



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

EVALUACIÓN DEL EFECTO ANALGÉSICO DE LA ISOXSUPRINA EN CABALLOS

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

P R E S E N T A :

MOISÉS EDUARDO VALDERRAMA SABORÍO

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

ASESOR: IGNACIO LIZÁRRAGA MADRIGAL

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Moisés Valderrama Saborío

FECHA: 20/Sept/02

FIRMA: [Firma] 2002





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.

PAGINACIÓN

DISCONTINUA

DEDICATORIA

A mis padres que me han guiado y apoyado y permitido encontrar mi camino

A mi familia que me han dado su apoyo para poder llegar hasta este punto

*A mis amigos que me han ayudado a superarme y a aprender de mis errores y por
apoyarme en cada momento*

AGRADECIMIENTOS

A Dios que me ha sustentado cada uno de mis días

A la facultad de medicina veterinaria y zootecnia a sus académicos y trabajadores que han permitido mi formación.

A mi asesor Ignacio Lizárraga por su apoyo, tiempo y comprensión a lo largo de el desarrollo de este trabajo.

A cada uno de los miembros del jurado MVZ Luis Ocampo, MVZ Alejandro Rodríguez, MVZ David Páez y MVZ José Luis por su cooperación y apoyo.

A los miembros de la clínica del Agrupamiento a Caballo de la Secretaría de Seguridad Pública del Distrito Federal (Policía Montada, Cabeza de Juárez) por todas las facilidades que nos dieron para realizar las pruebas concernientes a este trabajo.

Al laboratorio Ford Dodge por el apoyo al proporcionar los medicamentos utilizados para las pruebas.

A cada uno de los médicos que me han apoyado en mi formación al enseñarme, permitirme practicar y darme su confianza a través de todo este tiempo

A cada persona que ha influido a lo largo de mi vida para lograr cada una de mis metas

CONTENIDO

	Página
RESUMEN.....	1
INTRODUCCIÓN.....	2
MATERIAL Y METODOS.....	21
RESULTADOS.....	26
DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN.....	28
LITERATURA CITADA.....	33
CUADROS.....	39
FIGURAS.....	41

RESUMEN

VALDERRAMA SABORÍO MOISÉS EDUARDO Evaluación del efecto analgésico de la iso-xsuprina en caballos (Bajo la dirección de: Ignacio Lizárraga Madrigal)

La iso-xsuprina se utiliza en el tratamiento de afecciones vasculares como la laminitis y el síndrome navicular en caballos. Se desconoce su mecanismo de acción terapéutica en esta especie. Se cree que incrementa el flujo sanguíneo laminar, pero no se ha comprobado científicamente. También se le ha postulado un efecto reológico y analgésico. Este estudio evaluó el efecto analgésico de la iso-xsuprina en seis caballos sanos por medio de una prueba mecánica de nociocepción, midiéndose umbrales de dolor durante 90 minutos. Los tratamientos fueron asignados por medio de cuadro latino a cada caballo se le administró iso-xsuprina (1.2mg/kg), xilacina (1.1 mg/kg), agua destilada: etanol (dilución 2:1, 20 ml) y solución salina fisiológica (SSF, 20 ml) por vía endovenosa. Se evaluaron las variaciones en umbrales de dolor a través del tiempo por medio de análisis de varianza y se comparó el efecto máximo de cada tratamiento vs. niveles basales y el área bajo la curva de la gráfica umbral de dolor vs. tiempo durante 90 minutos (ABC_{90}) utilizando la prueba *t* de Student. Sólo la xilacina incrementó los umbrales de dolor, de un nivel basal de 6.93 ± 0.26 N a 19.91 ± 0.27 N a los 20 minutos ($P < 0.0001$) comparado con SSF, los incrementó a partir del minuto 5 y hasta el minuto 70 postadministración ($P \leq 0.0338$), el ABC_{90} de xilacina fue mayor al de la SSF ($P < 0.0001$). Estos resultados confirman que los agonistas α_2 -adrenérgicos producen analgesia en caballos e indican que la iso-xsuprina no produce analgesia en caballos sanos sometidos a una prueba de dolor mecánico, por lo que se requieren más estudios para determinar su mecanismo de acción terapéutico en esta especie.

INTRODUCCIÓN

La isoxsuprina es un derivado feniletilamina de la adrenalina y actúa como agonista de receptores β -adrenérgicos y antagonista de receptores α -adrenérgicos.^{1,2}

En medicina humana se utiliza como vasodilatador en problemas asociados a insuficiencia circulatoria central o periférica,¹ así como para retardar el trabajo de parto prematuro.³ Además, se le atribuye un efecto analgésico en mujeres que sufren dolor por dismenorrea⁴ y en enfermedades como la anemia de células falciformes.⁵ Sus efectos colaterales incluyen taquicardia, hipotensión y edema pulmonar.^{1,6}

En medicinas veterinaria se ha utilizado en perras, gatas, vacas, cerdas, cabras, ovejas y yeguas para producir relajación uterina y llevar a cabo maniobras obstétricas.⁷ En equinos también se utiliza en el tratamiento del síndrome navicular⁸ y algunas afecciones vasculares que afectan las extremidades, como la laminitis.⁹

Farmacocinética

En caballos, la administración endovenosa (IV) de isoxsuprina a dosis de 0.6 mg/kg se comportó con una cinética de dos compartimentos. Su vida media de eliminación fue de 2.67 horas, con una velocidad de depuración de 53.8 ml/min/kg y un volumen de distribución aparente de 10 l/kg.¹⁰ Al administrar la misma dosis por infusión IV en 30 minutos, se determinó una vida media de 1.8 horas, un volumen de distribución aparente de 6.8 l/kg y una velocidad de eliminación de 43 ml/min/kg.¹¹ Estos datos

indican una alta distribución y rápida eliminación de la isoxsuprina. La excreción de la isoxsuprina se lleva a cabo a través de la orina, con eliminación del 41% del fármaco durante las primeras 12 horas.¹¹

Sin embargo, después de la administración oral (PO) de 0.6 mg/kg de isoxsuprina cada 12 horas (q12h) durante 4 días, no se detectó el fármaco en plasma, lo que sugiere que la biodisponibilidad oral de la isoxsuprina es muy baja y posiblemente se deba a metabolismo de primer paso lo que significa que al ser absorbido en aparato digestivo y pasar a torrente sanguíneo se conjuga en hígado y cambia su estructura y su efecto. Esto se logró mediante pruebas de cromatografía.¹⁰

Administrando una dosis de 0.25 mg/kg PO q12h por 3 días y de 0.6 mg/kg al cuarto día, se estimó una biodisponibilidad de tan sólo 2.2%.¹¹ La conjugación de la isoxsuprina se lleva a cabo con ácido glucurónico, formando isoxsuprina-glucuronido y en ocasiones isoxsuprina glucuronido dipotásica.¹² La isoxsuprina conjugada se detecta en plasma hasta por 96 horas después de una administración única a dosis de 1.2 mg/kg PO, y hasta por 6 días después de un tratamiento de 7 días.¹³ En la orina se puede detectar hasta por 6 semanas después de terminada la terapia oral.¹¹ Se cree que la afinidad de la isoxsuprina por la melanina y la queratina explica su permanencia prolongada en el caballo.¹⁴

Farmacodinamia

La isoxsuprina funciona como agonista y antagonista de receptores adrenérgicos. Su acción agonista es en receptores β , de los cuales se conocen tres subtipos: β_1 , β_2 y β_3 . En general, la activación de receptores β_1 incrementa la velocidad y la fuerza de contracción del corazón y relaja la musculatura lisa. La activación de adrenoreceptores β_2 produce relajación de la musculatura lisa. La activación de receptores β_3 se asocia con lipólisis. La relajación muscular lisa se da al incrementarse la salida de Ca^{2+} de la célula y aumentar la concentración intracelular de AMPc, el cual activa una proteína cinasa que fosforila e inactiva la miosina cinasa de cadena ligera inhibiendo la contracción.¹⁵

Su efecto antagónico es sobre receptores α y de éstos se conocen dos subtipos: α_1 y α_2 . La activación de receptores α_1 produce contracción de la musculatura lisa, excepto la del tubo gastrointestinal, al incrementar el Ca^{2+} intracelular a través del segundo mensajero inositol trifosfato. La activación de receptores α_2 produce vasoconstricción y disminución de la liberación de neurotransmisores por un efecto mediado por la disminución de AMPc.¹⁵

