión y desplazamiento de aire, y conectado el catéter a una bolsa colectora de orina (Bedside Drainage bag-Kendall Curity® de 2 L). Siempre se utilizó una bolsa nueva y estéril por cada estudio. A partir de éste momento se cuantificó la producción de orina durante los primeros 120 min., y finalizado éste, se procedió a aplicar el fármaco; a éste tiempo se le denominó tiempo 0.

Durante el transcurso de las dos primeras horas del estudio, se procedió a colocar un catéter endovenoso del No.14, de 3 pulgadas de longitud en la vena yugular izquierda, previamente rasurada y preparada asépticamente, pasando a través de él y de forma previa, 5 ml de agua deionizada. El catéter fue suturado a la piel, con material de sutura no absorbible (Nylon del No. 0), y conectado a una válvula de tres vías. A través de ésta, se colectaron las muestras de sangre y se administraron los fármacos, pasando siempre por el catéter, agua deionizada para evitar que se obstruyera.

Al azar, a cada yegua se le asignó un número de identificación, que en orden progresivo fue del 1 al 6, y cada tratamiento fue ordenado y clasificado de la siguiente forma:

Tratamiento A: Xilacina 0.5 mg/kg/kg.

Tratamiento B: Xilacina 1.0 mg/kg/kg.

Tratamiento C: Detomidina 0.03 mg/kg/kg.

Tratamiento D: Agua deionizada, 5 ml. (Control)

Todas las dosis calculadas, fueron diluidas en agua deionizada en cantidad cuanto baste para completar 5 ml., aplicándose en forma lenta (en 30 segundos aproximadamente), por vía IV.

El orden de administración de cada tratamiento por semana, por yegua, se realizó al azar quedando como se muestra en el Cuadro 3.

Cada estudio tuvo una duración de cuatro horas; en las dos primeras no se utilizó ningún tipo de tratamiento y al finalizar éste, se vació perfectamente la vejiga cuantificándose el volumen total de orina producido por cada yegua, tomando muestras de orina y de sangre; a éste tiempo se le denominó tiempo 0, pasado éste, se le administró el tratamiento respectivo.

La orina fue obtenida por gravedad hacia un colector perfectamente cerrado, y fue medido directamente con una probeta calibrada (1 litro). El vaciamiento de la vejiga urinaria siempre fue corroborado por succión e inyección de aire. A partir de éste punto, se obtuvieron las muestras de orina y sangre en cada uno de los siguientes tiempos: 15, 30, 60, y 120 minutos post-tratamiento. De todas las muestras de sangre obtenidas, se realizaron las siguientes determinaciones: Microhematocrito, Total de proteínas plasmáticas, Sodio (Na) y Potasio (K); y de las muestras de orina se realizaron determinaciones cuantitativas y cualitativas: urianálisis, pH, gravedad específica, glucosa, proteínas, Sodio (Na) y Potasio (K). Las muestras fueron tomadas directamente de las bolsas colectoras poniendo especial cuidado en mezclar perfectamente el volumen total de orina colectada en cada uno de los tiempos. Todas las muestras fueron inmediatamente puestas en refrigeración, para ser procesadas en el laboratorio de Patología Clínica de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Nacional Autónoma de México. Al tomar la muestra de sangre se utilizó una jeringa de 20 ml, de la cual se vació su contenido en un vacutainer con anticoagulante (EDTA) y tubos de microhematocrito. Las muestras tomadas antes de cada estudio fueron directamente tomadas en tubos vacutainer.

De las muestras de orina, se realizó de manera inmediata, el urianálisis a través del uso de tiras reactivas Multistix® (Bayer) a los 15, 30, 60, y 120 minutos, y en algunos casos a los 180 minutos del estudio. Se cuantificó el volumen total de orina colocando el contenido completo de la bolsa, en los tiempos mencionados con anterioridad, en un cilindro volumétrico. Se cuantificó una muestra de orina en cada lectura para su análisis en el laboratorio, conservándolas en hielo para su transporte al final del estudio. Las muestras de orina fueron examinadas cualitativa y cuantitativamente, por el volumen total de orina, y la otra prueba por determinación de glucosa, proteínas, densidad de la orina, pH, Na y K.

Para el hemograma, se tomaron las muestras de sangre, una antes de cada estudio en su caballeriza, así como para hematocrito, proteínas plasmáticas totales, Na y K, antes de la administración de fármacos, y en los siguientes tiempos: 15, 30, 60 y 120 minutos. Cuadro 4.

También se realizó una estimación del comportamiento de cada caballo que recibió el tratamiento de acuerdo a su actitud durante el tiempo de tranquilización, (por la posición de su cabeza y el grado de alerta que tuvo al estímulo del medio ambiente).

El intervalo entre cada estudio fue de 7 días, con la finalidad de lograr una completa recuperación de cada yegua.

5. RESULTADOS.

Los parámetros determinados en el desarrollo del presente trabajo son: De orina: Volumen total y cantidad en mililitros por kilogramo por hora, densidad, determinación de electrolitos Sodio y Potasio y urianálisis (glucosa, proteínas, pH, y sangre). De sangre: Hematocrito, total de proteínas plasmáticas, electrolitos séricos, Sodio y Potasio. Cuadros 5 (a y b), y 6 (a y b).

Los resultados se presentan en valores promedio $y \pm$ el error estándar.

El análisis estadístico de los resultados se realizó a través de un análisis de varianza de doble entrada con múltiples observaciones por celda, donde las variables son dos: Tratamiento (con 4 niveles), y tiempo (con 5 niveles).

Los resultados indican que el hematocrito varia significativamente ($p < 0.05$) por efecto de la interacción entre tiempo y tratamiento (T4/H0).

Como se muestra en el Cuadro 5b, el promedio del volumen de orina en mililitros por hora, obtenido en los tratamientos A (Xilacina 0.5 mg/kg) y D (Agua deionizada), no muestran cambios significativos en los diferentes tiempos post-tratamiento con respecto al valor basal ($p < 0.05$). Sin embargo, en los tratamientos restantes, B (Xilacina 1.0 mg/kg) y C (Detomidina 0.03 mg/kg), se observan incrementos en el volumen de orina, ya que se obtuvieron valores a los 60', de 1031 ± 380 , que es cinco veces el valor basal de la xilacina, y de 1044 ± 324 mililitros por hora, que es 10 veces el valor basal del tratamiento con detomidina (tratamiento C), y de éste mismo pero a los 120 minutos el valor de 3801 ± 250 que es 37.6 veces el valor basal, y aún se conserva éste incremento sobre el tiempo 180, 1080 ± 236 (diez veces el valor basal), aunque progresivamente vá disminuyendo. Cuadro 5a. Figura 8.

Estas diferencias, también se ven reflejadas en el volumen total de orina producido durante las dos horas post-tratamiento (Cuadro 5b), durante las cuales, se observa un incremento en la producción orina en los tres tratamientos, con el tratamiento A (xilacina 0.5 mg/kg) el resultado es de 832 ± 275 (6.65 veces superior a su valor basal), y al incrementar la dosis de xilacina éste valor se incrementa a 1580 ± 538 (7.63 veces su valor basal), observándose una mayor intensidad en el efecto utilizando Detomidina (tratamiento C), en donde se obtuvo la cantidad de 4845 ± 272 ml (47.9 veces su valor basal), y 15.52 veces mayor con respecto al tratamiento D (control), cuyo valor, es el mínimo: 312 ± 101 .

Considerando la cantidad de orina producida en mililitros por kilogramo por hora en este mismo lapso, minuto 60 para los tratamientos B (xilacina 1.0 mg/kg) y C (detomidina), y 120 para este último, comparados contra el tiempo 0, se puede observar una significativa diferencia, ya que, el resultado del tratamiento B (xilacina 1.0. mg) es de 2.332 ± 0.892 y en el tiempo 0 es de 0.449 ± 0.074 , lo cual es cinco veces mayor; en el tratamiento C (detomidina) se marca una diferencia al minuto 60 cuyo valor es de 2.142 ± 0.582 (9.9 veces el valor basal), y a los 120 minutos de 8.276 ± 0.917 (38.4 veces el valor basal), y a los 180 min, 2.370 ± 0.711 (11 veces mayor), contra tiempo 0 que es de 0.215 ± 0.029 . Cuadro 6. Figura 12.

Por lo tanto, en lo que se refiere al volumen total de orina, se detectaron diferencias estadísticamente significativas debidas a los tratamientos, al tiempo y a la interacción, $p < 0.05$. T4/H0.

Los resultados de otros parámetros estudiados en donde se observa una diferencia significativa son: gravedad específica, sodio (Na), y potasio (K) en orina.

Referente a la gravedad específica, (Cuadro 7), se obtuvo una disminución en la densidad de la orina en todos los tratamientos: A (xilacina 0.5 mg/kg), B (xilacina

1.0 mg/kg) y C (detomidina) comparado con el tiempo 0, sobre todo a los 60, 120 y 180 minutos; el más consistente fue el tratamiento B (xilacina 1.0 mg/kg), en donde a partir de los 30 minutos y hasta los 180, manifiesta éste efecto, siendo los valores más bajos de 1.016 ± 0.005 a los 60 y 120 minutos. Sin embargo, el mayor grado de dilución se observa con el uso de la detomidina (tratamiento C), ya que, el descenso en el valor de la gravedad específica fue hasta de 1.005 ± 0.001 (comparado con 1.016 ± 0.005 , de la xilacina de 1 mg/kg) al minuto 120, y de manera diferente a la xilacina, éste efecto se observa a partir del minuto 60 y hasta los 180. Figura 9.

La densidad de la orina muestra que existen diferencias estadísticamente significativas debidas al efecto del tiempo ($p < 0.05$), y al efecto de tratamiento ($p < 0.05$), T4/H0.

En cuanto a la concentración de los electrolitos en la orina, el comportamiento que se observa es muy uniforme, principalmente con los valores de sodio, ya que, en los tratamientos de xilacina (tratamientos A y B) y agua (tratamiento D) no se detecta algún tipo de variación significativa. No así con la detomidina (tratamiento C), en donde se disminuye notablemente su concentración urinaria, a los 60 y 120 minutos post-tratamiento, 118 ± 33 y 111 ± 29 respectivamente (contra tiempo 0, que es de 212 ± 30) lo cual vá de la mano del mayor aumento de volumen de orina con el mismo tratamiento. Cuadro 8a. Figura 10.

Ésta disminución es equivalente al 44.33% a los 60 minutos y de 47.64% a los 120.

Por otro lado, como se observa en el Cuadro 8b, la concentración del potasio se encontró disminuida por efecto del incremento en el volumen de orina, ya que se observan valores bajos en los tratamientos A (xilacina 0.5 mg/kg) y C (detomidina 0.03 mg/kg) a los 60 y 120 minutos, pero con el tratamiento B (xilacina 1.0 mg/kg), se empieza a detectar éste cambio desde los 30 minutos, y a los 60 y 120 minutos

post-tratamiento. Para el tratamiento A (xilacina 0.5 mg/kg), encontramos el valor más bajo sobre los 60 minutos cuyo valor es de 90 ± 28 con respecto a 170 ± 22 que es el valor basal. En el tratamiento con xilacina, el valor más bajo es sobre los 30 minutos, pero con una mínima diferencia al minuto 60: 59 ± 29 , y 61 ± 23 respectivamente; y de 77 ± 27 a los 120 minutos, y de 87 ± 26 a los 180 minutos, el porcentaje de disminución en cada tiempo es de 54.26% al minuto 30, del 52.71 al 60, de 40.31 al 120 y, 32.55 a los 180, mostrando progresivamente mayor concentración. Con el tratamiento de detomidina (tratamiento C), éste efecto se muestra hasta 60 minutos después de la dosis aplicada siendo de 31 ± 14 , a los 120 es de 28 ± 20 , lo que representa una disminución del 81.87% y de 83.62% respectivamente. Figura 11.

