



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

Uso de procinéticos en equinos con Síndrome Abdominal Agudo

Estudio de Revisión: 1980-2013

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE

Médico Veterinario Zootecnista

PRESENTA

Guillermo Emilio Rodríguez Zamittiz

Asesores:

MVZ Miguel Ángel Martínez Castillo

MVZ Ramiro Calderón Villa



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.

DEDICATORIA

En memoria de Carlos Zamittiz V.

AGRADECIMIENTOS

A mi madre, por haber inculcado valores imprescindibles en la vida, apoyarme durante todos estos años y brindarme mucho cariño, definitivamente el mejor ejemplo de todos me lo ha brindado ella.

A mi padre, por mostrarme ese ejemplo de pasión, compromiso y entrega con la profesión.
Y ese amor hacia los caballos

A mi hermana, Mariana mi gran amiga y cómplice, gracias por estar ahí para mí incondicionalmente, no puede haber mejor hermana que tú.

A mi familia, por creer en mí y apoyarme.

CONTENIDO

DEDICATORIA	ii
AGRADECIMIENTOS	iii
CONTENIDO	iv
RESUMEN.....	1
INTRODUCCIÓN	2
OBJETIVOS	8
PROCEDIMIENTO	9
REVISIÓN SISTEMÁTICA.....	11
TABLAS	108
ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN.....	112
REFERENCIAS	116

RESUMEN

La motilidad gastrointestinal normal es necesaria para mantener la homeostasis, las alteraciones del tracto digestivo involucradas en el Síndrome Abdominal Agudo (SAA), son problemas frecuentes en la práctica dedicada a équidos. En orden de mejorar el tránsito intestinal en casos de SAA varios fármacos han sido investigados en équidos para reinstaurar la motilidad intestinal, los estudios y resultados acerca de estos fármacos han sido muy fragmentados, subjetivos, limitados o controversiales. Por lo que el presente trabajo recapitula datos relevantes anatomofisiológicos y farmacológicos acerca de medicamentos procinéticos disponibles que pueden promover la motilidad intestinal obtenidos en bases de datos y diversas publicaciones científicas comprendidas en el período de 1980-2013 y que cumplen con criterios de inclusión establecidos. En el grupo de procinéticos que se conformó encontramos agonistas colinérgicos, benzamidas, antagonistas de dopamina, antibióticos, anestésicos locales, entre otros. La elección del procinético apropiado requiere del conocimiento de la compleja naturaleza de la motilidad intestinal así como de las principales características de los fármacos que se pretenden administrar al paciente. Esto facilita en gran medida la determinación de cuándo, cómo y en qué caso específico de la presentación del SAA se deben de usar dichos procinéticos.

Se consideró adecuado que la información recopilada de cada fármaco al final fuese ordenada en cuadros con el objetivo de facilitar la integración de las interpretaciones anatómicas, fisiológicas, patológicas y farmacológicas haciendo más fácil la comprensión, comparación y análisis de los elementos del conjunto de medicamentos.

INTRODUCCIÓN

El caballo fue domesticado, de acuerdo a diversas evidencias arqueológicas, aproximadamente entre los años 3000-4000 A.C., pero estrictamente aún hoy es muy difícil precisar una fecha exacta¹⁻¹⁶. El caballo ha servido para el hombre como herramienta, transporte y entretenimiento, pero también era visto como una fuente de alimento^{2, 17}. Para muchos expertos en el tema, el caballo fue crucial como fuerza motriz para el desarrollo de la humanidad y la civilización¹⁸. El hombre al establecer una relación de trabajo con el caballo, ha tenido que tomar la gran responsabilidad de ofrecerle todo lo que este a su alcance para brindarle bienestar. Uno de los aspectos en los cuales no ha cumplido satisfactoriamente con dicha responsabilidad es la alimentación.

El caballo en libertad invierte de 18 a 20 h al día para buscar comida^{1, 19-20} y alimentarse, por lo que siempre está en constante movimiento y ejercitándose. Los équidos consumen alimento mientras se desplazan y el sistema digestivo lo procesa de forma lenta pero continua; esta actividad de búsqueda de forraje y su consumo se manifiesta principalmente en las mañanas y en las tardes¹, cada período de consumo puede tener una duración de 30 minutos a 4 h^{1, 21}. Cuando el animal consume únicamente pastos, puede invertir hasta 30,000 mordidas en dicho comportamiento, son alrededor de 1-1.7 mordidas por segundo^{1, 22}. En vida natural el caballo al pastar consume alimentos fibrosos y de poco aporte calórico; sin embargo, la calidad de alimento depende de la estación del año. Cuando los pastos son muy fibrosos, un caballo de 500 kg puede ejecutar hasta 57,000 mordidas por día, durante el proceso secreta también unos 100 litros de saliva^{1, 23}. Macerar los alimentos facilita el proceso de fermentación que se lleva a cabo en el colon, lo cual permite maximizar la obtención de nutrientes del alimento consumido.

En estado libre es poco probable que los équidos dispongan de alimento altamente concentrado en energía durante todo el año, pero bajo la tutela del hombre hoy en día se les ofrece alimentos ricos en granos, con la consecuente disposición incrementada de energía, y proporcionalmente poco forraje; bajo estas condiciones el caballo invierte muy poco tiempo en alimentarse, máximo 8 h al día, y es probable que por ello desarrollen estereotipias durante su “tiempo libre”²⁴. Los alimentos concentrados demandan poca actividad masticatoria y poca secreción de saliva también¹, por lo que el efecto amortiguador de ésta es insuficiente para neutralizar el pH estomacal predisponiendo a úlceras gástricas, lo que en vida libre probablemente no suceda con frecuencia²⁵⁻²⁷.

Desde hace décadas, pero sobretodo en estudios recientes, varios investigadores han considerado a la alimentación como un factor muy importante del cual depende la salud del caballo. Hay reportes epidemiológicos que nos muestran que los caballos sufren de Síndrome Abdominal Agudo (SAA) debido a factores asociados a la dieta y a las prácticas de manejo del mismo^{19,28-34}. Algunos aspectos involucrados son: los ingredientes utilizados en la dieta, la calidad de los ingredientes en la dieta, los cambios súbitos en la dieta, los horarios de alimentación, las variaciones de calidad del alimento en el año, la cantidad de alimento administrada, la disposición de alimentos muy fibrosos y de poca digestibilidad, las dietas altas en granos o concentrados, el acceso y disponibilidad de agua, las dietas no acordes a las requerimientos nutricionales reales para el individuo, etc.³² Hay evidencia muy fuerte de que el manejo alimenticio que el hombre ha impuesto al caballo promueve la mayoría de sus problemas gastrointestinales, para intentar resolverlos es preciso estudiar y comprender aspectos tales como: 1) la respuesta fisiológica al alimento consumido, 2) efectos de varias dietas y cambios en programas nutricionales, 3) efectos del ejercicio

sobre el tracto gastrointestinal, 4) adaptaciones del aparato digestivo en potros durante el entrenamiento, 5) Efectos del estabulamiento o confinamiento total.

El SAA es una afección que es reconocida por los médicos veterinarios, propietarios, entrenadores e incluso por el personal de las compañías especializadas en asegurar équidos, como la causa número uno de morbilidad y mortalidad en equinos^{33, 35-36}.

En EUA se estima que el costo anual por los caballos que sufren SAA es de \$115.3 millones³⁷, en México no hay cifras estimadas de ello. Es una afección sumamente compleja, de naturaleza multifactorial y todos los équidos están expuestos a sufrirla algún vez en su vida. Es difícil tratar de dar un solo programa médico y de emitir un criterio efectivo para prevenir el SAA puesto que nuestro conocimiento actual acerca de ello no ha permitido identificar claramente todos los factores de riesgo involucrados así como las diferentes entidades clínicas involucradas que causan este malestar abdominal en los équidos^{36, 38}.

La correcta función digestiva en los équidos a través de los años ha sido un área de particular interés y genera preocupación por mantenerla sin alteraciones, por lo que muchos investigadores y veterinarios clínicos han intentado por años diseñar fórmulas matemáticas y modelos estadísticos³⁹⁻⁴⁵ para poder predecir la incidencia de casos, factores de riesgo, pronóstico o la decisión si un caso es de resolución quirúrgica o no, pero estos modelos aún no cuentan con la precisión requerida. Sin embargo, todavía hay un grupo de factores desconocidos intrínsecos del paciente que son determinantes en la resolución de un episodio de SAA y que no han sido tomados en cuenta en dichos modelos, probablemente sea porque hay variables que no se pueden cuantificar con precisión.

Dentro de la literatura los investigadores coinciden en algunos factores predisponentes o factores de riesgo pero y también se habla de una predisposición individual para sufrir de un episodio de SAA⁴⁶. Dentro de los factores de riesgo que son común denominador en varias publicaciones podemos encontrar: edad, raza, acceso a un potrero, acceso a agua, desparasitantes, regularidad en el uso de desparasitantes, cantidad de alimento concentrado ofrecido, calidad del alimento concentrado, persona responsable del ejemplar, historia previa de SAA, historia previa de cirugía por SAA, cambios de establo, cambios en el nivel de actividad física, frecuencia del cuidado dental, tiempo que se le permite pastorear, tiempo de permanencia en el establo, densidad de población equina en el rancho e incluso hay investigadores quienes sostienen que los cambios de clima tienen importancia en la aparición de un caso de SAA^{32-34,46-51}.

El problema con estos estudios es que no es fácil observar la repetibilidad requerida para afirmar con seguridad qué es con certeza lo que expone a un caballo a presentar SAA³⁴.

Estadísticamente, la mayoría de los casos de SAA son por acumulación de gases, de tipo espasmódicos o los reportados como idiopáticos^{36, 52-54} el tratamiento que requieren estos casos es mediante la aplicación de solamente medicamentos y son de un pronóstico muy favorable. El porcentaje de caballos que necesitan un tratamiento quirúrgico no es tan elevado y las probabilidades de aumentar el buen pronóstico van muy de la mano con el hecho de que los casos que así lo requieran sean referidos con prontitud a un quirófano. Por el otro lado hay un porcentaje de SAA que no se detectan, no se reportan y que se resuelven de forma natural sin intervención de algún médico veterinario³⁶, esto es sugestivo que no conocemos con exactitud la fisiopatología del SAA y que no todos los SAA son de resolución fatal para el paciente.

Uno de los factores que indudablemente está involucrado en la presentación del SAA, es la motilidad intestinal. Se sabe que patrones anormales de motilidad entérica (hipomotilidad), falla en la transmisión de las Células Intersticiales de Cajal (CIC) y daño en el plexo mientérico, entre otros. Están asociados al inicio de un episodio de SAA, mientras que en otras instancias se considera que la motilidad intestinal y los patrones anormales son los causantes del inicio del SAA.

Hay ejemplos en los que la motilidad intestinal es un componente altamente involucrado, como: impactaciones de intestino delgado y colon, intususcepción, disautonomía equina (enfermedad del pasto), enteritis anterior y cuando los caballos son sometidos a cirugía abdominal, el latente riesgo de padecer íleo postquirúrgico⁵⁵⁻⁵⁶.

La alteración de la motilidad intestinal está involucrada en una cantidad considerable de trastornos digestivos y el hecho de recuperarla pronto es un buen indicio de que el paciente pueda tener un pronóstico favorable^{36, 58}. Es importante mencionar que la motilidad intestinal puede jugar a favor del individuo, puesto que al recuperar la motilidad intestinal contribuye a restablecer poco a poco un componente de un proceso tan complejo como es la función gastrointestinal y cuando esto sucede se correlaciona con el hecho de que el caballo a pesar de la enfermedad subyacente en el sistema digestivo podría ser alimentado paulatinamente de nuevo.

Por ello se plantea que tiene una relevancia importante conocer e identificar con claridad este aspecto de la fisiología gastrointestinal en el caballo para facilitar su entendimiento al relacionarlo con el uso de varios agentes farmacológicos que son capaces de modificar y de modular la motilidad intestinal en beneficio del paciente, entre los que se destacan los

aquellos conocidos como procinéticos. Los procinéticos se definen como fármacos capaces de modificar, modular o restablecer la motilidad intestinal^{36, 53, 56,59-60}.

Aún no se ha evaluado con precisión que tan benéfico resulta su uso o si es que en algunos casos específicos llega a ser en detrimento de la salud del paciente el hecho de usar u omitir en un plan terapéutico estos medicamentos, pero se adjuntan estos medicamentos a un plan terapéutico teniendo en mente que mientras más rápido se vaya reconstituyendo la función normal gastrointestinal mejor para el paciente.

La principal característica de todos estos medicamentos es que deben de generar contracciones controladas y coordinadas en todo momento, en lugar de generar contracciones espásticas desordenadas, que muchas veces generan incomodidad abdominal y de forma anecdótica se dice que si ese dolor se presenta después de administrar dicho medicamento es indicativo que el medicamento está funcionando puesto que la "obstrucción" o el problema se está movilizand. Hay una cantidad importante de miembros en una lista de procinéticos, esto es producto de la gran cantidad de intentos que se han hecho por generar un buen producto diseñado para esta tarea, esto también indica que ninguno de ellos ha tenido el éxito deseado en cuanto a las bondades que nos ofrecen y que algunos de ellos tienen efectos indeseables para el paciente, sin embargo, es ventajoso poder conocer las opciones que tenemos disponibles en el mercado para poder brindar una mejor atención al paciente.

Entendiendo la base y fundamentos de los mecanismos fisiológicos que son responsables de la motilidad intestinal es más sencillo determinar cuándo y que procinético podría usarse como tratamiento para cada causa específica en un caso de SAA que así lo requiera.

OBJETIVOS

1. Recopilar información científica disponible y relevante para este estudio desde 1980-2013 acerca de medicamentos procinéticos en equinos
2. Describir los aspectos fisiológicos y anatómicos relacionados con la motilidad intestinal
3. Clasificar y sintetizar la información obtenida de los procinéticos que actualmente se usan en caballos para facilitar su consulta
4. Analizar la información obtenida para fundamentar y justificar su uso en el Síndrome Abdominal Agudo en equinos

PROCEDIMIENTO

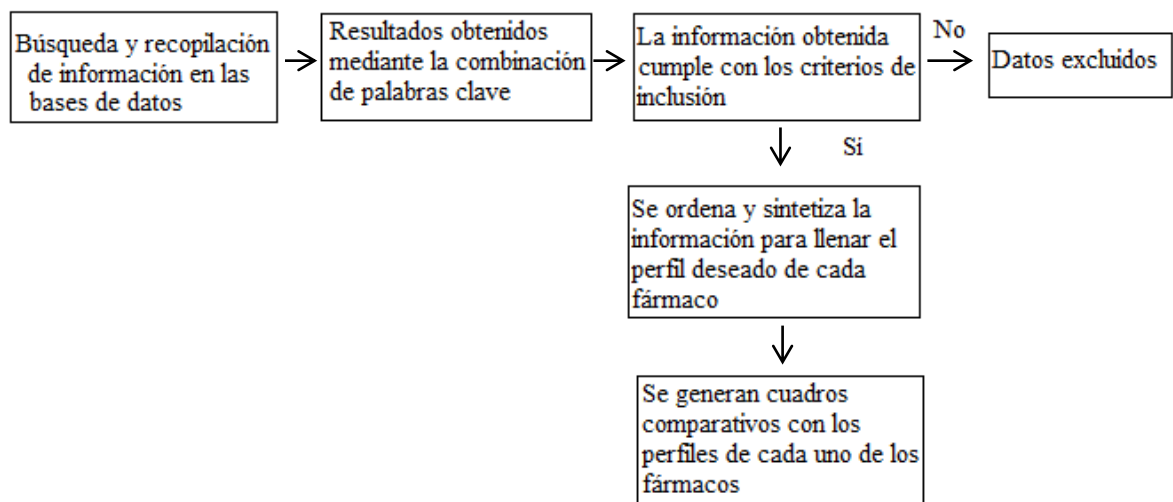
Recopilación de datos: La información se obtuvo a partir de literatura científica, tanto de revistas indizadas, tesis, libros especializados, memorias de congresos y otro tipo de publicaciones, siempre y cuando cumplan con los criterios de inclusión. Se consultaron las siguientes bases de datos: CAB, AGRIS, AGRICOLA y MEDLINE con ayuda de un metabuscador como es el caso de PubMed, en donde se puede tener acceso a ficheros digitales de revistas indizadas, ficheros dentro de las bibliotecas especializadas, entre otros. Los resultados obtenidos fueron producto de operadores boléanos y palabras clave. Las palabras clave usadas originalmente como base para realizar la búsqueda o combinaciones entre ellas fueron: procinético, equino, caballo, íleo, intestino, motilidad gastrointestinal, tanto en inglés, como en español.

Selección de publicaciones y criterios de inclusión: Se tomaron en cuenta para su revisión y análisis documentos de carácter científico publicados en el período comprendido desde el año 1980 a 2013. Se consideró a una publicación como científica al ser sustentada en otros documentos elaborados mediante el método científico o al provenir de un estudio producto de las directrices del método científico conteniendo elementos como: identificación y control de variables, selección de muestra, formación de grupos, calidad del modelo de investigación y control de los sujetos de estudio, pertinencia de criterios de medición y análisis estadístico de resultados.

Para que la información consultada pudiera ser incluida en el presente estudio debió aportar al menos tres de los siguientes datos farmacológicos citados:

- a) Principio activo
- b) Dosis e intervalo de dosificación sugerida
- c) Vía de administración
- d) Farmacodinamia
- e) Cuál es el caso más indicado para su uso
- f) Eficacia basada en evidencia clínica
- g) Efectos adversos

Diagrama que ejemplifica cómo se procesó la información obtenida:



Se consideró adecuado que el resumen de la información recopilada de cada fármaco al final fuese ordenado en cuadros con el objetivo de facilitar la integración de las interpretaciones anatómicas, fisiológicas, patológicas y farmacológicas haciendo más fácil la comprensión y análisis del conjunto.

Revisión Sistemática

El sistema gastrointestinal es la frontera física entre el mundo exterior y el líquido extracelular del cuerpo⁶¹; su función más importante consiste en digerir los alimentos para obtener los nutrimentos que permitan satisfacer sus necesidades metabólicas. La digestión se define como la transformación física y química del alimento en formas físicas más simples para que las células del organismo puedan hacer uso de ellas⁶¹⁻⁶⁴. Básicamente la digestión es un proceso sumamente complejo que incluye actividades de secreción, transporte, absorción y excreción de sustancias y compuestos vitales para un buen funcionamiento del aparato; la alteración de alguna de estas actividades compromete la funcionalidad integral del sistema.

La motilidad intestinal se define como el movimiento coordinado de las paredes del tubo digestivo con la finalidad de trasladar el contenido intestinal de un punto a otro⁶¹. La motilidad en el tracto gastrointestinal tiene 2 acciones muy importantes, la primera de ellas es facilitar la absorción de los nutrientes mediante el tránsito normogrado y retrogrado, esto incluye al proceso de mezclado del quimo y quilo; la segunda es mantener el tránsito aboral de material indigerible⁶⁵.

La motilidad intestinal tiene que cumplir con las siguientes funciones: 1) Propulsión constante de la ingesta de un segmento intestinal al siguiente, 2) Retener la ingesta en cierto punto para su digestión, absorción o almacenamiento temporal, 3) Fraccionar el tamaño de las partículas ingeridas y mezclarlas con las secreciones gastrointestinales,

4) Poner en contacto la ingesta con toda la superficie de absorción disponible⁶⁵.

El movimiento en el intestino delgado es producto de la aparición del reflejo peristáltico, esta iniciado básicamente por la percepción de un bolo de comida por medio de fibras aferentes (estímulo mecánico o químico) y la transmisión del mensaje mediante la red neuronal especialmente diseñada para la integración de este estímulo por una interneurona para después determinar la respuesta más apropiada al estímulo, por consiguiente ejecutar la tarea por una neurona de función motora esto implica la activación coordinada de la capa circular muscular interna y la capa longitudinal externa^{65,66}. Coordinación de las contracciones de la capa circular/longitudinal en el polo oral del bolo alimenticio con la subsecuente relajación de las mismas capas en el polo aboral del bolo, son esenciales para lograr el desplazamiento propulsivo⁶⁷.

La motilidad gastrointestinal en el equino se ha estudiado e investigado usando varias metodologías e instrumentos; algunas de ellas en constante depuración con la finalidad de conservar las mejores y más precisas sin ser excesivamente invasivos con el paciente. Dichos métodos incluyen la biología molecular, el cultivos de tejidos, la aplicación de la inmunohistoquímica, la electrofisiología y el ultrasonido, entre otros^{68, 69}.

Colocar todos estos hallazgos en el contexto que realmente serán usados no es tarea sencilla es un proceso complicado y relativamente lento porque los resultados *in vitro* generalmente son sometidos a normatividad específica y escrutinio científico antes de poder ser aplicables directamente a animales. Definitivamente es un reto poder vincular toda esta información cuando iniciamos aplicando el conocimiento en modelos animales clínicamente sanos y posteriormente lo pretendemos usar en animales enfermos; hay muchas condiciones y elementos que se excluyen en un modelo de un individuo sano que pueden influir en la repetibilidad de la respuesta esperada. El control y la acción que

ejercen los elementos que gobiernan al sistema gastrointestinal son estudiados en varios niveles y situaciones: desde los niveles molecular, celular, tisular, así como el estudio de segmentos o de todo el intestino y su impacto en todo el animal, bajo condiciones fisiológicas y/o patológicas. Actualmente también existen estudios relativos a la influencia genética y a la producción de proteínas específicas en la modulación gastrointestinal⁶⁵.

CONTROL DE LA ACTIVIDAD GASTROINTESTINAL

El proceso de secreción de varias sustancias y la coordinación precisa de la motilidad están controlados por el sistema nervioso autónomo, el Sistema Nervioso Entérico (SNE) y el sistema endocrino. El primer nivel de control, es el más general, el que inerva y controla a varios órganos; de forma clásica se divide en Sistema Nervioso Simpático (SNS) y Sistema Nervioso Parasimpático (SNP), las cuales constituyen el puente entre el sistema nervioso central y el SNE. Este tipo de inervación dada por el SNS y SNP es conocida como la inervación extrínseca del sistema gastrointestinal.^{65-66,69} (Figura 1.)

El encéfalo, a través del Sistema Nervioso Periférico, regula en parte la motilidad intestinal, y puede alterar esta función bajo condiciones de estrés o depresión⁷⁰⁻⁷⁵. En caballos se ha observado que cambios súbitos en la dieta o en el alojamiento pueden contribuir a desencadenar un episodio de SAA^{67, 76}.

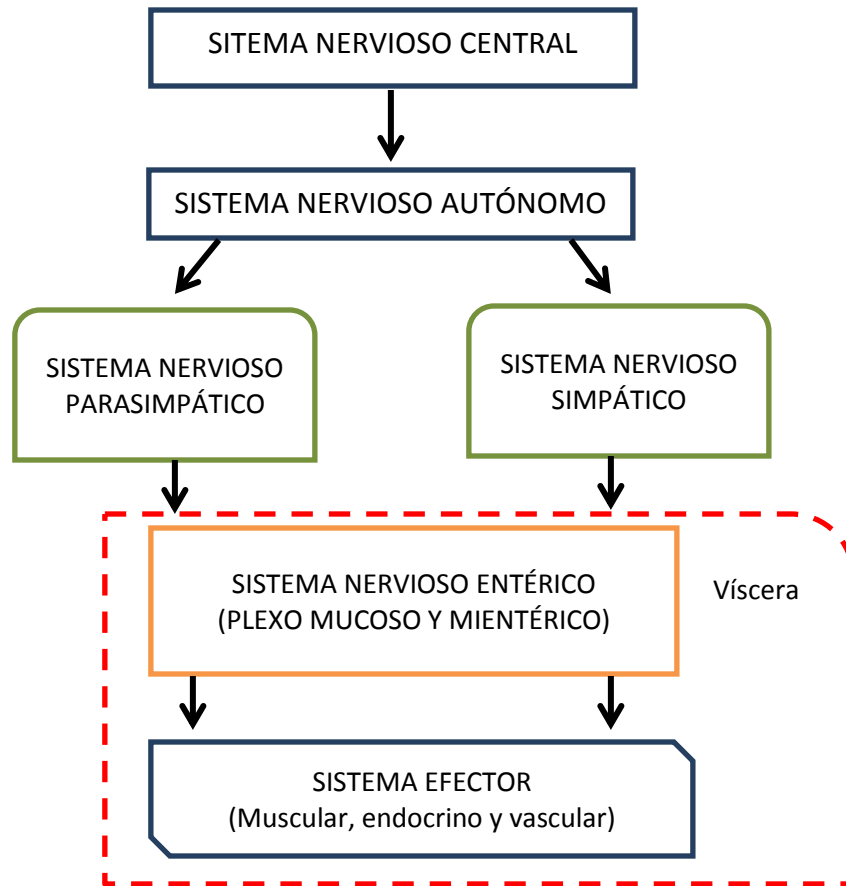


Figura 1. Relación y organización del Sistema Nervioso Central en relación al Sistema Nervioso Entérico

El SNS está representado por el Plexo Tóraco-Lumbar y está constituido por nervios que emergen de la médula espinal a partir de la vértebra T1 y hasta L2; las neuronas eferentes preganglionares, con el núcleo celular localizado en el cuerno intermediolateral de la médula las fibras nerviosas salen por raíces ventrales que viajan a través de la cadena simpática y hace sinapsis con neuronas postganglionares de algún ganglio paravertebral como puede ser el plexo celíaco, ganglios mesentéricos superior e inferior e hipogástrico^{65,77}; estas fibras liberan acetilcolina (Ach) que actúa sobre los receptores nicotínicos en la neurona posganglionar, las neuronas posganglionares viajan hasta el tracto gastrointestinal; a este nivel pueden ejercer algún efecto sobre el intestino, o bien , pueden

hacer sinapsis con neuronas del Sistema Nervioso Entérico, las cuales a su vez liberan norepinefrina que actúa en los adrenoreceptores alfa-2. Algunas fibras del SNS tienen efectos vasoconstrictores en los casos que dichas fibras terminan directamente en vasos sanguíneos y glándulas localizadas en la pared del tubo digestivo, muy pocas pueden terminar directamente en la pared muscular del órgano y ejercer efecto alguno.

El SNP está representado por el Plexo llamado Cráneo-Sacro y tiene una importante función reguladora de la motilidad intestinal, la cual es ejercida principalmente por el décimo par craneal, el vago, el cual inerva desde el esófago hasta aproximadamente la primera mitad del colon; el resto del colon, el recto y el ano son inervados por nervios pélvicos. El sistema parasimpático, está conformado por fibras preganglionares, cuyos somas se ubican dentro del SNC a nivel de la médula espinal, tienen axones muy largos y hacen sinapsis con las fibras posganglionares de manera muy próxima a los órganos efectores; este contacto sináptico tiene lugar en los ganglios entéricos ubicados precisamente en las paredes del tracto gastrointestinal, las fibras presinápticas liberan acetilcolina que actúa en receptores muscarínicos en neuronas postsinápticas. Las neuronas post ganglionares pueden tener fibras entéricas colinérgicas excitatorias^{65, 66, 77}.

La estimulación de fibras parasimpáticas genera acciones motoras y secretorias en el sistema gastrointestinal, y al igual que en el SNS, las fibras nerviosas no llegan a entrar en contacto directamente con el órgano si no que entran en contacto con las células ganglionares de los plexos mientérico y submucoso, son pocas las actividades que se desencadenan directamente estimuladas al órgano mediante fibras del parasimpático en el sistema gastrointestinal; por lo regular siempre dichas fibras estimulan previamente al SNE para poder generar determinada acción. Desde una perspectiva general la actividad del SNS

resulta en la inhibición de la actividad secretora y la motilidad; la actividad del SNP desencadena actividad secretora y estimula la motilidad.

Prácticamente las fibras eferentes del sistema nervioso extrínseco se encargan de la activación o inhibición indirecta de la contracción del musculo liso al modificar y coordinar la actividad entérica neural que se traduce en motilidad⁶⁵.

Las fibras aferentes de las fibras extrínsecas son subpoblaciones de nervios aferentes que han logrado especializar receptores que responden a estímulos como tensión, estiramiento o movimiento, nutrientes, osmolaridad, cambios de pH, temperatura intraluminal y dolor; todos estos receptores están localizados en la mucosa o dentro de las paredes del tracto gastrointestinal^{56,66,77}. La función de estas fibras sensoriales es modular patrones de motilidad; estas fibras no afectan de modo significativo la actividad motora basal pero es mediador de un número importante de reflejos inhibitorios, como por ejemplo, el inhibir el vaciamiento gástrico en respuesta a la distensión duodenal^{61,78}; también es importante como mediador de sensaciones de saciedad o cuando una víscera está excesivamente llena de contenido y en otras especies es importante cuando experimentan la sensación de nausea y vómito⁷⁹. Precisamente estas fibras están relacionadas con el dolor en un caso de SAA en el cual un caballo tenga excesiva distensión en el colon, por lo que algunos fármacos analgésicos actúan a este nivel⁶⁵.

Se han hecho experimentos en los que la transección de nervios parasimpáticos resulta en una estasis significativa de la ingesta en el estómago⁶¹. Los nervios espláncnicos contienen fibras simpáticas que son un poco menos importantes, pues una simpatectomía de dichos nervios no produce una disfunción digestiva visible. La inervación intrínseca está

representada prácticamente por el plexo mientérico y submucoso, ambos son esenciales para una adecuada función gastrointestinal pero sin la asistencia continua de la innervación extrínseca no es posible mantener las funciones vitales en un nivel adecuado de homeostasis⁶¹. En los experimentos en los que se ha privado de un control dado por fibras extrínsecas se modifica significativamente la función normal de los órganos, por ejemplo: el efecto de una vagotomía posterior es variable, porque pueden haber cambios apenas perceptibles en la motilidad del intestino delgado pero cambios importantes en la motilidad del estómago y la secreción en el estómago^{61, 65}. También queda claro que los reflejos peristálticos y otro tipo de actividad motora se puede generar sin estimulación de la innervación extrínseca^{80,65}; un ejemplo de ello fue cuando el reflejo peristáltico fue iniciado con introducir un bolo de comida en el intestino delgado después de separar y hacer una transección de todas las conexiones extrínsecas neurales, dicho reflejo se observó ser mediado por excitación de neuronas aferentes, esto generó una respuesta de contracción de la capa circular y longitudinal provocando el movimiento del bolo en dirección aboral⁸¹. Publicaciones recientes indican que la distensión intestinal produce estimulación de neuronas eferentes mediante despolarización por potenciales de acción excitatorios en los miocitos posicionados en dirección oral al bolo alimenticio e inhibición mediante neuronas aferentes por hiperpolarización por potenciales de acción inhibitorios en dirección aboral en los miocitos⁸²⁻⁸⁴. La estimulación mecánica de la mucosa, la distensión y la irritación química son factores importantes que desencadenan patrones motores peristálticos que están bajo control del SNE⁶⁵. Los neurotransmisores más importantes a este nivel son la acetilcolina (Ach) y la noradrenalina (NOR); la primera tiene un papel excitatorio y modula la actividad vía la activación de neuronas colinérgicas o directamente en la activación de

células de músculo liso. Por el otro lado la NOR actúa sobre receptores adrenérgicos localizados en neuronas entéricas o directamente sobre las células de músculo liso⁸⁵.

El SNE es sumamente extenso y muy complejo, y contiene casi tantas neuronas como la médula espinal, esto quiere decir que está constituido por cerca de 100 millones de neuronas^{69, 86-89}; algunas publicaciones lo refieren como el “segundo cerebro del cuerpo”^{86,90-91}. Esta compleja red neuronal está formada principalmente por fibras nerviosas y cuerpos de células ganglionares formando plexos; dicha red está contenida dentro de las paredes del sistema gastrointestinal. Los plexos formados corren ininterrumpidamente desde el esófago hasta el ano. Se ha referido que los caballos que tienden a presentar problemas obstructivos crónicos en colon o impactaciones cecales recurrentes, presentan una densidad neuronal del SNE mucho menor a lo normal, al ser analizados histológicamente^{65, 92}.

Así como el SNC, el SNE tiene una organización básica similar: presenta neuronas sensitivas (aférentes), interneuronas y neuronas motoras (eferentes). Dentro de la pared del Sistema Gastrointestinal (SG) hay dos sistemas neuronales importantes: el plexo mientérico o plexo de Auerbach y el plexo submucoso o de Meissner^{65, 69}. El plexo mientérico está formado por ganglios localizados entre las capas musculares circular y longitudinal mientras que el plexo submucoso, como lo menciona su nombre, tiene sus ganglios en la capa submucosa⁹³. (Figura. 2)

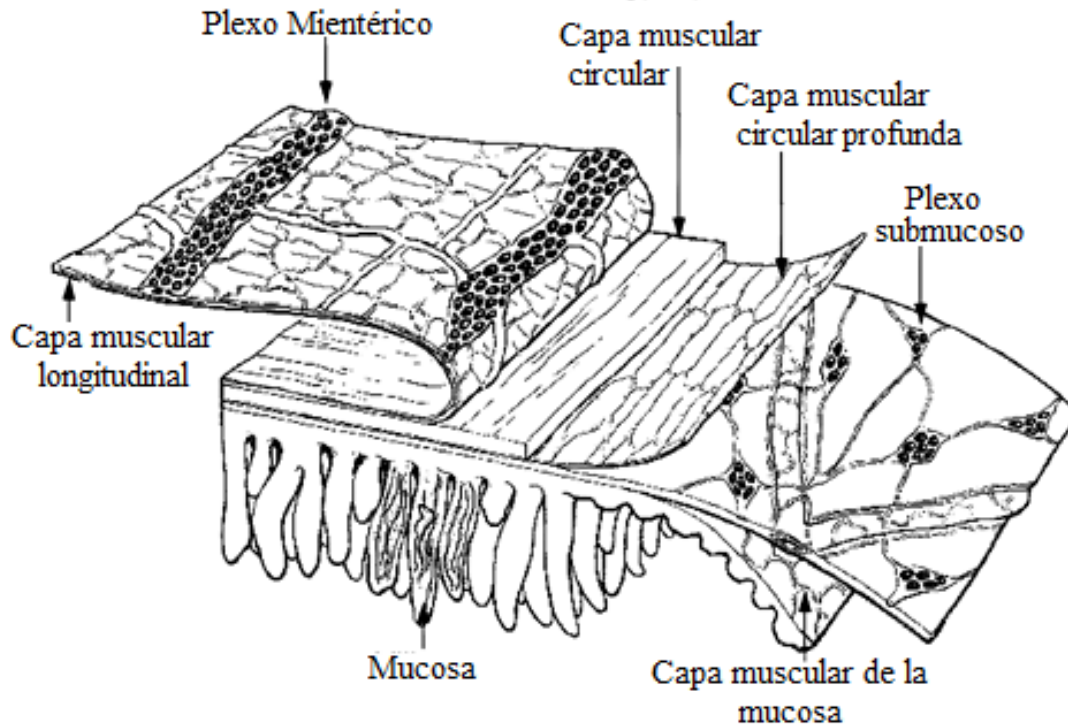


Figura. 2 Localización de los Plexos mientérico y submucoso en el intestino.

Las neuronas entéricas pueden ser clasificadas basadas en su actividad eléctrica^{65, 94-95}; Las neuronas S son neuronas que tienen potenciales excitatorios postsinápticos rápidos y períodos de hiperpolarización posterior cortos. Las neuronas AH, exhiben potenciales excitatorios postsinápticos rápidos pero tienen períodos prolongados de hiperpolarización posterior⁹⁶. Las neuronas también pueden ser clasificadas dependiendo del neurotransmisor que contengan. Como por ejemplo, el neurotransmisor primario en neuronas aferentes primarias (intrínsecas) es la acetilcolina (ACh), en otras neuronas la sustancia P (SP) y en últimas investigaciones también se le atribuye un papel importante al Péptido relacionado con el gen de la calcitonina (PRGC) como neurotransmisor⁹⁷⁻¹⁰⁰.