La administración endovenosa (IV), pero no oral, de isoxsuprina a dosis de 0.6 mg/kg, disminuyó en 19%, 22% y 33% la presión sanguínea sistólica, diastólica y media, respectivamente. La presión sistólica y media regresaron a niveles basales después de 30 minutos, pero la diastólica lo hizo después de 60 minutos. Esto se debe a la vasodilatación periférica que se dio 1 minuto después de la aplicación del

medicamento y que duró 30 minutos. Además, de manera refleja, se presentó cronotropismo e ionotropismo positivo que desapareció después de 30 minutos. También se observó hipertensión pulmonar que desapareció después de 5 minutos.¹⁰ Se obtuvieron resultados similares al aplicar isoxsuprina a dosis de 2 mg/kg IV, pero la intensidad y la duración de los efectos fueron mayores.¹⁶ También se observó sudoración excesiva del minuto 10 al 30 postratamiento y disminución de la temperatura corporal y de la piel del minuto 30 al 120.¹⁶ Estas dosis no afectaron de manera significativa la frecuencia respiratoria, el pH sanguíneo arterial, la PaCO₂ y PaO₂, ni los movimientos intestinales.^{10,16}

A nivel vascular en los miembros, la isoxsuprina produce dilatación *in vitro* de anillos de venas y arterias digitales de caballos sanos² y con laminitis;¹⁷ dicho efecto se atribuye al bloqueo de adrenoreceptores α_1 .² Se ha utilizado la termografía como medio diagnóstico indirecto para demostrar que la administración oral de isoxsuprina incrementa el flujo sanguíneo de los miembros anteriores de caballos,¹⁸ pero la administración IV disminuyó la temperatura superficial¹⁶ y más aún, no modificó de manera significativa el flujo sanguíneo cutáneo (medición no invasiva con Doppler laser) en la piel de la cuartilla y del tórax.¹⁶ De hecho, la administración crónica de isoxsuprina (1.2 mg/kg PO q12h por 10 días) no modificó el flujo sanguíneo digital y laminar en caballos sanos.¹⁹ Esto mismo se observó en caballos con laminitis a los que se les administró la isoxsuprina por vía IV.⁹

A pesar de la falta de evidencia científica que demuestre un efecto vasodilatador en los miembros de los equinos, la isoxsuprina (a dosis de 0.6-1.8 mg/kg PO q12h por 21

días) mejoró los signos clínicos de locomoción, pero no los radiológicos, en caballos con síndrome navicular.⁸ En forma similar, la isoxsuprina a dosis de 1.8 mg/kg IV en infusión en un litro de solución salina administrada durante una hora q12h por 2 días, mejoró los signos de locomoción en caballos con laminitis inducida por ingestión de carbohidratos.⁹

Es posible que la isoxsuprina produzca sus efectos terapéuticos por mecanismos diferentes a los de vasodilatación periférica.

En ese sentido, la isoxsuprina también disminuye la viscosidad sanguínea^{20,21} e inhibe la agregación plaquetaria.²² Los efectos reológicos de la isoxsuprina se ha demostrado en humanos al reducir la viscosidad sanguínea y transformar los eritrocitos en esferomatocitos.²¹ Se cree que este efecto se debe a la penetración del fármaco a nivel intramembranal (parte hidrofílica de la membrana) en la célula, lo que aumenta el área superficial de la capa interna causando invaginación en la membrana. Este efecto reológico se ha atribuido como posible mecanismo de acción terapéutica de la isoxsuprina en caballos con laminitis²³, pero no se ha investigado en esta especie.

También se ha atribuido un efecto analgésico a la isoxsuprina, la cual, al inyectarse por vía intraperitoneal (IP), disminuyó el número de contracciones abdominales en ratones inoculados IP con ácido acético.²⁴ El efecto analgésico se atribuyó a la interacción con receptores β -adrenérgicos, posiblemente diferentes a los típicos β_1 y β_2 . Sin embargo, Den Hertog²⁵ demostró un efecto anestésico local para la isoxsuprina

al disminuir la intensidad de descarga de fibras tipo C en preparaciones de nervio vago de conejos, postulando una reducción en la entrada de Na^+ como posible mecanismo de acción. Ambos estudios indican un efecto analgésico para la isoxsuprina cuando se administra localmente. No obstante, la administración oral de isoxsuprina se ha asociado con disminución del dolor en mujeres que sufren dismenorrea.²⁶

Aunque se ha postulado la analgesia como posible mecanismo de acción terapéutica para la isoxsuprina en caballos con laminitis²³, este efecto no se ha estudiado en esta especie. Por tal motivo, se decidió evaluar el efecto analgésico de la isoxsuprina en caballos sanos sometidos a una prueba de nociocepción mecánica.

A continuación se hace una semblanza de la fisiología del dolor y de algunos modelos animales para evaluar la capacidad analgésica de los fármacos.

Fisiología del dolor

El dolor se define como una experiencia sensorial y emocional no placentera asociada a daño tisular actual o potencial.²⁷ Funciona como mecanismo de autoprotección para prevenir mayor daño al organismo; cuando se logra esta función protectora se denomina al dolor como agudo o fisiológico. Sin embargo, cuando hay daño tisular severo acompañado inmediatamente de cambios complejos y alteración en la función

de los tejidos, a este tipo de dolor se le denomina como dolor crónico o patológico y es en detrimento de la salud del individuo.²⁸

El componente sensorial del dolor (nociocepción) comprende dos etapas: 1) la transducción del estímulo nocivo por una subpoblación de neuronas sensoriales (nocioceptores) y 2) la transmisión de esas señales hacia el sistema nervioso central a través de vías nociceptivas.²⁹

El impulso nocivo se modula en cada nivel de la vía nociceptiva y a continuación se describen las estructuras que la componen.

▪ Nocioceptores periféricos

Los nocioceptores periféricos se encuentran en la piel, las estructuras músculo esqueléticas y las vísceras. Están compuestos principalmente por fibras de umbral alto A δ (axones poco mielinizados) y C (axones amielínicos) que transmiten señales de protección de la periferia al sistema nervioso central (SNC). Cuando hay daño tisular severo se liberan varias sustancias (histamina, catecolaminas, eicosanoides, neuropéptidos, citocinas, etc.) a partir del tejido neural y no neural hacia el área adyacente afectada. Estas sustancias facilitan y amplifican las señales dolorosas haciendo que las fibras de umbral bajo A β (axones altamente mielinizados), que normalmente transmiten estímulos inocuos de tipo táctil, también adquieren la capacidad de incrementar la excitabilidad neural. Así, las fibras A δ , C y A β contribuyen

a la hiperexcitabilidad que se observa en estados de dolor crónico al aumentar la transmisión sináptica en las vías sensoriales.^{28,30}

Esta diversidad de cambios en las vías nociceptivas periféricas y centrales (véase más adelante), contribuyen a la pérdida aparente de la utilidad biológica de las señales dolorosas como medida de protección orgánica.

- **Médula espinal**

Los nociceptores periféricos traducen estímulos mecánicos, térmicos o químicos en un tren de potenciales eléctricos que se transmiten por sus axones hacia la médula espinal. Los cuerpos celulares de los nociceptores periféricos se encuentran en los ganglios de la raíz dorsal y la primera sinapsis se realiza a nivel del asta dorsal de la médula espinal, tanto con las interneuronas locales como con las neuronas de proyección que llevan la información nociceptiva hacia centros superiores en el tronco cerebral y en el tálamo.

La médula espinal cumple una función importante en la vía nociceptiva, ya que sirve de "compuerta" para la información que llega de las fibras periféricas aferentes y de las vías descendentes, así como para las señales que salen hacia el cerebro.^{29,30}

- **Vías ascendentes**

La sensación de dolor requiere que se transmitan señales nociceptivas a través de vías ascendentes de la médula espinal hacia núcleos específicos en el cerebro.

Las cinco vías somatosensoras ascendentes más importantes son: espinotalámica, espinomesencefálica, espinoreticular, espinocervical y columna dorsal de segundo orden.