De los electrolitos en orina, el sodio manifiesta diferencias estadísticamente significativas, sobre todo en el minuto 60 y 120 del tratamiento con detomidina (Tratamiento C) ($p < 0.05$). Cuadro 8a.

En el potasio de la orina, sí se encontraron diferencias estadísticamente significativas, debidas al efecto de tiempo ($p < 0.05$), y al efecto del tratamiento ($p < 0.05$) (T4/H15). Cuadro 8b.

Los electrolitos (sodio y potasio) en sangre, no reflejan cambios que sugieran la existencia de diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$). Cuadro 9a y b.

En cuanto a los valores de la concentración celular en sangre, y a las proteínas plasmáticas totales, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Cuadro 10a y b.

De los resultados del urianálisis, no muestran diferencias significativas en los parámetros analizados.

6. DISCUSIÓN

Todos los caballos que recibieron el tratamiento con xilacina de 1.0 mg/kg de peso (tratamiento B) y detomidina 0.03 mg/kg (tratamiento C), permanecieron completamente sedados. Los resultados obtenidos en este trabajo muestran hallazgos similares a los reportados en otros estudios, en donde los α -2 adrenérgicos causan un incremento pasajero en el volumen de orina en equinos (20,32,37). Con el uso de la Xilacina, éste aumento ha sido reportado en gatos, bovinos y caballos (5,32). En bovinos y caballos, el aumento más significativo se ha producido durante la primera hora y se prolonga sobre los 120 a 180 minutos (32), lo cual, es similar a los resultados que se han obtenido en el presente estudio, en donde se observa de manera más intensa éste efecto al utilizar la dosis más elevada de xilacina 1.0 mg/kg (tratamiento B), y con detomidina en dosis de 0.03 mg/kg (tratamiento C). Éstos cambios de manera similar a los estudios mencionados con anterioridad, se manifiestan con xilacina a los 60 minutos, y con detomidina a los 60 y 120 minutos. Sin embargo, aunque ambos tratamientos nos indican un aumento en el volumen de orina, no son de igual intensidad como se observa en la Figura 8. Y el incremento que se observa con el tratamiento C (detomodina 0.03 mg/kg) es de mayor intensidad y duración, ya que, se prolonga hasta 60 minutos más que con el tratamiento B (xilacina 1.0 mg/kg), probablemente sea causado por la mayor potencia que tiene en sus efectos la detomidina sobre la xilacina (37,44). Con esto, queda de manifiesto como lo mencionan Robertson *et al.* (37) y Steffey *et al.* (44), que los valores obtenidos después de la administración de xilacina, difieren significativamente ($p < 0.05$), de acuerdo a la dosis y el tiempo.

Gasthuys *et al.* (21), mencionan que después de la administración de detomidina-atropina se ha observado una pronunciada diuresis, con decremento de la densidad urinaria, y una importante excreción de sodio por ésta vía, marcada hiperglicemia y mínimos cambios en el volumen circulante y de células rojas. La presencia de glucosa en la orina de los caballos no es una característica común

en ésta especie al utilizar éstos tratamientos, es realmente, una alteración observada de manera frecuente en los bovinos dada la magnitud de la hiperglicemia, lo cual sugiere una diuresis osmótica (20,32).

En la orina de 2 yeguas, se detectaron pequeñas cantidades de glucosa durante el periodo de post-sedación (2.50 mmol/L, 2.54 mmol/L). Se menciona que el nivel de glucosa sanguínea en esos caballos, probablemente estuvo arriba del máximo de reabsorción tubular renal de la glucosa (10.1-11.1 mmol/L) (21). En ésta investigación, el comportamiento que se ha observado en éstas yeguas deshidratadas durante las 24 horas previas al estudio, nos muestran que éste efecto de dilución en la densidad de orina provocado por el incremento en el volumen es muy parecido, ya que, en los tres tratamientos en donde se utilizaron los fármacos, se obtuvieron resultados similares. En el tratamiento A (xilacina 0.5 mg/kg), encontramos sobre el minuto 60 post-tratamiento, el valor más bajo de la gravedad específica de la orina; pero en el tratamiento B (xilacina 1.0 mg/kg), se pone de manifiesto desde los 30, 60, y 120 minutos, siendo de mayor intensidad en éste que en A (xilacina 0.5 mg/kg), y en el C (detomidina) es todavía mayor, ya que, se observa una disminución hasta de 31 unidades en la medición de la densidad (Figura 9). Éste efecto va muy relacionado con el incremento en el volumen de orina que se produce por el aumento en la dosis de la xilacina y la mayor potencia de la detomidina.

Con respecto a los niveles de electrolitos en la orina, existen el reporte de Morris D.B. (45) en donde, los caballos dietados de agua y alimento sin ser medicados, la cantidad total de sodio excretado en la orina tiende a incrementarse, lo cual puede atribuirse a un lento ajuste renal del flujo urinario, para deprimir la toma y/o una reflexión del contenido de sodio incrementado del líquido gastrointestinal, el cual es reabsorbido para mantener el equilibrio de líquidos corporales; sin embargo, hay quien opina que son pocos los cambios del sodio presentes en ella, ya que, una inyección simple de xilacina no produce cambios significativos en éste electrolito, lo que se pone de manifiesto, es que, cuando existe un aumento en el

volumen de orina disminuye la concentración de sales, reflejando una baja densidad en ésta; fundamentalmente en el tratamiento C (detomidina 0.03 mg/kg) donde existe el mayor incremento del volumen, se observa la mayor dilución del sodio, llegando a observarse una disminución del 45 % al minuto 60, y del 48 % al minuto 120, comparado con el valor obtenido al tiempo basal (Figura 10). El efecto de diuresis que parece ser más intenso por la potencia de la detomidina muestra el marcado efecto de dilución sobre los electrolitos.

En lo que respecta al potasio, a diferencia del sodio, éste parece ser mayormente afectado por la diuresis ⁽⁴⁵⁾. Se manifiesta que durante la restricción de agua y/o alimento, los riñones continúan excretando grandes cantidades de potasio, aparentemente incapaz para responder rápidamente al nuevo estado fisiológico. Las concentraciones plasmáticas de potasio se mantienen normales, de cara incluso a un sustancial déficit de potasio corporal total ⁽⁴⁵⁾.

Gasthuys, *et al* ⁽²¹⁾, mencionan que la sedación con atropina-detomidina no induce cambios significativos en la concentración de electrolitos séricos (Na, Mg, Cl, Cai, Cat, y K), sin embargo, observaron marcadas pérdidas urinarias de sodio. La excreción de sodio urinario, no tiene influencia en la concentración de sodio sérico, probablemente por la existencia de una importante reserva extracelular.

Haupt et al. ⁽⁴⁶⁾, mencionan en sus estudios en donde los caballos han estado deshidratados en diferente magnitud, hasta por tres semanas, que diferentes parámetros fisiológicos como el total de proteínas plasmáticas y el volumen del paquete celular ($p < 0.99$) no cambian significativamente, lo cual se ha observado en los resultados de éste trabajo, en donde aparentemente como una importante respuesta a la adaptación fisiológica se produce éste efecto, donde pudiera incluso existir cierto grado de contracción esplénica como lo manifiesta *Gasthuys et al* ⁽²¹⁾ y *Hsu et al* ⁽⁵⁾. El hematocrito no muestra cambios significativos aunque un incremento inicial se observó a los 30 y 60 minutos después de la administración de detomidina (tratamiento C). Cuadro 10.

El ligero incremento (no significativo) del hematocrito, puede ser causado por el aumento en la producción de orina por la activación del “mecanismo de movimiento de fluido capilar”. (La elevación de la presión sanguínea inducida por la detomidina inicia la circulación intravasal de líquidos, para dejar los vasos sanguíneos en orden de normalizar la presión arterial) ⁽⁴⁷⁾, o por la liberación de células rojas de su reservorio esplénico (un tercio de la cantidad total de glóbulos rojos) ⁽²¹⁾.

Después de eso, el hematocrito muestra un declive significativo. Éste efecto se cita en la literatura por *Wagner E.A. et al* ⁽²⁸⁾. Éste fenómeno puede ser causado por la redistribución de los fluidos intracelular e intersticial a los espacios intravasales o por el retorno de células rojas al bazo.

Rumbaugh et al.⁽⁴³⁾, en estudios previos con caballos deshidratados sin utilizar tratamiento alguno, mencionan una producción de orina a las 24 horas de 0.55 ml/Kg/hr, mientras que, en el presente estudio, sólo el valor basal del tratamiento B (xilacina 1.0 mg/kg) se le aproxima (0.449 ± 0.074) ($p < 0.05$), habiendo mayor diferencia en el resto de los tratamientos: tratamiento A (xilacina 0.5 mg/kg) (0.265 ± 0.054), C (detomidina 0.03 mg/kg) (0.215 ± 0.029) y D (agua deionizada) (0.273 ± 0.041); probablemente éste efecto sea causado por influencia del medio ambiente. Cuadro 6. Figura 12.

Aunque los valores de la gravedad específica no muestran una diferencia significativa entre los dos estudios.

Bayly W. ⁽⁴⁸⁾, menciona que se puede reconocer la eficiencia del trabajo renal a través de la restricción del consumo de agua. Ésto se realiza con una prueba en donde el agua se restringe durante 24 horas, tiempo en el que el caballo llega a disminuir cerca de un 5% de su peso corporal total; de la orina colectada antes y después de la prueba, se determinó su gravedad específica. Cuando existe una

respuesta normal, la gravedad específica por restricción debe incrementarse por arriba del rango isostenúrico (1.008 a 1.019). De acuerdo a los resultados en este estudio, encontramos que todos los valores aquí reportados se encuentran muy por encima de este rango isostenúrico desde el tiempo 0 (pre-tratamiento), lo cual nos indica la capacidad y eficiencia renal de las yeguas al iniciar éste estudio, y como respuesta al tratamiento a las dosis completas de xilacina y detomidina sobre los 60 y 120 minutos, ambos entran progresivamente a este rango isostenúrico, donde el riñón deja de concentrar al incrementarse el volumen de filtración de orina, pasado éste tiempo, sobre los 180 minutos, en donde el efecto de los alfa-2 adrenérgicos deja de producirse, progresivamente el riñón del caballo vuelve a tener la capacidad para concentrar la orina. Cuando se utiliza la dosis baja de xilacina (0.5 mg/kg/kg), *Steffey et al.* (44,49) y *Greene et al.* (38) mencionan que la disminución en la gravedad específica de la orina y su osmolalidad están inversamente relacionados al volumen urinario tal como ha resultado en el presente estudio.

Aunque la ausencia de agua y alimento ingerida pueden no ser siempre completos en diferentes circunstancias clínicas, muchos caballos pueden requerir una terapia rigurosa de líquidos, sobre todo en la medida que presenten anorexia y una disminución parcial o completa en el consumo de agua.

Los datos de producción de orina generados sobre las presentes condiciones experimentales, pueden servir como una base de anticipación de las pérdidas que pueden ser estimadas en caballos potencialmente deshidratados, en los cuales, se decide utilizar medicamentos clasificados como agonistas- α 2 adrenérgicos. Considerando que las dosis que se han utilizado en el presente estudio y otros previos, son dosis únicas exclusivamente; la pregunta que surge como consecuencia es: ¿Qué sucede y/o cómo se afectan los parámetros fisiológicos de aquéllos animales deshidratados o no, cuando se utilizan dosis repetidas de éstos fármacos?

Trim et al ⁽³²⁾ y *Thurmon et al* ⁽²⁰⁾ mencionan en sus estudios que se produce una mayor cantidad de orina después de utilizar dosis altas de xilacina (1.0 mg/kg/kg), con respecto a las dosis bajas (0.5 mg/kg/kg). Éstas han sido utilizadas en este trabajo como tratamiento A (xilacina 0.5 mg/kg/kg), y no ha provocado efectos importantes relacionados con el aumento en el volumen de orina, probablemente como consecuencia de un menor grado de activación directa de los receptores alfa-2 en el páncreas, ya que inhiben la liberación de insulina.