La estimulación de contenido en el lumen del tubo gastrointestinal o el aumento en la distensión de la pared por ingesta estimula la liberación de 5-Hidroxitriptamina (5-HT o

serotonina) de las células enterocromafines o células de Kulchitsky^{65, 101}. Esto estimula los receptores 5-HT₄ en fibras intrínsecas aferentes, y provoca una sinapsis en interneuronas eferentes y aferentes. El primer neurotransmisor liberado por interneuronas eferentes parece ser Ach actuando en receptores nicotínicos, aunque las interneuronas aferentes también son estimuladas por SP, encefalinas y calretinina⁶⁵. Los neurotransmisores liberados por interneuronas entéricas eferentes, son Ach, así como el Péptido Intestinal Vasoactivo (VIP), óxido nítrico, somatostatina y serotonina. Las neuronas motoras inhibitorias liberan óxido nítrico, VIP, neuropéptido Y¹⁰² y GABA cerca de la unión neuromuscular¹⁰¹; estos son responsables de los potenciales acción inhibitorios relajando el músculo liso localizado aboral al bolo alimenticio para facilitar la peristalsis. Los neurotransmisores excitatorios más comunes del SNE son Ach, sustancia P y probablemente otros miembros de la familia de las taucininas como la neurocinina A^{65, 86}. En la unión neuromuscular, la Ach actúa en receptores muscarínicos en el músculo liso entérico⁶⁵.

La descripción más simple del arco reflejo que el SNE consiste en una neurona aferente primaria, que se proyecta circunferencialmente haciendo sinapsis con una interneurona que después hace sinapsis con una neurona motora mientérica que a su vez hace sinapsis con una célula muscular. O puede seguir otra vía por ejemplo, una neurona eferente primaria intrínseca la cual hace sinapsis con una interneurona mientérica que se proyecta en dirección oral o aboral retransmitiendo el estímulo aferente a una neurona motora entérica en otras partes del tracto gastrointestinal^{65, 82, 86} (Figura 3).

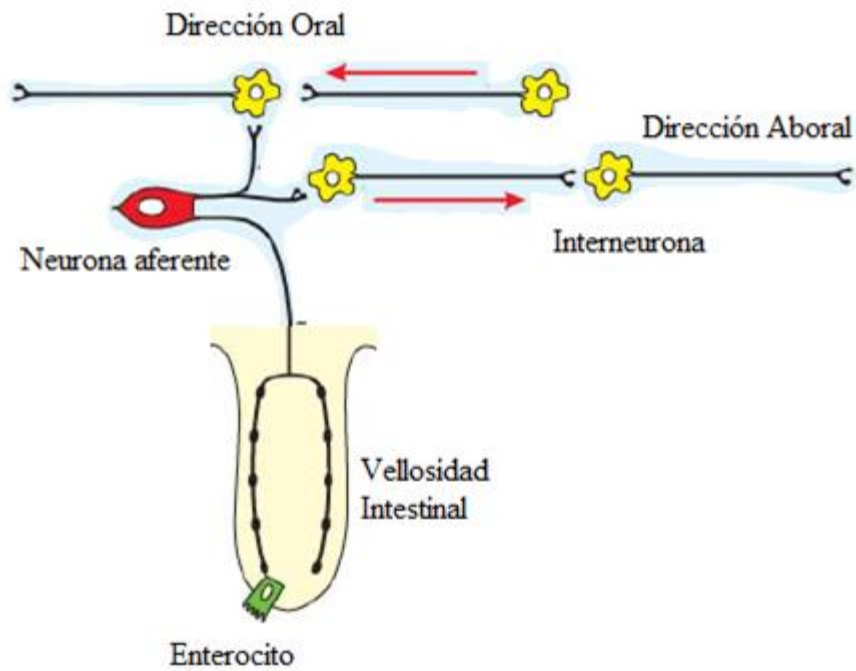
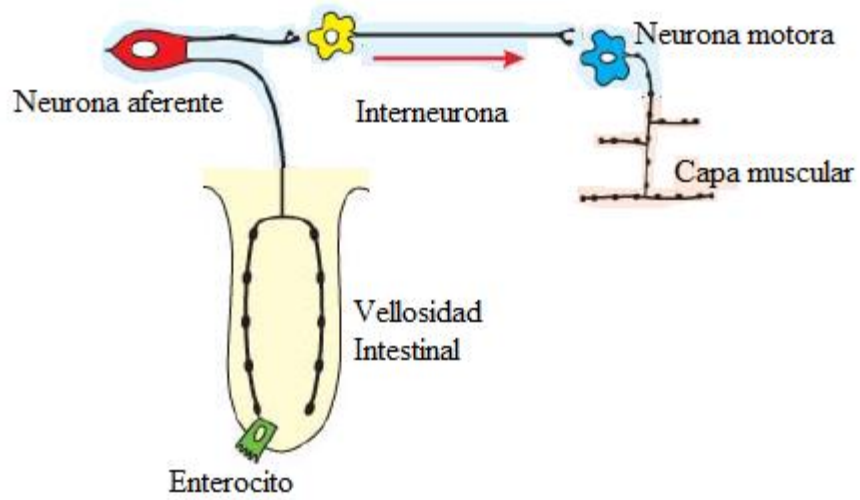


Figura 3. Arco reflejo en el SNE

Casi la totalidad las neuronas del plexo submucoso tienen capacidad sensorial y responden a estímulos tanto mecánicos como químicos, respondiendo con disminución o aumento de la actividad mecánica o de la secreción dentro del tubo digestivo⁸⁶. Las ramas eferentes

son las encargadas de inervar la musculatura lisa vascular, capa muscular circular y longitudinal, así como algunas glándulas que se encuentran en la pared del tubo gastrointestinal⁶⁶; en algunas publicaciones se habla de que estas ramas promueve un proceso de protección tisular¹⁰³.

Un aspecto interesante es que a diferencia de la musculatura estriada, la inervación de estas estructuras es menos íntima, pues no hay una placa neuromuscular como tal, es decir no hay una unión directa entre las terminaciones neurales entéricas y las estructuras inervadas por estas. Sin embargo, los axones terminan en una especie de arborizaciones o ramificaciones que contienen varias vesículas en su punto más distal, mismas que son denominadas varicosidades⁶⁵⁻⁶⁶. Estas varicosidades contienen sustancias muy importantes para regulación de varios procesos musculares y glandulares⁶⁶. Está claro que cualquier daño al SNE repercutirá en algún grado sobre la motilidad intestinal y tendrá implicaciones importantes a la salud del paciente pues está reportado que una baja densidad neuronal a nivel del plexo mientérico trae consecuencias importantes, dando como resultado caballos con impactaciones de ciego/colon agudas y crónicas^{68,92,104-105}. Se ha teorizado que las contracciones espásticas al nivel de las impactaciones en el colon pueden generar un bloqueo parcial del suministro vascular a la pared intestinal conduciendo a la degeneración neuronal parcial⁶⁷. De ahí se sustenta la idea de que a pesar de que un caso de SAA por impactación no es alarmante ni tan crítico como otros casos de SAA, pero el tratamiento debe de ser lo más pronto posible para prevenir daños a largo plazo y problemas posteriores. Esta disminución en la densidad neural también puede ser producto de la edad del paciente y en los últimos años se ha postulado que específicamente del plexo mientérico, las neuronas colinérgicas son particularmente susceptibles a la muerte celular

durante el envejecimiento del paciente¹⁰⁶⁻¹⁰⁷. Algunos estudios aportan evidencias de que la pérdida de neuronas entéricas ocurre en un mayor grado durante el proceso de envejecimiento; estas pérdidas en la densidad neural han sido descritas en el plexo mientérico y submucoso en todas las regiones del tracto gastrointestinal en varias especies de mamíferos¹⁰⁸⁻¹¹². Las neuronas colinérgicas representan alrededor del 75-80% del total de las neuronas mientéricas, dentro de estas hay 3 tipos principales: las motoneuronas excitatorias representan un 35% del total de las neuronas mientéricas (dependiendo de la especie y de la región de intestino); neuronas sensitivas intrínsecas 25% y el resto de interneuronas^{86, 113}. Quizá un mecanismo compensatorio del individuo es el hecho que algunas capas del intestino, como la capa muscular longitudinal, se vuelven más responsivas a estímulos colinérgicos en los animales con mayor madurez física a pesar de la reducción en la densidad neuronal mientérica e incluso la máxima fuerza de contracción se logra hasta una edad avanzada¹¹⁴⁻¹¹⁵.

PATRONES DE ACTIVIDAD MIOELÉCTRICA Y DEL MÚSCULO LISO

Como sabemos para que en el cuerpo de algún individuo se pueda generar algún tipo de movimiento se necesita de musculatura, en este caso músculo liso. Estas fibras están localizadas en un plano profundo inmediatamente debajo de la capa serosa que recubre a los órganos tubulares del sistema digestivo, ahí se encuentra la capa de musculatura lisa longitudinal, el plexo mientérico y luego inmediatamente una capa muscular circular^{61,65-66}. El producto de la contracción de la capa muscular circular es disminuir la luz en el lumen del órgano al mismo tiempo esto acorta un segmento longitudinalmente y cuando hay una contracción de un segmento longitudinalmente al mismo tiempo se ensancha la luz del lumen intestinal⁶⁵. Una coordinación estricta de tiempo y espacio son lo que produce el

transporte de la ingesta de un punto a otro con precisión y eficiencia, no es posible costear errores energéticamente hablando o una discrepancia en la coordinación puede conducir a un estado de enfermedad.

En primer nivel el inicio del movimiento en sí, descansa sobre las propiedades mioeléctricas de intrínsecas de las células musculares lisas del sistema gastrointestinal. Esto es una característica sumamente interesante puesto que esas fibras musculares son capaces de transmitir ondas de despolarización parcial espontánea que recorren toda la musculatura lisa. Uno de los puntos clave para que todas las fibras actúen como una misma, es la existencia de nexos celulares¹¹⁶⁻¹²⁰, son conexiones intercelulares altamente especializadas que unen varios citoplasmas de muchas células, estas uniones celulares permiten el paso libre de varias moléculas e iones, esto brinda precisión en la contracción muscular. Por ejemplo, considerando un anillo en la capa muscular circular del tubo digestivo, la constricción que causa un anillo muscular sobre el lumen del tubo digestivo no podría ser totalmente efectiva si solo una parte de la circunferencia se contrajera y una sección de la misma estuviera relajada, para afectar verdaderamente la presión intraluminal debe de efectuarse una contracción coordinada de todo el anillo al contraerse de forma simultánea.

El origen de estos pulsos eléctricos espontáneos basales que se transmiten por las células de músculo liso (ondas lentas), son en unas células altamente especializadas y muy ramificadas, llamadas células intersticiales de Cajal (CIC)¹²¹⁻¹²³, estas determinan origen y propagación de la onda¹²⁴⁻¹²⁵. Actualmente se sabe que las CIC no pueden ser consideradas como una sola entidad y hay diferencias considerables entre las CIC que están ubicadas en varias partes del tubo digestivo y sobre todo hay diferencias muy marcadas entre

especies¹²⁶; también existen diferencias morfológicas importantes, pero todas ellas tienen un origen mesodermal y tienen más en común con las células de músculo liso y no provienen de las crestas neurales como el SNE, como podría esperarse¹²⁷. Dentro de las funciones que se le atribuyen a estas células después de ser un marcapasos biológico, es la de mediar la neurotransmisión colinérgica y nitrérgica¹²⁸⁻¹³⁰ o simplemente amplificando las señales, también tienen gran influencia en el potencial de membrana y gradiente de membrana en el músculo liso^{122, 131-132}, incluso se le ha asociado a procesos importantes en la mecanotransducción¹³³⁻¹³⁵. Esto debido a la disposición en la cual se encuentran en algunos segmentos, es decir las CIC están interpuestas entre los miocitos y las neuronas entéricas. Algunas de estas funciones han sido cuestionadas porque hay discrepancias importantes entre los estudios *in vitro* e *in vivo*.¹³⁶⁻¹³⁷

Estas células adquieren una importancia desde que Santiago Ramón y Cajal las descubre en 1893^{86,138-139}, y se piensa que en un futuro tendrán la misma importancia que el mismo SNE en cuanto al tema de control y regulación de la motilidad gastrointestinal. El origen y el mecanismo de las ondas lentas siempre fue un enigma por muchos años¹⁴⁰⁻¹⁴¹, pero los años fueron ayudando a elucidar el mecanismo, con los años se determinó que los pulsos espontáneos de ondas lentas no provenían del SNE, en específico del Plexo mientérico, pero posiblemente de la capa muscular longitudinal. En el año de 1986, se determinó que la amplitud de las ondas lentas era máxima cuando la punta del electrodo era localizada entre la capa muscular longitudinal y circular en el intestino delgado, eso reafirma la idea de que el marcapasos de dichas ondas lentas estaba cerca del plexo mientérico^{86, 142}. Esto depende del órgano puesto que dependiendo del segmento del tracto gastrointestinal estudiado, cambia la localización de las CIC; por ejemplo, en el intestino grueso se

encuentra en la interfase entre la submucosa y la capa muscular circular^{86,140,143} y en la flexura pélvica se encuentra mayormente en la capa muscular circular según algunos estudios *in vitro*¹⁴⁴. Las CIC y sus impulsos espontáneos de ondas lentas, adquieren importancia cuando se observan los resultados obtenidos de la realización de experimentos manipulando dichas células; por ejemplo, en un experimento con ratones se observó que el vaciado del estómago es entre 3-8 minutos y las contracciones estomacales ocurrían de forma regular; sin embargo, en ratones que se les había provocado ablación de la mayoría de las CIC el vaciamiento gástrico llegó a ser de hasta dentro de 20 minutos y las contracciones en el estómago fueron irregulares^{140,145}. En ratones mutantes que no expresaban CIC había una ausencia total de ondas lentas basales¹⁴⁶. En este sentido, es muy importante resaltar que en los caballos que experimentan una dilatación excesiva del estómago, como puede ser un caso de impactación con comida o reflujo gástrico durante más de 10 h, puede tener lugar una pérdida total o parcial de la actividad mioeléctrica y mecánica en el estómago e intestino delgado⁶⁷ por un daño probable a las CIC, de aquí la importancia de manejar el sondeo nasogástrico como una maniobra de auxilio en la descompresión del estómago, para evitar problemas potenciales de motilidad intestinal posteriores^{65,67}. Con este tipo de observaciones se puede concluir que las CIC participan en la coordinación de ondas lentas y por correlación a las contracciones musculares, esto se debe a que muchas de estas células tienden a estar muy cerca (20nm) de las neuronas aferentes y probablemente compartan funciones de modulación y transmisión^{140, 147-150}. Las CIC tienen comunicación unas con otras mediante nexos, formando un sincitio eléctrico esto tiene una significancia funcional porque aparentemente las CIC no solo tienen función de marcapaso sino que también coordinan las señales que deben de ser transmitidas entre células musculares, aunque las células musculares intestinales están eléctricamente

conectadas, en la ausencia de CIC no es posible inducir ondas lentas con un estímulo externo¹⁵¹. Se ha reportado también que las mismas CIC ayudan al desarrollo de las propiedades contráctiles de las células musculares¹⁵². De esta manera, probablemente la función más importante imputable a las CIC es producir ondas lentas y que se propaguen con precisión, lo cual sugiere toda una línea de investigación muy interesante, pues la modulación y el manejo farmacológico en este aspecto deben de ser de gran ayuda para restaurar la motilidad alterada. La habilidad de manipular las CIC químicamente mediante estímulos específicos tiene un valor terapéutico potencial muy alto¹⁴⁰. En el equino hay partes anatómicas ya bien establecidas en donde se han identificado histológicamente altas densidades de estas células, por ejemplo, en la unión gastro-duodenal, en la válvula cecocólica y en la flexura pélvica⁶⁷. Aunque en estudios previos que identifican las CIC mediante inmunohistoquímica, revelaron un patrón de distribución en el que las CIC están situadas a diferentes profundidades dentro de la pared intestinal y la densidad de ellas es mucho mayor a la misma profundidad que el plexo mientérico; solo en la válvula ileocecal la densidad de CIC fue mayor en la capa circular muscular¹⁴⁰. En cuanto a la porción del tracto gastrointestinal con mayor densidad de CIC se encuentran en primer lugar la unión ileocecal, yeyuno, colon ventral derecho, flexura pélvica, colon dorsal derecho⁶⁵. En el colon mayor dorsal izquierdo, íleon y ciego hay una cantidad ligeramente menor en relación a los demás⁶⁵. Respecto a estos hallazgos se ha formulado la hipótesis de que la alta densidad en la válvula ileocecal significa un mecanismo para mantener la homeostasis del medio interno, regulando la motilidad del intestino delgado y la apertura de la válvula, reteniendo el quimo el tiempo necesario hasta que se haya digerido lo más posible, para luego vaciarse dentro del ciego sin comprometer la capacidad de absorción del órgano al sobrecargarlo continuamente con quilo⁶⁷. Otra función que podría tener, es el hecho que

este mecanismo puede mantener libre al intestino delgado de los efectos nocivos de la proliferación bacteriana que se podría suscitar como consecuencia del reflujo del contenido del ciego^{65, 153}.

La relevancia clínica que tienen las CIC o su papel en la fisiopatología de muchas enfermedades gastrointestinales todavía no se ha logrado a determinar con precisión, pero la importancia de las CIC en la generación y mantenimiento de los patrones de motilidad intestinal es innegable y se ha teorizado que estas células deben de tener un papel importante en problemas como impactaciones de colon, retención de meconio, patrones anormales de motilidad, SAA recurrente o crónico, “enfermedad del pasto” (disautonomía equina)¹⁵⁴ y hasta algunos tipos de tumores¹⁵⁵⁻¹⁵⁹. Aunque curiosamente no hay cambios significativos en la concentración de ICC en porciones de yeyuno que sufrieron de un vólvulo intestinal^{67, 154}. Todas estas enfermedades o trastornos tienen en común la disminución progresiva de las CIC. Estudios similares se han llevado a cabo en burros también arrojando resultados similares¹⁶⁰ y la pregunta central del tema es saber si esta disminución en las concentraciones de estos tipos celulares es una causa o es efecto de una patología gastrointestinal, si la reducción de las densidades de CIC es determinante para que el animal experimente un desorden en la motilidad intestinal, o estos cambios en las densidades celulares CIC son producto de un proceso colateral a la enfermedad como podría ser la inflamación. Hay reportes que sostienen que los caballos que sufrieron de SAA por disautonomía equina, son susceptibles a sufrir problemas relacionados con la motilidad intestinal debido a una reducción en las CIC^{154,161}, por ello los cambios bruscos de manejo en cuanto a alimentación y alojamiento pueden resultar contraproducentes en pacientes de este tipo¹⁵⁴.

Se ha sugerido que hay factores que modifican la morfología y por ende la funcionalidad de las CIC ^{140,162-163}, por ejemplo, la activación de los macrófagos debido a la exposición de diferentes grados de endotoxemia; los macrófagos residen muy cerca de algunas poblaciones de CIC y se cree que la activación de macrófagos puede afectar a las CIC debido a su proximidad¹⁶⁴⁻¹⁶⁸. Se ha contemplado la posibilidad de que las CIC posean cierta capacidad de plasticidad, y por lo tanto, puedan restaurar la función intestinal¹⁶⁹⁻¹⁷⁰.

En humanos está muy estudiado el papel de las CIC en el desarrollo de algunas enfermedades como la enfermedad de Hirschprung¹⁷¹, estenosis pilórica¹⁷², constipación crónica¹⁷³ y pseudo-obstrucción intestinal ^{65,174-177}. Bajo condiciones de experimentación, ratones con una simple obstrucción intestinal parcial experimentaron un daño importante en las redes de CIC, consecuentemente una pérdida de la actividad de las ondas lentas¹⁷⁶.

Las células de musculatura lisa demuestran un comportamiento de continuas oscilaciones en el potencial de membrana (ondas lentas), aunque las células de musculatura lisa son capaces de mostrar actividad eléctrica y motriz espontánea aparentemente no están capacitadas para poder generar estas "onda lentas" coordinadas por si solas¹⁴⁰, es sumamente interesante que se puede grabar esta actividad *in vivo* o de segmentos aislados de intestino, cuando se hacen estudios de actividad eléctrica intracelular y se graba dicha actividad, se observan despolarizaciones rítmicas continuas, a ese evento se le llama actividad eléctrica de control (AEC), este tipo de actividad está caracterizada por ondas lentas resultantes de la apertura y cerrado secuencial de los canales de calcio y potasio, con cambios rápidos en la composición iónica intracelular y extracelular^{65,66,178}. La AEC determina el tiempo, la dirección y la velocidad con la que se propaga una contracción muscular.

Las ondas lentas o AEC son fundamentales para que se pueda genera un potencial de acción importante, la AEC son potenciales de acción debajo del umbral necesario para desencadenar una contracción muscular, la función principal de la AEC es mantener listas las células de la musculatura lisa, es decir, crean un potencial de acción meseta en preparación a la adición de otro potencial de acción que desencadene una contracción muscular mediante una despolarización completa de la célula^{66, 86}. Cuando el potencial de membrana de un una fibra muscular lisa se aproxima a 0mV por la activación de la bomba sodio-potasio, debido a la sumatoria de los potenciales de acción se genera una contracción muscular mediante la activación de canales de calcio²⁺ dependientes de voltaje, estas contracciones musculares no pueden aparecer con mayor frecuencia que la frecuencia dictada por las ondas lentas^{65-69,86}. Puesto que para poder alcanzar el potencial de acción necesario para desencadenar una contracción, es fundamental que exista una onda lenta previa y que un potencial de acción se inserte sobre la meseta de una onda lenta, para poder superar los 0mV. Por eso aunque existan potenciales de acción aislados, si no están sincronizados con la AEC resulta imposible que se genere la una contracción muscular. La frecuencia de las ondas lentas es mucho mayor en la porción proximal del duodeno y van decreciendo hasta el íleon, esto aplica también para la totalidad del tracto digestivo la frecuencia de ondas lentas es superior en la porción proximal y van disminuyendo conforme se aproxima el final del tubo digestivo⁵⁷.

Los patrones de motilidad del tracto digestivo son muy complejos dependiendo del órgano al que nos estemos refiriendo. Uno de los órganos más complejos en cuanto a eventos mioeléctricos es el estómago, pero se hará mayor énfasis en otros órganos como el intestino delgado o colon mayor puesto que en el estómago se considera que las patologías de

relevancia clínica relacionadas al tema que se está tratando en el presente trabajo son pocas o nulas y con una relación primaria poco estrecha con la motilidad. Uno de los problemas que probablemente tenga relación, son las impactaciones primarias de estómago que por lo regular se provocan por ingerir en exceso alimento o material poco digestible como es el caso de madera o corteza de árboles¹⁷⁹⁻¹⁸³ quizá la hipomotilidad estomacal haga un efecto sumatorio agravando el problema.

La motilidad en el intestino delgado tiene dos etapas importantes, 1) Período Digestivo (durante la digestión de alimentos) 2) Periodo Interdigestivo, lapso en el que no se está llevando activamente algún tipo de digestión, referente a cuando hay movimiento de algunas partículas de alimento no digerido o partículas que no son digestibles que quedan en el lumen intestinal^{61,66}. Los movimientos que se describen en el intestino delgado son de propulsión y de segmentación, en el intestino delgado del equino no se documentan el movimiento de retropropulsión como en carnívoros (vómito)^{61,65-66}, si es que se llega a presentar un movimiento aboral puede ser resultado de varias series consecutivas de movimientos de segmentación en el mismo tramo de intestino delgado, pero sin llegar a ser un movimiento propulsivo netamente en dirección aboral. La segmentación intestinal es un patrón de motilidad no propulsor y se debe a que son un conjunto de contracciones en la capa muscular circular, este evento sucede en trechos de 3-4cm de longitud en el intestino, que en pocos segundos se relaja para dar lugar a otro conjunto de contracciones⁶⁶. Esta acción provoca que el contenido vaya en dirección oral y aboral favoreciendo el mezclado de quimo y colocándolo constantemente con las superficies de absorción en la mucosa⁶⁶.

La actividad propulsora durante la fase digestiva consiste en contracciones peristálticas que se desplazan en dirección aboral por el intestino delgado coordinadas con las ondas lentas,

es característico de estas contracciones que recorran una gran longitud del intestino, puesto que algunas recorren la totalidad del tubo digestivo mientras que otras tienden a extinguirse en el íleon⁶⁵⁻⁶⁷, la frecuencia de estas ondas lentas es de $11.8 \pm 0.1/\text{min}$ ⁵⁶.

Algunos materiales ingeridos son totalmente indigeribles y no pueden ser reducidos a partículas menores a 2cm de diámetro durante el período digestivo de la motilidad⁶⁶ también hay materiales que no abandonan el intestino delgado o el colon por su forma física y no deberían permanecer ahí por el riesgo a que con el tiempo causen una obstrucción. Para ello existe un mecanismo, que se ha sugerido, es de limpieza en la etapa interdigestiva en el tracto gastrointestinal, también se ha sugerido como un mecanismo de control de la población bacteriana en la porción más proximal del intestino delgado^{68,184} pues se ha observado que la interrupción del patrón contráctil que promueve los complejos mioeléctricos migratorios favorece un sobrecrecimiento bacteriano intraluminal al no haber estos procesos mecánicos de "limpieza", de ahí que en varias publicaciones se le asigne el nombre de "ama de llaves del intestino" al complejo mioeléctrico migratorio^{67,185-186}, a estas ondas peristálticas de "limpieza" se les conoce con el nombre de complejo de motilidad migratorio o complejo mioeléctrico migratorio (CMM). Se teoriza que estos complejos están regulados por la motilina, CIC y el SNE a lo largo del desarrollo de un CMM⁶⁵⁻⁶⁹. Los CMM se han llegado a detectar en ovinos 10 días antes de nacer y en perros se llegan a detectar hasta 15 días después de haber nacido.⁸⁶

En la mayoría de las especies los CMM se encuentran durante el período en que los animales son privados de alimento o simplemente en un lapso de tiempo en el que no se están alimentando, en el caso de los rumiantes y de los herbívoros no rumiantes los CMM son constantes y solo se interrumpen cuando el animal ingiere alimento¹⁸⁷, estos ciclos se

repiten cada 90 a 120min⁶¹; en equinos los CMM siempre se están manifestando sin interrupción alguna^{55, 188}. Puesto que se observó que en équidos estos complejos son continuamente expresados a pesar de que los ejemplares son alimentados bajo un régimen *ad libitum*^{67,190}, los científicos esperaban que en el periodo digestivo se detuvieran los CMM. Por lo que se tiene que ver a los CMM del equino como una parte activa de la actividad motora digestiva, porque en contraste a los humanos y carnívoros, un CMM de hecho puede realizar transporte activo del quimo⁶⁷. Con ello se deduce que cualquier anomalía en los CMM puede tener una implicación importante en el transporte activo de la comida ingerida, algunos investigadores sostienen que su función primaria es ayudar al transporte en vez de ser la "ama de llaves" del sistema digestivo^{65,189}. Este tipo de comportamiento se entiende en especies que siempre están consumiendo alimento todo el tiempo y que requieren de un sistema que los ayude a limpiar el sistema constantemente con la finalidad de evitar que partículas tomen un espacio intraluminal que eventualmente entorpezca el tránsito de alimento o hagan menos eficiente el proceso de digestión.

El típico patrón de un CMM comprende de 4 fases, 1) Fase de quiescencia o I, se define como una fase en la que menos del 5% de las ondas lentas están asociadas con un potencial de acción 2) Fase II, período de potenciales de acción intermitentes en los que del 5% al 95% de las ondas lentas están asociadas con un potencial de acción y es la etapa de mayor duración 3) Fase III, período en los cuales las ondas lentas están asociadas en un 95% - 100% con un potencial de acción y 4) Fase IV, es una transición entre la fase III y I^{61,65-67}. Prácticamente en la fase I no se genera ningún evento mecánico o al menos existe muy poco movimiento y solo se logran grabar o detectar con un electromiógrafo ondas lentas que se van transmitiendo en la capa muscular longitudinal, en la fase II el contenido es

movilizado por contracciones irregulares en dirección aboral y muy similares a los de segmentación, en la fase III son movimientos generados por la máxima secuencia de ondas lentas y de potenciales de acción con una máxima frecuencia y amplitud, es definida por una gran cantidad de contracciones; La propagación de los CMM en dirección aboral es coordinada principalmente por el SNE^{65,86}. Todo un ciclo completo de un CMM en un caballo que ha estado ayunando tiene una duración de 50 minutos¹⁹¹. Mientras que otras publicaciones abren un intervalo de duración de 65.5 a 150 minutos para caballos sin ayuno^{86, 192-193}. Estos CMM pueden ser rastreados desde el antro del estómago disminuyendo su velocidad progresivamente hasta el duodeno o íleon, es característico de esta especie que la fase III sea de larga duración y estos incrementos de tiempo han sido detectados desde el duodeno al íleon^{67, 188}. Probablemente los CMM en el equino sean un mecanismo que maximice la eficiencia del transporte de alimento al ciego y colon; Los CMM son una adaptación que les brinda la naturaleza a individuos con una dieta vegetariana, en la cual tienen que estar en constante movimiento en búsqueda de alimento o por el temor de ser depredados, este mecanismo ayuda a posicionar el alimento de la mejor manera posible en las cámaras de fermentación donde la digestión de la fibra suele empezar. Los CMM se propagan con una velocidad de 32cm/min a través del estómago hasta el intestino delgado⁶⁷, hay datos que sostienen que se llevan a cabo en promedio unos 20 ciclos de CMM por día en un equino que está en una pradera pastando continuamente⁶⁷.

En caballos siempre hay un período transitorio de inactividad mecánica en el estómago durante la manifestación de la fase II y III en el yeyuno, algunos resultados similares se han reportado en rumiantes^{67, 194}. Una de las diferencias importantes que tienen los equinos en comparación de otras especies es el hecho que en el íleon la fase II dura más tiempo

durante la fase interdigestiva en esta área ^{65,188}. Los CMM son usados de forma regular para estudiar la motilidad intestinal, en teoría cuando se instaura un estado de íleo (ausencia de motilidad) la aparición prematura de CMM se asocia con la actividad propulsiva, en función de ello los eventos que interrumpen o disminuyen la duración de la actividad mecánica muscular (fase II y III) están considerados como contribuyentes a una alteración de la motilidad mientras que los eventos que inducen o incrementan la duración de la actividad de las fases II y III están considerados que contribuyen a la restauración progresiva de la motilidad intestinal⁶⁵.

Como se mencionó antes hay órganos que tienen sus propios patrones de motilidad y patrones de motilidad interdigestiva, el colon es uno de ellos ⁶⁷. El colon es un gran cámara de fermentación muy importante para los equinos puesto que tiene funciones vitales para el individuo, en el colon se lleva a cabo la absorción de agua, de electrolitos, vitaminas y ácidos grasos volátiles. Se estima que cerca del 30% de los requerimientos nutricionales del caballo se cubren con lo que se obtiene de los productos de la fermentación en el ciego solamente ^{31,195}, por lo que se teoriza de que un poco más del 50% de las necesidades nutricionales son cubiertas con los productos de la fermentación bacteriana del colon^{31,65}. Los patrones de motilidad son un poco diferentes a los del intestino delgado, pues la ingesta tiende a permanecer más tiempo en esta cámara, el objetivo de estos patrones de motilidad es estar mezclando constantemente el contenido intestinal y que todo el contenido tenga contacto con la mucosa intestinal, esta tiene que ser lo suficientemente lenta para asegurar un correcto proceso de fermentación y absorción, principalmente de los nutrientes que pueda brindar la digestión de la celulosa por las microflora bacteriana¹⁹¹.

En un experimento acerca del tránsito intestinal, se colocó un marcador en el estómago de ponies clínicamente sanos vía sonda nasogástrica y le tomo a casi todo el marcador llegar al ciego en 2 h y un poco más de 12 h en que el marcador fuera detectado en las heces⁶⁵. Esto es producto de la motilidad normal peristáltica y la retroperistalsis en el colon, aunado a que en las haustras también tienen movimientos de mezclado locales^{67, 191}.

La coordinación mioeléctrica entre las diferentes regiones del colon tiene que estar coordinada por medio de un marcapasos, que no es más que una zona física donde hay una alta concentración de cierto tipo de CIC ¹⁴¹, en el colon las de mayor importancia están localizados: en la flexura pélvica¹⁹⁶, en la pared del ciego y altas concentraciones de CIC en las bandas de colon ^{67,197}. Los complejos mioeléctricos migratorios colónicos (CMMC) son distintos a los CMM, puesto que los CMMC no siempre están acompañados de actividad mecánica y en el colon se describen varios patrones de motilidad con diferentes funciones ^{65,198}.

Hay dos complejos mioeléctricos en el colon 1) oleadas cortas de picos sobre ondas lentas, estas duran 5 segundos, y ocurren en series de 10 por minuto, están asociadas con contracciones locales de mezclado 2) oleadas largas de picos sobre ondas lentas, duran de 10 a 20 segundos y están asociadas con el movimiento franco en dirección oral o aboral.⁶⁵ Otro tipo de movimiento provocado por CMMC es un grupo pequeño migratorio de oleadas cortas y largas que duran entre 4- 8 minutos y en dirección aboral.⁶⁷

Un ejemplo del producto de estos CMMC, son los cambios de presión intraluminal en el ciego¹⁹⁹⁻²⁰⁰, también se determinó que los movimientos de mezclado en las haustras en el ciego son muy frecuentes, cada 0.35 ± 0.13 veces por minuto se producían picos constantes

en el aumento de presión intraluminal en el cuerpo y base del ciego, esto definitivamente debe de estar correlacionado con la peristalsis cecal¹⁹¹. Hay publicaciones que sostienen que los ácidos grasos volátiles y productos terminales de la fermentación bacteriana estimulan estos movimientos de mezclado locales en las haustras^{191, 201}. También se observó este evento en un reporte en cual el íleon la serotonina y algunos ácidos grasos de cadena corta intraluminales aumentan la peristalsis de esa porción de intestino delgado⁶⁵.

Se ha determinado que en el ciego la actividad inicia en ciclos de 14 minutos de duración, las contracciones inician en el cuerpo cecal y progresivamente se transmiten a la porción craneal de la base, hay otra oleada de contracciones que se dan cada 4 minutos iniciando en el ápice cecal y se propagan secuencialmente a la base del ciego, válvula cecocólica y colon ventral derecho¹⁹¹. Este último se asocia fuertemente con el paso de la ingesta del ciego al colon ventral derecho por lo que se ha denominado como el "patrón progresivo importante", este es correlacionado al sonido de desagüe que en ocasiones es auscultado, siendo muy característico del ciego¹⁹¹. En adición a estos patrones, las contracciones en dirección aboral en el colon ventral derecho se dan cada 11 minutos y las contracciones en dirección oral cada 4 minutos, estas últimas tienen origen en la flexura pélvica; Al parecer estas contracciones están coordinadas con las del íleon que continúan en el colon como CMMC²⁰²⁻²⁰³. A pesar de los movimientos de retroperistalsis en el colon, se ha determinado que el contenido del colon ventral derecho no se llega a combinar totalmente con el del colon dorsal derecho, es decir una vez que sube el contenido por la flexura pélvica ya no regresa con facilidad al colon ventral⁶⁵. Estos patrones de retropropulsión²⁰⁴ ayudan a retener más tiempo la ingesta en el ciego y colon para facilitar la fermentación adecuada⁶⁵,

191,205

Un buen ejemplo describiendo el comportamiento de un CMMC es la actividad mioeléctrica que se ha registrado a nivel de la flexura pélvica, esta consiste en asilamientos de ondas largas sobre AEC que son propagadas de dirección oral y aboral ayudando a mezclar el quimo; un grupo de oleadas largas y cortas sobre AEC ocurriendo cada 10-15 minutos con una velocidad relativamente lenta (0.5-1cm/min), una serie de pronunciadas y repetidas oleadas largas sobre AEC que ocurren esporádicamente y tienen una duración de 3 a 6 minutos. Estas ondas eléctricas se propagan a una velocidad alta (3cm/segundo) en dirección aboral. Cuando el caballo llega a ingerir alimento hay un aumento en las oleadas largas sobre AEC para poder liberar espacio en el colon para alojar el alimento recientemente ingerido⁶⁷. Este tipo de movimientos contráctiles coordinados provocan movimientos pronunciados de la flexura pélvica, en dirección craneal y caudal en el espacio comprendido entre el diafragma y la pelvis^{65, 67}. Por lo tanto, tiene mucha importancia el movimiento libre del colon, es posible que los desplazamientos patológicos del colon como por ejemplo, el atrapamiento en el ligamento nefroesplénico pueda ser generado por una expresión excesiva del comportamiento natural de la flexura pélvica^{204,206}. Se sabe muy poco acerca de la motilidad en caballos con SAA de forma aguda, en muchas ocasiones se tiene que extrapolar el conocimiento y datos que se generan en caballos sanos. De las pocas investigaciones que se han podido lograr en cuanto a motilidad intestinal y emulando las condiciones de un caballo con SAA, es una que se realizó reproduciendo una obstrucción extra luminal de intestino delgado²⁰⁷. Se pudo observar que el intestino delgado generaba actividad contráctil espástica en los segmentos en dirección oral al sitio de obstrucción, probablemente sea un intento del individuo para eliminar la obstrucción, a ese conjunto de movimientos se les denominó “complejo motor de cólico”²⁰⁷, pero cuando estos espasmos permanecen el tiempo suficiente, incrementan substancialmente el

metabolismo local y pueden comprometer la vascularización del intestino, que como se sabe es detrimental para la viabilidad del intestino⁶⁷. Aún no se ha podido determinar el mecanismo por el cual se detona la aparición de este mecanismo de defensa, también se ha logrado observar ese fenómeno en ovejas ⁶⁷. Otro mecanismo aunado al “complejo motor de cólico”, que se logra grabar en un electromiógrafo cuando se genera una obstrucción extra luminal, a la par se genera un período de hiperactividad concomitante a nivel del colon dorsal izquierdo, probablemente sea un intento en vaciar el colon para mejorar el tránsito y tratar de eliminar la obstrucción, este tipo de comportamiento solo ha sido reportado en el caballo, y no en otras especies²⁰⁸. Probablemente exista similitud entre el reflejo gastrocólico que hay en humanos y carnívoros, junto con este comportamiento, en el cual mientras se va acomodando el alimento en el estómago está coordinado a la par con un aumento en la frecuencia de contracciones en colon²⁰⁸. Aunque está identificado que los patrones contráctiles del colon son de una importancia crítica en la digestión normal hay pocos estudios realizados en función de ello, que nos brinden datos precisos acerca de cómo se modifica la motilidad intestinal en las afecciones más comunes que se presentan en equinos¹⁹¹.