Los tractos espinotalámico, espinomesencefálico y espinoreticular ascienden a través de la sustancia blanca a nivel ventrolateral. El tracto espinotalámico proyecta sus neuronas hacia diferentes núcleos en el tálamo. La mayoría de los axones de esta vía, así como los del tracto espinomesencefálico, se cruzan al lado contralateral, pero algunos también viajan en forma ipsilateral.³¹

Las fibras mesencefálicas se proyectan hacia la formación reticular en el cerebro medio, el tectum y la materia gris del periacueducto (MGP). Las fibras del tracto espinoreticular proyectan sus neuronas al núcleo reticular lateral y la formación reticular media.³¹

El tracto espinocervical y la vía de la columna dorsal de segundo orden ascienden de manera ipsilateral por la parte dorsal de la sustancia blanca de la médula espinal. El tracto espinocervical se proyecta al núcleo lateral posterior ventral del tálamo. La vía de la columna dorsal de segundo orden se proyecta en el funículo dorsal y la parte

dorsal del funículo lateral, terminando dentro de los núcleos de la columna dorsal, los que a su vez se proyectan al núcleo lateral posterior ventral del tálamo.³¹

▪ **Cerebro**

El cerebro decodifica la información que llega a través de las vías espinales ascendentes y es donde la señal se percibe como dolor. Algunas de las áreas cerebrales más importantes que se relacionan con el proceso nociceptivo incluyen el tallo cerebral, el tálamo y la corteza cerebral.²⁹

Existen neuronas cerebrales que sintetizan diversos agentes neuroactivos y constituyen vías especializadas que corren dentro del cerebro y fuera de éste.

La mayoría de estas sustancias participan en el proceso nociceptivo y de éstas, la noradrenalina, serotonina (5-HT), dopamina, histamina, adenosina, acetilcolina (ACh), sustancia P, péptido relacionado al gen de la calcitonina, glutamato, glicina, ácido gamma aminobutírico (GABA) y péptidos opioides son los mejor caracterizados.¹⁵

▪ **Vías inhibitorias descendentes**

Los sistemas inhibitorios descendentes regulan el proceso nociceptivo de señalización aferente. Algunos de los tractos descendentes más importantes presentes únicamente

en la parte lateral y ventral de la sustancia blanca de la médula espinal, son: el tracto piramidal corticoespinal, que sale de la corteza sensoriomotora; el tracto rubroespinal, que se origina del núcleo rojo del cerebro medio; el tracto reticuloespinal, cuyas fibras salen de la formación reticular pontomedular; y las fibras vestibuloespinales, que se originan del núcleo vestibular lateral de la médula oblongada.³²

Algunas de las vías moduladoras descendentes más importantes incluyen la opioidérgica, monoaminérgica y GABAérgica, las cuales se expresan en forma única o mixta en algunos axones. El sistema inhibitorio mediado por opioides tiene componentes bien establecidos en la proyección espinal del circuito MGP- médula ventromedial rostral (MVR), con la modulación de neuronas del asta dorsal (NAD) por activación de la MGP conteniendo las tres clases de receptores opioides (μ , δ , κ), así como interneuronas encefalínérgicas y campos terminales.³²

La modulación de la transmisión nociceptiva por vías bulboespinales se atribuye ampliamente a las aminas biogénas noradrenalina, 5-HT y dopamina, así como a la adenosina, que principalmente ejercen efectos inhibitorios tanto en el cerebro como en la médula espinal. Las señales noradrenérgicas se envían por el locus coeruleus a la MGP, la cual se conecta a grupos celulares pontomedulares noradrenérgicos en la MVR. Así, la activación de neuronas de la MGP inhibe respuestas nocivas de NAD a través de receptores α_2 -adrenérgicos, aunque paradójicamente se observan efectos excitatorios mediados por receptores α_1 -adrenérgicos.³³ También se asocian mecanismos dopaminérgicos descendientes al proceso nociceptivo, con neuronas diencefálicas proyectándose en la médula espinal donde se activan receptores D2 a la

dopamina para producir analgesia. La adenosina también media la antinocicepción espinal vía el funículo dorsolateral (FDL) descendente.³²

Mecanismos serotoninérgicos, GABAérgicos y glicinérgicos también son parte importante en las vías inhibitorias descendentes. Las fibras serotoninérgicas y GABAérgicas descienden de la MVR y hacen sinápsis con neuronas de proyección espinotalámicas y neuronas de circuito local en el asta dorsal de la médula espinal, contribuyendo ambos neurotransmisores al control supraespinal de nocicepción.

La interacción de estos dos neurotransmisores se da en neuronas dorsales donde la activación de receptores 5-HT₂ incrementa la entrada de Cl⁻ de manera indirecta al fosforilar receptores GABA_A.³⁴ El GABA y la glicina se pueden liberar por la misma neurona y aún a partir de la misma vesícula, por lo que es factible que impulsos en el tracto MVR-espinal liberen 5-HT, GABA y/o glicina a partir de terminales de la MVR, y que actúen como cotransmisores para inhibir la transmisión nociceptiva a nivel espinal y supraespinal a través de receptores GABA_A o para glicina, o en ambos.³⁴

Pruebas de nocicepción

La mayoría de las pruebas nociceptivas miden respuestas de comportamiento como indicadores de que el estímulo se percibe como doloroso y esto corresponde al umbral de dolor. Estas pruebas varían de acuerdo a la especie y al tipo de dolor que se quiere

evaluar, mientras que el efecto analgésico de los fármacos se determina al incrementar la intensidad o duración del estímulo, o ambos.

A continuación se listan algunos de los modelos experimentales más utilizados para medir dolor y determinar la eficacia analgésica de los fármacos.

- **Modelos animales de dolor agudo**

En general, el dolor en estas pruebas es moderado, breve y eludible. Estas pruebas miden respuestas reflejas simples o comportamientos más complejos. Se consideran pruebas de reflejos simples la prueba de sacudida de la cola y el reflejo de abertura de la mandíbula. La primera se basa en que la rata o el ratón retira la cola en respuesta a un estímulo térmico a nivel cutáneo ya sea por dirigir un haz de luz hacia la cola o sumergirla en agua caliente.³⁵ La segunda consiste en medir la respuesta refleja (v.g., lamer, masticar, mover la cabeza, abrir la mandíbula) a la estimulación eléctrica de la encía, por medio de electrodos implantados en la dentina de los incisivos o caninos. En esta última, se puede medir, de manera adicional, la actividad eléctrica del músculo digástrico de la mandíbula o de la corteza cerebral.³⁶ En la prueba de sacudida de la cola, el incremento o disminución en la percepción del dolor se da por disminución o aumento en el tiempo para observar una respuesta, mientras que en el reflejo de abertura de la mandíbula se da por un mayor o menor nivel de estimulación. Ambas pruebas tienen puntos de corte, tiempo máximo para la prueba de sacudida de la cola y máximo nivel de estimulación para el reflejo de abertura de la mandíbula.

Las pruebas de la platina caliente y de presión de la pata son modelos que involucran comportamientos no aprendidos, los cuales reflejan activación de centros supraespinales.

En la prueba de la platina caliente, se coloca a la rata o ratón sobre una superficie caliente (50-56°C) de metal y se mide el tiempo transcurrido para observar la primera respuesta de aversión (v.g., saltar, lamer el cojinete plantar).³⁷ En la prueba de presión de la pata se sujeta al animal y se le acondiciona un pistón que incrementa la presión, de manera gradual y constante, sobre el superficie dorsal hasta que el animal vocaliza o trata de escapar; se registra la presión aplicada para lograr la respuesta.³⁷ En estas pruebas, si se llega a un tiempo máximo predeterminado o una presión máxima predeterminada, el estímulo se suspende para no ocasionar daño tisular.

En ocasiones se entrena a los animales para que modifiquen su comportamiento e indiquen reconocimiento o aversión a la estimulación nociva. Por ejemplo, se les enseña a realizar tareas para terminar o prevenir un estímulo nocivo, lo cual corresponde a modelos aprendidos de escape o evasión, respectivamente. En ambos modelos se mide el tiempo necesario para que el animal detecte el estímulo nocivo. Modelos más complejos como los de "conflicto", requieren que el animal escoja que nivel de dolor tolerará para recibir una recompensa y a cierto nivel de estimulación no querrá trabajar por la recompensa. Los modelos de discriminación son muy complejos y los animales, generalmente primates entrenados durante meses, discriminan entre diferentes estímulos y al menos uno de esos está dentro del rango nociocectivo.³⁶ Estos dos últimos modelos miden la fuerza de la respuesta como indicador de la aversión al estímulo.

