



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

Medición de dolor utilizando la escala “grimace”, y contantes fisiológicas en cabras con artritis expuestas a un estímulo mecánico nociceptivo

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN PRODUCCIÓN DE OVINOS Y CAPRINOS

PRESENTA:

M.V.Z. Jorge Eduardo Mendoza Flores

Asesor:

M.C. Paolo Cesar Cano Suárez

Co-asesor:

Dra. Angélica María Terrazas García

CUAUTITLÁN IZCALLI, ESTADO DE MÉXICO. 2018



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.

CRÉDITOS

El presente trabajo fue financiado por:

Cátedra

“Etología, Reproducción y Sanidad en Animales de Granja”

Con clave **PIAPI1637**

Cátedra

“Evaluación de la capacidad antioxidante del selenio a través de la suplementación en cabras lecheras antes y después del parto y su efecto sobre parámetros productivos”

Con clave **PIAPI1854**

DEDICATORIA

A mi madre y hermana

Que siempre están brindándome su apoyo incondicional, mi mayor motivo para superarme y ser mejor profesionalista, humano, hijo y hermano.

A Olga que es mi mejor motivo.

A mis maestros

Refiriéndome a mis maestros no solo a quien me impartió clase, más bien a todos aquellos que me han hecho crecer, que me han enseñado el significado de estudiar y que son las personas que mas admiro. A la Dra. Angelica Terrazas, al Dr. Ibancovich, al Dr.

Marco Antonio de Paz, al Dr. Ismael Hernández, al Dr. Moisés Valderrama.

A mis maestros y amigos del hospital

Al Dr. Valdez, al Dr. Moisés Valderrama, al Dr. Carlos Manzo y al MC Carlos Ceciliano por tenerme paciencia y apoyarme en mi carrera académica.

A los animales

En este caso especialmente a las cabras que sin ellas no hubiera sido posible este trabajo, y los caballos que son mi mayor fuente de inspiración.

AGRADECIMIENTOS

A mi asesora

La Dra. Angelica Terrazas, el mayor de mis agradecimientos por apoyarme tanto en este trabajo y enseñarme tanto. Sin ella simplemente este trabajo no hubiera sido posible.

A mi asesor

El MC Paolo Cano, por aceptar la idea del trabajo y brindarme su apoyo.

La realización de esta tesis no hubiese sido posible sin la colaboración y apoyo durante el experimental de:

Nayeli Monserrat Ortiz López
Karla Paola Urban Esquivel
Victoria Sarai Valdés Gallegos
Patricia Jimena Martínez Beltran
Cintya Mendoza Iniestra
Joana Sales Aburto
Brenda Berenice Cárdenas Morales
Tania Monserrat Morales Estrada

ÍNDICE

1. RESUMEN	1
2. INTRODUCCIÓN	3
2.1 Caprinocultura en México	3
2.2 Artritis encefalitis caprina	3
2.3 Escala Grimace	4
2.4 Dolor	5
2.4.1 Fisiología del dolor	7
2.5 Reconocimiento y valoración del dolor en animales	12
3. JUSTIFICACIÓN	14
4. HIPÓTESIS	14
5. OBJETIVOS	14
5.1 Objetivo general	14
5.2 Objetivos particulares	14
6. MATERIALES Y MÉTODOS	15
6.1 Sujetos y lugar de estudio	15
6.2 Prueba de nocicepción	15
6.3 Proceso experimental	18
6.4 Análisis estadístico	20
7. RESULTADOS	21
8. DISCUSIÓN	26
9. CONCLUSIONES	32
10. BIBLIOGRAFIA	33

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Aparato para medir umbrales de dolor (grafico)	16
Figura 2. Aparato para medir umbrales de dolor	17
Figura 3. Fijación del aparato	17
Figura 4. Video filmación	18
Figura 5. Grimace: puntuación 0	19
Figura 6. Grimace: puntuación 1	19
Figura 7. Grimace: puntuación 2	19
Figura 8. Toma de constantes	20
Figura 9. Promedio de Presión (media \pm e.e.)	21
Figura 10. Promedio de Frecuencia cardiaca (media \pm e.e.)	22
Figura 11. Promedio de frecuencia respiratoria (media \pm e.e.)	23
Figura 12. Promedio de temperatura corporal (media \pm e.e.)	24
Figura 13. Promedio de la escala grimace (media \pm e.e.)	25

1. RESUMEN

El presente trabajo tuvo por objetivo validar la escala conductual para medir dolor mediante la escala Grimace, y su asociación con constantes fisiológica en cabras que padecen artritis. El experimento tuvo una duración aproximada de 2 meses, en los cuales durante 4 repeticiones se hicieron procedimientos para registrar las variables asociadas al dolor. Se utilizaron 20 cabras multíparas, razas Alpino Francés y Toggenburg. Dichos animales fueron asignados a dos grupos: Grupo sano: sin signología aparente de artritis (n=10) y Grupo enfermo con signos aparentes de artritis (n=10).

El proceso tuvo tres etapas: una etapa que ocurrió 1 hora antes de aplicar el estímulo, la siguiente fue durante la aplicación del estímulo y la tercera se hizo una hora después de aplicado el estímulo. En cada sesión las cabras fueron sometidas a una prueba mecánica de nocicepción. Esto con un aparato fijado a la articulación de los carpos que se utilizó gradualmente hasta que el animal mostro signología de dolor. En este punto el estímulo se suspendía y se registraba la presión necesaria para producir esa respuesta.

En cada etapa se video filmo durante 5 minutos en la región de la cabeza y cara del animal, para determinar la escala de dolor por expresiones faciales mediante el método Grimace. Adicionalmente se registraron otras variables como la frecuencia respiratoria, frecuencia cardiaca y temperatura corporal. Los datos obtenidos por la escala de Grimace fueron comparados entre grupos, con la prueba no paramétrica U de Mann Whitney, mientras que la frecuencia respiratoria y cardiaca, así como la temperatura corporal fueron comparados entre grupos con la prueba de *t* de student. Toda la información fue procesada con ayuda del programa estadístico Systat versión 13.0.

Los resultados muestran que en la escala de grimace las puntuaciones fueron mayores para el grupo de animales con signología clínica de AEC, comparado con el grupo sano ($P < 0.090$). La presión necesaria para producir umbrales de dolor fue menor en animales enfermos comparados con el grupo sin signología clínica ($P < 0,001$). Las constantes fisiológica frecuencia cardiaca y respiratoria aumentaron en presencia del estímulo nociceptivo ($P < 0.033$). La temperatura corporal aumento

al momento del estímulo nociceptivo, siguiendo una tendencia a ser significativa ($P=0.096$).

Se concluye que la escala de expresiones faciales “grimace” es efectiva en la detección y valoración del grado de dolor en cabras. Se necesita menor presión para generar dolor en cabras con signología de AEC, que para cabras sin signología clínica. Las constantes fisiológicas frecuencia cardiaca y respiratoria aumentan en presencia de un estímulo estresante como el dolor y la temperatura corporal tiende a aumentar ante este estímulo.

2. INTRODUCCIÓN

2.1 La caprinocultura en México

La caprinocultura mexicana ha venido cambiando en los últimos años, actualmente se distinguen claramente tres tipos de productores, los del sector social divididos regionalmente en dos los del altiplano centro-noroeste y los del centro sur (Morlán, *et al.*, 2006). Los sistemas de producción de carne y leche de cabras en México han sido tradicionalmente una manera de utilizar los recursos naturales de baja productividad, como son los agostaderos de las regiones áridas y semi áridas. Más de trescientas mil familias tienen en la caprinocultura una de sus principales actividades (Guerrero, 2010)

2.2 Artritis encefalitis caprina (AEC)

El virus de la artritis encefalitis caprina está clasificado como un lentivirus de los pequeños rumiantes, el cual causa una enfermedad debilitante, persistente y de progreso lento en las cabras (Panneum, *et al.*, 2017; Stonos, *et al.*, 2014). En el caso de las cabras lecheras tiene un efecto negativo ya que disminuye la producción y calidad de la leche, reduce la tasa de parición e incluso la pérdida de animales afectados que tienen que ser sacrificados por dicha enfermedad, especialmente en las granjas de alta producción (Peterhans, *et al.*, 2004; Reina, *et al.*, 2009, Brinkhof, *et al.*, 2010).

Esta enfermedad está causada por un lentivirus con cubierta de ARN, perteneciente a la familia de los retrovirus que infecta la célula del linaje de los monocitos-macrófagos, y produce manifestaciones que pueden ir desde una enfermedad subclínica hasta una encefalitis grave. El tiempo que transcurre entre la infección vírica y el comienzo de las manifestaciones clínicas puede ser de varios meses o años. Esta infección es de por vida, por lo que las medidas para erradicar y controlar su prevalencia e incidencia resultan fundamentales para poder mantener rebaños de cabras sanas (Smith, 2010; Stonos, *et al.*, 2014).

La forma más frecuente de la infección es la polisinovitis-artritis que puede observarse en cabras de hasta 6 meses de edad, aunque es más frecuente detectarla en cabras adultas. Esta forma de enfermedad causa una cojera

intermitente y de comienzo insidioso; no obstante, finalmente las articulaciones afectadas se vuelven dolorosas y aumentan de tamaño. Este aumento de tamaño articular se debe habitualmente a una hiperplasia de los tejidos sinoviales y sus vainas asociadas, más que a un aumento del volumen del líquido articular. La articulación más afectada es el carpo, aunque también puede atacar a la articulación de la babilla, la articulación coxofemoral, la articulación occiatlantoidea y el corvejón. Las cabras afectadas muestran una marcha rígida y antinatural, y terminan caminando sobre el carpo o tumbándose. El margen de movilidad disminuye considerablemente, lo que contribuye a la contractura crónica de los tejidos blandos. Esta forma de polisinovitis-artritis puede acompañarse de neumonía intersticial crónica y de pérdida de peso, y generalmente se asocia también a algún tipo de alteración mamaria (Smith, 2010; Larruskain, *et al.*, 2013; Souza, *et al.*, 2015). Se cree que la lesión inflamatoria granulomatosa característica que se produce en los tejidos afectados se debe a los inmunocomplejos que se forman al interactuar anticuerpos no neutralizantes sintetizados por los linfocitos y los macrófagos asociados infectados por el virus (Smith, 2010; Stonos, *et al.*, 2014).