Para finalizar solo falta mencionar un conjunto de mecanismos humorales de forma general, estos incluyen hormonas, neuropéptidos y otras moléculas. Que regulan la motilidad o peristaltismo, este sistema coexiste con el SNE de forma complementaria para hacer más eficiente y preciso el proceso de digestión. Dicho control es ejercido mediante una gran cantidad de sustancias o secreciones endocrinas provenientes de diferentes células ampliamente distribuidas a todo lo largo del sistema gastrointestinal⁶⁶. Algunos autores consideran al tubo digestivo como la glándula más grande existente en un individuo,

muchas de estas señalizaciones son provocadas por un estímulo de terminaciones nerviosas que derivan del SNE, la célula receptora del estímulo específico se activa y producto de ello desencadena la secreción de algunas hormonas esto puede dar un tipo de reacción autocrina, paracrina, neurocrina o que la célula diana este en otro órgano, la mayoría de ellas desencadena procesos secretorios en diferentes componentes del tubo digestivo junto con la promoción o inhibición de la peristalsis, como es el caso de algunas hormonas o algunos péptidos activos ^{61,66}. Dentro de estos procesos que se desencadenan está la estimulación de la secreción de ácido clorhídrico y de enzimas digestivas, secreción de bicarbonato, bilis, etc. Las funciones, secreción y mecanismos de retroalimentación precisos de las hormonas en el sistema digestivo que están involucradas en la digestión están fuera del espectro del tema de tesis por lo que se hará énfasis en las hormonas y péptidos que estén directamente relacionados con la motilidad intestinal susceptibles a ser modificados de forma directa o indirecta mediante un fármaco en pro de la peristalsis.

En función de las similitudes estructurales se puede establecer una pequeña clasificación de estas sustancias en 3 familias la familia de la secretina, la familia de la gastrina y otros²⁰⁹. Dentro del grupo de la secretina se encuentran hormonas tales como secretina, polipéptido inhibidor gástrico (PIG), péptido intestinal vasoactivo, glucagón y glicentina. En el grupo de la gastrina se encuentra gastrina y la colecistoquinina (CCK). En el último grupo está la somatostatina, sustancia P, péptido liberador de gastrina y motilina. Estas mismas similitudes en cuanto a sus estructura hacen que al ser liberadas tengan un traslape en sus efectos en las células diana, un ejemplo claro es el de la gastrina y la CCK pues ambas estimulan la secreción de ácido en la mucosa gástrica, así como varias secreciones enzimáticas por el páncreas^{66, 209}.

Probablemente las más importantes para este estudio son la motilina y la sustancia P. La motilina es un polipéptido de 22 aminoácidos²¹⁰⁻²¹¹, esta hormona es secretada por las células M, que están situadas en las criptas del intestino delgado especialmente en duodeno y yeyuno^{209, 212}. El control y secreción preciso de la motilina se desconoce, pero se ha teorizado que uno de los estímulos preponderantes son el pH ácido en el duodeno, también las secreciones de esta hormona es alta en el período interdigestivo y decae súbitamente cuando el individuo ingiere alimento^{65, 209-210}. La principal función de la motilina es el incrementar los CMM y en algunos estudios se menciona que la misma motilina inicia los CMM para estimular la actividad contráctil y también estimula la producción de pepsina⁶⁵. La motilina actúa sobre los receptores acoplados a la proteína G en las neuronas entéricas del duodeno, yeyuno, ciego y flexura pélvica⁶⁷, para iniciar CMM, mediante la estimulación de receptores localizados en neuronas colinérgicas¹⁸⁷. Una de las pruebas que soportan tal afirmación es que hay una asociación temporal entre los niveles sanguíneos de motilina y los CMM⁶⁵; Y administrada de forma exógena induce movimientos contráctiles prematuros en estómago y duodeno²¹³.

Hay un grupo de moléculas que tienen propiedades de un neurotransmisor inhibitorio o excitatorio sin ser derivados de ACH o de NOR precisamente, los integrantes de este grupo se denominan como no adrenérgicos no colinérgico (NANC) ⁶⁵. Entre este grupo está el óxido nítrico (NO), péptido inhibidor vasoactivo (VIP) que causan la relajación de las células musculares lisas entéricas; otros miembros de este grupo son: Sustancia P, GABA, serotonina, neuropéptido Y, entre otros. Específicamente el NO se ha postulado como un neurotransmisor muy importante en el intestino del equino. Abundantes neuronas que se tiñen positivo NADPH-diaforasa⁶⁵, marcador para óxido nítrico sintasa, se ha identificado

en el plexo mientérico y en la capa muscular circular del yeyuno²¹⁴, las grabaciones de actividad eléctrica a este nivel han demostrado que el NO es responsable de un número importante de potenciales de acción inhibitorios en el yeyuno²¹⁵, esto sustenta que sustancias como el NO en equinos son mediadores de la neurotransmisión inhibitoria a nivel del SNE²¹⁵. Es de hacerse notar que la mayoría de los neurotransmisores entéricos pertenecen a este grupo y en la literatura esta descrita este tipo de neurotransmisión en ambos plexos tanto como en el mientérico como el submucoso⁶⁵.

En términos generales la sustancia P es un neuropéptido forma parte de la familia de las taquicininas junto con las Neurocinina A y B principalmente, tiene propiedades neuromoduladoras y como neurotransmisor, por lo que no es propiamente una hormona si no una sustancia neurocrina⁶⁵, estos neuropéptidos están ampliamente distribuidos en sistema nervioso, en el SNE también se encuentra presente así como en neuronas entéricas y células enteroendocrinas del intestino, está conformado por 11 aminoácidos, unas de las células diana son las de la musculatura lisa del sistema gastrointestinal causando contracción en estas fibras musculares, por lo general tiende a ejercer funciones excitatorias sobre neuronas, tienen efectos como vasodilatador, efecto pro inflamatorio y tiene participación en el proceso de transmisión de estímulos dolorosos, los efectos que puede llegar a generar la sustancia P (SP) dependen del subtipo de receptor que sea estimulado, la SP tiene predilección por los receptores NK-1⁸⁶. Entre los efectos globales que tienen los miembros de la familia de las taquicininas se encuentran vasodilatación, broncoconstricción, activación leucocitaria y linfocítica, aumento de las secreciones intestinales y respiratorias²¹⁶. Los receptores NK, han sido estudiados en mamíferos están localizados en neuronas entéricas, células de músculo liso y células epiteliales²¹⁷. Por lo

tanto, pueden actuar directamente estimulando los NK en el músculo liso o indirectamente modulando la liberación de neurotransmisores excitatorios o inhibitorios previa estimulación de los NK en las neuronas entéricas; Se sabe en función de la evidencia experimental que la SP es un neurotransmisor excitatorio importante en el caballo a nivel gastrointestinal⁶⁵. Por medio de inmunohistoquímica se ha logrado teñir neuronas en el plexo mientérico y en la capa muscular circular sugiriendo que la SP y la 5-HT pueden ser liberadas de la misma neurona²¹⁸. En la flexura pélvica y en la mayor parte del colon (colon ventral derecho) en equinos predomina el receptor neurocinina-1 (NK-1) seguido por el receptor neurocinina-3 (NK-3)²¹⁶. En estudios se logró determinar que el lugar donde había máxima unión a los receptores era en la capa *muscularis mucosae*²¹⁷, es decir, un estrato muy fino de fibras musculares que forma parte de la mucosa. En segundo lugar se encontraba un porcentaje considerable de unión de SP a receptores en la capa longitudinal y circular muscular, dentro de las capas musculares hay más afinidad por la SP en la capa muscular circular y en tercer lugar en el estrato mucoso²¹⁶. Este mismo estudio consideró y estimó que la presencia de neuronas que contenían SP en el colon eran numerosas, también que la actividad excitatoria y vasodilatadora era de una potencia considerable aunado a la gran presencia de receptores en la musculatura lisa y en pequeños vasos del colon²¹⁹, se teorizó que las taquicininas eran importantes en el control funcional del colon²¹⁶. De acuerdo a esta hipótesis se ha reportado que en el caballo con disautonomía equina o enfermedad del pasto una disminución considerable de neuronas entéricas inmunoreactivas a SP²²⁰.

Como en el estudio anterior también mencionan que la mayoría de los receptores NK-1 están sobre una gran porción en la musculatura lisa en el colon²¹⁹, en otras especies como

el cobayo la estimulación de los NK-1 estimula la contracción del colon, en la rata y en el perro estimula el íleon es probable que extrapolando datos de otras especies²²¹, de acuerdo a la distribución de los NK-1 en el caballo el estímulo de estos receptores en los équidos promueva la motilidad del colon por la alta densidad de receptores en esta región, el estímulo de los receptores NK-2 promueve la motilidad del intestino delgado, el resultado del estímulo de los NK-3 aún no ha sido determinado, en otras especies se han detectado en el plexo mientérico donde mejoran la liberación de Ach en las neuronas mientéricas y también son mediadores de la relajación de la musculatura lisa vía oxido nítrico²¹⁶. El intestino delgado y en específico el duodeno tienen la mayor cantidad de receptores NK expresados, por lo que la SP en las porciones más proximales del intestino probablemente juegue un papel importante en la regulación de la motilidad intestinal. *In vitro* la SP así como las 5-HT incrementa la actividad contráctil en la capa circular muscular y menos en la capa muscular longitudinal en el yeyuno y colon⁶⁵.

El hecho de determinar la distribución de estos receptores dentro del tracto gastrointestinal nos ayuda para que en un futuro cercano poder desarrollar fármacos agonistas parciales o totales e incluso antagonistas que sean capaces de modular la función entérica en este nivel. La inyección intraarterial de sustancia P en ponis aumenta y mejora la motilidad intestinal en el colon, por lo que se ha teorizado que tenga un estímulo directo sobre musculatura lisa o que genere un efecto excitatorio indirecto en neuronas del plexo mientérico¹⁹¹. En otras especies se ha observado que la depleción de SP está altamente asociada a una disfunción motora del colon e intestino delgado y asociado a la degeneración de neuronas en el plexo mientérico¹⁹¹.

En la estimulación *in vitro* de intestino delgado con SP, se observó una respuesta directamente en la capa muscular circular y en menor grado la capa muscular longitudinal, en este mismo estudio el intestino delgado fue más responsivo que el colon, el colon en estudios *in vitro e in vivo* los resultados han sido muy consistentes²¹⁷.

Una molécula muy importante en el complejo proceso de la motilidad intestinal es la Serotonina o 5-hidroxitriptamina (5-HT), es una monoamina, es un neurotransmisor ubicuo que tiene una relevancia importante para la homeostasis del individuo, pues tiene diversas funciones en varios órganos tales como el cerebro, pulmones, riñones y el sistema gastrointestinal; es una molécula tan importante que en el cerebro es la encargada de modular funciones como el comportamiento, el ciclo del sueño y el apetito²²². Esta monoamina biogénica es similar a la epinefrina, norepinefrina, dopamina e histamina; la 5-HT se produce prácticamente en dos pasos a partir del aminoácido Triptófano mediante una hidroxilación y una descarboxilación que ocurren casi de forma instantánea en presencia del triptófano ²²²⁻²²³. Dentro del SNC la 5-HT se sintetiza y se guarda en vesículas en neuronas presinápticas (neuronas serotoninérgicas, glándula pineal y neuronas catecolaminérgicas), la síntesis fuera del SNC de 5-HT está limitado a las células enterocromafines, hay publicaciones que sostienen que algunas plaquetas tienen la habilidad de sintetizar un poco de serotonina²²², pero en realidad las plaquetas son un reservorio importante de serotonina fuera del SNC, ya que la 5-HT que se sintetiza en las células enterocromafines entra a la circulación portal y se elimina del plasma por metabolismo en el hígado y por el gran porcentaje que almacenan las plaquetas, la 5-HT que escapa a estos mecanismos se metaboliza en los pulmones²²⁴. Cerca del 95%-90% de la serotonina está localizada en la periferia, la mayoría está en reservorios como las plaquetas

o las células enterocromafines; La 5-HT se metaboliza principalmente por la monoaminooxidasa (MAO), existen más isoformas de MAO pero la isoforma que principalmente metaboliza 5-HT es la isoforma MAO-A, un detalle interesante es la forma en la que se regulan los niveles de 5-HT, antes de la despolarización de una neurona post sináptica, la serotonina se libera en el espacio sináptico o hendidura sináptica y la 5HT puede unirse a receptores post sinápticos o autoreceptores de 5HT en la neurona presináptica esto genera una retroalimentación negativa y activa un transportador selectivo de serotonina (SERT) removiendo el exceso de 5-HT de la hendidura sináptica, una vez dentro de la neurona se puede reciclar colocándola en un vesícula o metabolizándola mediante MAO. Este mecanismo por el cual diversas células localizadas en SNC, sistema gastrointestinal, pulmones, vasculatura periférica y es el mismo mecanismo que usan las plaquetas para tomar la 5-HT libre en la circulación sanguínea²²².

Los diversos efectos que tiene la 5-HT sobre el individuo son mediados por la gran familia de receptores, todos ellos están relacionados filogenéticamente y fueron evolucionando hace 750 millones de años, hasta lograr la especialización de funciones, estos receptores están presentes en animales inferiores y en los mamíferos superiores. Los 3 sub grupos más grandes 5-HT₁ , 5-HT₂ y 5-HT₃ son homólogos en el 25% de su estructura lo que sugiere que la divergencia ocurrió a no menos de 700 millones de años²²⁵. Hay 7 subtipos de receptores en esta gran familia, pero algunos de ellos exhiben heterogeneidad en el mismo subtipo y son divididos en letras; Por ejemplo: 5-HT_{2a}. Los receptores que son de interés son el 5HT₃ que están en nervios del SNE y nervios sensoriales, el receptor 5HT₄ que están ubicados en el SNC y neuronas mientéricas, este último está muy relacionado con la motilidad intestinal²²². La liberación de 5-HT de las células enterocromafines es

activado principalmente por un estímulo mecánico y neural en el tracto intestinal, esto inicia movimientos peristálticos y reflejos secretorios cuando el receptor está asociado a neuronas aferentes primarias estas a su vez hacen sinapsis con el plexo mientérico, el resultado es la estimulación coordinada de neuronas colinérgicas eferentes que causan la contracción muscular y las neuronas colinérgicas eferente que causan la relajación muscular mediado principalmente por receptores 5HT₄^{222,226}. También se ha demostrado la presencia de estos receptores en células musculares de ambas capas, tanto circular como longitudinal, pero no se han logrado identificar receptores en el plexo mientérico o en CIC en el equino, en ratones y cobayos las CIC si expresan este tipo de receptor²²⁷. En cambio los 5HT₃ están un poco más relacionados con la secreción en el tubo digestivo y un poco menos relacionado con la motilidad²²⁶. Así como en el SNC el mecanismo SERT remueve la serotonina sobrante del intersticio celular controlando así que el estímulo no sea continuo²²⁸.

En una publicación reciente se ha manejado que la expresión y función del receptor 5-HT₇ puede tener alguna relación con la motilidad intestinal en el equino, específicamente en duodeno, íleon y flexura pélvica. Estos mismos receptores por medio de tinciones basadas en inmunohistoquímica se lograron determinar que al parecer dichos receptores se encuentran en proximidad o en las CIC haciéndolos candidatos de más estudios en un futuro²²⁹.

Este tipo de receptores como los de otros neuropéptidos tienen un alto valor como oportunidad potencial de ser objetivo de más estudio, para generar algún fármaco con la finalidad de modificar o modular la motilidad gastrointestinal.

Algunos de los trastornos asociados al SAA de los equinos son tratados mediante la aplicación de procinéticos ^{60,235}, el objetivo principal que se busca con la aplicación de procinéticos en todos los casos es restaurar la actividad contráctil propulsiva coordinada y evitar la estasis del contenido intestinal (íleo) ²³⁰, quizá el íleo postquirúrgico sea la patología en la que más fácil se puede apreciar el beneficio del uso de un procinético en el plan terapéutico del paciente.

El íleo paralítico postquirúrgico que tiene una prevalencia en caballos con cólico sometidos a cirugía del 10-19% y se incrementa hasta al 50% en casos en los cuales el intestino delgado está involucrado²³³. El porcentaje de fatalidades reportadas asociadas a esta afección es de 14-52%²³³ y con lo cual adquiere relevancia el conocer qué fármacos se encuentran disponibles en el mercado para afrontar este tipo de casos y obtener un resultado favorable.

Las causas de estasis intestinal se categorizan en: pérdida de la actividad eléctrica intrínseca o extrínseca, incoordinación de la actividad contráctil por un estímulo regional y la disociación entre la actividad eléctrica y mecánica²³¹. Los mecanismos o eventos que están asociados y contribuyen a la estasis intestinal son multifactoriales y de naturaleza compleja, pero se puede enlistar a los principales, tales como: choque o shock sistémico, desbalances electrolíticos, distensión luminal persistente, isquemia, inflamación, peritonitis, endotoxemia, entre otros²³⁰⁻²³³.

Otras causales muy puntuales en las que intervenir con una terapia farmacológica que incluya procinéticos toma importancia, son las cuales en las que solo mejorando la actividad propulsiva intestinal incrementamos las posibilidades del paciente para superar

una afección gastrointestinal con éxito. Situaciones tales como: enteritis anterior, impactaciones (colon mayor y ciego), disautonomía equina, úlceras gástricas, estenosis pilórica, entre otros^{56, 230}.

Existen varios tipos de procinéticos que se han aplicado en équidos y se han agrupado en las siguientes categorías: derivados de la benzamida, los parasimpaticomiméticos, los agonistas de receptores de motilina los bloqueadores de canales de sodio, antibióticos, entre otros.

Es recomendable la utilización de fármacos procinéticos cuando la motilidad presenta un estado alterado; sin embargo, lamentablemente no existe información científica, con una sólida evidencia clínica, que permita un alto margen de confiabilidad en el hecho de que aplicándolos se garantiza la función gastrointestinal correcta. También es importante hacer notar que algunos principios activos sugeridos por la literatura son muy caros, otros poco accesibles y varios son de uso casi exclusivo de la medicina aplicada a humanos²³⁰.

A continuación se describirán los fármacos principales que se utilizan con el objetivo antes citado; para cada uno de ellos se proporcionarán datos básicos: principio activo, dosis e intervalo de dosificación, vía de administración, aspectos más importantes de la farmacodinamia, indicaciones para su uso, efectos adversos, efectos secundarios y algunas consideraciones especiales.

ANESTÉSICOS LOCALES O BLOQUEADORES DE CANALES DE SODIO

La lidocaína es el fármaco usado como procinético quizá el más popular entre los veterinarios que dedican su práctica a equinos²³⁰, a pesar de que no existe evidencia científica clínica suficiente que sustente su eficacia^{56, 232,233}. Es probable que en México su uso en veterinaria sea muy recurrente por su accesibilidad en el mercado y por su precio.

La dosis que se usa con frecuencia es administrar un bolo de 1.3mg/kg de forma lenta en un lapso de 5-15 minutos⁶⁵ y luego una infusión continúa a 0.05mg/kg/h durante 24h IV, esto diluido en solución salina o lactato de Ringer^{56, 65, 67,231-23}. El primer bolo actúa en aproximadamente 2 minutos y tiene un tiempo estimado de duración de 10-20 minutos, si la infusión es iniciada sin un bolo previo la concentración terapéutica tarda en llegar al nivel terapéutico necesario en poco más de una hora²³⁶. En humanos se ha llegado a usar tanto en forma intravenosa como intraperitoneal para reducir el tiempo de recuperación del íleo posquirúrgico²³⁴. A nivel experimental también se ha conseguido disminuir la severidad de los efectos del íleo posquirúrgico con una infusión continua epidural de lidocaína en ratas y humanos²³⁷.

Cuando la lidocaína se usa con la intención de inhibir impulsos nerviosos, el medicamento disminuye de forma importante la permeabilidad de los canales de sodio dependientes de voltaje, evitando la despolarización. Para ello la lidocaína debe de atravesar la membrana plasmática nerviosa, puesto que su acción la debe de realizar uniéndose al canal de sodio desde adentro de la célula. Este medicamento se une con mayor afinidad a los canales de sodio que se encuentran abiertos, por lo que el tejido que es constantemente estimulado o

con un potencial de membrana más positivo resulta más sensible al bloqueo del impulso nervioso²³⁸⁻²³⁹.

Se ha teorizado acerca de su mecanismo de acción como procinético; los postulados más aceptados son: el hecho que logra su efecto procinético al suprimir el estímulo simpático²³⁴ resultante de una desinhibición directa al estímulo negativo a la peristalsis, estimulación directa del músculo liso^{67,240}, aumenta el proceso de reducción de concentración de catecolaminas circulantes reduciendo la respuesta simpáticoadrenal⁶⁵, inhibe la producción de radicales libres⁶⁵, suprime la inflamación intestinal al inhibir la síntesis de prostaglandinas^{53,65,67,218,233,235,241}, suprime la extravasación de albumina junto con el transporte de fluido al lumen intestinal⁶⁷, tiene efectos anti endotóxicos^{56,67,187,233,241} y antihiperalgésicos (somático)^{233,235,241}. Otras propiedades que se le atribuyen son como cardioprotector contra el síndrome de reperfusión²⁴², mejora la reparación de la mucosa^{59, 231, 233,243}, neuroprotector²⁴⁴; Incluso hay autores que sostienen que la lidocaína tiene una respuesta en contra a los efectos negativos del flunixin de meglumine en mucosa intestinal^{233,243}. También se le atribuyen propiedades que facilitan el reinicio los patrones contráctiles normales y coordinados, además de prevenir los patrones de motilidad anormales²⁴¹.

Sin embargo, todos y cada uno de estos mecanismos de acción o propiedades necesitan de más investigación a fondo para caracterizar y describir con precisión cada uno de ellos, puesto que los resultados que se obtienen mediante investigación siguen siendo poco concluyentes o refieren evidencia de poder muy limitado.

Hay evidencia que se pronuncia en pro y en contra de dicho medicamento como procinético. Un ejemplo claro, es un estudio hecho *in vitro* en el cual la lidocaína

aumentaba la contractibilidad del músculo liso en el duodeno proximal pero sin causar efecto alguno en el yeyuno^{56, 237} y en caballos clínicamente sanos de hecho incrementa el tiempo de tránsito de heces⁵⁴; Cuando es evaluado *in vivo* este medicamento por medio de ultrasonografía se demostró que el diámetro del yeyuno inflamado disminuye junto con la acumulación de fluido intraluminal⁶⁷. Por otro lado cuando se le administra una infusión continua de lidocaína a ponis sanos no altera la motilidad gástrica o intestinal comparado a la administración de placebo⁵⁶. Aunado a que a las dosis recomendadas no altera los CMM en duración o aparición ni ajusta los CMM en caballos sanos²³¹, en caballos clínicamente sanos en los cuales se evaluó la motilidad del yeyuno tampoco generó cambios positivos en la motilidad²⁴⁵. Estos estudios sugieren que la lidocaína actúa sobre algún factor que desencadena o favorece al íleo y no ejerciendo actividad como procinético directamente, por ello los caballos que sufren de íleo post quirúrgico responden de una manera totalmente diferente⁵⁶. Y algunos resultados sustentan esa afirmación cuando se documentó que la fuerza de contractibilidad y frecuencia del intestino delgado es estimulada con lidocaína, cuando fue aplicada a músculo liso de yeyuno que sufrió isquemia y reperfusión a diferencia con el intestino delgado sano en el cual no tuvo efecto alguno^{56,246}. Un aspecto importante que también se ha explorado son los datos generados que apuntan a que la lidocaína tiene cierta propiedad como antiinflamatorio, en un estudio *in vitro* cuando los neutrófilos de humano se incuban en un medio adicionado con lidocaína se inhibe la quimiotaxis y la adhesión pero un estudio similar usando células de caballo no arrojó los mismos resultados²³³; de hecho cuando se incuban a una concentración muy superior (1mg/ml) incrementa la migración de neutrófilos²⁴⁷. Quizá el carácter de este medicamento es actuar en diferentes niveles, integrándolos todos al mismo tiempo teniendo como resultado mejorar la motilidad intestinal de forma indirecta.

Lo más impresionante es que sigue siendo el medicamento más usado en cuanto a problemas de motilidad gastrointestinal pues un estudio arrojó resultados en los cuales este medicamento es usado para problemas desde intestino delgado hasta colona pesar de no tener evidencia científica que el medicamento este diseñado o que pueda ser útil para dicha finalidad tan amplia ²³⁰. También en dicho estudio la lidocaína era primera opción cuando los pacientes eran sometidos a una laparotomía exploratoria y cuando los caballos sufrían de una lesión en intestino delgado pero no había reflujo o en casos que los caballos tuvieran >4 días con reflujo después de la cirugía los clínicos usaban lidocaína a la dosis antes citada con o sin bolo previo a la infusión continua o a una variante de dosis en infusión continua de 2.4mg/kg/h²³⁰ aunque no está publicado ningún dato que sustente la efectividad de esta dosis. En casos que igual la cirugía hubiera involucrado al intestino delgado y el caballo tuviera más de 5litros de reflujo después de la cirugía se usaba también la misma dosis de lidocaína antes citada con o sin bolo previo seguida de una infusión continua o una variante con la dosis incrementada de dosis bolo de 1.5mg/kg y una infusión continua de 3mg/kg/h²³⁰; en casos de enteritis anterior este medicamento fue el más usado en el mismo estudio a la misma dosis antes citada y una variación de una infusión continua de 2.4mg/kg/h²³⁰.

A pesar de los resultados tan controversiales a nivel estadístico se ha observado que este medicamento trabaja muy bien en caballos que sufren de íleo posquirúrgico y cuando se les administra lidocaína en infusión muestran mejores resultados porque hay una reducción o se detiene el reflujo en caballos con íleo o con casos de enteritis anterior en un lapso de 30h⁵⁶ y estos pacientes que estuvieron 5 días con lidocaína profiláctica está fuertemente asociado a la disminución de íleo posquirúrgico en un 21% y mejoró la supervivencia de estos caballos en el corto plazo que tuvieron alguna cirugía que involucrara el intestino

delgado comparado con los caballos control que incidieron en íleo postquirúrgico en un 51% de los casos²⁴⁸, hay otro estudio que menciona que hay 3 veces menos posibilidades de la presentación de íleo en caballos hospitalizados^{53,56}, comparado a que solo un 27% de los caballos control lograron efectuar los mismos resultados en ese tiempo con placebo, los pacientes que fueron tratados con el medicamento tardaron un promedio de 16 h en que los caballos estercolaran²⁴¹; otro estudio menciona que el uso mejora las posibilidades de sobrevivir hasta que los pacientes sean dados de alta cuando los caballos son tratados con lidocaína en infusión⁵⁶ esto en algunos casos se traduce en una estancia más corta del paciente hospitalizado²³⁵, en promedio se estimó que los pacientes reducen su estancia 6 ± 2.6 días²⁴¹. En medicina humana es común que los pacientes reciban dicha infusión antes, durante y después de una cirugía para aumentar la eficacia del medicamento^{56, 249} esto puede ser un dato que es factible a extrapolarse a medicina veterinaria. Algunos autores en medicina veterinaria sostienen que se consiguen mejores resultados utilizando la infusión antes²³⁵ y después de la cirugía para combatir el íleo posquirúrgico⁶⁷. En un estudio, el modelo de multivariantes arrojó que las variables más correlacionadas para supervivencia eran cantidad de reflujo, frecuencia cardíaca y el tratamiento profiláctico intraoperatorio con lidocaína, en este mismo estudio los caballos tratados con este medicamento tenían 3 veces más probabilidades de sobrevivir hasta que fueran dados de alta²³³; Esto incluye que la lidocaína disminuye significativamente el riesgo que los caballos sufran íleo posquirúrgico²³³.

La lidocaína se une a proteínas en un porcentaje variable y depende de la concentración del fármaco en la sangre pero puede ser de un 50-60% esta unión depende en gran medida de la alfa-1 glicoproteína ácida²³⁶, también por su carácter lipofílico se tiende a almacenar en

tejido adiposo y tienen relativa facilidad para penetrar membranas celulares ,*in vitro* el porcentaje de unión a proteínas se estimó en $53.06 \pm 10.28\%$ en el mismo estudio se evaluó este mismo evento aunado a la aplicación de flunixin de meglumine y ceftriaxol, el porcentaje de unión de lidocaína a proteínas bajo hasta $27.33 \pm 9.72\%$ y $29.52 \pm 6.4\%$ respectivamente con cada uno de ellos. En este estudio no hubo significancia estadística pero quizá tenga algún efecto clínico, aunado al hecho que *in vivo* estos medicamentos describan un comportamiento diferente ²³².

Este fármaco es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica y placentaria por difusión, es metabolizado principalmente en el hígado por el sistema citocromo P450, el principal camino de biotransformación consiste en la N-dealquilación obteniéndose los metabolitos Monoetilglicinxilidida y Glicinxilidida que se consideran farmacológicamente activos pero con una menor potencia²³⁸; Por lo que el flujo sanguíneo hepático tiene un papel importante para obtenerse las concentraciones plasmáticas del medicamento adecuadas o en el caso contrario un caso de toxicidad por el medicamento ^{232,250}.

Aproximadamente el 90 % de la lidocaína administrada se excreta por vía renal bajo la forma de varios metabolitos y menos del 10 % como medicamento sin metabolizar activo^{236,238}. El medicamento se elimina del cuerpo a una velocidad de 25-29ml/min/kg esto es susceptible a modificarse con el inicio de algún proceso patológico subyacente ²³², cambios en la proteína plasmática, hemodinámica alterada y permeabilidad vascular incrementada²⁵¹.

Los sistemas más susceptibles para los équidos son el sistema nervioso y el sistema músculo-esquelético, cuando en otras especies el sistema cardiovascular resulta más sensible a la aplicación de este medicamento ⁵³.

Los efectos adversos más comunes que se han observado y documentado con este medicamento van desde excitación, convulsión, desorientación, fasciculaciones musculares, ataxia hasta colapso del paciente pero la mayoría de ellos son reversibles cuando se suspende la infusión del medicamento^{59, 238,241} e hidratando al paciente, dichos efectos van muy relacionados a la concentración plasmática del fármaco. Otros efectos como hipotensión muy marcada, bradicardia, arritmias y depresión respiratoria son observados en pacientes muy susceptibles al medicamento⁵³. En años anteriores se relacionaba mucho a la lidocaína con infecciones post operatorias y en particular las infecciones incisionales cuando se usaba la lidocaína por períodos muy prolongados⁵⁴. En cuanto al SNC se refiere, en caballos clínicamente sanos este tipo de infusiones resultan en cierto grado de sedación y en caballos que sufren de fasciculaciones musculares si se les deja así terminan recumbentes, los episodios de convulsión son originadas por efecto del medicamento en la amígdala a altas dosis de infusión, estos efectos adversos no son usualmente observados cuando se usa este tipo de medicamento durante el período anestésico, el tratamiento para estas convulsiones con tiopental o benzodiazepinas no garantiza que se detengan, es más seguro suspender la administración de lidocaína. Los efectos cardiovasculares ocurren a concentraciones plasmáticas superiores a las anteriores y esto resulta en un retraso importante en la transmisión del impulso mediado por el bloqueo de los canales de sodio. Esto se traduce en una disminución de la contractibilidad del miocardio (inotrópico negativo), vasodilatación y arritmias. Los efectos cardiovasculares son observados en pacientes que se encuentran en un estado de anestesia general, en el mismo caso es importante hacer notar que estos efectos responden poco a los agentes inotrópicos o a los parasimpaticolíticos y la mejor opción es detener la infusión del medicamento⁵⁴.

La ventana terapéutica es muy estrecha²³², va desde 1 a 2 microgramos/ml de concentración en plasma mientras que los efectos tóxicos se han visto desde concentraciones plasmáticas de 2-4microgramos/ml^{56,232} este tipo de comportamiento en la farmacocinética del medicamento se logra en caballos sanos y en caballos enfermos, por lo regular estas concentraciones son sostenidas en ambos casos²³², hay un factor intrínseco al paciente que aún a dosis terapéuticas puede que se observen estos efectos adversos.

Las concentraciones necesarias para ejercer su efecto como procinético son mucho menores que las que se necesitan para efectuar un bloqueo nervioso en la conductividad eléctrica. Hay otras publicaciones que sostienen que la concentración sérica mínima con efectos terapéuticos es de 0.98 µg /ml y los efectos tóxicos se empiezan a observar en 3.24 µg /ml⁵³. En caballos de pie las concentraciones plasmáticas después de la aplicación de la infusión son < 2 µg /ml y en caballos anestesiados se han reportado concentraciones de 3.4±0.6µg/ml, por lo que quizá en caballos anestesiados se debe de tener mucho cuidado al aplicarla ²³². Se han reportado variabilidades en la concentración sérica de forma individual y se ha detectado que está altamente influido por el gasto cardíaco. Por lo que estas infusiones deben de ser seguidas por una supervisión estricta en pacientes neonatos o geriatras para poder responder prontamente ante un caso de toxicidad por el medicamento. Después de aproximadamente 8 minutos el medicamento se redistribuye del plasma, por ello los efectos adversos se resuelven en minutos después de haber suspendido la infusión²⁴¹. Varios estudios indican que los efectos sufridos por toxicidad al medicamento no causan daños estructurales a las neuronas en esta u otra especie ^{53,241}. Los caballos al parecer resultan particularmente sensibles a los efectos tóxicos pues en ellos concentraciones más bajas del medicamento en sangre resulta peligroso en relación a otras

especies²⁴¹. Esta reportada la miotoxicidad de este medicamento²⁵² cuando es aplicado de forma intramuscular, esto causa mionecrosis reversible, este evento es dependiente de dosis y de la continuidad con la que se administra. El impacto clínico de esto aún es controversial porque al administrarlo de forma intravenosa teóricamente tiene el potencial de producir algún grado de miopatía o alguna secuela miotóxica sistémica; Cuando es aplicado este medicamento por períodos largos de tiempo se corre el peligro de tener concentraciones plasmáticas altas y con ello algún grado de daño muscular. Es bien conocido que la administración sistémica de cocaína de forma crónica causa rhabdomiólisis y destrucción muscular letal²⁵² por lo que la lidocaína al ser derivado de ese compuesto quizá tenga el potencial de producir dichos efectos.