Robertson et al ⁽³⁷⁾ manifiesta que el incremento del volumen urinario que se observa después de la administración de xilacina en los bovinos, parece ser resultado de una diuresis osmótica, ya que, la glucosa es detectable en la orina. Mientras que en las yeguas y *ponies*, la hiperglicemia presente no excede los niveles de absorción renal de la glucosa, y por lo tanto el efecto de glucosuria no es observado en ésta especie.

Por todo lo mencionado con anterioridad, y debido a que los agonistas alfa-2 adrenérgicos inducen diuresis principalmente cuando se utilizan dosis de 1.0 mg/kg, no se recomienda su uso en pacientes que manifiesten signos de obstrucción uretral ⁽⁵⁰⁾. El mecanismo a través del cual los alfa-2 agonistas causan éste incremento pasajero en el volumen de orina, parece todavía no ser confirmado, pero puede ser resultado de una excreción aumentada de electrolitos o una disminución en la producción y/o liberación de hormona antidiurética (ADH) ^(37,50)

Dadas las condiciones experimentales del presente trabajo, se puede concluir que, el uso de los agonistas alfa-2 adrenérgicos en caballos que manifiesten diferentes grados de deshidratación, tiene un efecto detrimental para la condición clínica del caballo, aunque no llegue a comprometer la vida de ellos.

7. LITERATURA CITADA

1. Maze M, Tranquilli W. Alpha-2 Adrenoceptor Agonists: Defining the role in clinical anesthesia. *Anesthesiology* 1991; 74: 581-605.
2. Muir WW. Standing chemical restraint in horses. In: Muir III WW, Hubell EJ, editors. *Equine anesthesia: monitoring and emergency therapy*. St. Louis, MO: Mosby-Year Book, Inc, 1991: 257-266.
3. Chan SLF, Role of α -2-adrenoceptors and imidazoline-binding sites in the control of insulin secretion. *Clinical Science* 1993; 85: 671-677.
4. Pettinger WA, Umemura S, Smyth DD, Jeffries WB. Renal alpha 2-adrenoceptors and the adenylate cyclase-cAMP system: biochemical and physiological interactions. *American Journal of Physiology* 1987; 252: (2) F-199-201.
5. Hsu WH, Hummel SK. Xylazine-induced hyperglycaemia in cattle: A possible involvement of α -2-adrenergic receptors regulating insulin release. *Endocrinology* 1981; 109: (3) 825-829.
6. Ruffolo RR Jr., Hieble JP. Alpha-adrenoceptors. *Pharmacology and therapeutics* 1994; 61: (1) 64- 67.
7. Scheinin M, Macdonald E. An introduction to the pharmacology of α 2-Adrenoceptors in the central Nervous System. *Acta Vet. Scand.* 1989; 85: 11-19.

8. Bylund DB. Pharmacological characteristics of alpha-2-adrenergic receptors subtypes. *Annals of the New York Academy of Science* 1995; 14: 763- 767.
9. MacDonald E, Scheinin M. Distribution and Pharmacology of alpha two-adrenoceptors in the central Nervous system. *Journal of Physiology and Pharmacology* 1995; 46: (3) 241-244.
10. Mathews CK, Van Holde KE. *Bioquímica*. 2ª. Ed. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana 2000.
11. Ossipov MH, Harris S, Lloyd P, Messineo E, Lin BS, Bagley J. Antinociceptive interaction between opioids and medetomidine: Systemic additivity and spinal synergy. *Anesthesiology* 1990; 73: 1227-1235.
12. Lodish H, Berk A, Zipursky LS, Matsudaira P, Baltimore D, Darnell J. *Molecular Cell Biology*. 4th ed. NY: W.H. Freeman and Company. 2000.
13. Nakadate T, Nakaki T, Muraki T, Kato R. Adrenergic Regulation of blood glucose levels: possible involvement of postsynaptic alpha-2 type adrenergic receptors regulating insulin release. *Journal of Pharmacology Experimental Therapy* 1980; 215: 226-230.
14. Aggerback M, Guellaen G, Hanoune J. Adrenergic Receptor on the alpha 1-subtype mediates the activation of glycogen phosphorylase in normal rat liver. *Biochemical Pharmacology*. 1980; 29: 643- 645.
15. Lafontan M, Berlan M. Evidence for the α -2 nature of the adrenergic receptor inhibiting lipolysis in human fat cells. *European Journal Pharmacology*. 1980; 66: 87 90.

16. Ruffolo RR Jr, Nichols AJ, Stadel JM, Hieble J. Pharmacologic and Therapeutic applications of α -2-adrenoceptor subtypes. *Annual Review Pharmacologic Toxicology* 1993; 32: 243- 247.
17. Thurmon JC, Neff-Davis C, Davis LE, Stoker RA, Benson GJ, Lock TF. Xylazine hydrochloride-induced hyperglycaemia and hypoinsulinemia in thoroughbred horses. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 1982; 5: 241-245.
18. Clarke KW , Taylor PM. Detomidine: A new sedative for horses. *Equine Veterinary Journal* 1986;18 (5): 366-370.
19. Ruskoaho W. Subtypes and functions of alpha-adrenoceptors. *Acta Vet. Scand.*1986; 82: 17-28.
20. Thurmon JC, Steffey EP, Zinkl JG, Woliner M, Howland D Jr. Xylazine causes transient dose-related hyperglycaemia and increased urine volumes in mares. *American Journal of Veterinary Research* 1984; 45 (2): 224-227.
21. Gasthuys F, Terpstra P, Hende van den C, Moor De A. Hyperglycaemia and diuresis during sedation with Detomidine in the horse. *Journal Veterinary Medicine* 1987; 34: 641-648.
22. Virtanen R. Pharmacological profiles of medetomidine and its antagonist, Atipamezole. *Acta vet. Scand.* 1989; 85: 29-37.
23. Thurmon JC. Injectable Anesthesia in horses. Proceedings of the 34th annual convention American Association of Equine Practitioners. 1988 December 4-7 San Diego California. USA. American Association of Equine Practitioners. 1988: 529-541.

24. England GC, Clarke KW. Alpha two adrenoceptor agonists in the horse, a review. *British Veterinary Journal*. 1996; 152: (6) 641- 645.
25. Stenberg D. Physiological role of alpha 2-adrenoceptors in the regulation of vigilance and pain: effect of medetomidine. *Acta Veterinaria Scandinavica* 1989; 85: 21-25.
26. Dyck JB, Shafer SL. Dexmedetomidine pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Anaesthesiology Pharmacology Review* 1993; 1: 238-245.
27. Kamerling S, Keowen M, Bagwell C, Jochle W. Pharmacological profile of medetomidine in the equine. *Acta veterinaria escandinavica Proceedings of the 5th congress of the european association for veterinary pharmacology and toxicology August 18-22; Copenhagen Denmark. Denmark: Acta Vet. Scand.* 1991, 87, 161-162.
28. Wagner AE, Muir WW, Hinchcliff KW. Cardiovascular effects of xylazine and detomidine in horses. *American Journal of Veterinary Research* 1991; 52 (5): 651-657.
29. Clarke KW , Paton BS. Combined use of detomidine with opiates in the horse. *Equine Veterinary Journal* 1988; 20(5): 331-334.
30. Thurmon CJ, Tranquilli JW, Benson JG. Preanesthetics and anesthetic adjuncts. Pharmacology. In: Thurmon CJ, Tranquilli JW, Benson JG, editors. *Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia*. Baltimore, Maryland: Williams & Wilkins, 1996:194-202.
31. Clarke KW, Gerring EL. Detomidine as a sedative and premedicant in the horse (1985-1990). *Proceedings of the 36th. Annual convention American Association*

of Equine Practitioners.1990 December 2-5 Lexington, KY. USA. American Association of Equine Practitioners,1990: 629-635.

32. Trim CM, Hanson RR. Effects of xylazine on renal function and plasma glucose in ponies. *Veterinary Record* 1986; 118: 65-67.
33. Tranquilli WJ, Thurmon JC, Neff-Davis CA, Davis LE, Benson GJ, Hoffman W *et al.* Hyperglycemia and hypoinsulinemia during xylazine-ketamine anesthesia in thoroughbred horses. *American Journal of Veterinary Research* 1984; 45: (2) 11-14.
34. Greene SA, Thurmon JC, Tranquilli WJ, Benson GJ. Effect of Yohimbine on xylazine-induced hypoinsulinemia and hyperglycaemia in mares. *American Journal Veterinary Research* 1987; 48: (4) 676-678.
35. El Motal SMA, Sharp GWG. Inhibition of glucose-induced insulin release by xylazine. *Endocrinology* 1985; 116: (6) 2337-2340.
36. Hsu WH. Yohimbine increases plasma insulin concentration and reverses xylazine-induced hypoinsulinemia in dogs. *American Journal Veterinary Research* 1988; 49: (2) 242-244.
37. Robertson SA, Carter SW, Donovan M, Steele C. Effects of intravenous xylazine hydrochloride on blood glucose, plasma insulin and rectal temperature in neonatal foals. *Equine Veterinary Journal* 1990; 22: (1) 43-47.
38. Greene SA, Thurmon JC. Xilazine-a review of its pharmacology and use in veterinary medicine. *Journal Veterinary Pharmacology Therapeutics* 1988; 11: 295-313.

39. Taylor FGR, Hillyer MH. The differential diagnosis of hyperglycaemia in horses. *Equine Veterinary Education* 1992; 4:(3) 135-138.
40. Brockman RP. Effect of Xylazine on plasma glucose, glucagon and insulin concentrations in sheep. *Research in Veterinary Science* 1981; 30: 383-384.
41. Muggaberg J, Brockman RP. Effect of adrenergic drugs on glucose and plasma glucagon and insulin response to xylazine in sheep. *Research in Veterinary Science* 1982; 33: (1) 118-120.
42. Virtanen R, Savola JM, Saano V. Highly selective and specific antagonism of central and peripheral α_2 -adrenoceptors by Atipamezole. *Archives internationales de Pharmacodynamie et de therapie* 1989; 297: (1-2) 190-204.
43. Rumbaugh GE, Carlson GP, Harrold D. Urinary production in the healthy horse and in horses deprived of feed and water. *American Journal Veterinary Research* 1982; 43: 735-737.
44. Steffey EP, Pascoe PJ, Woliner MJ, Berryman ER. Effects of xylazine hydrochloride during isoflurane-induced anesthesia in horses. *American Journal Veterinary Research* 2000; 61:(10) 1225-1231.
45. Morris AD, Divers TJ, Whitlock RH. Renal clearance and fractional excretion of electrolytes over a 24-hour period in horses. *American Journal Veterinary Research* 1984; 45: 2431-2435.
46. Houpt KA, Eggleston A, Kunkle K, Houpt TR. Effect of water restriction on equine behaviour and physiology. *Equine Veterinary Journal* 2000; 32: (4) 341-344.

47. Guyton AC, Hall JE. Textbook of medical Physiology. 10th ed. Philadelphia, Pennsylvania: WB Saunders Co. 2000.
48. Bayly, W. A practitioner's approach to the diagnosis and treatment of renal failure in horses. *Veterinary Medicine Equine Practice*. 1991;86: 632-639.
49. Steffey EP, Pascoe PJ, Urinary output in conscious and anaesthetised horses given xylazine: preliminary observations. *Journal Veterinary Anaesthesia* 1999; 26:(1) 49.
50. Greene SA. Renal disease. In: Thurmon JC, Tranquilli WJ, Benson GJ, editors. *Lumb & Jones Veterinary Anesthesia*. Baltimore, Maryland: Williams & Wilkins, 1996: 785-790.