Modelos animales de dolor crónico

Las pruebas de dolor crónico producen dolor que no pueden eliminar la fuente de dolor que puede durar varias semanas y siempre se acompaña de daño tisular evidente. El daño tisular es específico en ciertas áreas, lo que permite estudiar al dolor asociado a diferentes condiciones, como el dolor inflamatorio, artrítico, visceral y neuropático. Modelos de dolor inflamatorio incluyen el de la formalina y la carragenina. En el primero se inyecta formalina en el cojinete plantar de ratas o ratones y se observan dos fases de comportamiento. La fase uno se cree que corresponde a dolor agudo, comienza inmediatamente después de la inyección y dura 5 minutos. La fase dos corresponde a dolor crónico, comienza después de 10 minutos de inyectada la formalina y dura entre 45 y 60 minutos.³⁸ La prueba de la carragenina consiste en inyectar el compuesto por vía subcutánea en la pata de ratas o ratones, produciéndose inflamación con hipertermia y edema localizado en menos de 3 horas.³⁹ Se utilizan gran variedad de metodologías y sistemas de puntuación para evaluar el dolor en estos modelos.

El dolor artrítico se logra al inyectar por vía endovenosa adyuvante completo de Freund. Después de 10 a 21 días se observa inflamación, hipersensibilidad al dolor y destrucción del cartilago articular de las articulaciones afectadas.

Se observan comportamientos sugerentes de dolor (v.g. lamer y morder el miembro afectado, disminución del movimiento y del comportamiento exploratorio, vocalización a la presión del miembro afectado) pero también se enferman de manera sistémica

con lesiones ulcerativas en la piel, hepatopatías y linfadenopatías.³⁶ Con estos efectos, es difícil determinar que cambios se deben al dolor en si y cuales por la enfermedad. Por tal motivo, se han diseñado modelos en los que se inyecta un irritante (v.g. caolina, capsaicina) o microorganismos (v.g. *Mycobacterium tuberculosis*) en una articulación para inducir artritis en esa articulación sin que se presenten signos de enfermedad sistémica.³⁹

Para evaluar el dolor visceral se inyecta una sustancia irritante (v.g. ácido acético o fenilbenzoquinona) en la cavidad peritoneal de ratas o ratones y se cuentan el número de constricciones abdominales (aplanamiento del abdomen, arqueamiento y extensión de miembros posteriores).^{24,35}

Los modelos más utilizados para evaluar el dolor neuropático son los de ligadura del nervio ciático o de las raíces dorsales lumbares de ratas. Estos modelos producen denervación parcial periférica por desmielinización de fibras grandes y destrucción de algunos axones no mielinizados.³⁶ Existen otros modelos de lesión neural asociados con enfermedades sistémicas como el de la neuropatía diabética inducida por estreptozotocina en ratas.⁴⁰

Los analgésicos pueden modificar las respuestas de comportamiento en los modelos nociceptivos mencionados, pero su eficacia varía de un modelo a otro. Esto se ha explicado por los mecanismos que se activan en la médula espinal, por lo que no se deben comparar de manera directa los resultados obtenidos con diferentes modelos.

Modelos de dolor en equinos

Se han desarrollado varias pruebas para evaluar el efecto analgésico de fármacos en equinos estos incluyen:

Pruebas de nociocepción mecánica:

Picar con aguja. Se utiliza una aguja y se pica al caballo en diferentes áreas anatómicas (v.g. base de la oreja, hombro, banda coronaria, región perianal) a diferentes tiempo. Se asigna una escala numérica, generalmente de 0 (sin analgesia) a 3 (sin respuesta al estímulo).⁴¹ Esta metodología es subjetiva e inapropiada, amén de que no detecta diferencias pequeñas en la respuesta.

Presión con pinza de casco. Se utiliza una pinza de casco con un sensor de presión en una de las puntas y se mide la presión aplicada sobre la suela del casco para que el caballo retire la mano; en este punto se considera que el animal percibe el estímulo como doloroso.

Este estímulo se evaluó en 16 puntos diferentes en el casco con el fin de evaluar todo el casco por su porción de la muralla y de la suela.⁴²

Presión con estilete de punta roma. Se utiliza un émbolo que empuja, de manera gradual, un clavo de punta roma de 2 mm de diámetro contra el metacarpo del caballo. El estímulo se suspende una vez que el animal levanta la mano del suelo y se registra la fuerza aplicada para lograr este efecto.⁴³

Prueba de nociocepción térmica: Se utiliza una lámpara incandescente de cuarzo de 1,000 W y se dirige el haz de luz sobre la banda coronaria que se delimita por medio de una lámpara de luz negra. Se registra el tiempo necesario para que el caballo mueva la mano como señal de dolor al estímulo.⁴⁴

Prueba de sensibilidad en la mucosa gingival: Se implanta un electrodo quirúrgicamente en la dentina del colmillo, donde se aplica un estímulo continuo con un voltaje de 2 milisegundos de duración con intervalos de 20 segundos directo al nervio del diente. La respuesta positiva al dolor se determina por tres movimientos de la cabeza.⁴⁵

Prueba de nociocepción visceral: De manera quirúrgica, se implanta una cánula de plástico en el ciego del caballo y ésta se exterioriza en el flanco derecho.

La cánula tiene un conducto por donde se pasa un globo que se insufla para distender el ciego. Se registra la presión del globo, los movimientos del caballo y el tiempo en que estos se presentan. En este punto se libera la presión para suspender el estímulo.⁴⁴

HIPÓTESIS

La isoxsuprina produce analgesia en caballos sanos que se someten a una prueba mecánica de nociocepción a nivel del metacarpo.

OBJETIVO

Evaluar el potencial analgésico de la isoxsuprina en caballos sanos sometidos a una prueba mecánica de nociocepción.

MATERIAL Y MÉTODOS

Animales

Se utilizaron seis caballos adultos (edad = 9.33 ± 2.20 años, peso = 518.5 ± 23 kg. el peso se obtuvo mediante cintas métricas), castrados, de la raza Appendix (Cuarto de milla X Pura sangre Inglés) y que cumplieron con los siguientes criterios:

Criterios de inclusión: animales clínicamente sanos según examen clínico con medición de microhematocrito y proteínas plasmáticas (Cuadro 1).

Criterios de exclusión: animales que claudicaran o presentaran alguna lesión en los miembros, que tuvieran historia de neurectomía, de síndrome navicular o laminitis (estas condiciones pueden alterar la sensibilidad del dolor en los animales)^{46,47,48}, que sufrieran enfermedades respiratorias o digestivas, o que estuvieran bajo tratamiento con antiinflamatorios u otros fármacos.

Criterios de eliminación: animales que presentaran claudicación o alguna lesión en cualquier miembro, que desarrollaran afecciones respiratorias o digestivas o que fueran movilizados a destacamentos.

Los animales se alimentaron con heno de avena y alimento a base de granos dos veces al día y tuvieron libre acceso al agua.

Prueba de nociocepción

Se fabricó un aparato (Figura 1) ligero (20 g) consistente de una jeringa de 12 ml cortada en la marca de 5 ml a la que se le colocó en el émbolo un clavo de 2 mm de diámetro con punta roma. El aparato se atornilló a una banda plástica a la que se le

engrapó una cinta Velcro® que permitió sujetar el aparato a la mano de los caballos. La jeringa se conectó a un tubo de plástico de 2 mm de diámetro y 80 cm de largo que se unió en su otro extremo a una válvula de tres vías. La válvula, a su vez, se unió a través de un tubo de silicón de 5 mm de diámetro y 60 cm de largo, con un manómetro (U.S. GAUGE) con escala de 0 a 700 kPa. El sistema se cerró con dos jeringas de 60 ml con las cuales se aplicó presión en el sistema y empujó el clavo contra la mano de los caballos.

El aparato se calibró utilizando una báscula de cocina (Gutes Backen GB2024301, Alemania). Se aplicó presión para empujar el clavo de punta roma contra el plato de la báscula y se registró el peso (g) y la presión (kPa) correspondiente. Este procedimiento se repitió 10 veces. Para fines de la calibración se consideró 100 g equivalentes a 1 Newton (N). Los N se graficaron contra la presión media requerida para producir dicha fuerza (Figura 2). Se realizó una regresión lineal a los datos de esta gráfica y la ecuación que se obtuvo se utilizó para transformar las lecturas de presión en valores de fuerza.