La depuración del fármaco en el paciente disminuye inversamente proporcional al tiempo que se coloque la infusión y la acumulación potencial de los metabolitos tóxicos se incrementa conforme se va alargando el tiempo de administración de dichas infusiones; por lo que una infusión por más de 24 h puede resultar en un riesgo relativamente alto para observar estos efectos tóxicos⁵⁶ en teoría, pues se realizó un trabajo en el cual a caballos clínicamente sanos se les aplicó una infusión de lidocaína por más 96 h sin que se observaran efectos detrimentales, solo se identificó la acumulación del metabolito glicinxilidida⁵³. Hay autores que sostienen que las infusiones con lidocaína pueden tener el potencial de enmascarar los signos agudos de laminitis al brindar analgesia ^{67,234, 241} por lo que se le tiene que dar un seguimiento estrecho al paciente.

Algunas consideraciones que debemos de tener con este medicamento es que algunos pacientes llegan a resultar hipersensibles a esta clase de amidas y este medicamento debe de ser usado con precaución en pacientes que tengan algún tipo de enfermedad hepática o

renal, falla congestiva cardíaca, gasto cardiaco disminuido, shock, hipovolemia, depresión respiratoria severa o hipoxia pues el metabolismo del fármaco se verá afectado ; Otro caso importante sujeto a mencionarse, son los pacientes que sufren de hipoproteinemia teniendo mayor cantidad de medicamento libre en sangre aumentando el peligro de observar toxicidad por el medicamento²⁴¹. También las infusiones intra o pre-operatorias pueden causar un poco de ataxia o temores por lo que se recomienda detener la infusión 1 h antes terminada la cirugía e iniciar de nuevo cuando el pacientes está de pie en la caballeriza^{56, 239,253-254}; Esta reportado que en casos de sobredosis se puede observar un cuadro de excesiva sudoración e hiperventilación emulando una ruptura de una víscera⁶⁷. En algunos pacientes sensibles a la lidocaína o muy deprimidos puede causar suficiente sedación y analgesia como para realizar un examen físico general sin la necesidad de administrar otros sedantes y con ello evitar los efectos indeseables de supresión de la motilidad intestinal indeseables que con llevan⁶⁷.

Dentro de las recomendaciones se encuentra el hecho de suspender la infusión exactamente a las 24 h para poder evaluar sonidos intestinales y cantidad de heces producidas en un lapso de 6 h, esperando a evaluar la efectividad neta de la lidocaína²⁴¹. El tránsito de heces es un indicador temprano de la efectividad del tratamiento, en pacientes que no han experimentado tránsito de heces en 16 h después de haber terminado la infusión es muy probable que el tratamiento no vaya a ser efectivo²⁴¹. La lidocaína no tiene efectos prolongados cuando se usa en una infusión continúa y si se suspende su administración por más de 8 minutos, es necesario administrar un bolo de lidocaína nuevamente para re-iniciar la infusión de nuevo²⁴¹. Algunos autores sostienen que este medicamento puede ser de gran utilidad en casos muy específicos, al desinflamar o suprimir reflejos inhibitorios, en

pacientes que sufren lesiones en la porción proximal del intestino delgado como podría ser el ejemplo de un caso de duodenitis o yeyunitis²³⁷.

También en caballos que sean susceptibles de producir mucho reflujo gástrico, es conveniente descomprimir el estómago vía sonda nasogástrica porque la infusión puede brindar analgesia enmascarando hasta cierto punto la dilatación gástrica²⁴¹. Aunque se sabe que la lidocaína es buen analgésico somático y un pobre analgésico visceral, quizá en las vísceras (intestino delgado) lesionadas o inflamadas pueda brindar analgesia superior⁵³.

Es necesario tener cuidado de no administrar este tipo de infusiones de forma crónica o muy regular pues se ha reportado que este grado de exposición puede resultar en un daño importante en la función linfocítica en ratones aunque no se han reportado este tipo de cambios en equinos²⁴¹, se debe de tener precaución especial en los casos en los que está involucrado un caso de peritonitis séptica²⁴¹.

Otros compuestos de la misma familia tales como: bupivacaína, ropivacaína o mevipacaína no han sido utilizados en infusión como procinético. Se ha teorizado que estos compuestos al ser usados como procinético en infusión podrían tener efectos tóxicos y adversos mucho más fuertes que la lidocaína por ser más potentes que esta última, por ello la lidocaína se considera la más segura de ese grupo. Hay un reporte del uso de bupivacaína administrada de forma epidural en humanos para reducir el íleo post quirúrgico²⁵⁵ sin muchos beneficios evidentes.

En un estudio *in vitro* se compararon fármacos similares estructuralmente como: mexiletina, bupivacaína, procaína y tetracaína. En él los resultados arrojaron que la bupivacaína inducía contracciones muy fuertes y rápidas seguidas de una reducción de la

contractibilidad dependiente de la dosis aunados a ello se observó que la mexiletina también tiene algunas propiedades como procinético y potencialmente pudiera ser usado. También se descubrió que la mexiletina así como la lidocaína es capaz de mejorar la capacidad contráctil del músculo liso de intestino delgado que sufrió isquemia y reperfusión ²⁵⁶.

PARASIMPATICOMIMÉTICOS

Esta familia es de las más estudiadas y de las familias más grandes. Entre ellos está la pilocarpina, muscarina, arecolina, betanecol y neostigmina. Este último es de los más usados en equinos por ello no ha perdido vigencia dentro de los veterinarios que dedican su práctica a equinos. En general esta familia de fármacos son utilizados para aumentar los efectos colinérgicos de forma directa o indirecta promoviendo que la ACH disponible actúe en neuronas colinérgicas promoviendo la contracción del músculo liso en el tracto gastrointestinal e indirectamente en el tracto urinario. Esto se logra al estimular el receptor muscarínico directamente o indirectamente inhibiendo a las acetilcolinoesterasas^{56, 231}.

Se iniciará describiendo brevemente al betanecol por ser considerado un medicamento todavía en uso por publicaciones de los últimos 10 años, pero aun así su uso como procinético ha ido decayendo²³⁰ por sus características.

Betanecol

Este fármaco es un parasimpaticomimético agonista directo^{53,187} que no se degrada mediante acetilcolinesterasas e induce la contracción del músculo liso intestinal actuando de forma agonista sobre los receptores muscarínicos de ACH, principalmente M₃ y M₂ del tracto gastrointestinal^{56,65,67,187,236,257-259} tiene poca especificidad en el tracto gastrointestinal

pues estimula todas las fibras de músculo liso en el organismo⁵⁹. Se describe que su efecto colinérgico es débil pero netamente de efectos muscarínicos y de duración prolongada²⁵⁹. Este medicamento tiene su importancia porque alguna vez en medicina humana fue muy usado, ahora solo tiene su importancia histórica en la terapéutica de la gastroenterología²⁶⁰.

La dosis más usada es de 0.025mg/kg, IV, PO o SC q 4-6 h^{53,59,60,65,187,231,260,261} con varios resultados positivos como procinético, incluso se ha observado que aumenta el vaciado gástrico y cecal e incrementa de forma significativa la actividad mioeléctrica del íleon, ciego y colon ventral en caballos sanos^{56,187,60,258}. Aunque esta descrita y publicada su administración oral, en equinos no se ha hecho ningún estudio que ofrezca un buen soporte teórico para ello⁶⁰. Para que obtener el efecto deseado se debe de administrar de 2 a 4 veces por día PO a una dosis de 0.35mg/kg⁶⁰.

Se ha observado que tiene efectos en PRO de la motilidad en estómago e intestino delgado, en ponis sanos aumenta y favorece el transito estomacal de fases líquidas y sólidas^{67, 231,262}. Hay un reporte que menciona que este medicamento fue administrado vía rectal pero sin fundamento científico solamente anecdótico²⁶³. Otras dosis reportadas oscilan de 0.05-0.36mg/kg con intervalos de 1 a 8 h²⁶³.

La evidencia que sostiene que el betanecol podría ser usado en casos de íleo consiste en reportes que mencionan que este medicamento en caballos normales aumenta la tasa de vaciamiento gástrica y cecal cuando fue medido con radioisótopos e indujo CMM en el íleon^{60, 65,264}

Cuando se administra a dosis de 0.05mg/kg SC hay un claro aumento en la frecuencia de las contracciones en el colon, las cuales persisten por más de 80 minutos continuamente⁶⁷

En modelos experimentales en los cuales a los pacientes se les inducía íleo postquirúrgico, había un incremento muy discreto en la actividad propulsiva del estómago e intestino delgado cuando se les administraba una dosis de 2.5mg/kg SC, cuando se le es usado este medicamento a una dosis de 0.025mg/kg SC cada 2 o 5 h postquirúrgico adicionando con yohimbina aumenta sus efectos procinéticos y redujo el tiempo en el cual los caballos sufrían de íleo^{67, 265}. Se ha llegado a usar como tratamiento post quirúrgico en casos reales en pacientes que sufren íleo^{56, 65} sin resultados convincentes, también hay varias publicaciones que sostienen que es un buen medicamento que facilita el vaciamiento cecal, pero la utilidad clínica real cuantificada no está soportada por la debida evidencia científica⁵⁶. En un reporte de caballos afectados con yeyunitis o duodenitis proximal que no respondían a este medicamento o metoclopramida no sobrevivían hasta ser dados de alta en los hospitales ²⁶³. Se ha observado que este medicamento aumenta la fuerza y duración de las contracciones de la pared del ciego y colon ventral derecho que consecuentemente aumenta la velocidad de vaciamiento del ciego²³¹.

Varios estudios han demostrado que este medicamento no es tan efectivo como la metoclopramida en restablecer los patrones coordinados de motilidad gastroduodenal ^{65,187}. Y en muchas ocasiones se ha cuestionado, en esta y otras especies, su eficiencia para poder ser tomado en cuenta para el tratamiento de íleo ^{65, 265,266}; los resultados obtenidos en caballos normales y la impresión clínica de un beneficio evidente al usarlo en casos reales provee cierta confianza para poderlo usarlo en casos de íleo postquirúrgico e impactaciones cecales según el criterio de algunos autores^{65, 187}.

En estudios *in vitro* se demostró un incremento en la contractibilidad espontánea dependiente de dosis en preparaciones de músculo liso de duodeno, yeyuno, ciego, colon mayor (flexura pélvica) incubadas en betanecol ^{53, 56, 258}.

La actividad de este medicamento aparentemente es mayor en los receptores M₃ en comparación a la actividad en los receptores M₂⁵⁶. Cuando se administra betanecol es común que los pacientes defequen un lapso de 10 minutos junto con períodos salivación como un efecto adverso comúnmente visto cuando se administra este medicamento ^{67, 187} pero al parecer esto no molesta a los pacientes ni entorpece mucho el manejo del paciente.

En potros esta reportado el uso de betanecol a una dosis de 0.025mg/kg SC seguido de 0.35mg/kg PO TID en casos de úlceras gastroduodenales y estenosis duodenal para mejorar el vaciamiento gástrico, otro régimen publicado para este mismo problema es iniciar el tratamiento a la dosis antes citada seguidos de dosis de mantenimiento de 0.3-0.4mg/kg PO q6-8 h.

A pesar de su uso en medicina veterinaria no hay publicaciones que describan su comportamiento en el organismo de los animales de forma precisa²³⁶, es decir sobre farmacocinética; en humanos su absorción oral es pobre, el inicio de sus efectos es en 30-90 minutos después de su administración oral. Sus efectos son visibles después de 10 minutos de haberlo administrado de forma IV y de 30 a 60 minutos después de haberlo administrado de forma oral ²⁶¹, los efectos pueden persistir hasta 6 h después de dosis altas y 2 h después de la administración SC.

Debido a su actividad parasimpaticomimética dentro de los efectos adversos se encuentra dolor abdominal de moderado a alto al momento de su administración, sudoración,

arritmias, broncoespasmo, lagrimeo, salivación y en pocos casos diarrea^{53,56,59,65,187,231,236,259-261} hay algunos autores que también reportan un aumento en la sección ácida del estómago⁵³. Los agonistas colinérgicos tienden a aumentar las secreciones de algunos fluidos corporales (gástricos y pancreáticos)^{53,236}

Por lo que quizá sea una severa desventaja para poder usar este medicamento en casos de SAA⁶⁷. En medicina humana su uso está muy limitado debido a sus efectos adversos, en modelos de íleo en equinos se ha reportado que su uso es poco común para tratar este tipo de problemas²³⁴. En medicina veterinaria todavía es cuestionable su efectividad y muchos autores tienen en mente otras opciones antes que el betanecol para problemas de estasis gastrointestinal pues no hay estudios debidamente controlados que brinden la evidencia que se necesita para sustentar uso regular^{59,261}. Muchas de sus formulaciones actualmente han sido discontinuadas y no se comercializan, pero algunas formulaciones genéricas aún están disponibles.

Neostigmina

Este medicamento es un parasimpaticomimético indirecto que prolonga la actividad de la ACH en la hendidura sináptica al retardar su metabolismo al inhibir a las acetilcolinoesterasas^{56,59,65,67, 231,234,236,261} esto prolonga los efectos de la ACH y quizá pueda estimular de forma débil los receptores colinérgicos^{59,236}. Está bien estudiado que aumenta la actividad mioeléctrica en el íleon, colon incluyendo el ciego; también se ha observado que disminuye el tiempo de vaciamiento cecal y estimula la actividad propulsiva en la flexura pélvica^{56,60}. Algunos autores concuerdan que este medicamento puede ser de utilidad en casos de impactaciones de flexura pélvica^{53,56}.

Una de las dosis más comúnmente usada es 0.022mg/kg-0.044mg/kg SC o IV q8-a12^{36,53,56,60,67,231,236,261,267,268} después de una dosis es común que en pocos minutos se logre que el paciente defeque y expulse flatulencias en caballos sanos aunado a cierto grado de dolor abdominal, para algunos autores esto da la impresión clínica de su efectividad^{56,187,234}. Con la dosis de 0.022mg/kg IV se han reportado efectos muy variables dependiendo de la porción del tracto gastrointestinal que se esté evaluando⁵⁶. Otro régimen terapéutico propuesto es 2mg dosis total por caballo adulto SQ o IM de forma repetida en un lapso de 20-60 minutos, si no hay respuesta al tratamiento y si el caballo no muestra ningún efecto adverso se puede incrementar 2mg a la dosis previa hasta llegar a un límite de 10mg por dosis⁵⁶. Otras publicaciones mencionan que se puede usar en dosis desde 0.01mg/kg, y si no hay respuesta al tratamiento los intervalos de dosificación se pueden acortar a q2 h si es que no se han observado efectos adversos en el paciente⁵³.

Se ha reportado que a la dosis antes citada y aplicada de forma SC disminuye el tiempo de vaciamiento gástrico y aumenta el tiempo de tránsito del último tercio del intestino delgado^{56,187,231,234,268} y no tuvo efecto en la actividad mioeléctrica en el yeyuno en otro estudio^{53,267}. En ese mismo estudio no se considera a este medicamento viable para poderlo usar en casos de isquemia intestinal y tampoco los mismos autores consideraron prudente usar este medicamento en un problema obstructivos en el colon^{56,234}. Incluso en otras publicaciones se sostiene que el metilsulfato de neostigmina tienen ciertos efectos negativos en la motilidad del sistema digestivo proximal⁶⁷ pues también está reportado que aumenta ligeramente el tiempo de vaciamiento gástrico, cuando es aplicado en ponis sanos a las dosis antes citadas el tiempo de vaciamiento de la fase líquida en estómago y la actividad contráctil del yeyuno se pueden llegar a suprimir con neostigmina, pero a la dosis

citada aumenta la actividad de la flexura pélvica en el mismo estudio^{65,67,187,236}. A pesar de estos resultados tan negativos para la motilidad intestinal de la porción anterior también hay reportes que mencionan el uso de neostigmina en caballos con íleo post quirúrgico refractario al tratamiento con lidocaína, metoclopramida o eritromicina^{59, 60, 261,269}.

Cuando es aplicado en ponis sanos de forma SC a una dosis de 0.025 mg/kg, induce complejos prematuros fase 3 de los CMM a nivel de íleon, acelera el vaciamiento cecal y aumentaron los CMMC a nivel de colon dorsal derecho^{65, 231,264}, en ponis anestesiados la neostigmina aumenta la amplitud de las contracciones rítmicas en yeyuno distendido y yeyuno con un diámetro normal^{65, 67,270}.

Muchas publicaciones coinciden en que aumentan progresivamente la motilidad en el ciego y colon, quizá también aumente la motilidad del colon menor y recto, basado en la cantidad y frecuencia de expulsión de heces^{267,271}. Hay autores que sostienen que usados de forma juiciosa puede ser una opción como procinético o en casos que involucren al colon que resulten refractarios a la terapia medica estándar con fluidos y laxantes^{267,271} un ejemplo de esto son las impactaciones de ciego o de colon dorsal derecho^{36,60,67,187,236}; Por lo que se considera un procinético para el tracto digestivo posterior, cuando es usado con este propósito se recomienda usarlo a dosis de 0.022mg/kg SC q4-6 h⁶⁷; Otros autores consideran que este medicamento no es realmente una elección en casos de impactación de colon o en casos de íleo por la fuerza con la que genera las contracciones en el intestino, a pesar que se ha usado y se presume de buenos resultado de forma anecdótica y quizá no sean contracciones que corresponden a una actividad propulsiva benéfica^{53, 65}. Una ventaja de este medicamento es que tiene una duración en la manifestación de sus efectos más fuertes en un lapso de tiempo relativamente corto, 15-30 minutos^{53,261}; Aunque hay

publicaciones que sostienen que tiene efectos de 2 a 8 h²⁵⁹. Las infusiones continuas de este medicamento están asociada a dolor abdominal continuo en equinos⁶⁰, en humanos con lesiones medulares se han usado con buenos resultados al promover el vaciamiento del colon sin que se reporte dolor en los paciente^{260, 272}.

Todos los datos que resultan de la investigación acerca de este medicamento apuntan y sugieren que su uso es óptimo en casos de disfunción propulsiva del intestino grueso (colon) en vez de los casos en los que esté más severamente afectado el estómago o el intestino delgado⁶⁵. Hay autores que sostienen que de hecho este medicamento debería de estar contraindicado en casos en donde la motilidad gástrica e intestinal (delgado) están severamente afectados ^{234,261}. En la literatura también está reportado que puede ser una opción terapéutica para potros que tienen una distensión abdominal severa por gas sin obstrucción o desplazamiento, con la finalidad de promover el tránsito del gas⁵³.

Los datos acerca de la farmacocinética precisa de este medicamento en esta especie son reducidos²³⁶ en muchos casos se extrapolan datos de estudios hechos en humanos. La neostigmina se absorbe muy poco vía oral, y sus efectos inician en 10-30 minutos después de su administración parenteral y sus efectos pueden persistir hasta por 4h ²³⁶. Este medicamento tiene un porcentaje de unión a proteínas plasmáticas de 15-25%. En el humano se metaboliza en el hígado e hidrolizado por colinesterasas en 3 hidroxifenil-trimetil-amonio que es activa de forma débil, aproximadamente el 80% del medicamento se excreta en la orina en 24h y el 50% se excreta sin cambios ^{59,236}.

Un efecto secundario muy común, producto de la administración de este medicamento es el dolor abdominal que puede ser percibido desde minutos después de su aplicación o durante

el tratamiento^{53, 65, 67,187} probablemente el dolor provenga de contracciones espasmódicas locales. Dentro de los efectos adversos también se encuentra diarrea, miosis, bradicardia, constricción bronquial, hipotensión, sudoración, salivación, dificultad respiratoria y temores musculares^{59, 236,261}.

Cuando este medicamento es incluido en un plan terapéutico cuando se va a tratar un SAA por impactación se debe de tener cuidado y debe de ser usado después de haber descartado un desplazamiento o torsión de colon para no complicar el cuadro.

Las contracciones en contra de la impactación pueden producir dolor abdominal de leve a moderado o exacerbar el cuadro de SAA en general^{65, 187}. Por lo que la administración de consecuentes de analgésicos debe de ser de forma juiciosa para no enmascarar un cuadro que requiera una resolución quirúrgica⁵³. Si se sospecha que el colon está afectado en cuanto a su integridad o en el sitio de impactación la posibilidad de una ruptura de la víscera se debe de considerar. Esta es una gran restricción que algunos veterinarios tienen muy en mente para no usarla en casos de impactación o distensión gastrointestinal^{56, 60,273}.

En équidos no hay un solo reporte de ruptura de alguna víscera por la administración de este medicamento, no hay reportes de caso o algún modelo experimental mediante el cual se reproduzca las condiciones de un colon comprometido y que con la administración de neostigmina se genere una ruptura de víscera. Hay un reporte de caso de una persona que sufría de síndrome de Ogilvie o pseudoobstrucción colónica y se le administro una infusión de neostigmina, en 24 h murió por ruptura de un divertículo en el colon sin signos de necrosis o daño estructural en el órgano²⁷⁴.

BENZAMIDAS

Este es un grupo muy amplio de fármacos procinéticos los más importantes dentro de este son; cisaprida, mosaprida, metoclopramida y tegaserod. Todos los que están agrupados aquí tienen algún tipo de propiedad agonista sobre receptores de serotonina²⁶⁵, e incluso sobre receptores de dopamina²⁶⁵.

Metoclopramida

Este fármaco es de las primeras benzamidas descubiertas o de primera generación⁶⁰ y es de amplio uso tanto en medicina veterinaria así como en medicina humana⁶⁷, quizá por ser de los fármacos más "viejos" es él menos específico en cuanto a sus efectos por ello tiene varios efectos adversos^{67,260,275} se clasifica como un agonista de receptores 5-HT₄ con actividad antagonista de 5-HT₃^{56,65,67,261,276} y antagonista de receptores de dopamina D₁-D₂^{60,231} tanto periféricos como centrales^{234,259-261,265,277} esto promueve la motilidad intestinal mediante la liberación de acetilcolina en las terminaciones nerviosas en términos generales^{56,265,276}.

Se han publicado diferentes formas de aplicar este fármaco y dosis, a pesar de ello, no todas tienen la evidencia científica para poder establecer una dosis como única y universal o una vía de administración. Es muy común usarla en infusión continua a 0.125-0.25mg/kg/h para reducir el íleo postquirúrgico^{56, 59, 60, 261, 265,278} y se ha utilizado dosis de 0.5mg/kg/h en ponis por 6 h sin efectos adversos²⁷⁹, hay reportes que sostienen que la administración de fármaco de forma subcutánea es un poco más segura que la IV a una dosis de 0.1mg/kg en intervalos de dosificación de 7h²⁶³. Otros esquemas de administración incluyen dosis de 0.05mg/kg IM QID²³⁰, 0.02-0.1mg/kg q6-8 PO²⁵⁹, 0.1-

0.025mg/kg SC TID-QID y 5mg/kg PO QID⁶⁷ o 0.1mg/kg en 1 L de solución salina en 45 minutos cada 6h²³⁰.

La dopamina en el sistema digestivo tiene efectos negativos para la motilidad, pues inhibe la contracción del músculo liso al unirse a su receptor presináptico e inhibir la liberación de ACH^{53,56,276} y el antagonismo de estos receptores, debe de favorecer la motilidad, hay autores que sostienen que la supresión de la motilidad vía dopaminérgica no juega un papel muy importante pero si aditivo en pro del peristaltismo^{53,234,277,279} aunque el papel que juega la dopamina en procesos patológicos en el sistema digestivo sigue sin ser claro en su totalidad⁶⁵, a pesar de que en equinos no hay publicaciones acerca de la caracterización de estos receptores en el sistema digestivo de los équidos quizá tenga un papel importante que requiere de más investigación para esclarecerlo^{234,279}; aunado a que existe poca evidencia que fundamente la presencia de receptores dopaminérgicos sobre fibras de músculo liso^{67,280}.

Aún no se ha esclarecido la forma precisa en la que trabaja este fármaco²³⁴, se ha postulado que la metoclopramida aumenta la liberación de ACH de los nervios terminales postganglionares colinérgicos o puede aumentar la sensibilidad de receptores muscarínicos del músculo liso a la respuesta colinérgica en el plexo mientérico mediante la estimulación de receptores 5-HT en neuronas colinérgicas intrínsecas^{230, 236, 259, 260, 263, 265, 266,281}. El mecanismo de acción del antagonismo de receptores D₂, que facilita la liberación de ACH y mejora la contracción en el músculo liso está bien estudiado en humanos, este mismo resulta en una función gastrointestinal coordinada^{56,59,60,187,261,234,260,279}; En algunos estudios en los que se induce íleo de forma experimental

en ponis se ha observado que hay cierta hiperactividad dopaminérgica bloqueando la motilidad intestinal normal⁵³.

Hay un estudio que también sostiene que quizá también puedan tener algún tipo de actividad sobre receptores adrenérgicos α y β ^{67,234,265}, hay publicaciones que manifiestan que sí llegan a tener actividad antagonista sobre este tipo de receptores debe de ser muy débil²⁶⁵; En la estimulación de receptores de 5-HT₃ está involucrada la percepción central e intestinal del dolor y las náuseas⁵³, el antagonismo de este receptor resulta benéfico en pacientes humanos en ocasiones en las que tienen que lidiar con náuseas y vómito inducidas por quimioterapia, pero se desconoce el beneficio o desventajas de la estimulación de este receptor en especial en équidos⁵³.

La metoclopramida disminuye el tiempo del vaciamiento gástrico, incrementa el tono en los esfínteres esofágicos, estimula la motilidad del duodeno y en menor medida el yeyuno teniendo un pequeño efecto o casi nulo en segmentos más distales del intestino o colon^{59,236,260,261, 267}, la ausencia de actividad eléctrica y mecánica en el colon indica que este segmento de intestino es poco susceptible a los efectos colinomiméticos del fármaco o que el bloqueo causado por la dopamina no es tan importante en este nivel²⁶⁵; Reinicia la actividad gastroduodenal coordinada y mejora el tránsito gastrouodenal^{187, 231}, en otro estudio se mostró que no tiene actividad en el yeyuno distal y flexura pélvica²³¹; Y no hay estudios que demuestren consistentemente la eficacia cuantificable ni sólida^{53,60} de este medicamento. En cambio hay varios reportes estadísticos en los que una infusión continua es muy efectiva, por ejemplo, usando una dosis de 0.04mg/kg/h diluidos en 5 L de solución salina al 0.9% redujo significativamente el cuadro de íleo^{56,234,236} en comparación de la dosis de 40-60mg diluidos en 1 L de solución salina administrada IV en un lapso de una

hora de forma intermitente^{56,230,277}. *In vitro* en músculo liso causa actividad contráctil en la capa muscular circular del intestino (duodeno y yeyuno principalmente) y del estómago en caballos sanos^{56,187,231,237}, en un modelo de íleo postquirúrgico este fármaco resultó mejor al restaurar la coordinación contráctil del intestino delgado en un lapso de 18 h en comparación a los antagonistas adrenérgicos o agonistas colinérgicos^{265,279}; en otro estudio *in vivo* se documentó la mejora de la motilidad yeyunal y la gástrica a una dosis de 0.2mg/kg PO²⁷⁶.

En un estudio retrospectivo en caballos que tuvieron una laparotomía exploratoria con una resección y anastomosis se usó a una dosis de 0.04mg/Kg/h en infusión continua en 24 h, estos caballos mostraron una disminución muy marcada del volumen de reflujo gástrico total (2L/h) en comparación a los caballos no tratados (66L/h), duración del tiempo del caballo con reflujo y mejoraron sus posibilidades de supervivencia en comparación a los caballos que no recibieron metoclopramida o que recibieron metoclopramida en una infusión intermitente cada 6 h^{56,187,231,234,277}. En otro estudio, cuando es administrada metoclopramida previo a una dosis de endotoxina IV, mejora el vaciamiento gástrico y evita la hipomotilidad gástrica^{60, 187,282}. También se ha observado que la metoclopramida aumentó la actividad gastroduodenal pero no de forma dependiente de dosis, en este mismo estudio a dosis altas llegó a estimular porciones del íleon y no tuvo ningún cambio la actividad eléctrica o mecánica en el colon²⁶⁵.

Cuando es administrado mediante una bomba de infusión se tiene más precisión al administrar el fármaco y se tienen menos efectos adversos en el SNC, no se debe de administrar por la misma línea IV calcio o eritromicina⁵³ por el riesgo a que precipite el medicamento; Se ha publicado y es bien aceptado que después de la dosis en infusión

continua de 0.04mg/kg/h y el reflujo se detiene, se administra durante un día más la infusión a la mitad de la dosis (0.02/mg/h)⁵³.

Muchos de los datos muestran que la metoclopramida tiene mucha potencia como procinético pero sus efectos adversos potenciales a dosis terapéuticas deben de ser considerados por el clínico tratante, para poder tener precaución con el paciente¹⁸⁷. En un modelo de íleo postquirúrgico se usó una dosis de 0.25mg/kg diluido en 500ml de solución salina, en una infusión IV lenta, durante 60-30 minutos, se reparó la actividad gastroduodenal e hizo más coordinado el tránsito gastroduodenal^{65,234}. En una encuesta a cirujanos dedicados a équidos la metoclopramida es el fármaco que se elige en tercer lugar para el tratamiento de íleo en relación a otros procinéticos^{53, 230}. En ese mismo estudio en caballos con más de 4 días de reflujo se usaba a 0.1mg/kg SC 3 a 4 veces por día o 0.005gm/kg PO TID o 0.05mg/kg IM QID o a 0.125mg/kg/h en infusión continua²³⁰. En este mismo estudio se reportó que los veterinarios usaban también metoclopramida para impactaciones cecales a una dosis de 0.04mg/kg/h e infusión continua pero sin la debida evidencia científica que sustente este plan terapéutico ni los anteriores²³⁰.

Hay autores que recomiendan usar metoclopramida de forma profiláctica a dosis de 0.04mg/Kg en infusión para bloquear previamente receptores dopaminérgicos y disminuir la presentación de íleo postquirúrgico^{53, 275}. Algunos autores han publicado que este medicamento puede ser de gran ayuda en caballos que sufren de enteritis proximal o duodenitis/yeyunitis pues redujo la cantidad de reflujo y aumento las posibilidades del paciente de ser dado de alta⁶⁰, la duración media del tratamiento antes de ver respuesta fue de 22 h, la media de tiempo de duración de los signos clínicos fue de 13 h y el porcentaje de caballos que fueron dados de alta satisfactoriamente con el tratamiento fue de 61.5%²⁶³.

En este mismo estudio los caballo que no respondían en las primeras 24 h no sobrevivían hasta el punto de ser dados de alta. En otra publicación se menciona que la administración de metoclopramida a en infusión continua a una dosis de 0.03-0.04 mg/kg/h y la administración conjunta de lidocaína a una dosis de 0.05mg/kg/h de forma anecdótica mejora el pronóstico y mejora los resultados que ambos fármacos proveen²⁸³.

En un estudio *in vitro*, en las pruebas de contractibilidad sobre fibras de músculo liso fueron mucho más estimuladas con metoclopramida en zonas como píloro, duodeno proximal y yeyuno medio, como había sido demostrado en otros estudios, en esa misma investigación se demostró que se requieren incrementos progresivos de la dosis usual para poder estimular actividad contráctil desde proximal a distal ^{67,237}; La característica más importante y rescatable de este fármaco es que al estimular las contracciones también las coordina todos los segmentos estimulados en vez de aumentar las contracciones de forma errática ^{67,237}. Otro estudio que se realizó en ponis sanos a dosis de 0.125mg/kg IV aceleró el tránsito de la fase líquida en el estómago y cuando se aplicó en bolo IV a 0.03mg/kg no hubo cambios significativos en los CMM o la actividad motora del yeyuno o flexura pélvica ^{67,278}. Cuando a ponis se les inducía íleo postquirúrgico y se les colocaba una infusión continua de metoclopramida a 0.5mg/kg/h hubo un claro incremento en la actividad contráctil de yeyuno y reestableció la buena coordinación de CMM ²⁶⁵.

La metoclopramida se absorbe bien por vía oral, se distribuye rápidamente y se excreta por hígado y riñón; la biodisponibilidad PO es de 30% por metabolismo de primer paso²³⁶, solo el 13%-22%²³⁶ se una a proteínas plasmáticas, atraviesa las membranas placentarias y se puede llegar acumular en leche, se metaboliza por glucuronidación, sulfonación y

conjugación²⁶⁰, se elimina por orina y 5% en heces de forma inactiva²⁵⁹. Algunos autores mencionan que también aumenta las secreciones del estómago y pancreáticas²³⁶.

Gran cantidad de estudios brindan gran evidencia de la efectividad de la metoclopramida pero sus efectos adversos le restan confianza para su uso de forma regular. Los efectos adversos en ocasiones tienden a ser muy violentos y desgraciadamente son comunes a dosis terapéuticas y a dosis ligeramente más altas, en equinos se presentan como ansiedad^{59,67,234,265} períodos de excitación-depresión²⁵⁹, espasmos musculares, movimientos involuntarios, colapso, sudoración, dolor abdominal, cambios de comportamiento y agresividad^{59,187,235,261,265,276,280}; la frecuencia y severidad de estos efectos están mediados a nivel central^{60,234}; la metoclopramida cruza la barrera hematoencefálica⁶⁰ y antagonizando al receptor central D₂ resulta la expresión de signos extrapiramidales que en el peor de los casos incluyen convulsiones^{53,67,236,261}, por la talla de los pacientes estos efectos son los más peligrosos tanto para el paciente como para el equipo que lo trata.

Muchos de estos efectos también han sido documentados en humanos¹⁸⁷ y con una frecuencia de hasta el 20% en los pacientes²³⁴. Algunos clínicos también han reportado la tendencia de estos caballos a perder fuerza en los miembros posteriores y a ver a los pacientes "sentados"⁶⁷; Al parecer caballos con una condición corporal pobre también son susceptibles a sufrir efectos adversos de una forma más severa⁶⁷ aun usando las dosis más bajas de infusión continua (0.04mg/kg/h) creando concentraciones plasmáticas más estables en comparación a los bolos IV los efectos adversos se pueden seguirse presentando e incluso si se administra IM o SC los efectos adversos siguen siendo reportados⁶⁷, los efectos adversos pueden ser vistos desde los primeros momentos de haber colocado la

infusión hasta 36 h después de haberla administrado⁶⁷. Dichos efectos adversos en caballos normales fueron observados hasta después de 12 h después de haber discontinuado la infusión⁶⁷, en los casos más leves caminar al caballo puede ser de ayuda pero en la gran mayoría de los casos el paciente se convierte en poco predecible y poco seguro para el manejador^{53,67}.

El control de este comportamiento errático mediante algún tipo de sedante por lo general empeora esta conducta, en este caso ha resultado bien el uso de difenhidramina (0.5 – 2mg/kg, IV o IM), en la literatura reporta que se ha usado en una infusión continua con mínimos o sin efectos adversos para contrarrestar el problema⁵³. Al parecer los potros menores de 6 meses o neonatos es menos común encontrar estos efectos adversos^{60, 236}. Se han reportado efectos adversos a dosis de 0.1mg/kg IV por lo que se recomienda ampliamente administrar el medicamento en infusión continua por su rápido metabolismo o si es necesario aplicarlo IV deberá de ser de forma muy lenta⁶⁵.

Algunas publicaciones coinciden que lo más común es que a los pocos minutos de haberse administrado la infusión se pueden presentar los efectos adversos y estos mismos se pueden seguir manifestando hasta 15 minutos después de haber suspendido la infusión²⁶⁵; si se considera que es muy necesario seguir con la infusión continua se puede volver administrar a la mitad de la dosis previa²⁶⁵.

Se han reportado episodios de dolor moderado con la administración de este medicamento y se atribuye al hecho de que la metoclopramida estimula contracciones intestinales no coordinadas en los primeros minutos de su administración⁵³. Como la efectividad del fármaco es variable e incluso dependiente de factores intrínsecos por paciente, su uso se ve

mermado por la poca confiabilidad que ofrece en el margen terapéutico tan estrecho que posee este fármaco, pero muchos estudios concuerdan en que las infusiones continuas tienen mejores resultados y son relativamente más seguros⁵⁶. Se ha observado que en pacientes que en el estómago o intestino delgado no presentan actividad mioeléctrica basal es posible que el fármaco pueda no responder o no funcionar al nivel esperado pues se ha reportado que la metoclopramida mejora la actividad eléctrica o mecánica previa existente o ya establecida. Quizá ese hecho explique la respuesta tan variable que hay entre individuos este requisito es de gran importancia para su aplicación en pacientes afectados con íleo por lo que se debe de tener cuidado al seleccionar los casos²⁶⁵; los casos en los cuales la distensión gástrica o estasis de contenido sea muy severa quizá sea mejor considerar otra opción de medicamento o adicionarle algún tipo de estimulación colinérgica al paciente si es el caso en el que la metoclopramida no pudo generar actividad propulsiva²⁶⁵.