8. FIGURAS

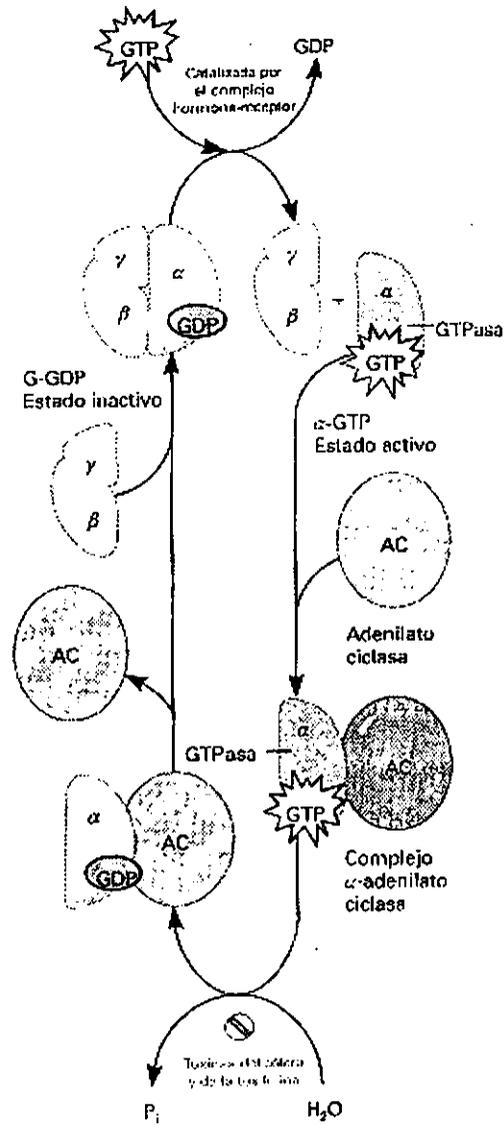


Figura 1. Ciclo de disociación y reasociación de la proteína G. α , β y γ indican las tres subunidades de la proteína G. La forma activa es el complejo α -GTP mientras que los complejos inactivos son TGDP. También se observa el sitio de acción de la toxina del cólera y de la tos ferina.

Tomado de: Matthews CK, Van Holde KE. 2000 ⁽¹⁰⁾

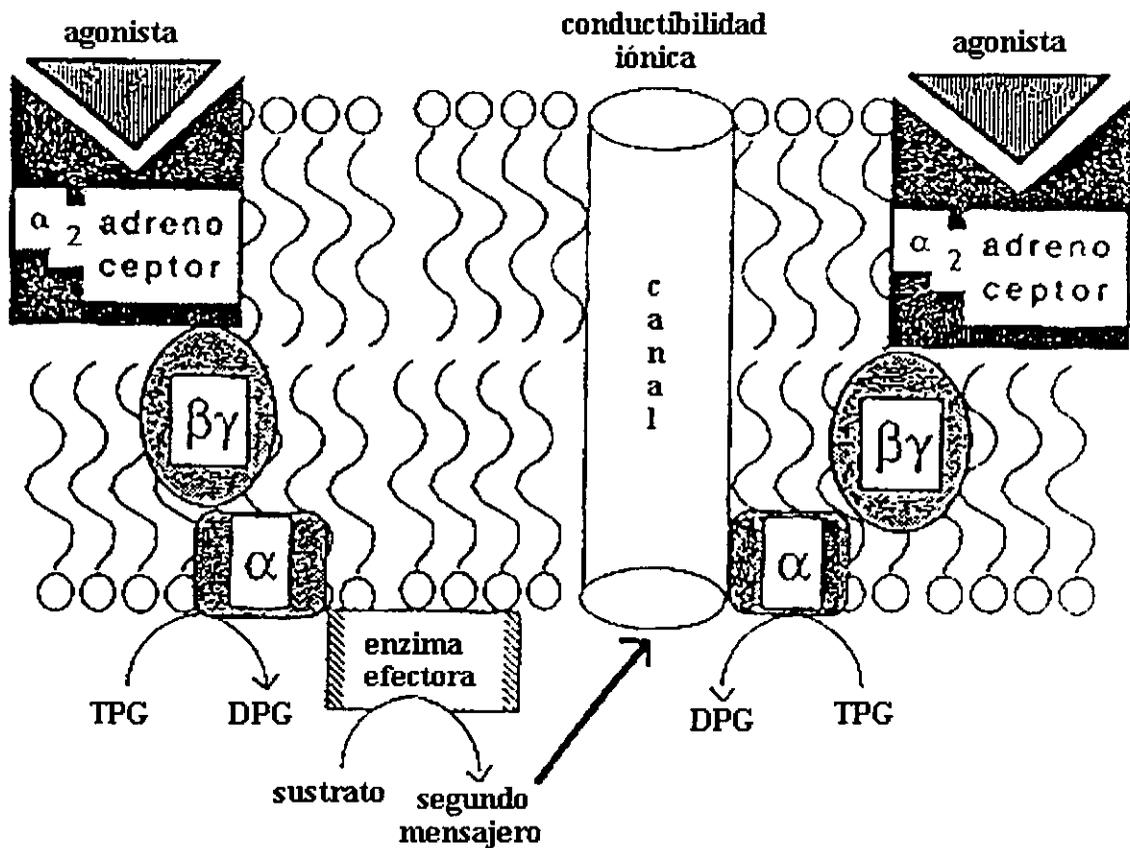


Figura 2. Mecanismo molecular propuesto para la acción anestésica de los agonistas α -2 adrenérgicos. Después de la unión de los agonistas α -2 adrenérgicos al receptor, el DPG es desplazado de la subunidad de la proteína G sensible a la toxina pertussis para ser reemplazada por TPG. La subunidad activada puede cambiar la entrada del canal de conductividad ión sensible de un 4-aminopiridina por un proceso delimitado de membrana o alterar la actividad de una enzima efectora. La frecuencia de cambios en la enzima efectora de generación a un segundo mensajero y la frecuencia de intercambios en la cascada bioquímica. El camino intracelular también puede modular a esta proteína sensible de membrana que es la 4-aminopirimidina (flecha).

Tomado de: Maze M, Tranquilli W. 1991⁽¹⁾

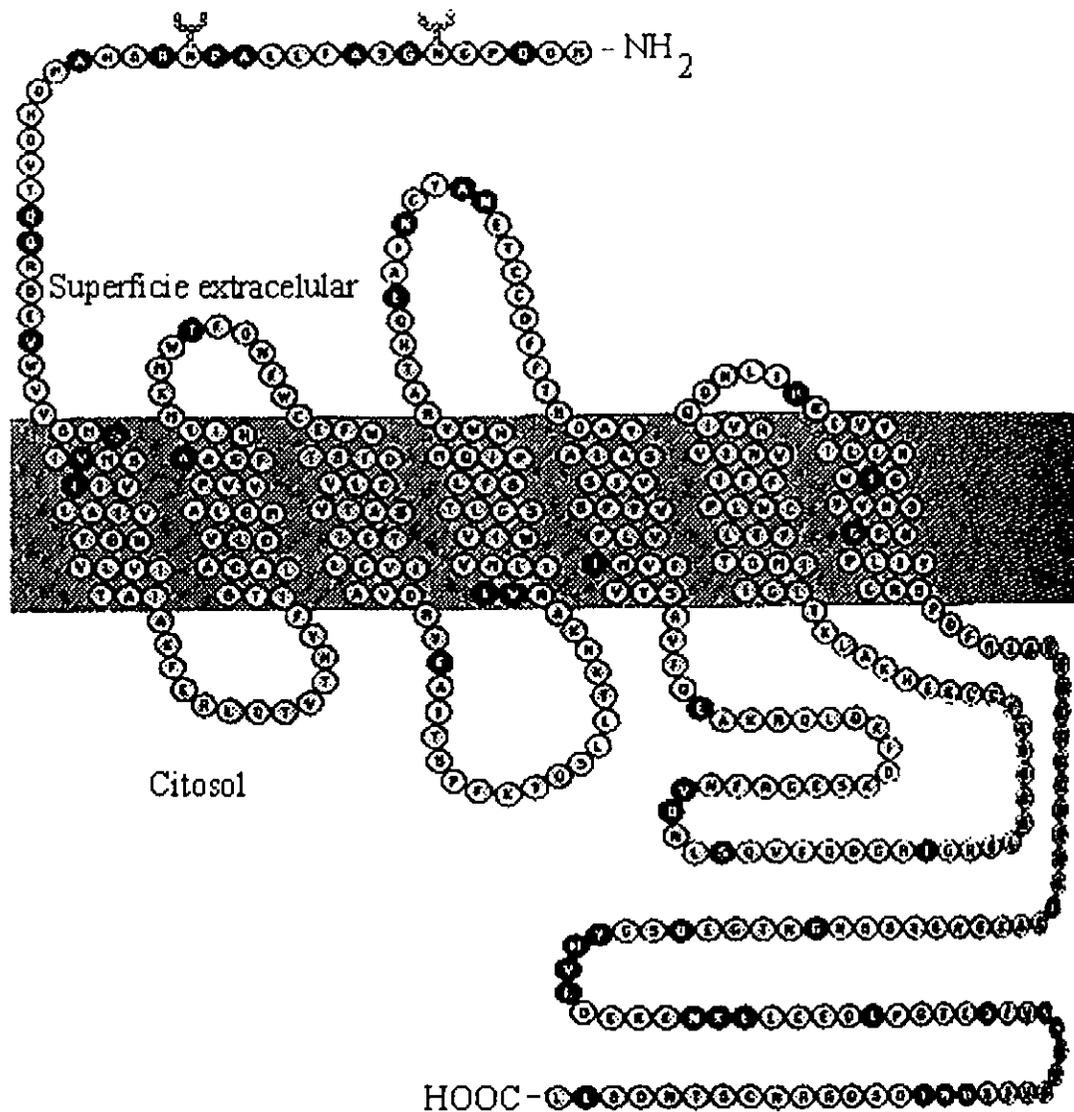


Figura 3. Ejemplo de una proteína G y su secuencia de aminoácidos del receptor adrenérgico β_2 en humanos. Se observan los siete dominios transmembrana. Nótese las 3 asas extracelulares y las tres asas citoplasmáticas, y las 2 unidades de oligosacáridos en el lado extracelular, y los 24 aminoácidos presentes en el sitio transmembrana en cada paso de la cadena de la proteína G.

Tomado de: Matthews CK, Van Holde KE. 2000 ⁽¹⁰⁾

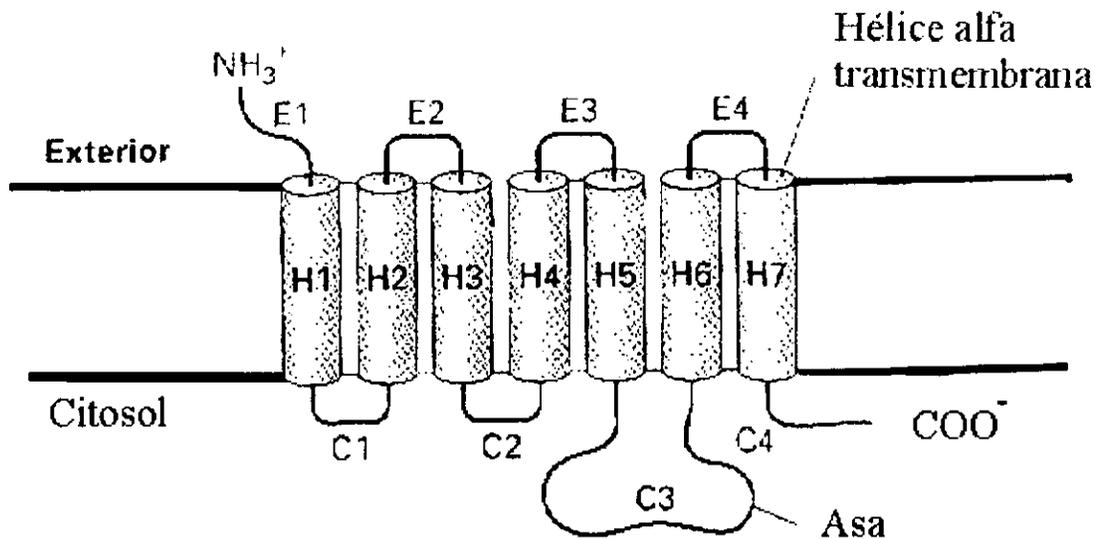


Figura 4. Representación esquemática de la estructura general de los receptores de la proteína G. Todos los receptores de este tipo contienen 7 regiones transmembrana de hélice alfa. El asa entre las hélices alfa, 5 y 6, y en algunos casos el alfa entre las hélices 3 y 4, las cuales están del lado del citosol, son importantes para las interacciones con la proteína G acoplada. E1 a E4 = Asas extracelulares. H1 a H7 = Dominios de transmembrana. C1 a C4 = Asas citosólicas.