Las pruebas de nociocepción se llevaron a cabo en las instalaciones del Agrupamiento a Caballo de la Secretaría de Seguridad Pública del Distrito Federal (Policía Montada, Cabeza de Juárez) durante el mes de Mayo del 2002, registrándose la temperatura ambiental antes de iniciar cada prueba. Los animales se colocaron en un potro de contención y se les fijó el aparato sobre la mano izquierda a nivel del metacarpo. El clavo se empujó gradualmente hasta que éste levantó la mano (umbral de dolor) (Figura 3). En este punto el estímulo se suspendió y se registró la fuerza

necesaria para producir esa respuesta. No se aplicó una fuerza mayor a 20 N para evitar cualquier daño a los animales. Ésta es una técnica simplificada del sistema de Chambers *et al*,⁴³ el cual empuja el clavo con una presión constante y registra la fuerza de manera computada. Esta técnica discrimina entre analgesia y sedación en caballos.⁴³

Una vez obtenidos cuatro umbrales de dolor de magnitud similar y en forma constante, los caballos recibieron el tratamiento correspondiente y se registraron las respuestas con intervalos de 5 minutos durante la primera hora y cada 15 minutos durante la segunda hora. La prueba de nociocepción terminó cuando se registraron tres respuestas consecutivas de intensidad similar a las respuestas registradas antes del tratamiento. En los casos en que no se observó ningún cambio en umbrales de dolor, con la administración del tratamiento, se tomaron mediciones sólo durante 90 minutos.

Protocolo de administración

Los compuestos que se utilizaron en el experimento fueron solución salina fisiológica (SSF; Cloruro de sodio al 0.9%, Baxter, Guadalajara, Jalisco), agua destilada (Agua Theissier, Latapita Sociedad Cooperativa, México D.F.), clorhidrato de xilacina (Sedazine, Fort Dodge Animal Health, Estados Unidos de América), clorhidrato de isoxsuprina (Duphaspasmin, Fort Dodge Veterinaria, España) y etanol (Merck, Naucalpan, Estado de México).

La isoxsuprina se evaporó en baño María a 40°C durante 14 horas para obtener la sal en forma de cristales. Estos se reconstituyeron en agua destilada y etanol (2:1 v/v)

con ayuda de un baño María a 40°C por 2 horas y después un baño ultrasónico (Branson B-12, Branson Cleaning Equipment Company, Shelton, Connecticut, Estados Unidos de América) por 2 horas. Se obtuvo una solución clara y homogénea con una concentración final de isoxsuprina de 35.6 mg/ml. La solución se colocó en un lugar fresco y cerrado para evaluar su estabilidad sin encontrar formación de cristales o algún otro precipitado en un período de 15 días. Posteriormente, la solución se filtró (Millex-GS, 0.22 µM, Millipore, Cork, Irlanda) y se vació en frascos estériles.

El etanol (Merck, Naucalpan, Estado de México) se mezcló con agua destilada en una proporción de 1:2 v/v y se filtró (Millex-GS, 0.22 µM, Millipore, Cork, Irlanda) y colocó en frascos estériles.

Cada caballo recibió los siguientes tratamientos:

1. SSF (20 ml) IV, como control negativo.
2. Xilacina (1.1 mg/kg) IV, como control positivo.
3. Isoxsuprina (1.2 mg/kg) IV, como fármaco a evaluar.
4. Agua destilada y etanol (en proporción 2:1, 20 ml) IV, como vehículo de la isoxsuprina.

Los tratamientos de xilacina e isoxsuprina se aforaron con SSF para tener un volumen de administración de 20 ml en todos los tratamientos.

Los tratamientos se asignaron al azar en cuadrado latino y se administraron con un intervalo de una semana entre cada tratamiento para evitar interacción farmacológica.

El operador fue el mismo durante todo el experimento y desconoció el tratamiento que recibió cada caballo, hasta que se concluyó la investigación.

La prueba de nociocepción se llevó a cabo como se describió anteriormente y durante este tiempo, se evaluó de manera subjetiva cambios en el comportamiento como serían sedación, ataxia, recumbencia, excitación, salivación, sudoración, etc.

Análisis Estadístico

Los resultados se expresaron con medias \pm e.e.m.(error estándar medio) Se utilizó un análisis de varianza que determinó la variación entre cada caballo, el tratamiento y el tiempo, para evaluar variaciones en el umbral de dolor en el tiempo. El pico analgésico de cada tratamiento se comparó con los valores basales, usando una prueba *t* de Student. Se calcularon las áreas bajo la curva (con la línea basal sustraída) de las gráficas umbral de dolor vs. tiempo por 90 minutos (ABC_{90}) después de la administración del tratamiento para cada uno de los caballos y se compararon usando una prueba *t* de Student. Las diferencias con $P < 0.05$ se consideraron significativas.

RESULTADOS

Los seis caballos que iniciaron el experimento concluyeron las pruebas de nocicepción para cada tratamiento propuesto y en ninguno se presentó alguna afección que hiciera pensar su eliminación del estudio. La temperatura ambiental durante los días que se realizaron las pruebas fluctuó entre 16.7°C y 28.3°C.

La administración IV de SSF no incrementó los umbrales de dolor en caballos sanos; de un nivel basal de 5.72 ± 0.13 N, el efecto máximo fue de 6.02 ± 0.69 N a los 5 minutos ($P = 0.6646$). De igual manera, el etanol y la isoxsuprina tampoco incrementaron los umbrales de dolor; los niveles basales fueron 5.11 ± 0.24 N y 5.26 ± 0.22 N y los máximos 5.41 ± 0.28 N y 7.24 ± 2.61 N a los 30 y 25 minutos, respectivamente ($P \geq 0.3275$). Sin embargo, la xilacina si incrementó el umbral de dolor de un valor basal de 6.93 ± 0.26 N a 19.91 ± 0.27 N a los 20 minutos ($P < 0.0001$).

Al evaluar el efecto del tratamiento sobre umbrales de dolor a través del tiempo, no se encontró diferencia significativa entre SSF e isoxsuprina o etanol para ninguno de los tiempos registrados ($P \geq 0.2682$). Tampoco hubo diferencia entre etanol e isoxsuprina durante los 90 minutos ($P \geq 0.0972$).

La xilacina si incrementó los umbrales de dolor, en comparación con la SSF, a partir del minuto 5 y hasta el minuto 70 postadministración ($P \leq 0.0338$), regresando a niveles basales a partir del minuto 80 ($P \geq 0.5629$). Al comparar el efecto de la

isoxsuprina con el de la xilacina, se observó incremento significativo para la xilacina del minuto 5 al 70 ($P \leq 0.0039$) (Figura 4).

Las ABC_{90} para cada tratamiento se muestran en la Figura 5, donde se observa que las ABC_{90} para isoxsuprina y etanol no son significativamente diferentes a la de SSF ($P \geq 0.795$), pero el ABC_{90} de xilacina sí fue significativamente mayor a la de la SSF y la isoxsuprina ($P < 0.0001$).

La administración de SSF y etanol no produjeron cambios evidentes en el comportamiento de los caballos. Sin embargo, después de la administración de xilacina se observó sedación con caída de la cabeza a la altura del encuentro y belfos sin tono, así como incoordinación en la mayoría de los animales. Estos signos se observaron 5 minutos después de la administración y perduraron por aproximadamente 30 minutos. La isoxsuprina produjo sudoración excesiva en todo el cuerpo (Figura 6), ésta comenzó en los belfos y las babillas a los pocos minutos después de su inyección y posteriormente se generalizó a todo el cuerpo. Los animales dejaron de sudar en forma excesiva, después de aproximadamente 25 minutos.

DISCUSIÓN

La hipótesis de que parte de los efectos benéficos de la isoxsuprina en caballos se deba a un posible efecto analgésico²³ no se sustenta con los resultados obtenidos en este estudio, ya que la administración IV de isoxsuprina no incrementó los umbrales de dolor en caballos sometidos a una prueba nociocéptica por estimulación mecánica. Esto contrasta con resultados obtenidos en otros estudios; por ejemplo, Bentley *et al*²⁴ encontraron que la isoxsuprina disminuyó el dolor causado por la inyección de ácido cítrico en la cavidad abdominal de ratones y Den Hertog²⁵ reportó que la isoxsuprina redujo la intensidad de descarga de fibras tipo C en preparaciones de nervio vago de conejos. Es probable que estas diferencias se deban a la especie o a los procedimientos metodológicos aunque en ambos casos se usó una preparación de isoxsuprina en solución y fue inyectada o administrada directamente, en el caso de los caballos se puede dar un efecto similar en el caso de manejar una dosis diferente o cambiar la presentación del fármaco o el número de dosis que podrían ser causas de analgesia en caballos.