2.3 Escala Grimace

En los últimos años, se han desarrollado escalas de dolor basadas en sutiles alteraciones de la cara, para seres humanos y otras especies. (Langford, *et al.*, 2010; Sotocinal, *et al.*, 2011; Ahola, *et al.*, 2012). El desarrollo de tales "escalas de dolor de expresión facial" o "escalas de mueca" en parte ha sido impulsado por la necesidad de contar con herramientas más sensibles para detectar dolor leve en lugar de solo manifiesto (Langford, *et al.*, 2010). Para definir la puntuación de dicha escala se toma en cuenta: la órbita ocular, posición de cabeza y orejas, tensión de los labios y boca, tensión de fosas nasales, así como posibles vocalizaciones y aparición de signo "flehmen" (Häger, *et al.*, 2017; Dalla Costa, *et al.*, 2014). Este tipo de escalas se han desarrollado en varias especies por ejemplo en el caballo que fue descrita recientemente (Dalla Costa *et al.*, 2014; Dalla Costa *et al.*, 2016) para el dolor post-castración, mientras que Gleerup *et al.*, (2015) desarrollaron una escala de dolor de expresión facial equina utilizando dos estímulos nociceptivos

experimentales, validando varios rasgos faciales. En el caso de los ovinos la Escala (SGS) se estableció mediante la observación e interpretación de las expresiones faciales como consecuencia del dolor y la angustia después de una osteotomía tibial unilateral experimental. (Hager, *et al*, 2017). Igualmente, en ovinos se desarrollaron escalas de expresión facial mediante modelos de dolor a causa de pododermatitis y mastitis (McLennan, *et al*, 2016). Guesgen *et al.*, (2016) igualmente codificaron y cuantificaron la expresión facial para el dolor en corderos. En otras especies similarmente se han desarrollado sistemas de puntuación de expresión facial “Grimace” para evaluar el dolor como en roedores y conejos (Langford, *et al.*, 2010; Leach, *et al.*, 2012).

Estas escalas son prometedoras ya que combinan varias ventajas de otras herramientas de evaluación del dolor (facilidad de uso, poca inversión de tiempo o entrenamiento, y alta confiabilidad dentro y entre observadores). (Grauw, *et al.*, 2016).

2.4 Dolor

El dolor es un tema de extraordinario interés médico, tanto en la investigación de su origen, como en los métodos de tratamiento, éste es un mecanismo protector de la integridad de los tejidos del cuerpo, ya que desencadena respuestas reflejas tales como el retiro de la región afectada del sitio que está dañando (Drucker, 2005).

La definición exacta de dolor no se ha logrado concretar ya que es muy grande la complejidad que implica una gran multitud de aspectos y variantes que presenta, por lo cual se han dado muchas definiciones de este, que incluso se han manejado desde la antigüedad, en donde al dolor se le consideraba como una alteración en el equilibrio entre los diferentes humores que constituían el organismo aunque ya se daban cuenta que era un substrato de alerta o de defensa (IASP, 1979; Merskey 1991; Anand, *et al.*, 1996; García, 2001).

El termino más aceptado para definir el dolor en las personas dice que es “una experiencia sensitiva y emocional no placentera asociada con un daño tisular real o potencial, o descrito en términos de tal daño” (IASP, 1979; Merskey, 1991), esta

definición abarca a los procesos neurofisiológicos que advierten y protegen al individuo de un daño y ayudan a prevenirlo de algo mayor y favorecen la cicatrización. Desde un punto de vista clínico el dolor presenta dos componentes multifacéticos: La nocicepción que es la detección del estímulo nocivo mecánico, térmico o químico que por sí mismo no es dolor (Muir, 2002) y la percepción del dolor o el registro real de un estímulo nociceptivo y que es responsable de respuestas conductuales secundarias (vigilancia, inmovilización, miedo), metabólicas (hiperglucemia), neuroendócrinas (cortisol, catecolaminas), autónomas (frecuencia cardíaca o respiratoria, pupilas) e inmunológicas (Muir, *et al.*, 2001). Sin embargo, esta definición está enfocada al dolor humano, ya que el hablar de emociones y experiencia en ocasiones es confundido con la expresión verbal, sin embargo hay que recordar que también hay humanos adultos incapaces de comunicarse verbalmente, pero que pueden hacerlo por otra tipo de expresiones, lo mismo aplicaría a bebés recién nacidos e infantes quienes se agregan a esta incapacidad de comunicarse verbalmente, lo cual no niega la posibilidad que un individuo no esté experimentando dolor. Por lo que dicha definición antes descrita es aplicable a animales los cuales tampoco son capaces de comunicarse verbalmente (Sneddon, *et al.*, 2014). Sin embargo, si existe en la literatura una definición de dolor utilizada para los animales, la cual nos dice que es una experiencia sensorial aversiva causada por una lesión real o potencial que provoca protección y reacciones vegetativas, resultando en un comportamiento aprendido, y que puede modificar el comportamiento específico de la especie (Zimmerman, 1986; Rutherford, 2002; Sneddon 2009). Ahora bien los criterios que se tomaron para demostrar que los animales pueden sentir dolor son los siguientes: poseen nociceptores, es decir receptores que detectan estímulos dañinos sobre el cuerpo, poseen vías desde estos nociceptores hasta el cerebro (Sneddon, 2004); estructuras cerebrales análogas a la corteza cerebral humana que procesa el dolor; receptores opioides y sustancias opioides endógenas en un sistema neural nociceptivo, además de una reducción de los efectos adversos conductuales y fisiológicos después de la administración de analgésicos y aprenden rápido a evitar estímulos potencialmente dolorosos (Sneddon, 2004). Lo anterior mencionado

demuestra que los animales cumplen con todos los criterios para sentir dolor (Sneddon, *et al.*, 2014). Los estudios mencionados se han realizado en la mayoría de los mamíferos, vertebrados no mamíferos (por ejemplo, los peces) (Sneddon, 2011) y más recientemente se ha empezado a estudiar en animales invertebrados (Ej. Crustáceos) (Barr, *et al.*, 2008). Por lo tanto, aceptado el hecho que los animales cuentan con la capacidad de percibir dolor. Un nuevo problema es medir el grado de éste, para así poder aliviar el dolor (Grauw, *et al.*, 2016).

2.4.1 Fisiología del dolor

Con la nocicepción comienza la fisiología del dolor y consta de ciertos procesos fisiológicos:

a). - Transducción

El dolor está causado por la activación de estructuras sensibles a ciertos estímulos llamados nociceptores (Muir, *et al.*, 2001; Muir 2002), que se trata de terminaciones nerviosas libres; dendritas no mielinizadas o neuronas sensitivas situadas alrededor de los folículos pilosos en toda la piel, así como en tejidos profundos (Ganong, 2010) Estos presentan una serie de proteínas, muy variadas y especializadas, que actúan como receptores de esa información nociceptiva, estos pueden ser canales iónicos (que modifican el tránsito de iones dentro y fuera de la neurona) o receptores metabotrópicos (es decir que generan cambios en la síntesis de proteínas citoplásmicas) y receptores vanilloides, que codifican la información relacionada con la temperatura y los cambios de pH, pertenecen al grupo de los receptores iónicos (Julious, *et al.*, 2001).

Clasificación de nociceptores

Térmicos

forman parte de neuronas bipolares tipo A δ , se activan por temperaturas extremas (>45 °C y <5°C) (Drucker, 2005). Los receptores para frío se hallan en las terminaciones dendríticas de las fibras A δ y C, mientras que los receptores para calor se encuentran en las fibras C (Ganong, 2010).

Mecánicos

Pertenece también a fibras A δ y se activan por la aplicación de presiones intensas en los tejidos (Ganong, 2010).

Químicos

Responden a varios agentes, como bradicinina, histamina, acidez marcada y sustancias irritantes del ambiente (Ganong, 2010).

Polimodales

Responden a daños químicos, mecánicos y térmicos, estos nociceptores están distribuidos de forma mezclada entre los tejidos somáticos, por esta razón pueden activarse distintos tipos de nociceptores por un único estímulo lo que provoca diferentes sensaciones dolorosas (Drucker, 2005). Para que un nociceptor pueda ser activado con fines de transmitir dolor debe haber un estímulo de alta intensidad ya que son de umbral alto, esto se refiere a que el estímulo debe superar considerablemente la intensidad necesaria para producir sensaciones no dolorosas (tacto) y es el factor más importante para determinar la gravedad del dolor (Muir, 2002). Estos receptores polimodales de dolor se adaptan muy poco o nada, por el contrario, en ocasiones la estimulación sostenida de un nociceptor incrementa la percepción de la sensación dolorosa “hiperalgesia” o bien la producción de dolor por un estímulo que normalmente no lo provocaría “alodinia” (Woolf, 1999). Por otro lado, el dolor también puede ser discriminado de manera discreta en comparación con las otras sensibilidades somáticas, esto parece depender tanto de los mismos receptores como de los centros y la vía. La carencia de capacidad adaptativa hace difícil distinguir un estímulo reiterado de otro cuando el tiempo de separación entre ambos es breve (Drucker, 2005). En tiempos recientes se han estudiado un tipo de receptores llamados “silentes” que son receptores adicionales de dolor activados por productos químicos (prostaglandinas, leucotrienos neuropéptidos, factores de crecimiento nervioso) que sensibilizan las fibras nerviosas periféricas ante estímulos que normalmente no producirían dolor (Woolf, *et al.*, 2000; Muir, *et al.*, 2001).