Tomado de: Lodish, H. *et al.* 2000 ⁽¹²⁾

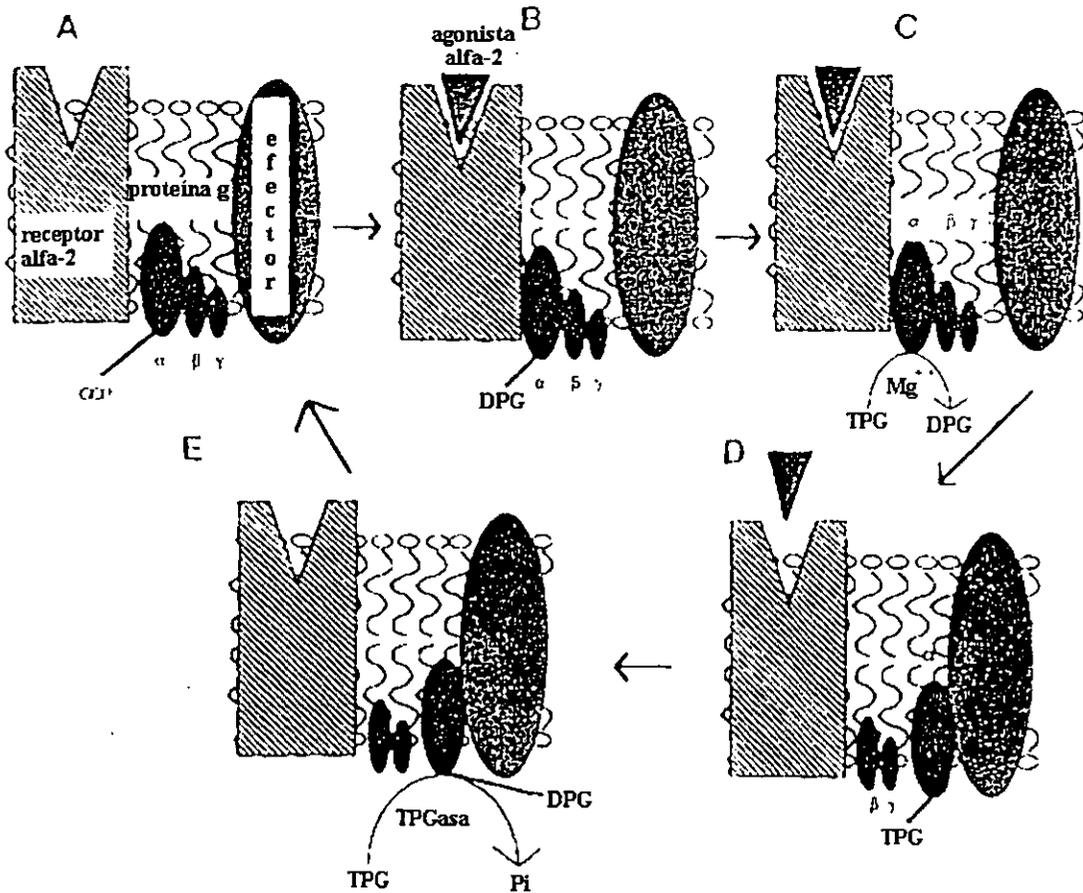


Figura 5. Ciclo de la proteína G. (A) En el estado inactivo el sitio de unión del receptor α -2 no está ocupado. La proteína G heterotrimérica no se une a ningún receptor ni al efector, y la subunidad es limitada por el DPG. (B) El agonista α -2 se une al receptor, lo que resulta en un cambio de conformación de la estructura, facilitando el contacto con la proteína G. (C) La afinidad del DPG por la subunidad de la proteína G es deprimida y la presencia de los iones Mg^{++} es reemplazado por el TPG. (D) Unido a la subunidad α de la proteína G disociada de su dímero $\beta\gamma$ y acoplada al efector. (E) La TPGasa intrínseca en la unidad α disociada es ahora activada y la hidrólisis del TPG lo convierte a DPG liberando fosfato inorgánico.

Tomado de: Maze M. Tranquilli W. 1991⁽¹⁾

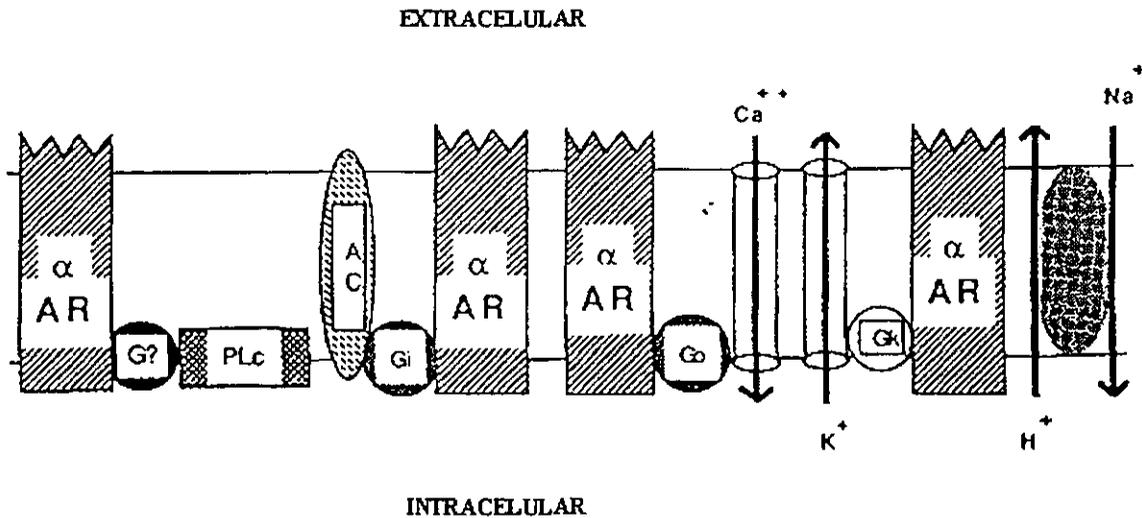


Figura 6. Posible mecanismo efector de unión al receptor α -2 adrenérgico (aAR) (Extremo izquierdo). Se cree que el receptor α -2 adrenérgico se une a la enzima fosfolipasa (C (PLc), unida a la membrana, a una proteína sin característica de ser la proteína G (G?). El receptor α -2 adrenérgico inhibe la Adenil-ciclasa enteramente en la proteína G inhibitoria (Gi). Aunque este es el sistema más consistente de los α -2 efectores la relevancia para las respuestas α -2 es dudosa, (parte media izquierda). El receptor α -2 adrenérgico se une en un modo inhibitorio al ión calcio (Ca^{++}) es una traslocación a una proteína G no caracterizada (parte media derecha). El receptor α -2 adrenérgico (aAR) está unido de manera positiva al ión potasio (K^+) traslocación entera dedicada a la proteína G (Gk) (parte media derecha). El receptor α -2 adrenérgico (aAR) está unido a un paso no determinado para el intercambio de iones hidrógeno (H^+ por iones sodio Na^+)

Tomado de: Maze M. Tranquilli W. 1991⁽¹⁾

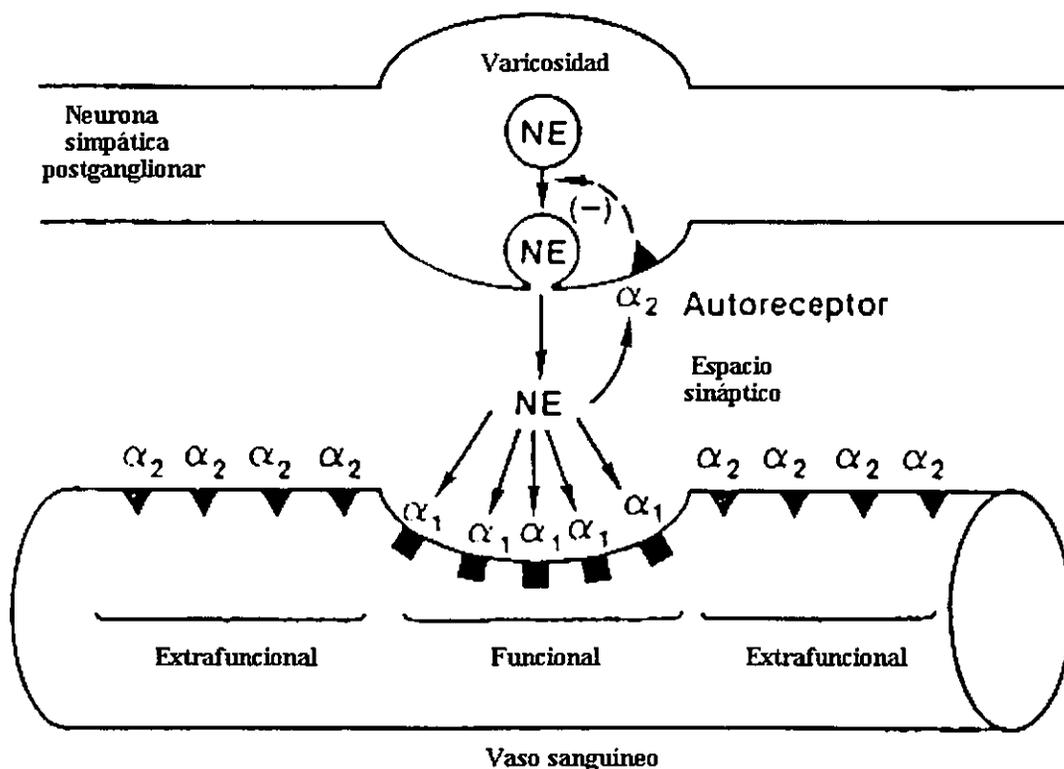


Figura 7. Esquema de la función neuroefectora vascular adrenérgica. La noradrenalina liberada de una varicosidad adrenérgica produce contracción de músculo vascular liso por activación de los adrenoceptores α -1 funcional postsináptico. La norepinefrina también puede activar los α -2 adrenoceptores presinápticos para reducir la liberación de neurotransmisores vía un mecanismo de retroalimentación negativa. Los α -2 adrenoceptores extrafuncionales postsinápticos cuando son activados por catecolaminas circulantes también producen vasoconstricción.