Es poco probable que los procedimientos a los que se sometió la isoxsuprina (evaporación, disolución) hayan afectado su efecto biológico, ya que se observó sudoración profusa, pulso yugular y relajación muscular, lo cual es característico después de la administración IV de este compuesto en caballos.^{10,16}

También es poco probable que la técnica utilizada para evaluar umbrales de dolor haya sido poco sensible, ya que la xilacina sí incrementó los umbrales de dolor, tal

como se ha demostrado para los agonistas α_2 -adrenérgicos en caballos⁴⁶ y en otras especies.^{49,50,51}

El efecto analgésico de la xilacina se observó hasta por 70 minutos después de su administración IV, muchas de las mediciones llegaron al punto de corte de 20 N sin que los caballos levantaran la mano por lo que el efecto analgésico de este compuesto en el ABC₉₀ está subestimado. Algo similar sucede con la detomidina en caballos⁴⁶ y otros agonistas α_2 -adrenérgicos en ovejas.⁴⁹ No es válido hacer comparaciones entre la duración y la intensidad del efecto analgésico entre estos estudios, ya que, aunque se utilizó la misma prueba de nocicepción, los operadores fueron diferentes y se sabe que esto modifica las lecturas registradas. Si un mismo operador realiza las lecturas en un experimento, éstas se mantienen constantes durante el transcurso de éste.

Se utilizó etanol en este experimento para descartar un posible efecto analgésico de la isoxsuprina ligada a su vehículo, sin embargo no fue necesaria la comparación pues la isoxsuprina no incrementó los umbrales de dolor, ni tampoco el etanol. No obstante, hay reportes que sugieren un efecto analgésico para este compuesto.⁵² Esto no se observó con etanol en los caballos.

Entre las diferentes pruebas nociceptivas se eligió la del émbolo a presión por ser una de las pruebas menos invasivas y más sencilla de aplicar por la facilidad para colocar el dispositivo de presión, además por ser un medio confiable en mantener una presión constante y creciente. Otra ventaja fue lo barato que resultó la construcción

del aparato ya que se utilizaron productos como jeringas extensiones de venoclisis y un manómetro.

Aunque los caballos son de las especies en las que más fácilmente se desarrolla condicionamiento a esta prueba,⁵³ en este estudio no se observó tal efecto pues los niveles basales se mantuvieron constantes para cada caballo durante todo el experimento (Figura 4).

El clima no debió haber influido sobre los umbrales de dolor, pues las pruebas se realizaron durante las mañanas del mes de Mayo de 2002 y en ningún día se registraron temperaturas extremas. Se sabe que temperaturas por debajo de los 10°C incrementan el umbral de dolor.⁵³

Además de que se observó variación en la respuesta en base a la condición corporal de los animales, afectando con más facilidad a los de condición media a baja, todos estos animales mostraron un mayor efecto sedante y analgésico con incoordinación y relajación por corto tiempo. En cambio en el caso de los animales obesos o con una condición corporal buena a alta, el efecto de la xilacina fue menos marcado.

En el caso de la aplicación de isoxsuprina el efecto vasodilatador fue al contrario, ya que los animales con mejor condición corporal se vieron más afectados al ponerse más inquietos y empezar a sudar más profusamente, además de que el golpe precordial se sentía con mayor facilidad y había pulso yugular aumentado; estos efectos se observaron después de los primeros minutos de la aplicación IV.

En el caso de la solución salina y de la solución de etanol no causaron ninguna alteración en el comportamiento de los animales ni cambiaron los registros, sino que se mantiene con los niveles basales

Debido a que el síndrome navicular y la laminitis se asocian con dolor y que la isoxsuprina no produce analgesia en caballos, se recomendaría el uso de un analgésico para mitigar el dolor en estos animales.

Esto, sin olvidar que la respuesta de caballos con enfermedad navicular o laminitis no sólo se les da un tratamiento a base de isoxsuprina sino que también influye en su mejoramiento el trabajo de nivelación de cascos y de herrajes especiales o diferentes tratamientos que se les administra al no conocer el verdadero funcionamiento de este medicamento además de la gran variedad de tratamientos alternativos que se han manejado a través de la medicina en caballos para estos problemas.

Además queda a consideración el hecho de que no se ha encontrado la base de acción de la isoxsuprina por lo que puede que dar a consideración para otras investigaciones el probar si a otra dosis, o por otra vía de administración, o por un efecto de acumulación tras la aplicación periódica del medicamento puede causar un tipo de analgesia o algún efecto que ayude a comprender de una mejor manera el funcionamiento de la isoxsuprina.

CONCLUSIONES

Con base en los resultados obtenidos se concluye lo siguiente:

1. Se rechaza la hipótesis de que una aplicación de isoxsuprina por vía endovenosa produce analgesia en caballos sanos que se someten a una prueba mecánica de nocicepción.
2. Se confirma que los agonistas α_2 -adrenérgicos producen analgesia somática en caballos cuando se administran por vía IV.
3. Se requieren estudios adicionales para identificar el mecanismo de acción terapéutico de la isoxsuprina en caballos.

REFERENCIAS

1. Cook P, James I. Medical intelligence: drug therapy. *New Eng J Med* 1981; 305:1560-1564.
2. Belloli C, Carcano R, Arioli F, Beretta C. Affinity of isoxsuprine for adrenoceptors in equine digital artery and implications for vasodilatory action. *Equine Vet J* 2000; 32:119-124.
3. Calixto JB, Simas CM. Mechanism of action of isoprenaline, isoxsuprine, terbutaline and orciprenaline on gravid human isolated myometrium. Influence of the neuronal uptake process. *Biol Reprod* 1984; 30:1117-1123.
4. Gallegos TJ, Flores F. Isoxsuprine in primary dysmenorrhoea. Its effectiveness in premenstrual tension. *J Int Med Res* 1975; 3:194-201.
5. Ali HA. Isoxsuprine in the treatment of sickle cell painful crises: a double-blind comparative study with narcotic analgesic. *Ann Saudi Med* 1999; 19:97-100.
6. Nimrod C, Rambihar V, Fallen E. Pulmonary edema associated with isoxsuprine therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 148:625-629.
7. Fiocre B, Rioux JC. Emploi de l'isoxsuprine en obstetrique veterinaire. *Bull Men Soc Vét Prat Fr* 1974; 58:23-31.
8. Turner SA, Toker CM. The evaluation of isoxsuprine hydrochloride for the treatment of navicular disease a double blind study. *Equine Vet J* 1989; 21:338-341.
9. Kirker-Head CA, Stephand KA, Toal RL, Goble DO. Circulation and blood gas changes accompanying the development and treatment of induced laminitis. *Equine Vet Sci* 1987; 6:293-301.
10. Matthews N, Glead R, Short C, Burrows K. Cardiovascular and pharmacokinetic effects of isoxsuprine in the horse. *Am J Vet Res* 1986; 47:2130-2133.