Estas terminaciones al detectar estos estímulos nocivos como calor, isquemia, distensión o estiramiento, lesión mecánica (como una incisión de bisturí), o productos químicos liberados por la inflamación o la lesión tisular (prostaglandinas, leucotrienos, bradiginina, enzimas proteolíticas, histamina, iones de potasio y serotonina); convierten los estímulos químicos, térmicos o mecánicos en impulsos nerviosos (eléctricos) (McKelvey, *et al.*, 2003)

b). - Transmisión

Se da a través de las vías nociceptivas a las neuronas del ganglio de raíz dorsal (GRD), por dos tipos de fibras:

Fibras A δ

Son vainas delgadas de mielina (2 a 5 μm de diámetro) que conducen a una velocidad de 12 a 30 m/s, transmiten señales dolorosas intensas y discontinuas, que permiten al paciente la localización del punto exacto de la fuente del dolor (Ganong, 2010).

Fibras C

Son vainas no mielinizadas (0.4 a 1.2 μm de diámetro) que conducen a una velocidad baja de 0.5 a 2 m/s, transmiten sensaciones de dolor fijas y continuas o pulsátiles que no se pueden localizar con exactitud (Ganong, 2010). La información que transmiten estas fibras llegan a la médula espinal a través de las raíces dorsales de los nervios espinales que contienen las ramas centrales de las neuronas aferentes cuyo soma se halla en los ganglios espinales, al penetrar a ésta por la división lateral de las raíces dorsales las ramas centrales de las neuronas aferentes se bifurcan y cursan a través de algunos segmentos en sentido cefálico y caudal por el fascículo de Lissauer antes de establecer sinapsis con neuronas de las láminas del asta dorsal (Antúnez, 2003), desde un punto de vista histológico, se distinguen ocho capas o láminas en la región dorsal de dicha asta, mientras que en la región ventral se describen sólo dos. Los estímulos nociceptivos somáticos llegan a la lámina marginal (I) y a la sustancia gelatinosa (II), gran número de neuronas de la

capa I sólo responden a los estímulos nocivos, las neuronas de la capa gelatinosa (II), son en su mayoría interneuronas que modulan tanto impulsos dolorosos como no dolorosos (Drucker, 2005). Una vez procesada la información en la médula, es proyectada a niveles superiores por medio de fibras (McKelvey, *et al.*, 2003).

Existen dos vías separadas para la transmisión o proyección del dolor a niveles superiores: la vía del dolor rápido y la del dolor lento.

La vía del dolor rápido o agudo se inicia con la excitación de fibras mielínicas tipo A δ (aunque también por fibras C), que usan como neurotransmisor al glutamato en receptores de tipo NMDA (N-metil D-aspartato), AMPA y Kainato; dichas fibras terminan en las neuronas de las capas I y II del asta posterior de la médula que en su mayor parte, pasan al lado opuesto por la comisura gris medular (Crosby, *et al.*, 1962; Drucker, 2005), ascienden por el cordón anterolateral formando parte de la vía espinotalámica, por esta razón también se le conoce como neospinotalámica, sin embargo, parece haber cierta proporción de fibras que ascienden por el mismo lado en que se originaron (Drucker, 2005).

El dolor de tipo lento viaja por varias vías: el espinomesencefálico, el cervicotálamico y el espinohipotálamico. Todos estas vías constituyen la conocida vía paleoespinotalámica, dichas fibras se originan en las vías amielínicas tipo C que hacen sinapsis en las capas I a VIII del asta posterior de la médula, usando como neurotransmisores a la sustancia P y glutamato (sugiriéndose que esta última es la que participa en el dolor crónico) (Jiménez, *et al.*, 2008), ascienden por el cuadrante anterolateral de ambos lados de la médula y aquí hacen sinapsis con terceras neuronas que terminan en el girus del cíngulo y la corteza de la insulina, dada la relativa baja velocidad de esta vía la intensidad de la percepción del dolor puede incrementarse por estímulos repetidos (Drucker, 2005).

c). - Modulación

Se considera que existen dos vías descendentes neorubioquímicas que regulan la aferencia dolorosa: la opioide-serotoninérgica y la noradrérgica, ambas con acción analgésica.

Vía opioide-serotoninérgica

Se origina en las neuronas peptidérgicas opioides que liberan endorfinas como neurotransmisor, descienden hasta la región dorsal del cordón lateral de la médula espinal terminando en neuronas de la sustancia gelatinosa y lámina II del asta dorsal, a su vez estas neuronas hacen sinapsis con las neuronas de tipo A δ y C en la lámina V (Drucker, 2005) y principalmente opioides que son sustancias inhibitoras que actúan modulando la transmisión del estímulo, por un lado disminuyendo la liberación de glutamato y por otra hiperpolarizando la membrana de la neurona postsináptica (Mason, 2005), también entran en juego unas interneuronas inhibitoras que liberando también opioides endógenos, imitan y potencian el efecto inhibitor de las vías descendentes, en esencia ésta es la explicación fisiológica a la teoría de la puerta que propusieron Melzack y colaboradores en 1965.

Vía noradrérgica

Se origina en las neuronas adrenérgicas de la formación reticular dorsal pontina y del *locus ceruleus*, desciende por la parte dorsolateral del cordón lateral de la médula y termina en neuronas con receptores tipo $\alpha 2$ localizados en la sustancia gelatinosa del asta posterior al igual que se produce inhibición de la aferencia dolorosa a nivel de la lámina V, este mecanismo es independiente de las endorfinas ya que no es bloqueado por la naloxona, parece que el neurotransmisor involucrado es el GABA (Drucker, 2005; Jiménez, *et al.*, 2008).

d). - Percepción

Es el proceso final que resulta de la transducción, transmisión, modulación e integración de la función talamocortical, reticular y límbica para producir la experiencia emocional, subjetiva y consciente final del dolor (Jiménez, *et al.*, 2008).

El cerebro decodifica la información que llega a través de las vías espinales ascendentes y es donde la señal se percibe como dolor; algunas de las áreas cerebrales más importantes que se relacionan con el proceso nociceptivo incluyen el tallo cerebral, tálamo y corteza cerebral. Existen neuronas cerebrales que sintetizan diversos agentes neuroactivos y constituyen vías especializadas que corren dentro del cerebro y fuera de este, la mayoría de estas sustancias participan en el proceso nociceptivo y de éstas; la noradrenalina, serotonina (5-HT), dopamina, histamina, adenosina, acetilcolina (ACh), sustancia P, péptido relacionado con el gen de la calcitonina, glutamato, glicina, ácido gamma aminobutirico (GABA) y péptidos opioides son los mejor caracterizados (Drucker, 2005; McKelvey, *et al.*, 2003).

2.5 Reconocimiento y valoración del dolor en animales.

El reconocimiento del dolor en animales es un verdadero reto ya que estos no tienen la posibilidad de expresar verbalmente una manifestación de dolor como la especie humana. El dolor al ser una sensación hace pensar que es netamente subjetivo, es decir que depende de cada individuo que lo padece, es aquí donde se presenta un problema para saber si un animal tiene dolor y aún más complicado saber qué grado de dolor padece, para esto es necesario conocer el comportamiento específico de cada especie (Jiménez, *et al.*, 2008).

En base a esto las herramientas actuales de evaluación del dolor comúnmente usan indicadores conductuales ya que proporcionan medidas de dolor sensibles y no invasivas (Mogil, *et al.*, 2004; Sánchez, *et al.*, 2018). Las conductas relacionadas con el dolor, tales como temblores, posturas anormales y vocalizaciones han sido bien documentadas (Grant, 2004; Guesgen, *et al.*, 2014; Molony, *et al.*, 2002). Pero, observar los cambios de comportamiento puede consumir mucho tiempo, por lo que

no es práctico para las comodidades en la granja. Además, la naturaleza fluctuante del dolor espontáneo puede hacer que se pasen por alto cambios mayores y menores (Foss, *et al.*, 2006).

Un estudio reciente en cabras demostró que la anestesia general y la sedación disminuyen el estrés y probablemente la respuesta al dolor provocada por la electroeyaculación y especialmente la sedación mejoró la calidad del semen recolectado. (Sánchez, *et al.*, 2018).

Es por esto que el reconocimiento preciso y valoración del grado de dolor es imprescindible para el manejo de este padecimiento. Parámetros como frecuencia cardíaca y respiratoria anteriormente se tomaban como único valor para evaluar el grado de dolor (Price, *et al.*, 2003; Dujardin and Van Loon, 2011) actualmente se sabe que estos parámetros son inespecíficos por si solos para la evaluación de dolor ya que pueden estar influenciados por otros factores, como la temperatura ambiental, deshidratación, enfermedad cardiovascular y/o respiratoria, sin embargo no hay ningún estudio que demuestre la relación directa entre la frecuencia cardíaca y la presencia o severidad de dolor. (Grauw, *et al.*, 2016; Dziki, *et al.*, 2003; Raekallio, *et al.*, 1997). Conociendo esto se han desarrollado actualmente herramientas para la correcta valoración de dolor tomando en cuenta parámetros fisiológicos, como frecuencia cardíaca y respiratoria (Grauw, *et al.*, 2016). Parámetros endocrinos, como cortisol endógeno, beta-endorfinas y catecolaminas, como indicadores indirectos del dolor (Virgin, *et al.*, 2010; Rietmann, *et al.*, 2004; Pritchett, *et al.*, 2003; McCarthy, *et al.*, 1993). Y más recientemente aspectos conductuales del dolor, ya que el dolor conlleva experiencias emocionales y sensoriales desagradables, dan lugar a cambios sutiles o evidentes en el comportamiento que pueden ofrecer una mejor indicación de presencia y severidad del dolor (Ashley, *et al.*, 2005). Dentro de estas escalas, uno de los desarrollos más novedosos, es la escala por expresiones faciales “Grimace” comentada anteriormente.