Tomado de: Ruskoaho Weikki. 1986 ⁽¹⁹⁾

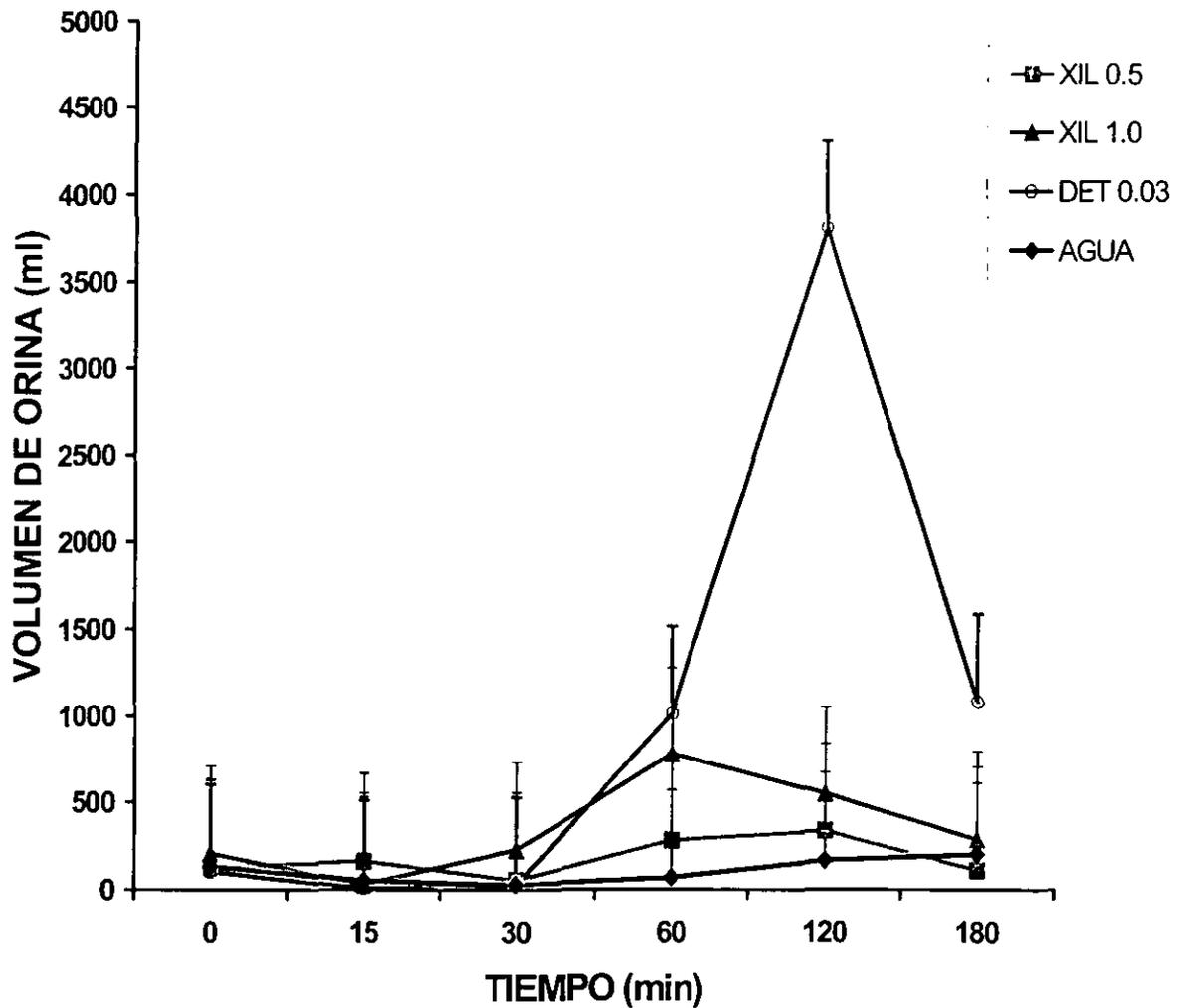


Figura 8. Producción de orina en ml durante cada uno de los tiempos de muestreo con los diferentes tratamientos administrados. Es notable el incremento que se observa con la aplicación de detomidina 0.03 mg/Kg de peso (tratamiento C), a diferencia de los demás tratamientos específicamente del grupo control. Se observa como al minuto 60 y 120 todos los valores de los diferentes tratamientos son mayores al grupo control.

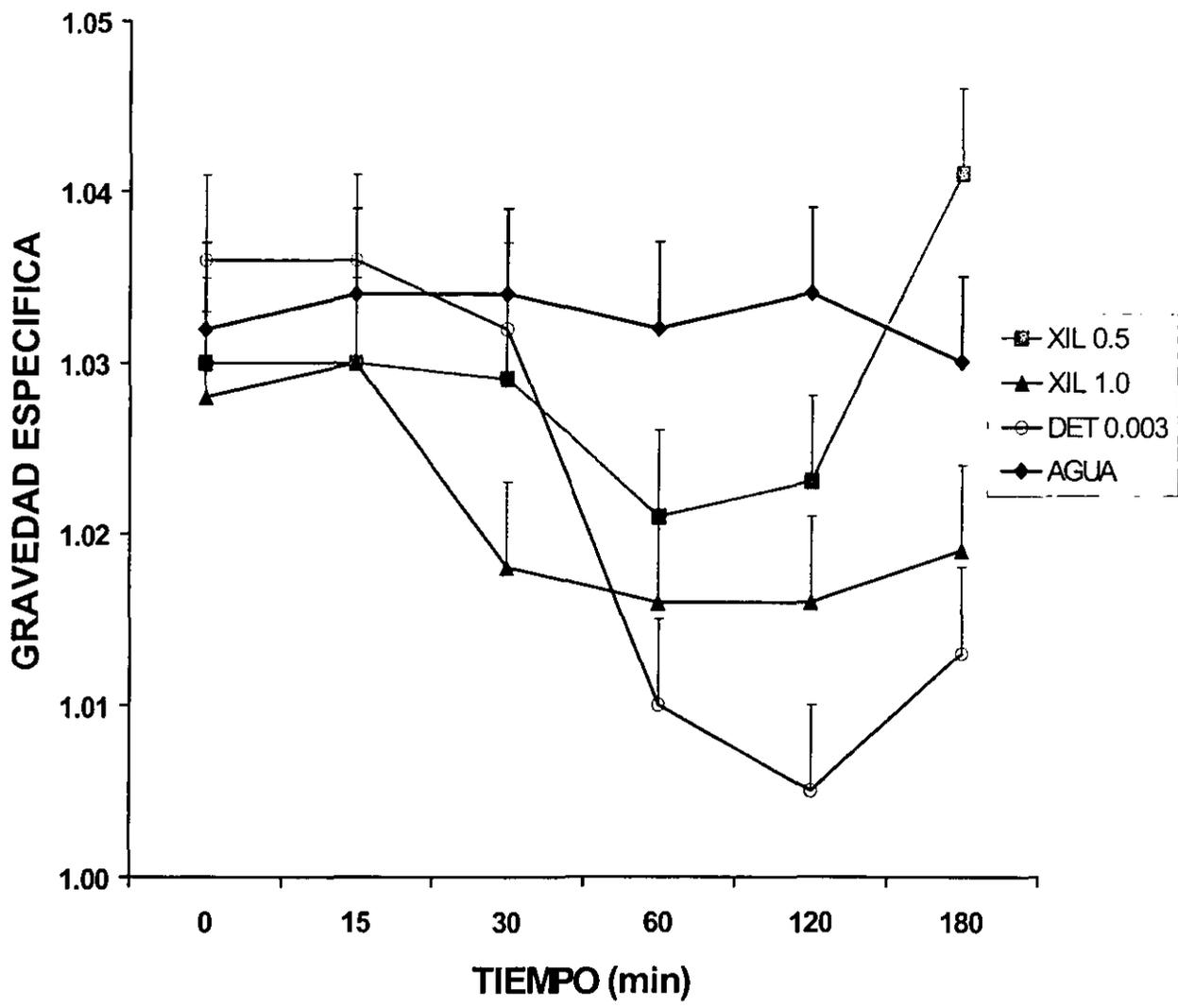


Figura 9. Gravedad específica de la orina obtenida con los diferentes tratamientos en todos los tiempos de muestreo. A diferencia del grupo control en todos los tratamientos se observa la dilución de la orina conforme alcanzan los 60, 120 y 180 minutos.

SODIO EN ORINA

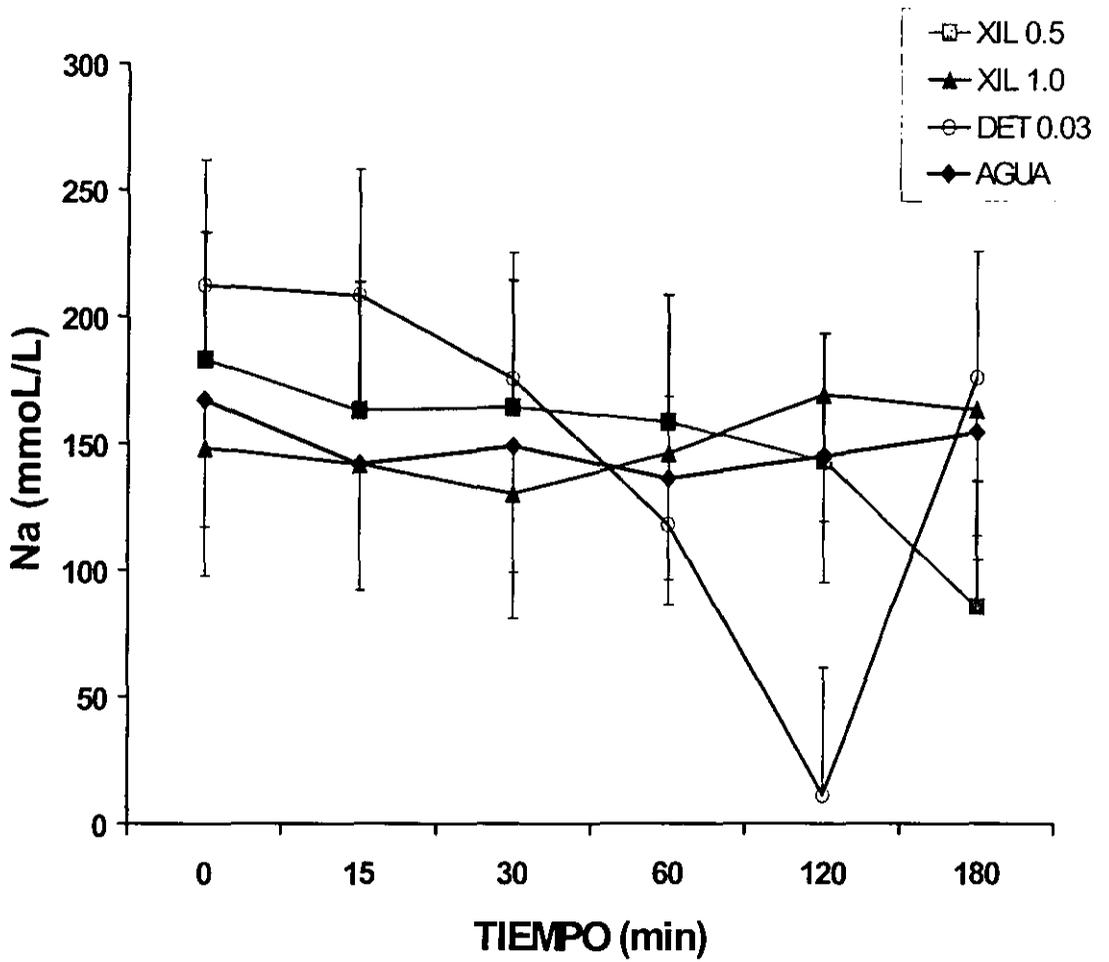


Figura 10. Concentración de sodio en la orina. El principal efecto detrimental se observa por la mayor producción de orina con el tratamiento de detomidina 0.03 mg/Kg de peso (tratamiento C), efecto acentuado a los 60 y 120 minutos.