Una consideración importante es que muchos autores consideran que un caso que el paciente tenga historia de epilepsia este fármaco está altamente contraindicado y se debe de tener mucha precaución con caballos de gran talla^{236,261} o en casos de sangrado intraluminal del tracto digestivo^{60,236}, la efectividad de este fármaco baja cuando se llega a usar en conjunto de atropina o de analgésicos opioides^{59,259,261}; se debe de considerar evitar al máximo la administración de este medicamento junto con butirofenonas o fenotiazinas porque se pueden potencializar sus efectos²⁵⁹; en pacientes que estén diagnosticados con un feocromocitoma este medicamento puede inducir una crisis de hipertensión²³⁶. En pacientes con una función renal alterada se deberá de reducir la dosis entre un 25% y 50% en una infusión continua²³⁶.

Otro efecto indeseable que está reportado en neonatos humanos es la formación de metahemoglobina y se desconoce la potencial relevancia clínica o mecanismo por el cual se produce²⁶⁰. La ausencia en la definición clara en la relación dosis-efecto del fármaco es también manifiesta en esta especie, en humanos y perros^{60,265}, quizá a diferentes dosis se observan diferentes propiedades del fármaco, pues a las dosis más bajas pueden llegar a deprimir la actividad ligeramente del colon, yeyuno e íleon debido a una respuesta parcial agonista²⁶⁵.

Otro factor a considerar es el hecho que muchos fabricantes y laboratorios que manufacturan este producto en medicina humana aconsejan que no se administre por más de 4 días en casos de anastomosis, lo cual en medicina veterinaria y específicamente en équidos es virtualmente imposible saber si funcionara con 100% de seguridad una anastomosis practicada y que el paciente esté en un status tal que ya no llegue a necesitar ayuda de ningún procinético, por lo que se requieren más estudios que fundamenten que el fármaco es seguro para los casos de resección y anastomosis sin que el medicamento sea un peligro para el procedimiento o favoreciendo una intususcepción del área²⁶⁵.

Cisaprida

Es una benzamida de segunda generación, medicamento que ha sido usado en varias especies y en la mayoría de ellas usado con relativo éxito. En medicina humana se consideró por mucho tiempo el procinético más popular y efectivo^{65, 231, 260, 266, 275,284}. Actúa como estimulante colinérgico al mejorar de forma selectiva la liberación de ACH en neuronas postganglionares en el plexo mientérico^{59,65, 234} aumentando la afluencia de

Ca²⁺ mejorando la contracción muscular²⁸⁵, sin interactuar con receptores nicotínicos o muscarínicos²³⁶.

Promueve la peristalsis al estimular los receptores de forma agonista 5-HT₄ ubicados en neuronas presinápticas y bloquea los efectos inhibitorios de los 5-HT₁ en el plexo mientérico, así incrementando la liberación de ACH de los nervios terminales^{53,59,60,65, 231, 234, 259, 260,284,286,287}. También se habla que quizá tenga actividad parcial directa sobre el músculo liso y la naturaleza del receptor que lo involucra aún se desconoce^{285,287}.

Hay autores que sostienen que también tiene cierta actividad antagonista en los receptores 5-HT₂ y 5-HT₃ también se especula que pueda influenciar en los receptores de motilina pero no existen datos confiables de ello^{234, 288}. En equinos no está plenamente descrito con precisión pero en humanos y perros algunos receptores de 5-HT estimulan la liberación endógena de motilina²⁸⁹ otros autores también postulan que disminuye las concentraciones de sustancia P y de colecistoquinina facilitando la peristalsis^{234, 287}. El medicamento tiende a disminuir las concentraciones de sustancia P pero al parecer la estimulación de los receptores 5-HT₄ mejora el efecto positivo de la sustancia P²⁸⁷.

También se le atribuye cierta actividad directa no colinérgica sobre el musculo liso en el colon, quizá mediado por los receptores 5-HT_{2a} pero esto no ha sido descrito con precisión aún²⁸⁷. Se piensa que el mecanismo por el cual ejerce su efecto como procinético en intestino delgado es mediado por un mecanismo neuronal colinérgico y en intestino grueso un mecanismo neuronal independiente no colinérgico²⁸⁷. En estudios a nivel *In vitro* se observó que quizá la cisaprida solo sea un agonista parcial de 5-HT₄ por lo que se ha sugerido por algunos autores que su efecto real como procinético puede provenir de un

mecanismo neural independiente no colinérgico debido a la estimulación de receptores 5-HT₂^{56, 59, 65} ya antes mencionado.

Está bien descrito que la cisaprida en humanos actúa sobre canales de potasio dependientes de voltaje localizados a lo largo de todo el tracto digestivo, quizá en lo equinos también sea el caso pues hay publicaciones que localizan este tipo de receptores por medio de inmunohistoquímica en el duodeno, yeyuno, colon y corazón²⁹⁰. A diferencia de las demás benzamidas, la cisaprida no tiene ningún tipo de actividad sobre los receptores de dopamina por lo que está libre de efectos extrapiramidales^{53, 56, 60, 65, 187, 259}.

La mayor concentración del fármaco que se ha encontrado ha sido en tejido del colon y en orden decreciente hígado, riñón, íleon, cerebro, estómago, pulmón y páncreas²⁸⁷.

La dosis es de 1mg/kg PO o 0.1-0.2mg/kg IM o IV q8-q12^{53, 56, 59, 60, 65, 261}. La administración intrarectal esta reportada pero se absorbe de forma errática^{59, 60, 234, 291-293} a pesar de ser administrado en conjunto con dimetilsulfóxido y este tipo de administración no generó concentraciones terapéuticas suficientes como lo fue en otras especies²³⁴, también esta descrita la forma de preparar un compuesto IV a partir de tabletas, puesto que ya no es comercializable en Norte América en presentación IV^{231, 294}. A las dosis antes citadas los efectos de este medicamento tienen una duración de alrededor de unas 2-4h⁵⁹, en caballos que presentan reflujo gástrico constantemente, la absorción oral de este medicamento es cuestionable. También se sabe que la absorción de este medicamento en su presentación oral es pobre^{60, 291}.

En un estudio se administró cisaprida por medio de una sonda nasogástrica a caballos normales a una dosis de 0.3-0.4mg/kg q8 h y se lograron concentración plasmáticas

consistentes a nivel terapéutico²³⁴. Algunos datos extrapolados de otras especies arrojan que la absorción por vía oral es de un 30-60%⁵⁹, tiene una unión a proteínas de casi un 98% con la albumina, se metaboliza en hígado por medio del complejo enzimático P-450²⁸⁴. En caballos para obtener una muestra cuantificable del medicamento en plasma toma de 15 a 20 minutos después de la administración PO²⁹¹. En humanos la comida aumenta la biodisponibilidad de la cisaprida, este efecto no ha sido estudiado en caballos²⁹¹.

En varias ocasiones se ha documentado tanto *In vitro e In vivo* una mejoría en la actividad contráctil o un claro incremento en la actividad eléctrica y propulsiva en el estómago, yeyuno, ciego y colon^{59, 236, 276, 295-299}. En ponis sanos a una dosis de 0.1- 0.25mg/kg en una solución de NaCl IV administrada en un lapso de 60 minutos aumento la actividad eléctrica y contráctil del estómago, intestino delgado, colon dorsal derecho, ciego y colon menor^{59, 65, 234}.

En otro estudio *In vitro* se observó que la actividad contráctil que ejerce este medicamento sobre la capa muscular circular en el yeyuno esta mediado por un efecto no colinérgico, sino que los efectos mediados por la serotonina son mayormente por el antagonismo parcial de receptores 5-HT₂ y 5-HT₃²⁹⁵.

En un modelo experimental de íleo postquirúrgico en ponis la cisaprida logró reestablecer la motilidad intestinal después de una enterotomía y anastomosis en el intestino delgado²⁹⁸. Algunos autores probaron la efectividad en restaurar la coordinación mioeléctrica después de la administración de endotoxina, en dicha investigación la efectividad era equiparable a la metoclopramida^{60, 187, 231, 300}.

La cisaprida administrada de forma oral a una dosis de 0.4mg/kg no tuvo efecto alguno en el vaciamiento gástrico, pero mejoró el vaciamiento gástrico cuando se les administro lipopolisacárido en comparación a los caballos control^{56, 259, 284, 300}.

También se observó que a una dosis de 0.1mg/kg IM se redujo la incidencia de íleo postquirúrgico inducido experimentalmente y en casos clínicos, usado de forma profiláctica durante el período postquirúrgico^{56, 65, 231, 232, 234,289}. También a la dosis antes citada según una encuesta a veterinarios, es el medicamento que suelen elegir para caballos que tuvieron una cirugía de intestino delgado y sin obtener reflujo en por lo menos 24 h posteriores a la cirugía²³⁰. En casos de enteritis proximal se acortaban los intervalos de dosificación de cada 12 h a cada 6 u 8 h dependiendo de la cantidad de reflujo que se obtuviera cada 24h ²³⁰.

En un reporte en caballos que fueron medicados con cisaprida a una dosis de 0.1mg/kg IV-IM q8, redujo la producción de reflujo, los sonidos intestinales mejoraron en 3-6 h post cirugía y la primera defecación se logró en 24-48 h independientemente de la vía de administración o de la patología involucrada²⁸⁵.

Otro estudio reportó que la incidencia de íleo en caballos tratados con cisaprida a una dosis de 0.1mg/kg IM q8 redujo a un 27% de incidencia de íleo postquirúrgico en comparación con los que recibieron un placebo e incidieron en un 40%, en los caballos tratados hubo una aceleración en la reinstauración de la motilidad intestinal normal después de una cirugía de intestino delgado⁶⁵. En caballos normales aumenta la amplitud y frecuencia de las contracciones en el estómago, estimula la actividad mioeléctrica coordinada desde el estómago hasta el yeyuno, mejora la actividad tanto mioeléctrica como propulsiva del colon mayor y menor, también estimula la actividad coordinada de la válvula ileocecal^{59, 65}.

234,259 287, 297,299-301. Para algunos autores este medicamento es útil para el íleo postquirúrgico y para el tratamiento no quirúrgico de impactaciones de colon pues la peristalsis que promueve no es tan agresiva como la neostigmina^{59, 65, 231, 235,285} e incluso ha sido utilizado este medicamento para resolver casos de impactaciones de flexura pélvica^{60, 65, 230, 235, 302}. También es un medicamento que se usa con regularidad para restaurar la motilidad en caso de enfermedad del pasto o disautonomía gastrointestinal equina^{60, 231, 303,304}. Los estudios describen mejores resultados en colon mayor, colon menor y recto que la misma metoclopramida^{59, 60, 302}.

Hay resultados contradictorios en cuanto a la capacidad de la cisaprida para estimular la peristalsis en casos de íleo mediado por endotoxemia pues en un estudio en humanos no logró generar cambio alguno mientras que en otro estudio hecho en caballos sí logró promover el peristaltismo atenuando los efectos de la endotoxina^{301,305}. Para algunos autores aún es controversial su uso en equinos^{189, 297, 298,306}. Pero muchos autores concuerdan que puede tener mayor potencial al ser usado en un plan terapéutico de forma profiláctica, puesto que en varios estudios se ha demostrado que después de que se ha instaurado un estado franco de endotoxemia postquirúrgica, se debe de esperar un resultado de moderado a mínimo^{299,300-302,307}, en otros estudios se demostró una aceleración evidente de la fase líquida en el estómago pero inhibió parcialmente los efectos negativos de la prostaglandina E₂ y *E. coli* en la actividad contráctil del yeyuno³⁰¹. Por lo que las recomendaciones son amplias para mencionar que los resultados deben ser óptimos en casos en los que la endotoxemia no es un problema o se puede controlar²³⁴. Debido a todos los resultados positivos *In vitro e In vivo* se considera que el valor real de este medicamento es terapéutico más que profiláctico³⁰².

Hay muchos reportes que indican que la motilidad que se genera casi inmediatamente después de la primera dosis, pues mejoran mucho los sonidos intestinales confirmando de manera colateral un incremento en la motilidad^{60, 65, 297,299, 302}. Con frecuencia la mayor respuesta al medicamento se obtiene en la primera dosis, las dosis subsecuentes no incrementan los sonidos intestinales a los ya establecidos previamente con las primeras dosis la mayoría de las veces. De forma similar se habla que los beneficios que ofrece este medicamento no son tan obvios cuando se presume que el paciente ya contaba con motilidad intestinal normal presente³⁰². En ensayos clínicos los resultados arrojaron que la actividad en pro de la motilidad era igual o superior cuando se comparaban con metoclopramida o domperidona^{266, 308, 309}.

Para muchos investigadores los beneficios que ofrece la cisaprida son superiores a muchos de los procinéticos que están en el mercado, en especial para el colon mayor^{60, 65}. Hay reportes del incremento de la duración de la fase II del CMM del intestino delgado después de la administración de cisaprida^{60, 285}, en ese mismo estudio hubo un aumento en la amplitud de las contracciones en el colon dorsal izquierdo y en la actividad mioeléctrica del colon menor^{60, 302}. Es un fármaco que se puede eliminar en leche por lo que se debe de tener cuidado con las yeguas lactantes que se encuentren recibiendo cisaprida^{236, 259}.

Los efectos adversos que se han documentado van desde dolor abdominal leve, aumento en la frecuencia de expulsión de heces, aumento en los sonidos intestinales hasta un aumento en la frecuencia cardíaca dependiente de dosis^{56,187,234,292,293,297-299}, disnea, diarrea, catalepsia²⁸⁷ y en humanos se llegó reportar episodios de síncope¹⁸⁷. En los casos en lo que se administró este medicamento y se produjo dolor abdominal o incomodidad por parte del paciente no fue necesario administrar un analgésico³⁰².

El principal efecto adverso que se presentaba en humanos es que prolongaba la onda Q-T teniendo el potencial de causar arritmias fatales al estimular los canales dependientes de voltaje de potasio resultando en un retraso en la repolarización³¹⁰, eso fue la principal causa del retiro del mercado americano y canadiense de este producto en el período 2000-2005, puesto que los beneficios que ofrecía dicho medicamento no eran mayores a los riesgos que se corrían al administrar este fármaco en las personas^{53,59, 60,67 ,231, 236, 259-261, 277, 285,311-313}.

Era común observar este tipo de eventos cuando la cisaprida era administrada conjuntamente con medicamentos que inhiben al citocromo P-450 pues interfiere con el metabolismo de este medicamento. Tales como: eritromicina, ketoconazol, claritomicina, itraconazol, indinavir, etc^{59, 260,314}. La administración de alguno de estos medicamentos y cisaprida pueden producir arritmias cardíacas graves, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y síncope²⁶⁰. También se ha reportado que la cisaprida hace más intensos los efectos sedantes de las benzodiazepinas por lo que se deben de usar con precaución cuando son usados conjuntamente²³⁶. A pesar de ello, la prevalencia real de los efectos adversos fatales que se le pueden atribuir a la cisaprida aún no se sabe con precisión en equinos pues solo se infirió en función de algunos ensayos clínicos y reportes de caso²⁸⁵.

A pesar de todos los reportes no se sabe la significancia de esto en la práctica puesto que no se ha descrito algún caso en el que suceda algún tipo de arritmia a causa de este medicamento en equinos aunque potencialmente puede suceder⁶⁷. En equinos solo se ha confirmado que los niveles terapéuticos del medicamento en sangre son suficientes como para poder disparar una arritmia cardíaca⁶⁷.

Así como para la mayoría de los demás procinéticos, está altamente contraindicado en casos de ulceración intestinal, hemorragia gastrointestinal o en riesgo de una perforación gastrointestinal²⁸⁷.

Hay recomendaciones de algunos autores que mencionan que es mejor usar otro procinético cuando el íleo se asocia a un área del intestino desvitalizada o con sospecha de una infección o cuando existe un nivel alto de endotoxinas circulantes en el torrente sanguíneo del paciente y que el paciente no haya sufrido de un tratamiento quirúrgico para resolver el cuadro antes mencionado de SAA^{265,289}.

Mosaprida

Este es un procinético de nueva generación que se ha intentado incorporar en últimos años a la práctica dedicada a equinos³¹⁵.

Es una benzamida de última generación, agonista de receptores 5-HT₄ en el plexo mientérico incrementado la liberación de la ACH desde la terminación nerviosas colinérgicas en el tracto digestivo^{56, 227,277, 316, 317 -321}. Por la presencia de estos receptores en el íleon y ciego se teoriza que pueda tener cierta actividad en algunas zonas del intestino delgado y colon³¹⁶, pues también se sabe que la concentración de receptores 5-HT₄ va en orden decreciente de dirección oral a aboral. En un estudio hecho en humanos se observó que modula la regularidad de la peristalsis y mejora el tiempo de la duración de la fase III de los CMM³¹⁷. Algunas publicaciones también le atribuyen cierta actividad antagonista parcial al metabolito de la mosaprida sobre receptores de 5-HT₃ pero no se sabe el mecanismo preciso por el cual se logra este efecto^{320, 322,323}.

En especies como el perro tiene un efecto de pobre a moderado en el colon pero en la rata sí promueve la motilidad del colon dependiente de dosis³⁰⁰. En otro estudio practicado *In vivo e In vitro* en perros logró generar motilidad pobre en el colon pero en cobayos si logro estimular actividad contráctil³²¹.

En cobayos aumenta el reflejo gastrocólico y la frecuencia en la defecación³¹⁷, en otro estudio *In vitro* también promovió la motilidad colónica en cobayos aunado a una disminución del tiempo de tránsito del alimento en el colon *In vivo*^{319, 323} y en humanos también disminuyo el tiempo de transito del alimento en el colon³²³.

Se ha observado que la principal característica de este medicamento es que incrementa la amplitud de la contracción de musculo liso y no aumenta la frecuencia de la contracción en el duodeno y en antro del estómago³¹⁵. En un estudio realizado en caballos se observó que si llega a aumentar la fuerza de las contracciones junto con un aumento ligero en la frecuencia de las contracciones³¹⁵. Otro efecto interesante que se ha observado es que los niveles basales de motilina aumentan después la administración de una dosis de mosaprida³²³.

La mosaprida se une a proteínas en un 97%, se metaboliza principalmente en hígado por el citocromo P-450, se excreta por orina y heces, casi el 0.1% del medicamento se excreta sin cambio en la orina y el 7% se excreta en la orina como metabolito activo³²³.

Algunos estudios hechos en medicina veterinaria han arrojado que este medicamento quizá pueda ser adoptado con regularidad porque tiene efectos favorables para la motilidad intestinal en equinos⁵⁶. Se ha usado una dosis de 1.5mg/kg PO q24h por 5 días⁵⁶ también a dosis de 2mg/kg PO q12-24^{315,324}

En un estudio en el cual se sometían a caballos a una anastomosis yeyuno-cecal, se les administró Mosaprida a la dosis antes citada y hubo un incremento en la motilidad del yeyuno en el post operatorio de estos caballos desde el día 6 al 31 de periodo postquirúrgico en comparación al grupo control^{56, 325}. También se ha observado que acelera el vaciamiento gástrico en caballos a una dosis de 0.5mg/kg PO³²⁶.

Cuando la actividad del yeyuno es medida por medio de electrointestinografía, los caballos retornaron a la actividad electromecánica normal ligeramente más rápido después de haber sido sometidos a una yeyunotomía³²⁵ y ser tratados con mosaprida. En otro estudio la Mosaprida mejoro el vaciamiento gástrico a una dosis de 1mg/kg PO e incremento la motilidad del yeyuno a una dosis de 1-2mg/kg y aumento la motilidad cecal a una dosis de 2mg/kg de forma dependiente de dosis^{236,325}. La mosaprida en comparación a la lidocaína, cisaprida y metoclopramida es capaz de promover un buen nivel de peristalsis en el intestino delgado y en el ciego de los équidos²⁷⁷.

En humanos está bien establecido que mejora la peristalsis desde el antro del estómago^{318,327} en dirección aboral también aumenta la frecuencia de los CMM después de que los pacientes sufrieran íleo post quirúrgico, otro efecto que es observado con frecuencia es que disminuye el tiempo de la primera defecación post cirugía³¹⁷. En medicina humana es de las primeras elecciones para poder tratar la gastroparesis en diabéticos³²³.

Una característica interesante de la mosaprida es que en ratas cuando se administra de forma intraperitoneal disminuye significativamente la sensación de dolor visceral y también la hipersensibilidad visceral a la distensión³²³. Otra característica que quizá a futuro tenga mucha utilidad es que a nivel experimental se observó que en cobayos que se les practicaba

una resección y anastomosis en el colon para luego aplicar mosaprida a nivel local en el sitio de la anastomosis, la aplicación de medicamento logró regeneración del circuito neural en el plexo mientérico dañado y mejoró el reflejo de defecación en los cobayos después de dos semanas de haber sido practicada la anastomosis³²⁸. Quizá esta característica pueda ser muy favorable en caballos que sufren resección y anastomosis de intestino delgado siendo así un beneficio extra a la promoción de peristalsis.

Los efectos adversos que se han observado con la aplicación de este medicamento van desde boca seca, diarrea, cefalea reportado en humanos con un 1% de incidencia y aún ninguno reportado en medicina veterinaria³²³. La mosaprida no interactúa con los receptores centrales dopaminérgicos (D₂) por lo que no tiene efectos extrapiramidales y no se han asociado arritmias ventriculares debido a la prolongación de la onda Q-T^{315,318} con la administración de este medicamento por lo que es relativamente más seguro que las demás benzamidas. La mosaprida tiene efectos pobres sobre los canales de K en comparación de la fuerte actividad que tiene la cisaprida en estos canales³²³ por lo que tiene una capacidad arritmogénico pobre o débil, los mismos resultados fueron demostrados en cobayos y gatos *In vivo*³²⁹.

La eficacia clínica de este medicamento aún no se ha determinado en medicina veterinaria con la debida evidencia que lo sustente pero es un fármaco con el potencial de ser un buen sustituto de la cisaprida.

Tegaserod

Este es un miembro del grupo que conforman las benzamidas pues también es un agonista parcial de receptores 5-HT₄^{56,67, 260,261,284,235,330-334}, la actividad agonista sobre estos

receptores promueve la motilidad gastrointestinal, este compuesto ha sido investigado y usado poco en caballos en relación a otros procinéticos^{60,330,335,336}. En muchas publicaciones aún todavía se puede encontrar como un compuesto HTF 919^{333,335}. Este medicamento es evidentemente un poco más específico que la cisaprida⁶⁷ en cuanto a estimulación de receptores, se cree que es capaz de estimular en gran medida solo los receptores serotogénicos que se encuentran en el tracto gastrointestinal^{67,333}. Este ha sido de los candidatos más importantes para sustituir a la cisaprida según algunos autores^{52, 65}.

La dosis indicada es de 0.27mg/kg PO q12, también esta reportado que la dosis de 0.02mg/kg diluido en 1 litro de glucosa 5% y es administrado en un lapso de tiempo de 10 minutos BID por dos días, acelera el tránsito gastrointestinal un 17% y aumenta la defecación aunado a los sonidos intestinales a las 2 h de haber iniciado el tratamiento o una dosis de 0.2mg/kg IV BID por 2 días^{60, 67, 231,251, 261, 331, 333, 335,336}. De forma experimental también se ha administrado vía intrarectal a una dosis de 0.09mg/kg³³⁶ pero se teoriza que se debe de adjuntar con un buen vehículo liposoluble para mejorar su absorción.

Este medicamento se absorbe bien de forma oral, a la dosis PO antes citada se ha documentado que incluso las concentraciones que se logran en plasma son similares a las reportadas en humanos^{56, 336}, en equinos la absorción PO es del 55%²⁶¹. Datos más específicos sobre la farmacocinética en équidos aún no están disponibles con la debida evidencia científica^{261, 335}, la actividad de este medicamento es agonista parcial de receptores de serotonina, un efecto mínimo sobre los 5-HT₃ y también sobre receptores de dopamina^{59, 335}; A pesar que otras publicaciones consideran que no tiene algún efecto sobre receptores de dopamina^{53, 60}. Aparentemente se une a los receptores 5-HT₄ con afinidad

del 21% esto es casi 3 a 8 veces más afinidad³³⁷ que la que demuestran los miembros de esta familia de benzamidas.

Resultados que se han obtenido en esta y en otras especies indican que es un agente que promueve la peristalsis de forma eficaz en el tracto digestivo alto y bajo^{60, 261, 333,338- 341}. En medicina humana está bien establecido que promueve la peristalsis intestinal y la colónica; también se menciona que también pueda también tener capacidad de reducir la sensibilidad visceral^{60, 260,333}. Esto se refiere a pérdida ligera de la sensibilidad a la distensión colorectal e incluye la sensación de dolor, quizá esta característica en un futuro sea de utilidad en équidos en el manejo no quirúrgico de impactaciones de colon pues los $\alpha 2$ agonistas u opioides que se usan rutinariamente se sabe que tienen un impacto negativo en la motilidad intestinal ^{60,334}.

In vitro usando tejido de yeyuno y flexura pélvica se aumentaron la frecuencia y amplitud del músculo liso^{229, 330, 332, 335, 336}. Las contracciones y la amplitud de ellas son dosis dependientes ^{68,330}, en base a estos estudios *In vitro* se ha formulado que este medicamento es más eficaz en tracto posterior del sistema digestivo en équidos^{67, 330}. Hay poca evidencia que sostenga que aumenta el vaciamiento gástrico o que promueva la peristalsis en intestino delgado^{60, 261}, la eficacia estimada de este medicamento en humanos es de 10-12%³³⁷, no hay datos para otras especies.

Debido que en algunos estudios también se aumenta la frecuencia con la que defecan los animales sujetos a experimentación se necesita considerar que el efecto debe de ser significativo en la actividad motora del colon ^{60, 260,335}.

En humanos se une un 98% a proteínas y se metaboliza en el hígado e inhibe al sistema

P-450³³⁴, se excreta en las heces y en orina de forma inactiva; quizá estos datos sean similares en équidos^{60, 337}, la biodisponibilidad en caballos es de 55% aproximadamente³³⁶.

No se observaron efectos adversos en el examen físico ni tampoco cambios hemáticos ni en las bioquímicas sanguíneas cuando es administrado este medicamento⁵⁶. Existe la consigna que en adición a la peristalsis que provoca el estímulo de los receptores de 5-HT₄ también se estimulan de forma muy sutil otros receptores como los de dopamina o receptores alojados en los canales de potasio, este hecho toma relevancia cuando se habla de que este medicamento tiene la capacidad de alargar la onda Q-T en la actividad eléctrica del corazón y causar arritmias^{56, 60, 261, 335}. Esto obviamente repercute en el perfil de tolerancia y de seguridad del medicamento, aunque en medicina veterinaria se desconoce si este efecto es relevante pues no se ha reportado en animales y mucho menos en équidos. En la práctica de medicina humana existe también la posibilidad de que el paciente sufra de isquemia cardíaca pues se ha logrado caracterizar que el tegaserod también estimula los receptores 5-HT_{1B}, el efecto de esto es una contracción sobre las arterias coronarias que en los pacientes sensibles resulta en isquemia³⁴³.

Algunos autores consideran que el tegaserod es una opción a considerar cuando nos enfrentamos ante un caso de impactación de colon o de íleo^{65, 335}. La evidencia que sustenta el hecho de que pueda ser de utilidad en caso de íleo es pobre y cuestionable puesto que la distribución de receptores 5-HT₄ indica lo contrario.

En Marzo-Abril del 2007 debido a que gran cantidad de evidencia que soporta el riesgo cardíaco de un infarto al corazón, derrame cerebral y angina inestable en comparación a la administración de placebo en EUA la FDAH sacó del mercado este producto en EUA y en

Cánada^{56,261,235}, en otras publicaciones también se incluyen la colitis isquémica^{231, 344} estos casos se pueden complicar al derivarse en varios infartos transmurales del colon; a pesar de esto aún está disponible para algunos pacientes. Por ello, la disponibilidad para pacientes en medicina veterinaria puede ser bastante limitada. Se necesita más investigación sobre este medicamento pues la que se encuentra disponible en medicina veterinaria no es suficiente como para sustentar y promover con seguridad su uso como procinético^{56, 261, 336}.

Domperidona

Como procinético y antiemético se ha usado mucho en medicina humana, especialmente en casos de gastroparesis en diabéticos^{67, 345-347}; Se intentado aprovechar dichos efectos en la práctica de medicina veterinaria pero sin mucho éxito y en muchos casos hasta de forma muy limitada, aunado a una eficacia modesta^{59, 60,231}. Este fármaco es un antagonista de receptores periféricos de dopamina (D_2) y así neutralizar los efectos negativos que tiene el sistema dopaminérgico en la motilidad intestinal, pues al ser estimulados disminuyen la liberación de ACH en neuronas motoras mientéricas^{53,55, 60, 231, 234, 236}. Algunos autores señalan que es muy similar a la metoclopramida, pero sin los efectos adversos de la metoclopramida y mejora los estímulos colinérgicos^{59, 236, 261}. También llega a tener cierta actividad antagonista en los receptores adrenérgicos α_2 y β_2 ²³⁶.

La dosis que se usa es 0.2mg/kg IM QID^{67, 187,234}; Este medicamento no cruza la barrera hematoencefálica con facilidad como otros procinéticos y por ello es parcialmente libre de efectos extrapiramidales^{260, 348, 349}. La descripción precisa acerca de su acción farmacológica es pobre en équidos^{53, 59, 60, 67}; a pesar de la investigación y los resultados que se arrojan en caballos para su uso como procinético son un poco desalentadores^{60, 67,261}.

Quizá porque aún no se ha logrado determinar la significancia real del papel de la dopamina en la motilidad gastrointestinal^{234,350}.

En humanos está bien descrito y caracterizado que la dopamina tiene un papel importantes al inhibir la actividad del tracto gastrointestinal superior y algunos autores se aventuran a mencionar que tienen también actividad sobre el tracto gastrointestinal distal pero sin evidencia que pueda soportar dicha afirmación²³⁴. En otras especies el antagonismo de receptores de dopamina es principalmente en los α_1 , para los humanos es ventajoso este fármaco pues solo se limita a estimular los receptores de dopamina periféricos por lo que resulta teóricamente más seguro^{187,234}. La domperidona tiene afinidad por los tejidos en el tracto gastrointestinal y asociados a él, pues altas concentraciones del medicamento han sido encontradas en ellos, tales como esófago, estómago e intestino delgado⁵⁶.

En ponis que se les indujo íleo posquirúrgico y que fueron tratados con domperidona solo se logró que se mejorara la actividad de la unión gastroduodenal y logró mejorar el tránsito, actividad mioeléctrica y la coordinación gástrica-duodenal en un porcentaje muy bajo^{53, 67,234,348}. Hay un reporte en el que no se logró ver ningún resultado positivo sobre colon⁶⁷ en concreto; La evidencia es pobre para sustentar sus propiedades como procinético en équidos.

Actualmente la domperidona está disponible en presentación oral y la dosis propuesta es de 1 mg/kg PO QID⁶⁷. Este medicamento tiene mucha utilidad en yeguas para mejorar la producción de leche o en casos que a yegua sufra de agalactia después de parir o una producción de leche pobre^{56, 59, 231} y este medicamento es más usado con esa finalidad. Las yeguas que están en tratamiento con domperidona no presentan un aumento en los sonidos

intestinales ni incrementa las defecaciones, por lo que la potencial utilidad del medicamento es en caso de íleo es dudoso⁶⁰.

La domperidona se metaboliza rápidamente en hígado y por tener un metabolismo de primer paso su biodisponibilidad tiende a ser baja, en humanos llega a ser de hasta el 15%. El medicamento se elimina por la bilis y por la orina, se elimina en metabolitos inactivos³⁵¹.

Diversos autores mencionan que se debe tener precaución con este fármaco pues causa una elevación transitoria de ACTH en el plasma, este efecto puede exacerbar el Síndrome de Cushing en equinos que lo presenten^{236, 261}. También a dosis altas se ha reportado un efecto teratogénico en algunos roedores a nivel experimental²³⁶. Hay algunas publicaciones que mencionan que no está exento de los efectos adversos de las benzamidas como es la prolongación del intervalo Q-T en el corazón provocando también arritmias ventriculares^{331, 352-355} o muerte súbita³⁵⁶.

ANTIBIÓTICOS

Este grupo es reducido porque solo algunos compuestos se usan con el firme objetivo de promover la motilidad intestinal. En este grupo se encuentra la eritromicina, mitemcinal, azitromicina y claritromicina^{56, 260}. Aunque estos últimos 3 aún no han sido totalmente estudiados como procinéticos en caballos^{56, 357}. Esta familia o grupo de medicamentos quizá es de las que más se les invierte en aspectos de desarrollo e investigación para encontrar compuestos derivados de la eritromicina u de otro semejante, con la finalidad de sintetizarlos y que tengan una buena actividad como procinético dejando relegadas sus propiedades como antibiótico; Ya se han logrado sintetizar compuestos que no tengan actividad antibiótica y una potencia 2890 veces mayor a la eritromicina-A^{358,359}, este tipo de

avances son de vital importancia para poder dejar de usar antibióticos a dosis subterapéuticas, que definitivamente es lo correcto, para no promover la resistencia hacia algunos macrólidos.

Eritromicina

Es un antibiótico perteneciente a la familia de los macrólidos, que es de uso muy común para controlar las infecciones por *Rhodococcus spp.* principalmente en potros^{59, 60, 65, 187, 259,261}. También tiene la propiedad de ser un agonista directo de receptores de motilina o receptores M en músculo liso^{53, 231, 236, 260,261}.

Fuera de la actividad que ejerce como antimicrobiano, este medicamento funciona como procinético al facilitar la liberación de motilina^{65, 260,360} o promoviendo la estimulación vía colinérgica y serotogénica mediante la estimulación directa de receptores de motilina y/o receptores 5-HT₃ en este tipo de neuronas presinápticas^{56, 59, 65, 67, 236, 234,259}, está bien caracterizados que los macrólidos inducen CMM en el caballo con bastante facilidad⁶⁷.

La dosis que usualmente se maneja para su uso como procinético es de 0.5-1mg/kg IV, TID o QID o q6 h^{53, 59, 60,65, 67, 187, 234,261} en bolo o diluida en 1L de solución salina administrado a lo largo de 60 minutos^{53, 65}, existen otras dosis pero que carecen de un sustento científico. El efecto procinético es más pronunciado con la administración intravenosa en comparación a la oral⁵³. También se ha usado diluyendo 1 gramo de eritromicina en 1L de solución cristaloides isotónica, como Ringer-Lactato, administrada en 15 minutos, TID (equivalente aproximadamente a 2mg/kg)⁵³. Se sabe que al aumentar la dosis más de 1 mg/kg tiene efectos casi mínimos para la motilidad puesto que cuando es administrado en

bolo a 5mg/kg de hecho disminuye de forma muy marcada su efectividad para promover el vaciamiento gástrico³⁶¹.

Los receptores de motilina han sido bien caracterizados en los équidos en el duodeno, yeyuno, flexura pélvica y ciego; con las mayores concentraciones encontradas en duodeno y yeyuno^{67, 362}. La concentración de estos receptores va decreciendo en dirección aboral por lo que es de esperarse que en el tracto digestivo proximal tenga más actividad que en el distal⁶⁷. De forma fisiológica la liberación de motilina de las células enterocromafines y células M del antro del estómago, duodeno, yeyuno e íleon⁶⁷ es mediado por el estímulo del tono vagal o por la presencia de nutrientes en el duodeno²³⁴.

La administración IV de motilina en el caballo 0.6µg/kg/h por una hora induce la fase 3 del CMM a nivel del yeyuno e íleon^{65, 67,234}. Se ha observado que la eritromicina desplaza a la motilina de su receptor en el duodeno, yeyuno, ciego y flexura pélvica^{187, 231,362}. Es bien conocido que la concentración de motilina varía en relación a los CMM que se estén exhibiendo, al parecer la motilina amplifica estas señales del CMM o bien puede inducirlos²⁶⁰.