3. JUSTIFICACIÓN

Miles de familias dependen de la caprinocultura para su subsistencia. Se sabe que la artritis es un problema grave que aqueja a los caprinos, siendo muy difícil de controlar y más aún erradicar. Este padecimiento ocasiona dolor en los animales, sin embargo, existen pocos estudios que lo hayan considerado y aún menos aquellos en donde se haya evaluado el grado de dolor que podrían estar pasando las cabras por dicho padecimiento. El hecho de conocer o validar una metodología que muestre el nivel de dolor que padecen las cabras debido a la artritis, podría permitir generar estrategias para atenuarlo o mejorar el manejo del animal.

4. HIPÓTESIS

Las cabras con signos clínicos de artritis encefalitis caprina muestran un valor mayor en la escala de Grimace, así como una afectación en sus constantes fisiológicas, que aquellas cabras clínicamente sanas, cuando son expuestas a estímulo mecánico nociceptivo.

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo General

Validar la escala de dolor con la escala de Grimace, así como su relación con constantes fisiológicas en cabras que tienen o no signos clínicos de artritis encefalitis caprina, cuando son expuestas a un estímulo mecánico nociceptivo en las articulaciones.

5.2 Objetivos específicos

1. Medir el grado de dolor relacionado con artritis clínica, en cabras, mediante la evaluación de expresiones faciales (escala de Grimace), cuando son sometidas a un estímulo mecánico de nocicepción en las articulaciones.
2. Medir la variación de constantes fisiológicas asociadas al dolor en cabras con artritis clínica, cuando son sometidas a una prueba mecánica de nocicepción en las articulaciones.

6. MATERIALES Y MÉTODOS

6.1 Sujetos y lugar de estudio

El experimento se realizó en las instalaciones del módulo de caprinos de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, UNAM. Que se encuentra en una ubicación a 20.2005998 de la latitud norte y a los 99° 12' 25" (-99.20953) de la longitud oeste, y una altura promedio de 2,252 msnm.

Se utilizaron 20 cabras adultas vacías, con un peso de 50 kg en promedio y aproximadamente 3.5 años, encastadas con razas tipo lechero, las cuales fueron divididas en dos grupos de acuerdo a su estado de salud: 10 animales clínicamente sanos; y 10 con signología clínica de artritis.

Las cabras fueron alojadas en dos corrales con superficie de concreto y con medidas del corral de 7 m x 11 m. La dieta ofrecida consistió en ensilaje de maíz, alfalfa achicalada, avena henificada y un balanceado comercial (16% de proteína), así como agua *ad libitum*.

6.2 Prueba mecánica de nocicepción

El experimento tuvo una duración aproximada de 2 meses, durante 4 sesiones se realizaron procedimientos para registrar las variables asociadas al dolor.

En cada sesión las cabras fueron sometidas a una prueba mecánica de nocicepción. Para realizar esta prueba se adaptó un modelo de aparato simplificado de Chambers, (1990), que sirve para medir umbrales de dolor mediante una prueba mecánica de nocicepción. Dicho aparato (Figura 1,2). Consistió en una jeringa de 5ml (1), a la cual se le cortó parte del embolo para poner un clavo de 2mm de diámetro con punta roma (2), a este aparato se le ajustó un brazalete hecho con cinta velcro (3), la jeringa está conectada a un tubo de plástico de 2mm de diámetro y 50cm de largo (4) que se une, en su otro extremo, a una válvula de tres vías (5), la válvula a su vez está unida a un tubo de 5mm de diámetro y 30 cm de largo (6), con un manómetro (METRON) con escala de 0-60 psi; 0-4 kg/cm² (7), el sistema se cerró con dos jeringas de 60 ml (8) con las cuales se aplicara presión en el sistema y empujar el clavo contra la articulación de las cabras.

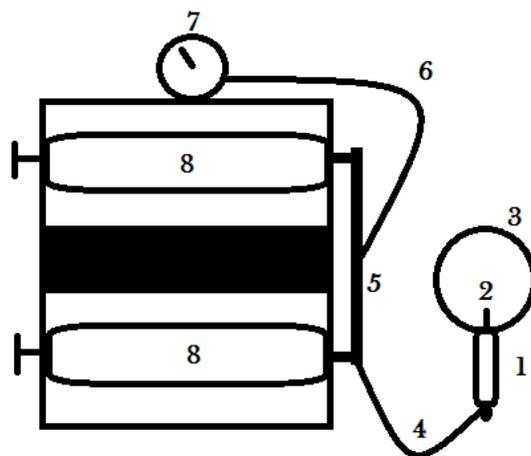


Figura 1. Aparato para medir umbrales de dolor (grafico). Adaptado de Chambers (1990).

La observación se hizo en tres etapas: a). -Una hora antes de aplicar el estímulo mecánico; b) Al momento cero o durante la aplicación del estímulo mecánico y c). - Una hora posterior a este evento. En cada una de las etapas se registraron videos y constantes fisiológicas descritas abajo. Durante el momento en que aplicó el estímulo los animales fueron sujetados con ayuda de otra persona, y se les fijó el aparato sobre una articulación de los carpos afectada o no (Figura 3), dependiendo de cada grupo. El clavo con punta roma se empujó gradualmente hasta que el animal mostró signología de dolor. En este punto el estímulo se suspendía y se registraba la presión indicada para producir esa respuesta en el manómetro.

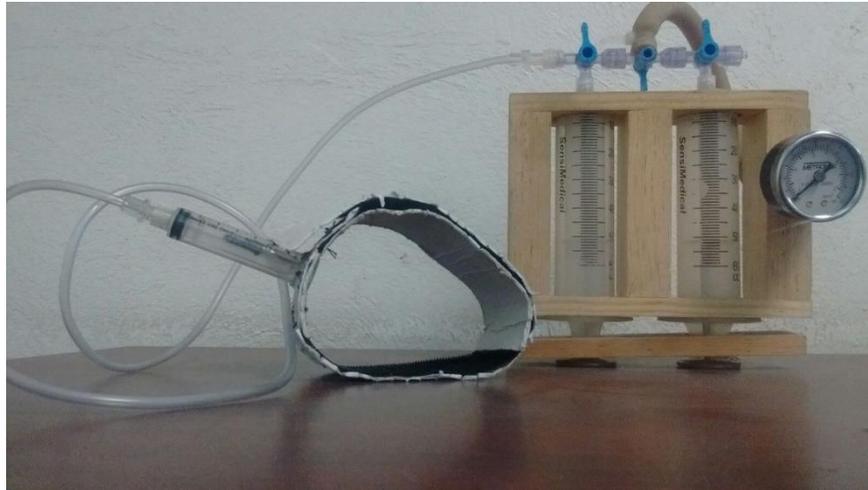


Figura 2. Aparato para medir umbrales de dolor



Figura 3. Fijación del aparato

6.3 Proceso Experimental

Las variables a medir antes, durante y después del procedimiento fueron las siguientes:

a). - Escala de dolor por expresiones faciales mediante el método Grimace. Para poder obtener durante cada procedimiento las expresiones faciales de las cabras se tomaron videos con una cámara digital (Figura 4). Los videos tuvieron una duración de 5 minutos y fueron enfocados al rostro del animal realizando tomas sobre los tres ángulos de la cara (de frente y dos costados) Estos videos fueron posteriormente analizados en la computadora y se tomaron imágenes congeladas de manera aleatoria, en donde se pudieron apreciar los rasgos faciales del animal que son indicadores para evaluar el dolor de acuerdo a la escala Grimace validada en ovinos (McLennan, *et al.*, 2016).



Figura 4. video filmación

Dos observadores realizaron la valoración con las mejores imágenes obtenidas y se dio una puntuación por cada animal, la cual evaluó principalmente el grado en que la órbita ocular se encuentra abierta o cerrada “ajuste orbital”, posición de cabeza y orejas y la presencia o no de Flehming, y se dio una puntuación del 0 al 2, donde 0 es ausencia de dolor (Figura 5), 1 es dolor leve a moderado (Figura 6) y 2 es presencia de dolor severo (Figura 7; McLennan, *et al.*, 2016; Häger, *et al.*, 2017). La determinación de las escalas se realizó con doble ciego, los observadores no conocían el origen del grupo de cada animal a evaluar.



Figura 5. Grimace: Puntuación 0



Figura 6. Grimace: Puntuación 1



Figura 7. Grimace: Puntuación 2

b). - Frecuencia respiratoria, frecuencia cardiaca y temperatura.

En las mismas tres etapas de la observación, se realizó la auscultación del animal para determinar la frecuencia respiratoria y la frecuencia cardiaca, con la ayuda de un estetoscopio y un termómetro digital se utilizó para tomar la temperatura rectal (Figura 8).



Figura 8. toma de constantes

6.4 Análisis estadístico

Los datos obtenidos por la escala de Grimace fueron comparados entre grupos, con la prueba no paramétrica U de Mann Whitney, mientras que la frecuencia respiratoria, cardiaca y temperatura rectal fueron comparados entre grupos con la prueba de t de student. Con un nivel de significancia menor a 0.05. Toda la información fue procesada con ayuda del programa estadístico Systat 13.0.

7. RESULTADOS

7.1.- Promedio de Presión aplicada durante el estímulo nociceptivo

Durante la aplicación del estímulo nociceptivo al considerar la presión que se ejerció con aparato se encontró que hubo un efecto significativo del grupo. De manera general se observa que a las cabras sana se les aplicó mayor presión con el aparato, que a las enfermas ($P < 0.001$, Figura 9).

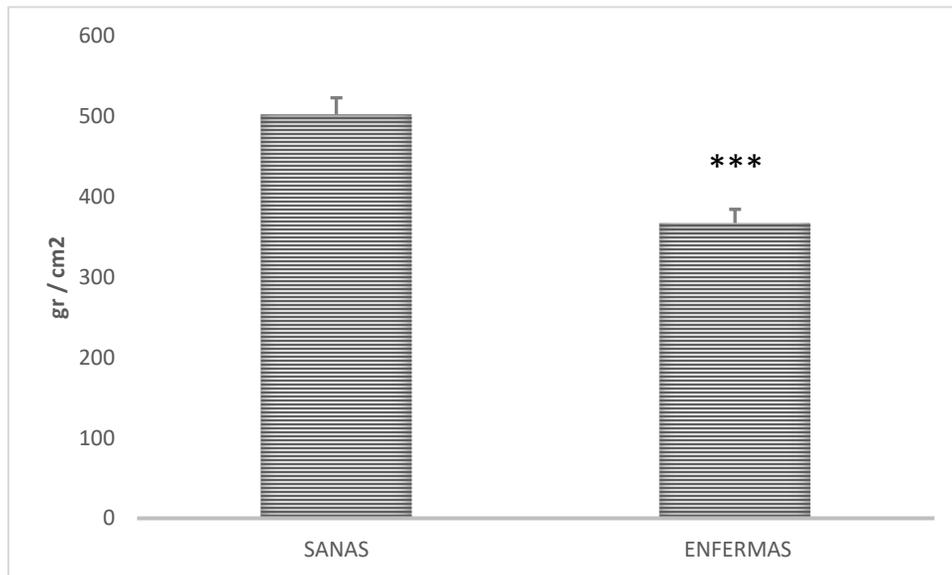


Figura 9.- Promedio de Presión (media \pm e.e.) empleada con el aparato durante el estímulo nociceptivo a cabras adultas clínicamente sanas o enfermas con AEC. Asteriscos indican diferencias entre grupos (***) $P \leq 0.001$).

7.2.- Promedio de Frecuencia cardíaca

El promedio de la frecuencia cardíaca (Figura 10) registrada en las cabras durante las repeticiones. En general fue afectada significativamente por el grupo ($P < 0.001$), así como por el momento en el que se registró dicha variable ($P < 0.001$). No se encontró efecto de la interacción del grupo x el tiempo ($P = 0.457$).

Se observa que el promedio de los tres momentos del registro (-1, 0 y +1 horas) en relación a la aplicación del estímulo, las cabras clínicamente sanas tuvieron mayor frecuencia cardíaca que las enfermas (Figura 10). Al observar el efecto promedio del tiempo se encontró que la frecuencia cardíaca incrementó en los dos grupos de manera significativa de -1 hora en comparación al momento de la aplicación del estímulo, y se mantuvo elevada hasta 1 hora después de dicho evento (Figura 10).

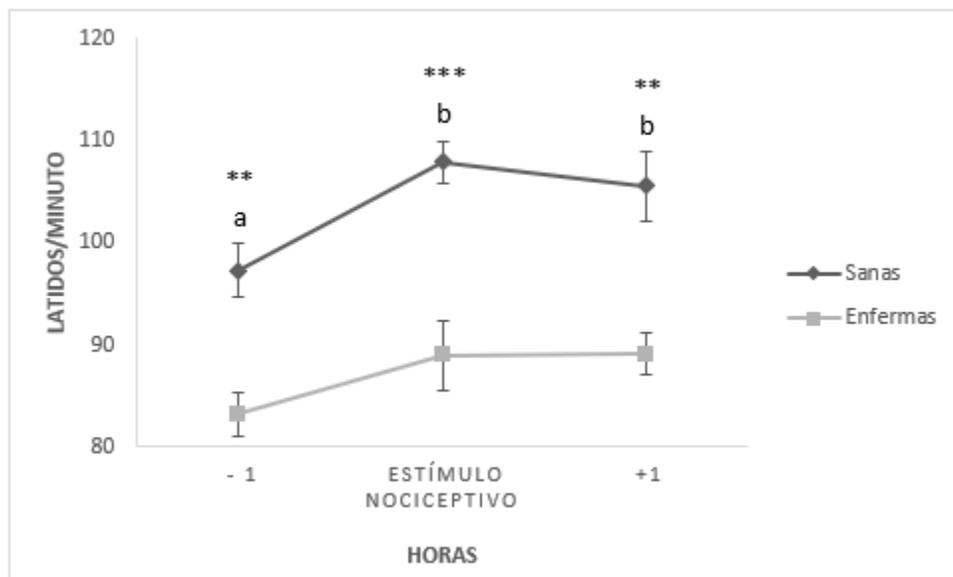


Figura 10.- Promedio de Frecuencia cardíaca (media \pm e.e.) registrada en cabras clínicamente sanas o enfermas con AEC. La variable fue registrada a -1, 0 y +1 hora de aplicado el estímulo nociceptivo. Asteriscos indican diferencias entre grupos ($*P \leq 0.05$, $**P \leq 0.01$, $*** P \leq 0.001$) Literales distintas indican diferencias en el tiempo ($P \leq 0.05$).

7.3.- Promedio de Frecuencia respiratoria

El promedio de la frecuencia respiratoria (Figura 11) registrada en los animales durante todas las repeticiones fue afectada significativamente por el grupo ($P=0.033$), así como por el momento en el que se registró dicha variable ($P<0.001$). No encontrándose un efecto por interacción del grupo x el tiempo ($P=0.467$).

Se observa que el promedio de los tres momentos del registro (-1, 0 y +1 horas) en relación a la aplicación del estímulo doloroso, las cabras clínicamente sanas tuvieron una frecuencia respiratoria significativamente más elevada en comparación a las cabras enfermas con AEC (Figura 4). Al observar el efecto del tiempo se encontró que la frecuencia respiratoria aumentó de manera significativa en los momentos de la aplicación del estímulo nociceptivo y +1 hora, en comparación a -1 hora (Figura 11).

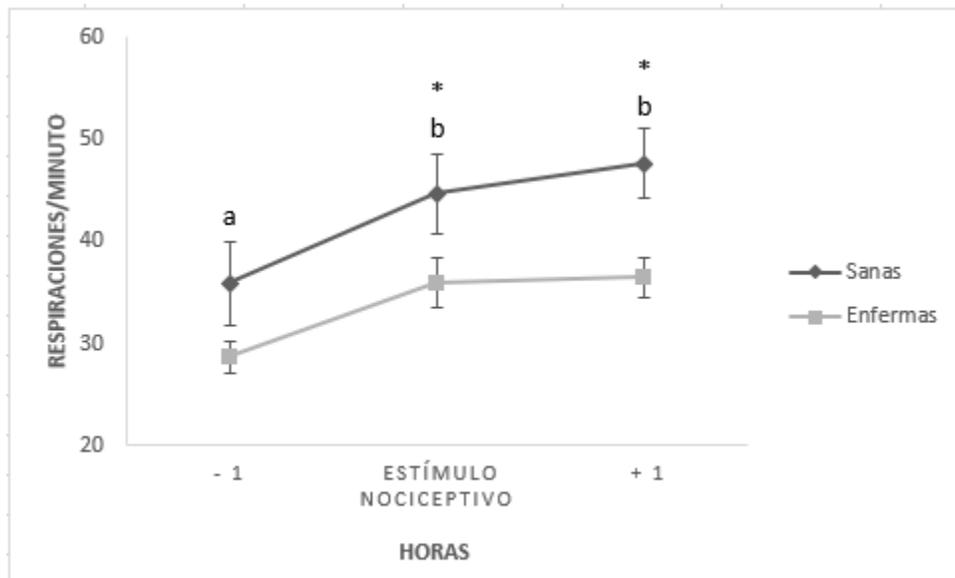


Figura 11.- Promedio de frecuencia respiratoria (media \pm e.e.) registrada en cabras clínicamente sanas o enfermas con AEC. La variable fue registrada a -1, 0 y +1 hora de aplicado un estímulo nociceptivo. Asteriscos indican diferencias entre grupos (* $P\leq 0.05$, ** $P\leq 0.01$, *** $P\leq 0.0001$) Literales distintas indican diferencias en el tiempo ($P\leq 0.05$).

7.4.- Promedio de temperatura corporal

El promedio del registro de la temperatura corporal (Figura 12) registrada en los animales tendió a ser afectada por el grupo ($P=0.096$), y fue significativamente afectada por el momento en el que se registró dicha variable ($P<0.001$). No se encontró efecto de la interacción del grupo x el tiempo ($P=0.587$).

Se observa que durante el registro a -1 h las cabras clínicamente sanas presentaron una temperatura corporal mayor comparada con los animales con signología clínica ($P= 0.039$, Figura 5). Al observar el efecto del tiempo se encontró que la temperatura corporal incrementó en los dos grupos en el momento del estímulo, y se mantuvo elevada hasta 1 hora después en comparación al registro de -1 h (Figura 12).

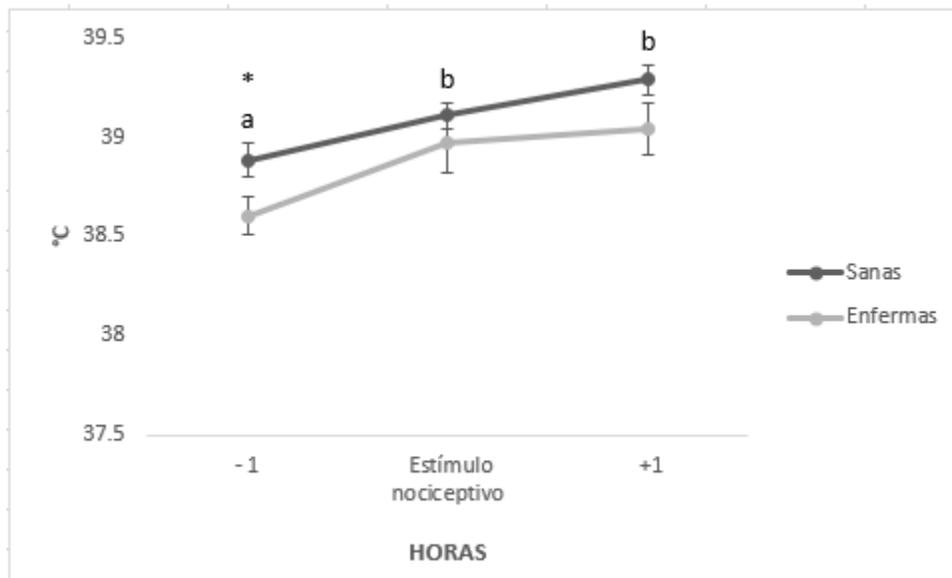


Figura 12.- Promedio de temperatura corporal (media \pm e.e.) registrada a cabras clínicamente sanas o enfermas con AEC. La variable fue registrada a -1, 0 y +1 hora de aplicado un estímulo nociceptivo. Asteriscos indican diferencias entre grupos ($*P\leq 0.05$). Literales distintas indican diferencias en el tiempo ($P\leq 0.05$).

7.5.- Promedio de escala grimace

El promedio de las puntuaciones asignadas por los observadores para la medición de dolor mediante la escala grimace (Figura 13), determinadas por las imágenes de video filmaciones al aplicar el estímulo nociceptivo, fue afectada por el grupo en cada momento del registro [-1, (P=0.009), 0, (P=0.028) y +1h (P=0.090)]. Donde se observa que las cabras con signología clínica de AEC presentan una mayor puntuación de dicha escala en todos los momentos, comparados con los animales del grupo sano. Al observar el efecto del tiempo se encontró que la puntuación incrementó, en los dos grupos, durante el estímulo, en comparación a -1 y +1 h (Figura 13).

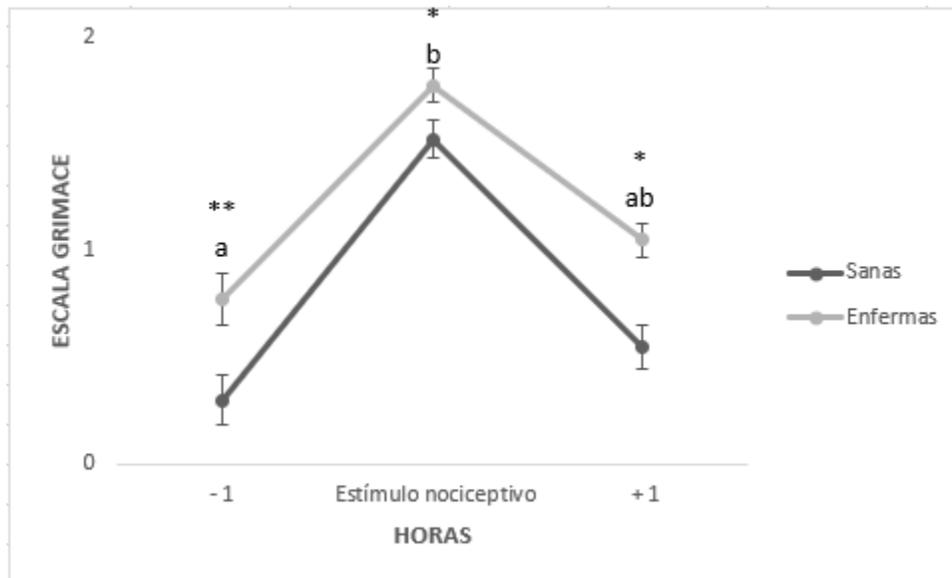


Figura 13.- Promedio de la escala grimace (media ± e.e.) registrada durante todo el estudio a cabras clínicamente sanas o enfermas con AEC. La variable fue registrada a -1, 0 y +1 hora de aplicado un estímulo nociceptivo. Asteriscos indican diferencias entre grupos (*P≤0.05, **P≤0.01, *** P≤0.001). Literales distintas indican diferencias en el tiempo (P≤0.05).

8. DISCUSIÓN

Los resultados del presente trabajo nos permitieron comprobar nuestra hipótesis por el hecho de que las cabras con signos clínicos de artritis encefalitis caprina (AEC), cuando fueron expuestas a un estímulo mecánico nociceptivo, mostraron un incremento en la respuesta al dolor de acuerdo a la escala de expresiones faciales Grimace, asimismo se afectaron sus constantes fisiológicas.

Respecto a la escala grimace, las puntuaciones asignadas de manera general fueron significativamente mayores en cabras con signología clínica de AEC, comparados con el grupo sano. Sin embargo, se observó que en ambos grupos las puntuaciones para esta escala aumentaron al momento de aplicar el estímulo doloroso, la escala aumento más aun cuando se aplicó el estímulo mecánico, más sin embargo siempre se mostró una puntuación que demostraba dolor aun antes de dicho estímulo, lo que demuestra que las cabras con signología clínica padecen dolor en todo momento y que este se aumenta al aplicar un estímulo nociceptivo. No se descarta el hecho de que las cabras clínicamente sanas también padezcan dolor debido a las expresiones faciales mostradas por dicho grupo.

Nuestros hallazgos pueden ser comparados con los obtenidos por Häger *et al.*, (2016), donde se utilizó la escala grimace como un indicador de dolor y estrés post operatorio en ovejas a las cuales se les realizó osteotomía en condiciones de laboratorio, y en donde pudieron observar una mayor puntuación de dicha escala desde el día 1 al 17 después de la cirugía. Así mismo nuestros resultados pueden ser comparados con un estudio en el cual se desarrolló una escala por expresiones faciales (grimace) en ovejas con Pododermatitis y mastitis como modelo de dolor, en el cual reportan que dicha escala pudo detectar correctamente a una borrega que padecía cualquiera de estas enfermedades con un alto grado de precisión, ya que éstas obtenían una puntuación mayor en la escala al momento de la medición y que al dar un tratamiento a dichas enfermedades la expresión facial indicativa de dolor disminuía (McLennan, *et al.*, 2016). En otro estudio que puede ser comparado, se cuantifico el dolor mediante esta escala de grimace en corderos a los cuales se

les puso un anillo de goma entre vertebras de la cola, en el cual ellos demuestran cambios de expresión facial debido al dolor inducido por este método (Guesgen, *et al.* 2016).

También en otros trabajos en los cuales se ha intentado medir el dolor en cabras mediante cambios de comportamiento se encontró un estudio realizado por Alvarez, *et al.*, (2015) en el cual se analizó el cortisol y el comportamiento relacionado con dolor en cabritos descornados con un bloqueo cornual con Lidocaina al 2%, en dicho estudio se reportó tanto en los grupos que contaban con analgesia (bloqueo) y los que no, mostraron que la frecuencia de vocalizaciones aumento significativamente, al igual que las peleas entre los cabritos, indicando dolor en los grupos.

Así mismo nuestros resultados pueden ser comparados con un estudio donde se exploraron métodos no invasivos para evaluar el dolor en ovejas a las cuales se indujo este estímulo mediante un torniquete para causar isquemia, en el cual se reportó una reducción significativa tanto para lamerse los labios como para la vocalización, así como orejas orientadas hacia delante fueron las conductas con mayor frecuencia (Stubsjoen, *et al.*, 2009).

Nuestras puntuaciones de expresiones faciales demuestran que las cabras bajo un estímulo estresante como es el dolor tienen cambios notables de dichas expresiones debido al componente emocional que acompaña a la percepción de éste. Así nuestro estudio puede compararse con un trabajo en el cual se estudió la percepción de emociones basadas en la cara de cabras lecheras, en el cual se demostró que los animales pasaron más tiempo con las orejas hacia adelante cuando se les mostraba fotografías de caras con rasgos positivos lo que demuestra mayor interés, por lo que ellos concluyen que las cabras reaccionan de manera diferente a las imágenes de caras que muestran diferentes estados emocionales y que parecen percibir la valencia emocional expresada en esas imágenes (Lucille, *et al.*, 2017).

La frecuencia cardíaca de manera general fue menor en los animales con signos clínicos de AEC, en comparación a los del grupo sano. Sin embargo, se pudo observar que en ambos grupos dicha variable incrementó de manera importante cuando fueron expuestos al estímulo mecánico. Estos registros indican en primera instancia que la respuesta simpática debido a un estímulo doloroso es más efectiva en las cabras clínicamente sanas, que aún no están tan afectada por la enfermedad, debido a que están en condiciones normales para responder. Este efecto de menor respuesta en cabras con signología clínica también puede ser debido a que se ha observado que en animales domésticos el dolor crónico como es el que causa la AEC, la respuesta simpática disminuye (De Paz, 2016; Jiménez, *et al.*, 2008). Por otro lado, es conocido que la frecuencia cardíaca está controlada sobre todo por nervios autonómicos, y que, durante la estimulación simpática, como la que ocasiona un evento doloroso, se liberan catecolaminas las cuales ocasionan una acción aceleradora cardíaca conocida como acción cronotrópica. Dicha respuesta conlleva a modificaciones en el gasto cardíaco aumentando así los litros por minuto de sangre que es transportada a los tejidos, y que esto es proporcional a la cantidad de oxígeno que se está demandando por la parte muscular (Ganong, 2010).

La respuesta fisiológica descrita anteriormente pareciera que no ocurrió en las cabras clínicamente enfermas ya que no respondieron. Sin embargo, el hecho de que ambos grupos respondieran con un incremento en la frecuencia cardíaca cuando fueron expuestas al estímulo doloroso indica que la sensibilidad en las articulaciones de los miembros afectados sigue siendo importante y por lo tanto se presumiría que dichos animales padecen de dolor, por lo que su bienestar podría estar comprometido.

Los hallazgos de nuestro trabajo en la frecuencia cardíaca se comparan con los obtenidos en machos cabríos durante la extracción de semen mediante electroeyaculación. En donde se observó que antes del estímulo la FC era menor, cercana a la normal, sin embargo, una vez que se aplicaba el estímulo doloroso dicha variable incrementaba (Sánchez, *et al.*, 2018). Al igual podemos comparar la frecuencia cardíaca aumentada con lo reportado por Shah, *et al.* (2015) donde

demostró mayor frecuencia cardíaca en cabras que no recibieron analgesia al estudiar los efectos fisiológicos y bioquímicos de Electroacupuntura combinada con la administración intramuscular de dexmedetomidina para proporcionar analgesia en cabras. Así mismo es comparativo con un estudio en donde se analizaron los efectos fisiológicos de la Electroacupuntura combinada con la administración intramuscular de xilazina para proporcionar analgesia en cabras, en el cual se reporta mayor frecuencia cardíaca en el grupo control al cual no se le proporcionó analgesia de ningún tipo (Liu, *et al.*, 2009).

En otro estudio los autores examinaron la capacidad de los corderos para evaluar un evento estresante, los corderos respondieron a la brusquedad con una respuesta de sobresalto junto con un aumento de la frecuencia cardíaca (Veissier, *et al.*, 2004). Al igual otro estudio tuvo como objetivo determinar si los cambios en la temperatura del ojo, medidos con termografía y la variabilidad de la frecuencia cardíaca, pueden detectar niveles moderados de dolor en ovejas, en donde se reportó que la frecuencia cardíaca aumento significativamente en una prueba los días 1 y 3 donde se aplicó un torniquete para causar isquemia y por lo tanto dolor (Stubsjoen, *et al.*, 2009).

En cuanto a los resultados obtenidos de frecuencia respiratoria se encontró que ésta fue menor en cabras con signos clínicos de AEC, en comparación a las sanas Sin embargo se pudo observar un incremento de esta variable al aplicar el estímulo mecánico nociceptivo para generar dolor. Al igual que en la frecuencia cardíaca esto nos demuestra que la respuesta simpática de las cabras clínicamente sanas es más efectiva, debido a las mejores condiciones fisiológicas para responder a estímulos estresantes. En cuanto a las cabras con signología clínica esta respuesta disminuida podría ser explicada por la disminución de la actividad simpática en el caso de dolor crónico (De Paz, 2016; Jiménez, *et al.*, 2008).

Estos resultados pueden ser comparados con los reportados en un estudio realizado en cabras en donde por un lado se evaluó los efectos fisiológicos de la Electroacupuntura combinada con la administración intramuscular de xilazina para proporcionar analgesia, en el cual se reportó que la frecuencia respiratoria fue

mayor en el grupo que no contaba con analgesia (Liu, *et al.*, 2009). Un resultado similar se reportó en otro estudio similar en donde cabras sin analgesia tuvieron mayor frecuencia respiratoria, pero en este caso se probó el efecto de Electroacupuntura combinada con la administración intramuscular de dexmedetomidina para proporcionar analgesia (Shah, *et al.*, 2015).

La temperatura rectal así mismo fue registrada en nuestro estudio y se observa que en general el grupo de cabras con signos clínicos de AEC es ligeramente menor, comparado con el grupo sano, esta diferencia de temperatura en ninguna de las repeticiones fue mayor a 0.5 °C, por lo que podría presumirse que se comporta de manera similar en ambos grupos. Sin embargo, al exponer a los animales de ambos grupos a un estímulo mecánico doloroso se observa un aumento ligero de temperatura, esto demuestra que la actividad simpática genera este efecto en ambos grupos debido al aumento del aporte sanguíneo por la frecuencia cardiaca acelerada al momento de generar estrés y dolor por la aplicación de un estímulo nociceptivo.

Estos resultados son similares a los reportados en un estudio, en el cual se observan registros de temperatura menores en machos cabríos antes de la extracción de semen mediante electro eyaculación, sin embargo, una vez que se aplicaba el estímulo doloroso dicha variable incrementaba (Sánchez, *et al.*, 2018). También nuestros hallazgos pueden ser comparados con los encontrados en un estudio donde se reporta una disminución de la temperatura al generar analgesia en cabras donde se analizaron los efectos fisiológicos de la Electroacupuntura combinada con la administración intramuscular de xilazina para proporcionar analgesia en cabras (Liu, *et al.*, 2009).

En cuanto al estímulo nociceptivo mecánico que se aplicó sobre la articulación de las cabras para generar umbrales de dolor se observó en general que el grupo con signología clínica de AEC requirió menor presión para generarse dolor, comparado con el grupo clínicamente sano. Esto puede explicarse debido a que a lo largo del tiempo (durante el padecimiento de la enfermedad) se desarrolla una sensibilización

periférica conocida como hiperalgesia por estimulación constante de los nociceptores, debido a que en una situación de dolor crónico de tipo inflamatorio, en donde la periferia sigue mandando información nociceptiva hacia el asta dorsal de la médula (Jiménez, *et al.*, 2008; McKelvey, *et al.*, 2003.). Entonces la propia neurona envía, desde su soma, vesículas que liberan tanto sustancia P como el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP). Estas dos sustancias, una vez liberadas en la periferia, se unen a receptores localizados en distintas células relacionadas con el proceso inflamatorio, como son neutrófilos, mastocitos y basófilos. Esta unión causa la liberación de una serie de sustancias proinflamatorias y se favorece la síntesis de otras, como las ciclooxigenasas (COX), que a su vez promueven la síntesis de prostaglandinas y eicosanoides. También se liberan factores tróficos, como el factor de crecimiento nervioso (NGF). Toda esta “sopa inflamatoria” produce cambios de pH, liberación de ATP de las células lesionadas, síntesis y liberación de óxido nítrico (NO), etc., lo que induce la amplificación de la señal hacia la médula espinal y los centros superiores y causa lo que se conoce como sensibilización periférica, que contribuye de forma muy importante al mantenimiento del dolor crónico (Goicoechea, 2006; McKelvey, *et al.*, 2003).

9. CONCLUSIONES

1. La validación de la escala de expresiones faciales “grimace” fue efectiva tanto para detectar dolor, como para valorar su severidad, y la puntuación de esta fue mayor para el grupo de animales con signología clínica comparado con el grupo sano.
2. La presión mecánica ejercida para provocar un umbral de dolor fue significativamente menor en las cabras del grupo con signología clínica comparada con el grupo sano.
3. Las constantes fisiológicas tanto frecuencia cardiaca como respiratoria, se aumentaron significativamente al aplicar el estímulo nociceptivo, manteniéndose elevadas una hora después del estímulo.
4. La temperatura corporal también aumento al momento del estímulo nociceptivo, igualmente manteniéndose elevada una hora después de dicho estímulo, con una tendencia a ser significativa.

10. BIBLIOGRAFÍA

- Ahola Kohut, S., Pillai Riddell, R., Flora, D.B., Oster, H. (2012). A longitudinal analysis of the development of infant facial expressions in response to acute pain: Immediate and regulatory expressions. *Pain* 153, 2458-2465.
- Alvarez L., De Luna J.B, Gamboa D., Reyes M., Sánchez A., Terrazas A., Rojas S., Galindo F. (2015) Cortisol and pain-related behavior in disbudded goat kids with and without cornual nerve block. *Physiology & Behavior*. 138. 58–61.
- Anand KJS y Craig KD. (1996) Pain. New perspective on the definition of pain: 67; 3-6.
- Antúnez López Luis. (2003) Anatomía funcional del sistema nervioso, 1 ed. México. Ed. Limusa.
- Ashley, F., Waterman-Pearson, A., Whay, H. (2005). Behavioural assessment of pain in horses and donkeys: Application to clinical practice and future studies. *Equine Veterinary Journal*. 37, 565-575.
- Barr, S., Laming, P.R., Dick, J.T.A., & Elwood, R.W. (2008). Nociception or pain in a decapod crustacean?. *Animal Behaviour*. 75, 745-751.
- Brinkhof, J., Moll, L., Van Maanen, C., Houwers, DJ. (2010) Use of serology and polymerase chain reaction for the rapid eradication of small ruminant lentivirus infections from a sheep flock: a case report. *Res Vet Sci* 88: 41-43.
- Chambers, JP., Livingston A., Waterman, A. (1990). A device for testing nociceptive thresholds in horses. *J Assoc Vet Anaesthet*. 17: 42-44.
- Crosby, E., Humphrey, T. Lauer, E. (1962). *Correlative Anatomy of the Nervous System*. The MacMillan Co., Nueva York.
- Dalla Costa, E., Minero, M., Lebelt, D., Stucke, D., Canali, E., Leach, M.C. (2014). Development of the horse grimace scale (HGS) as a pain assessment tool in horses undergoing routine castration. *PLoS One* 9, 3.
- Dalla Costa, E., Stucke, D., Dai, F., Minero, M., Leach, M., Lebelt, D. (2016). Using the Horse Grimace Scale (HGS) to Assess Pain Associated with Acute Laminitis in Horses (*Equus caballus*). *Animals*, 6, 47.
- De Paz. (2016). *Notas de congreso*. México.

- Drucker Colín René. (2005). Fisiología médica. México: Manual moderno.
- Dujardin, C., Van Loon, J. (2011). Pain recognition and treatment in the horse: A survey of equine veterinarians in The Netherlands and Belgium. *Tijdschrift Voor Diergeneeskunde*. 136, 715-724.
- Dzikiti, T., Hellebrekers, L., Van Dijk, P. (2003). Effects of intravenous lidocaine on isoflurane concentration, physiological parameters, metabolic parameters and stress-related hormones in horses undergoing surgery. *Journal of Veterinary Medicine. A, Physiology, Pathology, Clinical Medicine*. 50, 190-195.
- Foss, J., Vania A., Chialvo, D. (2006). Dynamics of pain: fractal dimension of temporal variability of spontaneous pain differentiates between pain States. *J. Neurophysiol.* pp. 95, 730-736.
- Ganong, W. (2010). Fisiología médica. 23^o ed. México: El manual moderno.
- García, F. (2001). *Terapéutica del dolor 1. Cap 1: Fisiología del dolor. Canis et Felis: 52.*
- Gleerup, K., Forkman, B., Lindegaard, C., Andersen, P. (2015). An equine pain face. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. 42, 103-114.
- Goicoechea, C., Martín, M. (2006). Mecanismos periféricos y centrales del dolor. *Reumatol Clin*. 2. 1, 5-9.
- Grant, C. (2004). Behavioural responses of lambs to common painful husbandry procedures. *Appl. Anim. Behav. Sci.* pp. 87, 255-273.
- Grauw, J., Van Loon, J. (2016). Systematic pain assessment in horses. *The Veterinary Journal*. 209, 14-22.
- Guerrero, M. (2010). La caprinocultura en México, una estrategia de desarrollo. *Revista universitaria digital de ciencias sociales*. 1, pp 1-8.
- Guesgen, M., Beausoleil, M., Leach, M., Minot, E., Stewart, M., Stafford, K. (2016). Coding and quantification of a facial expression for pain in lambs. *Behavioural Processes*. 132, 49-56.
- Guesgen, M., Beausoleil, N., Minot, E., Stewart, M., Stafford, K. (2014). Social context and other factors influence the behavioural expression of pain by lambs. *Appl. Anim. Behav. Sci.* 159, 41-49.

- Häger, C., Biernot, S., Buettner, S., Glage, M., Keubler, M., Held, L., Bleich, N., Otto, E., Müller, K., Decker, C., Talbot, S., Bleich, A. (2017). The Sheep Grimace Scale as an indicator of post-operative distress and pain in laboratory sheep. *PLoS ONE*. 12(4), 1-15.
- IASP Subcommittee on taxonomy. (1979). Pain terms: a list with definitions and notes on usage, *Pain*. 6, 249-252.
- Jiménez, Y., Avedaño, C. (2008). *Ortopedia, neurología y rehabilitación en pequeñas especies*. cap. 30: analgesia en ortopedia y traumatología. México: Manual moderno.
- Julius D., Basbaum A. (2001). Molecular mechanisms of nociception. *Nature*. 413, 203-10.
- Langford, D., Bailey, A., Chanda, M., Clarke, S., Drummond, T., Echols, S., Glick, S., Ingrao, J., Klassen-Ross, T., Lacroix-Fralish, M., et al. (2010). Coding of facial expressions of pain in the laboratory mouse. *Nature Methods* 7, 447-449.
- Leach, M., Klaus, K., Miller, A., Scotto di Perrotolo, M., Sotocinal, S., Flecknell, P. (2012). The assessment of post-vasectomy pain in mice using behaviour and the mouse grimace scale. *PLoS One*. 7.
- Liu, D., Zhou, Z., Ding, Y., Chen, J., Hu, C., Chen, X., Ding, M. (2009). Physiologic effects of electroacupuncture combined with intramuscular administration of xylazine to provide analgesia in goats. *AJVR*. 70, 11.
- Lucille G., Bellegarde., Marie J., Haskella, Christine D., Alexander W., Alain B., Hans W., Erhard. (2017). Face-based perception of emotions in dairy goats. *Applied Animal Behaviour Science*. 193, 51–59.
- Mason, P. (2005) Deconstructing endogenous pain modulation. *J Neurophysiol*. 94,1659-63.
- Mc Kelvey, et al. (2003). *Manual de ANESTESIA y ANALGESIA Veterinaria*. 3ª ed. España: Gráfica IN-Multimédica S.A.
- McCarthy, R., Jeffcot, L., Clarke, I. (1993). Preliminary studies on the use of plasma beta-endorphin in horses, as an indicator of stress and pain. *Journal of Equine Veterinary Science*. 13, 216-219.

- McLennan, K., Rebelo, C., Corke, M., Holmes, M., Leach, M., Casas, F. (2016). Development of a facial expression scale using footrot and mastitis as models of pain in sheep. *Applied Animal Behaviour Science*. 176, 19–26
- Merskey, H. (1991). The definition of pain. *Eur J Psychiatry*. 6, 153-159.
- Mogil, J., Crager, S. (2004). What should we be measuring in behavioral studies of chronic pain in animals? *Pain*. 112, 12–15.
- Molony, V., Kent, J., McKendrick, I. (2002). Validation of a method for assessment of an acute pain in lambs. *Appl. Anim. Behav. Sci*. 76, 215–238.
- Morlán, C., De Lucas, T., Valdés L. (2006). Caracterización de sistemas de producción de pequeños rumiantes en Venado y Villa de Arista San Luis Potosí México. En memorias de las XXXI Jornadas Científicas y X Jornadas Internacionales de Ovinotecnia y Caprinotecnia de la SEOC. Zamora España. 239.
- Muir, W. (2002). Physiology and pathophysiology of pain. *Handbook of Veterinary pain management*, St Louis, Mosby.
- Muir, W., Woolf C. (2001). Mechanisms of pain and their therapeutic implications. *J Am Vet Med Assoc*. 219, 1346.
- Panneum, S., Rukkwamsuk, T. (2017). Diagnosis of Caprine Arthritis Encephalitis Virus infection in dairy goats by ELISA, PCR and Viral Culture. *Polish Journal of Veterinary Sciences*. 20. 2, 347–353.
- Peterhans, E., Greenland, T., Badiola, J., Harkiss, G., Bertoni, G., Amorena, B., Eliaszewicz, M., Juste, R., Krassnig, R., Lafont, J., Lenihan, P., Petursson G., Pritchard, G., Thorley, J., Vitu, C., Mornex, J., Pepin, M. (2004). Routes of transmission and consequences of small ruminant lentiviruses (SRLVs) infection and eradication schemes. *Vet Res*. 35, 257-274.
- Price, J., Catriona, S., Welsh, E.M., Waran, N. (2003). Preliminary evaluation of a behaviour-based system for assessment of post-operative pain in horses following arthroscopic surgery. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. 30, 124-137.
- Pritchett, L., Ulibarri, C., Roberts, M., Schneider, R., Sellon, D. (2003). Identification of potential physiological and behavioral indicators of postoperative pain in horses after exploratory celiotomy for colic. *Applied Animal Behaviour Science*. 80, 31-43.

- Raekallio, M., Taylor, P.M., Bennett, R. (1997). Preliminary investigations of pain and analgesia assessment in horses administered phenylbutazone or placebo after arthroscopic surgery. *Veterinary Surgery*. 26, 150-155.
- Reina, R., Berriatua, E., Lujhn, L., Juste, R., Shnchez, A., de Andre´s, D., Amorena, B. (2009). Prevention strategies against small ruminant lentiviruses. an update. *Vet J*. 182, 31-37.
- Rietmann, T., Stauffacher, M., Bernasconi, P., Auer, J., Weishaupt, M. (2004). The association between heart rate, heart rate variability, endocrine and behavioural pain measures in horses suffering from laminitis. *Journal of Veterinary Medicine. A, Physiology, Pathology, Clinical Medicine*, 51, 218-225.
- Rutherford, K. (2002). Assessing Pain in Animals. *Animal Welfare*. 11, 31-53.
- Sánchez, A., Crosignani, N., Freitas-de-Melo, A., Terrazas, A., Damián, J., Beracochea, F., Silveira, P., Ungerfeld, R. (2018). Sedation or anaesthesia decrease the stress response to electroejaculation and improve the quality of the collected semen in goat bucks. *Animal*, 1-11.
- Shah, Z., Hu, M., Qiu, Z., Zhou, F., Zeng, J., Wan, J., Wang, S., Zhang, W., Ding, M. (2015). Physiologic and biochemical effects of electroacupuncture combined with intramuscular administration of dexmedetomidine to provide analgesia in goats. *AJVR*. 77, 3.
- Smith, B. (2010). *Large Animal Internal Medicine*. España. Elsevier
- Sneddon, L. (2004). Evolution of nociception in vertebrates: comparative analysis of lower vertebrates. *Brain Research Reviews*. 46, 123-130.
- Sneddon, L. (2009). Pain perception in fish: indicators and end points. *ILAR Journal*. 50, 338, 342.
- Sneddon, L. (2011). Pain perception in fish: evidence and implications for the use of fish. *Journal of Consciousness Studies*, 18, 209-229.
- Sneddon, L., Elwood, R., Adamo, S., Leach, M. (2014). Defining and assessing animal pain. *Anim. Behav*. 97, 201–212.
- Sotocinal, S., Sorge, R., Zaloum, A., Tuttle, A., Martin, L., Wieskopf, J., Mapplebeck, J., Wei, P., Zhan, S., Zhang, S., et al. (2011). The rat grimace scale: A partially

automated method for quantifying pain in the laboratory rat via facial expressions. *Molecular Pain*. 7, 55.

- Souza, T., Pinheiro, R., Costa, J., de Lima, C., Dalva, A., de Azevedo, A., Dos Santos, W., Araújo, J., De Sousa, A., Pinheiro, D., Fernandes, F., Costa Neto, A. (2015). Interspecific transmission of small ruminant lentiviruses from goats to sheep. *Brazilian Journal of Microbiology*. 46, 3, 867-874.
- Stonos, N., Wootton, S., Karrow, N. (2014). Immunogenetics of Small Ruminant Lentiviral Infections. *Viruses*. 6, 3311-3333.
- Stubsjoen, S., Flo, A., Moe, R., Janczak A., Skjerve, E., Valle, P., Zanella, A. (2009). Exploring non-invasive methods to assess pain in sheep. *Physiology & Behavior*. 98, 640–648.
- Veissier, D., Desprès, I., Boissy, G. (2004). On the way to assess emotions in animals: do lambs (*Ovis aries*) evaluate an event through its suddenness, novelty, or unpredictability?. *J. Comp. Psychol.* 118, 363–374.
- Virgin, J., Hendrickson, D., Wallis, T., Rao, S. (2010). Comparison of intraoperative behavioral and hormonal responses to noxious stimuli between mares sedated with caudal epidural detomidine hydrochloride or a continuous intravenous infusion of detomidine hydrochloride for standing laparoscopic ovariectomy. *Veterinary Surgery*. 39, 754-760.
- Woolf C. (1999). Decosted I: Implications of recent advances in the understanding of pain pathophysiology for the assessment of pain in patients, *Pain Suppl.* 6, S141.
- Zimmerman, M. (1986). Physiological mechanisms of pain and its treatment. *Klinische Anesthesiologie Intensivtherapie*. 32,1-19.