POTASIO EN ORINA

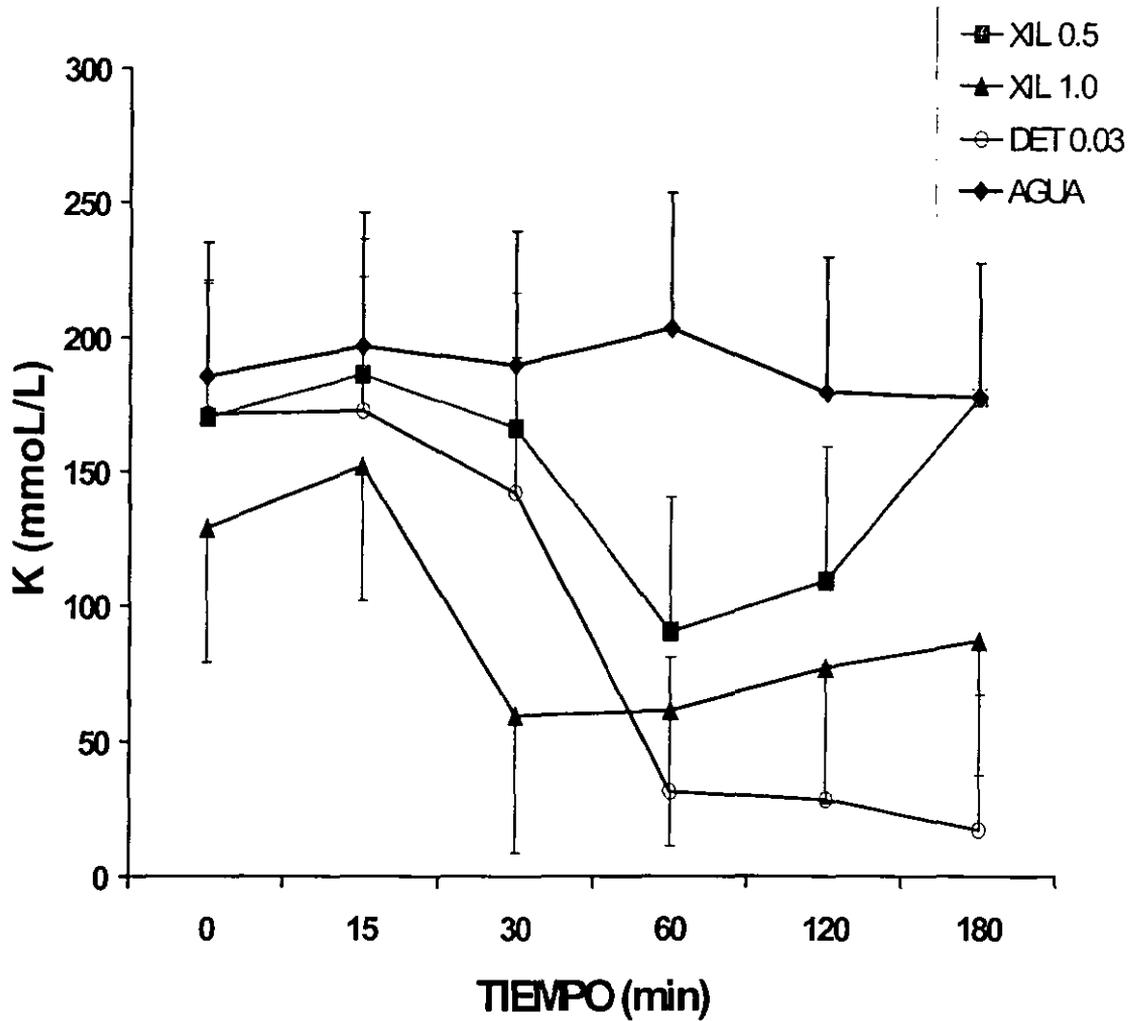


Figura 11. Concentración de potasio en la orina después de la aplicación de los cuatro diferentes tratamientos. En los tres tratamientos donde se utilizan fármacos se observa una disminución de la concentración del potasio eliminado en la orina, el cual se intensifica con el uso de la detomidina.

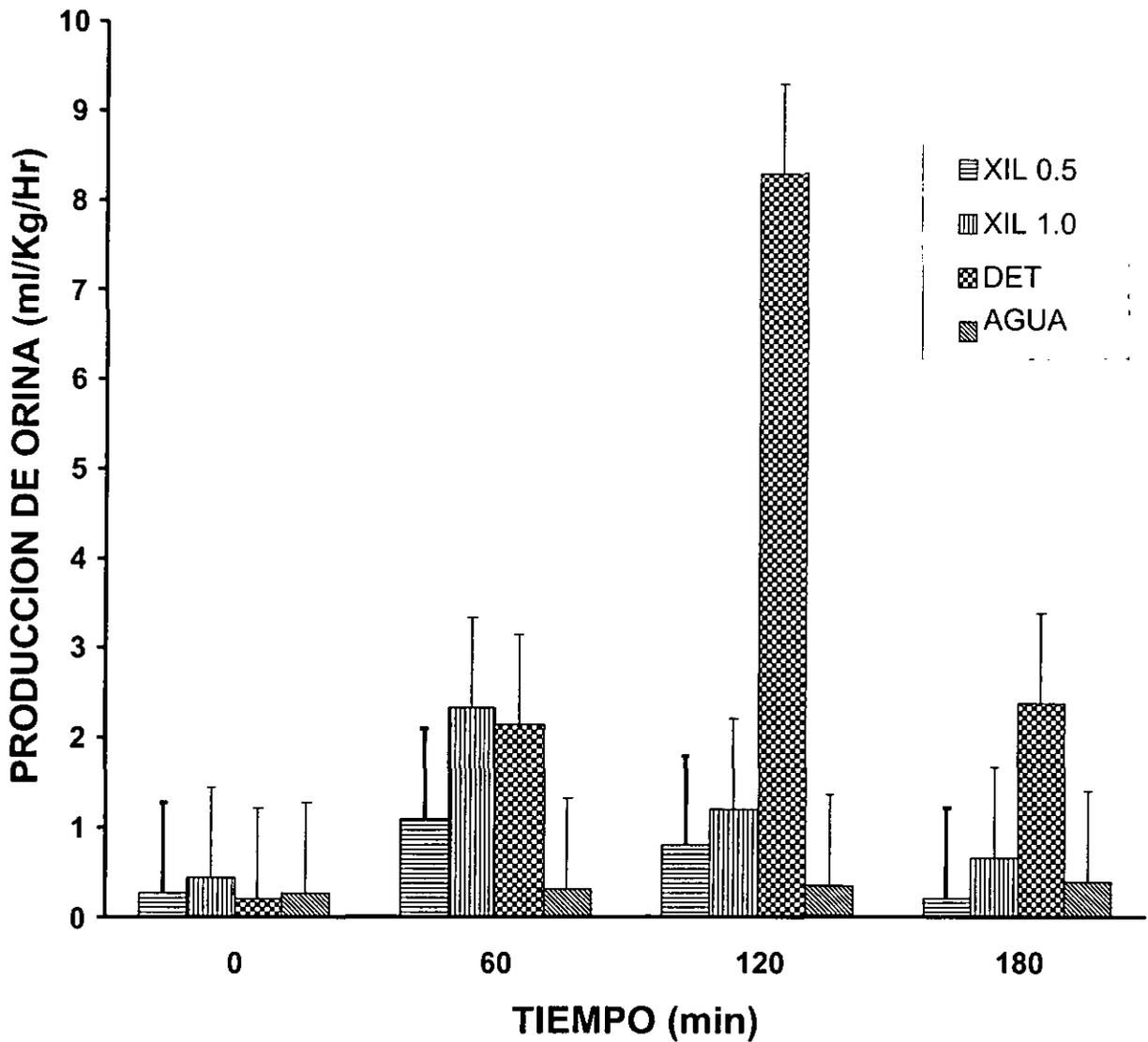


Figura 12. Producción de orina en mililitros por kilogramo por hora con los diferentes tratamientos administrados. Se observa la diferencia de la intensidad de la respuesta en la producción total del volumen de orina sobre todo al utilizar la detomidina en dosis de 0.03 mg/Kg de peso (tratamiento C).

9. CUADROS

CUADRO 1.

RESPUESTAS FISIOLÓGICAS MEDIADAS POR α_2 ADRENOCEPTORES

RESPUESTA	MECANISMO
➤ Cardiovascular	
◆ Vasoconstricción	◆ Músculo liso post-sináptico
◆ Vasodilatación	◆ EDRF
◆ Hipotensión	◆ Vasomotor central
◆ Bradicardia	◆ Sensibilidad barorefleja y disminución de la liberación de NE.
◆ Dromotropismo negativo	◆ Vagomimético
➤ Respiratorio	
◆ Disminución de la ventilación	◆ Acción de sueño
◆ Broncodilatación	◆ Relajación del músculo liso
➤ Renal	
◆ Diuresis	◆ Inhibe la liberación de ADH
	◆ Bloquea la acción de la ADH
	◆ Aumenta TFG
	◆ Inhibe la liberación de renina
➤ Endocrino	
◆ Disminuye la liberación de insulina	◆ Células beta
◆ Disminución en la liberación de NE	◆ Disminuye la tasa de estimulación
◆ Disminución del cortisol	◆ Inhibe liberación de ACTH
◆ Mejora liberación de GH	◆ Células hipofisarias
➤ Gastrointestinal	
◆ Disminución en la producción de saliva	◆ Inhibe liberación de ACh
◆ Hipomotilidad intestinal	◆ Inhibe liberación de ACh
➤ Hematología	
◆ Agregación plaquetaria	◆ Antiportador de Na^+ - H^+
➤ Sistema Nervioso Central	
◆ Sedación	◆ Aumenta estado I y II de sueño
◆ Anciolítico	◆ Disminuye neurotransmisión de NE
◆ Memoria	◆ ?
◆ Analgesia	◆ Mecanismos opioides
	◆ Inhibe mecanismo nociceptivo

NE = NOREPINEFRINA; ADH = HORMONA ANTIDIURÉTICA; TFG = TASA DE FILTRACION GLOMERULAR; ACTH = HORMONA ADRENOCORTICOTRÓPICA; ACh = ACETILCOLINA.

EDRF = Factor de relajación derivado del endotelio.

TOMADO DE: Maze, M.M.B.; Tranquilli, W.: "Alpha-2 ADRENOCEPTOR AGONISTS: DEFINING THE ROLE IN CLINICAL ANESTHESIA". Anesthesiology. 74: 581-605, 1991.

CUADRO 2
SELECTIVIDAD A LOS RECEPTORES α_1 , α_2 DE LO FARMACOS α -
ADRENERGICOS.

$\alpha_1 > \alpha_2$	$\alpha_1 = \alpha_2$	$\alpha_2 > \alpha_1$	$\alpha_2 > \alpha_1$
<ul style="list-style-type: none"> ▪ CIRAZOLINA ▪ METOXAMINA ▪ FENILEFRINA ▪ AMIDEFRINA 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ EPINEFRINA ▪ NOREPINEFRINA 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ CLONIDINA ▪ GUANABENZ ▪ GUANFACINA ▪ α-METILNOR-EPINEFRINA ▪ TIZANIDINA ▪ XILACINA 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ AZEPEXOLE (B-HT 933) ▪ B-HT 920 ▪ MEDETOMIDINA ▪ RILMENIDINA ▪ UK14, 304 ▪ DETOMIDINA

TOMADO DE: Maze, M.M.B.; Tranquilli, W.: "Alpha-2 ADRENOCEPTOR AGONISTS: DEFINING THE ROLE IN CLINICAL ANESTHESIA". Anesthesiology. 74: 581-605, 1991.

CUADRO 3.

Orden de aplicación de los cuatro tratamientos (A,B,C,D), en cada una de las seis yeguas (1,2,3,4,5,6), en las cuatro semanas del estudio (I,II,III,IV).

ORDEN DEL TRATAMIENTO POR SEMANA / YEGUA

YEGUA NO.	S E M A N A NO.			
	I	II	III	IV
1	A	C	D	B
2	C	D	B	A
3	B	A	C	D
4	C	A	D	B
5	B	D	C	A
6	A	C	B	D

Tratamiento A: 0.5 mg/kg Xilacina

Tratamiento B: 1.0 mg/kg Xilacina

Tratamiento C: 0.03 mg/kg Detomidina

Tratamiento D: Agua deionizada

CUADRO 4.**TRATAMIENTOS Y TIEMPOS DE COLECCIÓN DE LAS MUESTRAS DE ORINA Y SANGRE****TIEMPOS DE COLECCION DE
LAS MUESTRAS**PRE - TRATAMIENTOPOST - TRATAMIENTO**BASAL 0**

TRATAMIENTOS n = 6	0 min	15 min	30 min	60 min	120 min	180 min
Xilacina 0.5 (tratamiento A)	X	X	X	X	X	X n=4
Xilacina 1.0 (tratamiento B)	X	X	X	X	X	X n=2
Detomidina 0.03 (tratamiento C)	X	X	X	X	X	X n=5
Agua (tratamiento D)	X	X	X	X	X	X n=3

CUADRO 5a.

Volumen total de orina en ml, producido en cada tiempo. Los valores se expresan en promedios \pm el error estándar. n = 6. El tiempo contra 0, p < 0.05.

TRATAMIENTO	TIEMPO (min)					
	0	15	30	60	120	180
Xilacina 0.5 (tratamiento A)	125 \pm 26	163 \pm 157	53 \pm 31	281 \pm 136	336 \pm 151	110 \pm 0(2)
Xilacina 1.0 (tratamiento B)	207 \pm 28	29 \pm 16	228 \pm 148	775 \pm 293	548 \pm 177	287 \pm 63(5)
Detomidina 0.03 (tratamiento C)	101 \pm 14	7 \pm 1	26 \pm 7	1012 \pm 318	3801 \pm 250	1080 \pm 236(3)
Agua (tratamiento D)	131 \pm 23	51 \pm 14	27 \pm 9	68 \pm 12	167 \pm 91	201 \pm 51

CUADRO 5b.

Volumen total de orina producido en las dos horas post-tratamiento.

Los valores se expresan en promedios \pm el error estándar. n = 6. El tiempo contra 0, p < 0.05.

TRATAMIENTO	TIEMPO (min)				
	0	60	120	180	Volumen total en las 2 hrs
Xilacina 0.5 (tratamiento A)	125 \pm 26	497 \pm 220	336 \pm 151	11a0 \pm 0(2)	832 \pm 275
Xilacina 1.0 (tratamiento B)	207 \pm 28	1031 \pm 380	548 \pm 177	287 \pm 63(5)	1580 \pm 538
Detomidina 0.03 (tratamiento C)	101 \pm 14	1044 \pm 324	3801 \pm 250	1080 \pm 236(3)	4845 \pm 272
Agua (tratamiento D)	131 \pm 23	146 \pm 17	167 \pm 91	201 \pm 51	312 \pm 101

El área sombreada es significativa contra tiempo 0. P < 0.05.

CUADRO 6.

Volumen total de orina producido en mililitros por kilogramo de peso por hora en cada uno de los tiempos. (hr-normalizada). Los valores se expresan en promedios \pm el error estándar. n = 6. El tiempo contra 0, p < 0.05.

TRATAMIENTO	TIEMPO (min)			
	0	60	120	180
Xilacina 0.5 (tratamiento A)	0.265 \pm 0.054	1.093 \pm 0.483	0.789 \pm 0.400	0.208 \pm 0.008(2)
Xilacina 1.0 (tratamiento B)	0.449 \pm 0.074	2.332 \pm 0.892	1.196 \pm 0.384	0.659 \pm 0.178(5)
Detomidina 0.03 (tratamiento C)	0.215 \pm 0.029	2.142 \pm 0.582	8.276 \pm 0.917	2.370 \pm 0.711(3)
Agua (tratamiento D)	0.273 \pm 0.041	0.314 \pm 0.042	0.345 \pm 0.191	0.398 \pm 0.074(4)

El área sombreada es significativa contra tiempo 0. P < 0.05.

CUADRO 7.

Resultados de la gravedad específica determinada en cada uno de los tiempos. Los valores se expresan en promedios \pm el error estándar. N = 6. El tiempo contra 0, $p < 0.05$.

TRATAMIENTO	TIEMPO (min)					
	0	15	30	60	120	180
Xilacina 0.5 (tratamiento A)	1.030 ± 0.002	1.030 ± 0.002	1.029 ± 0.002	1.021 ± 0.006	1.023 ± 0.006	1.041 $\pm 0.003(2)$
Xilacina 1.0 (tratamiento B)	1.028 ± 0.003	1.030 ± 0.003	1.018 ± 0.005	1.016 ± 0.005	1.016 ± 0.005	1.019 $\pm 0.004(5)$
Detomidina 0.03 (tratamiento C)	1.036 ± 0.002	1.036 ± 0.002	1.032 ± 0.004	1.010 ± 0.002	1.005 ± 0.001	1.013 $\pm 0.002(3)$
Agua (tratamiento D)	1.032 ± 0.002	1.034 ± 0.003	1.034 ± 0.003	1.032 ± 0.002	1.034 ± 0.004	1.030 $\pm 0.004(4)$

El área sombreada es significativa contra tiempo 0. $P < 0.05$.

CUADRO 8a.

Concentración de sodio en la orina, en cada uno de los tiempos. Los valores se expresan en promedios \pm el error estándar. N = 6. El tiempo contra 0, $p < 0.05$.

TRATAMIENTO	TIEMPO (min)					
	0	15	30	60	120	180
Xilacina 0.5 (tratamiento A)	183 \pm 35	163 \pm 32	164 \pm 28	158 \pm 28	143 \pm 24	85 \pm 25(2)
Xilacina 1.0 (tratamiento B)	148 \pm 38	142 \pm 42	130 \pm 57	146 \pm 43	169 \pm 40	163 \pm 47(5)
Detomidina 0.03 (tratamiento C)	212 \pm 30	208 \pm 35	175 \pm 23	118 \pm 33	111 \pm 29	175 \pm 14 (3)
Agua (tratamiento D)	167 \pm 18	142 \pm 11	149 \pm 10	136 \pm 12	145 \pm 17	154 \pm 12 (4)

CUADRO 8b.

Concentración de potasio en la orina, en cada uno de los tiempos. Los valores se expresan en promedios \pm el error estándar. N = 6. El tiempo contra 0, $p < 0.05$.

TRATAMIENTO	TIEMPO (min)					
	0	15	30	60	120	180
Xilacina 0.5 (tratamiento A)	170 \pm 22	186 \pm 24	166 \pm 25	90 \pm 28	109 \pm 30	177 45 (2)
Xilacina 1.0 (tratamiento B)	129 \pm 23	152 \pm 27	59 \pm 29	61 \pm 23	77 \pm 27	87 \pm 26(5)
Detomidina 0.03 (tratamiento C)	171 \pm 25	172 \pm 19	142 \pm 33	31 \pm 14	28 \pm 20	17 7(3)
Agua (tratamiento D)	185 \pm 38	196 \pm 34	189 \pm 32	203 \pm 32	179 \pm 28	177 \pm 32(4)

El área sombreada es significativa contra tiempo 0. $P < 0.05$.

CUADRO 9a.

Concentración de sodio en el plasma, en cada uno de los tiempos. Los valores se expresan en promedios \pm el error estándar. N = 6. El tiempo contra 0, $p < 0.05$.

TRATAMIENTO	TIEMPO (min)					
	0	15	30	60	120	180
Xilacina 0.5 (tratamiento A)	141 \pm 1	140 \pm 1	139 \pm 1	140 \pm 1	140 \pm 1	147 \pm 1 (2)
Xilacina 1.0 (tratamiento B)	141 \pm 1	141 \pm 1	141 \pm 1	141 \pm 1	142 \pm 1	143 \pm 1 (5)
Detomidina 0.03 (tratamiento C)	141 \pm 1	141 \pm 1	140 \pm 1	141 \pm 1	142 \pm 1	145 \pm 1 (3)
Agua (tratamiento D)	140 \pm 1	138 \pm 2	140 \pm 1	140 \pm 1	140 \pm 2	140 \pm 2 (4)

CUADRO 9b.

Concentración de potasio en el plasma, en cada uno de los tiempos. Los valores se expresan en promedios \pm el error estándar. N = 6. El tiempo contra 0, $p < 0.05$.

TRATAMIENTO	TIEMPO (min)					
	0	15	30	60	120	180
Xilacina 0.5 (tratamiento A)	3.85 \pm 0.08	3.58 \pm 0.13	3.80 \pm 0.17	3.83 \pm 0.14	3.74 \pm 0.13	3.31 \pm 0.46(2)
Xilacina 1.0 (tratamiento B)	4.22 \pm 0.33	3.64 \pm 0.03	3.72 \pm 0.06	3.78 \pm 0.05	3.69 \pm 0.06	3.64 \pm 0.11(5)
Detomidina 0.03 (tratamiento C)	3.69 \pm 0.07	3.70 \pm 0.07	3.75 \pm 0.10	3.84 \pm 0.09	3.76 \pm 0.09	3.70 \pm 0.03(3)
Agua (tratamiento D)	3.83 \pm 0.06	3.69 \pm 0.06	3.71 \pm 0.06	3.79 \pm 0.11	3.64 \pm 0.11	3.68 \pm 0.10 (4)

El área sombreada es significativa contra tiempo 0. $P < 0.05$. Estos resultados no fueron estadísticamente significativos.

CUADRO 10a

Resultados de hematocrito en cada uno de los tiempos. Los valores se expresan en promedios \pm el error estándar. N = 6. El tiempo contra 0, $p < 0.05$.

TRATAMIENTO	T I E M P O (m i n)					
	0	15	30	60	120	180
Xilacina 0.5 (tratamiento A)	38.3 \pm 1.7	34.3 \pm 0.8	32.3 \pm 0.8	35.0 \pm 1.2	41.8 \pm 1.9	48.5 \pm 1.5 (2)
Xilacina 1.0 (tratamiento B)	40.7 \pm 3.0	35.7 \pm 2.0	33.2 \pm 1.5	31.0 \pm 1.6	36.7 \pm 2.2	40.4 \pm 2.6 (5)
Detomidina 0.03 (tratamiento C)	35.8 \pm 1.1	40.0 \pm 2.0	39.7 \pm 1.9	35.5 \pm 1.4	30.0 \pm 1.5	34.3 \pm 3.0 (3)
Agua (tratamiento D)	36. \pm 1.7	35.5 \pm 1.8	36.7 \pm 2.1	37.7 \pm 1.9	38.0 \pm 2.8	35.8 \pm 1.5 (4)

CUADRO 10b

Resultados del total de proteínas plasmáticas en cada uno de los tiempos. Los valores se expresan en promedios \pm el error estándar. N = 6. El tiempo contra 0, $p < 0.05$.

TRATAMIENTO	T I E M P O (m i n)					
	0	15	30	60	120	180
Xilacina 0.5 (tratamiento A)	6.92 \pm 0.29	6.75 \pm 0.21	6.70 \pm 0.23	6.68 \pm 0.12	7.40 \pm 0.26	7.40 \pm 0.20 (2)
Xilacina 1.0 (tratamiento B)	6.80 \pm 0.23	6.70 \pm 0.20	6.70 \pm 0.16	6.52 \pm 0.23	7.07 \pm 0.32	6.96 \pm 0.13 (5)
Detomidina 0.03 (tratamiento C)	6.68 \pm 0.18	7.08 \pm 0.31	6.87 \pm 0.14	6.78 \pm 0.21	6.65 \pm 0.22	6.60 \pm 0.20 (3)
Agua (tratamiento D)	7.02 \pm 0.28	6.97 \pm 0.29	7.08 \pm 0.32	7.22 \pm 0.33	7.28 \pm 0.30	6.93 \pm 0.21 (4)

El área sombreada es significativa contra tiempo 0. En estos cuadros los resultados que se muestran no fueron estadísticamente significativos. $p < 0.05$.

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**