11. Jouxou-Sisic K, Andren PE, Bondesson U. A pharmacokinetic study of isoxsuprine in the horse. In: Proceedings of the 11th International Conference of Racing Analyst and Veterinarians. RyW Publications, Newmarket, UK. 1996; pp 453-458.
12. Bosken JM, Lehner AF, Hunsucker A, Harkins JD, Woods WE, Karpiesiuk W, Carter WG, Boyles J, Fisher M, Tobin T. Direct MS-MS identification of isoxsuprine-glucuronide in post-administration equine urine. *Can J Vet Res* 2000; 64:112-116.
13. Pompa G, Caloni F, Montana M *et al.* Prolonged presence of isoxsuprine in equine serum after oral administration. *Xenobiology* 1994; 24:339-346.
14. Torneke K, Larsson CI, Appelgren LE. Melanin affinity: a possible explanation of isoxsuprine retention in the horse. *Equine Vet J* 2000; 32:114-118.
15. Rang HP, Dale MM, Ritter JM. *Pharmacology*. 3rd ed. *Churchill Livingstone*. New York, 1995.
16. Harkins JD, Mundy GD. Character and duration of pharmacological effects of intravenous isoxsuprine. *Equine Vet J* 1996; 28:320-326.
17. Baxter GM, Tackett RL, Moore JN. Reactivity of equine palmar digital arteries and veins to vasodilating agents. *Vet Surg* 1989; 18:221-226.
18. Rose RJ, Allen JR, Hodgson DR. Studies on isoxsuprine hydrochloride for the treatment of navicular disease. *Equine Vet J* 1983; 15:238-243.
19. Ingle-Fehr JE, Baxter GM. The effect of oral isoxsuprine and pentoxifylline on digital and laminar blood flow in healthy horses. *Vet Surg* 1999; 28:154-160.
20. DiPierri T, Forconi S, Agnusdei D. Effect of intravenous isoxsuprine on blood viscosity in patients with occlusive peripheral arterial disease. *Br J Clin Pharmacol* 1970; 5:255-260.

21. Suda T, Shimizu D, Maeda N. Decreased viscosity of human erythrocyte suspension induced by chlorpromazine and isoxsuprine. *Biochem Pharmacol* 1981; 30:2057-2064.
22. Weber G, Kreisel T, Peter S. A double-blind placebo controlled cross-over study in patients with peripheral vascular diseases, using a new capillary viscometer. *Angiology* 1980; 31:1-5.
23. Brumbaugh GW, Sumano LH, Hoyos ML. The pharmacologic basis for treatment of developmental and acute laminitis. *Vet Clin North Am Equine Pract* 1999; 15:354-362.
24. Bentley G, Starr J. The antinociceptive action of some β -adrenoceptor agonist in mice. *Br J Pharmacol* 1986; 88:515-521.
25. Den Hertog A. The effects of isoxsuprine on non myelinated nerve fibres. *Eur J Pharmacol* 1976; 39:283-286.
26. Akerlund M, Andersson KE. Relief of pain in primary dysmenorrhoea by beta-adrenoceptor stimulating drugs. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1977; 56:255-256.
27. Merskey H. Pain terms. A current list with definitions and notes on usage. *Pain. Suppl.* 1986; 3:S216-S221.
28. Dray A, Urban L, Dickenson A. Pharmacology of chronic pain. *Trends Pharmacol Sci.* 1994; 15:190-197.
29. Grubb BD. Peripheral and central mechanisms of pain. *Br J Anaesth.* 1998; 81:8-11.
30. Bennett GJ. Update on the neurophysiology of pain transmission and modulation: Focus on the NMDA-receptor. *J Pain Symptom Manage.* 19 (Suppl.):S2-S6, 2000.

31. Willis WD. Ascending pathways transmitting nociceptive information in animals. En: Kitchell RL, Erickson HH, Carstens E, Davis LE. *Animal Pain. Perception and Alleviation*. Bethesda, Maryland: American Physiological Society. 1983; 41-62.
32. Fields HL, Basbaum AI. Endogenous pain control mechanisms. En: Wall PD, Melzack A. *Textbook of Pain*. 2^a ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1989; 206-217.
33. Budai D, Harasawa i, Fields HL. Midbrain periaqueductal gray (PAG) inhibits nociceptive inputs to sacral dorsal horn nociceptive neurons through α_2 -adrenergic receptors. *J Neurophysiol*. 1998; 80:2244-2254.
34. Xu TL, Pang ZP, Li JS, Akeike N. 5-HT potentiation of the GABA_A response in the rat sacral dorsal commissural neurons. *Br J Pharmacol*. 1998; 124:779-787.
35. Gray AM, Nevinson MJ, Sewell RDE. The involvement of opioidergic and adrenergic mechanisms in nefopan antinociception. *Eur J pharmacol*. 1999; 365:149-157.
36. Danneman PJ. Monitoring of analgesia. En: Kohn DF, Wixson SK, White WJ, Benson GJ. *Anesthesia and Analgesia in Laboratory Animals*. New York: Academic Press 1997; 83-103.
37. Gomeza J, Shannon H, Kostenis E, Felder C, Zhang L, Brodtkin J, Grinberg A, Sheng H, Wees J. Pronounced Pharmacologic deficits in M2 muscarinic acetylcholine receptor knockout mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999; 96:1692-1697.
- 38.Coderre TJ, Vaccarino AL, Melzak R. Central nervous system plasticity in the tonic pain response to subcutaneous formalin injection. *Brain Res*. 1990; 535:155-158.
39. Ochi T, Jobo-Magari K, Yonezawa A, Matsumori K, Fuji T. Anti-inflammatory and analgesic effects of a novel pyrazole derivative, FR140423. *Eur J Pharmacol*. 1999; 365:259-266.

40. Calcutt NA, Chaplan SR. Spinal pharmacology of tactile allodynia in diabetic rats. *Br J Pharmacol.* 1997; 122:1478-1482.
41. Joubert KE, Briggs P, Gerber D, Gottschalk RG. The sedative and analgesic effects of detomidine butorphanol and detomidine alone in donkeys. *J S Afr Vet Assoc.* 1999; 70:112-118.
42. Owens JG, Kamerling SG, Stanton SR, Keowen ML. Effects of ketoprofen and phenylbutazone on chronic hoof pain and lameness in horse. *Equine Vet J.* 1995; 27:296-300.
43. Chambers JP, Livingston A, Waterman AE. A device for testing nociceptive thresholds in horses. *J Assoc Vet Anaesthet.* 1990; 17: 42-44.
44. Kalpravidh M, Lumb WV, Wright M, Heat RB. Effects of butorphanol, flunixin, levorphanol, morphine, and xylazine in ponies. *Am J Vet Res.* 1984; 45:217-223.
45. Brunson DV, Collier MA, Scott EA, Majors LJ. Dental dolorimetry for evaluation of analgesic agent in the horse. *Am J Vet Res.* 1987; 48:1082-1091.
46. Chambers JP, Livingston A, Waterman AE, Goodship AE. The analgesic effects of detomidine in thoroughbred horses with chronic tendon injury. *Res Vet Sci.* 1993; 54:52-56.
47. Chambers JP, Waterman AE, Livingston A. The effects of opioid and α_2 adrenergic blockade on non-steroidal anti-inflammatory drug analgesia in sheep. *J Vet Pharmacol Therap.* 1995; 18:161-166.
48. Whay HR, Waterman AE, Webster AJF, O'Brien JK. The influence of lesion type on the duration of hyperalgesia associated with hindlimb lameness in dairy cattle. *Vet J.* 1998; 156: 23-29.

49. Nolan A, Livingston A, Waterman A. Antinociceptive actions of intravenous α_2 -adrenoceptor agonists in sheep. *J Vet Pharmacol Therap.* 1987; 10:202-209.
50. Malmberg AB, Yaksh TL. Pharmacology of the spinal action of ketorolac, morphine, ST-91, U50488H, and L-PIA on the formalin test and an isobolographic analysis of the NSAID interaction. *Anesthesiology.* 1993; 79:270-281.
51. Grant C, Upton RN. The anti-nociceptive efficacy of low dose intramuscular xylazine in lambs. *Res Vet Sci.* 2001; 70:47-50.
52. Shirley ME, Wong DL, Tauck EG, Fong EL, Kending JJ. Glutamate receptor-mediated hyperexcitability after ethanol exposure in isolated neonatal rat spinal cord. *J Pharmacol Exp Therap.* 1998; 285:201-207.
53. Chambers JP. The influence of chronic pain on the action of analgesic drugs. Tesis de Doctorado, University of Bristol, England. 1992.

CUADROS

**ESTA TESIS NO SALI
DE LA BIBLIOTECA**

Cuadro 1. Resultados del examen clínico de los caballos incluidos como sujetos de experimentación.