En casos en los cuales se induce de forma experimental íleo en caballos la administración de motilina dispara un incremento en la fase 3 del CMM y mejora el vaciamiento de la fase sólida en el estómago, un dato importante es que no acelera ni mejora el tiempo de vaciamiento de la fase líquida en el estómago y esto toma significancia clínica pues al parecer no es capaz de desalojar el reflujo del estómago a la tasa requerida^{60, 361, 363,364}.

Estudios *in vitro* documentan con precisión un aumento franco en las contracciones del yeyuno cuando son incubadas tiras de esta porción con eritromicina en caballos sanos^{56, 237}.

En tiras de musculo liso de yeyuno la eritromicina aumenta las contracciones de la capa longitudinal pero inhibe la contracción de la capa circular del antro pilórico⁵³, la inhibición de esta capa mejora el vaciamiento gástrico y mejora el tránsito en esta sección^{53, 65, 361}. Se cree que tiene mayor potencia en el yeyuno pues *in vitro* tiene acción tanto en la capa muscular longitudinal como en la circular¹⁸⁷.

También en caballos sanos la administración de este medicamento a una dosis de 1mg/kg IV mejora el vaciamiento cecal e induce CMMC²³¹. A dosis de 0.1mg/kg administrado en una hora no tiene efecto sobre el ciego pero cuando es administrado a una dosis de 1mg/kg se maximiza la actividad cecal, El inicio de la actividad es más rápido cuando se administra en bolo a 0.1mg/kg¹⁸⁷, para iniciar actividad sobre la válvula ileocecal se necesitan cantidad pequeñas como 500µg³⁵⁷.

En otro experimento en individuos sanos *in vivo* se documentó un aumento en la actividad mioeléctrica en el ciego y en el colon ventral, con disminución en los tiempos de vaciado principalmente en el ciego de forma dependiente a la dosis iniciando desde 0.1mg/kg hasta 1mg/kg IV^{53, 60, 187, 234,357}. Otros estudios también documentaron que a una dosis de 0.5mg/kg IV aumentaron la actividad mioeléctrica del íleon y de la flexura pélvica⁵⁶. La administración lenta (en un lapso de 20 minutos) IV a una dosis de 3.3mg/kg en caballos sanos induce CMMC en la flexura pélvica^{67,365}.

La administración intravenosa de este fármaco es un factor importante a considerar, pues se han observado varios resultados en función de ello. La infusión lenta, en un lapso de 60 minutos, eventualmente suprime temporalmente la actividad mioeléctrica a pesar del incremento muy marcado inicial⁶⁷, pues en humanos existe un fenómeno de regulación

negativa a la estimulación masiva de receptores de motilina y se ha reportado que cuando el medicamento es administrado en bolo este fenómeno no es observado (0.1mg/kg administrado en 30 segundos)⁶⁷, estos eventos no han sido reportados en équidos.

Por lo que es mejor usar la dosis de 0.5-1mg/kg diluida en 60ml de solución de NaCl al 0.9% administrada IV de TID o QID en bolo y no en infusión según algunos autores⁶⁷.

En equinos y se ha caracterizado el hecho que las dosis bajas o subterapéuticas (antibiótico) administradas en bolo son las más adecuadas para obtener un efecto procinético^{59, 257}.

También se ha demostrado que el efecto procinético de este medicamento es diferente en caballos sanos en comparación a cuando es usado casos de pacientes afectados con íleo⁶⁷.

En una encuesta a cirujanos colegiados la eritromicina fue la segunda opción más usada para el tratamiento de impactaciones de ciego^{53, 60, 187,230}.

En caballos afectados con íleo post quirúrgico, se usó una dosis de 0.5mg/kg iv en bolo y provocó un incremento en la actividad mioeléctrica a nivel del íleon y le flexura pélvica observable en las primeras 24 h y durante los 8 días subsecuentes, pero en el ciego los efectos fueron mínimos durante el período próximo de 24 h, aumentó la respuesta en el ciego al medicamento después de 8 días. Lo cual no resulta atractivo si este medicamento es postulado como una opción de procinético de acorde con el criterio de algunos autores^{67, 187,366}.

En constantes reportes se menciona que en casos clínicos la eritromicina tiene un efecto mayor en el íleo que presenta el intestino delgado y en diseños experimentales de íleo post quirúrgico o caballos normales se reporta una actividad mayor en el colon^{67, 231,366}. A pesar que hay autores que han observado que la distensión e isquemia de una víscera con la

consecuente descompresión que deja como resultado inflamación disminuye la respuesta a este medicamento por una disminución en la tasa de síntesis de receptores M, principalmente en intestino delgado y aún no se ha comprobado con certeza que suceda el mismo evento en el colon^{53, 231, 367,368}, quizá como resultado a una disminución de receptores M sensibles o disponibles, ya previamente documentado en el yeyuno³⁶⁸ esto puede fundamentar las diferentes respuestas que se encuentran entre caballos sanos y caballos enfermos¹⁸⁷.

Este tipo de variabilidad en la respuesta clínica tanto en los ensayos clínicos como en los reportes de caso es relativamente preocupante puesto que otros estudios también demuestran gran diferencia en la respuesta que genera la eritromicina en caballos que fueron sometidos a cirugía y caballos sanos^{59, 366}, los resultados arrojan que la respuesta es mayor en caballos sanos que en caballos enfermos⁵⁹. Aún no se ha estimado el valor real que tiene este medicamento como procinético en la clínica y medicina en équidos por lo que se requiere más investigación en este aspecto²³⁴.

La eritromicina tiene una absorción buena el tubo digestivo, es inactivada por el ácido gástrico y tiene una unión a proteínas de 70-80%, atraviesa la barrera placentaria pero no llega a líquido cefaloraquídeo^{259, 269}; Se metaboliza en hígado mediante el complejo enzimático P-450, se elimina por la bilis (puede presentar un ciclo enterohepático) y orina⁶⁰. Aproximadamente el 12-15% del fármaco se elimina de forma activa cuando es administrado IV y cuando es administrado de forma oral solo del 2-5% se elimina activo en la orina^{259,269}. Se sabe que en humanos la administración conjunta de cisaprida está contraindicada pues la eritromicina evita el metabolismo de la cisaprida²³⁶, pero un estudio que se realizó en perros manifestó que la eritromicina no interfiere con la farmacodinamia

de la cisaprida, también se ha observado que cuando se administra conjuntamente con omeprazol aumentan las concentraciones plasmáticas de ambos²³⁶. También tiene la capacidad de inhibir la actividad de la P-450 e interferir con el metabolismo de otros medicamentos²³⁶.

Dentro de los efectos adversos, se puede mencionar que cuando es administrado este medicamento en infusión en algunos pacientes puede provocar cierto grado de dolor abdominal y llega a reblandecer las heces a los 5-10 minutos después de haber iniciado la infusión del medicamento o incluso diarrea, aunque en su uso a dosis subterapéuticas no está relacionado la aparición de diarrea ^{56, 60, 231,236, 259,261, 366}.

También se habla del riesgo potencial de inducir colitis fatal independiente de la dosis, relacionada a sensibilidad intrínseca del paciente con el medicamento, que se ha observado más frecuentemente con la administración oral y algunos clínicos por esta razón son un poco reacios a usar este medicamento ^{56, 60, 65, 67, 187,236, 369,370}. No es común que se presente este efecto adverso con la administración oral, pero si se llega a presentar, es común que tenga una presentación aguda y muy severa con una resolución mediante eutanasia del paciente^{53, 60}. *Clostridium difficile* o sus toxinas son comúnmente aislados de pacientes que mueren producto de estas colitis^{53, 59, 60,236, 369,370}. Hay autores que sostienen que este medicamento resulta fatal en especies que sean altamente fermentadoras en el colon como los équidos, cobayos, conejos, etc. Porque el medicamento tiende a destruir todas la flora bacteriana residente benigna en el colon ^{59,259, 261}.

Incluso se ha reportado casos de hipertermia en potros o enteritis fatal debido a un desbalance en la flora entérica^{236, 262,340, 369,371} también hay reportes de tromboflebitis asociadas a la administración de este medicamento ²³⁶.

Aunque los efectos detrimentales reales que pueda tener este tipo de terapia en los équidos aún no se han estimado con precisión⁶⁷; en humanos se sabe que el uso continuo de agonistas de receptores M genera taquifilaxia o regulación negativa que en muchos ensayos clínicos por lo que se cree que es una razón muy importante del fallo de muchos diseños experimentales con macrólidos que podrían ayudar al desarrollo de compuestos útiles y también es una de las razones más importantes por las cuales el fármaco pierde efectividad^{53,236, 372}. Algunos autores refieren que el uso conjunto de este medicamento con metoclopramida puede disminuir el grado de taquifilaxia^{65, 236}. Ese mismo hecho se debe de tener en mente con la posibilidad de que exista cierto grado de resistencia al medicamento una vez que se instaura una terapia con repetidas dosis con la consecuente pérdida de efectividad progresiva ^{59, 65, 187,231}.

A continuación se presentara una descripción muy breve de algunos compuestos que también tienen actividad como procinético pero que no se usan con esa finalidad en medicina veterinaria pues aún no hay investigación acerca de ello, es de suponerse que tampoco se ha logrado investigación alguna en équidos pero sí en otras especies y lo poco que hay es principalmente en humanos. La forma de acción para generar peristalsis entre toda esta familia es prácticamente la misma pues estimulan los receptores M.

La claritromicina y la azitromicina tienen una aplicación primaria como antibiótico principalmente en potros^{231, 357, 373}. Pero hay evidencia de que estos compuestos mejoran el

tránsito gastrointestinal ⁵⁶. Por ejemplo, la azitromicina mejora el vaciamiento gástrico y disminuye la gastroparesis en pacientes diabéticos humanos. Casi toda su actividad se centra en el antro del estómago aumentando las contracciones de esta zona ³⁷⁴⁻³⁸², también esta reportado que aumenta el peristaltismo en el duodeno proximal. Este medicamento tiene la ventaja que no inhibe la P-450 como la eritromicina³⁷⁴. *In vitro* la azitromicina produce contracciones de intestino delgado en conejos ³⁸³.

La claritromicina también mejora el vaciamiento gástrico y mejora la actividad mioeléctrica del antro y duodeno proximal^{377, 379,384} y en algunos casos indujo CMM en el duodeno proximal³⁸⁴⁻³⁸⁵; Hay reportes que incluso menciona que mejora la actividad peristáltica del esófago³⁷⁷. Al parecer la actividad peristáltica que llega a inducir está muy relacionada directamente con la dosis que se usa³⁸⁴. *In vitro* también es capaz de generar contracciones en intestino delgado en conejos³⁸³.

Otro compuesto con resultados prometedores es el Mitemcinal (GM-611), este es un derivado de la eritromicina que carece de capacidad antibiótica pero tienen poderosos efectos como procinético y es agonista de receptores de motilina, por lo que se espera que induzca CMM y consecuentes contracciones ^{380, 386- 399}; Los compuestos que son derivado de eritromicina que carecen de actividad antibacteriana se les nombra motílicos^{358, 386}. Esto ya ha sido estudiado en perros, cerdos, cobayos, monos *Rhesus* y humanos ^{386, 387,390-392}

Acelera el vaciamiento antroduodenal^{380, 386, 387, 389, 393-395} y aumenta la frecuencia y amplitud de CMM, en conejos aumenta *In vitro* aumenta la frecuencia y amplitud de las contracciones en intestino delgado³⁸⁷. En perros también se ha probado *In vivo* en *vitro* aumentando la motilidad gastroduodenal en ambos casos^{386, 396}. E incluso se ha probado

también en monos *Rhesus* en la contractibilidad del intestino delgado (duodeno) y acelerando el vaciamiento gástrico^{392, 397} *In vivo e In vitro*³⁹⁸. El efecto e intensidad del efecto es dependiente de la dosis³⁹⁶. Aunque hay reportes que a nivel *In vitro* se puede presentar cierto grado de taquifilaxia³⁸⁸. Hay un reporte en conejos y perros que los datos arrojan que quizá tenga algún tipo de efecto sobre el colon pues el mitemcinal mejora la defecación sin inducir diarrea y en ese estudio los autores consideran que puede ser una opción terapéutica para la constipación³⁹¹. Se ha reportado que quizá tenga algún tipo de actividad potencial carcinogénica en humanos y en roedores³⁹⁹.

Aún falta tiempo para poder extrapolar estos datos a equinos e iniciar investigación sobre la especie de interés, pero este conjunto de medicamentos tienen el potencial de poder ser usados en equinos y convertirse en una opción más a la gama terapéutica disponible.

Prospección a futuro

Muchos de los medicamentos que usamos actualmente por lo regular emanan del desarrollo y mercadeo de los destinados a uso humano. Como lo es en algunos casos, la supervivencia de muchos medicamentos depende de los resultados obtenidos en medicina humana y en un menor porcentaje dependen de los resultados que se obtienen en medicina veterinaria. Algunos medicamento que han sido utilizados tanto en humanos como en equinos, lamentablemente han sido retirados del mercado por los efectos adversos observados en humanos, aunque no hayan sido comprobados en los caballos⁵³ y al no tener fuerte demanda en el ámbito veterinario, el medicamento está destinado a desaparecer. Hay muchos otros que deberían de ser estudiados con la finalidad de conocer si es posible traerlos a la práctica veterinaria y usarlos en equinos.

Algunos de ellos se encuentran en fase de experimentación y actualmente no se ha hecho investigación con ellos en esta especie. Ejemplos de ello son: alvimopam (antagonista selectivo periférico opioide), ipamorelina, lubiproston, nepadutant, atilmotilina (análogo de motilina) y linaclotida, entre otros ^{56,400}.

Otros que ya se usan como procinético en medicina humana pero hay poco de investigación para uso veterinario, ejemplos de ello como: cleboprida, prucaloprida, renzaprida, naronaprida, velusetrag³⁸⁹. Por lo que se requiere más investigación para llenar con nuevas opciones el abordaje terapéutico de un caso de íleo y dejar en desuso los que no ofrezcan una buena relación beneficio- efecto adverso, facilidad en la administración, costo no muy elevado, etc. Quizá solo así los grandes laboratorios vean una oportunidad de mercado en el desarrollo de estos medicamentos y un nicho económico que aún no ha sido ocupado.

Un beneficio extra al evidente de un procinético que ya ha estado documentado, es el que al promover la peristalsis evita que segmentos inmóviles generen adherencias intrabdominales^{401, 402}, también el uso de procinéticos en el transcurso de la enfermedad de un paciente cada vez va haciendo más disponible la vía oral como forma de administrar fluidos u medicamentos. En medicina humana se han encontrado beneficios colaterales en el uso de procinéticos como por ejemplo, en neonatos mejora la tolerancia al alimento⁴⁰³, disminuye la tos crónica y el hipo crónico debido al reflujo esofágico, previene el porcentaje de pacientes afectados de neumonía por aspiración durante la anestesia, pacientes afectados de neumonía por aspiración cuando se les coloca una sonda de alimentación, previene la peritonitis bacteriana espontánea en neonatos, mejora el vaciamiento de ductos biliares (auxiliar en colelitiasis), mejorar la motilidad intestinal y el vaciamiento gástrico ayuda a normalizar la glicemia en pacientes diabéticos ⁴⁰⁴⁻⁴⁰⁵, la

metoclopramida mejora la absorción de algunos analgésico y resulta muy beneficioso en casos de migraña crónica también los antagonistas de D₂ son efectivos contra la migraña⁴⁰⁶, mejoran la respuesta al tratamiento de L-dopa en pacientes afectados con Parkinson⁴⁰³, los pacientes con síndrome de Tourette mejoran en la respuesta al tratamiento, mejora los patrones de sueño irregulares debido a reflujo esofágico en neonatos, mejora algunos trastornos laríngeos (ronquido). En medicina veterinaria no se ha reportado con formalidad ningún efecto secundario beneficioso, pero definitivamente deben de existir puesto que cuando se evalúa el desempeño de un procinético solo se interpretan los resultados que están correlacionados con la motilidad intestinal.

Principio Activo	Ejemplo de Nombre Comercial disponible	Dosis /Intervalo de dosificación	Vía de administración	Indicación general de uso como procinético	Efectos adversos/ Secundarios	Presentación comercial	Consideraciones Especiales
Lidocaína	Xilocaína® Pisacaína®	Bolo de 1.3mg/kg seguido de Infusión continua de 0.05mg/kg/h en 24 h	IV	-Promover la peristalsis en estómago e intestino delgado principalmente	Excitación, convulsión, tremor muscular, desorientación, ataxia, colapso, bradicardia, etc.	Solución al 10%	-Tener precaución en pacientes sensibles por tener una función hepática o renal alterada, hipoproteinemia, depresión respiratoria -Tener precaución cuando se aplica previo o durante una cirugía -Evaluar paciente continuamente
Betanecol		0.025mg/kg ¹ -0.35mg/kg ² q4-6	IV,SC,IM ¹ , PO ²	-Promueve la motilidad principalmente de colon mayor incluyendo ciego y promueve de forma débil la motilidad en estómago e intestino delgado	-Puede generar dolor abdominal de leve a moderado después de su aplicación -Salivación -Agitación, sudoración, lagrimeo , broncoespasmo	-Solución	-En algunos pacientes sensibles a la formulación aumenta la secreción ácida del estómago, arritmias, lagrimeo y las secreciones corporales en general

Neostigmina	Prostigmine® Styglin®	0.022mg/kg- 0.044mg/kg q8- 12	- IV ,SC, IM	-Promueve la peristalsis del colon y vaciado del ciego principalmente. -Tiene pobre actividad en intestino delgado	-Dolor abdominal, diarrea, miosis, bradicardia, constricción bronquial, hipotensión, sudoración, salivación, dificultad respiratoria y tremores musculares	-Solución	-Cuando es administrado debe de vigilarse al paciente de cerca -Debe de usarse con precaución en casos de SAA con resolución no quirúrgica. -Evitar usarlo en afecciones que induzcan isquemia
Metoclopramida	Carnotprim® Dirpasid® Plasil® Primier® Primperan® Reglan® Maxolon®	0.125- 0.25mg/kg/h en infusión continua por 24h 0.05-0.1mg/kg ¹ 0.01-0.02mg/kg q12 ²	IV,SC,IM ¹ ,PO ²	-Promueve la motilidad desde al antro estomacal e intestino delgado principalmente -Buenos resultados en pacientes con enteritis	-Ansiedad, excitación, fasciculaciones musculares, colapso, sudoración, agresión, ligero dolor abdominal y cambios de comportamiento	-Solución -Comprimidos	-Se puede usar de forma profiláctica previo a una cirugía de SAA -Se debe de vigilar al paciente de cerca pues los efectos adversos se pueden presentar a dosis terapéuticas. -No usar en caballos con historial de epilepsia -No administrar conjuntamente con butirofenonas o fenotiazinas -El uso conjunto con lidocaína puede mejorar los resultados

Cisaprida	Kinetase® Tadasil® Unamol® Propulsid®	1mg/kg q8-q12 ¹ , 0.1-0.2mg/kg ² q8-q12	PO ¹ , IV, IM ²	-Promueve la motilidad principalmente en colon y ciego. También tiene actividad sobre el estómago e intestino delgado	-Arritmias y prolonga la onda Q-T, taquicardia, disnea, diarrea y dolor abdominal leve	-Solución y comprimidos	-Puede ayudar en gran medida contra la endotoxemia cuando se administra previo a una cirugía por SAA
Mosaprida	Dosier®	1.5-2mg/kg q12-24	PO	-Promueve el vaciamiento del estómago y la motilidad de intestino delgado. -Tiene actividad sobre el colon de forma decreciente de proximal a distal	-Diarrea y dolor abdominal leve	-Comprimidos	-A nivel experimental disminuye la sensación de dolor visceral cuando es administrado intraperitoneal
Tegaserod	Zelnorm®	-0.27mg/kg q12 ¹ -0.02mg/kg en 1 Lt de Glucosa al 5% para 24h ² -0.2mg/kg q12 ²	PO ¹ , IV ²	-Promueve la peristalsis del tracto digestivo tanto anterior como posterior de forma moderada	-Puede causar arritmias, alarga la onda Q-T - Riesgo de Colitis Isquémica	-Solución o en comprimidos	-Se debe de vigilar al paciente con detenimiento para detectar algún cambio nocivo causado por la administración del medicamento

				-Reduce la algesia visceral de forma leve a moderada			
Domperidona	Motilium® Seronex® Equidone®	-0.2mg/kg ¹ q6 -1mg/kg ² q6	IM ¹ , PO ²	- Mejora la coordinación gatro-duodenal, promueve la motilidad en intestino delgado y pobre actividad en colon	-Ligero dolor abdominal y diarrea - Puede provocar arritmias y prolongar la onda Q-T	-Solución y comprimidos	-Se debe de usar con precaución en pacientes sensibles a la fórmula o sospechosos de sufrir del Síndrome de Cushing
Eritromicina	Pantomicina® Quilamicina®	-0.5-1mg/kg q6 o 8 o 12 en bolo o diluida en 1 L de solución Hartmann	- IV	-Promueve el vaciamiento gástrico y la motilidad del intestino delgado -Promueve de forma ligera la motilidad cecal -Promueve la motilidad en colon dorsal derecho y flexura pélvica	-Dolor abdominal, diarrea y colitis	-Solución y comprimidos	-Evitar administrar en conjunto con cisaprida -Hay que vigilar de cerca a los pacientes que puedan resultar sensibles al antibiótico u -Observar signos de taquifilaxia

ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN

En los pacientes que sufren de hipomotilidad intestinal, íleo o SAA, antes de usar cualquier procinético, se debe intentar restaurar los desbalances electrolíticos, los problemas hemodinámicos, mejorar la perfusión tisular, contrarrestar la deshidratación, evitar un estado de hipoproteinemia y disminuir el grado de inflamación visceral, entre otros, para así incrementar la probabilidad de éxito del procinético. Se debe de estabilizar clínicamente al paciente pues son muchos los aspectos que se deben ser abordados y cuidados, tomando en cuenta la complejidad de la motilidad intestinal y siempre será un error pensar que la aplicación sola del procinético restaurará la motilidad intestinal. También debe enfatizarse que si el procinético no es aplicado a tiempo, éste puede ayudar, pero es posible que aun así la resolución del problema amerite complementariamente el sometimiento del paciente a cirugía.

Como hemos visto a lo largo de revisión no hay un medicamento ideal que cumpla su función como procinético sin presentar algún tipo de desventaja por lo que se debe de tener cuidado al elegir. El procinético ideal debería tener las siguientes características:

- Administrable por vía IV
- Susceptible de ser administrado en diferentes intervalos, de acuerdo a las situaciones particulares
- Con nulos o escasos efectos adversos
- Estable al medio ambiente
- Que no induzca contracciones espásticas
- Alta especificidad para solo estimular solo los receptores correspondientes

- Poca o nula interacción con otros medicamentos
- Accesible
- Barato
- Y si fuera posible, que cuente con un antídoto o revertidor directo en caso de intoxicación.

Ninguno de los procinéticos disponibles en el mercado cumplen cabalmente de esta características y por ello debe estudiarse profundamente cada caso para así elegir el o los productos que más convengan, según las circunstancias particulares. Como ya se mencionó, algunos se han utilizado en medicina humana, y otros han sido desarrollados en medicina veterinaria, pero es necesaria la investigación aplicada suficiente para manejarlos terapéuticamente con mayor certeza. Particularmente, en grandes especies se han utilizado: lidocaína, metoclopramida, cisaprida y eritromicina.

Para seleccionar al procinético más apropiado es necesario intentar determinar qué parte del tracto digestivo está afectada con hipomotilidad o íleo. Según la bibliografía consultada, parece ser que para promover la motilidad del intestino delgado las mejores opciones son lidocaína, metoclopramida y eritromicina. Sin embargo, para promover motilidad intestinal en colon mayor y recto las mejores opciones son neostigmina, cisaprida y la eritromicina. Ya ha sido documentado que algunos de estos pueden trabajar juntos complementándose o mejorando el desempeño mutuo como es el caso de lidocaína y metoclopramida, lidocaína y cisaprida, lidocaína y neostigmina o neostigmina y cisaprida. Los que no pueden administrarse conjuntamente porque uno interfiere en el metabolismo del otro son la eritromicina y cisaprida exponiendo al paciente a los efectos indeseables de ambos medicamentos.

Algunos de ellos incluso pueden administrarse antes de la cirugía de SAA y también durante la misma para evitar la hipomotilidad o para disminuir su intensidad, como es el caso de la metoclopramida^{53, 275}, cisaprida^{56,65, 231, 232, 234, 289} y lidocaína^{566, 233, 235, 249}. El uso apropiado de procinéticos en casos concretos de hipomotilidad e íleo ha resultado en una pronta recuperación del paciente que se traduce en una corta estancia en el hospital.

Según el criterio de muchos clínicos el uso de procinéticos aún no está plenamente justificado para el tratamiento de SAA de resolución no quirúrgica, pero quizá en gran medida esto se deba desconocimiento de sus propiedades y de sus funciones o por el miedo a producir la ruptura de una víscera o de inducir una intususcepción; también hay un gran debate en la comunidad veterinaria acerca de cuál de ellos es el más adecuado en cada caso en específico. Basado en la información publicada^{56, 65,67}, es recomendable que todo caballo con SAA que sea sometido a cirugía deba recibir un procinético, tanto antes como después del procedimiento quirúrgico, ya que de forma indirecta o directa este estimula la motilidad gastrointestinal, pero esta aseveración aún debe documentarse más experimentalmente y clínicamente para fundamentar su recomendación. En las últimas décadas se han descubierto datos que ponen en evidencia que algunos de estos medicamentos incluso tienen cierto valor como analgésico visceral^{60, 260, 333,334}, característica que puede explotarse con creces en la gastroenterología aplicada a équidos.

A pesar de una gran cantidad de publicaciones disponibles, es necesaria la investigación formal para obtener información fehaciente porque hasta el momento mucho de lo que se sabe a nivel fisiológico y farmacológico del tema es producto de extrapolaciones a partir de otras especies con los riesgos concomitantes. El campo de innovación y desarrollo de nuevos medicamentos procinéticos destinados a équidos o el estudio de medicamentos

aplicados para mejorar la motilidad intestinal en medicina veterinaria debería ser más profundo y basto. En la actualidad no se conocen con precisión todos los mecanismos que gobiernan y promueven la motilidad intestinal, cada uno de ellos puede representar una oportunidad para desarrollar un medicamento que lo modifique. De forma colateral deben depurarse los medicamentos que se usan en la actualidad y evitar el uso de aquellos que no han presentado evidencia suficiente para sustentar y justificar su uso o existencia; según la bibliografía consultada, algunos solo tienen un valor histórico y su eficacia está basada en impresiones clínicas o experiencias sin ningún sustento científico. Otro aspecto relevante es que muchos de estos productos han intentado ser probados en caballos sanos y cuando son utilizados en casos reales los resultados tienden a variar; asimismo, algunos han sido probados utilizando un tamaño de muestra inapropiado, por lo que el resultado de muchas publicaciones debe ser interpretado correctamente. Los reportes de eficacia clínica son poco consistentes y muy variados, por lo que es necesario homogenizar y estandarizar el método por el cual se podría llegar a evaluar este aspecto para obtener datos más confiables.

Los veterinarios que dedican su práctica a equinos están obligados a conocer los beneficios y desventajas, no de todos estos medicamentos existentes, pero sí al menos de los que pretendan usar con regularidad. Esto facilita el tomar decisiones de forma consciente e informada, brindando el máximo beneficio para los pacientes, puesto que definitivamente son medicamentos que buscan la mejoría de la función gastrointestinal del paciente.

REFERENCIAS

1. MCGREEVY P. Equine Behavior. USA: Saunders, 2004.
2. GOODWIN D. The importance of ethology in understanding the behavior of the horse. Equine Veterinary Journal 1999; 31 (Suppl 1): 15-19.
3. ZEDER MA, BRADLEY DG, EMSHWILER E & SMITH BD. Documenting Domestication: New Genetic and Archeological Paradigms. USA: University of California Press, 2006.
4. KAVAR T, DOVC P. Domestication of the horse: Genetic relationships between domestic and wild horses. Livest Sci 2008; 116, 1-3:1-14.
5. Levine MA. Botai and the origins of Horse Domestication. J ANTHROPOLOGICAL ARCHAEOL 1999; 18,1:29-78.
6. Levine MA. Social Evolution and horse domestication. In: SCARRE C, HEALY F, editors. Trade and Exchange in Prehistoric Europe. UK: Oxbow Books, 1993: 135-141.
7. Levine MA. Domestication of the horse. In: FAGAN BM, BECK G, MICHAELS C, SCARRE C & SILBERMAN NA, editors. The Oxford Companion to Archaeology. New York: Oxford University Press, 1996: 315-317.
8. LEVINE MA, BAILEY G, WHITWELL KE & JEFFCOTT LB. Palaeopathology and horse domestication: the case of some Iron Age horses from the Altai Mountains, Siberia. In: Symposia of the Association for Environmental Archaeology. Human Ecodynamics: Oxbow Books, 2000: 123-133.
9. LAU AN, PENG L, GOTO H, CHEMNICK L, RYDER OA & MAKOVA KD. Horse domestication and Conservation Genetics of Przewalski's Horse Inferred

- from Se Chromosomal and Autosomal Sequences. *Mol Biol Evol* 2008; 26,1: 199-208.
10. OUTRAM AK, STEAR NA, BENDREY R, OLSEN S, KASPAROV A, ZAIBERT V, *et al.* The Earliest Horse Harnessing and Milking. *Science* 2009; 323: 1332-1335.
 11. BRUFORD MW, BRADLEY DG, LUIKAT G. DNA markers reveal the complexity of livestock domestication. *Nat Rev Genet* 2003; 4,11: 900-10.
 12. LEVINE MA. *The Domestic Horse: the origins, Development, and Management of its Behavior.* USA: Cambridge University Press, 2005.
 13. DOSSENBACH M and DOSSENBACH HD. *The Noble Horse.* New York: Crescent books, 1994.
 14. SGRAZZUTTI S. *El caballo.* UK: Parragon Books Ltd, 2007.
 15. HARBURY M. *The Last of the Wild Horses.* New York: Firefly Books, 2005.
 16. MILLS D and NANKERVIS K. *Equine Behavior: Principles & Practice.* UK: Blackwell Publishing Ltd, 1999.
 17. Levine MA. Investigating the origins of the horse domestication. *Equine Vet J* 1999; 31: 6-14.
 18. KELEKNA P. *The Horse in Human History.* USA: Cambridge University Press, 2009.
 19. BRIGGS K. *Understanding Equine Nutrition.* USA: Blood- Horse Publications, 2007.
 20. SOURIS AC, KACZENSKY P, JULLIARD R, WALZER C. Time Budget, behavioral synchrony and body score development of newly released Przewalski's

- horse group *Equus ferus przewalskii*, in the Great Gobi B Strictly Protected Area in SW Mongolia. *Appl Anim Behav Sci* 2007; 107: 307-321.
21. RALSTON SL. Feeding Behavior. *Vet Clin North Am Equine Pract* 1986; 2(3): 609-621.
 22. MAYES E and DUNCAN P. Temporal patterns of feeding behavior in free-ranging horses. *Behavior* 1986; 96: 105-129.
 23. MEYER H, COENEN M, GURER C. Investigations of saliva production and chewing in horses fed various feed. In : *Proceedings of the 9th Equine Nutrition and Physiology Symposium, East Lansing, Michigan, 1985: 38-41.*
 24. HOUP T KA. Ingestive Behavior. *Vet Clin of North Am Equine Pract* 1990; 6(2): 319-337.
 25. VIDELA R & ANDREWS FM. New perspectives in equine gastric ulcer syndrome. *Vet Clin of North Am Equine Pract* 2009; 25(2): 283-301.
 26. RALSTON SL. Evidence- based equine nutrition. *Vet Clin of North Am Equine Pract* 2007; 23 (2): 365-384.
 27. BUCHANAN BR & ANDREWS FM. Treatment and prevention of equine gastric ulcer syndrome. *Vet Clin of North Am Equine Pract* 2003; 19(3): 575-597.
 28. COHEN ND. Epidemiology of colic. *Vet Clin of North Am Equine Pract* 1997; 13(2): 191-201.
 29. HILLYER MH, TAYLOR FGR, FRENCH NP. A cross sectional study of colic in horses on Thoroughbred training premises in the British Isles in 199. *Equine Vet J* 2001; 33 (4): 380-385.
 30. CLARKE LL, ROBERTS MC & ARGENZIO RA. Feeding and digestive Problems in the Horse. *Vet Clin of North Am Equine Pract* 1990; 6(2): 433-450.

31. FRAPE, D. Equine Nutrition and Feeding.3th ed.UK: Blackwell Publishing Ltd, 2004.
32. HUDSON MJ, COHEN ND, GIBBS PG, THOMPSON JA. Feeding practices associated with colic in horses. J Am Vet Med Assoc 2001; 219(10):1419-1425.
33. COHEN ND, MATEJKA PL , HONNAS CM. Case control study of association between various management factors and development of colic in horses. J Am Vet Med Assoc 1995; 206: 667-673.
34. COHEN ND, GIBBS PG, WOODS AM. Dietary and other management factors associated with colic in horses. . J Am Vet Med Assoc 1999; 215:53-60.
35. TINKER MK, WHITE NA, LESSARD P, THATCHER CD, PELZER KD, DAVIS B, *et al.* Prospective study of equine colic incidence and mortality. Equine Vet J 1997; 29: 448-453.
36. WHITE NA, EDWARDS B. Handbook of equine colic. Oxford: Reed Educational and Professional Pub Ltd,1999.
37. TRAUB-DRAGATZ JL, KOPRAL CA , SEITZINGER AH, GARBER LP, FORDE K, WHITE NA. Estimate of national incidence of and operation-level risk facors for colic among horses in the United States, spring 1998 to spring 1999. J Am Vet Med Assoc 2001; 219: 67-71.
38. ARCHER DC, PRUDMAN CJ. Review Epidemiological clues to preventing colic. Vet J 2006; 172: 29-39.
39. DUCHRAME NG, PASCOE PJ, LUMSDEN JH. A computer derived protocol to aid in selecting medical versus surgical treatment in horses with abdominal pain. Equine Vet J 1989;21: 447-450.

40. FURR MO, LESSARD P, WHITE NA. Development of a colic severity score for predicting the outcome of equine colic. *Vet Surg* 1995; 24:97-101.
41. PASCOE PJ, DUCHRAME NG, DUCHRAME GR, LUMSDEN JH. A computer derived protocol using recursive partitioning to aid in estimating prognosis of horses with abdominal pain in referral hospitals. *Can J Vet Res* 1990; 54(3): 373-378.
42. POUTUNEN-REINERT A. Study of Variables commonly used in examination of equine colic cases to assess prognostic value. *Equine Vet J* 1986; 18: 275-277.
43. ORSINI JA, ELSER AH, GALLIGAN DT. Prognostic index for acute abdominal crisis (colic) in horses. *Am J Vet Res* 1988;49:1969-1971.
44. REEVES MJ, CURTIS CR, SALMAN MD. Development and validation of multivariable models to predict the need for surgery and prognosis in equine colic patients. *Acta Vet Scand Suppl* 1988; 84: 329-332.
45. REEVES MJ, CURTIS CR, SALMAN MD. Multivariable prediction model for the need for surgery in horses with colic. *Am J Vet Res* 1991;52: 1903-1907.
46. REEVES MJ, SALMAN MD, SMITH G. Risk factors for equine acute abdominal disease (colic): Results from a multi-center case- control study. *Prev Vet Med* 1996; 26: 285-301.
47. TINKER MK, WHITE NA, LESSARD P, THATCHER CD, PELZER KD, DAVIS B, *et al.* Prospective study of equine colic risk factors. *Equine Vet J* 1997; 29: 454-458.
48. COHEN ND & PELOSO JG. Risk factors for history of previous colic and for chronic, intermittent colic in population of horses. *J Am Vet Med Assoc* 1996; 208: 697-703.

49. REEVES MJ, GAY JM, HILBERT BJ, MORRIS RS. Association of age, sex and breed factors in acute equine colic: A retrospective study of 320 cases admitted to a veterinary teaching hospital in the USA. *Prev Vet Med* 1989; 7 (2): 149-160.
50. SCANTLEBURY CE, ARCHER DC, PRUODMAN CJ, PINCHBECK GL. Recurrent colic in the horse: Incidence and risk factors for recurrence in the general practice population. *Equine Vet J* 2011;43 (Suppl.39): 81-88.
51. ARCHER DC, PINCHBECK GL, PROUDMAN CJ, CLOUGH HE. Is equine colic seasonal? Novel application of a model based approach. *BMC Vet Res* 2006; 24:27-38.
52. PROUDMAN CJ. A two year, prospective survey of equine colic in general practice. *Equine Vet J* 1992; 24:90-93.
53. ROBINSON EN, SPRAYBERRY KA. *Current Therapy in Equine Medicine*. 6ed. USA: Saunders, 2008.
54. SOUTHWOOD LL. *Practical Guide to Equine Colic*. 2nd ed. USA: Wiley-Blackwell, 2012.
55. NAVARRE CB, ROUSSEL AJ. Gastrointestinal motility and disease in large animals. *J Vet Intern Med* 1996 10(2): 51-59.
56. WONG DM, DAVIS JL, WHITE NA. Motility of the equine gastrointestinal tract: Physiology and pharmacotherapy. *Equine Vet Educ* 2011; 23 (2):88-100.
57. JUDSON NPH, MERRIT AM. Equine Gastrointestinal motility research : Where we are and where we need to go. *Equine Vet J* 2008; 40: 422-428.
58. HUNT JM, EDWARDS GB, CLARKE KW. Incidence, diagnosis and treatment of postoperative complications in colic cases. *Equine Vet J* 1986; 18(4): 264-270.

59. RIVIERE JE, PAPICH MG. Veterinary Pharmacology and Therapeutics. 9th Edition. USA: Wiley-Blackwell, 2009.
60. BERTONE J, HORSPOOL LJI. Equine Clinical Pharmacology. USA: Saunders. 2004.
61. RUCKEBUSCH YVES, PHANEUF LP AND DUNLOP R. Physiology of Small and Large Animals. EUA; B.C. Decker-Hamilton, 1991.
62. MCDONALD O, GREENHALGH JFG, EDWARDS RA AND MORGAN CA. Animal nutrition. 5th Edition. EUA: Longman, 1995.
63. CHURCH D.C., POND W. G., POND K.R. Fundamentos de nutrición y alimentación de los animales. México: Limusa, 2002.
64. SHIMADA A.M. Nutrición animal. México: Trillas, 2003.
65. WHITE NA. Equine Acute Abdomen. 2th Edition. EUA: Teton New Media, 2009.
66. CUNNINGHAM JG AND KLEIN BG. Fisiología Veterinaria. 4^{ta} Edición. Barcelona : Elsevier Saunders, 2009.
67. DELESALLE C, LEFEBVRE RA, SHUURKES JAJ, LEFERE L, VANSHANDEVIJL, DEPEREZ P. Gastro-intestinal motility in horse: a practical overview of the therapeutic use of prokinetic agents. Flem Vet J 2006;75: 122-139.
68. HUDSON NPH AND MERRIT AM. Equine motility research: Where we are and where we need to go. Equine Vet J 2008; 40: 422-428.
69. GOYAL RK, HIRANO I. The enteric nervous system. New Engl J Med 1996; 334: 1106-1115.
70. ROMIJIN JA, CORSSMIT EP, HAVEKES LM, PIJL HANNO. Gut-Brain Axis. Curr Opin Clin Nutr 2008;11: 518-521.

71. FICHNAJ, STORR MA. Brain- Gut Interactions in IBS. *Front Pharmacol* 2012;3: 127.
72. AZZIZ QASIM, THOMPSON DG. Brain-gut axis in health and disease. *Gastroenterology* 1998; 114:559-578.
73. O MAHONY SM, HYLAND NP, DINAN TG, CRYAN JF. Maternal separation as a model of brain-gut axis dysfunction. *Psychopharmacology* 2011;214:71-88.
74. TACHE Y, BERNSTEIN CN. Evidence for the role of the brain-gut axis in inflammatory bowel disease: depression as cause and effect? . *Gastroenterology* 2009;136: 2058-2061.
75. HAMDY S. More than a gut feeling: the human visceral brain re-visited. *Neurogastroenterol Motil* 2008; 20: 577-579.
76. GONCALVES S, JULLIAND V, LEBLOND A. Risk factors associated with colic in horses. *Vet Res* 2002;33: 641-652.
77. GUYTON AC, HALL JE. The autonomic nervous system. In: GUYTON AC, HALL JR. (Editors) *Textbook of medical physiology*. Philadelphia: WB Saunders, 1996:769-781.
78. HOLZER HH RAYBOULD HE. Vagal and splanchnic sensory pathways mediated inhibition of gastric motility induced by duodenal distension. *Am J Physiol* 1992;262: G603-G608.
79. BLACKSHAW LA, GEBHART. The Pharmacology of gastrointestinal nociceptive pathways. *Curr Opin Pharmacol* 2002;2: 642-649.
80. FURNESS IB, JOHNSON SP, BORNSTEIN JC. Evidence that enteric motility reflexes can be initiated through entirely intrinsic mechanisms in the guinea-pig small intestine. *Neurogastroent Motil* 1995;7: 89-96.

81. BAYLESS WM, STARLING EH. The movements and innervation of the small intestine. *J Physiol* 1989;24: 99-143.
82. BORNSTEIN JC, COST M, GRIDER JR. Enteric motor and interneuronal circuits controlling motility. *Neurogastroenterol Motil* 2004; 16: 34-38.
83. SMITH TK, BORNSTEIN JC, FURNESS JB. Distension evoked ascending and descending reflexes in the circular muscular of guinea pig ileum: intracellular study. *J Auton Nerv Syst* 1990; 29: 203-213
84. SMITH TK, BORNSTEIN JC, FURNESS JB. Convergence of reflex pathways excited by distention and mechanically deforming the mucosa on morphologically characterized myenteric neurons of the guinea pig small intestine. *J Neurosci* 1992; 12: 1502-1510
85. TAUBIN HL, DJAHANGUIRI, LANDSBERG L. Noradrenaline concentration and turnover in different regions of the gastrointestinal tract of the rat: an approach to the evaluation of sympathetic activity in the gut. *Gut* 1972;13: 790-795.
86. FURNESS JB. *The Enteric Nervous System*. EUA: Blackwell Publishing,2006.
87. LUNDGREN O, SVANVIK J, JIVEGARD L. Enteric nervous system. *Digest Dis Sci* 1989;34: 264-283.
88. GRUNDY D, SHEMANN M. The enteric nervous system. *Curr Opin Gastroen* 2005; 21: 176-182.
89. GRUNDY D, SHEMANN. The enteric nervous system. *Curr Opin Gastroen* 2007;23:121-126.
90. GERSON MD. The enteric nervous system: a second brain. *Hosp Prac* 1995: 31-32.

91. POWLEY TL. Vagal input to the enteric nervous system. *Gut* 2000; 47 Suppl 4: iv30-32.
92. SHUSSER GE, WHITE NA. Morphologic and quantitative evaluation of the myenteric plexuses and neurons in the large colon of horse. *J Am Vet Med Assoc* 1997;210: 928-934
93. HANSEN MB. The enteric nervous system I : organization and classification. *Pharmacol Toxicol* 2003; 92: 105-113.
94. DOXEY DL, PEARSON GT, MILNE EM, GILMOUR JS AND CHISHOLM HK. The equine enteric nervous system-neuron characterization and distribution in adults and juveniles. *Vet Res Commun* 1995; 19: 433-449.
95. SPENCER NICK J. AND SMITH TK. Mechanosensory S-neurons rather than AH-neurons appear to generate a rhythmic motor pattern in guinea-pig distal colon. *J Physiol* 2004; 558: 577-596.
96. BORNSTEIN JC, FURNESS JB, KUNZE WA. Electrophysiological characterization of myenteric neurons, how do classification schemes related. *J Autonom Nerv Syst* 1994; 48: 1-15.
97. GRIDER JR. CGRP as a transmitter in the sensory pathway mediating peristaltic reflex. *Am J Physiol* 1994; 266: 1139-1145.
98. PALMER JM, SCHEMANN M, TAMURA K, WOOD JD. Calcitonin gene-related peptide excites myenteric neurons. *Eur J Pharmacol* 1986; 132: 163-170.
99. FARGEAS MJ, FIORAMONTI J, BUENO L. Calcitonin gene- related peptide: Brain and spinal action on intestinal motility. *Peptides* 1985;6; 1167-1171.

100. KOJIMA SI, SHIMO Y. Calcitonin gene-related peptide (CGRP)- enhanced non-adrenergic non-cholinergic contraction of guinea-pig proximal colon. *Brit J Pharmacol* 1995; 115: 1290-1294
101. GRIDER JR. Neurotransmitter mediating the intestinal peristaltic reflex in the mouse. *J Pharmacol Exp Therp* 2003; 307: 460-467.
102. UEMURA S, POMPOLO S, FURNESS JB. Colocalization of neuropeptide Y with other neurochemical markers in the guinea pig small intestine. *Arch Histol Cytol* 1995; 58: 523-538.
103. HOLZER P. Efferent-like roles of afferent neurons in the gut: Blood flow regulation and tissue protection. *Auton Neuro Sci-Basic* 2006; 125: 70-75.
104. SHUSSER GF AND WHITE NA. Density of myenteric plexuses and neurons in the large and transverse colon of one day old foals. *Equine Vet L* 1994;26: 337-339.
105. SHUSSER GF, SHEIDEMANN W AND HUSKAMP B. Muscle thickness and neuron density in the caecum of the horse with chronic recurrent caecal impaction. *Equine Vet J* 2000; 32: 69:73.
106. COWEN T. Restricted diet rescues rat enteric motor neurons from age related cell death. *Gut* 2000; 47: 653-660.
107. PHILLIPS R. Aging of the myenteric plexus: neuronal loss is specific to cholinergic neurons. *Auton neurosci* 2003; 106: 69-83.
108. BITAR K, GREENWOOD VMB, SAAD R, WILEY JW. Aging and gastrointestinal neuromuscular function: insights from within and outside the gut. *Neurogastroenterol Motil* 2011;23:490-501.
109. CAMILLERI M, COWEN T, KOCH TR. Enteric neurodegeneration in aging. *Neurogastroenterol Motil* 2008; 20: 418-429.

110. PHILLIPS RJ, POWLEY TL. Innervation of the gastrointestinal tract: patterns of aging. *Auton Neurosci* 2007; 2: 1-19.
111. SAFFREY MJ. Aging of the enteric nervous system. *Mech Ageing Dev* 2004, 125: 899-906.
112. WADE PR, COWEN T. Neurodegeneration: a key factor in the aging gut. *Neurogastroenterol Motil* 2004; 16 suppl 1: 19-23.
113. BROOKES SJ. Classes of enteric nerve cells in the guinea-pig small intestine. *Anat Rec* 2001; 262: 58-70.
114. ABALO R, VERA G, RIVERA AJ, MARTIN MI. Age-related changes in the gastrointestinal tract: a functional and immunohistochemical study in guinea-pig ileum. *Life Sci* 2007; 80: 2436-2445.
115. HOYLE CHV, SAFFREY MJ. Effects of aging on cholinergic neuromuscular transmission in isolated small intestine of *ad libitum* fed and calorically-restricted rats. *Neurogastroenterol Motil* 2012;24: 586-592
116. DANIEL EE, THOMAS J, RAMNRAIN M, BOWES TJ, JURY J. The gap junctions couple interstitial cells of Cajal pacing and neurotransmission to gastrointestinal smooth muscle? *Neurogastroenterol Motil* 2001; 13: 297-307
117. DANIEL EE, ROBINSON K, DUCHON G, HENDERSON RM. The possible role of close contact (nexus) in the propagation of control electrical activity in the stomach and small intestine. *Dig Dis Sci* 1971; 16: 611-622.
118. DANIEL EE, DANIEL VP, DUCHON G, *et al.* Is the nexus necessary for cell-to-cell coupling in smooth muscle? *J Memb Biol* 1976; 28: 207-239.
119. DANIEL EE, WANG YF. Gap junctions in the smooth muscle and interstitial cells of Cajal. *Microsc Res Tech* 1999; 47: 309-320.

120. WANG YF, DANIEL EE. Gap Junctions in gastrointestinal muscle contain multiple connexins. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001; 281: G533- G543.
121. FINTL C, HUDSON NPH. Interstitial cells of cajal of the equine gastrointestinal tract: What we know so far. *Equien Vet J* 2010;4: 372-377
122. FARRUGIA G. Intertitial cells of Cajal in health and disease. *Neurogastroenterol Motil* 2008; 20: 54-63.
123. MOSTAFA RM, MOUSTAFA YM, HAMDY H. Interstitial cells of Cajal, the Maestro in health and disease. *World J Gastrointestinal* 2010; 14: 3239-3248.
124. THUNEBERG L. Interstitial cells of Cajal: intestinal pacemaker cells? *Adv Anat Embryol Cell Biol* 1982; 71: 1-130.
125. SANDERS KM, KOH SD, WARD SM. Interstitial cells of cajal as pacemakers in the gastrointestinal tract. *Annu Rev Physiol* 2006; 68: 307-343.
126. FAUSSONE P MS, THUNEBERG L. Guide to the identification of interstitial cells of Cajal. *Microsc Res Techniq* 1999; 47: 248-266.
127. KOMURO T. Comparative morphology of interstitial cells of Cajal: Ultrastructural characterization. *Microsc Res Techniq* 1999; 47: 267-285.
128. WARD SM, BECKET EA, WANG X, BAKER F, KHOYI M AND SANDERS KM. Interstitial cells of Cajal mediate cholinergic neurotransmission from enteric motor neurons. *J Neurosci* 2000; 20: 1393-1403.
129. BURNS AJ, LOMAX AE, TORIHASHI S, SANDERS KM AND WARD SM. Interstitial Cells of Cajal mediate inhibitory neurotransmission in the stomach. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 12008-12013.

130. BECKETT EA, Horiguchi K, SANDERS KM AND WARD SM. Loss of enteric motor neurotransmission in the gastric fundus of SI/SI (d) mice. *J Physiol* 2002; 543: 871-887.
131. FARRUGIA G. Ionic conductances in gastrointestinal smooth muscle and interstitial cells of Cajal. *Annu Rev Physiol* 1999; 61: 45-84.
132. SHA L, FARRUGIA G, HARMSSEN WS AND SZURSZEWSKI JH. Membrane potential gradient is carbon monoxide-dependent in mouse and human small intestine. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007;293: G438-G445.
133. THUNEBERG L AND PETERS S. Toward a concept of stretch-coupling in smooth muscle. I. Anatomy of intestinal segmentation and sleeve contractions. *Anat Rec* 2001; 262: 110-124.
134. WON KJ, SANDERS KM AND WARD SM. Interstitial cells of Cajal mediate mechanosensitive responses in the stomach. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 14913-14918.
135. JIANG Y, BHARGAVA V, MITTAL RK. Mechanism of stretch- activated excitatory and inhibitory responses in the lower esophageal sphincter. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2009; 297: G397-G405.
136. SARNA SK. Are interstitial cells of Cajal plurifunction cells in the gut? *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008; 294: G372-G390
137. GOYAL RK AND CHAUDHAURY A. Mounting evidence against the role of ICC in neurotransmission to smooth muscle in the gut. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2010; 298: G10-G13
138. DANIEL EE & BERZAIN I. Interstitial cells of Cajal: are they major players in control of gut motility? *J Gastrointest Motil* 1992; 4: 1-24

139. THUNEBERG L. One hundred years of interstitial cells of Cajal. *Microsc Res Tech* 1999; 47: 248-266.
140. HANANI M AND FREUND HR. Interstitial cells of Cajal – their role in pacing and signal transmission in the digestive system. *Acta Physiol Scand* 2000; 170: 177-190.
141. SZURSZEWSKI JH. The enigmatic electrical slow wave: a mirror on 100 years of research on gut motility. *Gastroenterology* 1997; 113:1785-1787.
142. SUZUKI N, PROSSER CL & DAHMS V. Boundary cells between longitudinal and circular layers essential for electrical slow waves in the cat intestine. *Am J Physiol* 1986; 250: G287- G294
143. DURDLE NG, KINGMA YJ, BOWES KL & CHAMBERS MN. Origin fo slow waves in the canine colon. *Gastroenterology* 1982; 84: 375-382.
144. FINTL C, PEARSON GT, MAYHEW IG AND HUDSON NPH. In vitro electrical activity of the equine pelvic flexure. *Equine Vet J* 2011; 43 Suppl. 39: 145-148.
145. HUIZINGA JD. Gastric Motility: lessons from mutant mice on slow waves and innervation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001; 281: G1129-G1134.
146. WARD SM, BURNS AJ, TORIHASHI S. Mutations of the proto-oncogene c- kit blocks development of interstitial cells and electrical rhythmicity in murine intestine. *L Physiol* 1994; 480: 91-97.
147. DANIEL EE & POSEY D V. Neuromuscular structures in opossum esophagus: role of interstitial cells of Cajal. *Am J Physiol* 1984; 246: G305- G315.
148. FAUSSONE- PELLEGRINI MS. Histogenesis, structure and relationships of interstitial cells of Cajal (ICC): form morphology to functional interpretation. *Eur J Morphol* 1992; 30: 137-148.

149. TOMA H, NAKAMURA KI, EMSON PC & KAWABUCHI M.
Immunohistochemical distribution of c-Kit positive cells and nitric oxide synthase-positive nerves in the guinea-pig small intestine. *J Auton Nerv Syst* 1999; 75: 93-99.
150. WANG XY, SANDERS KM & WARD SM. Intimate relationship between interstitial cells of Cajal and enteric nerves in the guinea-pig small intestine. *Cells tissue Res* 1999; 295: 247-256.
151. WARD SM, HARNEY SC, BAYGUINOV JR, MACLAREN GJ & SANDERS KM. Development of electrical rhythmicity in murine gastrointestinal tract is specifically encoded in the tunica muscularis. *J Physiol* 1997 (Lond); 505: 241-258.
152. SATO D, LAI ZF, TOKUTOMI Y, *et al.* Impairment of c-Kit dependent development of interstitial cells of Cajal alters contractile responses of murine intestinal tract. *Am J Physiol* 1996; 271: G762-G771.
153. PAVONE S & MANDARA MT. A morphological and quantitative immunohistochemical study of the interstitial cells of Cajal in the normal equine intestinal tracts. *Equine Vet J* 2010; 42: 358-366.
154. FINTL C, HDSON NPH, MAYHEW IG, EDWARDS GB, PROUDMAN CJ & PEARSON GT. Interstitial cells of Cajal in equine colic: an immunohistochemical study of horses with obstructive disorders of the small and large intestines. *Equine Vet J* 2004; 36:474-479.
155. ROBINSON TL, SICAR K, HEWLETT BR, CHORENEYKO K, RIDELL RH & HUZINGA JD. Gastrointestinal stromal tumors may originate from a subset of CD34-positive interstitial cells of Cajal. *Am J Pathol* 2000; 156: 1157-1163.
156. HIROTA S, ISOZAKI K, MORIYAMA Y, *et al.* Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998; 278: 577-580.

157. SICAR KMD, HEWLETT BR, HUISINGA JD, CHORNEYKO K & BEREZIN I. Interstitial Cells of Cajal as precursors of gastrointestinal stromal tumors. *Am J Surg Pathol* 1999; 23: 377-389.
158. SAKURAI S, FUKASAWA T, CHONG JM & FUKAYAMA M. C-kit Gene abnormalities in gastrointestinal stromal tumors (tumors of interstitial cells of Cajal). *Cancer Sci* 1999; 90: 1321-1328.
159. KITAMURA Y. Gastrointestinal stromal tumors: past, present and future. *J Gastroenterol* 2008; 43: 499-508.
160. FINTL C, NPH HUDSON, PEARSON GT, GALLAGHER J & MAYHEW IG. A study of the interstitial cells of Cajal in aged donkeys with and without intestinal disease. *J Comp Pathol* 2010; 142: 242-247.
161. MILNE EM, FINTL C, HUDSON NPH, PEARSON GT, MAYHEW IG & HAHN CN. Observations of the interstitial cells of Cajal and neurons in a Recovered Case of Equine Dysautonomia (Grass Sickness). *J Comp Pathol* 2005; 133: 33-40.
162. SANDERS KM & WARD SM. Interstitial cells of Cajal: a new perspective on smooth muscle function. *J Physiol* 2006; 576: 721-726.
163. KWON JG, HWANG SJ, HENNING GW, BAYGUINOV Y, MCCAN C, CHEN H, *et al.* Changes in the structure and function of ICC networks in ICC hyperplasia and gastrointestinal stromal tumors. *Gastroenterology* 2009; 136: 630-639.
164. WON KJ, SUZUKI T, HORI M & OZAKI H. Motility disorder in experimentally obstructed intestine: relationship between muscularis inflammation and disruption of the ICC network. *Neurogastroent Motil* 2006; 18: 53-62.
165. WANG XY, BEREZIN I, MIKKELSEN HB, DER T, BERCIK P, COLLINS SM & HIZINGA JD. Pathology of Interstitial Cells of Cajal in relation to inflammation

- revealed by ultrastructure but not immunohistochemistry. *Am J Pathol* 2002; 160: 1529-1540.
166. POPESCU LM, GHERGHICEANU M, CRETOIU D & RADU E. The connective connection: interstitial cells of Cajal (ICC) and ICC-like cells establish synapses with immunoreactive cells. Electron microscope study in situ. *J Cell Mol Med* 2005; 9: 714-730.
167. MIKKELSEN HB. Interstitial cells of Cajal, macrophages and mast cells in the gut musculature: morphology, distribution, spatial and possible functional interactions. *J Cell Mol Med* 2010; 14: 818-832.
168. MIKKELSEN HB, THUNEBERG L & WITTRUP IH. Selective double staining of interstitial cells of Cajal and macrophage-like cells in small intestine by an improved supravital methylene blue technique combined with FITC-dextran uptake. *Anat embryo (Berl)* 1988; 178:191-195.
169. SANDERS KM, ORDOG T, HOH SD, TORIHASCHI S & WARD SM. Development and plasticity of interstitial cells of Cajal. *Neurogastroentrol Motil* 1999; 11: 311-338.
170. WARD SM & SANDERS KM. Physiology and Pathophysiology of the interstitial cells of Cajal: from bench to bedside. I. Functional development and plasticity of interstitial cells of Cajal networks. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001; 281: G602-G611
171. VANDERWIDEN JM, RUMESSEN JJ, LIU H, DESCAMPS D, DE LAET MH & VANDERHAEGHEN JJ. Interstitial cells of Cajal in human colon and Hirschspung's disease. *Gastroenterology* 1996; 111; 901-910.

172. VANDERWIDEN J, LIU H, DELAET MH & VANDERHAEGHEN. Study of the interstitial cells of Cajal in infantile hypertrophic pyloric stenosis. *Gastroenterology* 1996; 111; 279-288.
173. LYFORD GL, HE CL, HULL TL, STRONG SA, SENAGORE AJ, BURGART LJ, *et al.* Pan-colonic decrease in interstitial cells of Cajal in patients with slow transit constipation. *Gut* 2000;51: 496-501.
174. HUIZINGA JD. Neural Injury, repair and adaptation in the GI tract IV. Pathophysiology of GI motility related to interstitial cells of Cajal. *Am J Physiol* 1998; 275: G381-G386.
175. HUIZINGA JD. Gastrointestinal peristalsis: Joint action of enteric nerves, smooth muscle and interstitial cells of Cajal. *Microscopy Res Tech* 1999; 47: 239-247.
176. CHANG IY, GLASGOW NJ, TAKAYAMA I, *et al.* Loss of interstitial cells of Cajal and development of electrical dysfunction with murine small bowel obstruction. *J Physiol* 2001; 536: 555-568.
177. HUIZINGA JD, THUNEBERG L, VANDERWINDEN JM & RUMESSEN JJ. Interstitial cells of Cajal as targets for pharmacological intervention in gastrointestinal motor disorders. *Trends Pharmacol Sci* 1997; 18: 393-403.
178. WARD SM, ORDOG SD, KOH SD, *et al.* Pacemaking in interstitial cells of Cajal depends upon calcium handling by endoplasmic reticulum and mitochondria. *J Physiol* 2000; 525: 355-361.
179. OWEN RA, JAGGER DW & JAGGER F. Two cases of equine primary gastric impaction. *Vet Rec* 1987; 121: 102-105.
180. PARKER RA, BARR ED & DIXON PM. Treatment of equine gastric impaction by gastrostomy. *Equine Vet Educ* 2011; 23: 169-173.

181. FREEMAN DE. Gastric impaction. *Equine Vet Educ* 2011; 23: 174-175.
182. VAINIO K, SYKES BW & BIKSLAGER AT. Primary Impaction in horses: A retrospective study of 10 cases (2005-2008). *Equine Vet Educ* 2011; 23: 186-190.
183. PROUDMAN CJ & BAKER SJ. Gastric disease in the adult horse: a clinical perspective. *Equine Vet Educ* 1994;6: 178-184.
184. NIEUWENHUYS VB, VANDIJK JE, & GOOSZEN HG. Obstructive jaundice, bacterial translocation and interdigestive small-bowel motility in rats. *Digestion* 2002; 62 : 255-261.
185. GERRRING EL. All wind and water: some progress in the study of equine gut motility. *Equine Vet J* 1991; 23: 81-85.
186. DELOOSE E, JANSSEN P, DEPOORTERE I & TACK J. The migrating motor complex: control mechanism and its role in health and disease. *Nat Rev Gastroentero* 2012;9 : 271-285
187. KOENIG J & COTE N. Equine gastrointestinal motility-ileus and pharmacological modification. *Can Vet J* 2006; 47. 551-559.
188. SASAKI N, YOSHIHARA T. The effect of motilin on the regulation mechanism of intestinal motility in conscious horses. *J Vet Med Sci* 1999; 61:167-170.
189. BAKER SJ & GERRRING EL. Gastric emptying of solid, non-digestible, radiopaque markers in ponies. *Res Vet Sci* 1994; 56: 386-388.
190. ROUSSEL AJ. Intestinal motility. *Comp Cont Educ* 1994;16: 1433-1442.
191. WHITE NA. *Equine Acute Abdomen*. 1st ed. Philadelphia: Lea & Febiger.1990.
192. ADAMS SB. Recognition and management of ileus. *Vet Clin North Am Equine Pract* 1988; 4: 91-104.

193. DAVIES JV & GERRING EL. Electromechanical activity of the equine small intestine and its correlation with transit of fluid through thirty-valve loops. *Res Vet Sci* 1983; 34: 327-333.
194. RUCKEBUSCH Y & ROGER T. Pharmacology of the ruminant gastroduodenal junction. *J Vet Pharmacol Ther* 1985; 8: 339-351.
195. BERGMAN EN. Energy contributions of volatile fatty acids from gastrointestinal tract in various species. *Physiol Rev* 1990; 70: 567-590.
196. BURNS GA & CUMMINGS JF. Equine myenteric plexus with special reference to the pelvic flexure pacemaker. *Anat Rec* 1991; 230: 417-424.
197. BURNS GA. The teniae of the equine intestinal tract. *Cornell Vet* 1992; 82: 187-212
198. LESTER GD, BOLTON JR, THURGATE SM. Computer based collection and analysis of myoelectrical activity of the intestine in the horses. *Am J Vet Res* 1992; 53: 1548-1552.
199. ROSS MW, DONAWICK WJ, SELLERS AF & LOWE JE. Normal motility of the cecum and right ventral colon in ponies. *Am J Vet Res* 1986; 47: 1756-1762.
200. ROSS MW; RUTKOWSKI JA & CULLEN KK. Myoelectric activity of the cecum and right ventral colon in female ponies. *Am J Vet Res* 1989; 50: 374-379.
201. RUCKEBUSCH Y. Motor functions of the intestine. *Adv Vet Sci Comp Med* 1981; 25: 345-369.
202. ROSS MW, CULLEN KK & RUTKOWSKI JA. Myoelectrical activity in the ileum, cecum and right ventral colon in ponies during interdigestive, non-feeding and digestive periods. *Am J Vet Res* 1990; 51: 561-566

203. LESTER GD, MERRIT AM, NEUWIRTH L, *et al.* Myoelectrical activity of the ileum, cecum and right ventral colon and cecal emptying of radiolabeled markers in clinically normal horses. *Am J Vet Res* 1998; 59: 313- 319.
204. SELLERS AF, *et al.* Retropropulsion- propulsion in equine large colon. *Am J Vet Res* 1982; 43: 390-396.
205. SELLERS AF, LOWE JE, RENDANO VT & DROST CJ. The reservoir function of the equine cecum and ventral large colon- its relation to chronic non-surgical obstructive disease with colic. *Cornell Vet* 1982; 72: 233-241.
206. ROBERTS MC & SEAWRIGHT AA. Experimental studies of drug-induced impaction colic in the horse. *Equine Vet J* 1983; 15: 222-228
207. MCHARG MA, ADAMS SB, LAMAR CH & BECHT JL. Electromyographic, myomechanical and intraluminal pressure changes associated with acute extraluminal pressure changes associated with acute extraluminal obstruction of the jejunum in conscious ponies. *Am J Vet Res* 1986; 47: 7-11
208. KING JN & GERRING EL. Observations on the colic motor complex in a pony with small intestinal obstruction. *Equine Vet J* 1989; Suppl 7; 43-45.
209. ALQUICIRA JC, *et al.* Fisiología veterinaria e introducción a la fisiología de los procesos productivos .México: UNAM-FMVZ, 2010.
210. GANONG WF, BARRET KE, *et al.* Fisiología médica. México: Mc Graw Hill Interamericana,2010.
211. FEIGHNER SD, *et al.* Receptor for Motilin identified in the human gastrointestinal system. *Science* 1999; 25: 2184-2188.
212. SANGER JG. Motilin receptor neuropharmacology: revised understanding. *Curr Opin Pharmacol* 2012;12: 1-6.

213. BUENO L, FIORAMINTI J, *ET AL*. Effects of motilin, somatostatin and pancreatic polypeptide on migrating myoelectric complex in pig and dog. *Gastroenterology* 1982; 82: 1395-1402.
214. RACKESTRAW PC, SNYDER JR, WOLINER MJ. Involvement of nitric oxide containing neurons in inhibitory transmission in the equine jejunum. *Am J Vet Res* 1996; 57: 1206-1213
215. RRAKESTRAW PC, SNYDER JR, SANDERS KM, *et al*. Intracellular microelectrode recording to characterize inhibitory neuromuscular transmission in jejunum of horses. *Am J Vet Res* 2000;61 : 362-368.
216. SONEA IM, WILSON DV, BOWKER RM & ROBINSON NE. Tachykinin receptors in the equine pelvic flexure. *Equine Vet J* 1997; 29: 306-312.
217. SOLINGER N & SONEA IM. Distribution of the neurokinin-1 receptor in equine intestinal smooth muscle. *Equine Vet J* 2008; 40: 321- 325.
218. MALONE ED, KANNAN MS & BROWN DR. Evaluation of substance P as a neurotransmitter in the equine jejunum. *Am J Vet Res* 2000; 61: 1178-1184.
219. BELLOLI C, ARIOLI F, BERETTA C & MADDONA M. In vitro effects of tachykinins on the smooth musculature of horse gut. *J Vet Pharmacol Ther* 1994;17: 379-389.
220. HODSON N, EDWARDS GB, BARNETT SW, BISHOP AE, COLE GA, *Et al*. Grass sickness of horses: changes in the regulatory peptide system of the bowel. *Vet Rec* 1982; 110: 276
221. WILLIS S, ALLESCHER HD, SHUSDZIARRA V, REGOLI D, DRAOEAOU G & CLASSEN M. Differential effects of selective neurokinin agonist on phasic and tonic activity in rat ileal longitudinal muscle. *Neuropeptides* 1993; 25: 315-323.

222. MOHAMMAD-ZADEH LF, MOSES L & GWALTNEY-BRANT SM. Serotonin : a review. *J Vet Pharmacol Therap* 2008; 31: 187- 199.
223. ZHANG X, BEAULIEU JM, STNIKOVA TD, GAINETDINOV RR & CARON MG. Tryptophan Hydroxylase-2 Controls Brain Serotonin Synthesis. *Science* 2004; 305: 217.
224. TYCE GM. Origin and metabolism of serotonin. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 16 Supple 3: S1-S7.
225. PEROUTKA SJ & HOWELL TA. The molecular evolution of G protein- coupled receptors: focus on 5-hydroxytryptamine receptors. *Neuropharmacology* 1994; 33: 319-324.
226. GRIDER J, FOXX-ORENSTEIN A & JIN J. 5-Hydroxytryptamine 4 receptor agonist initiates the peristaltic reflex in human, rat and guinea pig intestine. *Gastroenterology* 1998; 115: 370-380.
227. PRAUSE AS, GUIONAUD CT, STOFFEL MH, PORTIER CJ & MEVISSSEN M. Expression and function of 5-hydroxytryptamine 4 receptors in smooth muscle preparations from duodenum, ileum and pelvic flexure of horses without gastrointestinal tract disease. *Am J Vet Res* 2010; 71:1432-1442.
228. CROWELL M. Role of serotonin in the pathophysiology of the irritable bowel syndrome. *Brit J Pharmacol* 2004; 141: 1285-1293.
229. PRAUSE AS, STOFFEL MH , PORTIER CJ & MEVISSSEN M. Expression and function of 5HT₇ receptors in smooth muscle preparations from equine duodenum, ileum and pelvic flexure. *Res Vet Science* 2009; 87: 292-299.
230. VAN HOOGMOED LM, NIETO JE, SNYDER JR & HARMON FA. Survey of prokinetic use in horses with gastrointestinal injury. *Vet Surg* 2004; 33: 279-285

231. REED SM, BAYLY WM & SELTON C. Equine Internal Medicine. 3th Edition. EUA: Elsevier- Saunders, 2010.
232. MILLIGAN A, KUKANICH B, BEARD W & WAXMAN S. The disposition of lidocaine during a 12-hour intravenous infusion to postoperative horses. J Vet Pharmacol Therap 2006;29: 495-499.
233. TORFS S, DELESALLE C, DEWULF J , DEVISSCHER J & DEPREZ P. Risk factors for equine postoperative ileus and effectiveness of prophylactic lidocaine. J Vet Intern Med 2009; 23:606-611.
234. DART AJ & HODGSON DR. Role of prokinetic drugs for treatment of postoperative ileus in the horse. Aust Vet J 1998; 76: 25-31.
235. DOHERTY, THOMAS.: Postoperative Ileus: Pathogenesis and Treatment. Veterinary Clinics of North America- Equine Practice. 2009;25, 351-362.
236. PLUMB D. Plumb's Veterinary Drug Handbook. 7th ed. Wisconsin: Pharma Vet Inc., 2011.
237. NIETO JE, RAKESTRAW PC, SNYDER JR & VATISTAS NJ. In vitro effects of erythromycin, lidocaine and metoclopramide on smooth muscle from pyloric antrum, proximal portion of the duodenum and middle portion of the jejunum of the horses. Am J Vet Res 2000; 61: 413-424.
238. DICKEY EJ. Serum concentrations of lidocaine and its metabolites after prolonged infusion in healthy horses (Tesis de Maestría). Leesburg (Virginia) EUA: Univ Virginia, 2009.
239. MUIR WW & HUBELL JAE. Equine Anesthesia: monitoring and emergency therapy. 2nd Ed. Missouri :Sunders- Elsevier,2009.

240. RIMBACK G, CASSUTO J & TOLLESSON PO. Treatment of postoperative paralytic ileus by intravenous lidocaine infusion. *Anesth Analg* 1990; 70: 414-419.
241. MALONE E, ENSINK J, TURNER T, WILSON J, ANDREWS F, KEEGANK & LUMSDEN J. Intravenous continuous infusion of lidocaine for treatment of equine ileus. *Vet Surg* 2006; 36. 60-66.
242. KACZMAREK DJ, HERZOG C, LARMANN J, GILLMANN HJ, HILDERBRAND R, SCHMITZ M, *et al.* Lidocaine protects from myocardial damage due to ischemia and reperfusion in mice by its antiapoptotic effects. *Anesthesiology* 2009; 110: 1041-1049.
243. COOK VL, SHULTS JJ, MCDOWELL M, CAMPBELL NB, DAVIS JL & BLIKSLAGER AT. Attenuation of ischemic injury in the equine jejunum by administration of systemic lidocaine. *Equine Vet J* 2008; 40: 353-357.
244. NIIYAMA S, TANAKA E, TSUJI S, MURAI Y, SATANI M SAKAMOTO H, *et al.* Neuroprotective mechanisms of lidocaine against *in vitro* ischemic insult of the rat hippocampal CA¹ pyramidal neurons. *Neurosci Res* 2005; 52: 271-278.
245. MILLIGAN M, BEARD W, KUKANICH B, SOBERING T & WAXMAN S. The effect of lidocaine on postoperative jejunal motility in normal horses. *Vet Surg* 2007; 36: 214-220
246. GUSCHLBAUER M, HOPPE S, GEBUREK F FEIGE K & HUBER K. *In vitro* effects of lidocaine on the contractility of equine jejunal smooth muscle challenged by ischaemia- reperfusion injury. *Equine Vet J* 2010; 42: 53-58.
247. COOK VL, NEUDER LE, BLIKSLAGER & JONES SL. The effect of lidocaine on *in vitro* adhesion and migration of equine neutrophils. *Vet Immunol Immunopathol* 2009; 15: 137-142.

248. BRIANCEAU P, CHEVALIER H, KARAS A, COURT MH, BASSAGE L, KIRKER C, PROVOST P & PARADIS MR. Intravenous lidocaine and small-intestinal size, abdominal fluid and outcome after colic surgery in horses. *J Vet Intern Med* 2002;16: 736-741.
249. MARRET E, ROLIN M, BEAUSSIER M & BONNET F. Meta-analysis of intravenous lidocaine and postoperative recovery after abdominal surgery. *Br J Surg* 2008; 95: 1331-1338.
250. MEYER GA, LIN HC, HANSON RR & HAYES TL. Effects of intravenous lidocaine overdose on cardiac electrical activity and blood pressure in the horse. *Equine Vet J* 2001;33: 434-437.
251. FEARY DJ, MAMA KR, THOMASY SM, WAGNER AE & ENNS RM. Influence of gastrointestinal tract disease on pharmacokinetics of lidocaine after intravenous infusion in anesthetized horses. *Am J Vet Res* 2006; 67: 317-322.
252. ZINK W & GRAF BM. Local anesthetic myotoxicity. *Reg Anesth Pain Med* 2004; 29: 333-334.
253. VALVERDE A, GUNKEL C, DOHERTY TJ, GIGUERE S & POLLAK AS. Effect of a constant rate infusion of lidocaine on the quality of recovery from sevoflurane or isoflurane general anaesthesia in horses. *Equine Vet J* 2005; 37: 559-564.
254. TAYLOR PM & CLARKE KW. *Handbook of Equine Anesthesia*. 2nd Ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2007.
255. TRAUT U, BRUGGER L, KUNZ R, PAULI MAGNUS C, HAUG K, BAUCHER HC & KOLLER MT. Systemic prokinetic pharmacologic treatment for postoperative

- adynamic ileus following abdominal surgery in adults. Cochrane DB Syst Rev 2008; 23: CD004930.
256. TAPPENBECK K, HOPPE S, HOPSTER K, KIETZMANN, FEIGE K & HUBER K. Lidocaine and structure- related mexiletina induce similar contractility- enhancing effects in ischemia- reperfusion injured equine intestinal smooth muscle in vitro. Vet J 2013; 196: 461- 466.
257. RINGGER NC, LESTER GD, NEUWIRTH L, MERRIT AM, VETRO T & HARRISON. Effect of bethanecol or erythromycin on gastric emptying in horses. Am J Vet Res 1996; 57: 1771-1775.
258. MARTI M, MEVISSSEN M, ALTHAUS H & STEINER A. In vitro effects of bethanecol on equine gastrointestinal contractility and functional characterization of involved muscarinic receptor subtypes. J Vet Pharmacol Ther 2005; 28: 565-574.
259. SUMANO LÓPEZ HS y OCAMPO CAMBEROS L.: Farmacología Veterinaria. 3ra edición. México: Mc Graw Hill – Interamericana, 2006.
260. BRUNTON L, CHABNER B & KNOLLMAN B. Goodman and Gilman’s The Pharmacological Basis of Therapeutics. 12th Edition. EUA: Mc Graw Hill, 2010.
261. PAPICH MG .: Saunders Handbook of Veterinary Drugs Small and Large Animal. 3rd Edition. EUA: Elsevier- Saunders,2011.
262. THOMPSON LP. MERRIT AM & MADISON JB. Effect of bethanecol on equine gastric motility and secretion. Memorias de Proceeings Equine Colic Research Symposium, 1994; 5: 12.
263. COHEN ND, FABER NA & BRUMBAUGH GW. Use of bethanecol and metoclopramide in horse with duodenitis/proximal jejunitis: 13 cases (1987-1993). J Equine Vet Sci 1995;15: 492-494.

264. LESETER GD, MERITT AM, NEUWIRTH L, *et al.* effect of 2-adrenergic, cholinergic and nonsteroidal anti-inflammatory drugs on Myoelectrical activity of ileum, cecum and right ventral colon and cecal emptying of radiolabeled markers in clinically normal ponies. *Am J Vet Res* 1998;59: 320-327
265. GERRING EEL & HUNT JM.: Pathophysiology of equine postoperative ileus: effect of adrenergic blockade, parasympathic stimulation and metoclopramide in an experimental model. *Equine Vet J* 1986; 18: 249-255.
266. REYNOLDS JC & PUTMAN PE. Prokinetic agents. *Gastroenterol Clin North Am* 1992; 21: 567-596.
267. ADAMS SB, LAMAR CH, & MASTY J. Motility of the distal portion of the jejunum and pelvic flexure in ponies: effects of six drugs. *Am J Vet Res* 1984; 445: 795-799.
268. ADAMS SB & MARGARET A. Neostigmine methylsulphate delays gastric emptying of particulate markers in horses. *Am J Vet Res* 1985; 46: 2498-2499
269. VAN HOOGMOED LM & SNYDER JR. Adjunctive methods in equine gastrointestinal surgery. *Vet Clin N Am Equine* 1997; 13: 221-242.
270. PARKS AH, STICK JA, ARDEN WA, *et al.* Effects of distention and neostigmine on jejunal vascular resistance, oxygen uptake and intraluminal pressure changes in ponies. *Am J Vet Res* 1989; 50: 54-58.
271. RUTKOWSKI JA, ROSS MW & CULLEN K. Effects of xylazine and/or butorphanol or neostigmine on myoelectric activity of the cecum and right ventral colon female ponies. *Am J Vet Res* 1989; 50:1096-1101.
272. STEINBACH MA & COLE D. Use of cisapride in the resolution of pelvic flexure impaction in a horse. *Canadian Vet J* 1995; 36: 624-625.

273. KORSTEN MA, ROSMAN AS, NG A, CAVUSOGLU E, SPUNGEN AM, RADULOVIC M , *et al.* Infusion of neostigmine-glycopyrrolate for bowel evacuation in persons with spinal cord injury. *Am j Gastroenterol* 2005; 100: 1560-1565.
274. LESTER GD, MERRIT AM, NEUWIRTH L, VETRO-WIENHOUSE T, STEIBLE C RICE B. effect of alpha 2-adrenergic, cholinergic and nonsteroidal anti-inflammatory drugs on myoelectric activity of ileum, cecum and right ventral colon and on cecal emptying of radiolabeled markers in clinically normal ponies. *Am J Vet Res* 1998; 59: 320-327.
275. MOLLEMA R, SPIJKSTRA JJ, POLDERMAN KH, GELISSEN HP & GIRBES AR. Perforation of the colon after administration of neostigmine. *Intensive Care Med* 2004; 30: 730.
276. NOLEN-WALTON R, PAXSON J & RAMEY DW. Evidence- based gastrointestinal medicine in horses: It's not about your gut instincts. *Vet Clin N Am Equine* 2007;23: 243-266.
277. OKAMURA K, SASAKI N, YAMADA M, YAMADA H & INOKUMA H. Effects of mosapride citrate, metoclopramide hydrochloride, lidocaine hydrochloride and cisapride citrate on equine gastric emptying, small intestinal and caecal motility. *Res Vet Sci* 2009; 86: 302- 308.
278. DART AJ, PEAUROI JR, HODGSON DR & PASCOE JR. Efficacy of metoclopramide for treatment of ileus in horses following small intestinal surgery: 70 cases (19889-1992). *Aus Vet J* 1996; 74: 280-284.
279. SOJKA JE, ADAMS SB, LAMAR CH & ELLER LL. Effect of butorphanol, pentazocine, meperidine or metoclopramide on intestinal motility in female ponies. *Am J Vet Res* 1988; 49: 527-529.

280. HUNT JM & GERRING EL. A preliminary study of the effects of metoclopramide on equine gut activity. *J Vet Pharmacol Therap* 1986; 9: 109-112.
281. TONINI M. Recent Advances in the pharmacology of gastrointestinal prokinetics. *Pharmacol Res* 1996; 33: 217-226.
282. FERNANDEZ AG & MAASINGHAM R. Peripheral receptors populations involved in gastrointestinal motility and the pharmacological actions of metoclopramide-like drugs. *Life Sci* 1985;36:1.
283. DOHERTY TJ, ANDREWS FM, ABRAHA TW, OSBORNE D & FRAZIER DL. Metoclopramide ameliorates the effects of endotoxin on gastric emptying of acetaminophen in horses. *Can J Vet Res* 1999; 63: 37-40.
284. FEARY DJ & HASSEL DM. Enteritis and Colitis in horses. *Vet Clin N Am Equine* 2006; 22: 437-479.
285. QUIGLEY EMM. Cisapride: What can we learn from the rise and fall of prokinetic? *J Dig Dis* 2011; 12: 147-156.
286. DE GEEST K, VLAMINCK K, MUYLLE E, DEPREZ P, SUSTRONCK B & PICAVET T. A clinical study of cisapride in horses after colic surgery. *Equi Vet J* 1991; 3: 138-142
287. NEMETH PR, ORT CA, ZAFIROV DH & WOOD JD. Interactions between serotonin and cisapride on myenteric neurons. *Eur J Pharmacol* 1985; 15: 77-83.
288. WASHABAU RJ & HAL JA. Gastrointestinal prokinetic therapy: serotogenic drugs. *Comp Cont Educ Pract* 1997; 19: 473- 480.
289. BRIEJER MK, AKKERMANS LMA, LEFEBVRE RA & SHUURKES JAJ. Novel 5-HT₂-like receptor mediates neurogenic relaxation of the guinea pig proximal colon. *Eur J Pharmacol* 1995; 279: 123-133

290. SONG CW, LEE KY, KIM CD, CHANG TM & CHEY WY. Effect of cisaprida and renzapride on gastrointestinal motility and plasma motilina concentrations in dogs. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 281: 1312-1316
291. LILLICH JD, RAKESTRAW PC, ROUSSEK AJ, FINLEY MR, GANTA S & FREEMAN L. Expression of the ether-a-go-go (ERG) potassium channel in smooth muscle of the equine gastrointestinal tract and influence on activity of jejunal smooth muscle. *Am J Vet Res* 2003; 64: 267-272.
292. STEEL CM, BOLTON JR, PREECHAGOON Y & CHARLES BG. Pharmacokinetics of cisaprida in the horse. *J Vet Pharmacol Therap* 1998; 21: 433-436.
293. STEEL CM, BOTOON JR, PREECHAGOON Y & CHARLES BG. Unreliable rectal absorption of Cisapride in horses. *Equi Vet J* 1999; 31: 82-84.
294. COOK G, PAPICH MG, ROBERTS MC & BOWMAN KF. Pharmacokinetics of cisaprida in horses after intravenous and rectal administration. *Am J Vet Res* 1997; 58: 1427-1430.
295. CABLE CS, BALL MA, SHWARK WS, COBB S & KIRKER WJ. Preparation of cisaprida from Propulsid® tablets and pharmacokinetic analysis after its intravenous administration. *J Equi Vet Sci* 1988; 18: 612-621.
296. NIETO JE, SNYDER JR, KOLLIAS-BAKER C & STANLEY S. In vitro effects of 5- hydroxytryptamine and cisaprida on the circular smooth muscle of the jejunum of horses. *Am J Vet Res* 2000; 61; 1561- 1565.
297. KING JN & GERRING EL. Actions of the novel gastrointestinal prokinetic agent cisapride on equine bowel motility. *J Vet Pharmacol Ther* 1988; 11: 314-321

298. RUCKEBUSCH Y & ROGER T. Prokinetic effects of cisapride, naloxone and parasympathetic stimulation at the equine ileo-caeco-colonic junction. *J Vet Pharmacol Ther* 1988; 11: 322-329.
299. GERRING EL & KING JN. Cisapride in the prophylaxis of equine post-operative ileus. *Equine Vet J* 1989; Suppl 7: 52-55.
300. SASAKI N & Yoshihara T. The effect of orally administered cisapride on intestinal motility in conscious horses. *J Vet Med Sci* 2000; 62: 211-213.
301. VALK N, DOHERTY TJ, BLACKFORD JT, ABRAHA TW & FRAZIER DL. Effect of cisapride on gastric emptying in horses following endotoxin treatment. *Equine Vet J* 1998; 30: 344-348.
302. GERRING EL, KING JN EDWARDS GB, PEARSON H, WALMSLEY JP & GREET TRC. A multicenter trial of cisaprida in the prophylaxis of equine post-operative ileus. *Equine Vet J* 1991; 3: 143-145
303. MILNE EM, DOXEY MO, DUCCEFORD D & PEARSON RA. An evaluation of the use of cisapride in horses with chronic grass sickness (equine disautonomía). *Brit Vet J* 1996; 152: 537-549.
304. WYLIE CE & PROUDMAN CJ. Equine grass sickness: epidemiology, diagnosis and global distribution. *Vet Clin North Am Equine Pract* 2009; 25: 381- 399.
305. KING JN & GERRING EL. Cisapride does not modify equine gastrointestinal motility disrupted by E. coli endotoxin or prostaglandin E2. *J Gastrointest Mot* 1992; 4: 261-269.
306. Levy M & SOJKA J. control of gastric emptying in the horse: effect of cisaprida. In: *Proceedings 4th Equine colic Research symposium* 1991; 17: 32-36

307. VAN DER VELDEN MA & KLEIN WR. The effects of cisapride on the restoration of gut motility after surgery of the small intestine in horses: a clinical trial. *Vet Quat* 1993; 15: 175- 179.
308. ORIHATA M & SARNA SK. Contractile mechanisms of action of gastrokinetic agents: cisaprida, metoclopramide and domperidone. *Am J Physiol* 1994; 266: G665-G676.
309. WISEMAN L & FAULDS D. Cisapride: an updated review of its pharmacology and therapeutic efficacy as a prokinetic in gastrointestinal motility disorders. *Drugs* 1994; 47: 116-152.
310. FINLEY MR, LI Y, HUA F, LILLICH J, MITCHELL KE, GANTA S, GILMOUR RF JR & FREEMAN LC. Expression and coassociation of ERG1, KCNQ1 and KCNE1 potassium channel proteins in horse heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 283: H126- 138
311. TONINI M, DE PONTI F, DI NUCCI A & CREMA F. Review article: cardiac adverse effects of gastrointestinal prokinetics. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 1585-1591.
312. COOLS F, BENATAR A , BOUGATEF A & VANENPLAS Y. The effect of cisaprida on the corrected QT intervals and QT dispersion in premature infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 33: 178- 181.
313. RAMPE D, ROY ML, DENNIS A , *et al.* A mechanism for the proarrhythmic effects of cisaprida (propulsid): high affinity blockade of the human cardiac potassium channels HERG. *FEBS Lett* 1997; 417: 28-32.
314. BOHETS H, LAVRIJSEN K, HENDRICKX J, VAN HOUDT J, VANN GENECHTEN V, VERBOVEN P, *et al.* Identification of the cytochrome P450

- enzymes involved in the metabolism of cisapride: in vitro studies of potential co-mediations interactions. Br J Pharmacol 2000; 129: 1655-1667.
315. SASAKI N, LEE I, AYUKAWA Y & YAMADA H. Effects of orally administrated mosapride, a 5-HT₄ receptor agonist in the digestive tract of horses. J Equine Sci 2004; 15: 81-84.
316. SASAKI N, OKAMURA K & YAMADA H. Effects of mosapride, a 5-hydroxytryptamine 4 receptor agonist, on electrical activity of the small intestine and cecum in horses. Am J Vet Res. 2005; 66: 1321-1323.
317. TOMAYASU Y, MOCHIKI E, MORITA H, OGAWA A, YANAI M, OHNO T, et al. Mosapride citrate improves postoperative ileus of patients with colectomy. 2011; 15: 1361-1367.
318. ENDO J, NOMURA M, MORISHITA S, UEMURA N, INOUE S, KISHI S, *et al.* Influence of mosapride citrate on gastric motility and autonomic nervous function; evaluation by spectral analyses of heart rate and blood pressure variabilities and electrogastrography. J Gastroenterology 2002; 37 : 888-895.
319. KIM HS, CHOI EJ & PARK H. The effect of mosaprida citrate on proximal and distal colonic motor function in the guinea-pig *in vitro*. Neurogastroenterol Motil 2008; 20: 169- 176.
320. AOKI Y, HAKAMATA H, IGRASHI Y, UCHIDA K, KOBAYASHI H, HIRAYAMA N, *et al.* Liquid chromatogaphy-tandem mass spectrometric method for determination of mosapride citrate in equine tissues. J Chromatogr B analyt Technol Biomed Life Sci 2007; 15 :135-142.
321. MINE Y, YOSHIKAWA T, OKU S, NAGAI R, YOSHIDA N, HOSOKI K. Comparison of effect of mosaprida citrate and existing 5-HT₄ recptor agonists on

- gastrointestinal motility in vivo and in vitro. *J Pharmacol Exp Therp* 1997; 283: 1000-1008.
322. LEE JW, SUNG KW, LEE OY, LEE SE & SOHN CIL. The effect of 5-HT₄ receptor agonist, mosapride citrate on visceral hypersensitivity in a rat model. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 1517- 1524.
323. CURRAN MP & ROBINSON DM. Mosapride in gastrointestinal disorders. *Drugs* 2008; 7: 981- 991
324. OKAMURA K, SASAKI N, FUKUNAKA M, YAMADA H & INOKUMA H. Pharmacokinetics of the gastroprokinetic agent mosapride citrate after single oral administration in horses. *J Vet Med Sci* 2010; 72: 1023 – 1026.
325. OKAMURA K, SASKI N, KIKUCHI T, MURATA A, LEE I, YAMADA H & HISASHI I. Effects of mosaprida on motility of the small intestine and caecum in normal horses after jejunocaecostomy. *J Vet Sci* 2009; 10: 157- 160.
326. OKAMURA K, SASAKI N, FUKUNAKA, YAMADA H & INOKUMA H. The prokinetic effect of mosaprida citrate on horse gastric emptying rates. *J Vet Med Sci* 2008; 70: 62-628.
327. WEI W, GE ZZ, GAO YJ, HU YB & XIAO SD. Effect of mosapride on gastrointestinal transit time and diagnostic yield of capsule endoscopy. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 10: 1605- 1608.
328. MATSUYOSHI H, KUNİYASU H, OKAMURA M, MISAWA H, KATSUI R, ZHANG GX, OBATA k & TAKAI M. A 5-HT₄-receptor activation-induced neural plasticity enhances *in vivo* reconstructs of enteric nerve circuit insult. *Neurogastroenterol Motil* 2010; 22: 806-814.

329. KII Y, NAKATSUJI K, NOSE I, YABUUCHI M, MIZUKI Y & ITO T. Effects of 5-HT₄ receptor agonist, cisapride and mosapride citrate on electrocardiogram in anesthetized rats and guinea –pigs conscious cats. *Pharmacol Toxicol* 2001; 89: 96-103
330. WEISS R, ABEL D, SHOLTYSIK G, STRAUB R & MEVISSSEN M. 5- Hydroxy tryptamine mediated contractions in isolated preparations of equine ileum and pelvic flexure: pharmacological characterization of a new 5-HT₄ agonist. *J Vet Pharmacol Therap* 2002; 25: 49-58.
331. VAN HOOGMOED LM. Clinical application of prokinetics. *Vet Clin North Am Equine Pract* 2003; 19: 729-740.
332. DELESALLE C, VAN ACKER N, CLAES P, DEPREZ P, DE SMET I, DEWULF J, *et al.* Contractile effects of 5-hydroxytryptamine (5-HT) in the equine jejunum circular muscle: Functional and immunohistochemical identification of the 5-HT_{1A}-like receptor. *Equine Vet J* 2008; 40: 313-320.
333. CHEY WD. Review article: tegaserod- the global experience. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20 Suppl: 15-19
334. CAMILLERI M. Review article: tegaserod. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 277-289.
335. LIPPOLD BS HILDEBRAND J & STRAUB R. Tegaserod (HTF 919) stimulates gut motility in normal horses. *Equine Vet J* 2004; 36:622-627
336. DELCO ML, NIETO JE, CRAIGMILL AL, SLTANLEY SD & SNYDER JR. Pharmacokinetics and in vitro effects of tegaserod, a serotonin 5-hydroxytryptamine 4 (5-HT₄) receptor agonist with prokinetic activity in horses. *Vet Ther* 2007; 8: 77-87.
337. RIVKIN A. Tegaserod maleate in the treatment of irritable bowel syndrome: a clinical review. *Clin Ther* 2003; 25: 1952-1974.

338. PFANNKUCHE HJ, BUHL T, GAMSE R, HOYER D, MATTES H & BUCHHEIT KH. The properties of a new prokinetically active drug SDZ HTF 919. *Neurogastroenterol Motil* 1995; 7 : 280.
339. NGUYEN A, CAMILLERI M, KOST L, METZGER A ,SARR MG, HANSON RB, *et al.* SDZ HTF 919 stimulates canine colonic motility and transit in vivo. *J Pharmacol Expt Ther* 1997; 280:1270-1276.
340. GRIDER JF, FOXX ORENSTEIN AE, JIN JG. 5-Hydroxytryptamine 4 receptor agonist initiates the peristaltic reflex in human, rat and guinea pig intestine. *Gastroenterol* 1998; 115: 370- 380.
341. ZITTEL TT, HUGE A , KREIS ME, BECKER HD, & JEHLE EC. HTF 919, a new 5-HT₄ receptor agonist, increases post-operative gastric and small intestinal motility in rats. *Gastroenterol* 1999; 116: A1108
342. RUEGG PC, BALDAUF CD & DINGEMANSE SP. Tegaserod, a 5HT₄ receptor partial agonist, devoid of significant electrocardiograph effects. *Gastroenterol* 2001; 120: A643.
343. CHAN KY, DE VRIES, LEIJTEN FP, PFANNKUCHE HJ, VAN DEN BOGAERDT AJ, DANSER AH, *et al.* Functional characterization of contractions to tegaserod in humane isolated proximal and distal coronary arteries. *Eur J Pharmacol* 2009; 619: 61- 67.
344. BRINKER AD, MACKEY AC & PRIZONT R. Tegaserod and ischemic colitis. *N Eng J Med* 2004; 23: 1361- 1364.
345. REDDYMASY SC, SOYKAN I & MCCALLUM RW. Domperidone: review of pharmacology and clinical applications in gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 2036-2045

346. LANG J, REED E, FISHER M & MCKAY G. Domperidone, Practical Diabetes 2012; 29: 383- 382.
347. ABELL TL, BERNSTEIN RK, CUTTS T, FARRUGIA G, FORSTER J, HASLER WL, *et al.* Treatment of gastroparesis : multidisciplinary clinical review. Neurogastroenterol Motil 2006, 18: 463- 483.
348. TONINI M, CIPOLLINA L, POLUZZI E, CREMA F, CORAZZA GR & DE PONTI F. Review Article : clinical implications of enteric central D2 receptor blockade by antidopaminergic gastrointestinal prokinetics. Aliment Pharmacol Ther 2004; 15: 379-390.
349. MASCI E, CALDARA R, TESTONI PA, GUSLANDI M, CAMBIELLI M & PASSARETTI S. Lack of effect of domperidone on gastrin release: evidence for peripheral activity of the drug. Br Clin Pharmacol 1984; 17: 588-590
350. LONGO WE & VERNAVA AM 3RD. Prokinetic agents for lower gastrointestinal motility disorders. Dis Colon Rectum 1993; 36: 696-708.
351. HEY E. Neonatal Formulary: Drug use in pregnancy and the first year of life. 6th ed. UK: Wiley-Blackwell , 2011.
352. DROLET B, ROUSSEAU G, CARDINAL R & TURGEON J. Domperidone should not be considered a no-risk alternative to cisapride in the treatment of gastrointestinal motility disorders. Circulation 2000; 17: 1883-1885.
353. HEGAR B, ALATAS S, ADVANI N, FIRMANSYAH A & VANDERNPLAS Y. Domperidone versus cisapride in the treatment regurgitation and decreased acid gastroesophageal reflux: pilot study. Acta Paediatr 2009; 98: 750-755
354. MAIER I & WU G. Prokinetic therapy for gastroenterological diseases. Chinese J Dig Dis 2003; 4: 151-159

355. COLLINS KK & SONDEHEIMER JM. Domperidone- induced QT prolongation: add another drug to the list. *J Pediatr* 2008; 153: 596-598.
356. HONDEGHEM LM. Domperidone; limited benefits with significant risk for sudden cardiac death. *J Cardiovasc Pharmacol* 2013; 61: 218-225.
357. LESTER GD, MERRIT AM, NEUWIRTH L, VETRO-WIENHOUS, STEIBLE T & RICE B. Effect of erythromycin lactobionate on myoelectric activity of ileum, cecum and right ventral colon and caecal emptying of radiolabeled markers in clinical normal ponies. *Am J Vet Res* 1998; 59: 313-319
358. OMURA S, TSUZAKI K, SUNAZUKA T, MARUI S, TOYODA H, INATOMI N & ITOH Z. Macrolides with gastrointestinal motor stimulating activity. *J Med Chem* 1987; 30: 1941-1243.
359. TSUZUKUI K, SUNAZUKA T, MARUI S, TOYODA H, OMURA S, INATOMI N, *et al.* Motilides, macrolides with gastrointestinal motor stimulating activity. I.O-substituted and tertiary N-substituted derivatives of 8,9-anhydroerythromycin A 6,9-hemiacetal. *Chem Pharm Bull* 1989; 10: 2687-2700.
360. COULIE B, TACK J, PEETERS T & JANSSENS J. Involvement of two different pathways in the motor effects of erythromycin on the gastric antrum in humans. *Gut* 1998; 43: 395-400.
361. DOHERTY TJ, ANDREWS FM, PROVENZA MK & FRAIZER DL. Acetaminophen as a marker of gastric emptying in ponies. *Equine Vet J* 1998; 30: 349-351.
362. KOENIG JB, COTE N, LAMARRE J, HARRIS WH, TROUT DR, KENNY DG, *et al.* Binding of radiolabeled porcine motilina and erythromycin lactobionate to smooth

- muscle membranes in various segments of the equine gastrointestinal tract. *Am J Vet Res* 2002; 63: 1545-1550.
363. RINGGER NC, LESTER GD, NWUWIRTH L, MERRIT AM, VETRO T & HARRISON J. Effect of bethanecol or erythromycin on gastric emptying in horses. *Am J Vet Res* 1996; 57: 1771-1775.
364. COATNEY RW & ADAMAS SB. The effect of motilina on equine small intestinal motility during experimental post-operative ileus. In : *Proceedings Equine Colic Research Symposium* 1988;3 :12
365. MASRI SD, MERRIT AM & BURROW JA. Effect of erythromycin on equine colonic motility. IN: *Proceedings 4th Equine Colic Research Symposium* 1991; 47.
366. ROUSSEL AJ, HOOPER RN & COHEN ND. Prokinetic effects of erythromycin on the ileum, cecum and pelvic flexure of horses during the post-operative period. *Am J Vet Res* 2000; 61: 420-424
367. NIETO JE, VAN HOOGMOED LM, SPIERS NJ, VATISTAS NJ, SNYDER JR & TIMMERMAN BL. Use of an extracorporeal circuit to evaluate effects of intraluminal distention and decompression on the equine jejunum. *Am J Vet Res* 2002; 63: 267-275.
368. KOENIG JB, SAWHNEY S, COTE N & LAMARRE J. Effect of intraluminal distention or ischemic strangulation obstruction of the equine jejunum on jejunal motilin receptors and binding of erythromycin lactobionate, *Am J Vet Res* 2006; 67-: 815-820
369. LARSEN J. Acute colitis in adult horses. A review with emphasis on aetiology and pathogenesis. *Vet Q* 1997; 19: 72-80.

370. GUSTAFSSON A, BAVERUD V, GUNNARSSON A, RANTZIEN MH, LINDHOLM A & FRANLIN A. The association of erythromycin ethylsuccinate with acute colitis in horses in Sweden. *Equine Vet J* 1997; 29: 314- 318.
371. PRESCOTT JF & HOFFMAN AM. *Rhodococcus equi*. *Vet Clin North Am Equine Pract* 1993; 9: 375-384.
372. THIELEMANS L, DEPOORTERE I, PERRET J, ROBBERECHT P, LIU Y, THIJST, *et al.* Desensitization of the human motilina receptor by motilides. *J Pharmacol Exp Ther* 2005; 313: 1397-1405
373. GIGUERE S, JACKS S, ROBERTS GD, HERNANDEZ J, LONG MT & ELLIS C. Retrospective comparison of azithromycin, clarithromycin and erythromycin for the treatment of foals with *Rhodococcus equi* pneumonia. *J Vet Intern Med* 2004; 18: 568-573.
374. LARSON JM, TAVAKKILI A, DRANE WE, TOSKES PP & MOSHIREE B. Advantages of azithromycin over erythromycin in improving the gastric emptying half-time in adults patients with gastroparesis. *J Neurogastroenterol Motil* 2010; 16: 407-413.
375. TONELLI AR, DRANE WE, COLLINS DP, NICHOLS W, ANTONY VB & OLSON EL. Erythromycin improves gastric emptying half- time in adult cystic fibrosis patients with gastroparesis. *J Cyst Fibros* 2009; 8: 193-197.
376. MA J, RAYNER CK, JONES KL & HOROWITZ M. Diabetic gastroparesis: diagnosis and management. *Drugs* 2009; 29: 971- 986.
377. DE PONTI & MALAGELADA JR. Functional gut disorders: from motility to sensitivity disorders. A review of current and investigational drugs for their management. *Pharmacol Therap* 1998; 80: 49-88.

378. DICKEN BJ, SERGI C, RESCORLA FJ, BRECKLER F & SIGALET D. Medical management of the motility disorders in patients with intestinal failure: a focus on necrotizing enterocolitis, gastroschisis and intestinal atresia. *J Pediatr Surg* 2011; 46: 1618-1630
379. WILLIAMS JD. Non-antimicrobial activities of macrolides. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 18 Suppl: 89-91.
380. DUTTA U & ARMSTRONG D. Novel pharmaceutical approaches to reflux disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2013; 42: 93-117
381. ZALOGA GP & MARIK P. Proton pump inhibitors in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2000; 28: 2657-2659.
382. WOITALLA D & GOETZE O. Treatment approaches of gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease, therapeutic options and future perspectives. *J Neurol Sci* 2011; 15: 152- 158
383. CHIRAGH S, BEGUM A & KARIM S. Prokinetic effect of clarithromycin and azithromycin-in vitro study on rabbit duodenum. *Biomed* 2006; 22: 130-134
384. BORTOLOTTI M, BRUNELLI F, SARTI P, MARI C & MIGLIOLI M. Effects of oral clarithromycin and amoxicillin on interdigestive gastrointestinal motility of patients with functional dyspepsia and *Helicobacter pylori* gastritis. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 1021-1025.
385. BORTOLOTTI M, MARI C, BRUNELLI F, SARTI P & MIGLIOLI M. Effect of intravenous clarithromycin on interdigestive gastroduodenal motility of patients with functional dyspepsia and *Helicobacter pylori* gastritis. *Dig Dis Sci* 1999; 44: 2439-2442

386. OZAKI K, MONNAI M, ONOMA M, MURAMATSU H, YOGO K, WATANABE T, *et al.* Effects of mitemcinal (GM-611), an orally active erythromycin- derived prokinetic agent, on delayed gastric emptying and postprandial glucose in a new minipig model of diabetes. *J Diabetes Complications* 2008; 22: 339-347
387. TAKANASHI H & CYNISHI O. Motilides: a long winding road: lessons from mitemcinal (GM-611) on diabetic gastroparesis. *Regul Pept* 2009; 155: 18-23
388. BORMAN RA & SANGER GJ. Novel approaches and clinical opportunity for gastrointestinal prokinetic drugs. *Drug Discov Today* 2007; 4:165-170
389. TACK J. Prokinetics and fundic relaxants in upper functional GI disorders. *Curr Opin Pharmacol* 2008; 8: 690-696
390. ABRAHAMSSON H. Severe gastroparesis: new treatment alternatives. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007; 21: 645-655
391. SUDO H, OZAKI K, MURAMATSU H, KAMEI K, YOGO H, CYNISHI O, *et al.* Mitemcinal (GM-611), an orally active motilina agonist, facilitates defecation in rabbits and dogs without causing loose stools. *Neurogastroenterol Motil* 2007; 19: 318-326
392. YOGO K, ONOMA M, OZAKI K, KOTO M, ITOH Z, OMURA S, *et al.* Effects of oral mitemcinal (GM-611), erythromycin, EM-574 and cisapride on gastric emptying in conscious Rhesus monkey. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 912- 918
393. DE SMET B, MITSELOS A & DEPOORTERE I. *Pharmacol Therp* 2009; 123: 207- 223
394. MCCALLUM RW & CYNISHI O. Clinical trial: effect of mitemcinal (a motilin agonist) on gastric emptying in patients with gastroparesis- a randomized, multicentre, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 15: 1121-1130

395. FANG J, MCCALLUM R, DIBASE J, SCHMITT C & KIPNES M. Effect of mitemincin fumarate (GM-611) on gastric emptying in patients with idiopathic or diabetic gastroparesis. *Gastroenterol* 2004; 126: A483
396. ONOMA M, YOGO K, OZAKI K, KAMEI K, AKIMA M, KOGA H, *et al.* Oral mitemincin (GM-611), an erythromycin-derived prokinetic, accelerates normal and experimentally delayed gastric emptying in conscious dogs. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2008; 35: 35-42-
397. TANG DM & FRIEDENBERG FK. Gastroparesis: approach diagnostic evaluation and management. *Dis Mon* 2011; 57: 74- 101.
398. YOGO K, OZAKI K, TAKANASHI H, ITOH Z & OMURA S. Effects of motilina and mitemincin (GM-611) on gastrointestinal contractile activity in rhesus monkeys in vivo and in vitro. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 3112-3122
399. FUJII E, KIMURA K, MIZOGUCHI K, KATO A, TAKANASHI H, ITOH Z, *et al.* Assessment of the carcinogenic potential of mitemincin (GM-611): increased incidence of malignant lymphoma in a rat carcinogenicity study. *Toxicol Appl Pharmacol* 2008; 228: 1-7
400. GREENWOOD- VANMEERVELD B. Emerging drugs for postoperative ileus. *Expert Opin Emerg Drugs* 2007; 12: 619-626
401. EGGLESTONE RB & MUELLER PO. Prevention and treatment of gastrointestinal adhesions. *Vet Clin North Am Equine Pract* 2003; 19: 741- 763
402. MUELLER E. Advances in prevention and treatment of intra-abdominal adhesions in horses. *Clin Tech Equine P* 2002; 1: 163-173

403. HIYAMA T, YOSHIHARA M, TANAKA S, HARUMA K & CHAYAMA K.
Effectiveness of prokinetic agents against diseases external to the gastrointestinal tract.
J Gastroenterol Hepatol 2009; 24: 537-546
404. HOROWITZ M, JONES KL, RAYNER CK & READ NW. Gastric hypoglycaemia-
an important concept in diabetes management. Neurogastroenterol Motil 2006; 18:
405- 407
405. RAYNER CK, JONES KL, SAMSOM M & HOROWITZ M. Relationships of
upper gastrointestinal motor and sensory function with glycemic control. Diabetes Care
2001; 24: 371-378
406. DEMSOND PV & WATSON KJ. Metoclopramide- a review. Med J Aust 1986;
31: 366-369