Caballo	910	887	10	787	853	A17
Color	bayo obscuro	tordillo entrepelado alazán	colorado entrepelado	alazán	colorado	retinto 3 albo MAD*
Sexo	macho castrado	macho castrado	macho castrado	macho castrado	macho castrado	macho castrado
Hierro	910	DDF887	DDF10	DDF787	DDF853	DDF E A17 EM
Señas particulares	1 albo MPD* estrella	bebe - derrama	estrella franja bebe 4 albo	lucero		MAD y MPD arañados
Año de nacimiento	1994	1995	1987	1994	1984	1988
Frecuencia cardíaca (latidos/minuto)	40	48	40	54	36	40
Frecuencia respiratoria (respiraciones/minuto)	25	20	24	20	20	23
Temperatura (°C)	37.5	37.8	38.1	37.6	37.4	37.8
Tiempo de llenado capilar (segundos)	2	2	2	2	2	2
Mucosas	rosadas	rosadas	rosadas	rosadas	rosadas	rosadas
Condición corporal	buena	buena	obeso	obeso	buena	buena
Peso (kg)	513	460	600	568	510	460
Altura a la cruz (m)	1.54	1.58	1.55	1.72	1.64	1.60
Hematocrito (%)	48	50	50	43	40	40
Proteínas plasmáticas totales (mg/dl)	5.1	5.1	5.2	5.1	5.8	4.3
Apíomos	estevado de anteriores	normales	normales	normales	normales	normales
Anormalidades de paso	sin claudicaciones	sin claudicaciones	sin claudicaciones	sin claudicaciones	sin claudicaciones	sin claudicaciones
Observaciones	exositis MPI*					

* MAD = miembro anterior derecho, MPD, miembro posterior derecho, MPI = miembro posterior izquierdo en la articulación metatarso falangica.

FIGURAS

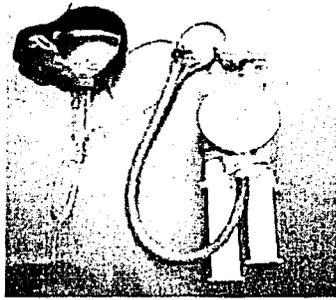
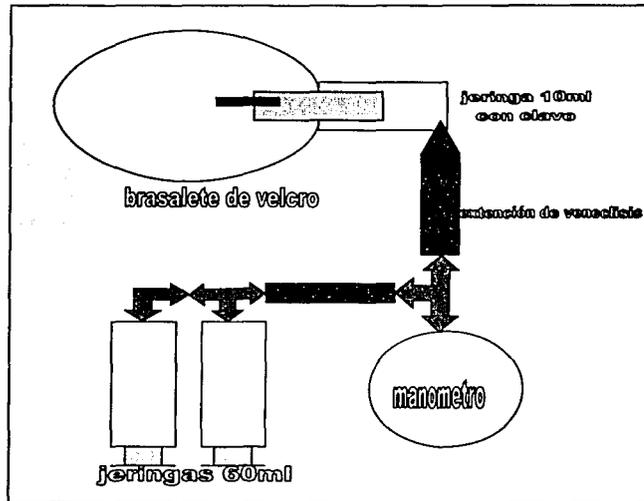


Figura 1.(arriba) Aparato utilizado para medir umbrales de dolor en caballos. (Abajo) esquema del aparato



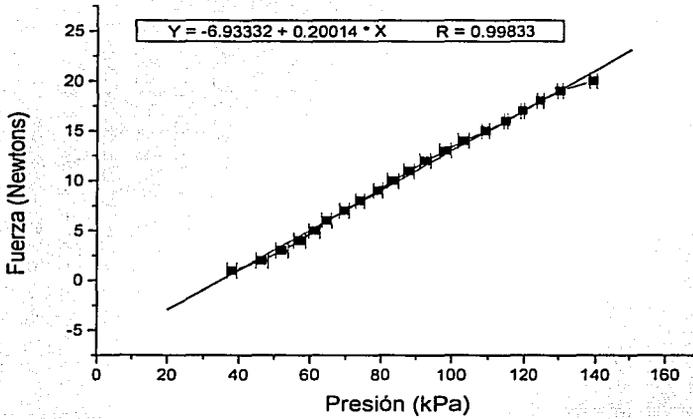


Figura 2. Curva de calibración del aparato para medir umbrales de dolor. El eje de las "X" muestra la presión aplicada para lograr la fuerza correspondiente en intervalos de 1 N.

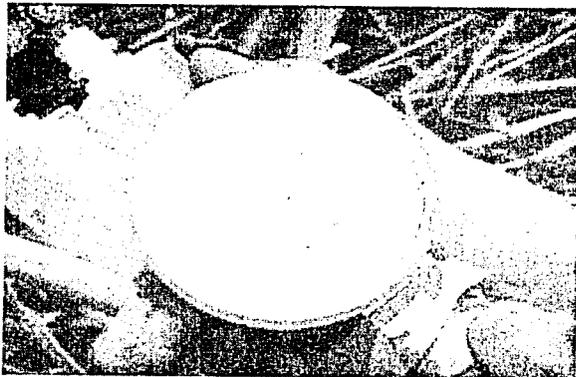


Figura 3. Manómetro mostrando una presión aproximada de 60 kPa, la cual correspondió al umbral de dolor en la que la mayoría de los caballos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

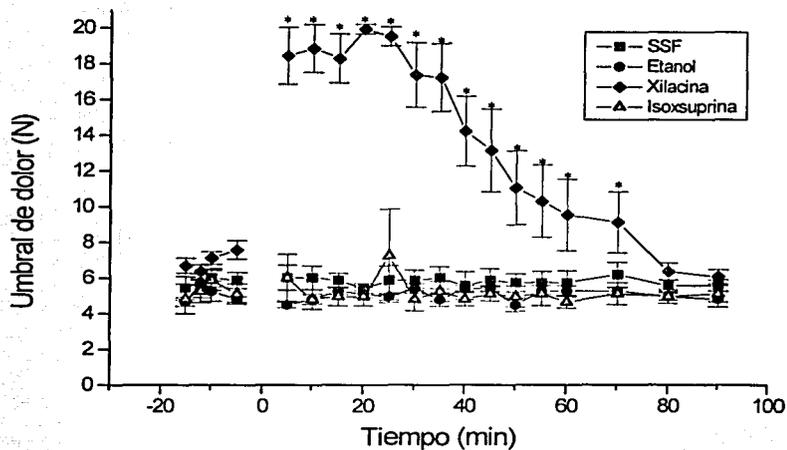


Figura 4. Efecto de la administración endovenosa (IV) de etanol, xilacina (1.1 mg/kg) e isoxsuprina (1.2 mg/kg) sobre umbrales de dolor durante 90 minutos después de su administración (tiempo 0) y su comparación con SSF IV. Los datos son la media \pm e.e.m. de 6 caballos. * Representa diferencia significativa entre el tratamiento y SSF ($P \leq 0.0338$).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

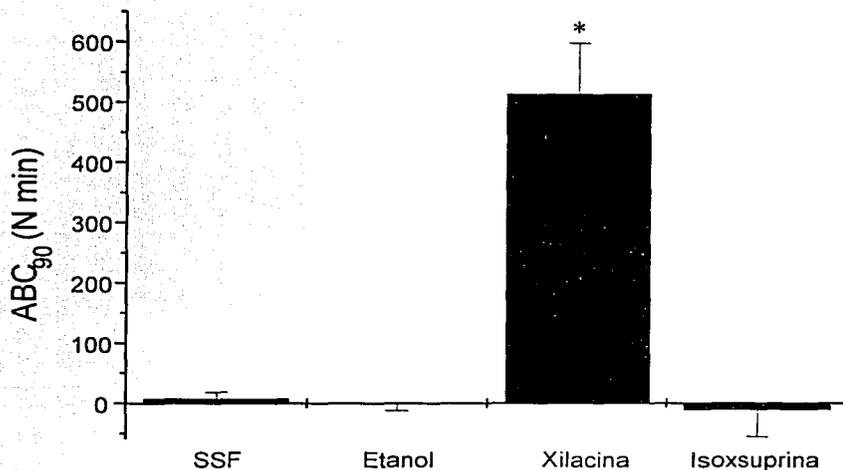


Figura 5. ABC₉₀ de etanol, xilacina (1.1 mg/kg) e isoxsuprina (1.2 mg/kg) inyectados por vía endovenosa (IV). Los datos son la media ± e.e.m. de 6 caballos. * Representa diferencia significativa ($P \leq 0.0001$) entre el tratamiento y la solución salina fisiológica (SSF) IV.



Figura 6. efecto de la administración de isoxsuprina IV causando vasodilatación periférica y causando sudoración excesiva, iniciando en las ingles y belfos y continuándose a todo el cuerpo.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN