



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA  
PRODUCCIÓN Y DE LA SALUD ANIMAL**

**USO COMPARATIVO DE LOS EFECTOS PROCINÉTICOS DE LA CISAPRIDA  
Y DEL TEGASEROD EN EQUINOS**

**TESIS  
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE  
MAESTRA EN CIENCIAS DE LA PRODUCCIÓN Y DE LA SALUD ANIMAL**

**PRESENTA:  
MARÍA AUXILIADORA COELLO IZQUIERDO**

**TUTOR  
LUIS OCAMPO CAMBEROS  
FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA - UNAM**

**COMITÉ TUTORAL  
LILIA GUTIÉRREZ OLVERA  
FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA - UNAM**

**JOSÉ JUAN ESCOBAR CHÁVEZ  
FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA - UNAM**

**CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX.**

**FEBRERO 2019**



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.

## **Dedicatorias**

A mis hijos, Pablo David Andrade Coello y María Cristina Andrade Coello.

## **Agradecimientos**

Primero doy gracias a Dios por darme la fuerza para continuar en esta etapa de mi vida y haber permitido realizar esta investigación.

A mis hijos por haberme brindado su apoyo, amor y confianza a lo largo de este proceso y al ingeniero David Andrade.

De igual manera mis agradecimientos a la Universidad Autónoma Nacional de México, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia.

A los siete caballos que fueron utilizados en esta investigación, que aparte de ayudarme en ella, aumentaron mi amor hacia ellos.

Mis agradecimientos al MVZ. Ramiro Calderón, Leticia Ramírez, Alejandro Martínez y a mi amiga María Fernanda Monroy por haber estado a mi lado en los momentos difíciles de esta investigación.

De manera especial al Dr. Ocampo por haberme guiado en este proyecto, quien con su dirección permitió el desarrollo de este trabajo.

A mi comité tutorial y a mis sinodales que revisaron este trabajo y lo enriquecieron con sus comentarios.

## Resumen

La evaluación de procinéticos, fármacos que facilitan o promueven el movimiento neto del material alimenticio a lo largo del tracto digestivo, en caballos sigue siendo estudiada por la alta frecuencia de desórdenes gastrointestinales, como el íleo postquirúrgico, que son causas comunes de muerte en los caballos y por lo general involucran pérdidas económicas considerables. Debido a la existencia de estos trastornos, se emplean los agentes procinéticos. Esta intervención farmacológica pretende aumentar las vías que estimulan la motilidad y/o atenuar las neuronas inhibitorias que suprimen esta actividad. Las benzamidas son un grupo de procinéticos conformado por la metoclopramida, cisaprida, mosaprida y tegaserod. Estos tienen una actividad agonista 5-hidroxitriptamina y mejoran la motilidad intestinal al promover la transmisión colinérgica en el plexo mientérico al estimular el receptor 5-HT<sub>4</sub>, el cual ejerce un control importante en las funciones gastrointestinales. Estudios *in vitro* e *in vivo* han documentado la mejora en la actividad contráctil y aumento significativo de la actividad eléctrica y motilidad del estómago, yeyuno, ciego y/o colon después de la administración de cisaprida en caballos. Por su parte, se ha reportado que el uso de tegaserod incrementa la frecuencia de evacuaciones y sonidos intestinales en caballos sanos. El objetivo de este trabajo fue comparar los efectos procinéticos de la cisaprida y tegaserod como promotores de la motilidad intestinal en equinos normales. Se usaron 7 caballos machos sanos, con un rango de edad de 5-10 años y pesos corporal de 275-480 kg. Los animales recibieron una dieta balanceada 2 veces al día. Se empleó un diseño cruzado no aleatorizado para medir los efectos de la cisaprida y del tegaserod. En el grupo control, no se administró ningún procinético, solamente se midieron las constantes fisiológicas normales de cada uno de los siete caballos. El tratamiento A consistió en la administración de cisaprida a una dosis de 0.22 mg/kg, PO, cada 8 horas durante 2 días. Después de un periodo de descanso, se inició el tratamiento B que consistió en la administración de tegaserod a una dosis de 0.27 mg/kg, PO, cada 12 horas durante 2 días. Cada grupo se mantuvo bajo observación por 7 días. En cada uno de los tratamientos se evaluó la motilidad intestinal usando el marcador etilvinilacetato (EVA) mediante sonda nasogástrica, frecuencia de defecación, peso de las heces, auscultación de sonidos intestinales, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, temperatura rectal, hemograma, química sanguínea y se registraron los cambios de comportamiento. El tegaserod aceleró de manera significativa el tiempo de tránsito intestinal del marcador e incrementó la frecuencia de defecación y peso promedio de las heces en comparación con el grupo de cisaprida. Ambos procinéticos fueron bien tolerados, no se observaron efectos en el comportamiento, temperatura corporal, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria y análisis de laboratorio clínico. Por lo que se establece que el tegaserod estimula eficazmente la motilidad y acelera el tránsito gastrointestinal en caballos sanos y puede ofrecer un potencial terapéutico en caballos que sufren de impactación o íleo postquirúrgico.

**Palabras clave:** procinéticos, cisaprida, tegaserod, equino, motilidad

## Abstract

Evaluation of prokinetic, that are used to facilitate or promote the net movement of food material throughout the digestive tract, in horses is still studied by the high frequency of gastrointestinal disorders such as postoperative ileus, which are common causes of death in horses and usually involve considerable economic losses. Due to the existence of these disorders, clinicians use prokinetics. This pharmacological intervention aims to increase the pathways that stimulate motility and/or attenuate the inhibitory neurons that suppress this activity. Benzamides are a group of prokinetics, formed by metoclopramide, cisapride, mosapride and tegaserod. These have a 5-hydroxytryptamine agonist activity and improve intestinal motility by promoting cholinergic transmission in the myenteric plexus by stimulating the 5-HT<sub>4</sub> receptor, which exerts an important control in gastrointestinal functions. *In vitro* and *in vivo* studies have documented the improvement in contractile activity and significant increase in electrical activity and motility of the stomach, jejunum, caecum and/or colon after administration of cisapride in horses. Meanwhile, it has been reported that the use of tegaserod increases the frequency of bowel sounds and bowel sounds in healthy horses. The objective of this study was to compare the prokinetic effects of cisapride and tegaserod as promoters of intestinal motility in normal equines. We used seven healthy male horses, with an age of 5-10 years and body weights of 275-480 kg. The animals received a balanced diet twice a day. A nonrandomized crossover design was used to measure the effects of cisapride and tegaserod. In the control group, no prokinetic was administered, only the normal physiological constants of each of the seven horses were measured. Treatment A consisted in the administration of cisapride at a dose of 0.22 mg/kg, PO, every 8 hours for 2 days. After a rest period, treatment B was initiated, it consisted in the administration of tegaserod at a dose of 0.27 mg/kg, PO, every 12 hours for 2 days. Each group was kept under observation for 7 days. In each treatment, we measured the intestinal motility using the marker ethylvinylacetate (EVA) by nasogastric tube, defecation frequency, stool weight, auscultation of intestinal sounds, heart rate, respiratory rate, rectal temperature, blood count, blood chemistry and behavioral changes were recorded. Tegaserod significantly accelerated the intestinal transit time of the marker and increased the frequency of defecation and average stool weight compared to the cisapride group. Both prokinetics were well tolerated, no effects on behavior, body temperature, heart rate, respiratory rate and clinical laboratory analysis were observed. Therefore, it is established that tegaserod effectively stimulates motility and accelerates gastrointestinal transit in healthy horses and may offer a therapeutic potential in horses suffering from impaction or postoperative ileus.

**Key words:** prokinetics, cisapride, tegaserod, equine, motility

## Contenido

|   |    |
|---|----|
| <b>1. Introducción</b>  | 1  |
| 1.1. Función gastrointestinal equina                              | 4  |
| 1.1.1. Anatomía y fisiología gastrointestinal                     | 4  |
| 1.2. Motilidad gastrointestinal                                   | 11 |
| 1.2.1. Fisiología normal de la motilidad                          | 11 |
| 1.2.2. Músculo liso gastrointestinal                              | 14 |
| 1.2.3. Células intersticiales de Cajal                            | 16 |
| 1.2.4. Sistema Nervioso Entérico                                  | 18 |
| 1.2.5. Sistema nervioso extrínseco                                | 22 |
| 1.2.6. Fisiología de la motilidad alterada                        | 28 |
| 1.3. Procinéticos   | 32 |
| 1.3.1. Características de los procinéticos y su funcionalidad     | 32 |
| 1.3.2. Clasificación de los procinéticos                          | 34 |
| <b>2. Planteamiento del problema</b>                              | 70 |
| <b>3. Hipótesis</b>   | 71 |
| <b>4. Objetivo general</b>  | 71 |
| <b>5. Materiales y Métodos</b>                                    | 72 |
| Tipo de investigación   | 72 |
| Sujetos experimentales  | 72 |
| Diseño experimental   | 72 |
| Examen físico general   | 73 |
| Auscultación de sonidos intestinales                              | 73 |
| Efectos en la motilidad y medición de la frecuencia de defecación | 74 |
| Tolerancia y perfil de seguridad                                  | 74 |
| Análisis estadístico  | 74 |
| <b>6. Resultados</b>  | 75 |
| Examen físico general   | 75 |
| Auscultación de sonidos intestinales                              | 75 |

|   |            |
|---|------------|
| Efectos en la motilidad y medición de la frecuencia de defecación | 75         |
| Tolerancia y perfil de seguridad                                  | 79         |
| <b>7. Discusión</b>   | <b>121</b> |
| <b>8. Conclusiones</b>  | <b>128</b> |
| <b>Referencias</b>  | <b>129</b> |



## **Lista de cuadros**

|   |     |
|---|-----|
| <b>Cuadro 1.</b> Resumen del tracto gastrointestinal  | 10  |
| <b>Cuadro 2.</b> Procinéticos empleados en equinos  | 34  |
| <b>Cuadro 3.</b> Diferencias entre la cisaprida y el tegaserod  | 68  |
| <b>Cuadro 4.</b> Prueba de hipótesis para muestras relacionadas de la cantidad de etilvinilacetato entre los grupos de cisaprida y tegaserod        | 78  |
| <b>Cuadro 5.</b> Prueba de hipótesis para muestras relacionadas del número de heces entre los grupos de cisaprida y tegaserod                       | 78  |
| <b>Cuadro 6.</b> Prueba de hipótesis para muestras relacionadas del peso promedio de heces entre los grupos de cisaprida y tegaserod                | 78  |
| <b>Cuadro 7.</b> Prueba de hipótesis para muestras relacionadas de la frecuencia cardiaca entre los grupos de cisaprida y tegaserod                 | 81  |
| <b>Cuadro 8.</b> Prueba de hipótesis para muestras relacionadas de la frecuencia respiratoria entre los grupos de cisaprida y tegaserod             | 81  |
| <b>Cuadro 9.</b> Prueba de hipótesis de muestras relacionadas de la temperatura rectal entre los grupos de cisaprida y tegaserod                    | 81  |
| <b>Cuadro 10.</b> Número de heces, peso de las heces y cuadros de etilvinilacetato (EVA) de los grupos control, cisaprida y tegaserod del caballo 1 | 82  |
| <b>Cuadro 11.</b> Número de heces, peso de las heces y cuadros de etilvinilacetato (EVA) de los grupos control, cisaprida y tegaserod del caballo 2 | 87  |
| <b>Cuadro 12.</b> Número de heces, peso de las heces y cuadros de etilvinilacetato (EVA) de los grupos control, cisaprida y tegaserod del caballo 3 | 91  |
| <b>Cuadro 13.</b> Número de heces, peso de las heces y cuadros de etilvinilacetato (EVA) de los grupos control, cisaprida y tegaserod del caballo 4 | 97  |
| <b>Cuadro 14.</b> Número de heces, peso de las heces y cuadros de etilvinilacetato (EVA) de los grupos control, cisaprida y tegaserod del caballo 5 | 101 |
| <b>Cuadro 15.</b> Número de heces, peso de las heces y cuadros de etilvinilacetato (EVA) de los grupos control, cisaprida y tegaserod del caballo 6 | 107 |
| <b>Cuadro 16.</b> Número de heces, peso de las heces y cuadros de etilvinilacetato (EVA) de los grupos control, cisaprida y tegaserod del caballo 7 | 111 |
| <b>Cuadro 17.</b> Promedio de la frecuencia cardiaca del grupo control  | 116 |

|  |     |
|--|-----|
| <b>Cuadro 18.</b> Frecuencia cardiaca (latidos por minuto) del grupo con cisaprida | 116 |
| <b>Cuadro 19.</b> Frecuencia cardiaca (latidos por minuto) del grupo con tegaserod | 117 |
| <b>Cuadro 20.</b> Promedio de la frecuencia respiratoria del grupo control         | 118 |
| <b>Cuadro 21.</b> Frecuencia respiratoria grupo con cisaprida                      | 118 |
| <b>Cuadro 22.</b> Frecuencia respiratoria grupo con tegaserod                      | 118 |
| <b>Cuadro 23.</b> Promedio de la temperatura corporal del grupo control            | 119 |
| <b>Cuadro 24.</b> Temperatura corporal (°C) grupo con cisaprida                    | 119 |
| <b>Cuadro 25.</b> Temperatura corporal (°C) grupo con tegaserod                    | 120 |

## Lista de figuras

|   |    |
|---|----|
| <b>Figura 1.</b> Evolución de la dentadura de los caballos  | 2  |
| <b>Figura 2.</b> Evolución de los huesos carpianos y tarsianos de los caballos  | 2  |
| <b>Figura 3.</b> Tracto gastrointestinal de un caballo adulto   | 9  |
| <b>Figura 4.</b> Inervación del tracto gastrointestinal   | 20 |
| <b>Figura 5.</b> Reflejo peristáltico intestinal  | 23 |
| <b>Figura 6.</b> La estimulación de los nervios simpáticos inhibe la motilidad y contracción de los esfínteres de músculo liso  | 24 |
| <b>Figura 7.</b> Las señales transmitidas al sistema nervioso entérico por los nervios vagales pélvicos resultan en la contracción o relajación de la musculatura digestiva | 25 |
| <b>Figura 8.</b> Inervación sensorial del tracto gastrointestinal   | 27 |
| <b>Figura 9.</b> Características de un procinético ideal  | 33 |
| <b>Figura 10.</b> Estructura química de la cisaprida  | 62 |
| <b>Figura 11.</b> Estructura química del tegaserod  | 65 |
| <b>Figura 12.</b> Diseño clínico cruzado no aleatorio   | 73 |
| <b>Figura 13.</b> Cantidad total de etilvinilacetato recuperada en cada grupo   | 76 |
| <b>Figura 14.</b> Número total de heces de cada caballo en los tres grupos  | 76 |
| <b>Figura 15.</b> Peso promedio de las heces en cada grupo  | 77 |
| <b>Figura 16.</b> Promedio de la frecuencia cardíaca de cada grupo  | 79 |
| <b>Figura 17.</b> Promedio de la frecuencia respiratoria de cada grupo  | 80 |
| <b>Figura 18.</b> Promedio de la temperatura rectal (°C) en cada grupo  | 80 |
| <b>Figura 19.</b> Número de heces al día en los grupos control, cisaprida y tegaserod del caballo 1   | 85 |
| <b>Figura 20.</b> Peso promedio de las heces en los grupos control, cisaprida y tegaserod del caballo 1   | 86 |

|   |     |
|---|-----|
| <b>Figura 21.</b> Cuadros de etilvinilacetato recolectados en los grupos control, cisaprida y tegaserod del caballo 1 | 86  |
| <b>Figura 22.</b> Número de heces al día en los grupos control, cisaprida y tegaserod del caballo 2                   | 90  |
| <b>Figura 23.</b> Peso promedio de las heces en los grupos control, cisaprida y tegaserod del caballo 2               | 90  |
| <b>Figura 24.</b> Cuadros de etilvinilacetato recolectados en los grupos control, cisaprida y tegaserod del caballo 2 | 91  |
| <b>Figura 25.</b> Número de heces al día en los grupos control, cisaprida y tegaserod del caballo 3                   | 95  |
| <b>Figura 26.</b> Peso promedio de las heces en los grupos control, cisaprida y tegaserod del caballo 3               | 96  |
| <b>Figura 27.</b> Cuadros de etilvinilacetato recolectados en los grupos control, cisaprida y tegaserod del caballo 3 | 96  |
| <b>Figura 28.</b> Número de heces al día en los grupos control, cisaprida y tegaserod del caballo 4                   | 100 |
| <b>Figura 29.</b> Peso promedio de las heces en los grupos control, cisaprida y tegaserod del caballo 4               | 100 |
| <b>Figura 30.</b> Cuadros de etilvinilacetato recolectados en los grupos control, cisaprida y tegaserod del caballo 4 | 101 |
| <b>Figura 31.</b> Número de heces al día en los grupos control, cisaprida y tegaserod del caballo 5                   | 105 |
| <b>Figura 32.</b> Peso promedio de las heces en los grupos control, cisaprida y tegaserod del caballo 5               | 106 |
| <b>Figura 33.</b> Cuadros de etilvinilacetato recolectados en los grupos control, cisaprida y tegaserod del caballo 5 | 106 |
| <b>Figura 34.</b> Número de heces al día en los grupos control, cisaprida y tegaserod del caballo 6                   | 110 |
| <b>Figura 35.</b> Peso promedio de las heces en los grupos control, cisaprida y tegaserod del caballo 6               | 110 |
| <b>Figura 36.</b> Cuadros de etilvinilacetato recolectados en los grupos control, cisaprida y tegaserod del caballo 6 | 111 |

- Figura 37.** Número de heces al día en los grupos control, cisaprida y tegaserod del caballo 7 115
- Figura 38.** Peso promedio de las heces en los grupos control, cisaprida y tegaserod del caballo 7 115
- Figura 39.** Cuadros de etilvinilacetato recolectados en los grupos control, cisaprida y tegaserod del caballo 7 116
- Figura 40.** Promedio de la frecuencia cardiaca de cada caballo en los tres grupos de estudio 117
- Figura 41.** Promedio de la frecuencia respiratoria de cada caballo en los tres grupos de estudio 119
- Figura 42.** Promedio de la temperatura rectal de cada caballo en los tres grupos de estudio 120

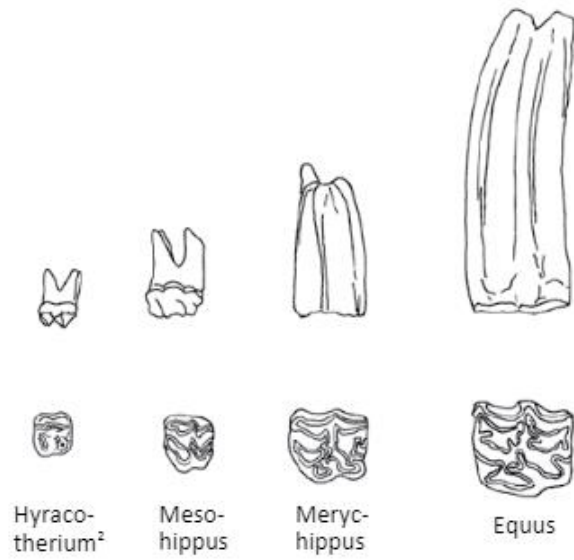
## 1. Introducción

Se estima que el origen del caballo (*Equus caballus*) fue hace aproximadamente 55 millones de años a inicios del periodo Eoceno, estos fósiles se denominan *Eohippus*. Se considera que al menos un millón de mutaciones positivas se necesitaron para la evolución del caballo moderno (Molén, 2009).

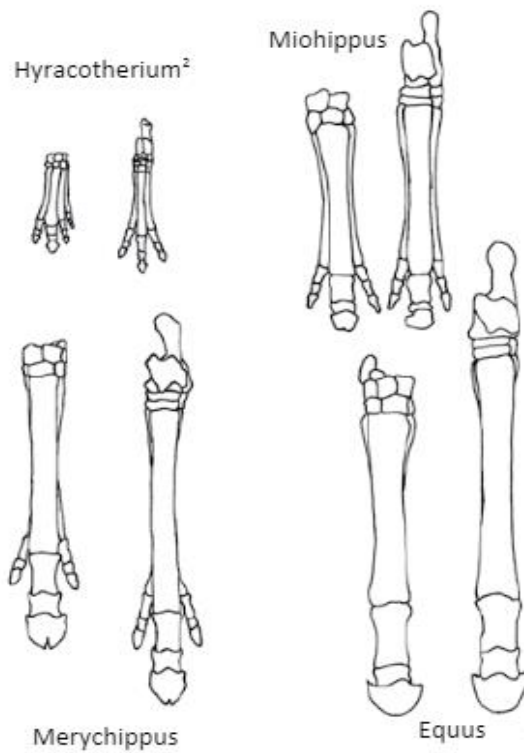
Los ancestros de los caballos fueron evolucionando en su tipo de dentición debido al cambio en su alimentación. Se han encontrado fósiles del periodo Eoceno y Mioceno temprano (entre 55 a 20 millones de años) que poseían dientes diseñados para comer hojas, estos se caracterizan por raíces muy angostas y cercanas con hoyos pequeños para el suministro de sangre y nervios, son dientes que se desgastan a medida que el animal envejece. Por su parte, los caballos del Mioceno tardío (entre 20 a 15 millones de años) se caracterizaron por tener dientes para pastorear, estos poseen una raíz abierta con muchos vasos sanguíneos que proveen de muchos nutrientes a los dientes para que puedan seguir creciendo durante toda la vida del animal, esto se conoce como hipsodoncia (Molén, 2009; Muhlbachler *et al.*, 2011; Figura 1).

Otras características evolutivas fueron la adaptación de los huesos carpianos y tarsianos (Figura 2), la especialización del intestino grueso en cámaras de fermentación y el aumento de tamaño corporal, los caballos de Eoceno clásicamente se han comparado con el tamaño de un perro mediano (10 a 20 kg), mientras que los caballos modernos salvajes poseen un tamaño corporal de 500 kg (Frape, 2004; MacFadden, 2005).

*Equus* se extinguió en América hace 10,000 años, probablemente por el cambio climático y la cacería de los primeros humanos. En el Viejo Mundo, *Equus* persistió y fue domesticado en Asia central hace 6000 años (MacFadden, 2005).



**Figura 1. Evolución de la dentadura de los caballos. Tomado de Molén,2009**



**Figura 2.. Evolución de los huesos carpianos y tarsianos de los caballos. Tomado de Molén, 2009.**

Un estudio realizado por el profesor Ludovic Orlando de la Universidad de Copenhague (Dinamarca), muestra que existen evidencias que el caballo fue domesticado hace cinco o seis mil años, los primeros en incursionar en la domesticación del caballo fueron las tribus nómadas, en donde hoy está ubicado Ucrania, Rusia y Kazajistán (Sáez, 2017), ya que este animal servía para facilitar los desplazamientos y esto tuvo un gran impacto en el desarrollo de las sociedades (Equine Heritage Institute , 2013). Además, de lo mencionado, el caballo poseía una ventaja frente a otros animales, como el ganado bovino, puesto que este era capaz de aprovechar la hierba hasta en los periodos invernal y no necesitaba ser alimentado con forraje. Además, que gracias a su sistema digestivo le permitía comer y correr, mientras que sus predecesores, debían acostarse, descansar y regurgitar su comida antes de volver a trabajar. La biomecánica de las extremidades del caballo le permitió ser un motor eficiente y efectivo (Equine Heritage Institute , 2013).

Los caballos, desde su domesticación, son alimentados por el hombre; el mismo que ha cambiado el mecanismo de su naturaleza alimenticia. Puesto que, en la antigüedad, los equinos se mantenían en constante movimiento en busca de alimento. Mientras que, en la actualidad su espacio se ha reducido y solo pueden alimentarse de lo que se les ofrece y en una menor frecuencia. Muchos caballos ahora reciben 1 o 2 comidas al día, que consisten en alimentos con un contenido de agua muy reducido y, a menudo, un perfil nutricional radicalmente diferente de la dieta que podrían seleccionar en la naturaleza. Por lo que la mayoría de ellos, están sometidos a un riesgo constante de problemas digestivos por múltiples causas, que incluyen un tiempo de masticación reducido, bolos más secos y una disminución del pH del estómago (Harris, s.f.). Es decir, a causa de la mala alimentación, es que muchas veces los animales sufren de trastornos digestivos como cólicos, úlceras o síndrome de abdominal agudo. Como consecuencia de ofrecerles solo unas pocas comidas grandes a lo largo del día, los animales pasan horas sin nada que comer, con los estómagos vacíos. La capacidad del estómago del equino es muy pequeña y la comida se queda allí por menos de una hora; y cuando el estómago está vacío,



el revestimiento del estómago queda desprotegido de los ácidos que ayudan a la digestión dando lugar a los trastornos antes mencionados (The Humane Society of The United States, 2018) Las comidas pequeñas y frecuentes no solo son más naturales para el caballo, sino que también permiten que el caballo digiera y use mejor sus alimentos (The Humane Society of The United States, 2018). Por lo que, Se puede afirmar que, para obtener una buena gestión de la alimentación, se debe aportar al caballo los nutrientes necesarios para su actividad, respetando su fisiología digestiva y así evitar malestar, enfermedad y bajo rendimiento.

## **1.1. Función gastrointestinal equina**

### *1.1.1. Anatomía y fisiología gastrointestinal*

Los caballos son herbívoros no rumiantes y, como tales, su sistema digestivo se ha ajustado a las dietas altas en fibra, que incluyen piensos como pasto, hojas y hierbas. Entre otros herbívoros no rumiantes se encuentran los burros, cebras y camélidos, estos últimos se diferencian de los équidos ya que tienen tres compartimentos en su aparato digestivo. En la naturaleza, un caballo pasa la mayor parte del día, es decir, 16-18 horas, pastando. Eso significa que el sistema digestivo se ha adaptado a una dieta basada en el principio de "poco, pero a menudo" (Gray, 2018). Por lo tanto, el caballo es un llamado alimentador de goteo. En promedio, los caballos consumen 2 kg de materia seca por cada 100 kg de peso corporal o 2-3% de su peso corporal por día (Gray, 2018).

El sistema digestivo se divide en dos grupos: conducto alimentario y órganos accesorios. El primero va desde el labio hasta el ano y están conformados por boca, faringe, esófago, estómago, intestino delgado y grueso (Leal, s.f.). El segundo es el conjunto de dientes, lengua, glándulas salivales, hígado, páncreas. De manera adicional, este se subdivide en dos grupos: el intestino proximal y el intestino caudal (Figura 3).

El tiempo total de paso de la alimentación a través del sistema digestivo depende del tipo y la composición del alimento ingerido. Puede variar entre 35 - 50

horas en total, con aproximadamente 61.3% del volumen total formado por el intestino grueso (Gray, 2018). En general, el tiempo de paso total es más rápido para el heno que para los concentrados (comidas que no son forraje), mientras que es más rápido para grandes cantidades de alimento que para las pequeñas (Gray, 2018).

Al igual que los demás animales, la digestión del caballo comienza por la boca; donde se da lugar a dos procesos, uno mecánico relacionado con la masticación y otro químico. El primer proceso muestra que los equinos tienen labios fuertes, móviles y sensibles que seleccionan la hierba, heno y granos para su consumo (Van den Berg, 2010). Los caballos tienen incisivos superiores e inferiores que les permiten cortar la hierba cerca del suelo (Van den Berg, 2010). El caballo adulto tiene 40 piezas dentales, la yegua 36 por que no posee caninos y el potro 28 y usan tanto los molares como los premolares para moler el alimento hasta formar partículas más pequeñas. (Hospital Equino de Navarra, 2018). La mandíbula del caballo hace que los movimientos laterales y verticales faciliten la molienda mecánica (Van den Berg, 2010).

Mientras que el químico hace referencia a la saliva, que cumple un rol importante, puesto que facilita el paso de bolo alimenticio por el esófago con la ayuda de sustancias como el bicarbonato y otros amortiguadores alcalinos que se encargan de proteger contra los ácidos en el estómago y la amilasa que rompe los enlaces del almidón, así como lubrica la comida (Van den Berg, 2010). Algunos autores mencionan, que los caballos pueden producir de 5 a 10 litros diarios de saliva (Covanza, 2012) y otros que la producción de saliva oscila de 10 a 12 litros por día (Hospital Equino de Navarra, 2018).

Cuando los caballos comen forraje tienen que hacer más movimientos de masticación que cuando consumen concentrados. Los caballos en promedio producen entre 3000 y 3500 movimientos de masticación cuando comen 1 kg de heno largo, mientras que 1 kg de concentrado solo requiere de 800 a 1200 movimientos de masticación (Van den Berg, 2010).

Luego se encuentra el esófago, el cual es un conducto de musculatura simple que tiene como función llevar los alimentos al estómago y este termina en una válvula conocida como cardias, que solo se abre en dirección hacia el estómago y no en dirección contraria. Por esta acción, los caballos no pueden vomitar o eructar, por lo que son propensos a sufrir trastornos gastrointestinales como cólico o síndrome abdominal agudo (Covanza, 2012).

Al llegar la comida al estómago, este la almacena, mezcla, digiere y expide los alimentos al intestino delgado. El estómago es relativamente pequeño (capacidad 8-10 L) que se encuentra en el lado izquierdo del abdomen debajo de la caja torácica (Moore, s.f.). Se puede dividir en dos regiones principales, la región no glandular (superior) y la región glandular (inferior). El revestimiento del estómago está dividido por una cresta o pliegue de la mucosa llamada margo plicatus. La región no glandular, ocupa el tercio superior del estómago del caballo. Esta región está cubierta por un tejido delgado llamado epitelio similar al esófago, y es muy sensible; no produce ningún ácido y tampoco tiene factores de protección contra ellos (Van den Berg, 2010).

La función principal del estómago es secretar ácido clorhídrico y una enzima llamada pepsina, que inicia la descomposición de la proteína en aminoácidos. En promedio, toma entre 2 a 4 horas para que el alimento que ingresó al estómago se mueva al intestino delgado. El estómago posee el 10% de la capacidad del tracto intestinal en comparación con alrededor del 70% para los rumiantes (EQUISAN, s.f.), aun así este funciona de mejor manera cuando está al menos 50% lleno (Club Hípico, 2011), ya que cuando se encuentra vacío, el exceso de gases puede causar que el estómago se rompa hasta llegar a la muerte. Mientras que, si está casi lleno por completo, esto puede causar cólicos y dolor (Club Hípico, 2011).

Por otra parte, el intestino delgado mide aproximadamente 20 metros de longitud, se divide en duodeno, yeyuno e íleon. El duodeno es el comienzo del intestino delgado y mide alrededor de un metro de largo. Aquí, la comida se descompone en nutrientes básicos, gracias a la secreción de enzimas del páncreas y el hígado. La bilis también se secreta directamente del hígado, ya que el caballo

no tiene vesícula biliar para almacenarla (Your Horse, 2016) . El yeyuno, es una sección más larga y más plegada del intestino delgado, que mide alrededor de 19 metros de largo. En esta sección, termina la descomposición química de los alimentos, con los nutrientes absorbidos en el torrente sanguíneo para ser utilizados por el cuerpo o almacenados en el hígado (Your Horse, 2016). El íleon es la parte final del intestino delgado, y tiene alrededor de un metro de largo. Continúa la absorción de nutrientes y controla el paso de alimentos parcialmente digeridos, o "ingesta" (que ahora solo contiene fibra y agua), al intestino grueso (Your Horse, 2016).

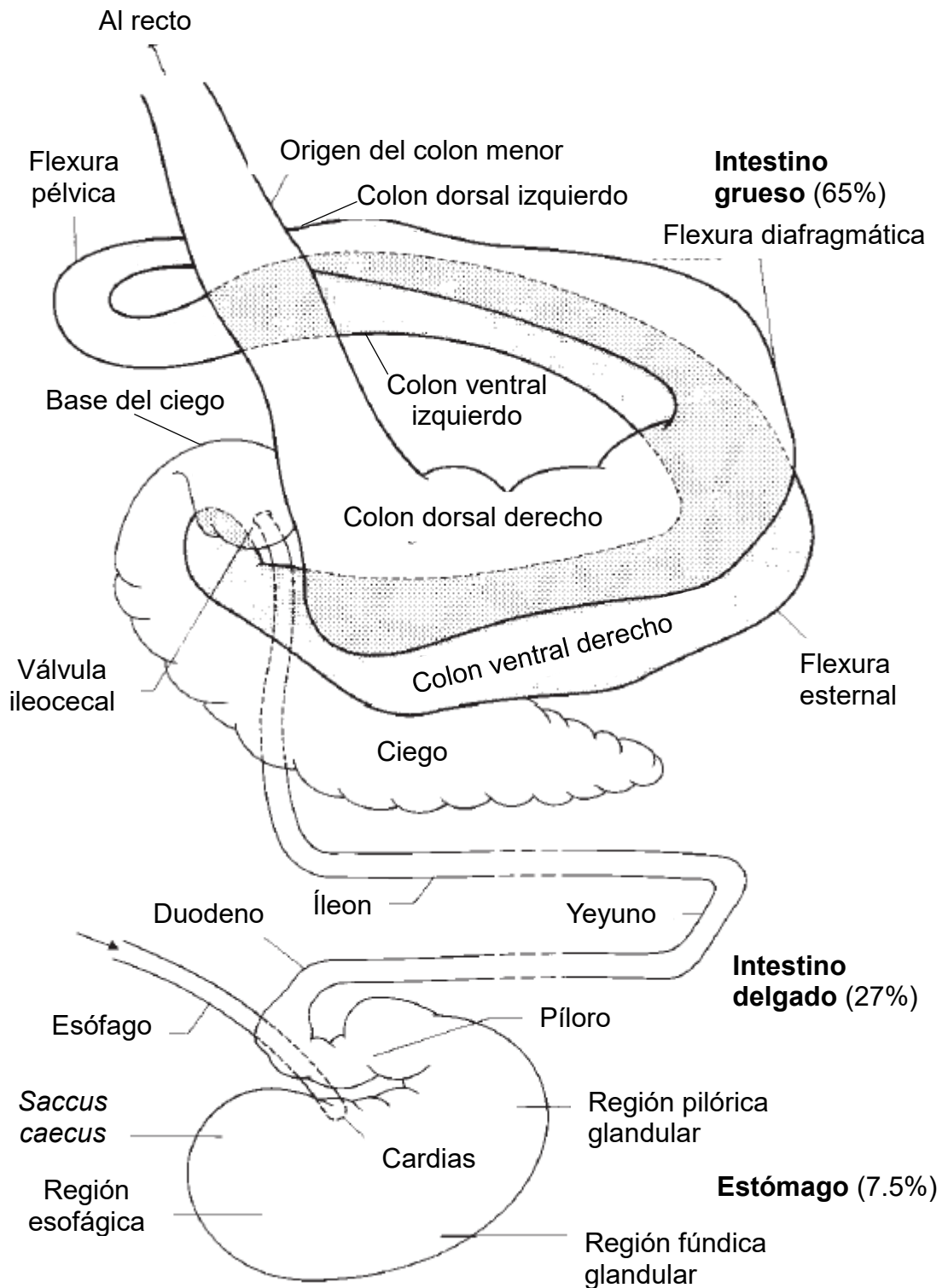
La función principal del intestino delgado es la de continuar la descomposición de la ingesta en partículas más pequeñas y de comenzar la absorción de los nutrientes (Universidad Santo Tomás , s.f.). Es el sitio de digestión y absorción de azúcares simples (hasta 90%), proteínas (hasta 70%) y aceites y grasas (hasta 90%) (Gray, 2018). Los componentes fibrosos no son digeridos y pasan a la sección del tracto digestivo conocido como ciego. El tiempo medio de tránsito de la alimentación a través del intestino delgado es de 1.5 horas. Todos los nutrientes de la digestión en el intestino delgado, excepto los ácidos grasos de la descomposición de los lípidos, se llevan al hígado a través de la sangre para su almacenamiento. Los ácidos grasos se absorben a través del sistema linfático (Gray, 2018).

Las enzimas mucosas secretadas en el intestino delgado también son importantes para la digestión y absorción de carbohidratos y proteínas. Los caballos adultos (~ 500 kg) secretan alrededor de 100L de fluidos por día en la sección prececal del tracto gastrointestinal (Gray, 2018).

Mientras que el intestino grueso se compone de dos grandes órganos: el ciego y el colon. Juntos, representan alrededor del 60% del tracto digestivo del equino. El tiempo promedio de paso del bolo alimenticio a través del intestino grueso es de aproximadamente 40 horas (Gray, 2018). El ciego representa alrededor del 25-30% del intestino grueso. Cuando el alimento sale del intestino delgado entra primero en el ciego, el cual tiene forma de coma y una longitud aproximada de 1.20

metros (Your Horse, 2016). Este contiene millones de bacterias especialmente adaptadas, llamadas flora intestinal, que descomponen la celulosa, que es la estructura fibrosa dura que les da rigidez a las plantas. Al descomponerla en compuestos simples, el ciego permite que el caballo la digiera y recupere nutrientes de ésta (Your Horse, 2016). El colon mayor mide aproximadamente 3 a 3.6 metros de largo y tiene una capacidad de 90 litros. Además, se puede dividir en 4 secciones principales: colon dorsal derecho e izquierdo y colon ventral derecho e izquierdo. Cada una de las secciones está separada por una curvatura o flexura, llamadas flexuras esternal; pélvica y diafragmática, que permiten al colon mayor curvarse y caber en el abdomen del caballo. Las funciones del colon mayor son proveer un lugar adicional para la fermentación y absorción de la ingesta fibrosa, así como la absorción de agua de la ingesta, por lo que el caballo puede reciclar el agua para mantenerse hidratado. El colon menor mide de 3 a 3.6 metros de longitud, su función principal es la absorción de agua y formación de bolas de heces. El recto mide 30 cm, almacena y excreta las heces (Your Horse, 2016).

En el cuadro 1 se resumen las funciones y dimensiones del tracto gastrointestinal.



**Figura 3. Tracto gastrointestinal de un caballo adulto** (volúmenes relativos en paréntesis). Tomado y modificado de Frape, 2004.

**Cuadro 1. Resumen del tracto gastrointestinal**

| <b>Tracto gastrointestinal</b> | <b>Función</b>   |
|--------------------------------|--|
| <b>Boca</b>                    | <p>Realiza la masticación y estimula el flujo de saliva para lubricar el alimento.</p> <p>La producción de saliva en un caballo adulto es de 10 a 12 L/día.</p>  |
| <b>Esófago</b>                 | <p>Transporta el alimento de la boca al estómago.</p> <p>Mide entre 130 y 150 cm de longitud.</p>  |
| <b>Estómago</b>                | <p>Es el punto de partida de la digestión, en él se segregan ácidos y enzimas.</p> <p>Ocupa el 10% de todo el aparato digestivo. Solo funciona bien cuando está a 3/4 partes de su capacidad, por lo que requiere comida en cantidades pequeñas, pero en frecuentes tomas.</p> <p>Se divide en no glandular y glandular.</p> |
| <b>Intestino delgado</b>       | <p>28% del total del sistema digestivo.</p> <p>20 m de longitud.</p> <p>Recibe casi continuamente contenido del estómago. También recibe del páncreas y del hígado jugos ricos en enzimas que ayudan a romper los componentes de la comida para que puedan ser absorbidos.</p>   |
| <b>Intestino grueso</b>        | <p>60% de todo el sistema digestivo.</p> <p>Todo lo que no se ha absorbido en el intestino delgado pasa al intestino grueso.</p> <p>Aquí ocurren los procesos de fermentación y absorción del agua y electrolitos</p> <p>El resto de los componentes que no se han absorbido durante este proceso pasan al recto.</p>        |

Elaborado por: María Auxiliadora Coello Izquierdo

Obtenido de: (Hospital Equino de Navarra, 2018), (Sistema Digestivo , 2018), (Covanza, 2012)

## **1.2. Motilidad gastrointestinal**

### *1.2.1. Fisiología normal de la motilidad*

De acuerdo con Rodríguez (2014), 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 otro. La motilidad gastrointestinal actúa en dos formas. La primera, es facilitar la absorción de 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 indigerible (White , Moore, & Mair, Motilidad, 2009).

La motilidad intestinal tiene que cumplir con varias funciones, entre las más importantes, se encuentran el transporte de la ingesta a lo largo del tracto, la mezcla de los jugos digestivos con la comida y poner en contacto los nutrientes digeridos con la membrana intestinal para luego ser absorbidos (Damen, 2016). Estos patrones son el resultado de contracciones rítmicas y coordinadas de la musculatura lisa en la pared del intestino (Damen, 2016).

Los impulsos que conducen a las contracciones musculares son el resultado de una interacción compleja entre diferentes sistemas y vías (Damen, 2016). La motilidad propulsiva gastrointestinal depende de una interacción compleja entre las vías neuronal, hormonal, vascular y neuromuscular (Koenig y Cote, 2006). La interrupción de dicha interacción lleva a la estasis del movimiento abdominal del material alimenticio, también conocido como íleo. Este es un problema común y a menudo fatal en el caballo. Para contrarrestar este problema, se debe elegir de entre una variedad de procinéticos; para lo que es necesario conocer sobre la fisiología y la patología de la motilidad gastrointestinal equina. Además, se necesita conocer el mecanismo de acción y la eficacia potencial del fármaco elegido para tratar una forma particular de íleo (Koenig y Cote, 2006).



¿Cómo es un patrón normal de motilidad gastrointestinal? Se pueden medir tres parámetros básicos de la motilidad gastrointestinal (Koenig y Cote, 2006):

- A. Actividad mioeléctrica
- B. Actividad mecánica
- C. Tránsito de contenidos intraluminales

Las actividades mioeléctricas y mecánicas son medidas indirectas de la motilidad gastrointestinal, pero no siempre se correlacionan con precisión con el tránsito de los contenidos intraluminales. Se pueden describir dos tipos de actividad mioeléctrica: las de ondas lentas y las actividades de acción. Las ondas lentas (ritmo eléctrico básico, actividad de control eléctrico, potencial de marcapasos) son potenciales eléctricos por debajo del umbral que no causan contracciones del músculo liso (Koenig y Cote, 2006) Estas mantienen la excitabilidad contráctil del músculo liso. Por otra parte, las actividades de acción (actividad de respuesta eléctrica intermitente) son potenciales de acción superpuestos a las ondas lentas y producen contracciones intestinales (Koenig y Cote, 2006).

El complejo mioeléctrico migratorio (MMC) es un patrón mioeléctrico que se encuentra en el estómago y el intestino delgado muchas horas después de una comida (estado interdigestivo) o durante el ayuno (Koenig y Cote, 2006). En equinos, el MMC siempre está presente. Existe una diferencia entre el patrón de movilidad de los estados de ayuno y alimentación, en la mayoría de las especies. Sin embargo, esto no se puede observar en caballos. La literatura menciona que el tamaño del equino (pequeño comparado con el de la mayoría de los animales monogástricos) y la mayor frecuencia de ingesta de alimentos son indicadores de esta falta de diferenciación (Koenig y Cote, 2006).

La MMC es cíclica con fases, la fase 1, se lo considera como un período de inactividad o actividad sin pico (NSA) y se lo define como el período en el que menos del 5% de las ondas lentas (potenciales de marcapasos) se asocian con potenciales de acción (Nieto y Rakestraw, 2017). La fase 2, es un período de actividad de pico intermitente (ISA), en el cual la acción potencial y las contracciones se asocian entre el 5% y el 95% de las ondas lentas (Nieto y Rakestraw, 2017). La fase 3, es un

período de actividad de pico regular (RSA), se define como el período en el cual los potenciales de acción y las contracciones están asociados con ondas lentas entre el 95% y el 100% (Nieto y Rakestraw, 2017). La fase 4, un periodo corto en el que los potenciales de acción y contracciones se reducen a la quiescencia de la fase 1, el comienzo de un nuevo ciclo (Nieto y Rakestraw, 2017).

En el caballo, la propulsión de la ingesta se ha descrito durante las fases 2 y 3. Las funciones del MMC son eliminar partículas indigeribles durante el estado de ayuno y prevenir el sobre crecimiento bacteriano. En el estado de alimentación, el patrón rítmico del MMC se reemplaza con actividad irregular de adición (Nieto y Rakestraw, 2017).

En general, se considera que los eventos que interrumpen o disminuyen la duración de la actividad (medidos como fase 2 y/o fase 3) contribuyen a las alteraciones de la motilidad, mientras que los eventos que inducen frentes de actividad prematura o aumentan la duración de los frentes de actividad se consideran que contribuyen a la restauración de patrones de motilidad progresiva. La duración media del MMC en el caballo es de 65.5 a 150 minutos (Nieto y Rakestraw, 2017).

Los principales patrones de actividad mioeléctrica del intestino grueso equino se describen como estallidos cortos de pico (SSB) y estallidos largos de pico (LBS) (Nieto y Rakestraw, 2017). Los estallidos cortos de pico son aquellos que duran 5 segundos o menos y se caracterizan por ser estacionarios y asociarse con la mezcla segmental (Nieto y Rakestraw, 2017). Mientras que, las explosiones de pico largo duran de 10 a 20 segundos. Estas parecen ser contracciones más fuertes y pueden ocurrir en áreas secuenciales a lo largo del intestino grueso y se asocian con retropulsión (Nieto y Rakestraw, 2017).

Se han descrito varios patrones adicionales en el caballo: un grupo de espolones cortos y largos que migran lentamente (SMC) que dura de 4 a 8 minutos y se mueve hacia arriba; y una serie de ráfagas de spikie propagadas de gran amplitud llamadas el complejo "Mioeléctrico de Migración Colónica" (CMMC) (Nieto y Rakestraw, 2017). Estudios han demostrado que, en el ciego, se observan varios

patrones de estallidos que dirigen la ingesta entre la base cecal craneal o caudal hacia el ápice y hacia atrás (Nieto y Rakestraw, 2017). Estos podrían describirse como patrones de mezcla. También, se identificó un patrón progresivo, que comenzó en el ápice del ciego a través de la base cecal y el orificio cecocólico y en el colon ventral derecho. Esto parece estar coordinado con contracciones ileales y continúa en el colon como el CMMC (Nieto y Rakestraw, 2017). Estas investigaciones, detectaron que existen estallidos de punta propulsores y retropulsivos en el colon ventral derecho. Se piensa que la retropulsión prolonga la retención de ingesta en el ciego y el colon, y así facilita la fermentación del material ingerido (Nieto y Rakestraw, 2017)

Por otra parte, la intensa actividad de pico de fase 3 en el íleon, a veces denominada como "Complejo de Acción-Potencial de Migración" (MAPC), precede inmediatamente a la actividad mioeléctrica cecal 72% de las veces. Los autores indican que este acoplamiento mioeléctrico del íleon y el ciego facilitan el tránsito rápido de la ingesta (Koenig y Cote, 2006).

Se puede decir que, en términos generales, la regulación de la motilidad ocurre como una interacción compleja de inervación central, inervación autónoma y el sistema nervioso entérico. Sin embargo, el control de las contracciones intestinales por el sistema nervioso entérico es independiente del sistema nervioso central.

### *1.2.2. Músculo liso gastrointestinal*

Las capas musculares en el tracto intestinal responsables de la movilidad están contenidas en la muscular externa, que se divide en un músculo circular interno y el músculo longitudinal externo, los cuales están separados por fascias que contienen el plexo mientérico. La coordinación temporal y espacial de la actividad de estas dos capas musculares es necesaria para la motilidad progresiva normal. La coordinación de los eventos contráctiles comienza en el nivel de la célula efectora, el miocito. Las células musculares lisas gastrointestinales muestran oscilaciones continuas en el potencial de la membrana llamadas "ondas lentas".

Estas ondas lentas se desarrollan como resultado de la apertura y el cierre secuencial de los canales de calcio y potasio, con cambios rápidos en la composición iónica intra y extracelular. Durante la onda lenta, el potencial de membrana se vuelve menos negativo. Esta despolarización por sí misma no alcanza el umbral para un potencial de acción; sin embargo, en el pico de la onda lenta, la célula se encuentra en un estado de mayor excitabilidad porque está más cerca del umbral para un potencial de acción. Con más estimulación excitatoria (despolarizante), que puede ser neural o química, la onda lenta se eleva por encima de su umbral para la activación con la apertura de canales de calcio dependientes de voltaje.

El aumento del calcio citosólico tanto del flujo de calcio extracelular como de la liberación de reservas intracelulares activa las proteínas contráctiles de miosina y actina, ya que el calcio citosólico se une a la calmodulina y activa la miosina cinasa. La miosina cinasa activada, que utiliza energía de la hidrólisis del ATP, cataliza puentes cruzados de miosina que se unen a los filamentos de actina. La unión secuencial, la liberación y la reconexión del puente de miosina produce acortamiento de la célula muscular. Estos potenciales de acción se manifiestan como actividad de respuesta eléctrica en grabaciones intracelulares, con contracción que ocurre durante esta actividad eléctrica. Debido a que los potenciales de acción y la actividad contráctil resultante se superponen en los picos de las ondas lentas, las ondas lentas determinan la frecuencia máxima de las contracciones. Aunque las contracciones pueden no ocurrir con tanta frecuencia como las oscilaciones de onda lenta si la estimulación excitatoria no es suficiente para despolarizar la célula al umbral de contracción, las contracciones no pueden ocurrir con más frecuencia que la frecuencia de onda lenta. Por esta razón, las ondas lentas también se denominan "potenciales de marcapasos", "ritmo eléctrico básico" o "actividad de control eléctrico".

Las ondas lentas también determinan la dirección y la velocidad de propagación de las contracciones. Las ondas lentas tienen frecuencias características, dependiendo de la región del tracto gastrointestinal. La frecuencia

de las ondas lentas es mayor en las porciones más proximales de cada región del tracto GI y disminuye moviéndose distalmente. Las células musculares lisas están conectadas a miocitos adyacentes a través de áreas especializadas de contacto de célula a célula llamadas brechas de juntura. Estas uniones gap están atravesadas por moléculas proteicas formadoras de canales que permiten que los iones pasen directamente de un miocito al siguiente, creando un sincitio eléctricamente acoplado. De esta manera, la actividad eléctrica en una celda se extiende a través de las celdas adyacentes, lo que les permite ser excitados o inhibidos como una unidad.

Debido al acoplamiento eléctrico entre las células en las capas musculares, las ondas lentas son arrastradas (es decir, las ondas lentas proximales que se generan en la frecuencia más alta se extienden distalmente y de ese modo estimulan las ondas lentas distales). Debido a que se produce una fase de retraso corto entre el inicio de la onda lenta proximal y el ritmo de la onda lenta distal, las ondas lentas parecen propagarse distalmente. Además, debido al acoplamiento eléctrico, las ondas lentas se producen casi simultáneamente alrededor de la circunferencia del segmento intestinal. Con la excitación suficiente para causar un potencial de acción, un anillo de contracción fuerza los contenidos luminales distalmente.

### *1.2.3. Células intersticiales de Cajal*

Los músculos lisos gastrointestinales se ven en la necesidad de integrar todas las entradas de diferentes sistemas de control y responder con una adecuada reacción contráctil fisiológica (Damen, 2016). Por lo que, además de las influencias hormonales, los factores paracrinos y el control simpático y parasimpático tanto por el sistema nervioso central como por el SNE, las células intersticiales locales de Cajal (ICC) son uno de los factores que contribuyen al control de la contracción del músculo liso gastrointestinal (Damen, 2016).

Las ICC están estrechamente relacionadas, tanto entre ellas como con las células del músculo liso, por las uniones gap. Dichas uniones poseen características

mioides semejantes a las del músculo liso y generan actividad eléctrica rítmica espontánea (Damen, 2016). Las ICC forman una red de células diferenciadas en las capas musculares de todo el tracto intestinal, a través de la cual, se extienden las despolarizaciones eléctricas. Otra característica de las ICC es que están innervadas por neuronas entéricas y pueden enviar extensiones a las dos capas de células musculares, entre las células musculares y las capas de tejido conectivo (Damen, 2016).

Esta actividad eléctrica rítmica de la ICC se conoce como onda lenta. La misma que es una oscilación periódica del potencial de la membrana celular, con una característica de frecuencia para cada órgano y para cada especie (Damen, 2016). Las ondas lentas se generan de manera continua y de forma independiente de la actividad neuronal o de cualquier otro estímulo, aunque estos estímulos pueden afectar la frecuencia o la duración de forma limitada (Damen, 2016). La literatura indica que la ICC tiene tres roles en la motilidad gastrointestinal (Damen, 2016):

- A. Actúan como células de marcapasos que generan actividad eléctrica (ondas lentas)
- B. Facilitan la propagación de eventos eléctricos
- C. Median la neurotransmisión

La actividad del marcapasos y la onda lenta resultante proporcionan el "acondicionamiento" del sincitio del músculo liso y aumenta la probabilidad de apertura de los canales de calcio en la célula del músculo liso, lo que facilita el flujo de calcio en el futuro. Sin embargo, causa un breve período de alta excitabilidad, que corresponde a la fase de meseta de la onda lenta (Damen, 2016).

En la estimulación excitadora (por ejemplo, estiramiento mecánico por ingesta, o drogas como ACh o parasimpaticomiméticos), la fase de meseta sube por encima del umbral de activación de los canales de calcio de tipo L, lo que conduce a un potencial de acción, siendo un cambio rápido de potencial de membrana, la despolarización debida al aflujo de calcio a través de los canales-L. Esto causa la contracción de las células musculares lisas. Un potencial de acción solo ocurre

superpuesto en la fase de meseta de la onda lenta; por lo tanto, las ondas lentas determinan la frecuencia (máxima) de las contracciones. La amplitud de los potenciales de acción está directamente relacionada con la fuerza de contracción (Damen, 2016).

Las densidades más altas de ICC en el tracto intestinal equino se han observado en el íleon, la flexura pélvica y el cuerpo del ciego, sugiriendo que estos sitios son de marcapasos predominantes. Autores indican que, la existencia de sitios de marcapasos en el tracto equino podría evidenciarse midiendo la actividad mioeléctrica de varios segmentos intestinales durante circunstancias fisiológicas, por ejemplo, *in vivo*, colocando electrodos vía intraabdominal en caballos vivos sanos después de la laparotomía (Damen, 2016).

#### 1.2.4. Sistema Nervioso Entérico

El sistema nervioso entérico (SNE) en los equinos es una red neuronal intrínseca dentro de la pared intestinal; que va desde el esófago craneal, en toda la longitud del tracto gastrointestinal hasta el esfínter anal interno, e inerva el sistema biliar y el páncreas. El SNE es una parte del sistema nervioso autónomo, es decir de los sistemas nerviosos simpático y parasimpático. El cual se compone de la motilidad, las secreciones, el flujo sanguíneo y la respuesta inmune en patrones organizados de comportamiento a través de reflejos neuronales. Los componentes extrínsecos e intrínsecos del SNE parecen ser los principales mecanismos implicados en la regulación de la motilidad gastrointestinal.

El SNE está compuesto por dos plexos ganglionares:

- A. el plexo submucoso (Meissner)
- B. el plexo mientérico (Auerbach)

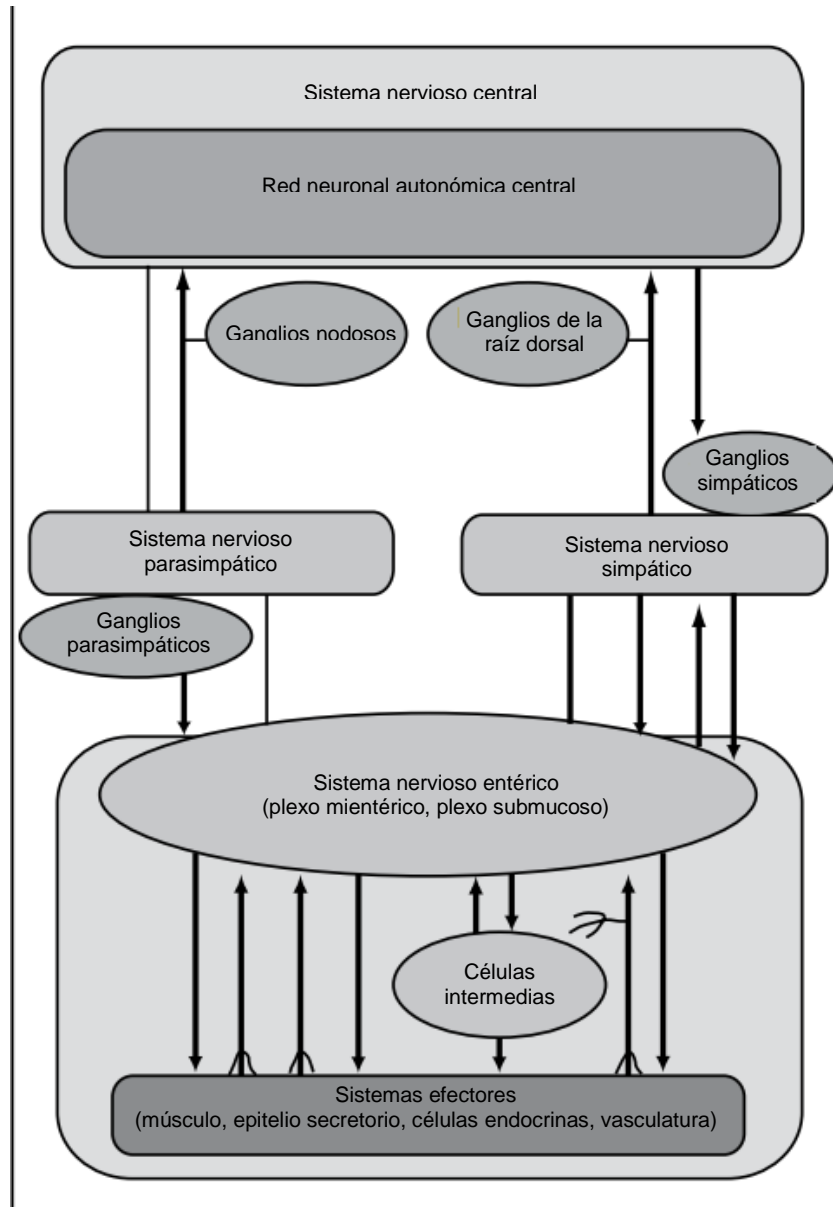
El plexo mientérico se encuentra entre las capas longitudinales y circulares del músculo liso y se extiende a lo largo de todo el intestino (Koenig y Cote, 2006) y funciona principalmente como un control local de la secreción y absorción intestinal, cerca del lado luminal entre la mucosa y la capa muscular circular (Damen, 2016). Mientras que, plexo submucoso, está ubicado entre la capa

muscular circular y la muscularis mucosae, se desarrolla mejor en el intestino delgado (Koenig y Cote, 2006) y controla principalmente la secreción, además de ser principalmente responsable de la función motora gastrointestinal (Damen, 2016).

El sistema nervioso entérico se puede dividir en: neuronas sensoriales que controlan factores como la tensión de la pared intestinal; neuronas asociativas que unen varias neuronas entéricas; y neuronas motoras responsables de la contracción del músculo liso, el control vasomotor y el transporte de agua y electrolitos (Damen, 2016). Este sistema puede influir directamente sobre los sistemas efectores en el intestino o indirectamente a través de su acción sobre las células intermedias, que incluyen las células endocrinas, las células intersticiales de Cajal y las células del sistema inmune. Los cuerpos celulares de las neuronas aferentes primarias espláncicas y primarias vagales, se localizan en los ganglios nodosos y los ganglios de la raíz dorsal, respectivamente; cada uno lleva información distinta desde el intestino al sistema nervioso central (Figura 4) (Nieto y Rakestraw, 2017).

Otra forma de clasificar a las neuronas entéricas es según la función de la actividad eléctrica (entrada sináptica y potenciales posteriores). Ejemplo de esto pueden ser las neuronas S, las cuales tienen un potencial sináptico excitador rápido (EPSP) y una hiperpolarización corta (AHP). Así como las AH-neuronas que no muestran un ESPS rápido pero que tienen una AHP prolongada. Otro esquema de clasificación común se basa en la morfología. Las neuronas Dogiel tipo I son unipolares, mientras que las neuronas Dogiel tipo II son multipolares. Las neuronas S son unipolares y, por lo tanto, están clasificadas como Dogiel tipo I. Se ha demostrado que son neuronas motoras o interneuronas. Las neuronas AH son multipolares y, por lo tanto, están clasificadas como Dogiel tipo II. Las neuronas aferentes primarias intrínsecas y las interneuronas entéricas son neuronas AH/Dogiel tipo II.





**Figura 4. Inervación del tracto gastrointestinal.** Tomado y modificado de Nieto y Rakestraw, 2017.

Las neuronas también se clasifican químicamente, según el tipo de neurotransmisor que contengan. El neurotransmisor primario en las neuronas aferentes primarias intrínsecas es la acetilcolina (ACh). La estimulación de la mucosa por la ingesta produce la liberación de 5-hidroxitriptamina (5-HT;

serotonina) de las células enterocromafines, lo que a su vez activa los receptores 5-HT<sub>4</sub> en aferentes intrínsecos, que luego hacen sinapsis en las interneuronas ascendentes y descendentes. El neurotransmisor principal liberado por las interneuronas ascendentes entéricas parece ser acetilcolina que actúa a través de receptores de nicotina. Aunque las interneuronas ascendentes también son positivas para sustancia P (SP), encefalinas (ENK) e inmunotinción de calretinina. El neurotransmisor liberado por las interneuronas descendentes entéricas también es la acetilcolina; así como el péptido intestinal vasoactivo (VIP), el óxido nítrico (NO), la somatostatina (SOM) y la 5-hidroxitriptamina (5-HT, serotonina). Las neuronas motoras inhibitoras entéricas liberan NO, VIP y ATP en la unión neuromuscular. Otros neurotransmisores que se encuentran en las neuronas motoras inhibitoras entéricas son el neuropéptido Y (NPY), el ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA), el péptido liberador de gastrina (GRP) y el péptido activador de la ciclase pituitaria (PACAP).

El neurotransmisor excitador primario en neuronas motoras excitadoras entéricas es la acetilcolina (ACh) y la sustancia P (SP), y posiblemente otros miembros de la familia de taquicinas como la neuroquinina A. En la unión neuromuscular, la acetilcolina actúa en los receptores muscarínicos en el músculo liso entérico.

Existe evidencia experimental que respalda el papel de la SP como neurotransmisor excitador importante en el tracto gastrointestinal equino. Como estudios mecánicos *in vitro*, que indican que la SP (así como la serotonina) aumentan la actividad contráctil del músculo longitudinal circular y, en menor grado, del yeyuno y el colon equino. Mientras que, estudios mecánicos *in vivo* han demostrado que la SP aumenta la actividad contráctil de la flexión pélvica.

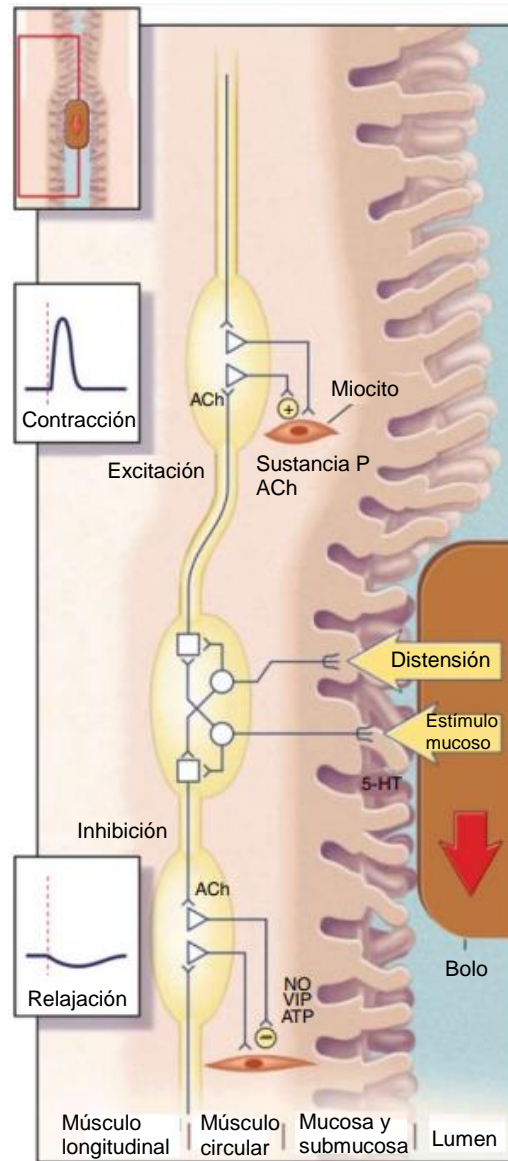
En el gráfico 5 se representa el reflejo peristáltico intestinal, este es el resultado de una serie de reflejos locales, cada uno de los cuales consiste en una contracción del músculo intestinal por encima de un estímulo intraluminal y una relajación del músculo por debajo del estímulo (recuadro, esquina superior izquierda). La liberación de 5-HT por la estimulación de la mucosa o la distensión

mecánica de la luz intestinal desencadena la actividad en las neuronas aferentes intrínsecas (círculos). Por encima del sitio del estímulo, las interneuronas colinérgicas ascendentes (cuadros) transmiten esta señal a las neuronas motoras excitatorias (cabezas de flecha) que contienen ACh y sustancia P. Como resultado, el músculo circular sobre el estímulo, se contrae. Al mismo tiempo, debajo del sitio del estímulo, las interneuronas colinérgicas activan a las neuronas motoras inhibitoras que contienen NO, VIP y ATP, lo que provoca la relajación. Las fuerzas resultantes impulsan el bolo en una dirección anterógrada. A medida que el bolo se mueve, desencadena reflejos peristálticos similares en sitios sucesivos a lo largo del intestino (Nieto y Rakestraw, 2017).

#### *1.2.5. Sistema nervioso extrínseco*

Según Nieto y Rakestraw (2017), la división simpática se origina en los segmentos de la médula espinal torácica y lumbar T-1 a L-2. La neurona eferente preganglionar junto con el cuerpo celular, que se encuentra dentro del cuerno intermediolateral de la médula espinal, viaja a través de la cadena simpática y hacen sinapsis con neuronas posganglionares en uno de los ganglios prevertebrales (celiaca, suprarrenal o ganglios mesentéricos inferiores). La acetilcolina se libera y actúa sobre los receptores de la nicotina en la neurona posganglionar, que viaja al tracto gastrointestinal y hace sinapsis con neuronas entéricas, liberando norepinefrina que actúa en los receptores adrenérgicos alfa2 pre sinápticos. El efecto es inhibir la liberación de neurotransmisores excitadores como la acetilcolina en las sinapsis entéricas.

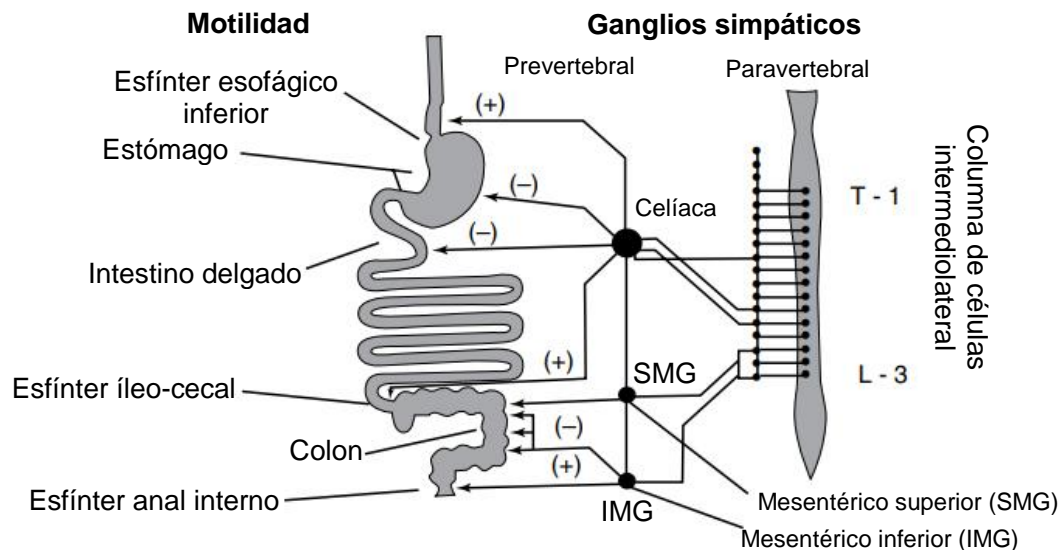
Las neuronas posganglionares son parte del sistema nervioso entérico ya que los cuerpos celulares están dentro de la pared intestinal. Debido a que la mayoría de los nervios eferentes extrínsecos, tanto simpáticos como parasimpáticos, actúan por sinapsis de motilidad de mediación dentro de los ganglios entéricos y no en el músculo entérico, la entrada neural extrínseca en general no actúa por estimulación directa muscular sino a través de la modificación y coordinación de la actividad neural entérica (Nieto y Rakestraw, 2017).



**Figura 5. Reflejo peristáltico intestinal.** Círculos: neuronas aferentes intrínsecas. Cuadros: interneuronas colinérgicas ascendentes. Cabeza de flecha: neuronas motoras excitatorias. Tomado y modificado de Nieto y Rakestraw, 2017.

La figura 6, explica cómo las fibras simpáticas eferentes abandonan la médula espinal en las raíces ventrales para realizar sus primeras conexiones sinápticas con las neuronas en los ganglios simpáticos prevertebrales, que están localizados en el abdomen (Nieto y Rakestraw, 2017). Los ganglios pre vertebrales,

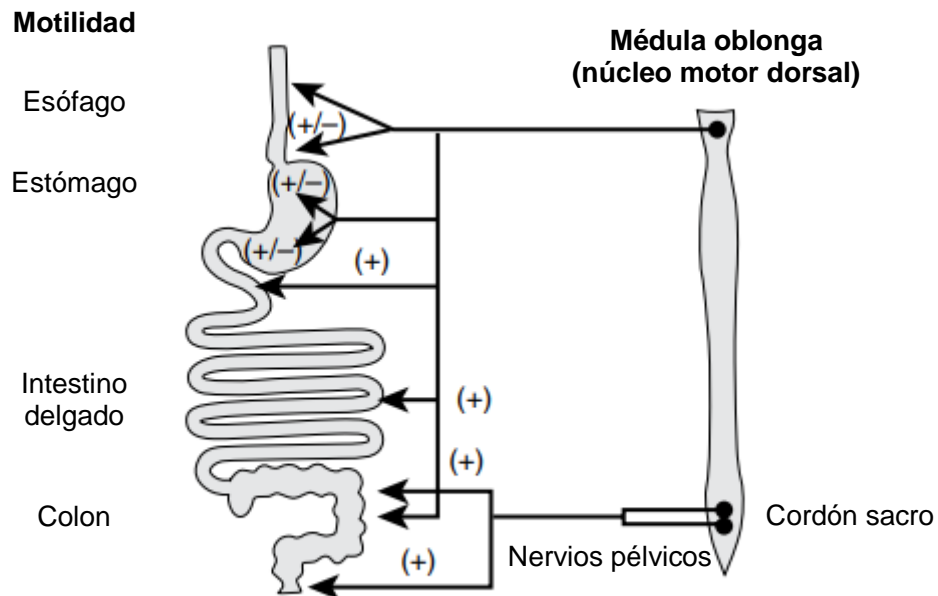
son los ganglios celiacos, mesentéricos superiores e inferiores. Los cuerpos celulares en los ganglios pre vertebrales se proyectan hacia el tracto digestivo donde se sincronizan con las neuronas del sistema nervioso entérico además de inervar los vasos sanguíneos, la mucosa y las regiones especializadas de la musculatura (Nieto y Rakestraw, 2017). A través de este proceso se puede concluir que la estimulación simpática deprime la motilidad.



**Figura 6. La estimulación de los nervios simpáticos inhibe la motilidad y contracción de los esfínteres de músculo liso.** La norepinefrina liberada de los nervios simpáticos actúa mediante inhibición presináptica para inactivar los circuitos neuronales entéricos de la motilidad y secreción. Tomado y modificado de Nieto y Rakestraw, 2017.

El sistema parasimpático se divide en las divisiones craneal y sacra. Esto se debe a la ubicación en el cerebro y la médula espinal de las neuronas que envían fibras nerviosas al tracto gastrointestinal (Nieto y Rakestraw, 2017). La división craneal tiene cuerpos celulares neuronales en el bulbo raquídeo del cerebro y esta proporciona la inervación del esófago al colon proximal principalmente por fibras en el nervio vago. Mientras que, la división sacra tiene sus cuerpos celulares localizados en la región sacra de la médula espinal (Nieto y Rakestraw, 2017). Los axones de los cuerpos celulares ubicados en la médula se proyectan hacia los

nervios vago derecho e izquierdo hacia el tracto digestivo. Los axones de los cuerpos celulares en la región sacra de la médula espinal se proyectan hacia el intestino grueso en los nervios pélvicos (Figura 7) (Nieto y Rakestraw, 2017).



**Figura 7. Las señales transmitidas al sistema nervioso entérico por los nervios vagales pélvicos resultan en la contracción o relajación de la musculatura digestiva. La inervación parasimpática de los intestinos delgado y grueso es principalmente excitatoria. Tomado y modificado de Nieto y Rakestraw, 2017.**

El sistema parasimpático, está compuesto de fibras preganglionares cuyos cuerpos celulares se encuentran en el cerebro o partes posterolaterales de las columnas anteriores de la médula espinal para las divisiones craneal y sacra, respectivamente (Nieto y Rakestraw, 2017). Las fibras preganglionares hacen sinapsis en las neuronas posganglionares, cuyos cuerpos celulares están contenidos dentro de los ganglios entéricos en la pared del tracto gastrointestinal. Las fibras presinápticas liberan acetilcolina que actúa sobre los receptores de nicotina en las neuronas posganglionares (Nieto y Rakestraw, 2017).

La ACh es el principal neurotransmisor excitador en el intestino de todas las especies. Esta promueve la contracción a través de los receptores muscarínicos de tipo 2 en la célula del músculo liso (Koenig y Cote, 2006). La ACh también puede

relajar el músculo liso circular, cuando el tono de éste es muy alto. Esta respuesta inhibitoria se debe a que la ACh estimula la liberación de óxido nítrico de las neuronas entéricas (Damen, 2016). La estimulación simpática inhibe la liberación de ACh de las fibras colinérgicas, mediante la activación de los receptores adrenérgicos alfa-2 localizados de forma pre-sináptica en las neuronas colinérgicas de los ganglios entéricos. Sin embargo, también se ha informado que los agonistas alfa-2 inducen la contracción en las tiras longitudinales de músculo liso del yeyuno equino (Koenig y Cote, 2006).

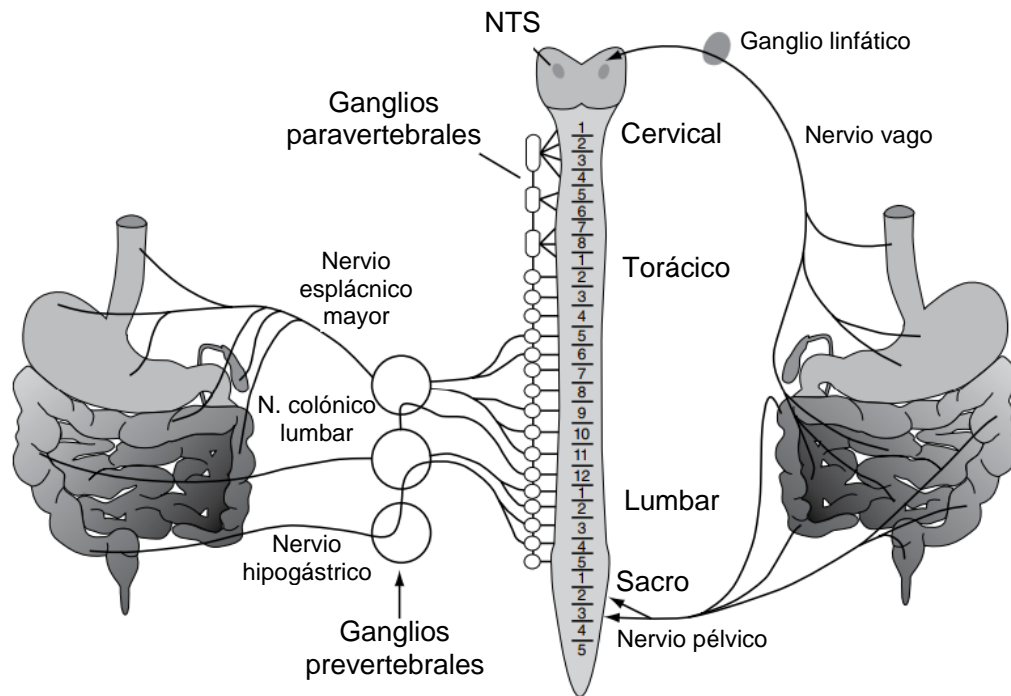
En algunos casos, las sustancias liberadas por los axones parecen tener influencias menores sobre las células efectoras, y pueden considerarse como neurotransmisores secundarios. El neuropéptido P, por ejemplo, es una neurocinina conocida por estimular la contracción del músculo liso y ha demostrado estar presente con Ach como co-mediador en las estructuras nerviosas (Damen, 2016).

#### 1.2.5.1. *Nervios extrínsecos aferentes (sensoriales)*

Autores como Nieto y Rakestraw (2017) explican que las subpoblaciones de nervios aferentes tienen receptores especializados, los cuales son responsables de estímulos tales como estiramiento, tensión o movimiento (mecanorreceptores); osmolaridad y pH (quimiorreceptores); temperatura luminal (termorreceptores) y dolor (nociceptores) que están localizados en la pared del tracto gastrointestinal. La colecistoquinina (CCK), 5HT, noradrenalina, opioides, bradiquinina, purinas y prostaglandinas son mediadores locales que pueden activar estos receptores.

Además, según la literatura recopilada del texto “The Equine Acute Abdomen” (2008), existen dos vías extrínsecas que contienen neuronas aferentes primarias. La primera, tiene fibras sensoriales que se extienden en el nervio pélvico y cuerpos celulares en los ganglios nodosos. Estos han sido llamados nervios aferentes parasimpáticos. La segunda, las aferentes sensoriales espinales, tienen fibras que se extienden en los nervios esplácnico o mesentérico y los cuerpos celulares en los ganglios de la raíz dorsal. Estos han sido llamados nervios aferentes simpáticos.

Estas fibras pasan a través de los ganglios pre vertebrales y pueden enviar axones colaterales a la sinapsis con neuronas posganglionares simpáticas, estableciendo un arco reflejo a nivel de los ganglios pre vertebrales. También hay nervios sensoriales (intestinofugal) con cuerpos celulares en los ganglios mientéricos cuyas fibras se proyectan con aferentes espinales a los ganglios pre vertebrales, y nervios sensoriales con cuerpos celulares en los ganglios entéricos del plexo mientérico gástrico y esofágico (viscerofugal) cuyas fibras se proyectan en los troncos vagales al SNC (Nieto y Rakestraw, 2017). Las neuronas aferentes extrínsecas contienen SP, cGRP, neuroquinina A (NKA) y otros péptidos que se usan como neurotransmisores.



**Figura 8. Inervación sensorial del tracto gastrointestinal.** Tomado y modificado de Nieto y Rakestraw, 2017.

En la parte izquierda de la figura 8, se pueden observar las vías aferentes viscerales a través de ganglios pre vertebrales y paravertebrales hacia la médula espinal; los cuerpos celulares están ubicados en los ganglios de la raíz dorsal y en la parte derecha, de la misma gráfica, la entrada aferente del nervio vago y pélvico



a través de los ganglios de la raíz dorsal y nodosa, respectivamente. La invasión de las vísceras, como se muestra, se superpone con las entradas espinales a segmentos espinales específicos, pero anatómicamente separados (Nieto y Rakestraw, 2017). Por ejemplo, el colon distal está representado en los segmentos espinales toracolumbar y lumbosacro por las entradas espláncicas y pélvicas. La entrada gástrica al SNC está representada en el cerebro y la médula espinal torácica por entradas vagales y espláncicas.

La función de estas neuronas sensoriales extrínsecas en la modulación de patrones de motilidad tanto normales como anormales se ha elucidado con el uso de capsaicina, una neurotoxina sensorial que causa un deterioro funcional de una población de nervios sensoriales (Nieto y Rakestraw, 2017). Las neuronas aferentes extrínsecas no parecen influir significativamente en la actividad motora GI basal, pero parecen mediar una serie de reflejos motores inhibidores, como la inhibición del vaciamiento gástrico en respuesta a la distensión duodenal o los contenidos luminales duodenales (Nieto y Rakestraw, 2017).

#### *1.2.6. Fisiología de la motilidad alterada*

Como se describió en el apartado anterior, la motilidad gastrointestinal es el resultado de una compleja interacción entre varios mecanismos y vías. Por lo que, es evidente que si ocurre un proceso patológico en uno de esos sistemas tendrá potencialmente consecuencias importantes. Por lo tanto, se debe considerar al tracto digestivo como un sistema de órganos vulnerable, ya que su motilidad es un motor eficiente siempre que los mecanismos subyacentes estén completamente equilibrados.

Pero ¿qué sucede cuando este equilibrio se interrumpe? Pues, el resultado será un funcionamiento anormal de la motilidad intestinal, que puede manifestarse clínicamente a través de una multitud de enfermedades. Un ejemplo de ellas es la enfermedad de la hierba (GD) o "disautonomía equina". La cual muestra reducciones significativas en las células intersticiales de Cajal (ICC) tanto en el íleon como en la flexura pélvica, en comparación con animales normales. Además, siendo

principalmente una polineuropatía, la GD afecta tanto al sistema nervioso central como al SNE. Esta patología, causa la degeneración de las neuronas en el plexo mientérico y el plexo submucoso de Meissner. En casos extremos, el animal muere dentro de los dos días, pero en pacientes clasificados como "crónicos", tienen una supervivencia de más de 7 días y en ellos se pueden observar signos clínicos como cólicos, estasis intestinal (íleo), anorexia y pérdida de peso.

Otra enfermedad asociada con una patología en el SNE, es el síndrome blanco letal que se manifiesta en equinos "American Paint". Esta enfermedad, según Damen (2016) es el resultado de un defecto genético autosómico heredado, que causa una migración fallida de ambos melanocitos y células neuronales durante la embriogénesis del potro. Después del parto, los potros se verán en su mayoría blancos (debido a la migración fallida de los melanocitos de la cresta neural), acompañados de aganglionosis mientérica y submucosa (debido a la migración fallida de las células de la cresta neuronal), resultando un tracto intestinal subdesarrollado y disfuncional, que conducirá a la obstrucción funcional neurogénica.

Un tercer ejemplo, es el íleo posquirúrgico (POI) que está asociado con inflamación, activación simpática neuronal y endotoxinas (Damen, 2016). Cuando se realiza una laparotomía, el manejo de los intestinos, por ejemplo, potencialmente inhibe la motilidad GI y causa un POI agudo. En los casos de POI de mayor duración, se sugiere que la infiltración inflamatoria desempeña un papel más importante que la estimulación simpática, ya que el bloqueo de la transmisión noradrenérgica en el íleo prolongado no alivia el trastorno (Damen, 2016). De igual manera, se cree que la activación de los macrófagos residentes y el desarrollo de una reacción inflamatoria basada en neutrófilos son responsables de este POI de mayor duración. Además, el lipopolisacárido de endotoxina (LPS), que es un componente de la membrana externa de bacterias gramnegativas, causa una alteración de la motilidad GI y puede desempeñar un papel en la aparición de POI, puesto que la endotoxemia, después de la cirugía del tracto intestinal es una complicación común, debido a la contaminación por la microflora enteral (Damen,

2016). La literatura indica que el LPS altera el vaciamiento gástrico y la motilidad GI por la regulación positiva del óxido nítrico sintasa en los macrófagos residentes (Damen, 2016). Como se ha mencionado, el óxido nítrico (NO) es un neurotransmisor inhibitor en el sistema intestinal, lo que hace que los músculos lisos se relajen.

Así mismo, se ha identificado que los problemas en la motilidad intestinal del equino, se deben, al cambio de alimentación que ha causado el ser humano; puesto que, en la naturaleza, los caballos recorren grandes distancias buscando el alimento y comiendo pocas cantidades de pasto, pequeños arbustos y forraje fácil de digerir (Laura, 2016). Sin embargo, en la actualidad la mayoría de caballos no viven en libertad por lo que no pueden comer otra cosa más de lo que se les ofrece y en una menor frecuencia. Además, si son utilizados para el deporte, se les añade una carga de trabajo. Por lo que ellos requieren algo más que forraje para tener suficiente energía. Para cubrir dichas necesidades, generalmente se los alimenta con compuestos a base de cereales y grasas vegetales (Laura, 2016).

Este tipo de alimentación que es demasiado energética, en grandes cantidades, escasa en fibra larga y con una muy escasa disposición al día (sólo 1 o 2 veces), son factores clave para la aparición de problemas y trastornos digestivos, tales como el cólico (síndrome abdominal agudo) o úlceras gástricas (Laura, 2016). El cólico se trata de dolencias del aparato digestivo caracterizadas por dolor, y que se acompañan de alteraciones funcionales e incluso en la disposición de las vísceras de la cavidad abdominal (Govern Illes Balears , s.f.). Según autores como Tinker y sus colaboradores, mencionan que la tasa de cólico en equinos se sitúa entre 4 y 10% al año, y se resuelve entre el 80 y el 92% con tratamiento clínico. Cerca del 63% responde de forma satisfactoria al primer tratamiento y aproximadamente el 29% se resuelve de manera espontánea (Zuluaga, Silveria, & Martínez, 2017).

Otros factores como una alta carga parasitaria, restricción de acceso a la pastura o al agua, se relacionan con la presencia de cólico (Zuluaga, Silveria, & Martínez, 2017). Como consecuencia, el animal sufrirá de dilataciones del estómago

o intestino, lo que provocará una acumulación de gases debido a las fuertes contracciones de los músculos de la pared del tubo digestivo. Así mismo, el cólico puede ser una consecuencia de las inflamaciones del intestino y de los desplazamientos del mismo (Govern Illes Balears , s.f.). A causa de estas situaciones se detiene la movilidad intestinal. Además, esta patología se da a causa de la anatomía y fisiología del aparato digestivo del equino. Como su incapacidad para vomitar, la longitud del intestino delgado, la forma del colon mayor en herradura, entre otras (Scpioni , y otros, s.f.).

La ulcera gástrica es un desequilibrio entre factores agresivos de la mucosa (HCl, pepsina, ácidos biliares, ácidos orgánicos) y los factores de protección de la mucosa (moco, bicarbonato) (SERVEQ, 2016). Tiene una prevalencia que va desde 25% a 50% en potros y 60% a 90% en caballos adultos. Estas pueden darse por diferentes factores. De la misma forma que el cólico, esta puede darse por características anatómicas del estómago, dieta, ejercicio intenso (Albeitar, 2007). Así mismo, se produce por interrupción de sangre, disminución de la motilidad gástrica, inhibición de la prostaglandina, fármacos antiinflamatorios no esteroides y estrés (SERVEQ, 2016).

En todas las diversas condiciones de la motilidad gastrointestinal anormal es de gran importancia para el profesional poder intervenir en la patogenia de la enfermedad, o al menos para mejorar la condición de salud del paciente y disminuir los síntomas con el tratamiento farmacológico adecuado. Aquí es donde el profesional se beneficia del uso de procinéticos.

### **1.3. Procinéticos**

#### *1.3.1. Características de los procinéticos y su funcionalidad*

Los procinéticos son fármacos que ayudan al aumento de la motilidad gastrointestinal al incrementar la frecuencia de las contracciones en el intestino delgado (Periodico de Salud , s.f.). Estos se utilizan con la finalidad de aliviar los síntomas gastrointestinales como el malestar abdominal, estreñimiento, entre otros. Además, de ser útiles cuando se presentan trastornos como el síndrome de abdomen agudo (Periodico de Salud , s.f.).

Los procinéticos se definen como agentes que facilitan o mejoran el movimiento neto del material de alimentación a lo largo del tracto intestinal y no producen simplemente un aumento descoordinado de la actividad contráctil local. Esto se puede lograr aumentando las vías que estimulan la motilidad o atenuando las neuronas inhibitoras que suprimen predominantemente la actividad (Damen, 2016). Esto último, hace referencia a que, los fármacos, que estimulan la motilidad gastrointestinal, logran su efecto alterando la actividad del sistema nervioso autónomo; puesto que la mayor parte del intestino está inervado por el sistema nervioso parasimpático a través de la actividad del nervio vago (Robinson & Sprayberry, Procinéticos gastrointestinales, 2012). La actividad basal del nervio es la que se encarga de producir la motilidad y secreción, de una manera constante. Esta acción se realiza mediante la secreción de acetilcolina en los receptores muscarínicos, en el músculo liso intestinal. Por lo tanto, los fármacos, como los procinéticos que aumentan la concentración de acetilcolina promoverán la motilidad intestinal (Robinson & Sprayberry, Procinéticos gastrointestinales, 2012).

Por el contrario, los procinéticos, al reducir la actividad simpática revierten los efectos inhibidores sobre el sistema parasimpático y, por lo tanto, mejoran la motilidad intestinal (Robinson & Sprayberry, Procinéticos gastrointestinales, 2012). Puesto que, el sistema nervioso simpático, a través de los nervios espláncnicos inhiben la contracción y la secreción del intestino a través de la sinapsis con los

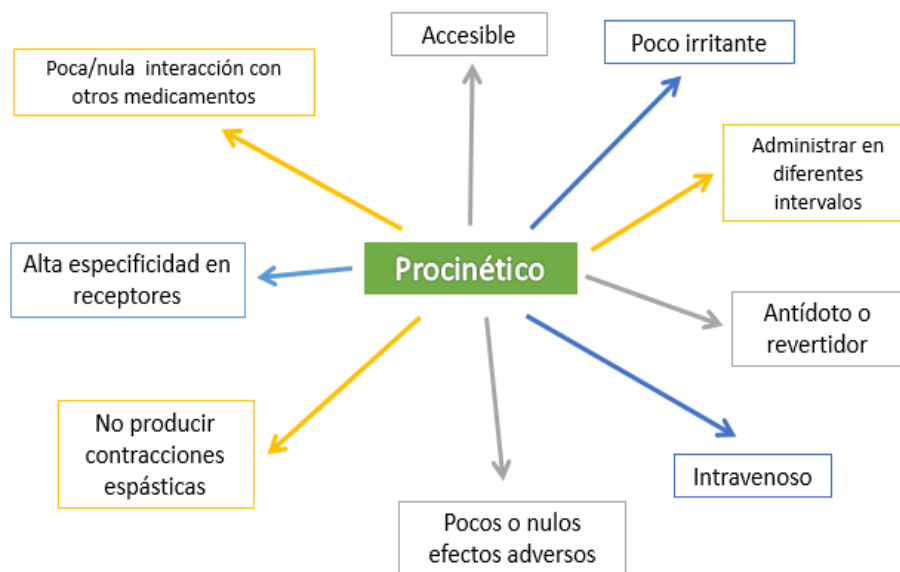
nervios inhibidores del sistema parasimpático (Robinson & Sprayberry, Procinéticos gastrointestinales, 2012).

Por otra parte, es importante mencionar que, los procinéticos pueden afectar la farmacocinética de otros medicamentos de varias formas:

- A. Incrementando su concentración plasmática máxima
- B. Disminuyendo su tiempo máximo de vida y su área bajo la curva, afectando así su absorción.

Sin embargo, existen algunos que interactúan con otros fármacos debido a su metabolismo, y específicamente aquellos que requieren la vía metabólica de la enzima 3A del citocromo P450. Como lo son la cisaprida, la mosaprida, la eritromicina, la metoclopramida, la domperidona, la levosulpirida y la cleboprida y no se deben utilizar de forma concomitante con macrólidos, nefazodona, ketoconazol, fluconazol, itraconazol, miconazol, indinavir, ritonavir, entre otros (Remes-Troche J. , 2016). Algunos otros medicamentos se deben evitar, ya que su administración disminuye la actividad peristáltica de los procinéticos, como los anticolinérgicos (Remes-Troche J. , 2016).

Un procinético ideal debe cumplir con las características mostradas en la figura 9.



**Figura 9. Características de un procinético ideal.**

### 1.3.2. Clasificación de los procinéticos

En el Cuadro 2 se enlistan los procinéticos más comunes empleados en equinos con su información correspondiente.

**Cuadro 2. Procinéticos empleados en equinos**

| Fármaco                      | Mecanismo de acción   | Dosis propuesta*                                    | Indicaciones potenciales   |
|------------------------------|---|---|--|
| <b>Parasimpaticomimético</b> |   |   |  |
| Betanecol                    | Acción directa como agonista de receptor muscarínico                        | 0.025 mg/kg IV o SC c/4-6 h                         | Desórdenes que requieren la promoción del vaciamiento gástrico o cecal, POI, reflujo gastro-esofágico en potros    |
| Neostigmina                  | Acción indirecta en la colinesterasa  | 0.0044-0.022 mg/kg IV, IM o SC c/6 h; 2 mg SC c/2 h | Inhibidor de las impactaciones cecales y de colon mayor  |
| <b>Benzamidas</b>            |   |   |  |
| Metoclopramida               | Agonista 5-HT <sub>4</sub> , antagonista 5-HT <sub>3</sub> y D <sub>2</sub> | 0.04 mg/kg/h IV IVC                                 | Desórdenes que requieren de la promoción de la motilidad gástrica y del intestino delgado, POI, enteritis anterior |
| Cisaprida                    | Agonista 5-HT <sub>4</sub> , antagonista 5-HT <sub>1</sub>                  | 0.1-0.25 mg/kg/h IV; 0.22 mg/kg PO c/8 h            | Desórdenes que requieren de la promoción de la motilidad gástrica y del intestino delgado, POI, enteritis anterior |
| Mosaprida                    | Agonista 5-HT <sub>4</sub>  | 1-2 mg/kg PO c/24 h                                 | Impactación gástrica o cecal, íleo de intestino delgado  |

|                                      |   |   |  |
|--------------------------------------|---|---|--|
| Tegaserod                            | Agonista 5-HT4                            | 0.27 mg/kg PO<br>c/12 h   | Impactaciones de<br>colon mayor  |
| <b>Bloqueadores de canales de Na</b> |   |   |  |
| Lidocaína                            | Desconocida                               | 1.3 mg/kg IV<br>(dosis inicial)<br>seguido de 0.05<br>mg/kg/min IVC | POI, enteritis anterior  |
| <b>Antibióticos macrólidos</b>       |   |   |  |
| Eritromicina                         | Estimulación de<br>receptores de motilina | 0.5-1 mg/kg IV en<br>solución salina a<br>lo largo de 60 min        | Desórdenes que<br>requieren la promoción<br>de la motilidad gástrica<br>y del intestino delgado,<br>POI, impactación cecal |
| <b>Antagonistas de dopamina</b>      |   |   |  |
| Domperidona                          | Antagonista del<br>receptor D2            | 0.2 mg/kg IV  | Desórdenes que<br>requieren la promoción<br>de la motilidad gástrica<br>y del intestino delgado,<br>POI, impactación cecal |

\*IVC: infusión a velocidad constante. Tomado de Wong *et al.* 2011

#### 1.3.2.1. *Bloqueadores de los canales de sodio (Na)*

La lidocaína, según el Colegio Americano de Cirujanos Veterinarios, es un procinético que se selecciona cuando se requiere manejar el íleo posquirúrgico del intestino delgado y la enteritis proximal (Robinson & Sprayberry, Procinéticos Gastrointestinales, 2012). Puede actuar inhibiendo la respuesta simpática, bloqueando los efectos de la endotoxina, restaurando la coordinación intestinal o disminuyendo la inflamación (Koenig y Cote, 2006). Así como, estimulación directa de los músculos lisos entéricos y atenuación de percepción del dolor (al deprimir la actividad de la espiga, la amplitud y el tiempo de conducción de las fibras A mielinizadas y las fibras C amielínicas) (Damen, 2016).



Estudios en humanos, indican que cuando se administró vía IV a personas sometidas a colecistectomía electiva en la cirugía y se continuó durante 24 horas después de la operación, la lidocaína mejoró la motilidad de propulsión y disminuyó el requerimiento de administración de narcóticos para el control del dolor (International Veterinary Information Service, 2009). La lidocaína intravenosa acorta la duración del íleo paralítico en el colon en humanos después de la cirugía abdominal. El clorhidrato de lidocaína puede producir los siguientes efectos:

- A. Reducir la concentración de catecolaminas circulantes mediante la supresión de la respuesta simpatoadrenal
- B. Suprimir la actividad de las neuronas aferentes primarias implicadas en la inhibición refleja de la motilidad intestinal
- C. Estimular el músculo liso directamente
- D. Disminuir la inflamación en la pared intestinal a través de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas, la inhibición de la migración de granulocitos, la liberación de enzimas lisosómicas, y la inhibición de la producción de radicales libres (Nieto y Rakestraw, 2017).

En caballos, existen varios estudios para investigar la influencia *in vivo* de la administración de lidocaína por vía intravenosa (IV), pero los datos no siempre son consistentes. Puesto que la investigación se la ha realizado en caballos sanos. Por ejemplo, los estudios indican que cuando se tratan caballos adultos sanos con 1.3 mg/kg por infusión durante 30 minutos, no se observó ningún efecto sobre las tasas de vaciamiento gástrico, la motilidad del intestino delgado o la motilidad cecal (Okamura *et al.*, 2009). Otro estudio observó un aumento de la actividad contráctil *in vitro* del duodeno proximal en caballos (lo que sugiere que la lidocaína es beneficiosa en caso de duodenitis yeyunitis), pero no encontró ningún efecto sobre la contractilidad en el antro pilórico o en el yeyuno medio (Nieto *et al.*, 2000).

No obstante, los datos obtenidos de varios estudios en equinos *in vivo* que investigan la influencia de la administración de lidocaína en pacientes clínicos verdaderamente afectados confirman las propiedades procinéticas sugeridas. Esto lleva a la sospecha de que la lidocaína posiblemente influye en el tracto GI a través

de mecanismos indirectos, en lugar de a través de la estimulación directa del músculo liso y la peristalsis. En un estudio realizado se observó, que hasta el 85% de los caballos que sufren de POI o enteritis con reflujo severo, se beneficiaron significativamente con la administración de lidocaína IV, ya que el reflujo en esos caballos se detuvo antes y el tiempo de hospitalización fue más corto en comparación con los tratamientos placebo (0,9% NaCl, tasa de infusión constante durante 24 horas) (Malone *et al.*, 2006). Mientras que un estudio similar realizado por el Colegio Americano de Cirujanos Veterinarios, indica que el 61.5% de los pacientes tratados con infusión de lidocaína durante 24 horas cesaron el reflujo dentro de un lapso de 30 horas a partir del inicio del tratamiento (Robinson & Sprayberry, Procinéticos Gastrointestinales, 2012). Dicho estudio, también consideró la respuesta de la lidocaína en equinos con enteritis proximal; el cual mostro que el 75% de los pacientes con esta patología ceso el reflujo dentro de las 30 horas. Además, los resultados revelaron que los equinos que recibieron el tratamiento con este procinético, permanecieron 5 días menos en hospitalización.

Otras investigaciones muestran que la lidocaína también se puede administrar intra-operatoriamente para no solo disminuir la cantidad de inhalante necesaria para mantener la anestesia, sino también para disminuir el desarrollo de POI, ya que la administración puede haber resultado en una reducción de dicha patología del 19% al 9% (International Veterinary Information Service, 2009). Adicional a esto, otro estudio encontró datos que sugieren un riesgo reducido de POI en caballos cuando reciben lidocaína profilácticamente (Damen, 2016).

Además, como resultado, se observó, que la combinación de lidocaína y flunixin meglumina administrada en el posoperatorio en un modelo experimental de isquemia yeyunal encontró una mejor función y recuperación de la barrera mucosa en comparación con la administración única de flunixin. Esto puede permitir que menos endotoxinas atraviesen la circulación sistémica junto con un mejor control del dolor en casos clínicos. Se administra un bolo (1.3 mg/kg) de lidocaína y luego se inicia una infusión intravenosa continua (0.05 mg / kg / min) inmediatamente y se continúa durante 24 a 36 horas (International Veterinary Information Service, 2009).

Puede ser que la velocidad de administración necesite alterarse si aparecen signos de toxicidad (fasciculaciones musculares, bradicardia, convulsiones, ataxia y colapso). La cantidad de reflujo generalmente disminuye o se detiene dentro de las 24 a 36 horas si hay una respuesta a la lidocaína (International Veterinary Information Service, 2009).

También, se ha demostrado que la lidocaína reduce la secreción de citoquinas inflamatorias e inhibe la función de los neutrófilos. Se sugiere que esta acción inhibitoria sobre la activación de neutrófilos es probable que desempeñe un papel importante, como en el íleo, en la mejora de las lesiones por reperfusión (Damen, 2016). Además de esto, otro estudio investigó los efectos de la contractilidad intestinal de lidocaína en músculos lisos con lesión isquémica. Los resultados mostraron un aumento en la contractilidad estimulada por lidocaína en los músculos lisos lesionados, en comparación con el músculo liso no lesionado; frente a esto, los investigadores han sugerido una posible influencia estimulante de la función celular básica por parte de la lidocaína mediante mecanismos de reparación celular (Damen, 2016). De igual manera, este estudio indicó un aumento en la contractilidad basal del segmento intestinal, pero aún no se ha determinado si esta influencia puede asignarse a células intersticiales de Cajal (ICC) o a las propias células del músculo liso (Damen, 2016).

Como alternativa, la lidocaína se puede utilizar como analgésico. El cual sirve para reducir el dolor causado por la motilidad intestinal. Cuando los equinos presentan reflujo gástrico, *“la inflamación peritoneal estimula los nociceptores, los cuales activan los reflejos simpáticos e inhiben las contracciones del músculo liso intestinal”* (Robinson & Sprayberry, Procinéticos Gastrointestinales, 2012). En este caso, los efectos de la lidocaína como analgésico ocurren por el bloqueo de los canales de sodio y como consecuencia este fármaco podrá inhibir los reflejos simpáticos y permitir que continúe la peristalsis espontánea debido a que la infiltración de neutrófilos hacia el intestino inflamado reduce la contracción del músculo liso y contribuye con la reducción de la motilidad intestinal (Robinson & Sprayberry, Procinéticos Gastrointestinales, 2012). Expertos en el tema, mencionan

haber visto que el caballo se siente más cómodo cuando se le administra lidocaína IV al presentar cólicos, por lo que se concluye que este fármaco es más efectivo como analgésico visceral en el intestino agredido o inflamado. Sin embargo, se deberá controlar al animal de tener signos de laminitis, puesto que la lidocaína cubre los signos de esta patología (Robinson & Sprayberry, Procinéticos Gastrointestinales, 2012).

A pesar de los resultados positivos que se han mostrado precedentemente, existe estudios e informes clínicos que sugieren una eficacia limitada de la lidocaína para el tratamiento de POI. Por lo que, surge la cuestión de si se debería usar lidocaína para el tratamiento de caballos con POI o enteritis-yeyunitis. Actualmente, no existen pruebas suficientes para determinar qué casos pueden responder a la infusión de lidocaína para el tratamiento del POI o si existe un efecto dependiente de la dosis de la lidocaína en el tracto gastrointestinal (Mudge, 2007). Es posible que la lidocaína suprima la motilidad anormal en los intestinos lesionados sin tener efecto o efecto negativo sobre la motilidad en el intestino normal. Los efectos potenciales de la lidocaína sobre la inflamación intestinal, el edema y la lesión por reperfusión también sugieren que la lidocaína puede ser útil como procinético para el intestino lesionado, pero no para el intestino sano (Mudge, 2007).

Según Robinson y Sprayberry (2012), para alcanzar el efecto terapéutico deseado es necesario administrar una dosis de ataque de 1.3 mg/kg en 15 minutos, seguida de una infusión IV a velocidad constante de 0.05 mg/kg/minuto. Esto produce concentraciones séricas que están por encima de la mínima concentración terapéutica (0.98 µg/ml) y por debajo de la concentración tóxica (3.24 µg/ml) (Robinson & Sprayberry, Procinéticos Gastrointestinales, 2012). Otros autores indican que, el protocolo recomendado requiere un bolo de carga inicial de 1.3 mg/kg IV administrado lentamente durante 5 minutos seguido de 0.05 mg/kg min en solución salina o solución de Ringer lactato cada 24 horas. (Nieto y Rakestraw, 2017). Sin embargo, estudios indican que la lidocaína, además de sus propiedades procinéticas en caballos con íleo posquirúrgico, tiene también un efecto analgésico y antiinflamatorio interesante en casos de impactaciones, enteritis anterior, dolor

postquirúrgico y dolor por laminitis y para ello, se administra un bolo de 1-2 mg/kg y se sigue en infusión a velocidad de 50 µg/kg/min durante 24-72 horas (Monreal , s.f.). Mudge (2007) concuerda con que la dosis más común de lidocaína es de 1.3 mg/kg por bolo IV seguido de una infusión de velocidad constante de 0.05 mg/kg. En caballos, despiertos con o sin enfermedad gastrointestinal, este régimen de dosificación da como resultado concentraciones plasmáticas de 1-2 g/ml. Las infusiones a largo plazo pueden dar como resultado concentraciones plasmáticas más altas, especialmente cuando se usan en combinación con fármacos altamente unidos a proteínas como el flunixin o ceftiofur (Mudge, 2007).

Se recomienda no utilizar lidocaína que contenga epinefrina, pero si utilizar solución salina y también se aconseja administrarla utilizando una bomba de infusión. Pero si no se cuenta con ella, se debe diluir la lidocaína en un mayor volumen de solución isotónica de cristaloides y administrarla por medio de una guía espiralada para animales grandes (Robinson & Sprayberry, Procinéticos Gastrointestinales, 2012). Está disponible en soluciones al 2% (20 mg/ml) y al 4% (40 mg/ml). Se recomienda utilizar los frascos que contengan 250 ml, para una administración sistémica de grandes volúmenes.

En caballos, el sistema nervioso y musculo esquelético son más propensos a una intoxicación con lidocaína. Es probable observar efectos como un colapso súbito, reducción en la función hepática, ataxia y fasciculaciones musculares. (White , Moore, & Mair, Motilidad, 2009). Cuando existe una sobredosis, se puede presentar, hipotensión, bradicardia y convulsiones (Mudge, 2007) . En dichos casos, se aconseja suspender la infusión, mantener el animal tranquilo, alejado del personal y generalmente los signos se resuelven dentro de una hora. Pero, si sufre un colapso, se debe administrar solución salina hipertónica para controlar la hipertensión aguda (Robinson & Sprayberry, Procinéticos Gastrointestinales, 2012). Al utilizar concentraciones mayores a 8 µg/ml surgirán efectos tóxicos que van desde fasciculaciones nerviosas hasta convulsiones también se podrá presentar hipotensión, efectos cronotrópicos e inotrópicos negativos, ensanchamiento del

complejo QRS, bloqueo cardiaco y arritmias ventriculares (Sumano, Lizárraga, Ocampo, & Obregón , 2000).

Aunque se han observado efectos beneficiosos sobre las tasas de supervivencia, lo que apoya a la lidocaína para ser un tratamiento procinético eficaz después de la cirugía intestinal, el mecanismo exacto aún se desconoce y se requiere más investigación para evaluar su eficacia.

#### 1.3.2.2. *Parasimpaticomiméticos*

Son fármacos utilizados para estimular o producir efectos equivalentes a las acciones del sistema nervioso parasimpático. Es decir, potencian la actividad colinérgica, disminuyendo la hidrólisis de la acetilcolina con la finalidad de estimular contracciones intestinales y así tener un efecto en la motilidad intestinal (Floch, 2006). También llamados agonistas colinérgicos y actúan por un aumento de la activación de los receptores muscarínicos localizados en el músculo liso gastrointestinal y por tanto estimulan la contracción del músculo liso y promueven la motilidad intestinal (Robinson & Sprayberry, Procinéticos Gastrointestinales, 2012).

Se pueden distinguir dos tipos principales de este fármaco:

- A. **Colinérgicos agonistas de acción directa:** producen efectos similares a los de la acetilcolina (Ach) por unión a los receptores colinérgicos y el efecto colinérgico se termina cuando estos agentes son destruidos por la acetilcolinesterasa (AChE) (Access Medicina , s.f.). Dentro de este grupo se encuentra la pilocarpina.
- B. **Colinérgicos agonistas de acción indirecta:** fármacos que incrementan la disponibilidad sináptica de la acetilcolina inhibiendo la colinesterasa (Enciclopedia Medica Virtual , s.f.). Estos se pueden subdividir en reversible, como la neostigmina, e irreversibles, como el ecotiofato (Access Medicina , s.f.). Además, se emplean para tratar enfermedades como la miastenia gravis y el íleo posquirúrgico o la atonía vesical funcional (neostigmina es el más usado) cuando los estimulantes muscarínicos no sean suficientemente potentes (Enciclopedia Medica Virtual , s.f.).

- **Pilocarpina**

La pilocarpina es un agonista colinérgico; es decir, tiene efectos farmacológicos que imitan la ACh. Este fármaco es indicado para la reducción de la presión intraocular en el glaucoma (Saunders, 2006). La administración de pilocarpina en animales, está indicada especialmente basado en la facultad que tiene de provocar una mayor peristalsis, aumento del tono y del ritmo intestinal, con incremento de las secreciones gastrointestinales (Labis Laboratorios, s.f.). Por las actividades antes indicadas, con la administración de pilocarpina, se consigue evacuaciones rápidas, vaciamiento del contenido intestinal y un más rápido desplazamiento del contenido gástrico; por lo mismo es recomendado para la solución de los problemas de empastamiento y acúmulo de contenido digestivo, que generalmente causa cólicos, timpanismo e indigestión especialmente en rumiantes y equinos (Labis Laboratorios, s.f.).

- **Betanecol**

Es un agonista de los receptores muscarínicos que estimulan las acciones de los receptores de la acetilcolina (receptores M2) en el músculo gastrointestinal liso, lo que produce la contracción (Robinson & Sprayberry, Procinéticos Gastrointestinales, 2012). Este aumenta el vaciado gástrico en los equinos sanos y estimula la contracción del músculo liso circular aislado del duodeno, el yeyuno, el ciego y la flexura pélvica e induce una actividad prematura complejo mioléctrico migratorio (MMC) fase 3 (Robinson & Sprayberry, Procinéticos Gastrointestinales, 2012).

Se usa en caballos con íleo postoperatorio (POI) basado en la suposición de que la disminución de la actividad parasimpática contribuye a la motilidad anormal (International Veterinary Information Service, 2009). En un estudio donde existe íleo postoperatorio equino, se observó que el betanecol acorta el tránsito intestinal medido por el paso de perlas y reduce el tiempo hasta que los niveles normales de actividad retornan a través del tracto GI cuando se administra en combinación con el bloqueador del receptor adrenérgico yohimbina (Nieto y Rakestraw, 2017).

Aunque el betanecol no fue tan eficaz como la metoclopramida para restablecer los patrones coordinados de motilidad gastroduodenal, sus efectos procinéticos en caballos normales y la impresión clínica de su beneficio en el tratamiento de equinos con íleo proporcionan cierto apoyo para su uso en el tratamiento de ciertas disfunciones de la motilidad gastrointestinal como POI e impactaciones gastrointestinales y cecales (Nieto y Rakestraw, 2017).

No obstante, existen datos contradictorios con respecto a su eficacia para restablecer la motilidad intestinal normal, puesto que tiene una serie de efectos secundarios debido al aumento del tono parasimpático, que incluye dolor abdominal, diarrea, salivación y aumento de la secreción gástrica (International Veterinary Information Service, 2009). Ocasionalmente se administra a potros con úlceras gastroduodenales para mejorar el vaciamiento gástrico (International Veterinary Information Service, 2009).

Robinson y Sprayberry (2016) concuerdan con White, Moore y Mair (2008) con que la dosis recomendada es de 0.025 mg/kg vía intravenosa IV o vía subcutánea (SC) cada 4 a 6 horas. El efecto secundario más común de la droga es la salivación, con calambres abdominales y diarrea que ocurren con menos frecuencia (Koenig y Cote, 2006). Otros autores indican que la dosis recomendada es de 0.02 a 0.03 mg/kg vía subcutánea cada 3 a 4 horas para casos agudos de atonía gástrica, seguido por la administración oral de una dosis de mantenimiento de 0.35 a 0.45 mg/kg cada 6 a 8 horas (Cardona, Alvarez, & Castaño, 2013). Se recomienda que el betanecol no debe usarse al mismo tiempo que otros fármacos colinérgicos o anticolinesterásicos. Mientras que, quinidina, procainamida, adrenalina (epinefrina) y otras aminas simpaticomiméticas y atropina pueden antagonizar los efectos del betanecol (Kleinz & Spence, 2008). La respuesta de la motilidad gastrointestinal al betanecol puede diferir según la especie y el sitio anatómico dentro de la especie (Ringer, y otros, 2017).



- **Neostigmina**

La neostigmina es un agente parasimpaticomimético de acción indirecta, además de ser un inhibidor de la colinesterasa que prolonga la actividad de la ACh al retrasar su degradación en la unión sináptica. Se ha demostrado que la neostigmina retrasa el vaciamiento gástrico y disminuye la actividad mioeléctrica yeyunal, pero mejora la actividad de la flexura pélvica en ponis sanos (Koenig y Cote, 2006). Esto sugiere que el medicamento no sería apropiado para los problemas gástricos y del intestino delgado, pero puede ser beneficioso para la disfunción de la motilidad del intestino grueso (Nieto y Rakestraw, 2017). Así mismo, diversos autores indican que mejora la motilidad gastrointestinal al actuar como un inhibidor de la acetilcolinesterasa, lo que facilita las concentraciones prolongadas de la acetilcolina (ACh) en la unión neuromuscular (Damen, 2016).

Un estudio *in vivo*, con infusión de neostigmina a velocidad constante, mostró un aumento de la producción fecal y la frecuencia de micción, y las tasas de vaciamiento gástrico no disminuyeron. Este resultado está comparado en un estudio anterior, realizado en 1985, que observó un retraso en el vaciamiento gástrico después de la administración de neostigmina (Damen, 2016). Mientras que un estudio *in vitro* en tiras de músculo liso obtenidas de yeyuno equino y flexura pélvica, mostró que la neostigmina mejora la actividad contráctil de una manera dependiente de la concentración (Damen, 2016). De mayor interés en este estudio fue, que tanto con la atropina como el DAU 5884 (que es un antagonista del receptor M1-M5 muscarínico inespecífico y un antagonista del receptor M3 específico, respectivamente) bloquearon completamente el efecto de la neostigmina, sugiriendo que esta, actúa directamente o a través de ACh sobre el receptor colinérgico M3 (Damen, 2016). Además, en el mismo estudio, las preparaciones de músculo liso se trataron con neostigmina después de la incubación con edrofonio, un inhibidor reversible de la acetilcolinesterasa. Como se usó una dosis alta de edrofonio ( $10^{-4}$  M), se esperaba un bloqueo total de la enzima, lo que llevaría a la prevención de una respuesta contráctil incrementada en las tiras musculares como reacción a la neostigmina. Sorprendentemente, las bandas musculares sí

respondieron, aunque a un nivel inferior (Damen, 2016). Una investigación más elaborada sobre este tema debe mostrar si esta observación se puede atribuir a que el edrofonio solo bloquea parcialmente la enzima, o que la neostigmina tiene múltiples mecanismos de acción (Damen, 2016).

En otro estudio, la neostigmina mejoró el vaciado cecal y el aumento de la actividad mecánica y mioeléctrica en el íleon, el ciego y el colon ventral derecho. Aunque la neostigmina ha sido beneficiosa en el tratamiento de la esofagitis por reflujo en humanos, también ha aumentado la secreción gástrica, retraso en el vaciamiento gástrico y ha causado dolor abdominal (Koenig y Cote, 2006). Por lo tanto, no se usa con frecuencia en humanos. Sin embargo, en caballos se ha demostrado que la neostigmina puede reducir efectivamente los POI, especialmente cuando se trata del colon mayor (Koenig y Cote, 2006). Aunque, su uso para el cólico de impactación o en casos con exceso de distensión gastrointestinal no se ha recomendado debido a la fuerza aparente de las contracciones inducidas por el fármaco (Nieto y Rakestraw, 2017).

Publicaciones indican que una dosis experimental de 0,022 mg/kg de neostigmina IV produjeron defecación y aumentaron la actividad propulsora del área cecocólica y la flexura pélvica. Este fármaco se ha utilizado para promover la motilidad colónica, pero el íleo intestinal puede no responder a este medicamento (Kohn & William, 1988). En la actualidad, otros autores como Damen (2016) e International Veterinary Information Service (2009) concuerdan con que la dosis que se debe administrar es de 0.022-0.044 mg/kg por vía subcutánea o intravenosa, preferiblemente cada 2-4 horas, y las dosis se pueden aumentar en 2 mg hasta una cantidad total de 10 mg por tratamiento cuando no se cuenta con suficiente respuesta.

Un efecto secundario comúnmente conocido en los caballos es el malestar abdominal poco después del tratamiento (Kohn & William, 1988). Al igual que el betanecol, se recomienda evitar administrar el medicamento en casos donde el efecto inhibitor sobre el estómago y el tracto intestinal proximal podrían empeorar el estado de salud del paciente, aunque ver al caballo defecar después del

tratamiento con neostigmina le dará al médico la falsa impresión de un resultado positivo (Damen, 2016). De hecho, la opinión de que la neostigmina más bien ejecuta un efecto inhibitor sobre la motilidad GI en la parte proximal del tracto, parece generalmente aceptada.

### 1.3.2.3. *Benzamidas*

Estos fármacos tienen actividad agonista de 5-HT (serotonina), con la excepción de la droga más antigua domperidona, que actúa sobre el receptor D2 dopaminérgico en el tracto gastrointestinal (Damen, 2016). La serotonina es una molécula ubicua de señalización que ejerce su acción mediante la interacción con al menos siete subtipos de receptores (5-HT1-5-HT7) (Remes-Troche J. , 2016). Aunque la 5-HT se sintetiza por las neuronas serotoninérgicas en el sistema nervioso central, la mayor cantidad de 5-HT en el cuerpo se encuentra en el intestino, específicamente en las células enterocromafines (CE) de mucosa gastrointestinal y en un grado menor en interneuronas descendentes (Remes-Troche J. , 2016). Por lo que, la estimulación de la mucosa conlleva a la liberación de 5-HT a partir de las CE, activando las neuronas intrínsecas aferentes primarias, las cuales liberan acetilcolina (ACh) y el péptido del gen relacionado con la calcitonina (CGRP) (Remes-Troche J. , 2016). Estos neurotransmisores conectan a través de interneuronas, neuronas excitatorias ascendentes (mediante liberación de ACh y/o taquicininas) y neuronas inhibitorias descendentes (liberación de óxido nítrico y/o péptido intestinal vasoactivo y/o ATP) que resulta en la contracción del segmento proximal y en la relajación del segmento distal, induciendo la peristalsis (Remes-Troche J. , 2016).

A comparación con otros medicamentos que ejecutan su efecto aumentando la liberación de la ACh en el tracto intestinal y mejorando la motilidad GI a través de la estimulación del receptor 5-HT4 en el plexo mioentérico. Las benzamidas, muestran selectividad de receptor diferente y, por lo tanto, difieren significativamente entre sí con respecto a sus efectos secundarios (Damen, 2016). En general, se puede decir que mientras más selectivo sea el agente para un cierto

receptor, se espera que ocurran menos efectos secundarios. Entre este grupo de procinéticos se encuentran metoclopramida (una de las primeras benzamidas descubiertas) y agentes más nuevos como cisaprida, mosaprida y tegaserod (Damen, 2016).

- **Mosaprida**

La mosaprida es un agonista selectivo del receptor 5-HT<sub>4</sub>, conocido por estimular receptores en el plexo mientérico del tracto intestinal equino, lo que aumenta la liberación de ACh de las neuronas postsinápticas colinérgicas (Damen, 2016). Además de ser un agonista del receptor 5-HT<sub>3</sub>. Su bloqueo produce efectos importantes en la función gastrointestinal. El bloqueo de dichos receptores, de las fibras aferentes intestinales puede reducir la emesis. También disminuye la contractilidad intestinal, retrasa el tránsito colónico y aumenta la absorción intestinal, por lo que se han utilizado para el manejo de la diarrea crónica (Remes-Troche J. , 2016). Una de las principales ventajas de la mosaprida es que no interactúa con los receptores dopaminérgicos centrales (como la metoclopramida), además, de haberse observado que causa eventos cardíacos graves, como la cisaprida (Damen, 2016).

La influencia estimulante en la motilidad GI por parte de la mosaprida ha sido demostrada por varios estudios en caballos. Por ejemplo, un estudio *in vivo* indicó que se produjo un aumento en la actividad eléctrica después de la administración oral de mosaprida en el intestino delgado y el ciego del caballo (Damen, 2016). El mismo autor realizó un estudio *in vivo*, e informó una mejor motilidad yeyunal y un mejor vaciado gástrico (después de la administración de mosaprida a dosis de 1.0 y 2.0 mg/kg por vía oral), así como un aumento de la motilidad cecal (a una dosis de 2.0 mg/kg) (Damen, 2016).

Así mismo, se ha informado que este fármaco atenúa la influencia negativa de la cirugía abdominal en la motilidad GI. Esta afirmación se obtuvo al realizar una laparotomía, donde se mostró que todos los caballos manifestaron amplitudes máximas electrointestinográficas disminuidas en intestino delgado y ciego en el día

1 postoperatorio, pero los caballos que fueron tratados con mosaprida (1.5 mg/kg en agua 1L por intubación nasogástrica, una vez al día) se observó que tenían amplitudes máximas significativamente mayores tanto en el yeyuno y el ciego, desde el día 6 al 31 postoperatorio, en comparación con el grupo control (Damen, 2016).

Además, la mosaprida ha demostrado que tiene efectos sobre la peristalsis esofágica (amplitud de las contracciones, favorece la peristalsis secundaria) y sobre la función sensitiva (Remes-Troche J. , 2016) y presenta menor eficacia sobre la mejoría de síntomas globales que la itoprida y mejor tolerabilidad, menor efecto sobre vaciado que la domperidona, pero mayor efectividad sobre ardor y distensión abdominal (González, 2014).

Otro estudio realizado por (Okamura, y otros, 2009) con la finalidad de demostrar los efectos de la mosaprida sobre la motilidad reducida del intestino delgado y ciego mediante electrointestinografía (EIG) en caballos después de la celiotomía y la yeyunocaecostomía. Dicho estudio mostró que, en los caballos tratados con mosaprida, los parámetros medidos volvieron a sus niveles preoperatorios más temprano en comparación al grupo control. Estos hallazgos indican que la mosaprida efectivamente mejora la disminución de la motilidad intestinal al aumentar tanto el peristaltismo como el número de contracciones intestinales. Además, las amplitudes máximas EIG de los días 2 a 31 fueron significativamente mayores en los caballos tratados con mosaprida que en el grupo control. Se considera que la amplitud máxima EIG refleja la contractilidad del músculo liso. Por lo tanto, se cree que este fármaco mejora la motilidad contráctil y, por ende, alivia la disminución de la motilidad intestinal. En el ciego, no se observó diferencia significativa entre los dos grupos en la amplitud máxima EIG. Por lo que se llegó a la conclusión de que la mosaprida actúa más eficazmente en el intestino delgado que en el ciego en caballos sanos y también que la administración de esta puede mejorar la disminución de la motilidad intestinal después de la cirugía. Okamura *et al.* (2008) hicieron otro estudio con el fin de observar el efecto de la

mosaprida en el vaciado gástrico en caballos. El mismo indicó que este medicamento facilita el vaciado gástrico de alimentos sólidos en equinos sanos.

La literatura indica que al administrarse mosaprida existe un aumento de la amplitud de contracción sin un aumento en la frecuencia de contracción del duodeno y el antro gástrico, por lo que se cree que la mosaprida mejora las fuerzas contráctiles más que la frecuencia de contracción (Sasaki, Lee, Ayukwa, & Yamada, 2004). En un estudio en donde se comparó la mosaprida, la cisaprida, la metaclopramida y la lidocaína, se observó que solo la mosaprida promovió la motilidad yeyunal y cecal en caballos (Hardy & Rakestraw, 2012). Por lo que, parece ser un procinético prometedor sin los indeseables efectos secundarios extra piramidales de la metaclopramida (Hardy & Rakestraw, 2012). Por otra parte, la eficacia de la mosaprida se ha evaluado en un pequeño estudio japonés y se encontró que mejora las defecaciones y los movimientos intestinales (Stocchi & Torti, 2017).

En general, la mosaprida se administra tres veces al día en humanos. Sin embargo, se ha informado que la administración de 1.5 mg/kg una vez al día mejora significativamente la motilidad intestinal y cecal en caballos (Okamura, y otros, 2009). Otros autores indican que la dosis recomendada es de 0.5 mg/kg para indicaciones gástricas, y 1.5 a 2 mg/kg en el ciego (1 o 2 veces al día), pero aún se necesitan más investigaciones para establecer el plan de dosificación óptimo (Damen, 2016).

- **Metoclopramida**

La metoclopramida se caracteriza por tener un efecto procinético gástrico y además estimular receptores de dopamina. Además de ser un antagonista del receptor D2 y de 5-HT4, la metoclopramida es un antagonista del receptor de 5-HT3 (Remes-Troche J. , 2016). El efecto antidopaminérgico no solo se limita al tracto intestinal (donde se provoca la inhibición tanto de los receptores de dopamina neuronales como musculares), sino que la metoclopramida también puede penetrar en la barrera hematoencefálica. Al hacerlo, puede influir en el receptor central D2 en el

cerebro, lo que resulta en efectos secundarios centrales graves, como síntomas extra piramidales (como temblores y espasmos musculares, agitación y agresión) (Damen, 2016). Si se reconoce a tiempo, dichos signos se pueden revertir restaurando un equilibrio apropiado de dopamina: acetilcolina con la acción anticolinérgica de un antihistamínico, como hidrocloreuro de difenhidramina administrado IV a una dosis de 1 mg/kg (Dowling, s.f.)

La metoclopramida estimula y coordina la actividad motora esofágica, gástrica, pilórica y duodenal. Aumenta el tono del esfínter esofágico inferior y estimula las contracciones gástricas, al tiempo que relaja el píloro y el duodeno (Dowling, s.f.). La actividad colinérgica inadecuada se incrimina en muchos trastornos de la motilidad GI; por lo tanto, la metoclopramida debería ser más efectiva en enfermedades en las cuales la movilidad normal está disminuida o deteriorada (Dowling, s.f.). La metoclopramida acelera el vaciado gástrico de líquidos, pero puede disminuir el vaciado de sólidos. Es eficaz en el tratamiento del íleo postoperatorio en perros, que se caracteriza por la disminución de la actividad mioeléctrica y la motilidad GI. La metoclopramida tiene poco o ningún efecto sobre la motilidad colónica (Dowling, s.f.).

En un modelo de íleo postquirúrgico (POI) en el caballo, la infusión continua de metoclopramida restableció la actividad gastroduodenal coordinada y el tránsito de la ingesta gastrointestinal (Koenig y Cote, 2006). Desafortunadamente, los caballos mostraron excitación transitoria después de la administración de este fármaco (Koenig y Cote, 2006). En relación a esto, otras investigaciones han demostrado que la metoclopramida estimula la actividad contráctil *in vitro* del músculo circular del estómago y el intestino delgado en el caballo. En un modelo de POI en caballos, la metoclopramida fue más efectiva para restablecer la coordinación gastrointestinal, una medida de la motilidad fuertemente correlacionada con el retorno del tránsito normal, que el antagonista adrenérgico o los agonistas colinérgicos utilizados individualmente o en combinación (Nieto y Rakestraw, 2017). Esto proporcionó una fuerte evidencia de que los POI en este

modelo se debieron a una interrupción de la coordinación gastroduodenal que fue mediada por la hiperactividad de la dopamina (Nieto y Rakestraw, 2017).

En la investigación descrita anteriormente, el fármaco se administró a una dosis de 0.25 mg/kg, diluido en 500 ml de solución salina, infundido durante 30 a 60 minutos. En un estudio retrospectivo, la metoclopramida administrada como una infusión continua (0.04 mg/kg/hora) disminuyó el volumen total, la duración y la tasa de reflujo gástrico cuando se utilizó profilácticamente después de la resección del intestino delgado y la anastomosis (Nieto y Rakestraw, 2017). La metaclopramida administrada a una dosis baja de 0.1 mg/kg puede causar efectos secundarios extra piramidales (Nieto y Rakestraw, 2017). Por esta razón, se recomienda una infusión lenta o continua.

En otro estudio, usando la misma dosificación, se evaluó el uso clínico de la metoclopramida (administrada como infusión continua a 0.04 mg/kg de peso corporal/h) después de la resección del intestino delgado y la anastomosis. Aunque los caballos tratados con metoclopramida tenían un volumen total, una duración y una tasa de reflujo gástrico disminuidos, se notaron nuevamente los efectos secundarios previamente descritos (Koenig y Cote, 2006). En otra investigación, la metoclopramida aumentó la contractilidad de las tiras de músculo liso del antro pilórico equino, el duodeno y el yeyuno. Cuando se usa como pre tratamiento, también se ha demostrado que mejora el vaciamiento gástrico en caballos que recibieron endotoxina vía IV (Koenig y Cote, 2006). La capacidad procinética de la metoclopramida parece sustancial, pero deben tenerse en cuenta sus posibles efectos secundarios.

Se ha reportado que la metoclopramida mejora la motilidad yeyunal, sin afectar la motilidad cecal, en contraste con otros agentes benzamida como mosaprida. Para complementar estos resultados, se realizó otro estudio *in vitro*, sobre tiras de músculo liso equino derivado del antro pilórico, duodeno proximal y yeyuno medio; el cual mostró un aumento significativo dependiente de la dosis en la amplitud contráctil de las tiras musculares en las tres ubicaciones, causada por la metoclopramida (Damen, 2016). Un hallazgo interesante aquí es que se necesitaron



concentraciones más bajas del fármaco en las partes proximales del tracto GI para obtener una respuesta. Esto se debe, porque se cree que la metoclopramida funciona restableciendo la coordinación gastroduodenal (Damen, 2016). Con respecto al vaciado gástrico, se puede mencionar que en ponies, la metoclopramida también tiene efectos potenciadores (Damen, 2016).

Finalmente, cuando se revisa el fármaco a la luz de los trastornos de la motilidad en el caballo, como el POI y el cólico, se ha observado que el agente es eficaz en casos de POI. Así como también ha tenido éxito en contrarrestar el cólico inducido experimentalmente. Sin embargo, su capacidad para cruzar la barrera hematoencefálica y causar efectos secundarios centrales severos debería instar a los profesionales de equinos a usar este medicamento con precaución (Damen, 2016)

Las dosis recomendadas incluyen 0.125-0.250 mg/kg, diluido en 500 ml de solución poliónica para infundir lentamente (más de 60 minutos); 0.05 mg/kg (IM, 4 veces por día); 0.1-0.25 mg/kg (SC, 3 o 4 veces por día) o 5 mg/kg (PO, 4 veces por día) (Damen, 2016). Otros autores indican que las tasas de dosificación son variables (0.1 a 0.25 mg/kg/h como infusión intravenosa continua) (International Veterinary Information Service, 2009). Se ha demostrado que mejora la motilidad en un modelo de POI inducido experimentalmente en ponies cuando se administra a una dosis de 0.25 a 0.50 mg/kg/h (International Veterinary Information Service, 2009). En un estudio clínico, al administrar 0.04 mg/kg/h disminuyó el volumen total, la duración y la tasa de reflujo gástrico cuando se administró profilácticamente después de la resección del intestino delgado y la anastomosis (International Veterinary Information Service, 2009).

Pero esta debe prescribir con cautela debido a los efectos adversos a nivel del sistema nervioso central (Remes-Troche J. , 2016). Además, debido a su potente actividad procinética, incrementa la absorción de fármacos como el ácido acetilsalicílico, anticoagulantes, diazepam, digoxina, ciclosporina, L-Dopa, litio, paracetamol, propanolol, ranitidina, cimetidina, tetraciclina, entre otros. Por otra parte, no debe utilizarse de forma concomitante con macrólidos, nefazodona,

ketocoanzol, fluconazol, itraconazol, miconazol, indinavir, ritonavir, entre otros (Remes-Troche J. , 2016). La metoclopramida parece presentar menos eficacia en comparación a otros fármacos y mayor riesgo de efectos extra piramidales (González, 2014).

#### 1.3.2.4. *Antagonistas de dopamina*

La dopamina es un neurotransmisor del grupo de las catecolaminas que regula diferentes funciones del sistema nervioso central y periférico, incluyendo la conducta, síntesis y liberación de hormonas, presión sanguínea y transporte de iones intracelulares (Remes-Troche J. , 2016). En humanos, se ha demostrado que el tubo digestivo, el bazo y el páncreas producen cantidades sustanciales de dopamina.

Hasta el momento se han identificado cinco tipos de receptores de dopamina. Éstos pertenecen a la super familia de los receptores acoplados a la proteína G y se dividen en dos subfamilias: la D1 y la D2 (Remes-Troche J. , 2016). A la subfamilia D1 pertenecen los receptores D1 y D5, y a la subfamilia D2 pertenecen los receptores D2, D3 y D4. Los receptores D1 principalmente se localizan en las células efectoras post sinápticas, mientras que los D2 se localizan en sitios pre- y post sinápticos. Los receptores de la familia D1 son excitatorios y los de la D2 son inhibitorios de la motilidad gastrointestinal (Remes-Troche J. , 2016). El bloqueo de los receptores inhibitorios D2 mediante fármacos antagonistas selectivos resulta en un efecto gastroprocinético con aumento del tono gástrico, de las contracciones antrales y de la actividad motora antroduodenal (Remes-Troche J. , 2016). En el tubo digestivo, la activación de los receptores de dopamina inhibe la estimulación colinérgica del músculo liso (Remes-Troche J. , 2016).

Los fármacos antidopaminérgicos disponibles a nivel mundial son: domperidona, levosulpirida, cleboprida, bromoprida e itoprida.

- **Domperidona**

Domperidona es un antagonista dopaminérgico y estructuralmente relacionado con las butirofenonas. Tiene una afinidad especial por el subtipo de receptor D2, presente tanto en el centro como en la periferia (incluido el tracto GI) del sistema neuronal (Damen, 2016). Este es un fármaco de investigación utilizado para tratar la toxicosis de la festuca en caballos; la cual es causada por un hongo que infecta los pastizales de festuca y da como resultado graves problemas reproductivos, dificultad para dar a luz y falta de producción de leche (Compendium , 2001).

La domperidona puede regular la motilidad de los músculos lisos gástricos y del intestino delgado y tiene algún efecto sobre la motilidad esofágica. Parece tener muy poco efecto fisiológico en el colon (Dowling, s.f.). Así como es eficaz para tratar afecciones tales como gastroparesia y reflujo gastroesofágico (Compendium , 2001). Como un agente procinético, la domperidona parece ser más efectiva en animales pequeños para mejorar los signos clínicos (por ejemplo, anorexia, vómitos) asociados con retraso en el vaciado gástrico (Compendium , 2001).

Los estudios en humanos indican que la actividad procinética de la domperidona se puede atribuir a su capacidad de aumentar la amplitud de la función motora esofágica, mejorar las contracciones antro-duodenales y peristalsis mejor coordinada a través de la región del píloro con la posterior aceleración del vaciamiento gástrico (Damen, 2016). No se pudo observar la influencia en el intestino delgado, más allá del duodeno y en el colon. En humanos, por lo tanto, a menudo se usa como antiemético y para tratar la dispepsia, la gastroparesia y la enfermedad por reflujo gastroesofágico (Damen, 2016).

Desafortunadamente, hay muy poca información clínica disponible sobre la farmacocinética de domperidona en caballos. En un estudio *in vivo*, la administración oral del fármaco a 1.1 mg/kg y 5.5 mg/kg aumentó significativamente el flujo sanguíneo laminar en el caballo adulto normal (comenzando 4 horas después del tratamiento y hasta al menos 8 horas) (Damen, 2016). Un estudio reciente utilizó las mismas dosis para investigar, tanto *in vivo* como *in vitro*, la influencia del

tratamiento con domperidona sobre el vaciamiento gástrico y la motilidad del tracto intestinal en caballos. Como resultado, no se detectó ningún efecto en las tasas de vaciamiento gástrico (Damen, 2016). Además, la configuración *in vitro* del mismo estudio no mostró ningún efecto sobre la respuesta contráctil de bandas de músculo liso tanto circulares como longitudinales, obtenidas de duodeno, yeyuno, íleon y colon equino (flexura pélvica) (Damen, 2016). También, se encontró que la domperidona disminuía la actividad contráctil inducida por la dopamina de las bandas de músculo liso en el yeyuno medio (Damen, 2016).

Autores indican que tras la administración crónica de este fármaco se ha conseguido una mejoría de la disritmia gástrica que se correlaciona con una mejoría clínica, aunque sin acompañarse de cambios significativos en el vaciamiento gástrico, lo que sugiere la existencia de una disociación electromecánica (Ponce, y otros, 2011).

En un estudio preliminar en el que se usó un modelo experimental de POI en ponis, la domperidona, administrada a 0.2 mg/kg peso corporal, IV, fue efectiva para restablecer el tiempo de tránsito, la actividad electromecánica y la coordinación de los ciclos gástrico e intestinal (Koenig y Cote, 2006).

Otro estudio, *in vivo* e *in vitro*, se realizó con la finalidad de evaluar los efectos de la domperidona en el tracto gastrointestinal de caballos sanos; el cual indicó que la administración oral de 5.0 mg/kg aumentó la concentración máxima de paracetamol en plasma, lo que indica aumento del vaciamiento gástrico (Nieto, Maher, Stanley, Larson , & Snyder, 2013). La administración de 1.1 mg/kg no tuvo efecto sobre el vaciamiento gástrico, el tiempo de tránsito, la frecuencia de defecación o la cantidad y humedad de las heces excretadas (Nieto, Maher, Stanley, Larson , & Snyder, 2013). La domperidona no alteró las actividades contráctiles de las bandas musculares circulares y longitudinales del duodeno, yeyuno, íleon o colon. Si aumentó la actividad contráctil de las bandas musculares longitudinales, pero no la de las bandas musculares circulares del yeyuno medio (Nieto, Maher, Stanley, Larson , & Snyder, 2013). Además, disminuyó la actividad contráctil

inducida por la dopamina de las bandas musculares longitudinales medio yeyunales (Nieto, Maher, Stanley, Larson , & Snyder, 2013).

A diferencia de la metoclopramida, que atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica, la domperidona, no lo hace por lo que no tiene efectos sobre el SNC. Esta causa efectos secundarios extra piramidales centrales mínimos, ya que interactúa solo ligeramente con los receptores dopaminérgicos centrales (Damen, 2016). Los efectos secundarios más frecuentes en los estudios analizados han sido hiperprolactinemia (aumento de niveles séricos en un 185%, reversible y sin significancia clínica en la mayoría de pacientes) y síntomas extra piramidales en menos del 0.1% (González, 2014). Los efectos extrapiramidales (disonía, acatisia, manifestaciones parkinsonianas) por bloqueo de receptores centrales de dopamina se presentan de forma aguda en el 25% de los pacientes que reciben dosis elevadas y en el 5% de los que se someten a tratamientos a largo plazo (Remes-Troche J. , 2016).

Algunos procinéticos interactúan con otros fármacos debido a su metabolismo, específicamente aquellos que requieren la vía metabólica de la enzima 3A del citocromo P450, como la domperidona; y no deben utilizarse de forma concomitante con macrólidos, nefazodona, ketocoanzol, fluconazol, itraconazol, miconazol, indinavir, ritonavir, entre otros (Remes-Troche J. , 2016). En el caso de los procinéticos agonistas dopaminérgicos, como la domperidona, deben de prescribirse con precaución cuando se administran fármacos como el L-Dopa y la bromocriptina por el mayor riesgo de producir hiperprolactinemia (Remes-Troche J. , 2016).

La dosis recomendada es de 10-20 mg/8 h PO., unos 20 min antes de las comidas (Ponce, y otros, 2011). Actualmente, está disponible en los EE. UU. Solo como fármaco nuevo en investigación (gel de domperidona oral al 1%) para tratar la agalactia en yeguas debido a la toxicosis por festuca (Dowling, s.f.). La literatura indica que no hay mayor información disponible sobre la domperidona como agente procinético y se necesita más investigación antes de que se use clínicamente en caballos.

#### 1.3.2.5. *Antibióticos macrólidos*

La motilina es una hormona producida por las células de la mucosa intestinal que incrementa la motilidad gástrica e intestinal (Diccionario Médico, s.f.). Además, se describe a la motilina como un péptido secretado en el intestino delgado y su nombre se debe a su función de mejorar la motilidad gastrointestinal o el peristaltismo (Noustile , 2016). Esta hormona, también es responsable del llenado apropiado y el vaciado del tracto gastrointestinal en respuesta a la ingesta de alimentos (Noustile , 2016).

La motilina se sintetiza en las células endocrinas de la mucosa duodenal que se libera en forma cíclica para estimular la fase III del complejo mioeléctrico migratorio gástrico, durante el cual potentes contracciones del antro vacían todo el quimo residual del estómago (Remes-Troche J. , 2016). El receptor de la motilina se ha identificado como una proteína G localizada a lo largo de todo el sistema nervioso entérico, en densidad decreciente desde el estómago hacia la porción intestinal inferior (Remes-Troche J. , 2016). Esta estimula la liberación de acetilcolina en los receptores muscarínicos, lo que da a lugar a la contracción del músculo liso intestinal. (Robinson & Sprayberry, Procinéticos Gastrointestinales, 2012).

Otros autores, explican que la motilina es producida por las células endocrinas situadas en criptas o invaginaciones mucosas del duodeno y el yeyuno. Los receptores de motilina están presentes en el músculo liso y las neuronas del tracto gastrointestinal (GI) y algunos estudios han demostrado que las contracciones se producen debido a una interacción directa de la hormona-receptor en las células del músculo liso. Después de la ingestión de la comida, esta secreción cíclica de motilina desaparece. Basado en estudios fisiológicos, los aumentos en los niveles plasmáticos coinciden con ondas peristálticas intensos procedentes del estómago. Estas contracciones peristálticas pasan al intestino delgado y facilitan el vaciado gástrico (Noustile , 2016).

Dentro de este grupo se encuentran la eritromicina, el mitemcinal, la azitromicina y la calritromicina.

- **Eritromicina**

La eritromicina se ha caracterizado, además de ser un antibiótico, como un agente procinético en humanos, perros, gatos, conejos y caballos (Damen, 2016). Éste fármaco estimula directamente a los receptores de motilina en el músculo liso del tubo digestivo y favorecen el inicio del complejo mioeléctrico migratorio (MMC) (Remes-Troche J. , 2016).

Este medicamento induce contracciones desde el estómago hasta el íleon terminal y el colon proximal, pero las contracciones del colon no parecen producir motilidad propulsiva. Por lo tanto, es poco probable que la eritromicina beneficie a los pacientes con trastornos de la motilidad del colon (Dowling, s.f.).

Dosis bajas de eritromicina estimulan la motilidad intestinal iniciando el MMC y promoviendo la peristalsis de propulsión. En estudio *in vitro*, se demostró, que la eritromicina aumentó la amplitud contráctil de las bandas musculares longitudinales del antro pilórico, así como la de las bandas musculares en el yeyuno medio (Damen, 2016). Mientras que, se obtuvieron resultados interesantes de un estudio *in vivo*, en donde se sometieron a los caballos a cirugía para implantar electrodos en músculos lisos de íleon, ciego y flexura pélvica, con el fin de medir la respuesta a la administración de eritromicina en varias ocasiones (postoperatorio, y al menos 8 días más tarde post-recuperación). Los resultados mostraron un efecto significativo del macrólido en la actividad mioeléctrica, pero los efectos no fueron los mismos cuando se compararon los datos posoperatorios (Damen, 2016). Una conclusión de este estudio podría ser que la actividad procinética de la eritromicina podría evidenciarse al menos para el colon (Damen, 2016).

Otro estudio en caballos sanos, mostró que, bajas dosis de lactobionato de eritromicina (0.1 y 1 mg/kg IV) disminuyeron el tiempo de vaciado de los marcadores radiomarcados del estómago. Una dosis de 0.01 mg/kg, infundida durante un período de 1 h, no tuvo efecto sobre el vaciado cecal, mientras que una infusión similar a una dosis de 1 mg/kg maximizó la actividad cecal equina. El inicio y la tasa de vaciado cecal fueron más rápidos cuando se administró eritromicina, 0.1 mg/kg

peso corporal, como un bolo en lugar de una infusión lenta (Koenig y Cote, 2006). Con respecto al mismo estudio, la cantidad total de lactobionato de eritromicina necesaria para crear un aumento en la actividad mioeléctrica ileocecolica en el caballo fue de tan solo 500 µg. El lactobionato de eritromicina aumentó la contractilidad de las bandas musculares lisas tanto circulares como longitudinales del yeyuno equino (Koenig y Cote, 2006). En las bandas del antro pilórico, aumentaba la contractilidad del músculo longitudinal, pero inhibía la contractilidad del músculo circular. Estas respuestas fueron consistentes con el paso de ingesta del estómago al intestino delgado (Koenig y Cote, 2006).

Cuando el efecto del lactobionato de eritromicina, 0.5 mg/kg administrado IV, se evaluó en caballos durante las primeras 24 h después de una celiotomía ventral en la línea media, la actividad mioeléctrica aumentó en el íleon y la flexura pélvica, pero no en el ciego. Cuando se volvió a evaluar con la misma dosis 8 días después de la cirugía, el ciego fue receptivo (Koenig y Cote, 2006).

Referente a la dosis anteriormente aplicada, otra investigación propone que la eritromicina generalmente se administra a 0.1 a 1.0 mg/kg IV. Puesto que se demostró que 1.0 mg/kg estimula el vaciamiento gástrico y cecal (International Veterinary Information Service, 2009). Además, indica que el lactobionato de eritromicina a menudo se administra a caballos (2.2 mg/kg diluido en 1 litro de NaCl al 0,9%) IV durante un período de 30-60 minutos cada 6 horas (International Veterinary Information Service, 2009). Las dosis superiores a 10 mg/kg pueden alterar la motilidad de propulsión. Ha habido cierta preocupación de que el efecto sobre la motilidad puede disminuir con la dosificación repetida (International Veterinary Information Service, 2009)

Un estudio diferente, mostró que, la distensión y la posterior descompresión de un segmento de yeyuno equino dieron como resultado inflamación. Al evaluar la respuesta de las bandas circulares de músculo liso del yeyuno distendido a la eritromicina, las contracciones fueron más débiles que en las bandas de control. Parece que, en varias especies, la respuesta a la eritromicina en sujetos sanos es diferente de la de los sujetos con enfermedad gastrointestinal (Koenig y Cote, 2006).



Recientemente se ha demostrado que la distensión del yeyuno equino produce una disminución de los receptores de motilina en comparación con los segmentos de yeyuno operados de manera simulada, lo que parece deberse en parte a una disminución en la síntesis del receptor de motilina (Koenig y Cote, 2006). La administración prolongada de eritromicina también puede dar como resultado la disminución de los receptores de motilina.

En caballos y humanos, las dosis antimicrobianas de eritromicina a veces inducen colitis severa y otros efectos secundarios indeseables (Koenig y Cote, 2006); los cuales, incluyen molestias abdominales leves y el paso de heces blandas dentro de los 5 a 10 minutos posteriores al comienzo de la infusión (Damen, 2016). Además, debe tenerse en cuenta que la infusión lenta a largo plazo o altas dosis (por ejemplo, 60 minutos) pueden inducir una regulación negativa de los receptores de motilina, lo que resulta en una disminución de la actividad mioeléctrica. Por lo tanto, se recomienda administrar principalmente bolos sub terapéuticos (dosis no microbianas) (Damen, 2016) y disminuir la frecuencia de aplicación. Expertos recomiendan utilizar 1 g (1 frasco) disuelta en un 1 litro de solución isotónica de cristaloides neutralizada (como solución lactato de Ringer) que se administra vía intravenosa en unos 15 minutos, 2 veces por día (Robinson & Sprayberry, Procinéticos Gastrointestinales, 2012). Esta dosis es equivalente a 2mg/kg. Otros recomiendan usar una dosis más baja: 0.5-1 mg/kg cada 12 horas (Robinson & Sprayberry, Procinéticos Gastrointestinales, 2012).

- **Mitemcinal, Azitromicina, Claritromicina**

A continuación, se presenta una descripción corta sobre estos 3 medicamentos debido a la falta de información que existe sobre ellos como procinéticos. Tanto la claritromicina como la azitromicina se las administra principalmente por su efecto como antibiótico principalmente en potros. Sin embargo, existe evidencia de que estos compuestos mejoran el tránsito gastrointestinal (Rodríguez, 2014)l. La azitromicina mejora el vaciamiento gástrico y disminuye la gastroparesis en paciente diabéticos humanos. Casi toda su actividad

se centra en el antro del estómago aumentado las contracciones de esta zona. También esta reportado que aumenta el peristaltismo en el duodeno proximal (Rodriguez, 2014). Además, hay estudios en los que se prueba que los dos medicamentos producen contracciones en el intestino delgado en conejos.

Mientras que, la claritromicina mejora el vaciamiento gástrico y la actividad mioeléctrica del antro y duodeno proximal y en algunos casos induce el complejo mioeléctrico migratorio (CMM) en el duodeno proximal (Rodriguez, 2014). Así mismo, hay reportes que mencionan que mejora la actividad peristáltica del esófago. Estudios *in vitro*, mostraron que también es capaz de generar contracciones en intestino delgado en conejos (Rodriguez, 2014).

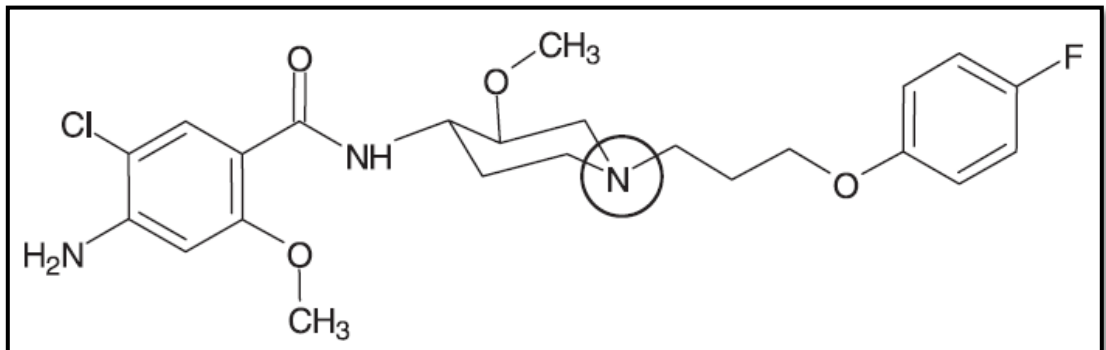
El mitemcinal, es un derivado de la eritromicina que carece de capacidad antibiótica, pero posee fuertes efectos como procinético y es agonista de receptores de motilina, por lo que se espera que induzca el CMM y consecuentes contracciones (Rodriguez, 2014). Estudios, *in vivo* e *in vitro*, en perros y monos mostraron que este medicamento aumenta la motilidad gastroduodenal, así como acelera el vaciamiento gástrico. También, investigaciones en conejos y perros, indican que quizá tenga un efecto sobre el colon, pues mejora la defecación sin inducir diarrea (Rodriguez, 2014).

#### 1.3.2.6. *Cisaprida*

A continuación, se explicará en un apartado diferente tanto a la cisaprida como al tegaserod puesto que se hace mayor énfasis en estos fármacos ya que son los medicamento estudiados en esta investigación.

La cisaprida (Figura 10) es un agonista de serotonina 5-HT<sub>4</sub> con actividad antagonista de 5-HT<sub>3</sub>, por lo que mejora la liberación de acetilcolina de las terminaciones nerviosas postganglionares del plexo mientérico y antagoniza la acción inhibitoria de la serotonina (5-HT<sub>3</sub>) sobre el plexo mientérico (Dowling, s.f.). Esto aumenta la motilidad GI y la frecuencia cardíaca (Dowling, s.f.)

Este medicamento es útil en animales que experimentan efectos neurológicos de la metoclopramida. Además, para el manejo de la estasis gástrica, el estreñimiento idiopático y el íleo postoperatorio en perros y gatos (Dowling, s.f.). Sobre todo, para controlar el estreñimiento crónico en gatos con megacolon; en muchos casos, alivia o retrasa la necesidad de una colectomía subtotal (Dowling, s.f.).



**Figura 10. Estructura química de la cisaprida.** Tomado de De Maeyer *et al*, 2008.

Cuando se compara con la metoclopramida, la cisaprida puede considerarse como un procinético más potente, ya que tiene efectos potenciadores más amplios sobre la actividad contráctil del colon, el esófago, el estómago y el intestino delgado. Sin embargo, la cisaprida no tiene o tiene una muy limitada actividad antidopaminérgica y no cruza la barrera hematoencefálica. Por lo tanto, no se debe esperar ningún efecto extra piramidal que conduzca a efectos secundarios (Damen, 2016).

Cuando este medicamento se introdujo en la década de 1990, parecía un procinético más prometedor, puesto que, era más potente que la metoclopramida, pero sin las graves complicaciones piramidales (Damen, 2016). Sin embargo, fue retirado del mercado en el año 2000 después de numerosos informes, en humanos, de eventos cardíacos; incluidas las arritmias ventriculares, síncope y el alargamiento de los intervalos QT electrocardiográficos. Estos efectos se han relacionado con la prolongación de la duración del potencial de acción a través del

bloqueo de los canales de potasio, con un retraso resultante en la repolarización cardíaca (Koenig y Cote, 2006). No se han realizado dichos informes de efectos secundarios para el caballo.

Los estudios realizados en caballos mostraron una mejora en la motilidad yeyunal después de su administración (1.0 mg/kg), aunque no se observó ningún efecto sobre la motilidad cecal o el vaciamiento gástrico (Damen, 2016). Otro estudio, *in vitro*, también evaluó bandas de músculo liso yeyunal y los resultados fueron parcialmente consistentes. Puesto que, se observó un aumento dependiente de la concentración en la actividad contráctil de las preparaciones yeyunales, pero este efecto persistió cuando las bandas se incubaron con atropina (un parasimpaticolítico) antes de la administración de la cisaprida; esto sugiere que el aumento de la contractilidad fue, al menos en parte, de naturaleza no colinérgica (Damen, 2016). Por otra parte, un estudio *in vivo*, con respecto a las tasas de vaciamiento gástrico en caballos, no mostró aumento después del tratamiento con cisaprida, pero el pretratamiento de los caballos con este fármaco atenuó el retraso en el vaciamiento gástrico inducido por el tratamiento con endotoxinas (Damen, 2016).

En un ensayo clínico en caballos, en donde se administró cisaprida (0.1 mg/kg IM cada 8 horas) disminuyó significativamente la incidencia de POI; muchos de los caballos que no respondieron tenían peritonitis o isquemia intestinal. En otro modelo experimental de POI en ponis y en un ensayo clínico en caballos, la cisaprida fue efectiva en el restablecimiento de la motilidad después de la anastomosis y la enterotomía del intestino delgado. De manera similar a la metoclopramida, la cisaprida restauró el vaciado gástrico que se había retrasado con la administración de endotoxinas (Koenig y Cote, 2006). El único efecto secundario observado en un entorno clínico, fue el dolor abdominal leve por periodos.

La cisaprida ha demostrado en el pasado ser eficaz (0.1 mg/kg IM, cada 8 horas) para reducir la incidencia de POI y acelerar la restauración de la motilidad intestinal después de la cirugía del intestino delgado. Aunque la cisaprida ha sido

retirada del mercado, todavía está disponible para uso veterinario. Un régimen de dosis sugerido en caballos es 0.1 mg/kg PO, cada 8 horas (Damen, 2016). Otros autores, sugieren que la dosis debe ser 10 mg/kg VO o 0.1 mg/kg IV cada 8 horas (Fidalgo, Rejas, Ruiz de Gopegui, & Ramos, 2003).

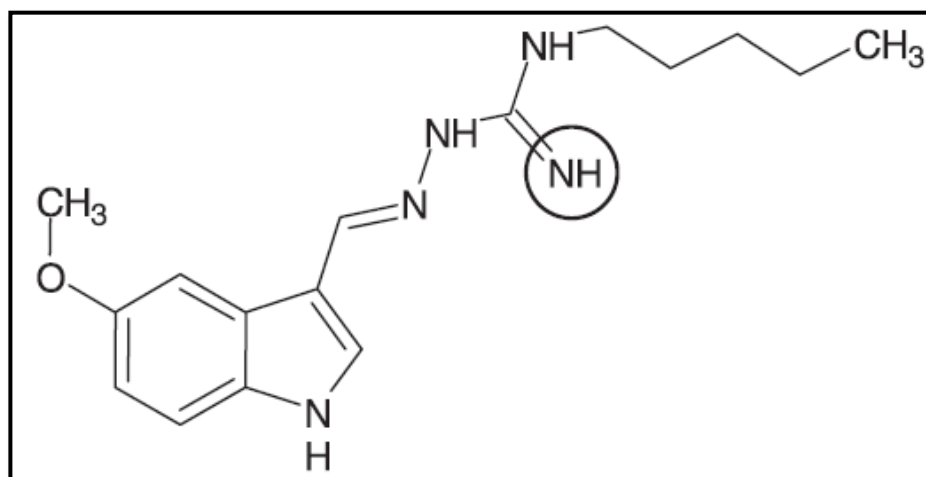
Otras investigaciones, indican que como la cisaprida solo está disponible en tabletas, se debe disolver en un pequeño volumen (20 ml) de DMSO y se administran a una dosis de 0.1 a 0.25 mg/kg por recto. En un hospital, se administró a 0.4 mg/kg una vez que la lesión había sido corregida en la cirugía y luego se repitió cada 2 horas hasta que se observó una respuesta. La frecuencia de administración se redujo en intervalos de 2 horas siempre que el caballo continúe respondiendo. Se desconoce si los niveles terapéuticos se logran con este régimen de dosificación; sin embargo, los médicos tienen la impresión de que es beneficioso. No se han observado efectos secundarios aparentes con este protocolo de tratamiento. Si las alteraciones de la motilidad no se han corregido dentro de las 48 horas, entonces se pueden agregar otros medicamentos al régimen terapéutico (International Veterinary Information Service, 2009).

Este fármaco tiene una absorción rápida vía oral del 30 al 60% y se une con proteínas, casi en un 98% con la albúmina. Su administración con alimentos amplía su biodisponibilidad y esta es máxima cuando es administrada 15 minutos antes del alimento (VADEMECUM, s.f.). Esta se caracteriza por tener una mayor concentración en el colon, hígado, riñón, íleon, cerebro, estómago, pulmón y páncreas (Nemeth, Ort, Zafirov, & Wood, 1985). Se metaboliza a nivel hepático mediante la enzima citocromo P450 3A4, que también participa en el metabolismo de otras drogas, entre ellas macrólidos, antifúngicos azoles, algunos anti depresivos como la nefasodona y algunos inhibidores de proteasa; por esto, el uso de alguno de estos fármacos en conjunto con la cisaprida aumentan los niveles plasmáticos de ésta, pudiendo alcanzar niveles tóxico (Alliende, 2007). Mientras que el proceso de excreción sucede a través de la orina y las heces (Nemeth, Ort, Zafirov, & Wood, 1985).

### 1.3.2.7. Tegaserod

El tegaserod (Figura 11) es un fármaco agonista parcial del receptor 5-HT<sub>4</sub>, con una afinidad insignificante por los receptores 5-HT<sub>3</sub> y se ha revelado que promueve la motilidad propulsora en el tracto gastrointestinal superior e inferior en varias especies (Damen, 2016). Además de ser efectivo en el tratamiento del "síndrome del intestino irritable" en humanos y estudios preliminares en caballos indican que tiene un efecto promotor de la motilidad GI (Weiss y otros, 2002).

Una investigación, *in vivo* en caballos, confirmó que el tegaserod acelera significativamente el tiempo del tránsito gastrointestinal e incrementa la frecuencia de la defecación y decenas de sonidos intestinales comparado con el control. En dicho estudio se utilizaron esferas llenas de bario; además de medirse parámetros como, el tiempo de tránsito, la frecuencia de defecación y los sonidos del intestino; los cuales aumentaron después del tratamiento (Lippold y otros, 2004). En este estudio en particular, se utilizó una dosis de 0.02 mg/kg, debido a que con dosis más altas (0.3 mg/kg) los caballos presentaron cólicos. Ninguno de los animales participantes mostró alteraciones en el comportamiento, temperatura corporal, ritmo cardiaco, ritmo respiratorio y datos clínicos de laboratorios, lo que sugiere que el tegaserod es un fármaco seguro y tolerable a esta dosis (Lippold y otros, 2004).



**Figura 11. Estructura química del tegaserod.** Tomado de De Maeyer et al, 2008.

En otros estudios *in vitro*, se observó que el tegaserod causó un aumento muy potente, significativo y dependiente de la concentración en la frecuencia y la amplitud máxima de las contracciones. Por lo que se puede suponer que la estimulación del receptor 5-HT4 puede conducir a aceleraciones significativas del tiempo de paso GI, una mayor frecuencia de defecación y sonidos intensos de borborismos (Weiss y otros, 2002).

Un estudio, llevado a cabo en la Clínica Equina de la Universidad de Berna demostró que el tegaserod estimula la motilidad intestinal y acelera el tránsito gastrointestinal en caballos sanos. Según la investigadora principal Britta Lippold, sus datos sugieren que el tegaserod, administrado por vía intravenosa, podría ser útil para el tratamiento del íleo paralítico después de una cirugía de cólico o como una terapia complementaria para caballos que sufren impactación (McAllister, Rallie, 2005). La investigación de laboratorio, demostró las acciones beneficiosas de la droga en el tejido intestinal equino. Cuando se aplica a preparaciones musculares aisladas de íleon y flexura pélvica del equino, tegaserod indujo un aumento significativo en la frecuencia y amplitud de las contracciones (McAllister, Rallie, 2005)

El tegaserod aumentó la actividad contráctil *in vitro* de las preparaciones de músculo liso de la flexura pélvica equina. Este hallazgo es similar al reportado por Weiss y sus colegas, que fue el primer estudio que demostró la evidencia *in vitro* de las propiedades procinéticas del tegaserod en caballos. En ese estudio, el fármaco aumentó la actividad contráctil de las preparaciones de músculo liso de la flexura pélvica, pero no del íleon. Además, no se observó ningún efecto significativo del tegaserod sobre la fuerza contráctil de las preparaciones musculares de yeyuno (Carigmill, Stanley, Snyder, Delco, & Nieto, 2014). Sin embargo, se ha demostrado que este medicamento estimula la motilidad del intestino delgado y el vaciado gástrico en otras muchas especies examinadas, incluidos humanos, ratas, cobayos y perros (Carigmill, Stanley, Snyder, Delco, & Nieto, 2014).

Dado que el colon mayor (ventral y dorsal) representa los principales sitios de retención, los efectos potenciales del tegaserod sobre el vaciamiento gástrico y

la motilidad propulsiva de los intestinos parecen ser amortiguados por el colon, lo que resulta en una discriminación temporal entre el período de dosificación y los efectos medidos en tránsito GI (Lippold, Hildebrand, & Straub, 2004). Sin embargo, debido al aumento en la defecación que presenta este medicamento, se debe considerar un efecto en la actividad motora del colon (Lippold, Hildebrand, & Straub, 2004).

A diferencia de la cisaprida, el tegaserod no indujo intervalos QT prolongados al investigar sus efectos sobre el corazón después de la dosificación terapéutica (0.1 a 10  $\mu$ M) en conejos, lo que sugiere un perfil cardíaco más seguro que la cisaprida. Sin embargo, debido a que se sospecha un mayor riesgo de ataque cardíaco en humanos, se solicitó su retirada del mercado en 2007. Sin embargo, todavía está disponible de forma limitada para la práctica veterinaria (Damen, 2016).

Investigaciones y estudios realizados concuerdan con que las concentraciones plasmáticas terapéuticas de tegaserod se lograron con una sola dosis oral a 0.2 mg/kg. En estudios farmacodinámicos, el tegaserod estimulaba el reflejo peristáltico *in vitro*, aumento la motilidad del intestino y colon, así como su tránsito, reduciendo la sensación aferente visceral en respuesta a la distensión en animales y aceleró el tránsito gástrico del intestino delgado y colon en pacientes sanos y el tránsito intestinal en pacientes con síndrome del intestino irritable con constipación (Camilleri, 2001).

Mientras que, la farmacocinética del tegaserod es la siguiente: la administración oral es lineal en el rango de dosis de 2 a 12 mg. Las concentraciones plasmáticas pico se alcanzan después de una hora. La biodisponibilidad absoluta es aproximadamente de 10% en condiciones de ayuno. Los alimentos disminuyen la biodisponibilidad de tegaserod en 40-65% y la  $C_{m\acute{a}x}$  en aproximadamente 20-40%. Tegaserod se une aproximadamente en 98% a las proteínas plasmáticas, principalmente a la glicoproteína alfa-1-ácido (EcuRed, s.f.). Sin embargo, Después de la administración intravenosa, tegaserod se distribuye extensamente en los tejidos con un volumen de distribución en equilibrio de  $368 \pm 223$  (EcuRed, s.f.). Se metaboliza por dos vías. La primera es la hidrólisis catalizada por ácido en el



estómago, seguida por la oxidación y la conjugación dando como resultado al metabolito principal de tegaserod, el ácido glucurónido 5-metoxi-indol-3-carboxílico (EcuRed, s.f.) y la segunda es de forma pre-sistémica; cuando se absorbe, el tegaserod intacto se excreta como N-glucurónidos principalmente a través de la bilis (Camilleri, 2001).

A continuación, se presenta una comparación entre la cisaprida y el tegaserod (Cuadro 3).

**Cuadro 3. Diferencias entre la cisaprida y el tegaserod**

|                        | <b>Cisaprida</b>  | <b>Tegaserod</b>   |
|------------------------|---|--|
| <b>Farmacología</b>    | <p>Libera ACh de las terminaciones nerviosas postganglionares</p> <p>Efecto en los receptores de serotonina</p> <p>Agonista de receptores 5-HT4 y 5-HT3</p>   | <p>Agonista parcial del receptor 5-HT4</p>   |
| <b>Farmacodinamia</b>  | <p>Acelera el vaciado gástrico y fomenta la motilidad del intestino delgado como de colon</p> <p>Efectos sobre la actividad contráctil del colon, esófago, estómago</p> <p>Motilidad yeyunal</p> <p>Ningún efecto en motilidad cecal</p> <p>Disminución incidencia POI.</p> | <p>Motilidad Intestino delgado</p> <p>Vaciado gástrico</p> <p>Estimula el reflejo peristáltico <i>in vitro</i>, aumento de la ingesta intestinal</p> <p>Aumento motilidad y tránsito del colon</p> <p>Acelera tiempo del tránsito</p> <p>Incrementa frecuencia defecación</p> <p>Aumento actividad contráctil de las preparaciones del músculo liso de la flexura pélvica, pero no del íleon</p> |
| <b>Farmacocinética</b> | <p><u>Absorción</u> del 30 al 60%</p> <p><u>Unión a proteínas</u>: casi 98% con albúmina</p> <p><u>Mayor concentración</u>: tejido del colon, hígado, riñón, íleon,</p>   | <p><u>Absorción</u>: rápida después de la administración oral</p> <p><u>Unión a proteínas</u>: 98% plasmáticas</p>   |

|                         |   |  |
|-------------------------|---|--|
|                         | cerebro, estómago, pulmón y páncreas<br><u>Metabolismo</u> : hígado por medio complejo enzimático P-450<br><u>Excreción</u> : orina y heces           | Pico concentración plasmática aprox. 1 hora<br><u>Metabolismo</u> : 20% estómago (pH ácido)<br><u>Excreción</u> : se excreta como N-glucurónidos a través de bilis |
| <b>Efectos adversos</b> | No tiene efectos extra piramidales<br>En humanos: Alargamientos QT, arritmias ventriculares, episodios sincopales<br>En equinos: dolor abdominal leve | En humanos: ataques cardiacos<br>En equinos: no presento efectos adversos  |
| <b>Dosis</b>            | 0.1 mg/kg IV cada 8 horas<br>10 mg/kg VO cada 8 horas   | 0.027 mg/kg PO<br>0.2 mg/kg IV   |
| <b>Indicaciones</b>     | Útiles en animales con efectos neurológicos de la metoclopramida<br>Estasis gástrica, estreñimiento idiopático e íleo postoperatorio                  | Síndrome del intestino irritable<br>Impactación  |

---

Elaborado por: M.V. María Auxiliadora Coello Izquierdo

## **2. Planteamiento del problema**

Las benzamidas pertenecen al grupo de procinéticos que tienen una actividad agonista 5-hidroxitriptamina y mejoran la motilidad intestinal al promover la transmisión colinérgica en el plexo mientérico al estimular el receptor 5-HT<sub>4</sub>, el cual ejerce un control importante en las funciones gastrointestinales. Estudios en equinos informan que la cisaprida mejora la actividad eléctrica y mecánica del estómago, yeyuno, ciego y colon, restablece la coordinación entre los ciclos de actividades gástrico y del intestino delgado, y disminuye el tiempo de tránsito de la boca al ano (Gerring y King, 1989). También, se ha reportado que el uso de tegaserod incrementa la frecuencia y la amplitud de las contracciones en las preparaciones del músculo aislado del íleon y flexura pélvica del equino, así como aumenta la frecuencia de evacuaciones y sonidos intestinales en caballos sanos (Weiss *et al.*, 2002; Lippold *et al.*, 2004). Hasta el momento no se han realizado estudios comparativos entre la cisaprida y el tegaserod en equinos. Por lo que es importante determinar el efecto procinético de cada uno de estos fármacos, primero en caballos sanos y en un futuro establecer al procinético más adecuado para cada uno de los trastornos gastrointestinales en equinos.

### **3. Hipótesis**

#### Hipótesis nula

El uso del tegaserod tiene un efecto procinético igual o superior a la cisaprida en equinos sanos.

#### Hipótesis alternativa

El uso del tegaserod tiene un efecto procinético menor al de la cisaprida en equinos sanos.

### **4. Objetivo general**

Comparar los efectos de la cisaprida y tegaserod en el tránsito intestinal, defecación, sonidos intestinales y perfil de seguridad en equinos sin enfermedad gastrointestinal.

#### **Objetivos específicos**

- Determinar los efectos procinéticos del tegaserod.
- Establecer los efectos procinéticos de la cisaprida.
- Identificar con cuál de los medicamentos se observan efectos en menor tiempo.

## **5. Materiales y Métodos**

### **Tipo de investigación**

Prospectivo, longitudinal, comparativo, experimental

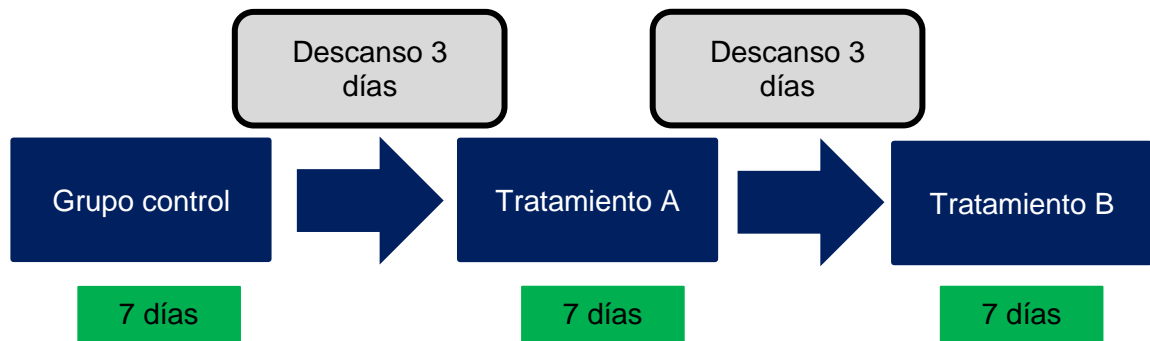
### **Sujetos experimentales**

Se seleccionaron 7 caballos machos sanos (3 castrados y 4 sementales), con un rango de edad de 5-10 años y peso corporal entre 275-480 kg. Los animales pertenecen a un rancho ubicado en la delegación Iztapalapa y se utilizan para paseo. Durante el trabajo de investigación, los equinos recibieron una dieta balanceada dos veces al día de acuerdo a su peso corporal, que consistía en pacas de avena, ensilado y agua ad libitum.

### **Diseño experimental**

Se empleó un diseño cruzado no aleatorizado para medir los efectos del tegaserod y cisaprida. La investigación se realizó en los meses de junio y julio del año 2018. El grupo control estuvo conformado por 7 caballos, los mismos que se emplearon para los grupos de cisaprida y tegaserod ya que así se logró comparar si existía algún cambio en la defecación, sonidos intestinales y se pudo determinar el perfil de seguridad de los procinéticos. Para esto, primero a los caballos del grupo control se les evaluó el número de evacuaciones que tenían normalmente en 24 horas. Posteriormente se les administró mediante una sonda nasogástrica el marcador etilvinilacetato (100 cuadros de 1 cm<sup>2</sup>) para evaluar la velocidad del tránsito gastrointestinal. El etilvinilacetato es un polímero de tipo termoplástico, no tóxico para la salud. Previo al sondeo nasogástrico, los caballos se sedaron con xilacina al 10% (0.5 a 1.1 mg/kg, IV). Los animales estuvieron en observación durante 7 días. Después de un periodo de 3 días de descanso se aplicó el tratamiento A, que consistió en la administración de cisaprida a una dosis de 0.22 mg/kg, vía oral, cada 8 horas durante 2 días. Después de un periodo de descanso de 3 días, se inició con el tratamiento B, en el cual se administró tegaserod a una

dosis de 0.27 mg/kg, vía oral, cada 12 horas durante 2 días. En ambos tratamientos, los caballos se monitorearon durante siete días, incluyendo los dos días de aplicación del procinético (Figura 12).



**Figura 12. Diseño clínico cruzado no aleatorio.** El tratamiento A consistió en la administración de cisaprida 0.22 mg/kg PO, c/8h durante 2 días y el tratamiento B en la aplicación de tegaserod 0.27 mg/kg PO, c/12h durante 2 días.

### Examen físico general

Se realizó un examen físico general dos veces al día a cada caballo durante toda la duración del experimento. Se midieron las siguientes constantes: frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, color de las mucosas, tiempo de llenado capilar, sonidos intestinales, temperatura de los cascos, pulso digital y temperatura.

### Auscultación de sonidos intestinales

Como parte del examen físico general se realizó la auscultación en los cuadrantes dorsal y ventral de los flancos derecho e izquierdo, dos veces al día durante cada tratamiento. Para la cuantificación de los sonidos intestinales se usó el siguiente sistema de clasificación: una cruz (+) para hipo motilidad, dos cruces (++) para normo motilidad, y 3 cruces (+++) para hipermotilidad, en los casos de motilidad nula se le asignó un menos (-).

### **Efectos en la motilidad y medición de la frecuencia y pesos de las heces**

En cada uno de los tratamientos se administraron 100 cuadros de etilvinilacetato mediante sonda nasogástrica. Las heces se colectaron y pesaron cada 20 minutos y se realizó el conteo del etilvinilacetato. Para realizar este monitoreo se contó con la ayuda de un equipo de médicos veterinarios. Se evaluaron varios parámetros que caracterizan el tránsito intestinal, incluyendo el tiempo de la primera aparición del etilvinilacetato en las heces y el tiempo de recuperación del número máximo de este material.

### **Tolerancia y perfil de seguridad**

Se realizaron exámenes de hematología y química sanguínea antes y al final del periodo experimental. Se midieron diariamente las frecuencias cardiacas y respiratoria, temperatura rectal y se reportaron todos los cambios de comportamiento a lo largo del estudio.

### **Análisis estadístico**

Para la evaluación estadística se realizó un ANOVA unidireccional ( $p < 0.01$ ) y una prueba de hipótesis para comparar parámetros de muestras relacionadas ( $p < 0.05$ ). Para los análisis estadísticos se empleó el software IBM SPSS®.

## **6. Resultados**

### **Examen físico general**

Las constantes como color de las mucosas, tiempo de llenado capilar, temperatura de los cascos y pulso digital estuvieron dentro de los rangos establecidos en los grupos.

### **Auscultación de sonidos intestinales**

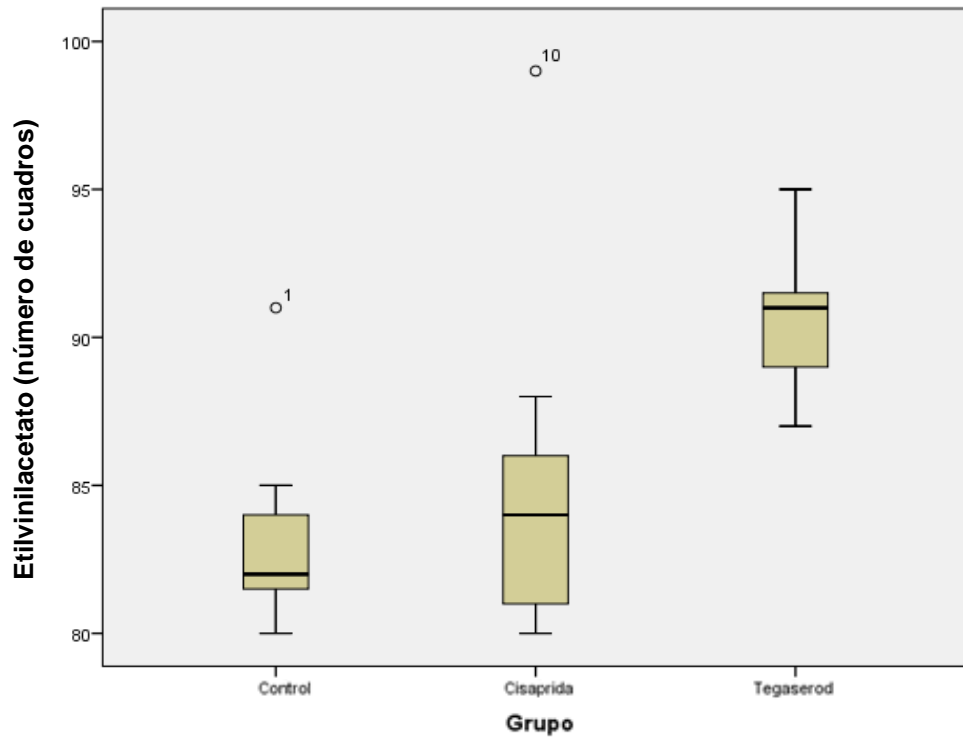
En los tres grupos los sonidos intestinales estuvieron dentro de lo normal (normo motilidad), en todas las etapas del estudio.

### **Efectos en la motilidad y medición de la frecuencia de defecación**

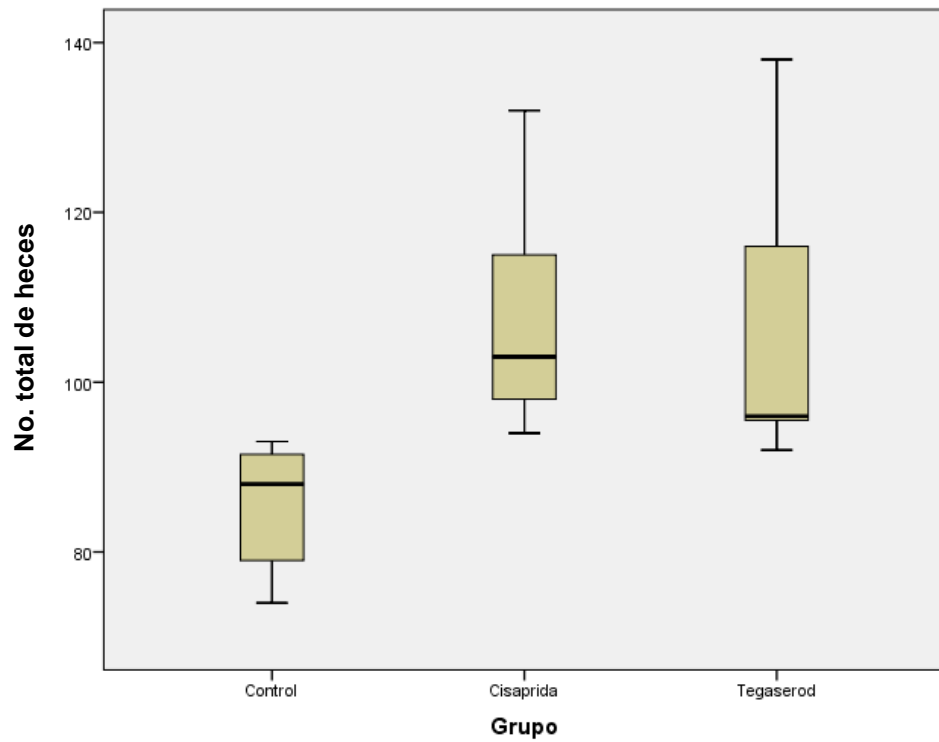
Con respecto a los efectos en la motilidad, en el grupo control, la evacuación de los primeros marcadores de etilvinilacetato en las heces se observó entre 18 a 21 horas y en aproximadamente tres días salió completamente el marcador. En el tratamiento con cisaprida, los primeros marcadores se observaron desde las 15 a 21 horas después de la administración del fármaco. La evacuación de la mayor parte de los marcadores fue a los dos días. Mientras que en el tratamiento con tegaserod, la evacuación de los primeros marcadores sucedió entre 8 a 15 horas después de la aplicación del medicamento, y tardaron 2 días en excretar la mayoría de los marcadores. Se recuperó una mayor cantidad de etilvinilacetato en el tratamiento con tegaserod (Figura 13).

En la Figura 14 se detalla la cantidad total de heces de cada uno de los grupos, existe mayor variabilidad en el tratamiento con tegaserod. Esta misma tendencia también se observa en el peso promedio de las heces (Figura 15). Mediante la prueba estadística ANOVA, no se encontró evidencia estadística significativa para establecer diferencias entre las medias de número de heces, peso de las heces y cantidad de etilvinilacetato de los tres grupos.

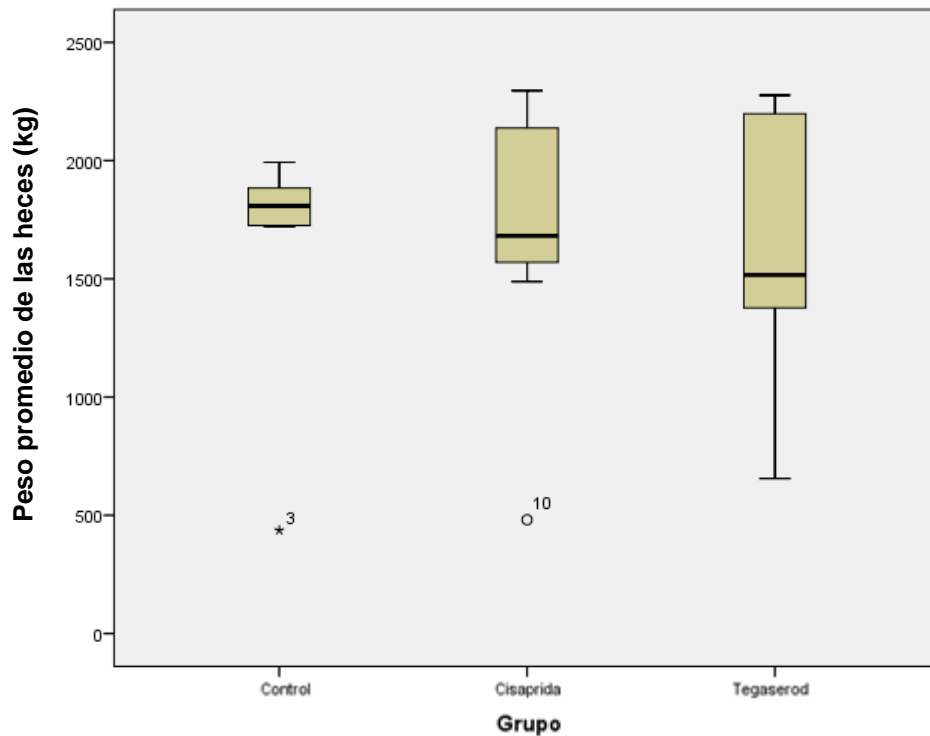




**Figura 13. Cantidad total de etilvinilacetato recuperada en cada grupo.**



**Figura 14. Número total de heces de cada caballo en los tres grupos.**



**Figura 15. Peso promedio de las heces en cada grupo.**

Con la prueba de hipótesis para comparar parámetros de muestras relacionadas, se analizaron las variables entre los grupos de cisaprida y tegaserod, estableciendo la existencia de significancia estadística con una  $p < 0.05$ . Para esto primero se comprobó que las variables se puedan modelar con una distribución normal. Una vez verificado este requisito, se procedió a realizar el análisis de prueba de hipótesis de muestras relacionadas para la cantidad de etilvinilacetato. Se obtuvo una significancia de 0.157 que es mayor a 0.05, por lo que no se rechazó la hipótesis nula y se concluyó que el tegaserod promueve una mayor expulsión del marcador (Cuadro 4). Con respecto al número total de heces (Cuadro 5) y peso promedio de las heces (Cuadro 6), no se rechazó la hipótesis nula ( $p > 0.05$ ), por lo que se estableció que el grupo con tegaserod presentó un mayor número de defecaciones y un aumento en el peso de las heces en caballos sanos.

**Cuadro 4. Prueba de hipótesis para muestras relacionadas de la cantidad de etilvinilacetato entre los grupos de cisaprida y tegaserod**

|       |                       | Diferencias emparejadas |                     |                         |  |          |        |    |                  |
|-------|-----------------------|-------------------------|---------------------|-------------------------|--|----------|--------|----|------------------|
|       |                       | Media                   | Desviación estándar | Media de error estándar | 95% de intervalo de confianza de la diferencia |          | t      | gl | Sig. (bilateral) |
|       |                       |                         |                     |                         | Inferior                                       | Superior |        |    |                  |
| Par 1 | Cisaprida - Tegaserod | -5.286                  | 8.655               | 3.271                   | -13.290  | 2.719    | -1.616 | 6  | 0.157            |

**Cuadro 5. Prueba de hipótesis para muestras relacionadas del número de heces entre los grupos de cisaprida y tegaserod**

|       |                       | Diferencias emparejadas |                     |                         |  |          |      |    |                  |
|-------|-----------------------|-------------------------|---------------------|-------------------------|--|----------|------|----|------------------|
|       |                       | Media                   | Desviación estándar | Media de error estándar | 95% de intervalo de confianza de la diferencia |          | t    | gl | Sig. (bilateral) |
|       |                       |                         |                     |                         | Inferior                                       | Superior |      |    |                  |
| Par 1 | Cisaprida - Tegaserod | .857                    | 5.956               | 2.251                   | -4.651   | 6.366    | .381 | 6  | 0.717            |

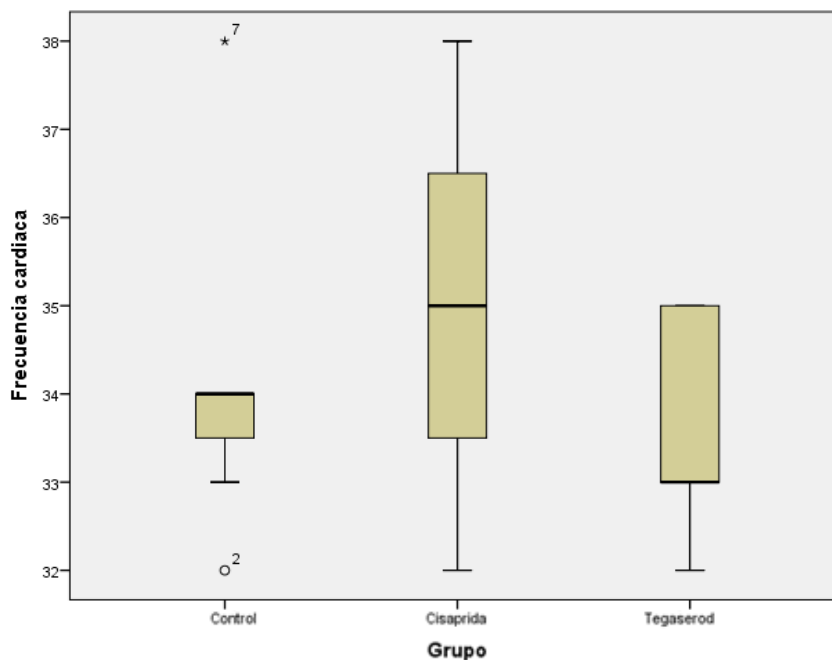
**Cuadro 6. Prueba de hipótesis para muestras relacionadas del peso promedio de heces entre los grupos de cisaprida y tegaserod**

|       |                       | Diferencias emparejadas |                     |                         |  |          |      |    |                  |
|-------|-----------------------|-------------------------|---------------------|-------------------------|--|----------|------|----|------------------|
|       |                       | Media                   | Desviación estándar | Media de error estándar | 95% de intervalo de confianza de la diferencia |          | t    | gl | Sig. (bilateral) |
|       |                       |                         |                     |                         | Inferior                                       | Superior |      |    |                  |
| Par 1 | Cisaprida - Tegaserod | 39.258                  | 175.874             | 66.474                  | -123.398                                       | 201.915  | .591 | 6  | 0.576            |

## Tolerancia y perfil de seguridad

En la frecuencia cardiaca se observó una tendencia a valores más altos en el tratamiento con cisaprida (Figura 16); mientras que en la frecuencia respiratoria se presentaron valores más bajos en este grupo (Figura 17). Con respecto a la temperatura rectal, la mayoría de los caballos presentaron un promedio de 38 °C en el grupo de cisaprida y una distribución más amplia en los grupos control y de tegaserod (Figura 18). Mediante la prueba estadística ANOVA, no se encontró evidencia estadística significativa para establecer diferencias del promedio de frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria y temperatura rectal entre los tres grupos. Con la prueba de hipótesis para muestras relacionadas usando un intervalo de confianza de 95%, se determinó que no existieron diferencias entre los grupos de cisaprida y tegaserod en la frecuencia cardiaca (Cuadro 7), frecuencia respiratoria (Cuadro 8) y temperatura rectal (Cuadro 9).

En el hemograma y perfil bioquímico de los caballos no se observaron alteraciones por el uso de los procinéticos, tampoco se reportaron cambios de comportamiento a lo largo del estudio.



**Figura 16. Promedio de la frecuencia cardiaca de cada grupo.**

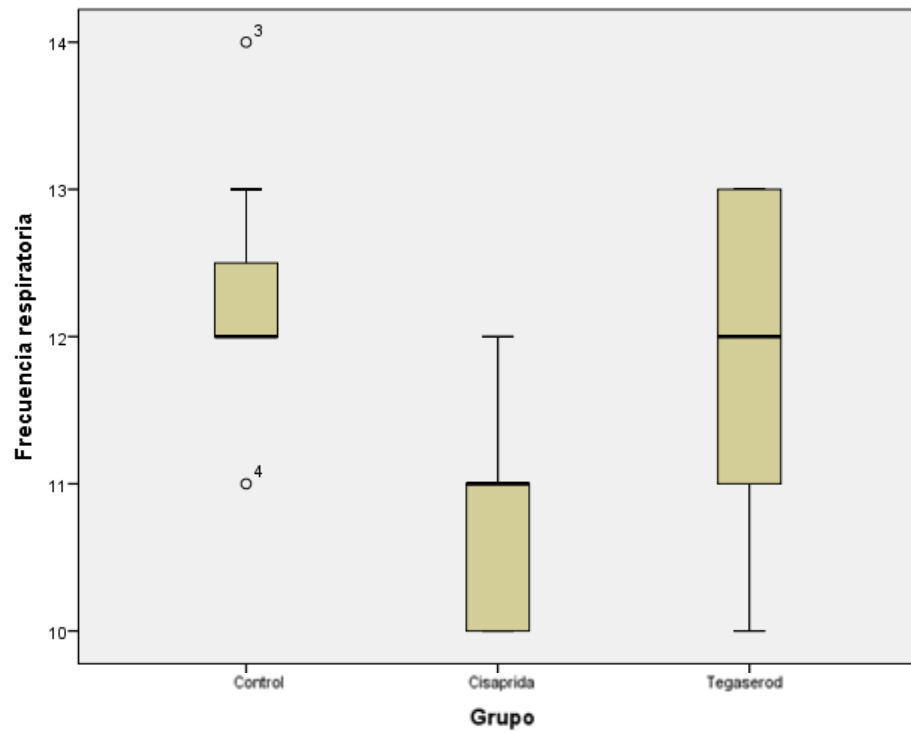


Figura 17. Promedio de la frecuencia respiratoria de cada grupo.

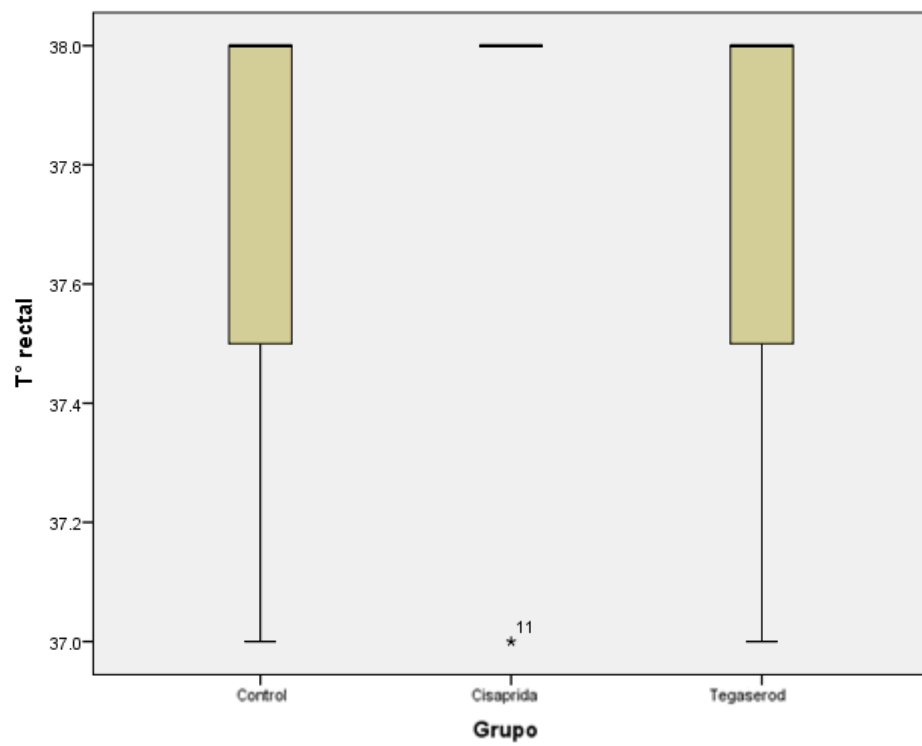


Figura 18. Promedio de la temperatura rectal (°C) en cada grupo.

**Cuadro 7. Prueba de hipótesis para muestras relacionadas de la frecuencia cardiaca entre los grupos de cisaprida y tegaserod**

| Par | Cisaprida -<br>1 Tegaserod | Diferencias emparejadas |                        |                               |  |          | t     | gl | Sig.<br>(bilateral) |
|-----|----------------------------|-------------------------|------------------------|-------------------------------|--|----------|-------|----|---------------------|
|     |                            | Media                   | Desviación<br>estándar | Media de<br>error<br>estándar | 95% de intervalo de<br>confianza de la<br>diferencia |          |       |    |                     |
|     |                            |                         |                        |                               | Inferior   | Superior |       |    |                     |
|     |                            | 1.286                   | 2.928                  | 1.107                         | -1.422   | 3.993    | 1.162 | 6  | 0.289               |

**Cuadro 8. Prueba de hipótesis para muestras relacionadas de la frecuencia respiratoria entre los grupos de cisaprida y tegaserod**

| Par | Cisaprida -<br>1 Tegaserod | Diferencias emparejadas |                        |                               |  |          | t      | gl | Sig.<br>(bilateral) |
|-----|----------------------------|-------------------------|------------------------|-------------------------------|--|----------|--------|----|---------------------|
|     |                            | Media                   | Desviación<br>estándar | Media de<br>error<br>estándar | 95% de intervalo de<br>confianza de la<br>diferencia |          |        |    |                     |
|     |                            |                         |                        |                               | Inferior   | Superior |        |    |                     |
|     |                            | -0.877                  | 1.080                  | .459                          | -2.267   | -.019    | -2.149 | 6  | 0.075               |

**Cuadro 9. Prueba de hipótesis de muestras relacionadas de la temperatura rectal entre los grupos de cisaprida y tegaserod**

| Par | Cisaprida -<br>1 Tegaserod | Diferencias emparejadas |                        |                               |  |          | t    | gl | Sig.<br>(bilateral) |
|-----|----------------------------|-------------------------|------------------------|-------------------------------|--|----------|------|----|---------------------|
|     |                            | Media                   | Desviación<br>estándar | Media de<br>error<br>estándar | 95% de intervalo de<br>confianza de la<br>diferencia |          |      |    |                     |
|     |                            |                         |                        |                               | Inferior   | Superior |      |    |                     |
|     |                            | .143                    | .690                   | .261                          | -.495  | .781     | .548 | 6  | 0.604               |

A continuación, se detallan los resultados individuales por caballo para cada variable dentro de los grupos control, cisaprida y tegaserod.

**Cuadro 10. Número de heces, peso de las heces y cuadros de etilvinilacetato (EVA) de los grupos control, cisaprida y tegaserod del caballo 1**

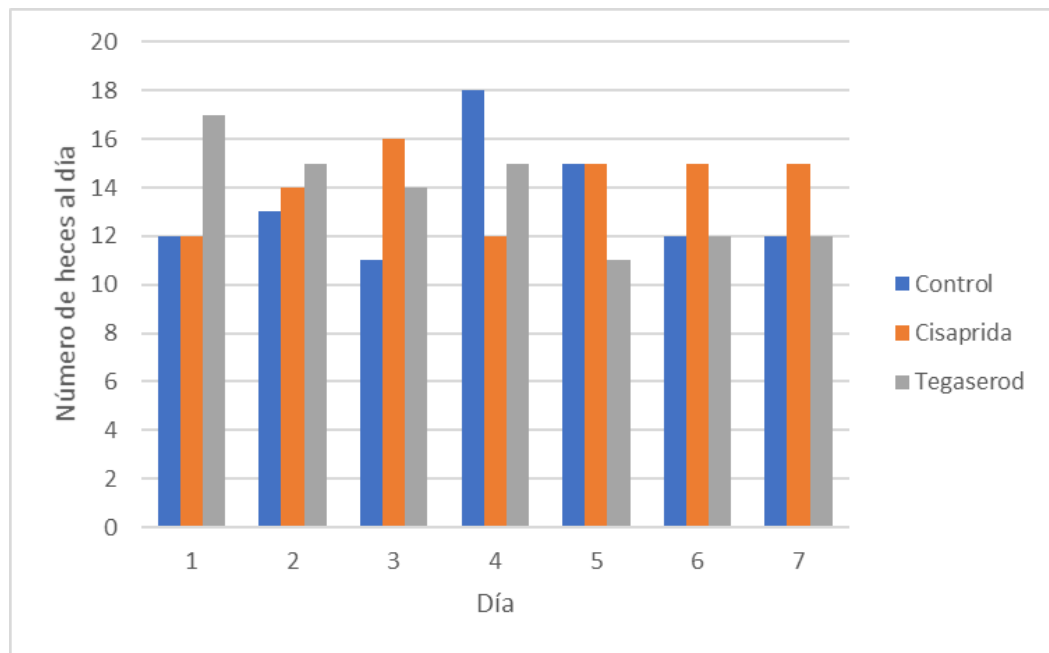
|              | Grupo control |                 |                | Grupo cisaprida |                 |                | Grupo tegaserod |                 |                |
|--------------|---------------|-----------------|----------------|-----------------|-----------------|----------------|-----------------|-----------------|----------------|
|              | No. heces     | Peso heces (kg) | Cuadros de EVA | No. heces       | Peso heces (kg) | Cuadros de EVA | No. heces       | Peso heces (kg) | Cuadros de EVA |
| <b>Día 1</b> | 1             | 1000            | 0              | 1               | 1000            | 0              | 1               | 1000            | 0              |
|              | 1             | 1500            | 0              | 1               | 500             | 0              | 1               | 1500            | 0              |
|              | 1             | 2000            | 0              | 1               | 300             | 0              | 1               | 1500            | 0              |
|              | 1             | 1000            | 0              | 1               | 500             | 0              | 1               | 1500            | 0              |
|              | 1             | 2000            | 0              | 1               | 2000            | 0              | 1               | 1500            | 12             |
|              | 1             | 2000            | 0              | 1               | 1800            | 0              | 1               | 1500            | 9              |
|              | 1             | 2500            | 0              | 1               | 2000            | 0              | 1               | 1000            | 4              |
|              | 1             | 2000            | 0              | 1               | 1500            | 10             | 1               | 1000            | 10             |
|              | 1             | 2000            | 0              | 1               | 2000            | 8              | 1               | 1500            | 3              |
|              | 1             | 1500            | 0              | 1               | 2500            | 5              | 1               | 1500            | 0              |
|              | 1             | 2000            | 0              | 1               | 2000            | 5              | 1               | 2000            | 0              |
|              | 1             | 1000            | 0              | 1               | 1500            | 0              | 1               | 1500            | 0              |
|              |               |                 |                |                 |                 |                |                 | 1               | 1000           |
|              |               |                 |                |                 |                 |                | 1               | 2000            | 0              |
|              |               |                 |                |                 |                 |                | 1               | 500             | 0              |
|              |               |                 |                |                 |                 |                | 1               | 500             | 0              |
|              |               |                 |                |                 |                 |                | 1               | 1500            | 0              |
| <b>TOTAL</b> | <b>12</b>     | <b>1708</b>     | <b>0</b>       | <b>12</b>       | <b>1467</b>     | <b>28</b>      | <b>17</b>       | <b>1324</b>     | <b>38</b>      |
| <b>Día 2</b> | 1             | 2000            | 0              | 1               | 2000            | 1              | 1               | 2000            | 0              |
|              | 1             | 2000            | 0              | 1               | 2500            | 0              | 1               | 1000            | 0              |
|              | 1             | 1800            | 0              | 1               | 1000            | 0              | 1               | 1000            | 0              |
|              | 1             | 2000            | 0              | 1               | 2000            | 0              | 1               | 1500            | 2              |
|              | 1             | 2000            | 0              | 1               | 1000            | 16             | 1               | 1500            | 0              |
|              | 1             | 2500            | 0              | 1               | 1500            | 0              | 1               | 2000            | 4              |
|              | 1             | 2000            | 7              | 1               | 2000            | 12             | 1               | 1500            | 5              |
|              | 1             | 2000            | 15             | 1               | 1500            | 0              | 1               | 2000            | 10             |
|              | 1             | 2000            | 16             | 1               | 1500            | 0              | 1               | 1000            | 16             |
|              | 1             | 2000            | 5              | 1               | 1000            | 0              | 1               | 1500            | 12             |
|              | 1             | 2000            | 8              | 1               | 1000            | 0              | 1               | 2000            | 4              |
|              | 1             | 2000            | 0              | 1               | 1500            | 0              | 1               | 800             | 0              |
|              | 1             | 2000            | 0              | 1               | 2000            | 0              | 1               | 1500            | 0              |
|              |               |                 |                | 1               | 1500            | 0              | 1               | 1400            | 0              |

|              |    |      |    |    |      |    |    |      |    |
|--------------|----|------|----|----|------|----|----|------|----|
|              |    |      |    |    |      |    | 1  | 1000 | 0  |
| <b>TOTAL</b> | 13 | 2023 | 51 | 14 | 1571 | 29 | 15 | 1479 | 53 |
|              | 1  | 2000 | 8  | 1  | 800  | 0  | 1  | 1500 | 0  |
|              | 1  | 2000 | 0  | 1  | 1500 | 0  | 1  | 1500 | 0  |
|              | 1  | 2000 | 0  | 1  | 1500 | 0  | 1  | 1500 | 0  |
|              | 1  | 1800 | 7  | 1  | 1500 | 4  | 1  | 1000 | 0  |
|              | 1  | 2000 | 1  | 1  | 2000 | 9  | 1  | 1000 | 0  |
|              | 1  | 2000 | 5  | 1  | 1500 | 12 | 1  | 1000 | 0  |
|              | 1  | 2000 | 0  | 1  | 2000 | 5  | 1  | 1500 | 0  |
| <b>Día 3</b> | 1  | 1800 | 2  | 1  | 2000 | 0  | 1  | 1000 | 0  |
|              | 1  | 2000 | 0  | 1  | 1500 | 0  | 1  | 1500 | 0  |
|              | 1  | 2000 | 0  | 1  | 2000 | 0  | 1  | 1500 | 0  |
|              | 1  | 1500 | 0  | 1  | 2000 | 0  | 1  | 1500 | 0  |
|              |    |      |    | 1  | 1500 | 0  | 1  | 1500 | 0  |
|              |    |      |    | 1  | 1500 | 0  | 1  | 1500 | 0  |
|              |    |      |    | 1  | 2000 | 0  | 1  | 2000 | 0  |
|              |    |      |    | 1  | 1500 | 0  |    |      |    |
|              |    |      |    | 1  | 1000 | 0  |    |      |    |
| <b>TOTAL</b> | 11 | 1918 | 23 | 16 | 1613 | 30 | 14 | 1393 | 0  |
|              | 1  | 2000 | 0  | 1  | 1500 | 0  | 1  | 1500 | 0  |
|              | 1  | 2000 | 0  | 1  | 1500 | 0  | 1  | 1500 | 0  |
|              | 1  | 1500 | 0  | 1  | 2000 | 0  | 1  | 1500 | 0  |
|              | 1  | 1000 | 0  | 1  | 1500 | 0  | 1  | 1500 | 0  |
|              | 1  | 2000 | 7  | 1  | 1500 | 0  | 1  | 1000 | 0  |
|              | 1  | 2000 | 0  | 1  | 1500 | 0  | 1  | 1500 | 0  |
|              | 1  | 2000 | 2  | 1  | 2000 | 0  | 1  | 1500 | 0  |
|              | 1  | 1000 | 0  | 1  | 2000 | 0  | 1  | 1500 | 0  |
| <b>Día 4</b> | 1  | 1500 | 2  | 1  | 1500 | 1  | 1  | 1000 | 0  |
|              | 1  | 2000 | 0  | 1  | 1500 | 0  | 1  | 1500 | 0  |
|              | 1  | 2000 | 4  | 1  | 2000 | 0  | 1  | 200  | 0  |
|              | 1  | 2000 | 0  | 1  | 1500 | 0  | 1  | 1500 | 0  |
|              | 1  | 2000 | 2  |    |      |    | 1  | 2000 | 0  |
|              | 1  | 2000 | 0  |    |      |    | 1  | 1000 | 0  |
|              | 1  | 1500 | 0  |    |      |    | 1  | 2000 | 0  |
|              | 1  | 2000 | 0  |    |      |    |    |      |    |
|              | 1  | 1500 | 0  |    |      |    |    |      |    |
|              | 1  | 1000 | 0  |    |      |    |    |      |    |
| <b>TOTAL</b> | 18 | 1722 | 17 | 12 | 1667 | 1  | 15 | 1380 | 0  |

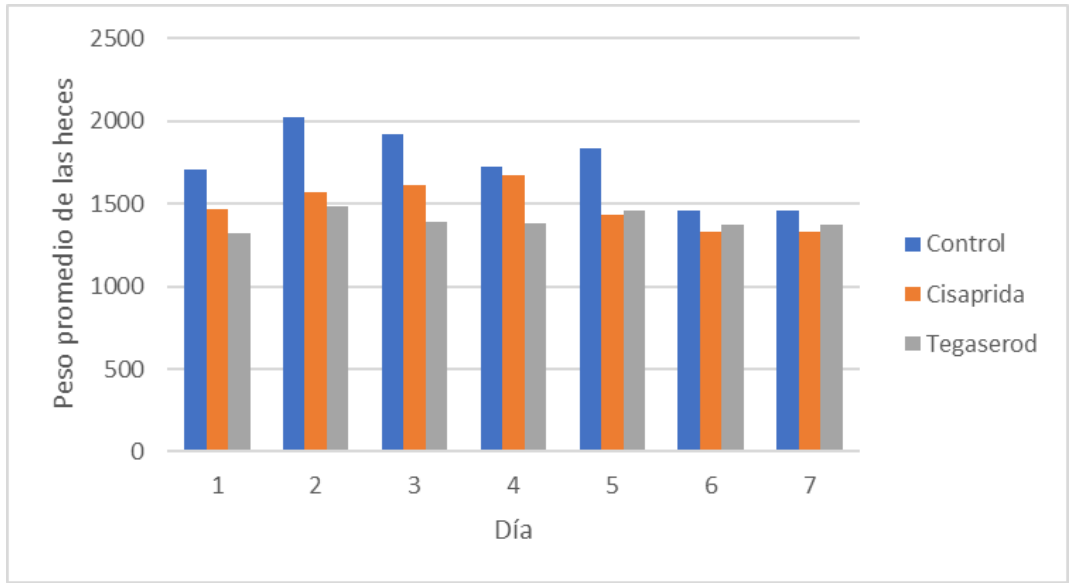


|              |    |      |   |    |      |   |    |      |   |
|--------------|----|------|---|----|------|---|----|------|---|
|              | 1  | 2000 | 0 | 1  | 1000 | 0 | 1  | 1000 | 0 |
|              | 1  | 1000 | 0 | 1  | 1500 | 0 | 1  | 1500 | 0 |
|              | 1  | 2000 | 0 | 1  | 2000 | 0 | 1  | 2000 | 0 |
|              | 1  | 1500 | 0 | 1  | 1500 | 0 | 1  | 1500 | 0 |
|              | 1  | 2000 | 0 | 1  | 1500 | 0 | 1  | 1500 | 0 |
|              | 1  | 2000 | 0 | 1  | 1000 | 0 | 1  | 1500 | 0 |
|              | 1  | 2000 | 0 | 1  | 1500 | 0 | 1  | 1500 | 0 |
| <b>Día 5</b> | 1  | 2000 | 0 | 1  | 1500 | 0 | 1  | 1500 | 0 |
|              | 1  | 2000 | 0 | 1  | 1000 | 0 | 1  | 1500 | 0 |
|              | 1  | 1000 | 0 | 1  | 2000 | 0 | 1  | 1500 | 0 |
|              | 1  | 2000 | 0 | 1  | 1500 | 0 | 1  | 1000 | 0 |
|              | 1  | 2000 | 0 | 1  | 1000 | 0 |    |      |   |
|              | 1  | 2000 | 0 | 1  | 1500 | 0 |    |      |   |
|              | 1  | 2000 | 0 | 1  | 1000 | 0 |    |      |   |
|              | 1  | 2000 | 0 | 1  | 2000 | 0 |    |      |   |
| <b>TOTAL</b> | 15 | 1833 | 0 | 15 | 1433 | 0 | 11 | 1455 | 0 |
|              | 1  | 1500 | 0 | 1  | 1000 | 0 | 1  | 1500 | 0 |
|              | 1  | 1500 | 0 | 1  | 1500 | 0 | 1  | 1000 | 0 |
|              | 1  | 1500 | 0 | 1  | 1500 | 0 | 1  | 1500 | 0 |
|              | 1  | 1000 | 0 | 1  | 1000 | 0 | 1  | 1000 | 0 |
|              | 1  | 1500 | 0 | 1  | 1000 | 0 | 1  | 2000 | 0 |
|              | 1  | 1500 | 0 | 1  | 1500 | 0 | 1  | 1000 | 0 |
|              | 1  | 1500 | 0 | 1  | 1000 | 0 | 1  | 1500 | 0 |
| <b>Día 6</b> | 1  | 2000 | 0 | 1  | 2000 | 0 | 1  | 2000 | 0 |
|              | 1  | 2000 | 0 | 1  | 1500 | 0 | 1  | 1500 | 0 |
|              | 1  | 1500 | 0 | 1  | 2000 | 0 | 1  | 1000 | 0 |
|              | 1  | 1000 | 0 | 1  | 1000 | 0 | 1  | 1500 | 0 |
|              | 1  | 1000 | 0 | 1  | 1500 | 0 | 1  | 1000 | 0 |
|              |    |      |   | 1  | 1000 | 0 |    |      |   |
|              |    |      |   | 1  | 1500 | 0 |    |      |   |
|              |    |      |   | 1  | 1000 | 0 |    |      |   |
| <b>TOTAL</b> | 12 | 1458 | 0 | 15 | 1333 | 0 | 12 | 1375 | 0 |
|              | 1  | 1500 | 0 | 1  | 1000 | 0 | 1  | 1500 | 0 |
|              | 1  | 1500 | 0 | 1  | 1500 | 0 | 1  | 1000 | 0 |
| <b>Día 7</b> | 1  | 1500 | 0 | 1  | 1500 | 0 | 1  | 1500 | 0 |
|              | 1  | 1000 | 0 | 1  | 1000 | 0 | 1  | 1000 | 0 |

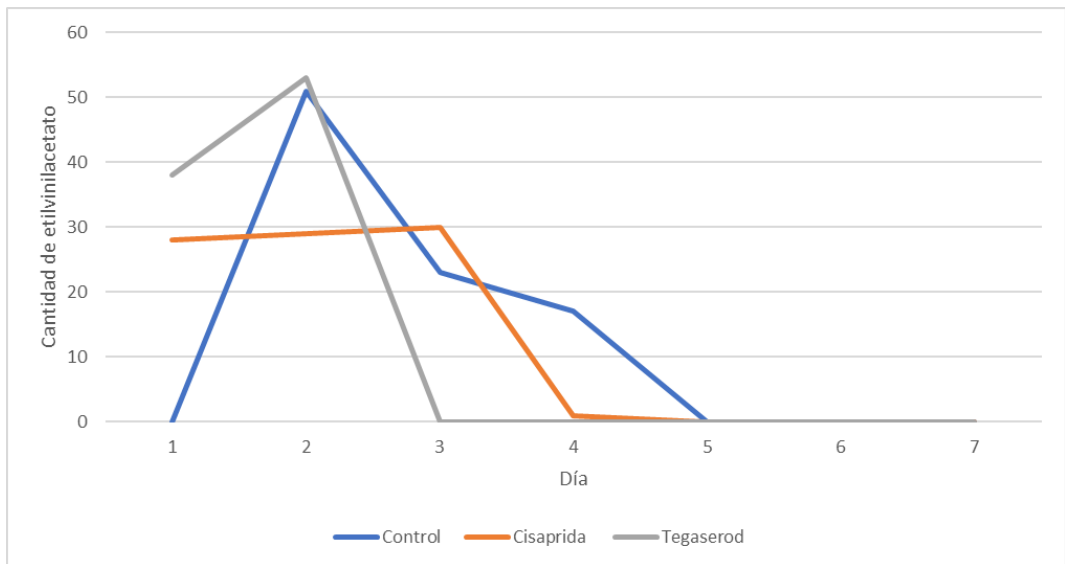
|              |           |             |          |           |             |          |           |             |          |
|--------------|-----------|-------------|----------|-----------|-------------|----------|-----------|-------------|----------|
| 1            | 1500      | 0           | 1        | 1000      | 0           | 1        | 2000      | 0           |          |
| 1            | 1500      | 0           | 1        | 1500      | 0           | 1        | 1000      | 0           |          |
| 1            | 1500      | 0           | 1        | 1000      | 0           | 1        | 1500      | 0           |          |
| 1            | 2000      | 0           | 1        | 2000      | 0           | 1        | 2000      | 0           |          |
| 1            | 2000      | 0           | 1        | 1500      | 0           | 1        | 1500      | 0           |          |
| 1            | 1500      | 0           | 1        | 2000      | 0           | 1        | 1000      | 0           |          |
| 1            | 1000      | 0           | 1        | 1000      | 0           | 1        | 1500      | 0           |          |
| 1            | 1000      | 0           | 1        | 1500      | 0           | 1        | 1000      | 0           |          |
|              |           |             | 1        | 1000      | 0           |          |           |             |          |
|              |           |             | 1        | 1500      | 0           |          |           |             |          |
|              |           |             | 1        | 1000      | 0           |          |           |             |          |
| <b>TOTAL</b> | <b>12</b> | <b>1458</b> | <b>0</b> | <b>15</b> | <b>1333</b> | <b>0</b> | <b>12</b> | <b>1375</b> | <b>0</b> |



**Figura 19. Número de heces al día en los grupos control, cisaprida y tegaserod del caballo 1.**



**Figura 20. Peso promedio de las heces en los grupos control, cisaprida y tegaserod del caballo 1.**



**Figura 21. Cuadros de etilvinilacetato recolectados en los grupos control, cisaprida y tegaserod del caballo 1.**

**Cuadro 11. Número de heces, peso de las heces y cuadros de etilvinilacetato (EVA) de los grupos control, cisaprida y tegaserod del caballo 2**

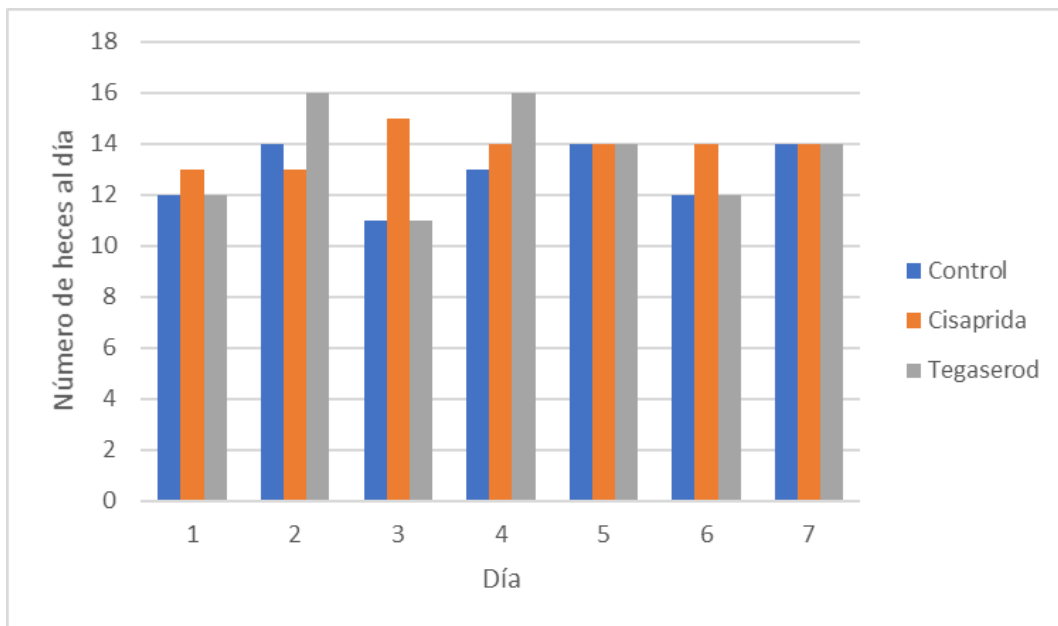
|              | Grupo control |                 |                | Grupo cisaprida |                 |                | Grupo tegaserod |                 |                |
|--------------|---------------|-----------------|----------------|-----------------|-----------------|----------------|-----------------|-----------------|----------------|
|              | No. heces     | Peso heces (kg) | Cuadros de EVA | No. heces       | Peso heces (kg) | Cuadros de EVA | No. heces       | Peso heces (kg) | Cuadros de EVA |
| <b>Día 1</b> | 1             | 2000            | 0              | 1               | 1000            | 0              | 1               | 2000            | 0              |
|              | 1             | 2000            | 0              | 1               | 2000            | 0              | 1               | 1500            | 0              |
|              | 1             | 1500            | 0              | 1               | 1800            | 0              | 1               | 2000            | 0              |
|              | 1             | 1500            | 0              | 1               | 1500            | 0              | 1               | 2500            | 0              |
|              | 1             | 1000            | 0              | 1               | 2500            | 0              | 1               | 2500            | 0              |
|              | 1             | 1500            | 0              | 1               | 2000            | 0              | 1               | 1000            | 8              |
|              | 1             | 1000            | 0              | 1               | 1500            | 0              | 1               | 2000            | 5              |
|              | 1             | 1500            | 0              | 1               | 2000            | 0              | 1               | 1500            | 6              |
|              | 1             | 1000            | 0              | 1               | 1500            | 0              | 1               | 800             | 4              |
|              | 1             | 2000            | 0              | 1               | 2500            | 0              | 1               | 2000            | 0              |
|              | 1             | 1500            | 0              | 1               | 2500            | 0              | 1               | 1500            | 0              |
| <b>TOTAL</b> | 11            | 1500            | 0              | 12              | 1900            | 0              | 11              | 1755            | 23             |
| <b>Día 2</b> | 1             | 2000            | 0              | 1               | 2000            | 0              | 1               | 800             | 4              |
|              | 1             | 1500            | 0              | 1               | 2500            | 0              | 1               | 1500            | 13             |
|              | 1             | 2000            | 3              | 1               | 2000            | 12             | 1               | 2500            | 10             |
|              | 1             | 2000            | 0              | 1               | 2000            | 0              | 1               | 1500            | 0              |
|              | 1             | 2000            | 0              | 1               | 1500            | 10             | 1               | 1500            | 8              |
|              | 1             | 2000            | 9              | 1               | 2000            | 8              | 1               | 2000            | 0              |
|              | 1             | 200             | 0              | 1               | 1000            | 0              | 1               | 2000            | 2              |
|              | 1             | 2000            | 0              | 1               | 1500            | 3              | 1               | 1000            | 4              |
|              | 1             | 2500            | 2              | 1               | 2000            | 0              | 1               | 1000            | 6              |
|              | 1             | 2000            | 3              | 1               | 1000            | 10             | 1               | 1000            | 17             |
|              | 1             | 2000            | 0              | 1               | 2000            | 7              | 1               | 1000            | 0              |
|              | 1             | 2000            | 5              | 1               | 2000            | 0              | 1               | 1000            | 2              |
|              | 1             | 2000            | 0              | 1               | 2000            | 8              | 1               | 400             | 6              |
|              | 1             | 2500            | 0              |                 |                 |                | 1               | 1500            | 0              |
|              |               |                 |                |                 |                 | 1              | 1500            | 0               |                |
|              |               |                 |                |                 |                 | 1              | 2500            | 0               |                |
| <b>TOTAL</b> | 14            | 1907            | 22             | 13              | 1808            | 58             | 16              | 1419            | 72             |
| <b>Día 3</b> | 1             | 2000            | 6              | 1               | 1800            | 7              | 1               | 2500            | 0              |
|              | 1             | 2000            | 0              | 1               | 2000            | 5              | 1               | 1500            | 0              |

|              |    |      |    |    |      |    |    |      |   |
|--------------|----|------|----|----|------|----|----|------|---|
|              | 1  | 2000 | 15 | 1  | 1000 | 10 | 1  | 2000 | 0 |
|              | 1  | 2000 | 0  | 1  | 2000 | 0  | 1  | 2500 | 0 |
|              | 1  | 2500 | 3  | 1  | 2500 | 0  | 1  | 1500 | 0 |
|              | 1  | 2000 | 15 | 1  | 3000 | 0  | 1  | 1500 | 0 |
|              | 1  | 2000 | 0  | 1  | 3000 | 0  | 1  | 1500 | 0 |
|              | 1  | 2000 | 0  | 1  | 1500 | 0  | 1  | 2000 | 0 |
|              | 1  | 2000 | 1  | 1  | 3000 | 0  | 1  | 1000 | 0 |
|              | 1  | 1800 | 0  | 1  | 1000 | 0  | 1  | 1500 | 0 |
|              | 1  | 2000 | 0  | 1  | 2000 | 0  | 1  | 1000 | 0 |
|              |    |      |    | 1  | 2000 | 0  |    |      |   |
|              |    |      |    | 1  | 2000 | 0  |    |      |   |
|              |    |      |    | 1  | 1500 | 0  |    |      |   |
|              |    |      |    | 1  | 3000 | 0  |    |      |   |
| <b>TOTAL</b> | 11 | 2027 | 40 | 15 | 2087 | 22 | 11 | 1682 | 0 |
|              | 1  | 2000 | 0  | 1  | 2000 | 0  | 1  | 1200 | 0 |
|              | 1  | 2000 | 5  | 1  | 1500 | 0  | 1  | 1500 | 0 |
|              | 1  | 1800 | 0  | 1  | 1500 | 0  | 1  | 1000 | 0 |
|              | 1  | 1500 | 8  | 1  | 2000 | 0  | 1  | 1000 | 0 |
|              | 1  | 2000 | 0  | 1  | 1000 | 0  | 1  | 1500 | 0 |
|              | 1  | 2000 | 0  | 1  | 1500 | 0  | 1  | 2000 | 0 |
|              | 1  | 2000 | 0  | 1  | 1500 | 0  | 1  | 1500 | 0 |
| <b>Día 4</b> | 1  | 1500 | 0  | 1  | 1500 | 0  | 1  | 1500 | 0 |
|              | 1  | 2000 | 0  | 1  | 1000 | 0  | 1  | 1000 | 0 |
|              | 1  | 2000 | 0  | 1  | 1000 | 0  | 1  | 1000 | 0 |
|              | 1  | 2000 | 0  | 1  | 1500 | 0  | 1  | 1500 | 0 |
|              | 1  | 2000 | 0  | 1  | 1500 | 0  | 1  | 1000 | 0 |
|              | 1  | 1000 |    | 1  | 1000 | 0  | 1  | 1500 | 0 |
|              |    |      |    | 1  | 2000 | 0  | 1  | 1000 | 0 |
|              |    |      |    |    |      |    | 1  | 1500 | 0 |
|              |    |      |    |    |      |    | 1  | 2000 | 0 |
| <b>TOTAL</b> | 13 | 1831 | 13 | 14 | 1464 | 0  | 16 | 1356 | 0 |
|              | 1  | 2000 | 0  | 1  | 2000 | 0  | 1  | 2500 | 0 |
|              | 1  | 1000 | 0  | 1  | 1500 | 0  | 1  | 2500 | 0 |
|              | 1  | 2000 | 2  | 1  | 1500 | 0  | 1  | 2000 | 0 |
| <b>Día 5</b> | 1  | 2000 | 0  | 1  | 1500 | 0  | 1  | 1000 | 0 |
|              | 1  | 2000 | 4  | 1  | 1000 | 0  | 1  | 1000 | 0 |
|              | 1  | 1000 | 0  | 1  | 1500 | 0  | 1  | 1000 | 0 |
|              | 1  | 1500 | 0  | 1  | 1500 | 0  | 1  | 1000 | 0 |

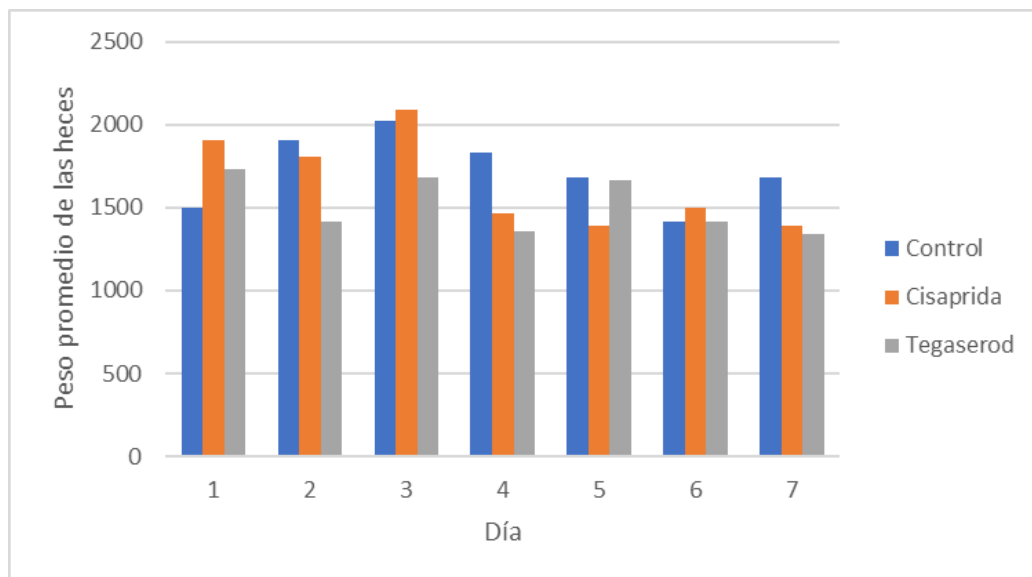
|              |    |      |    |    |      |   |    |      |   |
|--------------|----|------|----|----|------|---|----|------|---|
|              | 1  | 2000 | 2  | 1  | 1000 | 0 | 1  | 1000 | 0 |
|              | 1  | 1000 | 0  | 1  | 1000 | 0 | 1  | 300  | 0 |
|              | 1  | 1000 | 2  | 1  | 2000 | 0 | 1  | 5000 | 0 |
|              | 1  | 2000 | 0  | 1  | 1500 | 0 | 1  | 1000 | 0 |
|              | 1  | 2000 | 0  | 1  | 1000 | 0 | 1  | 1500 | 0 |
|              | 1  | 2000 | 0  | 1  | 1000 | 0 | 1  | 2000 | 0 |
|              | 1  | 2000 | 0  | 1  | 1500 | 0 | 1  | 1500 | 0 |
| <b>TOTAL</b> | 14 | 1679 | 10 | 14 | 1393 | 0 | 14 | 1664 | 0 |

|              |    |      |   |    |      |   |    |      |   |
|--------------|----|------|---|----|------|---|----|------|---|
|              | 1  | 2000 | 0 | 1  | 1000 | 0 | 1  | 1500 | 0 |
|              | 1  | 1000 | 0 | 1  | 1500 | 0 | 1  | 2000 | 0 |
|              | 1  | 1500 | 0 | 1  | 1500 | 0 | 1  | 2500 | 0 |
|              | 1  | 1500 | 0 | 1  | 1000 | 0 | 1  | 2000 | 0 |
|              | 1  | 2000 | 0 | 1  | 2000 | 0 | 1  | 1000 | 0 |
|              | 1  | 1000 | 0 | 1  | 1500 | 0 | 1  | 2500 | 0 |
|              | 1  | 2000 | 0 | 1  | 1500 | 0 | 1  | 1000 | 0 |
| <b>Día 6</b> | 1  | 1000 | 0 | 1  | 2000 | 0 | 1  | 1000 | 0 |
|              | 1  | 1500 | 0 | 1  | 2000 | 0 | 1  | 1000 | 0 |
|              | 1  | 1000 | 0 | 1  | 1000 | 0 | 1  | 500  | 0 |
|              | 1  | 1500 | 0 | 1  | 1000 | 0 | 1  | 1000 | 0 |
|              | 1  | 1000 | 0 | 1  | 1500 | 0 | 1  | 1000 | 0 |
|              |    |      |   | 1  | 1500 | 0 |    |      |   |
|              |    |      |   | 1  | 2000 | 0 |    |      |   |
| <b>TOTAL</b> | 12 | 1417 | 0 | 14 | 1500 | 0 | 12 | 1417 | 0 |

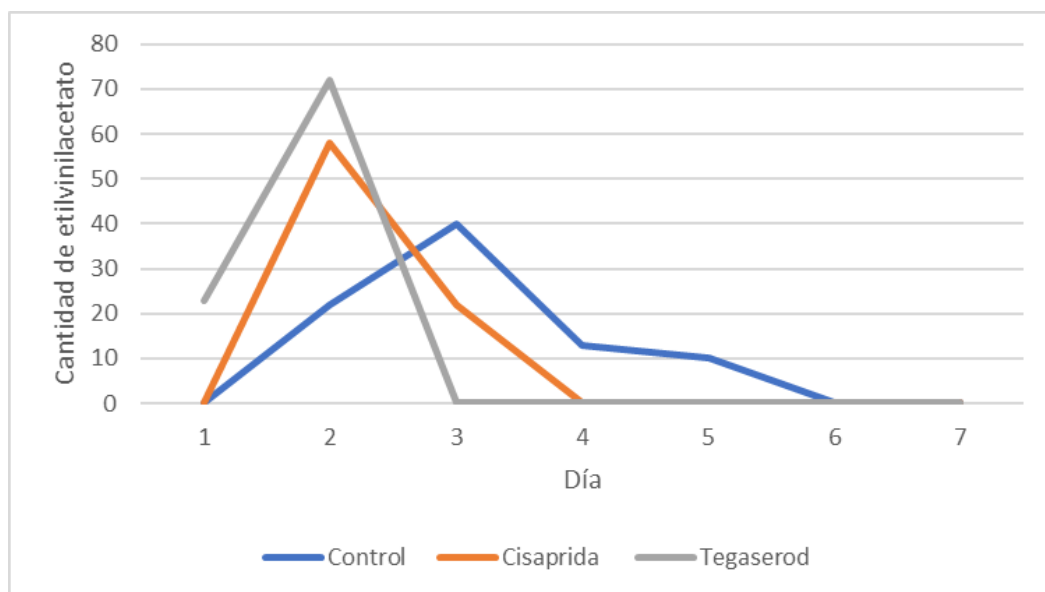
|              |    |      |   |    |      |   |    |      |   |
|--------------|----|------|---|----|------|---|----|------|---|
|              | 1  | 2000 | 0 | 1  | 2000 | 0 | 1  | 2500 | 0 |
|              | 1  | 1000 | 0 | 1  | 1500 | 0 | 1  | 2500 | 0 |
|              | 1  | 2000 | 0 | 1  | 1500 | 0 | 1  | 2000 | 0 |
|              | 1  | 2000 | 0 | 1  | 1500 | 0 | 1  | 1000 | 0 |
|              | 1  | 2000 | 0 | 1  | 1000 | 0 | 1  | 1000 | 0 |
|              | 1  | 1000 | 0 | 1  | 1500 | 0 | 1  | 1000 | 0 |
|              | 1  | 1500 | 0 | 1  | 1500 | 0 | 1  | 1000 | 0 |
| <b>Día 7</b> | 1  | 2000 | 0 | 1  | 1000 | 0 | 1  | 1000 | 0 |
|              | 1  | 1000 | 0 | 1  | 1000 | 0 | 1  | 300  | 0 |
|              | 1  | 1000 | 0 | 1  | 2000 | 0 | 1  | 500  | 0 |
|              | 1  | 2000 | 0 | 1  | 1500 | 0 | 1  | 1000 | 0 |
|              | 1  | 2000 | 0 | 1  | 1000 | 0 | 1  | 1500 | 0 |
|              | 1  | 2000 | 0 | 1  | 1000 | 0 | 1  | 2000 | 0 |
|              | 1  | 2000 | 0 | 1  | 1500 | 0 | 1  | 1500 | 0 |
| <b>TOTAL</b> | 14 | 1679 | 0 | 14 | 1393 | 0 | 14 | 1343 | 0 |



**Figura 22. Número de heces al día en los grupos control, cisaprida y tegaserod del caballo 2.**



**Figura 23. Peso promedio de las heces en los grupos control, cisaprida y tegaserod del caballo 2.**



**Figura 24. Cuadros de etilvinilacetato recolectados en los grupos control, cisaprida y tegaserod del caballo 2.**

**Cuadro 12. Número de heces, peso de las heces y cuadros de etilvinilacetato (EVA) de los grupos control, cisaprida y tegaserod del caballo 3**

|              | Grupo control |                 |                | Grupo cisaprida |                 |                | Grupo tegaserod |                 |                |
|--------------|---------------|-----------------|----------------|-----------------|-----------------|----------------|-----------------|-----------------|----------------|
|              | No. heces     | Peso heces (kg) | Cuadros de EVA | No. heces       | Peso heces (kg) | Cuadros de EVA | No. heces       | Peso heces (kg) | Cuadros de EVA |
| <b>Día 1</b> | 1             | 500             | 0              | 1               | 300             | 0              | 1               | 800             | 0              |
|              | 1             | 500             | 0              | 1               | 500             | 0              | 1               | 500             | 0              |
|              | 1             | 800             | 0              | 1               | 500             | 0              | 1               | 800             | 0              |
|              | 1             | 800             | 0              | 1               | 500             | 0              | 1               | 800             | 0              |
|              | 1             | 700             | 0              | 1               | 300             | 0              | 1               | 500             | 0              |
|              | 1             | 875             | 0              | 1               | 800             | 0              | 1               | 400             | 0              |
|              | 1             | 700             | 0              | 1               | 300             | 0              | 1               | 500             | 0              |
|              | 1             | 500             | 0              | 1               | 800             | 0              | 1               | 500             | 0              |
|              | 1             | 500             | 0              | 1               | 300             | 0              | 1               | 500             | 0              |
|              | 1             | 500             | 0              | 1               | 500             | 0              | 1               | 500             | 0              |
|              | 1             | 500             | 0              | 1               | 800             | 0              | 1               | 300             | 0              |
|              | 1             | 300             | 0              | 1               | 500             | 0              | 1               | 500             | 0              |
|              | 1             | 500             | 0              |                 |                 |                | 1               | 500             | 0              |
|              | 1             | 500             | 0              |                 |                 |                | 1               | 500             | 0              |
|              |               |                 |                |                 |                 |                | 1               | 500             | 1              |

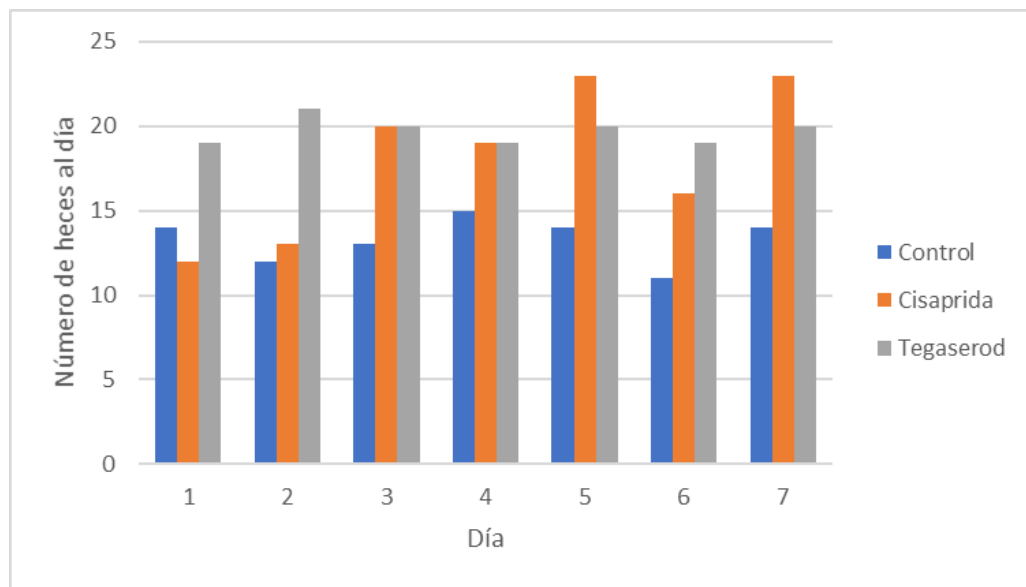


|              |    |     |    |    |     |    |    |      |    |
|--------------|----|-----|----|----|-----|----|----|------|----|
|              |    |     |    |    |     |    | 1  | 1200 | 17 |
|              |    |     |    |    |     |    | 1  | 500  | 7  |
|              |    |     |    |    |     |    | 1  | 800  | 0  |
|              |    |     |    |    |     |    | 1  | 500  | 0  |
| <b>TOTAL</b> | 14 | 584 | 0  | 12 | 508 | 0  | 19 | 584  | 25 |
|              |    |     |    |    |     |    |    |      |    |
|              | 1  | 500 | 0  | 1  | 400 | 0  | 1  | 800  | 15 |
|              | 1  | 500 | 0  | 1  | 500 | 0  | 1  | 500  | 0  |
|              | 1  | 300 | 0  | 1  | 500 | 10 | 1  | 800  | 11 |
|              | 1  | 800 | 0  | 1  | 500 | 9  | 1  | 800  | 0  |
|              | 1  | 500 | 5  | 1  | 300 | 0  | 1  | 800  | 9  |
|              | 1  | 500 | 0  | 1  | 800 | 0  | 1  | 800  | 0  |
|              | 1  | 300 | 10 | 1  | 600 | 0  | 1  | 800  | 0  |
|              | 1  | 500 | 5  | 1  | 800 | 0  | 1  | 800  | 0  |
|              | 1  | 300 | 5  | 1  | 800 | 7  | 1  | 800  | 2  |
|              | 1  | 500 | 9  | 1  | 500 | 15 | 1  | 800  | 0  |
| <b>Día 2</b> | 1  | 400 | 7  | 1  | 600 | 4  | 1  | 800  | 0  |
|              | 1  | 500 | 0  | 1  | 800 | 12 | 1  | 800  | 0  |
|              |    |     |    | 1  | 500 | 0  | 1  | 500  | 3  |
|              |    |     |    |    |     |    | 1  | 800  | 0  |
|              |    |     |    |    |     |    | 1  | 500  | 0  |
|              |    |     |    |    |     |    | 1  | 800  | 3  |
|              |    |     |    |    |     |    | 1  | 500  | 0  |
|              |    |     |    |    |     |    | 1  | 800  | 0  |
|              |    |     |    |    |     |    | 1  | 500  | 3  |
|              |    |     |    |    |     |    | 1  | 500  | 0  |
|              |    |     |    |    |     |    | 1  | 500  | 1  |
| <b>TOTAL</b> | 12 | 467 | 41 | 13 | 585 | 57 | 21 | 700  | 47 |
|              |    |     |    |    |     |    |    |      |    |
|              | 1  | 500 | 6  | 1  | 500 | 0  | 1  | 800  | 1  |
|              | 1  | 300 | 0  | 1  | 500 | 0  | 1  | 500  | 0  |
|              | 1  | 800 | 5  | 1  | 300 | 4  | 1  | 800  | 8  |
|              | 1  | 500 | 0  | 1  | 500 | 0  | 1  | 500  | 0  |
|              | 1  | 500 | 0  | 1  | 300 | 0  | 1  | 800  | 0  |
| <b>Día 3</b> | 1  | 300 | 0  | 1  | 500 | 11 | 1  | 800  | 4  |
|              | 1  | 500 | 0  | 1  | 500 | 0  | 1  | 500  | 0  |
|              | 1  | 300 | 0  | 1  | 400 | 0  | 1  | 800  | 0  |
|              | 1  | 500 | 0  | 1  | 500 | 8  | 1  | 800  | 2  |
|              | 1  | 400 | 0  | 1  | 500 | 0  | 1  | 800  | 0  |
|              | 1  | 300 | 0  | 1  | 800 | 0  | 1  | 800  | 0  |

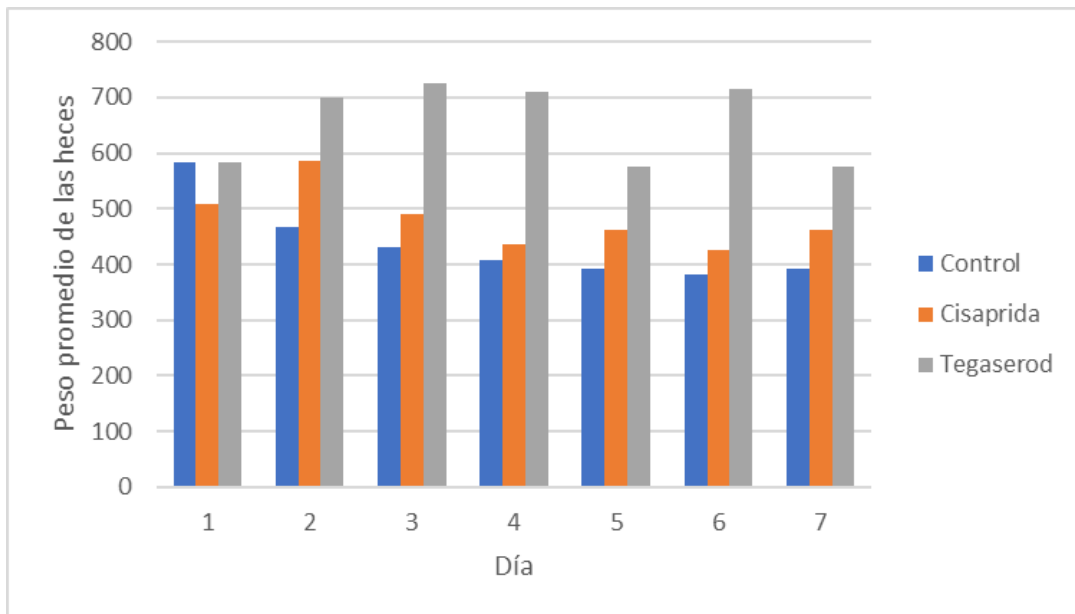
|              |    |     |    |    |     |    |    |      |    |
|--------------|----|-----|----|----|-----|----|----|------|----|
|              | 1  | 400 | 0  | 1  | 500 | 0  | 1  | 800  | 0  |
|              | 1  | 300 | 0  | 1  | 600 | 3  | 1  | 500  | 0  |
|              |    |     |    | 1  | 500 | 0  | 1  | 800  | 0  |
|              |    |     |    | 1  | 300 | 0  | 1  | 500  | 0  |
|              |    |     |    | 1  | 800 | 0  | 1  | 800  | 0  |
|              |    |     |    | 1  | 500 | 0  | 1  | 800  | 0  |
|              |    |     |    | 1  | 500 | 0  | 1  | 800  | 0  |
|              |    |     |    | 1  | 500 | 0  | 1  | 800  | 0  |
|              |    |     |    | 1  | 300 | 0  | 1  | 800  | 0  |
| <b>TOTAL</b> | 13 | 431 | 11 | 20 | 490 | 26 | 20 | 725  | 15 |
|              | 1  | 500 | 0  | 1  | 500 | 3  | 1  | 800  | 0  |
|              | 1  | 300 | 0  | 1  | 500 | 2  | 1  | 500  | 0  |
|              | 1  | 500 | 12 | 1  | 300 | 2  | 1  | 800  | 0  |
|              | 1  | 300 | 0  | 1  | 400 | 3  | 1  | 800  | 0  |
|              | 1  | 300 | 8  | 1  | 500 | 3  | 1  | 500  | 0  |
|              | 1  | 800 | 0  | 1  | 300 | 2  | 1  | 800  | 0  |
|              | 1  | 300 | 5  | 1  | 300 | 1  | 1  | 500  | 0  |
|              | 1  | 500 | 0  | 1  | 400 | 0  | 1  | 500  | 0  |
|              | 1  | 300 | 0  | 1  | 300 | 0  | 1  | 800  | 0  |
| <b>Día 4</b> | 1  | 300 | 0  | 1  | 500 | 0  | 1  | 800  | 0  |
|              | 1  | 300 | 0  | 1  | 300 | 0  | 1  | 800  | 0  |
|              | 1  | 300 | 0  | 1  | 500 | 0  | 1  | 1000 | 0  |
|              | 1  | 400 | 0  | 1  | 500 | 0  | 1  | 800  | 0  |
|              | 1  | 500 | 0  | 1  | 400 | 0  | 1  | 800  | 0  |
|              | 1  | 500 | 0  | 1  | 500 | 0  | 1  | 500  | 0  |
|              |    |     |    | 1  | 500 | 0  | 1  | 800  | 0  |
|              |    |     |    | 1  | 800 | 0  | 1  | 500  | 0  |
|              |    |     |    | 1  | 500 | 0  | 1  | 1000 | 0  |
|              |    |     |    | 1  | 300 | 0  | 1  | 500  | 0  |
| <b>TOTAL</b> | 15 | 407 | 25 | 19 | 437 | 16 | 19 | 711  | 0  |
|              | 1  | 300 | 0  | 1  | 300 | 0  | 1  | 800  | 0  |
|              | 1  | 400 | 0  | 1  | 300 | 0  | 1  | 500  | 0  |
|              | 1  | 500 | 0  | 1  | 400 | 0  | 1  | 800  | 0  |
| <b>Día 5</b> | 1  | 300 | 0  | 1  | 300 | 0  | 1  | 800  | 0  |
|              | 1  | 800 | 0  | 1  | 300 | 0  | 1  | 500  | 0  |
|              | 1  | 500 | 0  | 1  | 800 | 0  | 1  | 400  | 0  |
|              | 1  | 300 | 0  | 1  | 800 | 0  | 1  | 500  | 0  |
|              | 1  | 400 | 0  | 1  | 800 | 0  | 1  | 200  | 0  |

|              |    |     |   |    |     |   |    |      |   |
|--------------|----|-----|---|----|-----|---|----|------|---|
|              | 1  | 300 | 0 | 1  | 500 | 0 | 1  | 500  | 0 |
|              | 1  | 300 | 0 | 1  | 800 | 0 | 1  | 300  | 0 |
|              | 1  | 300 | 0 | 1  | 500 | 0 | 1  | 500  | 0 |
|              | 1  | 500 | 0 | 1  | 400 | 0 | 1  | 500  | 0 |
|              | 1  | 300 | 0 | 1  | 300 | 0 | 1  | 300  | 0 |
|              | 1  | 300 | 0 | 1  | 300 | 0 | 1  | 1000 | 0 |
|              |    |     |   | 1  | 400 | 0 | 1  | 500  | 0 |
|              |    |     |   | 1  | 300 | 0 | 1  | 800  | 0 |
|              |    |     |   | 1  | 400 | 0 | 1  | 800  | 0 |
|              |    |     |   | 1  | 800 | 0 | 1  | 800  | 0 |
|              |    |     |   | 1  | 300 | 0 | 1  | 500  | 0 |
|              |    |     |   | 1  | 400 | 0 | 1  | 500  | 0 |
|              |    |     |   | 1  | 300 | 0 |    |      |   |
|              |    |     |   | 1  | 500 | 0 |    |      |   |
|              |    |     |   | 1  | 400 | 0 |    |      |   |
| <b>TOTAL</b> | 14 | 393 | 0 | 23 | 461 | 0 | 20 | 575  | 0 |
|              |    |     |   |    |     |   |    |      |   |
|              | 1  | 300 | 0 | 1  | 400 | 0 | 1  | 800  | 0 |
|              | 1  | 500 | 0 | 1  | 300 | 0 | 1  | 800  | 0 |
|              | 1  | 300 | 0 | 1  | 300 | 0 | 1  | 500  | 0 |
|              | 1  | 500 | 0 | 1  | 400 | 0 | 1  | 300  | 0 |
|              | 1  | 400 | 0 | 1  | 400 | 0 | 1  | 800  | 0 |
|              | 1  | 400 | 0 | 1  | 400 | 0 | 1  | 800  | 0 |
|              | 1  | 300 | 0 | 1  | 300 | 0 | 1  | 800  | 0 |
|              | 1  | 300 | 0 | 1  | 300 | 0 | 1  | 1000 | 0 |
|              | 1  | 400 | 0 | 1  | 300 | 0 | 1  | 800  | 0 |
| <b>Día 6</b> | 1  | 300 | 0 | 1  | 800 | 0 | 1  | 300  | 0 |
|              | 1  | 500 | 0 | 1  | 500 | 0 | 1  | 500  | 0 |
|              |    |     |   | 1  | 400 | 0 | 1  | 300  | 0 |
|              |    |     |   | 1  | 400 | 0 | 1  | 1000 | 0 |
|              |    |     |   | 1  | 500 | 0 | 1  | 500  | 0 |
|              |    |     |   | 1  | 800 | 0 | 1  | 800  | 0 |
|              |    |     |   | 1  | 300 | 0 | 1  | 1000 | 0 |
|              |    |     |   |    |     |   | 1  | 800  | 0 |
|              |    |     |   |    |     |   | 1  | 1000 | 0 |
|              |    |     |   |    |     |   | 1  | 800  | 0 |
| <b>TOTAL</b> | 11 | 382 | 0 | 16 | 425 | 0 | 19 | 716  | 0 |
|              |    |     |   |    |     |   |    |      |   |
| <b>Día 7</b> | 1  | 300 | 0 | 1  | 300 | 0 | 1  | 800  | 0 |
|              | 1  | 400 | 0 | 1  | 300 | 0 | 1  | 500  | 0 |

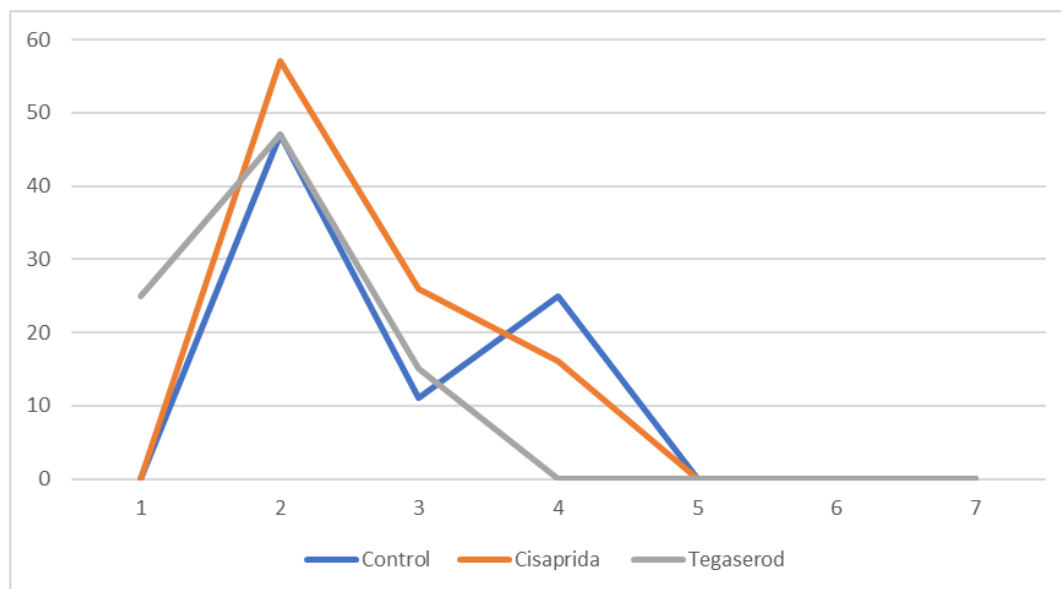
|              |     |     |   |     |     |   |      |     |   |
|--------------|-----|-----|---|-----|-----|---|------|-----|---|
| 1            | 500 | 0   | 1 | 400 | 0   | 1 | 800  | 0   |   |
| 1            | 300 | 0   | 1 | 300 | 0   | 1 | 800  | 0   |   |
| 1            | 800 | 0   | 1 | 300 | 0   | 1 | 500  | 0   |   |
| 1            | 500 | 0   | 1 | 800 | 0   | 1 | 400  | 0   |   |
| 1            | 300 | 0   | 1 | 800 | 0   | 1 | 500  | 0   |   |
| 1            | 400 | 0   | 1 | 800 | 0   | 1 | 200  | 0   |   |
| 1            | 300 | 0   | 1 | 500 | 0   | 1 | 500  | 0   |   |
| 1            | 300 | 0   | 1 | 800 | 0   | 1 | 300  | 0   |   |
| 1            | 300 | 0   | 1 | 500 | 0   | 1 | 500  | 0   |   |
| 1            | 500 | 0   | 1 | 400 | 0   | 1 | 500  | 0   |   |
| 1            | 300 | 0   | 1 | 300 | 0   | 1 | 300  | 0   |   |
| 1            | 300 | 0   | 1 | 300 | 0   | 1 | 1000 | 0   |   |
|              |     |     | 1 | 400 | 0   | 1 | 500  | 0   |   |
|              |     |     | 1 | 300 | 0   | 1 | 800  | 0   |   |
|              |     |     | 1 | 400 | 0   | 1 | 800  | 0   |   |
|              |     |     | 1 | 800 | 0   | 1 | 800  | 0   |   |
|              |     |     | 1 | 300 | 0   | 1 | 500  | 0   |   |
|              |     |     | 1 | 400 | 0   | 1 | 500  | 0   |   |
|              |     |     | 1 | 300 | 0   |   |      |     |   |
|              |     |     | 1 | 500 | 0   |   |      |     |   |
|              |     |     | 1 | 400 | 0   |   |      |     |   |
| <b>TOTAL</b> | 14  | 393 | 0 | 23  | 461 | 0 | 20   | 575 | 0 |



**Figura 25. Número de heces al día en los grupos control, cisaprida y tegaserod del caballo 3.**



**Figura 26. Peso promedio de las heces en los grupos control, cisaprida y tegaserod del caballo 3.**



**Figura 27. Cuadros de etilvinilacetato recolectados en los grupos control, cisaprida y tegaserod del caballo 3.**

**Cuadro 13. Número de heces, peso de las heces y cuadros de etilvinilacetato (EVA) de los grupos control, cisaprida y tegaserod del caballo 4**

|              | Grupo control |                 |                | Grupo cisaprida |                 |                | Grupo tegaserod |                 |                |
|--------------|---------------|-----------------|----------------|-----------------|-----------------|----------------|-----------------|-----------------|----------------|
|              | No. heces     | Peso heces (kg) | Cuadros de EVA | No. heces       | Peso heces (kg) | Cuadros de EVA | No. heces       | Peso heces (kg) | Cuadros de EVA |
| <b>Día 1</b> | 1             | 1500            | 0              | 1               | 2000            | 0              | 1               | 2000            | 0              |
|              | 1             | 2000            | 0              | 1               | 2500            | 0              | 1               | 1500            |                |
|              | 1             | 1500            | 0              | 1               | 2500            | 0              | 1               | 1500            | 0              |
|              | 1             | 1000            | 0              | 1               | 2000            | 0              | 1               | 1500            |                |
|              | 1             | 2000            | 0              | 1               | 2000            | 0              | 1               | 1000            | 0              |
|              | 1             | 1000            | 0              | 1               | 2000            | 0              | 1               | 1000            |                |
|              | 1             | 1000            | 0              | 1               | 2000            | 0              | 1               | 1500            | 0              |
|              | 1             | 2000            | 0              | 1               | 2000            | 0              | 1               | 1200            |                |
|              | 1             | 2500            | 0              | 1               | 2500            | 0              | 1               | 3000            | 0              |
|              | 1             | 3000            | 0              | 1               | 2000            | 0              | 1               | 1500            |                |
|              | 1             | 1000            | 0              | 1               | 2000            | 0              | 1               | 1500            | 0              |
|              | 1             | 3000            | 0              | 1               | 2000            | 0              | 1               | 1000            |                |
|              | 1             | 1500            | 0              | 1               | 2000            | 0              | 1               | 2000            | 0              |
|              |               |                 |                |                 | 1               | 2000           | 0               | 1               | 3000           |
|              |               |                 |                |                 |                 |                | 1               | 2000            | 0              |
|              |               |                 |                |                 |                 |                | 1               | 1500            |                |
| <b>TOTAL</b> | <b>13</b>     | <b>1769</b>     | <b>0</b>       | <b>14</b>       | <b>2107</b>     | <b>0</b>       | <b>16</b>       | <b>1669</b>     | <b>0</b>       |
| <b>Día 2</b> | 1             | 1000            | 0              | 1               | 2000            | 0              | 1               | 1500            | 4              |
|              | 1             | 1000            | 0              | 1               | 2500            | 0              | 1               | 2000            | 9              |
|              | 1             | 2000            | 5              | 1               | 2500            | 22             | 1               | 3000            | 15             |
|              | 1             | 1000            | 0              | 1               | 2500            | 0              | 1               | 2000            | 0              |
|              | 1             | 3000            | 2              | 1               | 2000            | 16             | 1               | 2200            | 12             |
|              | 1             | 2500            | 0              | 1               | 2000            | 0              | 1               | 3000            | 15             |
|              | 1             | 3000            | 7              | 1               | 2000            | 25             | 1               | 2500            | 0              |
|              | 1             | 2000            | 5              | 1               | 2000            | 0              | 1               | 3000            | 8              |
|              | 1             | 3000            | 0              | 1               | 2500            | 9              | 1               | 3000            | 17             |
|              | 1             | 2500            | 4              | 1               | 2000            | 0              | 1               | 2500            | 7              |
|              | 1             | 2000            | 5              | 1               | 2000            | 8              |                 |                 |                |
|              | 1             | 2000            | 0              | 1               | 2000            | 4              |                 |                 |                |
|              |               |                 |                | 1               | 2000            | 0              |                 |                 |                |
| <b>TOTAL</b> | <b>12</b>     | <b>2083</b>     | <b>28</b>      | <b>13</b>       | <b>2154</b>     | <b>84</b>      | <b>10</b>       | <b>2470</b>     | <b>87</b>      |

|              |    |      |    |    |      |   |    |      |   |
|--------------|----|------|----|----|------|---|----|------|---|
|              | 1  | 2500 | 4  | 1  | 1000 | 0 | 1  | 1500 | 0 |
|              | 1  | 2000 | 0  | 1  | 2000 | 0 | 1  | 2300 | 3 |
|              | 1  | 2000 | 5  | 1  | 2000 | 0 | 1  | 3000 | 1 |
|              | 1  | 2000 | 0  | 1  | 2000 | 0 | 1  | 2000 | 0 |
|              | 1  | 2000 | 12 | 1  | 3000 | 0 | 1  | 2000 | 0 |
|              | 1  | 1500 | 0  | 1  | 2000 | 0 | 1  | 2000 | 0 |
| <b>Día 3</b> | 1  | 1000 | 8  | 1  | 1500 | 0 | 1  | 2000 | 0 |
|              | 1  | 1500 | 10 | 1  | 2000 | 0 | 1  | 1500 | 0 |
|              | 1  | 1600 | 0  | 1  | 2000 | 0 |    |      |   |
|              | 1  | 2000 | 0  | 1  | 2500 | 0 |    |      |   |
|              | 1  | 2000 | 0  | 1  | 2000 | 0 |    |      |   |
|              | 1  | 2000 | 0  | 1  | 2000 | 0 |    |      |   |
|              | 1  | 2000 | 0  | 1  | 2000 | 0 |    |      |   |
| <b>TOTAL</b> | 13 | 1854 | 39 | 13 | 2000 | 0 | 8  | 2038 | 4 |
|              | 1  | 3000 | 0  | 1  | 2000 | 0 | 1  | 2500 | 0 |
|              | 1  | 3000 | 0  | 1  | 2500 | 0 | 1  | 3000 | 0 |
|              | 1  | 2500 | 0  | 1  | 2500 | 0 | 1  | 2000 | 0 |
|              | 1  | 3000 | 5  | 1  | 2000 | 0 | 1  | 3000 | 0 |
|              | 1  | 2000 | 2  | 1  | 2000 | 0 | 1  | 1500 | 0 |
|              | 1  | 2000 | 0  | 1  | 2000 | 0 | 1  | 1500 | 0 |
|              | 1  | 2000 | 0  | 1  | 2000 | 0 | 1  | 1000 | 0 |
| <b>Día 4</b> | 1  | 2000 | 7  | 1  | 2500 | 0 | 1  | 1000 | 0 |
|              | 1  | 2000 | 0  | 1  | 2000 | 0 | 1  | 1500 | 0 |
|              | 1  | 2000 | 0  | 1  | 2000 | 0 | 1  | 2500 | 0 |
|              | 1  | 2000 | 0  | 1  | 2000 | 0 | 1  | 3000 | 0 |
|              |    |      |    | 1  | 2000 | 0 | 1  | 3000 | 0 |
|              |    |      |    | 1  | 2000 | 0 | 1  | 3000 | 0 |
|              |    |      |    | 1  | 2000 | 0 |    |      |   |
|              |    |      |    | 1  | 2500 | 0 |    |      |   |
|              |    |      |    | 1  | 2000 | 0 |    |      |   |
| <b>TOTAL</b> | 11 | 2318 | 14 | 16 | 2125 | 0 | 13 | 2192 | 0 |
|              | 1  | 2000 | 0  | 1  | 2000 | 0 | 1  | 3000 | 0 |
|              | 1  | 2000 | 0  | 1  | 2500 | 0 | 1  | 2500 | 0 |
|              | 1  | 2000 | 0  | 1  | 2500 | 0 | 1  | 2000 | 0 |
| <b>Día 5</b> | 1  | 2500 | 0  | 1  | 2500 | 0 | 1  | 3000 | 0 |
|              | 1  | 2000 | 0  | 1  | 2000 | 0 | 1  | 2000 | 0 |
|              | 1  | 2000 | 0  | 1  | 2000 | 0 | 1  | 2000 | 0 |
|              | 1  | 2500 | 0  | 1  | 2500 | 0 | 1  | 2000 | 0 |

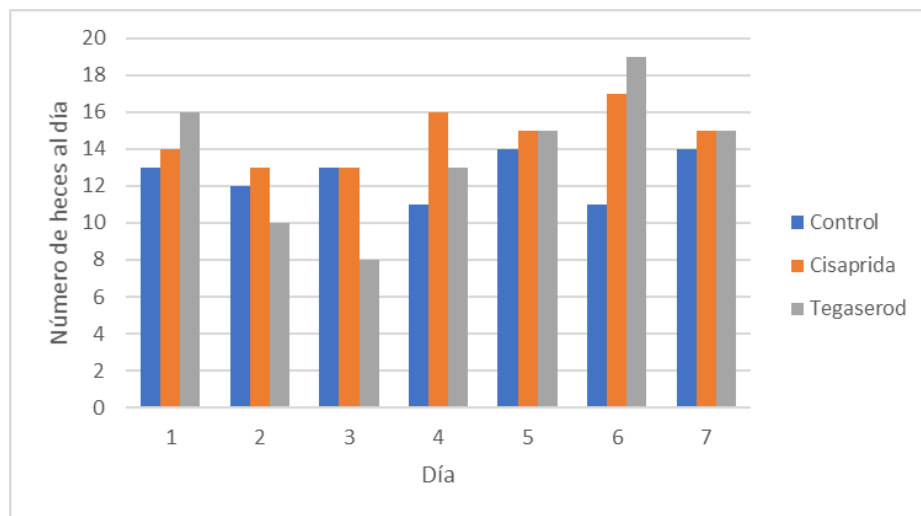
|              |    |      |   |    |      |   |    |      |   |
|--------------|----|------|---|----|------|---|----|------|---|
|              | 1  | 1000 | 0 | 1  | 2000 | 0 | 1  | 3000 | 0 |
|              | 1  | 1500 | 0 | 1  | 2000 | 0 | 1  | 2000 | 0 |
|              | 1  | 1500 | 0 | 1  | 1500 | 0 | 1  | 3000 | 0 |
|              | 1  | 2000 | 0 | 1  | 2000 | 0 | 1  | 1000 | 0 |
|              | 1  | 2500 | 0 | 1  | 2000 | 0 | 1  | 2000 | 0 |
|              | 1  | 2000 | 0 | 1  | 2000 | 0 | 1  | 3000 | 0 |
|              | 1  | 2000 | 0 | 1  | 2500 | 0 | 1  | 2500 | 0 |
|              |    |      |   | 1  | 2500 | 0 | 1  | 3000 | 0 |
| <b>TOTAL</b> | 14 | 1964 | 0 | 15 | 2167 | 0 | 15 | 2400 | 0 |

|              |    |      |   |    |      |   |    |      |   |
|--------------|----|------|---|----|------|---|----|------|---|
|              | 1  | 2000 | 0 | 1  | 2000 | 0 | 1  | 3000 | 0 |
|              | 1  | 2000 | 0 | 1  | 2500 | 0 | 1  | 1500 | 0 |
|              | 1  | 2000 | 0 | 1  | 2500 | 0 | 1  | 3000 | 0 |
|              | 1  | 2000 | 0 | 1  | 2000 | 0 | 1  | 2500 | 0 |
|              | 1  | 2500 | 0 | 1  | 2000 | 0 | 1  | 3000 | 0 |
|              | 1  | 1500 | 0 | 1  | 2000 | 0 | 1  | 2500 | 0 |
|              | 1  | 2000 | 0 | 1  | 2000 | 0 | 1  | 3000 | 0 |
|              | 1  | 1500 | 0 | 1  | 2000 | 0 | 1  | 3000 | 0 |
|              | 1  | 2000 | 0 | 1  | 2500 | 0 | 1  | 2500 | 0 |
| <b>Día 6</b> | 1  | 2000 | 0 | 1  | 2000 | 0 | 1  | 3000 | 0 |
|              | 1  | 2500 | 0 | 1  | 2000 | 0 | 1  | 3000 | 0 |
|              |    |      |   | 1  | 2000 | 0 | 1  | 3000 | 0 |
|              |    |      |   | 1  | 2000 | 0 | 1  | 2500 | 0 |
|              |    |      |   | 1  | 2000 | 0 | 1  | 2500 | 0 |
|              |    |      |   | 1  | 2500 | 0 | 1  | 3000 | 0 |
|              |    |      |   | 1  | 2500 | 0 | 1  | 3000 | 0 |
|              |    |      |   | 1  | 2000 | 0 | 1  | 2500 | 0 |
|              |    |      |   |    |      |   | 1  | 3000 | 0 |
|              |    |      |   |    |      |   | 1  | 3000 | 0 |
| <b>TOTAL</b> | 11 | 2000 | 0 | 17 | 2147 | 0 | 19 | 2763 | 0 |

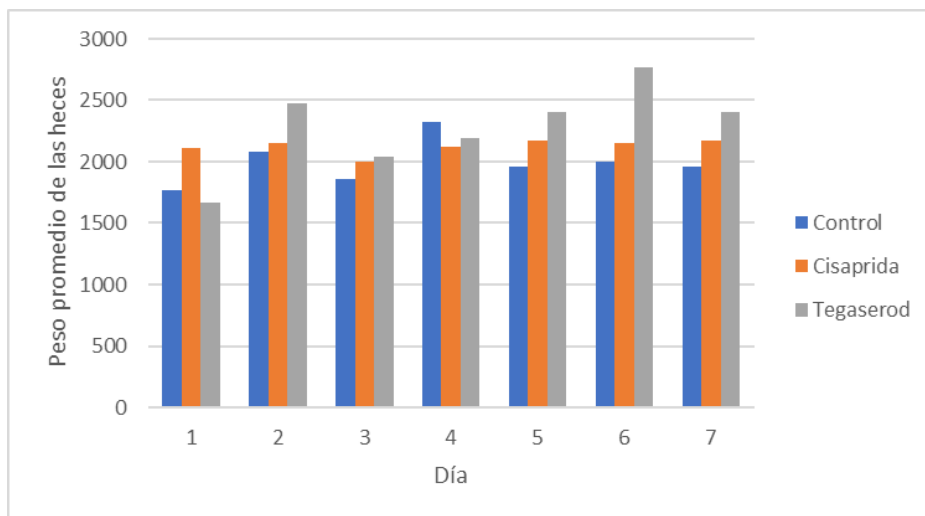
|              |   |      |   |   |      |   |   |      |   |
|--------------|---|------|---|---|------|---|---|------|---|
|              | 1 | 2000 | 0 | 1 | 2000 | 0 | 1 | 3000 | 0 |
|              | 1 | 2000 | 0 | 1 | 2500 | 0 | 1 | 2500 | 0 |
|              | 1 | 2000 | 0 | 1 | 2500 | 0 | 1 | 2000 | 0 |
|              | 1 | 2500 | 0 | 1 | 2500 | 0 | 1 | 3000 | 0 |
| <b>Día 7</b> | 1 | 2000 | 0 | 1 | 2000 | 0 | 1 | 2000 | 0 |
|              | 1 | 2000 | 0 | 1 | 2000 | 0 | 1 | 2000 | 0 |
|              | 1 | 2500 | 0 | 1 | 2500 | 0 | 1 | 2000 | 0 |
|              | 1 | 1000 | 0 | 1 | 2000 | 0 | 1 | 3000 | 0 |
|              | 1 | 1500 | 0 | 1 | 2000 | 0 | 1 | 2000 | 0 |



|              |    |      |   |    |      |   |    |      |   |
|--------------|----|------|---|----|------|---|----|------|---|
|              | 1  | 1500 | 0 | 1  | 1500 | 0 | 1  | 3000 | 0 |
|              | 1  | 2000 | 0 | 1  | 2000 | 0 | 1  | 1000 | 0 |
|              | 1  | 2500 | 0 | 1  | 2000 | 0 | 1  | 2000 | 0 |
|              | 1  | 2000 | 0 | 1  | 2000 | 0 | 1  | 3000 | 0 |
|              | 1  | 2000 |   | 1  | 2500 | 0 | 1  | 2500 | 0 |
|              |    |      |   | 1  | 2500 | 0 | 1  | 3000 | 0 |
| <b>TOTAL</b> | 14 | 1964 | 0 | 15 | 2167 | 0 | 15 | 2400 | 0 |



**Figura 28. Número de heces al día en los grupos control, cisaprida y tegaserod del caballo 4.**



**Figura 29. Peso promedio de las heces en los grupos control, cisaprida y tegaserod del caballo 4.**

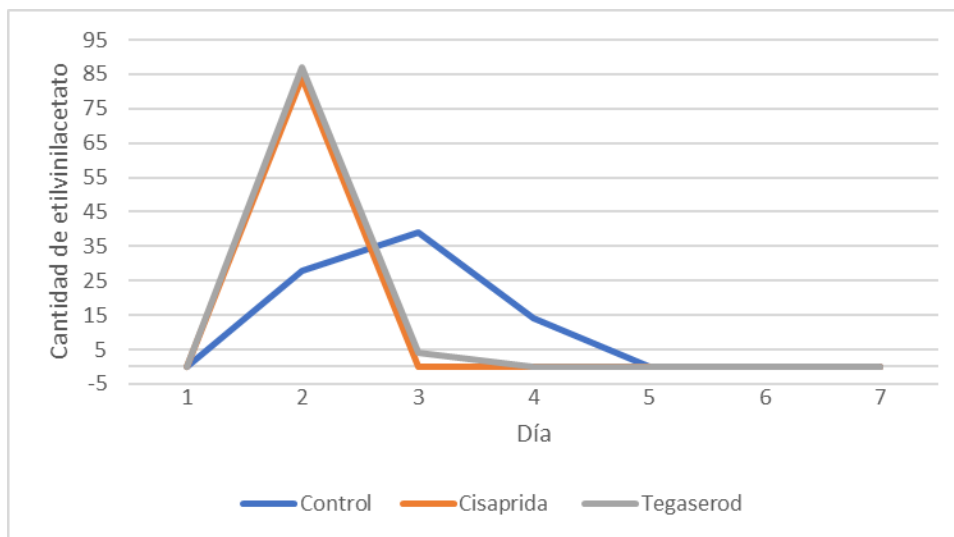


Figura 30. Cuadros de etilvinilacetato recolectados en los grupos control, cisaprida y tegaserod del caballo 4.

Cuadro 14. Número de heces, peso de las heces y cuadros de etilvinilacetato (EVA) de los grupos control, cisaprida y tegaserod del caballo 5

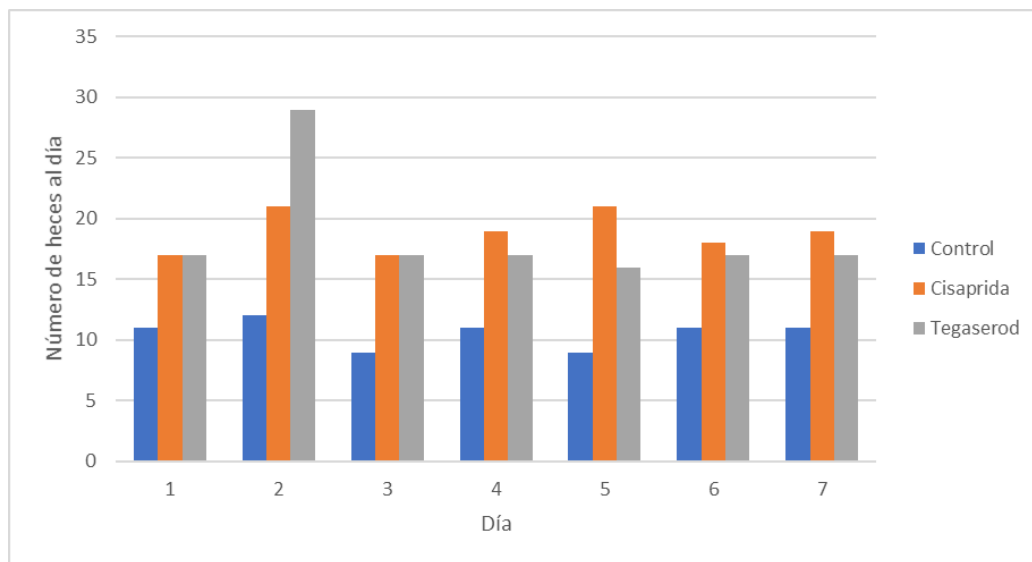
|       | Grupo control |                 |                | Grupo cisaprida |                 |                | Grupo tegaserod |                 |                |   |
|-------|---------------|-----------------|----------------|-----------------|-----------------|----------------|-----------------|-----------------|----------------|---|
|       | No. heces     | Peso heces (kg) | Cuadros de EVA | No. heces       | Peso heces (kg) | Cuadros de EVA | No. heces       | Peso heces (kg) | Cuadros de EVA |   |
| Día 1 | 1             | 1500            | 0              | 1               | 1000            | 0              | 1               | 1000            | 0              |   |
|       | 1             | 1500            | 0              | 1               | 1800            | 0              | 1               | 2000            | 0              |   |
|       | 1             | 2000            | 0              | 1               | 2000            | 0              | 1               | 1500            | 0              |   |
|       | 1             | 1500            | 0              | 1               | 1200            | 0              | 1               | 1500            | 0              |   |
|       | 1             | 1500            | 0              | 1               | 1000            | 0              | 1               | 1500            | 0              |   |
|       | 1             | 1000            | 0              | 1               | 1500            | 0              | 1               | 1000            | 0              |   |
|       | 1             | 2000            | 0              | 1               | 1000            | 0              | 1               | 500             | 0              |   |
|       | 1             | 2500            | 0              | 1               | 1800            | 0              | 1               | 2000            | 0              |   |
|       | 1             | 2000            | 0              | 1               | 1500            | 0              | 1               | 1000            | 0              |   |
|       | 1             | 1500            | 0              | 1               | 1800            | 0              | 1               | 1000            | 0              |   |
|       | 1             | 1000            | 0              | 1               | 2000            | 0              | 1               | 1500            | 0              |   |
|       |               |                 |                |                 | 1               | 1800           | 0               | 1               | 1000           | 0 |
|       |               |                 |                |                 | 1               | 2000           | 0               | 1               | 1500           | 0 |
|       |               |                 |                |                 | 1               | 1800           | 0               | 1               | 1000           | 0 |
|       |               |                 |                | 1               | 1500            | 0              | 1               | 2000            | 0              |   |
|       |               |                 |                | 1               | 2000            | 0              | 1               | 1000            | 0              |   |

|              |    |      |    |    |      |    |    |      |    |
|--------------|----|------|----|----|------|----|----|------|----|
|              |    |      |    | 1  | 1500 |    | 1  | 1500 | 0  |
| <b>TOTAL</b> | 11 | 1636 | 0  | 17 | 1600 | 0  | 17 | 1324 | 0  |
|              | 1  | 1500 | 0  | 1  | 1000 | 0  | 1  | 1500 | 24 |
|              | 1  | 2000 | 0  | 1  | 1800 | 0  | 1  | 1000 | 0  |
|              | 1  | 2000 | 10 | 1  | 2000 | 12 | 1  | 1000 | 0  |
|              | 1  | 2000 | 0  | 1  | 1200 | 0  | 1  | 1000 | 0  |
|              | 1  | 3000 | 7  | 1  | 1500 | 12 | 1  | 2000 | 13 |
|              | 1  | 2000 | 2  | 1  | 1000 | 0  | 1  | 800  | 0  |
|              | 1  | 1500 | 0  | 1  | 2000 | 4  | 1  | 500  | 21 |
|              | 1  | 3000 | 3  | 1  | 1800 | 0  | 1  | 1500 | 0  |
|              | 1  | 2500 | 1  | 1  | 1500 | 30 | 1  | 1500 | 0  |
|              | 1  | 2000 | 0  | 1  | 1800 | 0  | 1  | 1500 | 0  |
|              | 1  | 2000 | 1  | 1  | 2000 | 0  | 1  | 1000 | 7  |
|              | 1  | 2000 | 0  | 1  | 1800 | 13 | 1  | 800  | 0  |
|              |    |      |    | 1  | 2000 | 0  | 1  | 1000 | 0  |
|              |    |      |    | 1  | 1800 | 0  | 1  | 500  | 0  |
| <b>Día 2</b> |    |      |    | 1  | 1500 | 0  | 1  | 2000 | 12 |
|              |    |      |    | 1  | 2000 | 0  | 1  | 2000 | 0  |
|              |    |      |    | 1  | 1500 | 0  | 1  | 1000 | 0  |
|              |    |      |    | 1  | 1500 | 0  | 1  | 500  | 0  |
|              |    |      |    | 1  | 1500 | 0  | 1  | 500  | 0  |
|              |    |      |    | 1  | 1500 | 0  | 1  | 800  | 14 |
|              |    |      |    | 1  | 1500 | 0  | 1  | 800  | 0  |
|              |    |      |    |    |      |    | 1  | 800  | 0  |
|              |    |      |    |    |      |    | 1  | 800  | 0  |
|              |    |      |    |    |      |    | 1  | 500  | 0  |
|              |    |      |    |    |      |    | 1  | 800  | 0  |
|              |    |      |    |    |      |    | 1  | 500  | 0  |
|              |    |      |    |    |      |    | 1  | 800  | 0  |
|              |    |      |    |    |      |    | 1  | 800  | 0  |
| <b>TOTAL</b> | 12 | 2125 | 24 | 21 | 1629 | 71 | 29 | 1000 | 91 |
|              | 1  | 1500 | 0  | 1  | 2500 | 0  | 1  | 1000 | 0  |
|              | 1  | 1000 | 0  | 1  | 1000 | 0  | 1  | 1500 | 0  |
| <b>Día 3</b> | 1  | 1000 | 0  | 1  | 1500 | 0  | 1  | 2000 | 0  |
|              | 1  | 2000 | 0  | 1  | 2000 | 0  | 1  | 500  | 0  |
|              | 1  | 1000 | 4  | 1  | 2000 | 6  | 1  | 800  | 0  |
|              | 1  | 2000 | 5  | 1  | 1500 | 0  | 1  | 500  | 0  |

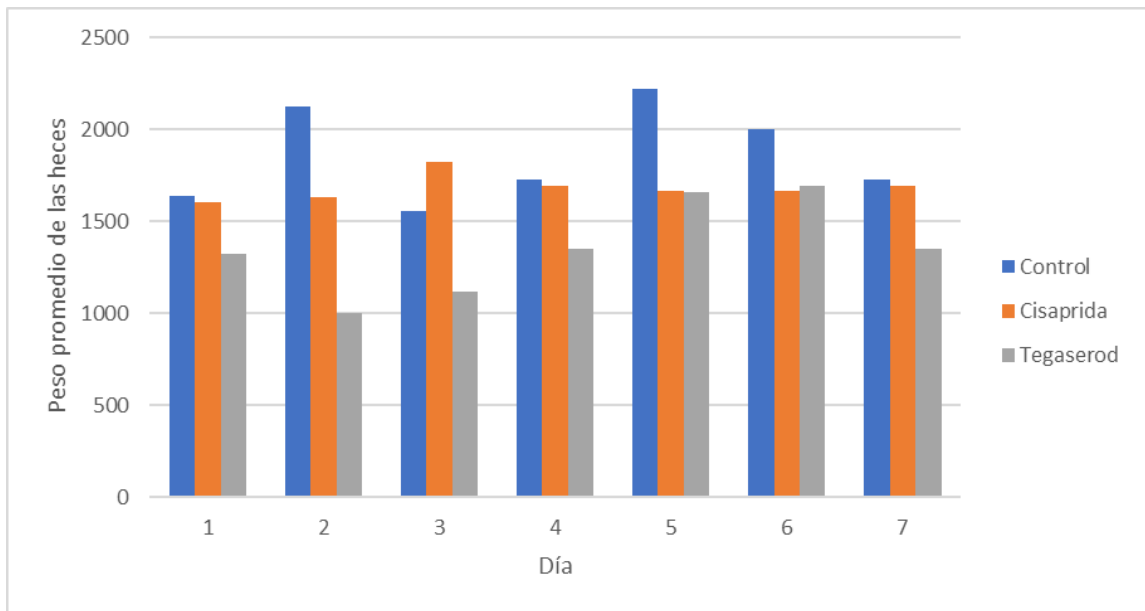
|              |    |      |    |    |      |   |    |      |   |
|--------------|----|------|----|----|------|---|----|------|---|
|              | 1  | 1500 | 4  | 1  | 2000 | 2 | 1  | 800  | 0 |
|              | 1  | 2000 | 5  | 1  | 1000 | 0 | 1  | 2000 | 0 |
|              | 1  | 2000 | 1  | 1  | 2500 | 0 | 1  | 1000 | 0 |
|              |    |      |    | 1  | 1000 | 0 | 1  | 1000 | 0 |
|              |    |      |    | 1  | 2000 | 0 | 1  | 1500 | 0 |
|              |    |      |    | 1  | 2000 | 0 | 1  | 1500 | 0 |
|              |    |      |    | 1  | 2000 | 0 | 1  | 800  | 0 |
|              |    |      |    | 1  | 2000 | 0 | 1  | 800  | 0 |
|              |    |      |    | 1  | 2000 | 0 | 1  | 800  | 0 |
|              |    |      |    | 1  | 2000 | 0 | 1  | 1000 | 0 |
|              |    |      |    | 1  | 2000 | 0 | 1  | 1500 | 0 |
| <b>TOTAL</b> | 9  | 1556 | 19 | 17 | 1824 | 8 | 17 | 1118 | 0 |
|              | 1  | 2000 | 12 | 1  | 1000 | 0 | 1  | 1000 | 0 |
|              | 1  | 2000 | 8  | 1  | 1800 | 2 | 1  | 2000 | 0 |
|              | 1  | 2000 | 0  | 1  | 2000 | 0 | 1  | 2000 | 0 |
|              | 1  | 1000 | 5  | 1  | 1200 | 0 | 1  | 1500 | 0 |
|              | 1  | 1000 | 0  | 1  | 1000 | 0 | 1  | 1500 | 0 |
|              | 1  | 2000 | 7  | 1  | 1500 | 3 | 1  | 1000 | 0 |
|              | 1  | 2000 | 0  | 1  | 2000 | 0 | 1  | 500  | 0 |
|              | 1  | 1000 | 7  | 1  | 1800 | 0 | 1  | 2000 | 0 |
|              | 1  | 2000 | 0  | 1  | 1500 | 0 | 1  | 1000 | 0 |
| <b>Día 4</b> | 1  | 2000 | 0  | 1  | 2000 | 0 | 1  | 1000 | 0 |
|              | 1  | 2000 | 0  | 1  | 1800 | 0 | 1  | 1500 | 0 |
|              |    |      |    | 1  | 2000 | 0 | 1  | 1000 | 0 |
|              |    |      |    | 1  | 1800 | 0 | 1  | 1500 | 0 |
|              |    |      |    | 1  | 1500 | 0 | 1  | 1000 | 0 |
|              |    |      |    | 1  | 2000 | 0 | 1  | 2000 | 0 |
|              |    |      |    | 1  | 1500 | 0 | 1  | 1000 | 0 |
|              |    |      |    | 1  | 2000 | 0 | 1  | 1500 | 0 |
|              |    |      |    | 1  | 1800 | 0 |    |      |   |
|              |    |      |    | 1  | 2000 | 0 |    |      |   |
| <b>TOTAL</b> | 11 | 1727 | 39 | 19 | 1695 | 5 | 17 | 1353 | 0 |
|              | 1  | 2000 | 0  | 1  | 1000 | 0 | 1  | 1500 | 0 |
|              | 1  | 2000 | 0  | 1  | 1800 | 0 | 1  | 1500 | 0 |
|              | 1  | 2500 | 0  | 1  | 2000 | 0 | 1  | 2000 | 0 |
| <b>Día 5</b> | 1  | 2000 | 0  | 1  | 1000 | 0 | 1  | 2000 | 0 |
|              | 1  | 2000 | 0  | 1  | 1000 | 0 | 1  | 2500 | 0 |
|              | 1  | 2500 | 0  | 1  | 1500 | 0 | 1  | 500  | 0 |

|              |    |      |   |    |      |   |    |      |   |
|--------------|----|------|---|----|------|---|----|------|---|
|              | 1  | 2000 | 0 | 1  | 2000 | 0 | 1  | 1500 | 0 |
|              | 1  | 2500 | 0 | 1  | 1800 | 0 | 1  | 500  | 0 |
|              | 1  | 2500 | 0 | 1  | 1500 | 0 | 1  | 2000 | 0 |
|              |    |      |   | 1  | 1800 | 0 | 1  | 2000 | 0 |
|              |    |      |   | 1  | 2000 | 0 | 1  | 2000 | 0 |
|              |    |      |   | 1  | 1800 | 0 | 1  | 1000 | 0 |
|              |    |      |   | 1  | 2000 | 0 | 1  | 2000 | 0 |
|              |    |      |   | 1  | 1800 | 0 | 1  | 1500 | 0 |
|              |    |      |   | 1  | 1500 | 0 | 1  | 2000 | 0 |
|              |    |      |   | 1  | 2000 | 0 | 1  | 2000 | 0 |
|              |    |      |   | 1  | 1500 | 0 |    |      |   |
|              |    |      |   | 1  | 2000 | 0 |    |      |   |
|              |    |      |   | 1  | 1500 | 0 |    |      |   |
|              |    |      |   | 1  | 2000 | 0 |    |      |   |
|              |    |      |   | 1  | 1500 | 0 |    |      |   |
| <b>TOTAL</b> | 9  | 2222 | 0 | 21 | 1667 | 0 | 16 | 1656 | 0 |
|              |    |      |   |    |      |   |    |      |   |
|              | 1  | 2000 | 0 | 1  | 1000 | 0 | 1  | 1000 | 0 |
|              | 1  | 2000 | 0 | 1  | 1800 | 0 | 1  | 1800 | 0 |
|              | 1  | 2000 | 0 | 1  | 2000 | 0 | 1  | 2000 | 0 |
|              | 1  | 2000 | 0 | 1  | 1500 | 0 | 1  | 1800 | 0 |
|              | 1  | 2500 | 0 | 1  | 1000 | 0 | 1  | 1000 | 0 |
|              | 1  | 1500 | 0 | 1  | 1500 | 0 | 1  | 1500 | 0 |
|              | 1  | 2000 | 0 | 1  | 2000 | 0 | 1  | 2000 | 0 |
|              | 1  | 1500 | 0 | 1  | 1800 | 0 | 1  | 1500 | 0 |
| <b>Día 6</b> | 1  | 2000 | 0 | 1  | 1500 | 0 | 1  | 1800 | 0 |
|              | 1  | 2000 | 0 | 1  | 1800 | 0 | 1  | 1800 | 0 |
|              | 1  | 2500 | 0 | 1  | 2000 | 0 | 1  | 2000 | 0 |
|              |    |      |   | 1  | 2000 | 0 | 1  | 1800 | 0 |
|              |    |      |   | 1  | 1800 | 0 | 1  | 2000 | 0 |
|              |    |      |   | 1  | 1800 | 0 | 1  | 1800 | 0 |
|              |    |      |   | 1  | 2000 | 0 | 1  | 1500 | 0 |
|              |    |      |   | 1  | 1500 | 0 | 1  | 2000 | 0 |
|              |    |      |   | 1  | 2000 | 0 | 1  | 1500 | 0 |
|              |    |      |   | 1  | 1000 | 0 |    |      |   |
| <b>TOTAL</b> | 11 | 2000 | 0 | 18 | 1667 | 0 | 17 | 1694 | 0 |
|              |    |      |   |    |      |   |    |      |   |
|              | 1  | 2000 | 0 | 1  | 1000 | 0 | 1  | 1000 | 0 |
|              | 1  | 2000 | 0 | 1  | 1800 | 0 | 1  | 2000 | 0 |
|              | 1  | 2000 | 0 | 1  | 2000 | 0 | 1  | 2000 | 0 |

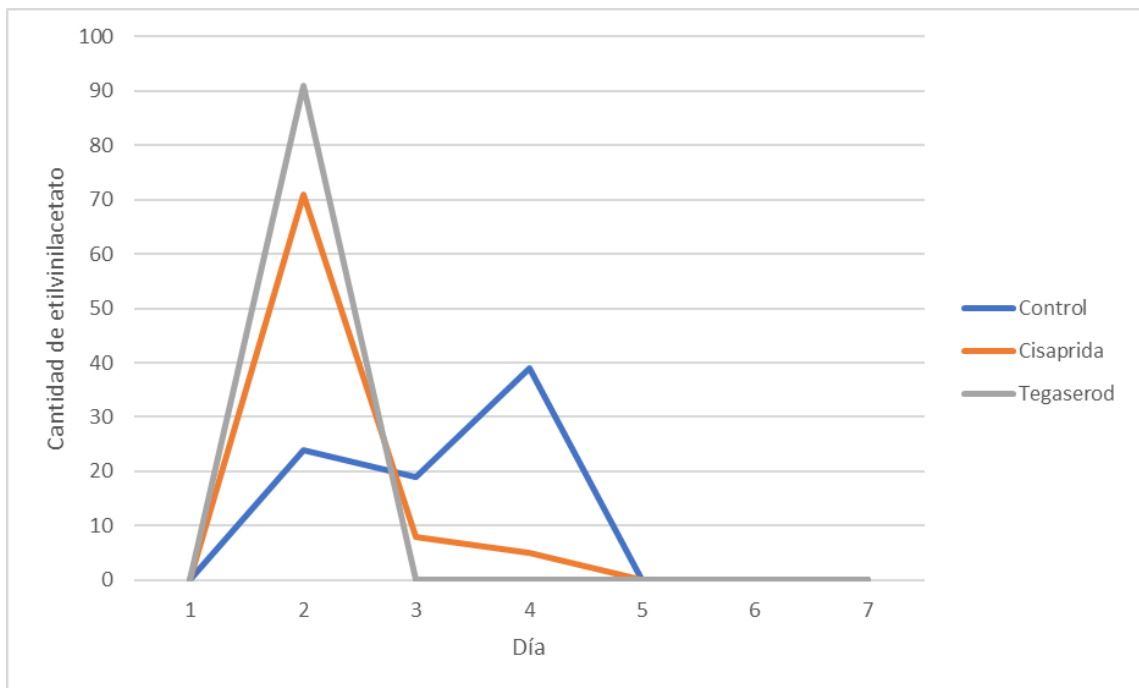
|              |           |             |          |           |             |          |           |             |          |
|--------------|-----------|-------------|----------|-----------|-------------|----------|-----------|-------------|----------|
| 1            | 1000      | 0           | 1        | 1200      | 0           | 1        | 1500      | 0           |          |
| 1            | 1000      | 0           | 1        | 1000      | 0           | 1        | 1500      | 0           |          |
| 1            | 2000      | 0           | 1        | 1500      | 0           | 1        | 1000      | 0           |          |
| 1            | 2000      | 0           | 1        | 2000      | 0           | 1        | 500       | 0           |          |
| 1            | 1000      | 0           | 1        | 1800      | 0           | 1        | 2000      | 0           |          |
| 1            | 2000      | 0           | 1        | 1500      | 0           | 1        | 1000      | 0           |          |
| 1            | 2000      | 0           | 1        | 2000      | 0           | 1        | 1000      | 0           |          |
| 1            | 2000      | 0           | 1        | 1800      | 0           | 1        | 1500      | 0           |          |
|              |           |             | 1        | 2000      | 0           | 1        | 1000      | 0           |          |
|              |           |             | 1        | 1800      | 0           | 1        | 1500      | 0           |          |
|              |           |             | 1        | 1500      | 0           | 1        | 1000      | 0           |          |
|              |           |             | 1        | 2000      | 0           | 1        | 2000      | 0           |          |
|              |           |             | 1        | 1500      | 0           | 1        | 1000      | 0           |          |
|              |           |             | 1        | 2000      | 0           | 1        | 1500      | 0           |          |
|              |           |             | 1        | 1800      | 0           |          |           |             |          |
|              |           |             | 1        | 2000      | 0           |          |           |             |          |
| <b>TOTAL</b> | <b>11</b> | <b>1727</b> | <b>0</b> | <b>19</b> | <b>1695</b> | <b>0</b> | <b>17</b> | <b>1353</b> | <b>0</b> |



**Figura 31. Número de heces al día en los grupos control, cisaprida y tegaserod del caballo 5.**



**Figura 32. Peso promedio de las heces en los grupos control, cisaprida y tegaserod del caballo 5.**



**Figura 33. Cuadros de etilvinilacetato recolectados en los grupos control, cisaprida y tegaserod del caballo 5.**

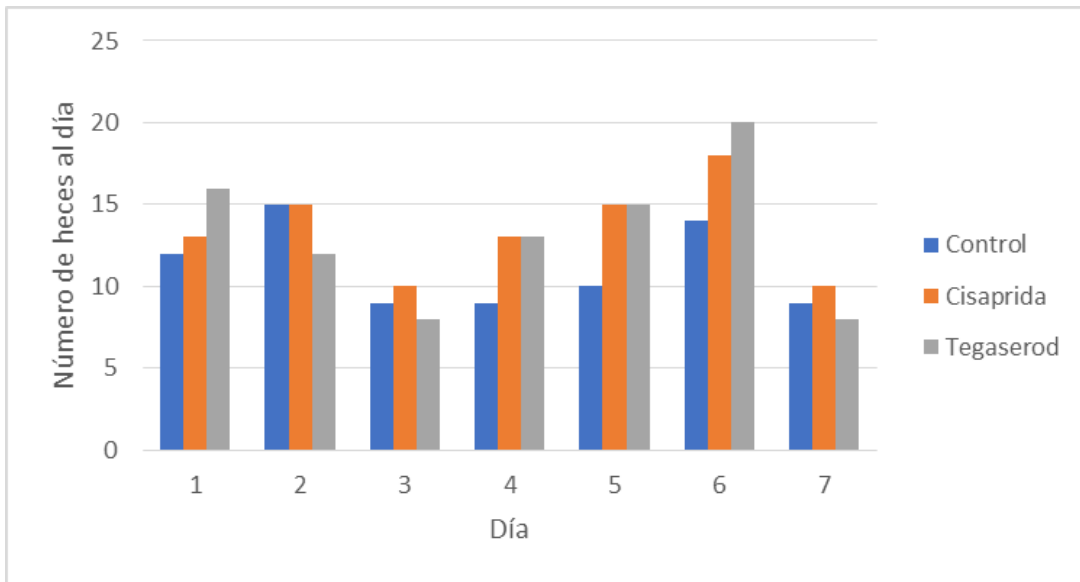
**Cuadro 15. Número de heces, peso de las heces y cuadros de etilvinilacetato (EVA) de los grupos control, cisaprida y tegaserod del caballo 6**

|              | Grupo control |                 |                | Grupo cisaprida |                 |                | Grupo tegaserod |                 |                |
|--------------|---------------|-----------------|----------------|-----------------|-----------------|----------------|-----------------|-----------------|----------------|
|              | No. heces     | Peso heces (kg) | Cuadros de EVA | No. heces       | Peso heces (kg) | Cuadros de EVA | No. heces       | Peso heces (kg) | Cuadros de EVA |
| Día 1        | 1             | 1000            | 0              | 1               | 1500            | 0              | 1               | 1500            | 0              |
|              | 1             | 2000            | 0              | 1               | 1000            | 0              | 1               | 1000            | 0              |
|              | 1             | 1000            | 0              | 1               | 2500            | 0              | 1               | 2000            | 0              |
|              | 1             | 1500            | 0              | 1               | 3000            | 0              | 1               | 1500            | 0              |
|              | 1             | 1500            | 0              | 1               | 2500            | 0              | 1               | 1500            | 0              |
|              | 1             | 1500            | 0              | 1               | 3000            | 0              | 1               | 1000            | 0              |
|              | 1             | 2000            | 0              | 1               | 2000            | 0              | 1               | 1500            | 0              |
|              | 1             | 1500            | 0              | 1               | 2000            | 0              | 1               | 1000            | 0              |
|              | 1             | 2000            | 0              | 1               | 2500            | 0              | 1               | 2000            | 0              |
|              | 1             | 1000            | 0              | 1               | 2500            | 0              | 1               | 1500            | 0              |
|              | 1             | 1500            | 0              | 1               | 1500            | 0              | 1               | 2000            | 0              |
|              | 1             | 1000            | 0              | 1               | 1500            | 0              | 1               | 1500            | 0              |
|              |               |                 |                |                 | 1               | 3000           | 0               | 1               | 1000           |
|              |               |                 |                |                 |                 |                | 1               | 2000            | 0              |
|              |               |                 |                |                 |                 |                | 1               | 1000            | 0              |
|              |               |                 |                |                 |                 |                | 1               | 1500            | 0              |
| <b>TOTAL</b> | 12            | 1458            | 0              | 13              | 2192            | 0              | 16              | 1469            | 0              |
| Día 2        | 1             | 1000            | 0              | 1               | 1000            | 0              | 1               | 2000            | 29             |
|              | 1             | 1500            | 0              | 1               | 1000            | 0              | 1               | 1500            | 3              |
|              | 1             | 3000            | 0              | 1               | 1500            | 0              | 1               | 2500            | 14             |
|              | 1             | 2000            | 10             | 1               | 2500            | 10             | 1               | 3000            | 0              |
|              | 1             | 2000            | 0              | 1               | 3000            | 20             | 1               | 3000            | 9              |
|              | 1             | 1500            | 5              | 1               | 3000            | 0              | 1               | 3000            | 0              |
|              | 1             | 2000            | 2              | 1               | 2500            | 0              | 1               | 3000            | 5              |
|              | 1             | 500             | 8              | 1               | 3000            | 19             | 1               | 1500            | 2              |
|              | 1             | 1500            | 5              | 1               | 2000            | 0              | 1               | 1500            | 0              |
|              | 1             | 2000            | 3              | 1               | 2000            | 0              | 1               | 500             | 0              |
|              | 1             | 1000            | 0              | 1               | 2500            | 0              | 1               | 2000            | 0              |
|              | 1             | 2000            | 3              | 1               | 2500            | 7              | 1               | 2500            | 0              |
|              | 1             | 1500            | 0              | 1               | 2500            | 0              |                 |                 |                |
| 1            | 1000          | 6               | 1              | 3000            | 5               |                |                 |                 |                |
| 1            | 1800          | 0               | 1              | 3000            | 0               |                |                 |                 |                |
| <b>TOTAL</b> | 15            | 1620            | 42             | 15              | 2333            | 61             | 12              | 2167            | 62             |

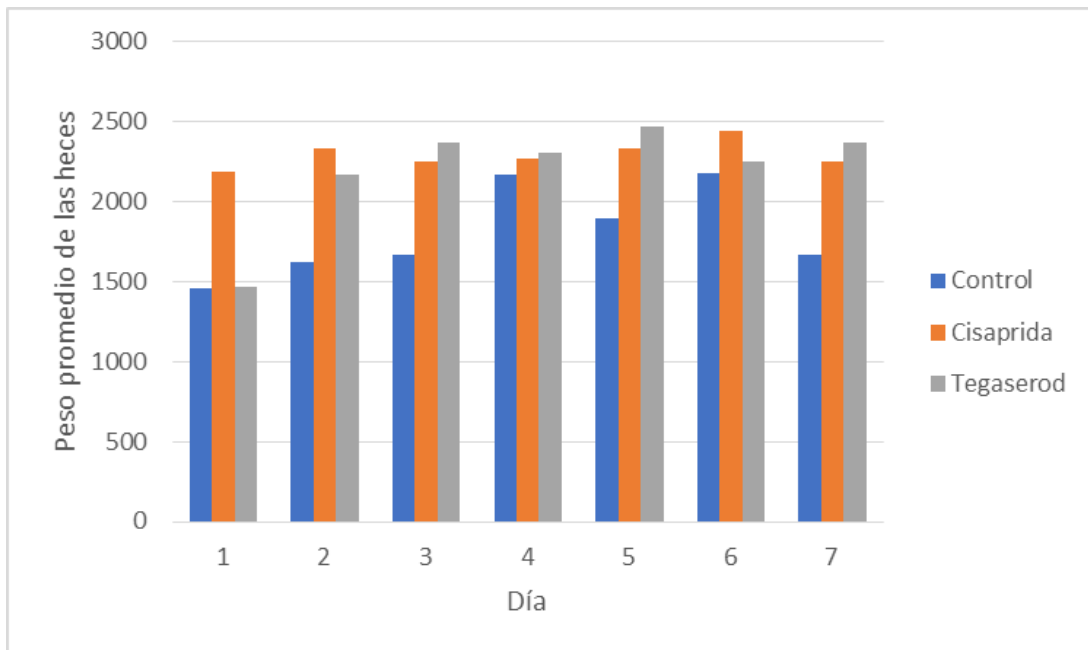


|              |              |      |      |    |      |      |    |      |      |    |
|--------------|--------------|------|------|----|------|------|----|------|------|----|
|              | 1            | 2000 | 4    | 1  | 1000 | 0    | 1  | 2500 | 0    |    |
|              | 1            | 2000 | 5    | 1  | 2500 | 8    | 1  | 2000 | 5    |    |
|              | 1            | 2000 | 10   | 1  | 2500 | 9    | 1  | 3000 | 0    |    |
|              | 1            | 2000 | 7    | 1  | 2500 | 0    | 1  | 3500 | 7    |    |
| <b>Día 3</b> | 1            | 1000 | 0    | 1  | 2500 | 0    | 1  | 2000 | 0    |    |
|              | 1            | 1000 | 0    | 1  | 1500 | 0    | 1  | 3000 | 13   |    |
|              | 1            | 1000 |      | 1  | 2500 | 4    | 1  | 2000 | 0    |    |
|              | 1            | 2000 | 0    | 1  | 1500 | 0    | 1  | 1000 | 0    |    |
|              | 1            | 2000 | 0    | 1  | 3000 | 0    |    |      |      |    |
|              |              |      |      | 1  | 3000 | 0    |    |      |      |    |
|              | <b>TOTAL</b> | 9    | 1667 | 26 | 10   | 2250 | 21 | 8    | 2375 | 25 |
|              |              | 1    | 2000 | 0  | 1    | 3000 | 0  | 1    | 3000 | 0  |
|              |              | 1    | 2000 | 0  | 1    | 2000 |    | 1    | 2500 | 0  |
|              | 1            | 3000 | 7    | 1  | 2000 | 0    | 1  | 2000 |      |    |
|              | 1            | 3000 | 0    | 1  | 2000 | 0    | 1  | 1500 | 0    |    |
|              | 1            | 3000 | 5    | 1  | 3000 |      | 1  | 1000 | 0    |    |
| <b>Día 4</b> | 1            | 1500 | 0    | 1  | 2000 | 0    | 1  | 3000 |      |    |
|              | 1            | 1000 | 0    | 1  | 2000 |      | 1  | 2000 |      |    |
|              | 1            | 2000 |      | 1  | 1500 | 0    | 1  | 2000 | 0    |    |
|              | 1            | 2000 | 0    | 1  | 1500 | 0    | 1  | 3000 |      |    |
|              |              |      |      | 1  | 2000 |      | 1  | 2000 | 0    |    |
|              |              |      |      | 1  | 3000 | 0    | 1  | 3000 |      |    |
|              |              |      |      | 1  | 2500 | 0    | 1  | 2000 | 0    |    |
|              |              |      |      | 1  | 3000 |      | 1  | 3000 | 0    |    |
|              | <b>TOTAL</b> | 9    | 2167 | 12 | 13   | 2269 | 0  | 13   | 2308 | 0  |
|              |              | 1    | 2000 | 0  | 1    | 3000 | 0  | 1    | 2500 | 0  |
|              | 1            | 2000 | 0    | 1  | 2500 | 0    | 1  | 3000 | 0    |    |
|              | 1            | 2000 | 0    | 1  | 2500 | 0    | 1  | 2000 | 0    |    |
|              | 1            | 1500 | 0    | 1  | 2000 | 0    | 1  | 1500 | 0    |    |
|              | 1            | 2000 | 0    | 1  | 2000 | 0    | 1  | 3000 | 0    |    |
| <b>Día 5</b> | 1            | 1500 | 0    | 1  | 3000 | 0    | 1  | 2500 | 0    |    |
|              | 1            | 2000 | 0    | 1  | 2000 | 0    | 1  | 2500 | 0    |    |
|              | 1            | 2000 | 0    | 1  | 2000 | 0    | 1  | 2000 | 0    |    |
|              | 1            | 2000 | 0    | 1  | 3000 | 0    | 1  | 2000 | 0    |    |
|              | 1            | 2000 | 0    | 1  | 2000 | 0    | 1  | 2500 | 0    |    |
|              |              |      |      | 1  | 2500 | 0    | 1  | 2500 | 0    |    |
|              |              |      |      | 1  | 2000 | 0    | 1  | 3000 | 0    |    |

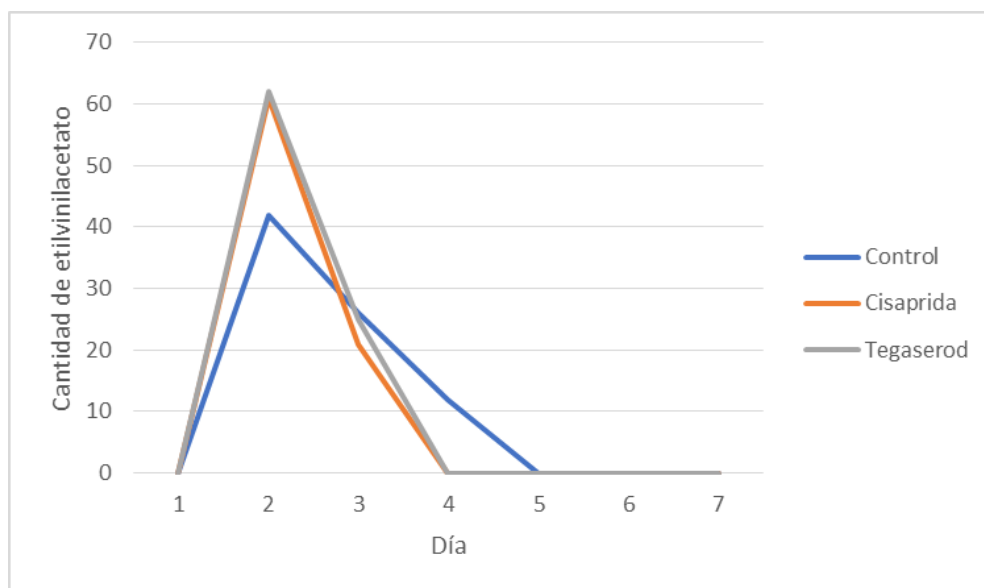
|              |    |      |   |    |      |   |    |      |   |
|--------------|----|------|---|----|------|---|----|------|---|
|              |    |      |   | 1  | 2000 | 0 | 1  | 3000 | 0 |
|              |    |      |   | 1  | 2500 | 0 | 1  | 2000 | 0 |
|              |    |      |   | 1  | 2000 | 0 | 1  | 3000 | 0 |
| <b>TOTAL</b> | 10 | 1900 | 0 | 15 | 2333 | 0 | 15 | 2467 | 0 |
|              |    |      |   |    |      |   |    |      |   |
|              |    |      |   | 1  | 2000 | 0 | 1  | 3000 | 0 |
|              |    |      |   | 1  | 2500 | 0 | 1  | 2000 | 0 |
|              |    |      |   | 1  | 2000 | 0 | 1  | 2500 | 0 |
|              |    |      |   | 1  | 3000 | 0 | 1  | 2000 | 0 |
|              |    |      |   | 1  | 2000 | 0 | 1  | 1500 | 0 |
|              |    |      |   | 1  | 3000 | 0 | 1  | 1500 | 0 |
|              |    |      |   | 1  | 2000 | 0 | 1  | 2000 | 0 |
|              |    |      |   | 1  | 1000 | 0 | 1  | 3000 | 0 |
|              |    |      |   | 1  | 2000 | 0 | 1  | 2000 | 0 |
|              |    |      |   | 1  | 3000 | 0 | 1  | 3000 | 0 |
|              |    |      |   | 1  | 1000 | 0 | 1  | 1000 | 0 |
|              |    |      |   | 1  | 3000 | 0 | 1  | 2000 | 0 |
|              |    |      |   | 1  | 2000 | 0 | 1  | 3000 | 0 |
|              |    |      |   | 1  | 2000 | 0 | 1  | 2000 | 0 |
|              |    |      |   |    |      |   | 1  | 2000 | 0 |
|              |    |      |   |    |      |   | 1  | 3000 |   |
| <b>TOTAL</b> | 14 | 2179 | 0 | 18 | 2444 | 0 | 20 | 2250 | 0 |
|              |    |      |   |    |      |   |    |      |   |
|              |    |      |   | 1  | 2000 | 0 | 1  | 2500 | 0 |
|              |    |      |   | 1  | 2000 | 0 | 1  | 2000 | 0 |
|              |    |      |   | 1  | 2000 | 0 | 1  | 3000 | 0 |
|              |    |      |   | 1  | 2000 | 0 | 1  | 3500 | 0 |
|              |    |      |   | 1  | 1000 | 0 | 1  | 2000 | 0 |
|              |    |      |   | 1  | 1000 | 0 | 1  | 3000 | 0 |
|              |    |      |   | 1  | 1000 | 0 | 1  | 2000 | 0 |
|              |    |      |   | 1  | 2000 | 0 | 1  | 1000 | 0 |
|              |    |      |   | 1  | 2000 | 0 |    |      |   |
|              |    |      |   |    |      |   | 1  | 3000 | 0 |
| <b>TOTAL</b> | 9  | 1667 | 0 | 10 | 2250 | 0 | 8  | 2375 | 0 |



**Figura 34. Número de heces al día en los grupos control, cisaprida y tegaserod del caballo 6.**



**Figura 35. Peso promedio de las heces en los grupos control, cisaprida y tegaserod del caballo 6.**



**Figura 36. Cuadros de etilvinilacetato recolectados en los grupos control, cisaprida y tegaserod del caballo 6.**

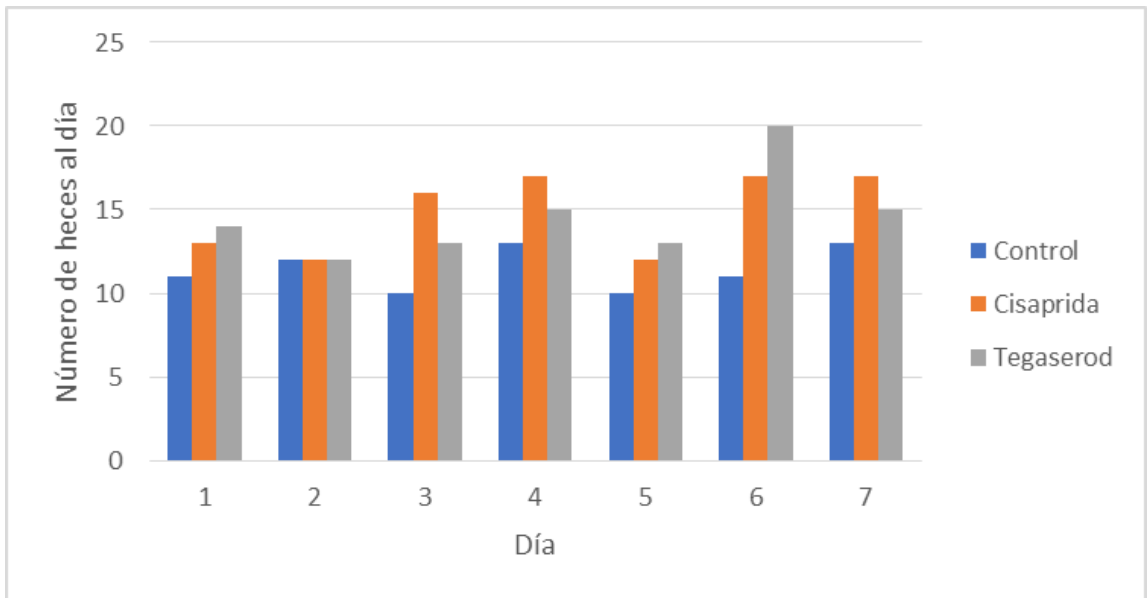
**Cuadro 16. Número de heces, peso de las heces y cuadros de etilvinilacetato (EVA) de los grupos control, cisaprida y tegaserod del caballo 7**

|              | Grupo control |                 |                | Grupo cisaprida |                 |                | Grupo tegaserod |                 |                |
|--------------|---------------|-----------------|----------------|-----------------|-----------------|----------------|-----------------|-----------------|----------------|
|              | No. heces     | Peso heces (kg) | Cuadros de EVA | No. heces       | Peso heces (kg) | Cuadros de EVA | No. heces       | Peso heces (kg) | Cuadros de EVA |
| <b>Día 1</b> | 1             | 1500            | 0              | 1               | 3000            | 0              | 1               | 1000            | 0              |
|              | 1             | 1000            | 0              | 1               | 2000            | 0              | 1               | 1500            | 0              |
|              | 1             | 1500            | 0              | 1               | 1000            | 0              | 1               | 1500            | 0              |
|              | 1             | 1000            | 1              | 1               | 1500            | 0              | 1               | 1500            | 0              |
|              | 1             | 2000            | 0              | 1               | 2000            | 0              | 1               | 1500            | 0              |
|              | 1             | 1500            | 0              | 1               | 1500            | 0              | 1               | 1000            | 0              |
|              | 1             | 1000            | 0              | 1               | 2000            | 0              | 1               | 1500            | 0              |
|              | 1             | 2000            | 0              | 1               | 1500            | 0              | 1               | 2000            | 0              |
|              | 1             | 2000            | 0              | 1               | 1500            | 0              | 1               | 1000            | 0              |
|              | 1             | 1500            | 0              | 1               | 2500            | 0              | 1               | 1500            | 0              |
|              | 1             | 1000            | 0              | 1               | 2000            | 0              | 1               | 1500            | 0              |
|              |               |                 |                | 1               | 1500            | 0              | 1               | 1000            | 0              |
|              |               |                 |                | 1               | 1500            | 0              | 1               | 2000            | 0              |
| <b>TOTAL</b> | <b>11</b>     | <b>1455</b>     | <b>1</b>       | <b>13</b>       | <b>1808</b>     | <b>0</b>       | <b>14</b>       | <b>1429</b>     | <b>0</b>       |

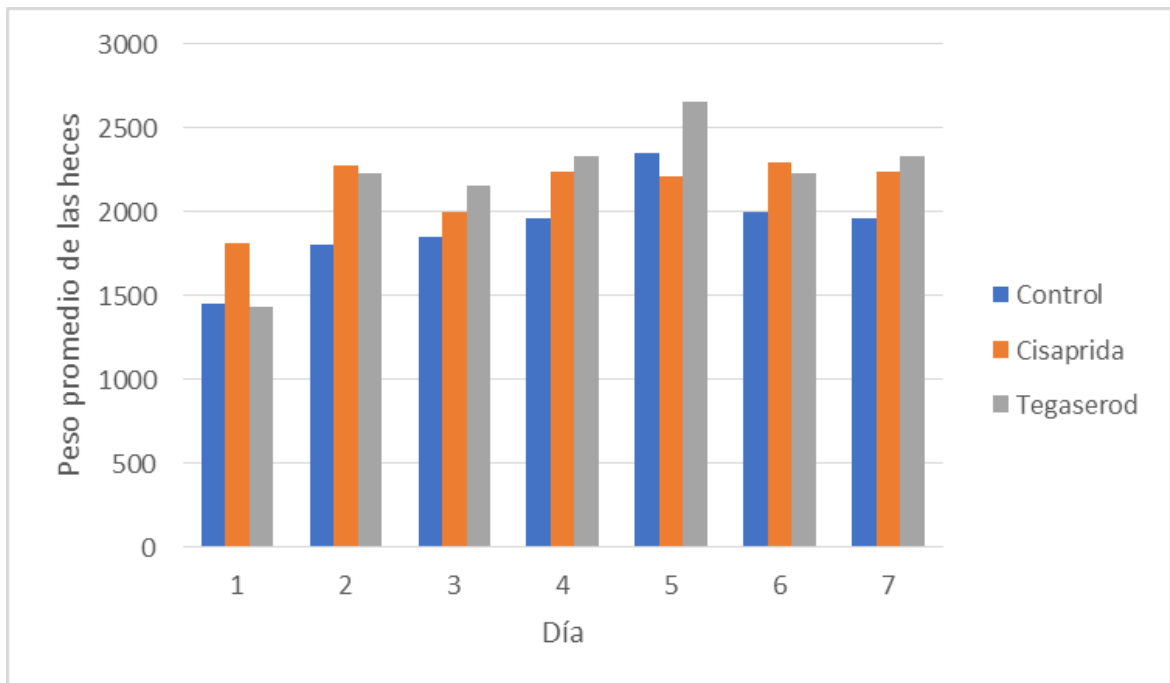
|              |    |      |    |    |      |    |    |      |    |
|--------------|----|------|----|----|------|----|----|------|----|
|              | 1  | 2000 | 0  | 1  | 1000 | 29 | 1  | 1000 | 29 |
|              | 1  | 1000 | 0  | 1  | 2000 | 10 | 1  | 2500 | 5  |
|              | 1  | 2200 | 1  | 1  | 3500 | 6  | 1  | 3500 | 19 |
|              | 1  | 1000 | 3  | 1  | 2000 | 4  | 1  | 3000 | 0  |
|              | 1  | 2500 | 0  | 1  | 2500 | 0  | 1  | 2000 | 12 |
| <b>Día 2</b> | 1  | 1000 | 19 | 1  | 1800 | 5  | 1  | 2500 | 0  |
|              | 1  | 1700 | 0  | 1  | 2500 | 0  | 1  | 2500 | 5  |
|              | 1  | 3000 | 12 | 1  | 1500 | 2  | 1  | 1800 | 5  |
|              | 1  | 1200 | 0  | 1  | 2500 | 9  | 1  | 2500 | 0  |
|              | 1  | 1500 | 9  | 1  | 2000 | 0  | 1  | 2000 | 9  |
|              | 1  | 2500 | 0  | 1  | 3000 | 0  | 1  | 2000 | 0  |
|              | 1  | 2000 | 0  | 1  | 3000 | 0  | 1  | 1500 | 0  |
| <b>TOTAL</b> | 12 | 1800 | 44 | 12 | 2275 | 65 | 12 | 2233 | 84 |
|              | 1  | 2500 | 0  | 1  | 2000 | 0  | 1  | 2000 | 0  |
|              | 1  | 2000 | 5  | 1  | 2000 | 0  | 1  | 3000 | 0  |
|              | 1  | 2500 | 5  | 1  | 2500 | 8  | 1  | 2500 | 0  |
|              | 1  | 2000 | 3  | 1  | 2000 | 0  | 1  | 2000 | 0  |
|              | 1  | 1000 | 9  | 1  | 2000 | 0  | 1  | 2000 | 4  |
|              | 1  | 2000 |    | 1  | 2000 | 0  | 1  | 2000 | 0  |
| <b>Día 3</b> | 1  | 2500 | 0  | 1  | 1500 | 7  | 1  | 2000 | 4  |
|              | 1  | 2000 | 0  | 1  | 2000 | 0  | 1  | 2000 | 0  |
|              | 1  | 1500 | 0  | 1  | 2500 | 0  | 1  | 2000 | 0  |
|              | 1  | 500  |    | 1  | 2500 | 0  | 1  | 2500 | 0  |
|              |    |      |    | 1  | 2000 | 0  | 1  | 1000 | 0  |
|              |    |      |    | 1  | 2500 | 0  | 1  | 2500 | 0  |
|              |    |      |    | 1  | 2000 | 0  | 1  | 2500 | 0  |
|              |    |      |    | 1  | 1000 | 0  |    |      |    |
|              |    |      |    | 1  | 2500 | 0  |    |      |    |
|              |    |      |    | 1  | 1000 | 0  |    |      |    |
| <b>TOTAL</b> | 10 | 1850 | 22 | 16 | 2000 | 15 | 13 | 2154 | 8  |
|              | 1  | 1500 | 0  | 1  | 2000 | 0  | 1  | 2500 | 0  |
|              | 1  | 2000 | 0  | 1  | 3000 | 0  | 1  | 2000 | 0  |
|              | 1  | 1500 | 5  | 1  | 2500 | 0  | 1  | 2500 | 0  |
| <b>Día 4</b> | 1  | 1500 | 9  | 1  | 2500 | 0  | 1  | 2000 | 0  |
|              | 1  | 1500 | 0  | 1  | 2000 | 0  | 1  | 2500 | 0  |
|              | 1  | 1500 | 2  | 1  | 2000 | 0  | 1  | 2500 | 0  |
|              | 1  | 2000 | 0  | 1  | 2000 | 0  | 1  | 3000 | 0  |
|              | 1  | 3000 | 0  | 1  | 2000 | 0  | 1  | 2000 | 0  |

|              |    |      |    |    |      |   |    |      |   |
|--------------|----|------|----|----|------|---|----|------|---|
|              | 1  | 2000 | 0  | 1  | 2000 | 0 | 1  | 2500 | 0 |
|              | 1  | 2000 | 0  | 1  | 2000 | 0 | 1  | 2000 | 0 |
|              | 1  | 3000 | 0  | 1  | 2500 | 0 | 1  | 2500 | 0 |
|              | 1  | 2000 | 0  | 1  | 2500 | 0 | 1  | 2000 | 0 |
|              | 1  | 2000 | 0  | 1  | 2000 | 0 | 1  | 2000 | 0 |
|              |    |      |    | 1  | 2500 | 0 | 1  | 2500 | 0 |
|              |    |      |    | 1  | 2000 | 0 | 1  | 2500 | 0 |
|              |    |      |    | 1  | 2500 | 0 |    |      |   |
|              |    |      |    | 1  | 2000 | 0 |    |      |   |
| <b>TOTAL</b> | 13 | 1962 | 16 | 17 | 2235 | 0 | 15 | 2333 | 0 |
|              | 1  | 2000 | 0  | 1  | 2000 | 0 | 1  | 2500 | 0 |
|              | 1  | 2500 | 0  | 1  | 2500 | 0 | 1  | 2000 | 0 |
|              | 1  | 1500 | 0  | 1  | 2000 | 0 | 1  | 2500 | 0 |
|              | 1  | 2000 | 0  | 1  | 2000 | 0 | 1  | 3000 | 0 |
|              | 1  | 2500 | 0  | 1  | 2500 | 0 | 1  | 2500 | 0 |
|              | 1  | 3000 | 0  | 1  | 2500 | 0 | 1  | 2500 | 0 |
| <b>Día 5</b> | 1  | 2500 | 0  | 1  | 2000 | 0 | 1  | 3000 | 0 |
|              | 1  | 3000 | 0  | 1  | 2000 | 0 | 1  | 2500 | 0 |
|              | 1  | 2500 | 0  | 1  | 2500 | 0 | 1  | 2500 | 0 |
|              | 1  | 2000 | 0  | 1  | 2000 | 0 | 1  | 3000 | 0 |
|              |    |      |    | 1  | 2500 | 0 | 1  | 3000 | 0 |
|              |    |      |    | 1  | 2000 | 0 | 1  | 2500 | 0 |
|              |    |      |    |    |      |   | 1  | 3000 | 0 |
| <b>TOTAL</b> | 10 | 2350 | 0  | 12 | 2208 | 0 | 13 | 2654 | 0 |
|              | 1  | 2000 | 0  | 1  | 2500 | 0 | 1  | 2000 | 0 |
|              | 1  | 2000 | 0  | 1  | 2000 | 0 | 1  | 2500 | 0 |
|              | 1  | 2000 | 0  | 1  | 2000 | 0 | 1  | 2000 | 0 |
|              | 1  | 2500 | 0  | 1  | 2500 | 0 | 1  | 2500 | 0 |
|              | 1  | 2000 | 0  | 1  | 2000 | 0 | 1  | 2000 | 0 |
|              | 1  | 1500 | 0  | 1  | 2500 | 0 | 1  | 2000 | 0 |
|              | 1  | 2000 | 0  | 1  | 2000 | 0 | 1  | 2500 | 0 |
| <b>Día 6</b> | 1  | 2000 | 0  | 1  | 2000 | 0 | 1  | 2000 | 0 |
|              | 1  | 2000 | 0  | 1  | 2500 | 0 | 1  | 2000 | 0 |
|              | 1  | 2500 | 0  | 1  | 2000 | 0 | 1  | 2500 | 0 |
|              | 1  | 1500 | 0  | 1  | 2500 | 0 | 1  | 2000 | 0 |
|              |    |      |    | 1  | 2000 | 0 | 1  | 3000 | 0 |
|              |    |      |    | 1  | 2000 | 0 | 1  | 2000 | 0 |
|              |    |      |    | 1  | 3000 | 0 | 1  | 2000 | 0 |

|              |    |      |   |    |      |   |    |      |   |
|--------------|----|------|---|----|------|---|----|------|---|
|              |    |      |   | 1  | 3000 | 0 | 1  | 2500 | 0 |
|              |    |      |   | 1  | 2000 | 0 | 1  | 2500 | 0 |
|              |    |      |   | 1  | 2500 | 0 | 1  | 2000 | 0 |
|              |    |      |   |    |      |   | 1  | 2000 | 0 |
|              |    |      |   |    |      |   | 1  | 2500 | 0 |
|              |    |      |   |    |      |   | 1  | 2000 | 0 |
| <b>TOTAL</b> | 11 | 2000 | 0 | 17 | 2294 | 0 | 20 | 2225 | 0 |
|              |    |      |   |    |      |   |    |      |   |
|              |    |      |   | 1  | 1500 | 0 | 1  | 2500 | 0 |
|              |    |      |   | 1  | 2000 | 0 | 1  | 3000 | 0 |
|              |    |      |   | 1  | 1500 | 0 | 1  | 2500 | 0 |
|              |    |      |   | 1  | 1500 | 0 | 1  | 2000 | 0 |
|              |    |      |   | 1  | 1500 | 0 | 1  | 2500 | 0 |
|              |    |      |   | 1  | 1500 | 0 | 1  | 2500 | 0 |
|              |    |      |   | 1  | 2000 | 0 | 1  | 3000 | 0 |
|              |    |      |   | 1  | 3000 | 0 | 1  | 2000 | 0 |
| <b>Día 7</b> | 1  | 2000 | 0 | 1  | 2000 | 0 | 1  | 2500 | 0 |
|              | 1  | 2000 | 0 | 1  | 2000 | 0 | 1  | 2000 | 0 |
|              | 1  | 3000 | 0 | 1  | 2500 | 0 | 1  | 2500 | 0 |
|              | 1  | 2000 | 0 | 1  | 2500 | 0 | 1  | 2000 | 0 |
|              | 1  | 2000 | 0 | 1  | 2000 | 0 | 1  | 2000 | 0 |
|              |    |      |   |    |      |   | 1  | 2500 | 0 |
|              |    |      |   |    |      |   | 1  | 2000 | 0 |
|              |    |      |   |    |      |   | 1  | 2500 | 0 |
|              |    |      |   |    |      |   | 1  | 2000 | 0 |
| <b>TOTAL</b> | 13 | 1962 | 0 | 17 | 2235 | 0 | 15 | 2333 | 0 |

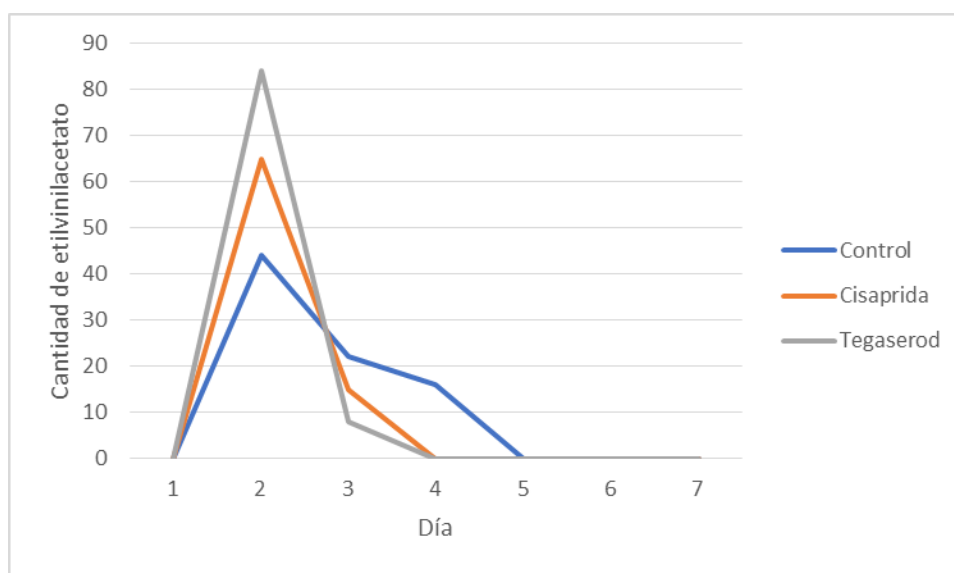


**Figura 37. Número de heces al día en los grupos control, cisaprida y tegaserod del caballo 7.**



**Figura 38. Peso promedio de las heces en los grupos control, cisaprida y tegaserod del caballo 7.**





**Figura 39. Cuadros de etilvinilacetato recolectados en los grupos control, cisaprida y tegaserod del caballo 7.**

**Cuadro 17. Promedio de la frecuencia cardiaca del grupo control**

| ID caballo | 1  | 2  | 3  | 4  | 5  | 6  | 7  |
|------------|----|----|----|----|----|----|----|
| Lat/min    | 34 | 32 | 34 | 33 | 34 | 34 | 38 |

**Cuadro 18. Frecuencia cardiaca (latidos por minuto) del grupo con cisaprida**

| ID caballo | Día 1 | Día 2 | Día 3 | Día 4 | Día 5 | Día 6 | Día 7 |
|------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 1          | 36    | 34    | 40    | 36    | 40    | 40    | 36    |
| 2          | 38    | 38    | 36    | 28    | 32    | 38    | 38    |
| 3          | 32    | 36    | 40    | 36    | 36    | 36    | 32    |
| 4          | 28    | 32    | 36    | 36    | 32    | 40    | 28    |
| 5          | 30    | 30    | 36    | 32    | 32    | 32    | 30    |
| 6          | 28    | 36    | 32    | 32    | 36    | 32    | 28    |
| 7          | 28    | 38    | 36    | 36    | 32    | 36    | 28    |

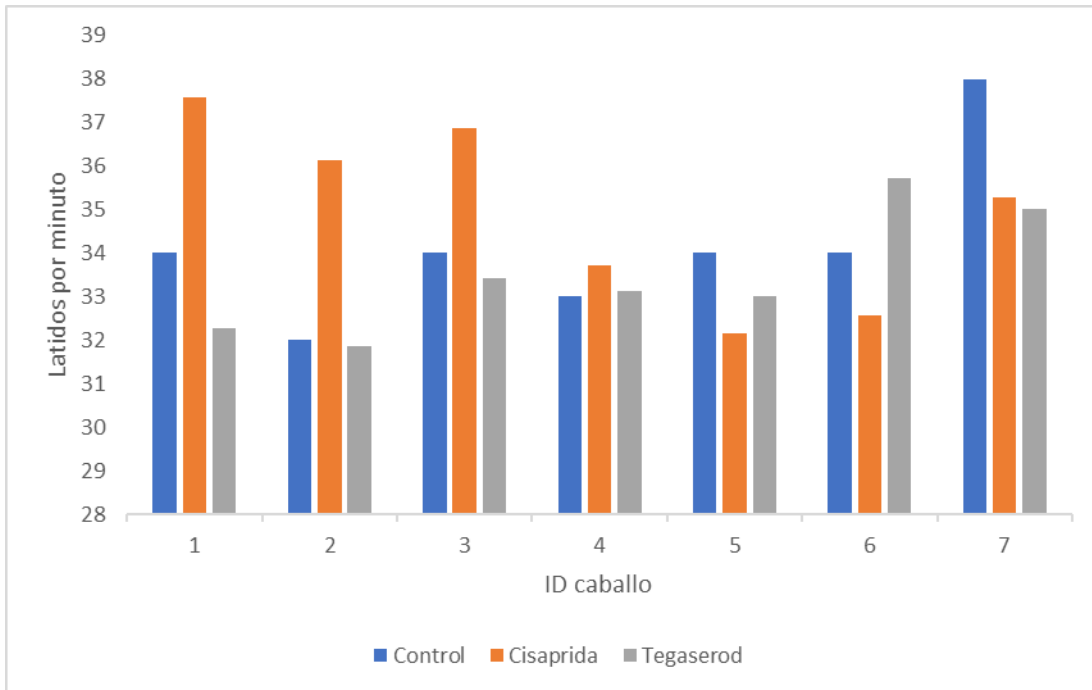
| ID caballo | Día 1 | Día 2 | Día 3 | Día 4 | Día 5 | Día 6 | Día 7 |
|------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 1          | 32    | 40    | 40    | 40    | 40    | 40    | 32    |
| 2          | 40    | 38    | 36    | 36    | 32    | 36    | 40    |
| 3          | 40    | 36    | 40    | 32    | 40    | 40    | 40    |
| 4          | 32    | 40    | 36    | 28    | 36    | 36    | 32    |
| 5          | 30    | 32    | 36    | 28    | 36    | 36    | 30    |
| 6          | 36    | 32    | 32    | 32    | 32    | 32    | 36    |
| 7          | 38    | 36    | 36    | 40    | 36    | 36    | 38    |

**Cuadro 19. Frecuencia cardiaca (latidos por minuto) del grupo con tegaserod**

| ID caballo | Día 1 | Día 2 | Día 3 | Día 4 | Día 5 | Día 6 | Día 7 |
|------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 1          | 32    | 28    | 32    | 30    | 36    | 28    | 30    |
| 2          | 36    | 32    | 36    | 28    | 32    | 32    | 28    |
| 3          | 40    | 34    | 32    | 34    | 28    | 36    | 34    |
| 4          | 32    | 10    | 34    | 36    | 36    | 34    | 36    |
| 5          | 36    | 38    | 40    | 32    | 32    | 34    | 32    |
| 6          | 30    | 36    | 32    | 38    | 34    | 38    | 38    |
| 7          | 28    | 30    | 34    | 36    | 36    | 36    | 36    |

| ID caballo | Día 1 | Día 2 | Día 3 | Día 4 | Día 5 | Día 6 | Día 7 |
|------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 1          | 40    | 32    | 36    | 32    | 32    | 32    | 32    |
| 2          | 38    | 36    | 30    | 28    | 28    | 34    | 28    |
| 3          | 28    | 36    | 32    | 30    | 34    | 36    | 34    |
| 4          | 36    | 28    | 34    | 36    | 36    | 40    | 36    |
| 5          | 32    | 30    | 28    | 32    | 32    | 32    | 32    |
| 6          | 38    | 34    | 36    | 36    | 38    | 34    | 38    |
| 7          | 40    | 38    | 32    | 34    | 36    | 38    | 36    |



**Figura 40. Promedio de la frecuencia cardiaca de cada caballo en los tres grupos de estudio.**

**Cuadro 20. Promedio de la frecuencia respiratoria del grupo control**

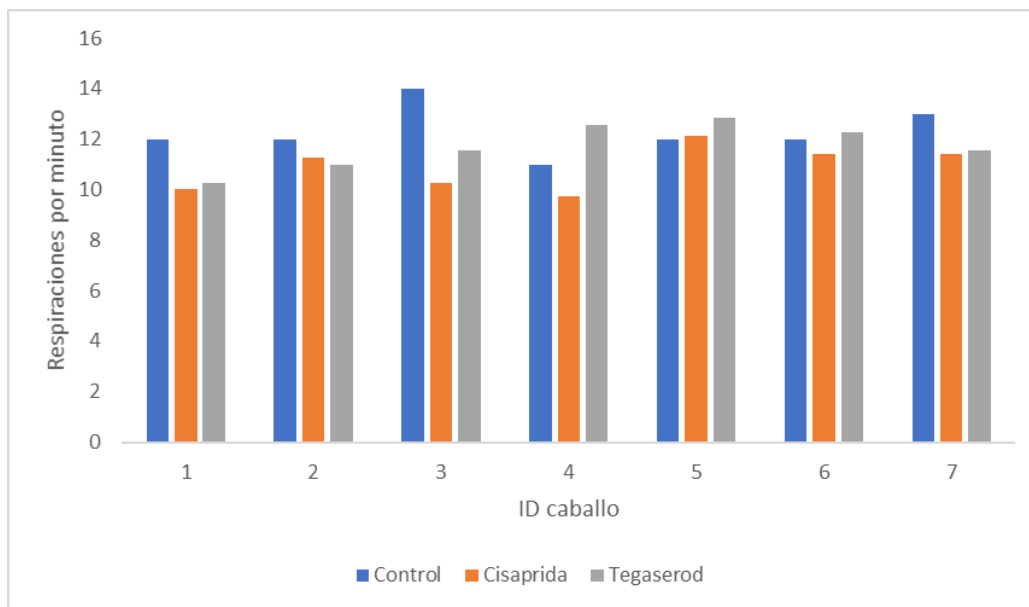
| ID caballo | 1  | 2  | 3  | 4  | 5  | 6  | 7  |
|------------|----|----|----|----|----|----|----|
| Resp/min   | 12 | 12 | 14 | 11 | 12 | 12 | 13 |

**Cuadro 21. Frecuencia respiratoria (respiraciones por minuto) grupo con cisaprida**

| ID caballo | Día 1 | Día 2 | Día 3 | Día 4 | Día 5 | Día 6 | Día 7 |
|------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 1          | 12    | 10    | 8     | 10    | 12    | 12    | 12    |
| 2          | 16    | 8     | 12    | 8     | 8     | 10    | 16    |
| 3          | 12    | 12    | 8     | 10    | 8     | 12    | 12    |
| 4          | 8     | 8     | 8     | 12    | 12    | 12    | 8     |
| 5          | 8     | 10    | 12    | 12    | 8     | 16    | 8     |
| 6          | 8     | 16    | 16    | 8     | 8     | 12    | 8     |
| 7          | 8     | 12    | 12    | 12    | 8     | 18    | 8     |
|            |       |       |       |       |       |       |       |
| ID caballo | Día 1 | Día 2 | Día 3 | Día 4 | Día 5 | Día 6 | Día 7 |
| 1          | 8     | 12    | 8     | 12    | 8     | 8     | 8     |
| 2          | 12    | 10    | 12    | 12    | 10    | 12    | 12    |
| 3          | 12    | 12    | 8     | 10    | 8     | 8     | 12    |
| 4          | 10    | 12    | 8     | 8     | 12    | 8     | 10    |
| 5          | 16    | 16    | 12    | 12    | 12    | 12    | 16    |
| 6          | 8     | 12    | 16    | 8     | 16    | 16    | 8     |
| 7          | 8     | 18    | 12    | 12    | 12    | 12    | 8     |

**Cuadro 22. Frecuencia respiratoria (respiraciones por minuto) grupo con tegaserod**

| ID caballo | Día 1 | Día 2 | Día 3 | Día 4 | Día 5 | Día 6 | Día 7 |
|------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 1          | 10    | 8     | 10    | 14    | 8     | 14    | 14    |
| 2          | 8     | 12    | 16    | 10    | 12    | 12    | 10    |
| 3          | 10    | 14    | 12    | 8     | 14    | 8     | 8     |
| 4          | 16    | 16    | 14    | 10    | 10    | 10    | 10    |
| 5          | 10    | 12    | 8     | 12    | 12    | 16    | 12    |
| 6          | 12    | 8     | 10    | 12    | 14    | 14    | 12    |
| 7          | 14    | 12    | 14    | 16    | 16    | 12    | 16    |
|            |       |       |       |       |       |       |       |
| ID caballo | Día 1 | Día 2 | Día 3 | Día 4 | Día 5 | Día 6 | Día 7 |
| 1          | 12    | 8     | 10    | 12    | 8     | 8     | 8     |
| 2          | 10    | 14    | 12    | 8     | 10    | 10    | 10    |
| 3          | 8     | 12    | 16    | 10    | 14    | 14    | 14    |
| 4          | 14    | 10    | 14    | 16    | 12    | 12    | 12    |
| 5          | 16    | 14    | 12    | 14    | 16    | 10    | 16    |
| 6          | 12    | 14    | 16    | 10    | 10    | 18    | 10    |
| 7          | 10    | 8     | 12    | 8     | 8     | 8     | 8     |



**Figura 41. Promedio de la frecuencia respiratoria de cada caballo en los tres grupos de estudio.**

**Cuadro 23. Promedio de la temperatura corporal del grupo control**

| ID caballo | 1  | 2  | 3  | 4  | 5  | 6  | 7  |
|------------|----|----|----|----|----|----|----|
| T (°C)     | 38 | 38 | 38 | 38 | 37 | 38 | 38 |

**Cuadro 24. Temperatura corporal (°C) grupo con cisaprida**

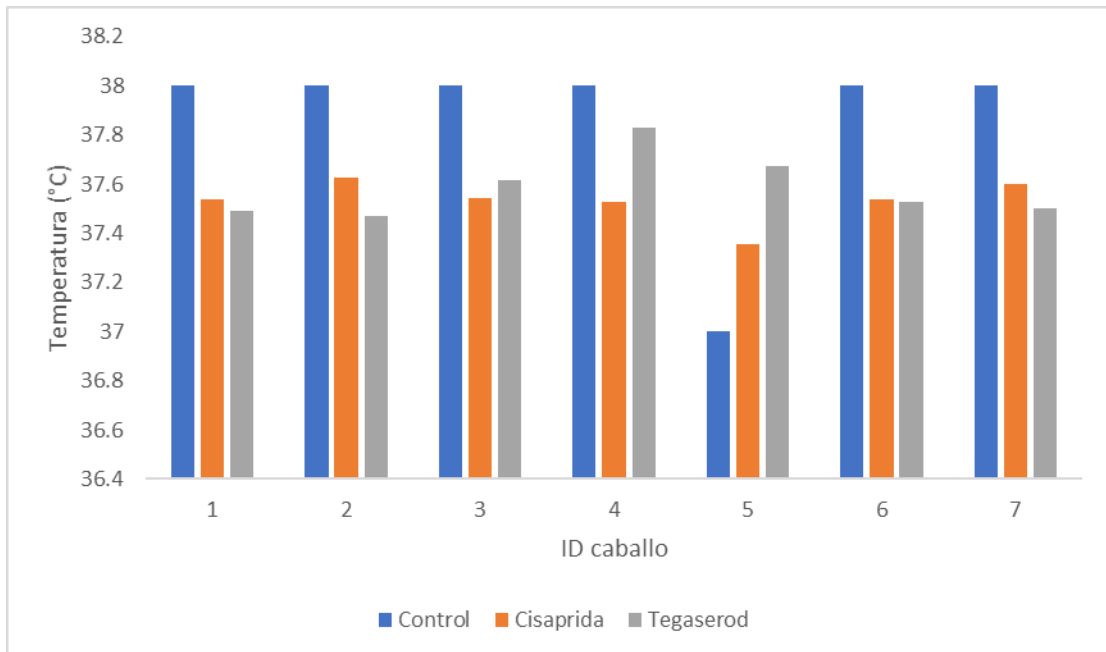
| ID caballo | Día 1 | Día 2 | Día 3 | Día 4 | Día 5 | Día 6 | Día 7 |
|------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 1          | 37.20 | 37.5  | 37.7  | 37.2  | 37.3  | 37.7  | 37.2  |
| 2          | 37.60 | 37.3  | 37.8  | 37.3  | 37.7  | 37.6  | 37.6  |
| 3          | 37.30 | 36.9  | 37.1  | 37.3  | 37.5  | 37.7  | 37.3  |
| 4          | 37.30 | 37    | 37.9  | 37.3  | 37.8  | 37.7  | 37.3  |
| 5          | 37.10 | 37.4  | 37.5  | 37.5  | 37.2  | 37.5  | 37.1  |
| 6          | 37.20 | 37.8  | 37.9  | 37.2  | 37.5  | 37.5  | 37.2  |
| 7          | 37.30 | 37.6  | 37.8  | 37.3  | 37.8  | 37.7  | 37.3  |
|            |       |       |       |       |       |       |       |
| ID caballo | Día 1 | Día 2 | Día 3 | Día 4 | Día 5 | Día 6 | Día 7 |
| 1          | 37.7  | 37.7  | 37.7  | 37.5  | 37.7  | 37.7  | 37.7  |
| 2          | 37.7  | 37.6  | 37.8  | 37.7  | 37.6  | 37.8  | 37.7  |
| 3          | 37.8  | 37.7  | 38.1  | 37.6  | 37.4  | 38.1  | 37.8  |
| 4          | 37.2  | 37.7  | 37.9  | 37.7  | 37.5  | 37.9  | 37.2  |
| 5          | 37.2  | 37.5  | 37.5  | 37.3  | 37.5  | 37.5  | 37.2  |
| 6          | 37.5  | 37.5  | 37.9  | 37    | 37.9  | 37.9  | 37.5  |
| 7          | 37.5  | 37.7  | 37.8  | 37.5  | 37.8  | 37.8  | 37.5  |

**Cuadro 25. Temperatura corporal (°C) grupo con tegaserod**

| ID caballo | Día 1 | Día 2 | Día 3 | Día 4 | Día 5 | Día 6 | Día 7 |
|------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 1          | 37.6  | 37.8  | 37.3  | 37.5  | 37.5  | 37.5  | 37.5  |
| 2          | 37.8  | 37.4  | 37.5  | 37.7  | 37.4  | 37.3  | 37.7  |
| 3          | 38    | 37.9  | 37.8  | 37.3  | 37.6  | 37.6  | 37.3  |
| 4          | 37.8  | 37.5  | 37.4  | 37.6  | 37.3  | 38.1  | 37.6  |
| 5          | 37.5  | 37.3  | 38    | 38.1  | 38.1  | 37.4  | 38.1  |
| 6          | 37.3  | 38.1  | 37.3  | 38    | 37.1  | 37.5  | 38    |
| 7          | 37.6  | 37.3  | 37.5  | 37.3  | 37.4  | 37.3  | 37.3  |

| ID caballo | Día 1 | Día 2 | Día 3 | Día 4 | Día 5 | Día 6 | Día 7 |
|------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 1          | 37.5  | 37.4  | 37.3  | 37.5  | 37.5  | 37.5  | 37.5  |
| 2          | 37.3  | 37.5  | 37.6  | 37.4  | 37.4  | 37.2  | 37.4  |
| 3          | 37.6  | 37.8  | 37.5  | 37.7  | 37.6  | 37.3  | 37.6  |
| 4          | 38    | 38.3  | 38    | 38.2  | 38.1  | 37.6  | 38.1  |
| 5          | 37.4  | 37.6  | 37.4  | 37.3  | 37.7  | 37.8  | 37.7  |
| 6          | 37.3  | 37.8  | 37.6  | 37.4  | 37.3  | 37.4  | 37.3  |
| 7          | 37.9  | 37.7  | 37.3  | 37.5  | 37.5  | 37.9  | 37.5  |



**Figura 42. Promedio de la temperatura rectal de cada caballo en los tres grupos de estudio.**

## 7. Discusión

La evaluación de nuevos procinéticos en caballos sigue siendo estudiada por la alta frecuencia de desórdenes gastrointestinales, como el íleo posquirúrgico, que son causas comunes de muerte en los caballos y por lo general involucran pérdidas económicas considerables. Debido a esta necesidad médica, se decidió comparar a la cisaprida con el tegaserod, que es un agonista parcial del subtipo del receptor de serotonina 4 (5-HT<sub>4</sub>). En este estudio se empleó un diseño para contrastar los efectos de ambos procinéticos en el tránsito GI, hábitos de defecación y actividad motora GI mediante auscultación, así como para determinar su tolerabilidad y seguridad en caballos sanos.

La serotonina (5-HT) es un neurotransmisor ubicuo, que ejerce su acción al interactuar con 7 subtipos de receptores (Hoyer *et al.* 2002). La 5-HT es sintetizada por las neuronas serotoninérgicas en el sistema nervioso central pero la mayor cantidad de 5-HT en el cuerpo se encuentra en el intestino, específicamente en las células enterocromafines (EC) de la mucosa gastrointestinal y en menor proporción por las interneuronas descendentes. Después de una comida, las células EC secretan grandes cantidades de 5-HT, el exceso se mueve a la circulación portal y lumen intestinal (Gershon y Tack, 2007). En el tracto intestinal, la 5-HT ejerce una variedad de efectos fisiológicos en los enterocitos, células de músculo liso y neuronas entéricas a través de su efecto en varios subtipos de receptores 5-HT que regulan la motilidad del tracto gastrointestinal, tono vascular y secreción (Gershon y Tack, 2007). Aunque la activación de diferentes receptores es responsable de las respuestas mediadas por la serotonina en el tracto gastrointestinal, el subtipo de receptor 5-HT<sub>4</sub> es considerado particularmente importante, tanto fisiológicamente como patofisiológicamente (Kim, 2009). La activación del receptor 5-HT<sub>4</sub> evoca la liberación de acetilcolina (así como otros mensajeros, ej. sustancia P) de las neuronas motoras del plexo mientérico, resultando en un efecto procinético en el intestino. Adicionalmente, la estimulación del receptor 5-HT<sub>4</sub> contribuye a la secreción del fluido entérico y probablemente tiene un papel en la sensibilidad visceral (Giancola *et al.* 2017). La activación del receptor 5-HT<sub>4</sub> aumenta el reflejo

peristáltico y los agonistas del receptor 5-HT4 tienen actividades procinéticas. Weiss *et al.* (2002) demostraron la presencia de receptores 5-HT en el íleon y flexura pélvica de caballos y las contracciones GI desencadenadas fueron predominantemente de las clases 5-HT3 y 5-HT4. Por su parte, Prause *et al.* (2010) reportaron la existencia de receptores 5-HT4 en el duodeno, íleon y flexura pélvica de caballos. A pesar de que la inmunoreactividad del receptor 5-HT4 se detectó en las capas musculares circular y longitudinal del intestino, los receptores 5-HT4 no se encontraron en el plexo mientérico. En contraste, Giancola *et al.* (2017) recopiló evidencia de la expresión del receptor 5-HT4 en cuerpos celulares de neuronas de los plexos mientérico y submucoso y fibras nerviosas del tracto gastrointestinal del caballo. Estos receptores también se han detectado en los vasos sanguíneos, lo que indica un papel importante de los receptores 5-HT4 en la regulación del flujo sanguíneo mesentérico en los caballos (Prause *et al.* 2010).

En la medicina veterinaria equina, la administración de fármacos serotoninérgicos está principalmente limitada a la modulación de la actividad peristáltica del tracto gastrointestinal (Prause *et al.* 2010). Los agonistas del receptor 5-HT4, como las benzamidas, metoclopramida o cisaprida, han sido empleados frecuentemente como procinéticos en medicina equina para tratar la impactación e íleo postquirúrgico (De Geest *et al.* 1991; Gerring *et al.* 1991; Dart *et al.* 1996). La cisaprida promueve la motilidad GI en muchas especies al estimular los receptores 5-HT4 y tiene propiedades antagonistas de los receptores 5-HT3 (Van Hoogmoed *et al.* 2004). Un estudio *in vitro* en caballos sugirió que la cisaprida es un agonista parcial de la serotonina con el resto de su actividad procinética proveniente de un mecanismo no colinérgico y neuronalmente independiente (Nieto *et al.* 2000). La cisaprida no tiene propiedades anti dopaminérgicas por lo que no provoca los efectos secundarios extrapiramidales asociados con la metoclopramida (King y Gerring, 1988; Nieto *et al.* 2000). Estudios *in vitro* e *in vivo* han documentado una mejora en la actividad contráctil e incremento significativo de la actividad eléctrica y motilidad del estómago, yeyuno, ciego y/o colon con la administración (1 mg/kg PO o 0.1 mg/kg IM) en caballos (King y Gerring 1988; Ruckebusch y Roger, 1988;

Gerring y King, 1989; Nieto *et al.* 2000; Sasaki y Yoshihara, 2000; Okamura *et al.* 2009a). Sin embargo, la cisaprida vía oral no es clínicamente útil, especialmente en caballos con reflujo gástrico continuo (Cook *et al.*, 1997; Steel *et al.* 1999).

El tegaserod es un indol aminoguanidina, diseñado para actuar como agonista parcial de los receptores 5-HT<sub>4</sub> en el tracto gastrointestinal, aunque también tiene afinidad apreciable por los receptores 5-HT<sub>1</sub> y 5-HT<sub>2</sub> (Lippold *et al.*, 2004). Los estudios preclínicos realizados en diferentes especies han revelado que promueve eficazmente la actividad motora tanto en el tracto GI superior como inferior (Pfannkuche *et al.* 1995; Nguyen *et al.* 1997; Fioramonti *et al.* 1998; Grider *et al.* 1998; Jin *et al.* 1999; Zittel *et al.* 1999; Huge *et al.* 2000). Las investigaciones en humanos han confirmado su actividad en la motilidad y han demostrado su tolerabilidad y seguridad (Degen *et al.* 2000; Whorwell *et al.* 2000; Morganroth *et al.* 2002), se lo emplea principalmente para el tratamiento del síndrome del intestino irritable con constipación. Se ha sugerido que el tegaserod ejerce su efecto procinético directamente en el lumen porque es poco absorbido y es excretado principalmente sin metabolizar en las heces (Tonini y Pace, 2006).

En caballos, estudios *in vitro* usando preparaciones de tejido indicaron que el tegaserod incrementa tanto la frecuencia como la amplitud de las contracciones del músculo liso (Weiss *et al.* 2002). Por su parte, una investigación con caballos sanos demostró que el tegaserod aceleró de manera significativa el tiempo de tránsito intestinal e incrementó la frecuencia de defecación y puntuación de sonidos intestinales en comparación con el grupo control (Lippold *et al.* 2004). El uso de tegaserod en preparaciones de tejido del intestino delgado provocó la atenuación de las contracciones inducidas por 5-HT y la estimulación de contracciones submáximas causadas por un campo eléctrico, lo que sugiere que el efecto del tegaserod depende del estado contráctil del tejido (Prause *et al.* 2010).

En esta investigación, el tratamiento con tegaserod resultó en un incremento significativo del tránsito intestinal del marcador (etilvinilacetato), este hallazgo es similar al reportado por Lippold *et al.* (2004), quienes demostraron un aumento del tránsito intestinal de perlas de polietileno de baja densidad rellenas con bario en



caballos sanos después de la administración de tegaserod. Se debe considerar que el tiempo de tránsito de los marcadores está determinado por su tamaño y preparación, la cantidad de comida ingerida y la cantidad de ejercicio (Hinton *et al.* 1969; Argenzio *et al.* 1974; Orton *et al.* 1985; Todd *et al.* 1995). Se han empleado diferentes marcadores para investigar los tiempos de tránsito en caballos sanos (Orton *et al.* 1985; Gerring and Hunt 1986; Bertone *et al.* 1989; Iffert 2000), así como distintos protocolos de alimentación, periodos de tiempo de recolección de marcadores y fórmulas para calcular el tiempo promedio de retención; lo que dificulta la comparación entre estudios (Lippold *et al.* 2004). Finalmente, se han descrito variaciones amplias entre individuos (Argenzio *et al.* 1974; Uden *et al.* 1982; Iffert 2000), que también se encontraron en este estudio. Para controlar estas variaciones interindividuo, cada caballo actuó como su propio control y se le administraron ambos procinéticos con periodos de descanso entre cada fármaco bajo condiciones estandarizadas de alojamiento y alimentación, debido a esto consideramos que la cisaprida, al haber sido administrada primero, no afectó los resultados obtenidos en el grupo de tegaserod.

Por otro lado, la frecuencia de defecación así como el peso promedio de las heces aumentaron significativamente en el grupo con tegaserod. Lippold *et al.* (2004) también reportaron un incremento en la defecación durante las primeras 40 horas del estudio y mencionan que se debe considerar un efecto marcado del tegaserod en la actividad motora del colon. Debido a que el colon ventral y dorsal representan los sitios de mayor retención (Argenzio *et al.* 1974), el efecto potencial del tegaserod tanto en el vaciamiento gástrico como en la motilidad propulsiva del intestino parecen ser amortiguados por el colon, lo que resulta en una discriminación temporal entre el periodo de dosificación y los efectos medidos como el tránsito GI. A pesar del protocolo de alimentación estandarizado, se encontraron diferencias en el peso de las heces entre el grupo de cisaprida y tegaserod, así como diferencias interindividuo, que no se pueden explicar.

La auscultación de los sonidos intestinales en ambos grupos determinó la presencia de una actividad motora normal a lo largo del estudio, que en el grupo

con tegaserod combinado con la disminución del tiempo de paso e incremento en la defecación, sugiere que la actividad propulsiva de los intestinos delgado y grueso incrementa como consecuencia del tratamiento con tegaserod. Los datos obtenidos mediante auscultación sugieren que la duración de la acción promotora significativa del tegaserod dura al menos una hora (Lippold *et al.* 2004). Un estudio investigó la farmacocinética del tegaserod en caballos sanos y demostró que la medicación se absorbe bien después de la administración oral y sugiere que una dosis de 0.27 mg/kg PO, dos veces al día en caballos puede alcanzar una concentración terapéutica similar a la reportada en humanos (Delco *et al.* 2007).

No se reportaron alteraciones en la frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria ni temperatura corporal durante o después de la administración de los dos procinéticos. Esto es importante ya que el tegaserod fue removido del mercado de Estados Unidos y Canadá en el 2007 por evidencia que sugería un mayor riesgo de ataque cardíaco, accidente cerebrovascular y angina inestable en pacientes humanos que recibieron tegaserod en comparación con el grupo placebo. Igualmente la cisaprida fue removida del mercado de Estados Unidos en el año 2000 porque fue asociada a arritmias cardíacas fatales en humanos por el bloqueo del gen relacionado con el éter-a-go-go (hERG) de los canales de potasio, que se asocia con la prolongación de la fase de repolarización del potencial de acción ventricular e intervalo QT (Lillich *et al.* 2003; Wong *et al.* 2011), tampoco se observaron los efectos secundarios reportados por la cisaprida en caballos que incluyen cólico leve, incremento en los sonidos intestinales y aumento de la frecuencia cardíaca dosis dependiente (King y Gerring, 1988; Ruckebusch y Roger, 1988; Gerring y King, 1989). No se observaron cambios de comportamiento en los animales ni se identificaron modificaciones en el análisis de laboratorio en ninguno de los grupos experimentales.

En un sistema *in vitro* usando preparaciones de músculo del íleon y flexura pélvica equina, el tegaserod causó un incremento potente, significativo y concentración-dependiente en la frecuencia y amplitud máxima de las contracciones (Weiss *et al.* 2002). El resultado de la presente investigación apoya estos hallazgos,

se puede asumir que la estimulación del receptor 5-HT<sub>4</sub> puede generar una aceleración significativa del tiempo de paso GI, aumento de la frecuencia de la defecación y sonidos intestinales intensos. Estos efectos podrían ser producto de que el tegaserod es un agonista parcial del receptor 5-HT<sub>4</sub>, por lo que es menos probable que induzca la desensibilización del receptor comparado con un agonista completo, también es probable que produzca un efecto de normalización, aumentando la estimulación endógena insuficiente y prevenga los efectos exagerados asociados a los agonistas completos. Por lo que se espera que como agonista parcial, el tegaserod provea una modulación balanceada de los receptores 5-HT<sub>4</sub> (Kenakin, 1997).

Los resultados de este trabajo sugieren que el tegaserod podría ser útil para el tratamiento del íleo postquirúrgico (POI) que es una complicación seria y por lo general fatal en caballos con cólico del intestino delgado. La prevalencia de POI en caballos con cólico varía entre 10 a 19%, aumentando hasta 50% cuando solamente se consideran los caballos con cólico de intestino delgado (Freeman *et al.* 2000; Roussel *et al.*, 2001; Cohen *et al.* 2004). La tasa de éxito del tratamiento del POI es baja, mientras que el costo económico asociado es alto (Torfs *et al.*, 2009). La lidocaína y eritromicina son los procinéticos más empleados en esta condición a pesar de que no existe evidencia que sustente el uso de estas drogas en el tratamiento de POI (Doherty, 2009). Tampoco existen estudios que demuestren el efecto del tegaserod en caballos con POI, por lo que está pendiente corroborar los resultados obtenido en caballos sanos. Por otro lado, existe evidencia que indica que la estimulación del receptor 5-HT<sub>4</sub> mejora el desarrollo, supervivencia y neurogénesis de las neuronas entéricas (Liu *et al.* 2009; Takaki *et al.* 2015; Bianco *et al.* 2016). Por lo que los agonistas del receptor 5-HT<sub>4</sub> pueden tener un potencial neuroregenerativo que puede ser útil para tratar caballos sometidos a cirugía de cólico (Giancola *et al.* 2017).

Se debe considerar como limitante del presente estudio el número pequeño de animales investigados así como el costo elevado del tegaserod en comparación con el de la cisaprida, lo que puede dificultar su uso cotidiano en la medicina equina.

Además la información recopilada a partir de estudios experimentales en caballos sanos debe ser interpretada con precaución, debido a que el proceso patofisiológico puede ser diferente en los casos clínicos. Se debe considerar que para evaluar la verdadera eficacia de los procinéticos, se debería recrear una lesión intestinal por un cierto periodo de tiempo, y realizar de manera controlada la recuperación del caballo, evaluación de la dosis e intervalos de dosificación, lo que que implica un dilema ético y costo económico elevado por los materiales, fármacos, número de caballos requeridos y el tiempo de inversión. Sería complicado convencer a los propietarios de usar sus caballos en pruebas farmacológicas sin un incentivo significativo (Van Hoogmoed *et al.* 2004).

Varios procinéticos están disponibles en la industria equina, por lo que se debe determinar la medicación más eficaz para cada situación clínica, empleando estudios retrospectivos de gran escala para reducir el efecto de variables confusorias (Van Hoogmoed *et al.* 2004; Wong *et al.* 2011). La efectividad de los procinéticos puede disminuir por la isquemia intestinal, distensión e infiltración leucocitaria, así como inflamación peritoneal, los clínicos deben tratar el íleo postquirúrgico con una terapia sintomática destinada al control de la inflamación intestinal y shock y no usar exclusivamente los medicamentos procinéticos (Kalff *et al.* 1998). Adicionalmente al uso de procinéticos, se deben emplear los principios básicos del manejo postquirúrgico, es esencial una buena técnica quirúrgica para minimizar el daño intestinal y potencialmente minimizar el POI. Otras estrategias que se deben realizar son el mantenimiento o restauración de fluidos y equilibrio electrolítico, tratamiento de la peritonitis, atenuación de la endotoxemia, minimizar el dolor e inflamación, promover el ejercicio temprano y programas especiales de nutrición (Fenger *et al.* 1998).

## **8. Conclusiones**

El tegaserod aceleró de manera significativa el tiempo de tránsito intestinal del marcador e incrementó la frecuencia de defecación y peso promedio de las heces en comparación con el grupo de cisaprida. El compuesto fue bien tolerado, no se observaron efectos en el comportamiento, temperatura corporal, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria y análisis de laboratorio clínico. Por lo que se establece que el tegaserod estimula eficazmente la motilidad y acelera el tránsito GI en caballos sanos y puede ofrecer un potencial terapéutico en caballos que sufren de impactación o íleo postquirúrgico. Se requieren realizar otros estudios donde se aplique actividad miomecánica y/o eléctrica para probar los efectos del tegaserod en segmentos distintos del tracto GI del caballo y evaluar la utilidad clínica de este fármaco como una terapia complementaria en caballos con ciertas patologías gastrointestinales.

## Referencias

1. Access Medicina . (s.f.). *Colinérgicos agonistas o parasimpaticomiméticos* . Obtenido de <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1510&sectionid=98014573>
2. Albeitar. (2007). Síndrome de úlceras gástricas en equinos. *Albeitar*. Obtenido de <https://albeitar.portalveterinaria.com/noticia/3574/articulos-otros-temas-archivo/sindrome-de-ulceras-gastricas-en-equinos.html>
3. Alliende, F. (2007). *Trastornos de la motilidad: alternativas terapéuticas farmacológicas*. Obtenido de <https://www.medwave.cl/link.cgi/Medwave/PuestaDia/Cursos/3251>
4. Animales. (s.f.). *Caballo*. Obtenido de <https://www.animales.website/caballo/>
5. Argenzio RA, Lowe JE, Pickard DW, Stevens CE. (1974) Digesta passage and water exchange in the equine large intestine. *Am. J. Physiol.* 226, 1035-1042.
6. Bertone AL, van Soest PJ, Johnson D, Ralston SL, Stashak TS. (1989). Large intestinal capacity, retention times, and turnover rates of particulate ingesta associated with extensive large-colon resection in horses. *Am. J. vet. Res.* 50,1621-1627.
7. Bianco F, Bonora E, Natarajan D, et al. (2016). Prucalopride exerts neuroprotection in human enteric neurons. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 310; G768–G775.
8. Botanical . (s.f.). *La Domesticación del Caballo* . Obtenido de [https://www.botanical-online.com/animales/domesticacion\\_caballo.htm](https://www.botanical-online.com/animales/domesticacion_caballo.htm)
9. Caballopedia. (s.f.). *Alimentación de los caballos*. Obtenido de <http://www.caballopedia.com/alimentacion-caballos/>
10. Caballos en armonía . (s.f.). *Nutrición Equina*. Obtenido de <http://caballosenarmonia.com.ar/ne.php>
11. Camilleri, M. (2001). *Tegaserod*. Obtenido de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11207504>

12. Cardona, J., Alvarez, J., & Castaño, L. (2013). *Conceptos Generales sobre ulceración gástrica de los caballos*. Obtenido de file:///C:/Users/Macris/Downloads/Dialnet-ConceptosGeneralesSobreUlceracionGastricaDeLosCaba-4694173.pdf
13. Carigmill, A., Stanley, S., Snyder, J., Delco, M., & Nieto, J. (2014). *Pharmacokinetics and In vitro Effects of Tegaserod, a Serotonin 5-Hydroxytryptamine 4 (5-HT4 Receptor Agonista with Prokinetic Activity in Horses*. Obtenido de [https://www.researchgate.net/publication/6382026\\_Pharmacokinetics\\_and\\_in\\_vitro\\_effects\\_of\\_tegaserod\\_a\\_serotonin\\_5-hydroxytryptamine\\_4\\_5-HT4\\_receptor\\_agonist\\_with\\_prokinetic\\_activity\\_in\\_horses](https://www.researchgate.net/publication/6382026_Pharmacokinetics_and_in_vitro_effects_of_tegaserod_a_serotonin_5-hydroxytryptamine_4_5-HT4_receptor_agonist_with_prokinetic_activity_in_horses)
14. Club Hípico. (2011). *Aparato digestivo del caballo*. Obtenido de <https://clubhipico.net/veterinaria/63-aparato-digestivo-del-caballo.html>
15. Cohen ND, Lester GD, Sanchez LC, et al. (2004). Evaluation of risk factors associated with development of postoperative ileus in horses. *J Am Vet Med Assoc.* 225; 1070–1078.
16. Compendium . (2001). *Domperidone* . Obtenido de [http://d1uhp0uy75me04.cloudfront.net/mmah/42/a72cffa257412089f09916fde705e/filePV\\_23\\_10\\_906.pdf](http://d1uhp0uy75me04.cloudfront.net/mmah/42/a72cffa257412089f09916fde705e/filePV_23_10_906.pdf)
17. Cook G, Papich MG, Roberts MC, Bowman KF. (1997). Pharmacokinetics of cisapride in horses after intravenous and rectal administration. *Am. J. vet. Res.* 58, 1427-1430.
18. 58, 1427-1430.
19. Covanza. (2012). *Conocer el sistema digestivo de los caballos para alimentarlos mejor* . Obtenido de <http://piensoscovaza.es/conocer-el-sistema-digestivo-de-los-caballos-para-alimentarles-mejor/>
20. Damen, S. (2016). *Equine Gastro-intestinal Motility*. Obtenido de [https://lib.ugent.be/fulltxt/RUG01/002/274/449/RUG01-002274449\\_2016\\_0001\\_AC.pdf](https://lib.ugent.be/fulltxt/RUG01/002/274/449/RUG01-002274449_2016_0001_AC.pdf)

21. Dart AJ, Peuroi JR, Hodgson DR, Pascoe, JR. (1996) Efficacy of metoclopramide for treatment of ileus in horses following small intestinal surgery: 70 cases (1989-1992). *Aust. vet. J.* 74; 280-284.
22. De Geest J, Vlamincck K, Muylle E, Deprez P, Sustronck B, Picavet MT. (1991) A clinical study of cisapride in horses after colic surgery. *Equine vet. Educ.* 3, 138-142.
23. Degen L, Matzinger D, Merz M, Appel-Dingemanse S, Osborne S, Luchinger S, Bertold R, Maecke H, Beglinger C. (2000). Tegaserod, a 5-HT<sub>4</sub> receptor partial agonist, accelerates gastric emptying and gastrointestinal transit in healthy male subjects. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 15, 1745-1751.
24. Delco ML, Nieto JE, Craigmill AL, Stnaley SD, Snyder JR. (2007). Pharmacokinetics and *In vitro* Effects of tegaserod, a serotonin 5-hydroxytryptamine 4 (5-HT<sub>4</sub>) receptor agonist with prokinetic activity in horses. *Veterinary Therapeutics.* 8; 77-87.
25. Diccionario Médico. (s.f.). *Motilina* . Obtenido de <https://www.cun.es/diccionario-medico/terminos/motilina>
26. Doherty T. (2009). Postoperative ileus: pathogenesis and treatment. *Vet Clin Equine.* 25; 315-362.
27. Dowling, P. (s.f.). *Gastrointestinal Prokinetic Drugs (Monogastric)*. Obtenido de <https://www.msdsvetmanual.com/pharmacology/systemic-pharmacotherapeutics-of-the-digestive-system/gastrointestinal-prokinetic-drugs-monogastric>
28. EcuRed. (s.f.). *Tegaserod*. Obtenido de <https://www.ecured.cu/Tegaserod>
29. Enciclopedia Britanica . (2018). *Evolution of the horse* . Obtenido de <https://www.britannica.com/animal/horse/Evolution-of-the-horse>
30. Enciclopedia Medica Virtual . (s.f.). *Parasimpaticociméticos*. Obtenido de <http://emv-teoria-farmacologia.blogspot.com/2013/03/parasimpaticomimeticos.html>
31. Equine Heritage Institute . (2013). *Shaping Civilizations: The Role of the Horse in Human Societies* . Obtenido de <http://www.equineheritageinstitute.org/shaping-civilizations-the-role-of-the-horse-in-human-societies/>



32. EQUISAN . (s.f.). *Digestión Equina* . Obtenido de <http://equisan.com/images/pdf/digestiones.pdf>
33. Evans, B., Clark, W., Moore, D., & Whorwell , P. (2007). *Tegaserod para el tratamiento del síndrome de colon irritable y la constipación crónica*. Obtenido de <http://www.cochrane.org/es/CD003960/tegaserod-para-el-tratamiento-del-sindrome-de-colon-irritable-y-la-constipacion-cronica>
34. Fenger CK, Bertone AL, Bertone JJ (1998). Gastrointestinal motility and adynamic ileus, en Reed SM, Bayly WN (eds): *Equine Internal Medicine*. London, W.B. Saunders Co, pp 207–215.
35. Fidalgo, L. E., Rejas, J., Ruiz de Gopegui, R., & Ramos, J. J. (2003). Agentes procinético más utilizados en íleo paralítico. En *Patología Médica Veterinaria* (pág. 240). Salamanca.
36. Fioramonti J, Million M, Bueno L. (1998). Investigations on a 5-HT<sub>4</sub> agonist (SDZ HTF 919) and its main metabolite in conscious dogs: effects on gastrointestinal motility and impaired gastric emptying. *Gastroenterol.* 114, A752.
37. Floch, M. (2006). Efectos de los fármacos en el colon. En M. Floch, *Netter. Gastroenterología* (págs. 442-444).
38. Freeman DE, Hammock P, Baker GJ, et al. (2000). Short- and long term survival and prevalence of postoperative ileus after small intestinal surgery in the horse. *Equine Vet J.* 32(Suppl); 42–51.
39. Gerring EL, King JN. (1989). Cisapride in the prophylaxis of equine post operative ileus. *Equine Vet J Suppl.* 7, 52-55.
40. Gerring EL, King JN, Edwards GB, Pearson H, Walmsley JP, Greet TRC. (1991). A multicentre trial of cisapride in the prophylaxis of equine post operative ileus. *Equine vet. Educ.* 3, 143-145.
41. Gershon MD, Tack J. (2007). The serotonin signaling system: from basic understanding to drug development for functional GI disorders. *Gastroenterology.* 132:397–414.
42. Giancola F, Rambaldi AM, Bianco F, Iusco S, Romagnoli N, Tagliavia C, Bombarbi C, Clavenzani P, De Giorgio R, Chiocchetti R. (2017). Localization of the

- 5-hydroxytryptamine 4 receptor in equine enteric neurons and extrinsic sensory fibers. *Neurogastroenterol Motil.* 29; e13045.
43. González, J. (2014). *Procinéticos* . Obtenido de <http://www.actagastro.org/numeros-anteriores/2014/Vol-44-S2/Vol44S2-PDF12.pdf>
44. Govern Illes Balears . (s.f.). *Problemas con la alimentación* . Obtenido de <http://www.caib.es/sites/equins/es/problemas-52817/>
45. Gray, J. (2018). General Feeding - Understanding the basics. *Red Mills Articles* . Obtenido de <https://redmills.co.uk/Horses/the-red-scoop/Articles/General-Feeding-%E2%80%93Understanding-the-Basics>
46. Grider JR, Foxx-Orenstein AE, Jin JG. (1998). 5-Hydroxytryptamine 4 receptor agonists initiate the peristaltic reflex in human, rat, and guinea pig intestine. *Gastroenterol.* 115, 370-380.
47. Hardy , J., & Rakestraw, P. (2012). *Postoperative Care, Complications and Reoperation*. Obtenido de <https://www.sciencedirect.com/topics/pharmacology-toxicology-and-pharmaceutical-science/mosapride>
48. Harris, A. (s.f.). *The Natural Horse and Unnatural Behaviour*. Obtenido de <https://www.succeed-equine.com/wp-content/uploads/2010/09/The-Natural-Horse-and-Unnatural-Behaviour.pdf>
49. Hinton JM, Lennard-Jones JE, Young AC. (1969). A new method for studying gut transit times using radioopaque markers. *Gut* 10, 842-847.
50. Hospital Equino de Navarra. (2018). *La Digestión de los Caballos* . Obtenido de <http://hospitalequino.com/articulos-veterinarios-y-de-interes/articulos-de-interes/1221-la-digestion-de-los-caballos>
51. Hoyer D, Hannon JP, Martin GR. (2002). Molecular, pharmacological and functional diversity of 5-HT receptors. *Pharmacol Biochem Behav.* 71:533–554.
52. Huge A, Zittel TT, Kreis ME, Becker HD, Jehle EC. (2000). Effects of tegaserod (HTF 919) on gastrointestinal motility and transit in awake rats. *Gastroenterol.* 118, A403.

53. Iffert A. (2000). *Messungen der Magen-Darm-Passagezeit bei obstipierten Kolikern und unter physiologischen Bedingungen*. Phd Thesis, Freie Universitaet Berlin.
54. International Veterinary Information Service. (2009). *Proceedings of the 11th International Congress of the World Equine Veterinary Association*. Obtenido de <http://www.ivis.org/proceedings/weva/2009/456.pdf?LA=1>
55. Jin JG, Foxx-Orenstein AE, Grider JR. (1999). Propulsion in guinea pig colon induced by 5-hydroxytryptamine (HT) via 5-HT<sub>4</sub> and 5-HT<sub>3</sub> receptors. *J. Pharmacol. expt. Ther.* 288, 93-97.
56. Kalff JC, Schraut WH, Simmons RL, Bauer AJ. (1998) Surgical manipulation of the gut elicits an intestinal muscularis inflammatory response resulting in postsurgical ileus. *Ann. Surg.* 228, 652-663.
57. Kenakin T. (1997). Agonist-specific receptor conformations. *Trends Pharmacol Sci.* 18; 416-417.
58. Kleinz, M., & Spence, I. (2008). The pharmacology of the autonomic nervous system. En M. Kleinz, & I. Spence, *Small Animal Clinical Pharmacology* (págs. 59-82).
59. Kim HS. (2009). 5-Hydroxytryptamine<sub>4</sub> receptor agonists and colonic motility. *J Smooth Muscle Res.* 45:25–29.
60. King JN, Gerring EL. (1988). Actions of the novel gastrointestinal prokinetic agent cisapride on equine bowel motility. *J. vet. Pharmacol. Ther.* 11, 34-321.
61. Koenig J, Cote N. (2006) Equine gastrointestinal motility-ileus and pharmacological modification. *Can. vet. J.* 47, 551-559.
62. Kohn, C., & William, W. (1988). Selected Aspects of the Clinical Pharmacology of Visceral Analgesics and Gut Motility Modifying Drug in the Horse. *Journal of Veterinay Internal Medicine*, págs. 85-91. Obtenido de <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1939-1676.1988.tb02799.x>
63. Labis Laboratorios. (s.f.). *Policarpina*. Obtenido de <http://www.labis.com/index.php/productos/especialidades/item/32-pilocarpina>

64. Laura. (2016). *El sistema digestivo del caballo*. Obtenido de <http://www.ecuestre.es/ecuestre/articulo/el-sistema-digestivo-del-caballo-parte-i>
65. Leal, E. (s.f.). *Anatomía y fisiología del sistema digestivo equino*. Obtenido de <https://es.scribd.com/doc/181593439/ANATOMIA-Y-FISIOLOGIA-DEL-SISTEMA-DIGESTIVO-DEL-EQUINO>
66. Lillich JD, Rakestraw PC, Rossel AJ, Finley MR, Ganta S, Freeman LC. (2003). 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.* 64; 267-272.
67. Lippold, B., Hildebrand, J., & Straub, R. (2004). Tegaserod (HTF 919) stimulates gut motility in normal horses. *Equine Veterinary Journal.* 36; 622-626.
68. Liu MT, Kuan YH, Wang J, Hen R, Gershon MD. (2009). 5-HT4 receptor-mediated neuroprotection and neurogenesis in the enteric nervous system of adult mice. *J Neurosci.* 29; 9683–9699.
69. Malone E, Ensink J, Turner T, Wilson J, Andrews F, Keegan K, Lumsden J. (2006). Intravenous Continuous Infusion of Lidocaine for Treatment of Equine Ileus. *Veterinary Surgery* 35; 60-66.
70. McAllister, Rallie. (2005). *Tegaserod Enhances Gut Motility in Horses*. Obtenido de <https://thehorse.com/152478/tegaserod-enhances-gut-motility-in-horses/>
71. Mearin, F., & Montoro, M. (s.f.). *Síndrome de Intestino Irritable*. Obtenido de [http://www.aegastro.es/sites/default/files/archivos/ayudas-practicas/36\\_Sindrome\\_de\\_intestino\\_irritable.pdf](http://www.aegastro.es/sites/default/files/archivos/ayudas-practicas/36_Sindrome_de_intestino_irritable.pdf)
72. Molén, M. (2009). The evolution of the horse. *Journal of Creation*, págs. 59-63.
73. Monreal, L. (s.f.). *Tratamiento médico del caballo con cólico*. Obtenido de [http://fundacionecuestre.org/wp-content/uploads/2014/05/tratamiento\\_medico\\_del\\_caballo\\_con\\_colico\\_Dr\\_L\\_Monreal\\_Oct2007.pdf](http://fundacionecuestre.org/wp-content/uploads/2014/05/tratamiento_medico_del_caballo_con_colico_Dr_L_Monreal_Oct2007.pdf)

74. Moore, J. (s.f.). *Overview of Colic in Horses*. Obtenido de <https://www.msdivetmanual.com/digestive-system/colic-in-horses/overview-of-colic-in-horses>
75. Morganroth J, Ruegg PC, Dunger-Baldauf C, Appel-Dingemanse S, Bliesath H, Lefkowitz M. (2002). Tegaserod, a 5-hydroxytryptamine type 4 receptor partial agonist, is devoid of electrocardiographic effects. *Am. J. Gastroenterol.* 97, 2321-2327.
76. Mudge, M. (2007). *Review of the Analgesic, Prokinetic and Anti-Inflammatory Uses of IV Lidocaine*. Obtenido de <https://pdfs.semanticscholar.org/e300/748676f15a59d9e1d26e9678c1fff4c0aef8.pdf>
77. Nieto, J.E., Snyder, J.R., Kollias-Baker, C. and Stanley, S. (2000). *In vitro* effects of 5-hydroxytryptamine and cisapride on the circular smooth muscle of the jejunum of horses. *Am. J. vet. Res.* 61,1561-1565.
78. Nemeth, P., Ort, C., Zafirov, D., & Wood, J. (1985). Interactions between serotonin and cisapride on myenteric neurons. *Eur J Pharmacol.*
79. Nguyen A, Camilleri M, Kost LJ, Metzger A, Sarr MG, Hanson RB, Fett SL, Zinsmeister AR. (1997). SDZ HTF 919 stimulates canine colonic motility and transit *in vivo*. *J. Pharmacol. expt. Ther.* 280, 1270-1276.
80. Nieto JE, Rakestraw PC, Snyder JR, Vattistas NJ. (2000). *In vitro* effects of erythromycin, lidocaine, and metoclopramide on smooth muscle from the pyloric antrum, proximal portion of the duodenum and middle portion of the jejunum of horses. *American Journal of Veterinary Research* 61; 413-419.
81. Nieto J, Maher O, Stanley S, Larson R, Snyder J. (2013). *In vivo* and *in vitro* evaluation of the effects of domperidone on the gastrointestinal tract of healthy horses. Obtenido de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23879848>
82. Noustile. (2016). *Cuál es la motilina?* Obtenido de <http://noustile.info/article/cual-es-la-motilina>

84. Okumara K, Sasaki N, Fukunaka M, Yamada H, Inokuma Hisashi. (2008). The Prokinetic effect of Mosapride Citrate on Horse Gastric Emptying Rates. Obtenido de [https://www.jstage.jst.go.jp/article/jvms/70/6/70\\_6\\_627/\\_pdf](https://www.jstage.jst.go.jp/article/jvms/70/6/70_6_627/_pdf)
85. Okamura K, Sasaki N, Yamada M, Yamada H, Inokuma H. (2009a). Effects of mosapride citrate, metoclopramide hydrochloride, lidocaine hydrochloride, and cisapride citrate on equine gastric emptying, small intestinal and caecal motility. *Research in Veterinary Science* 86; 302-308.
86. Okamura K, Sasaki N, Kikuchi T, Murata A, Lee I, Yamada H, Inokuma H. (2009b). Effects of mosapride on motility of small intestine and caecum in normal horses after jejunocecostomy. *J. vet. Sci.* 10, 157-160.
87. Orton RK, Hume ID, Leng RA. (1985). Effects of exercise and level of dietary protein on digestive function in horses. *Equine vet. J.* 17, 386-390.
88. Periodico de Salud . (s.f.). *Procinético- Qué es, defuición y tpos* . Obtenido de <https://periodicosalud.com/procinetico-que-es-definicion-tipos/>
89. Pfannkuche HJ, Buhl T, Gamse R, Hoyer D, Mattes H, Buchheit KH. (1995). The properties of a new prokinetically active drug, SDZ HTF 919. *Neurogastroenterol. Motil.* 7, 280.
90. Ponce, J., Castells, A., Gomollón, F., Esteve, M., De Argila, C., Molero, X., & Vázquez, E. (2011). Tratamiento de las Enfermedades Gastoenterológicas. En J. Ponce, A. Castells, F. Gomollón, M. Esteve, C. De Argila, X. Molero, & E. Vázquez, *Tratamiento de las Enfermedades Gastoenterológicas* (pág. 211). Barcelona: Elsevier. Obtenido de [http://www.aegastro.es/sites/default/files/archivos/noticias/3a\\_edicion\\_del\\_manual\\_de\\_tratamiento\\_de\\_la\\_aeg.pdf](http://www.aegastro.es/sites/default/files/archivos/noticias/3a_edicion_del_manual_de_tratamiento_de_la_aeg.pdf)
91. Prause AS, Guionaid CT, Stoffel MH, Portier CJ, Mevissen M. (2010). Expression and function of 5-hydroxytryptamine 4 receptors in smooth muscle preparations from the duodenum, ileum, and pelvic flexure of horses without gastrointestinal tract disease. *Am J Vet Res.* 71; 1432-1442.
92. Remes-Troche , J. (2016). *Procinéticos en reflujo gastroesofágico y dispepsia funcional*. Obtenido de

- [https://www.researchgate.net/publication/309421395\\_Procineticos\\_en\\_Trastornos\\_Funcionales\\_Digestivos](https://www.researchgate.net/publication/309421395_Procineticos_en_Trastornos_Funcionales_Digestivos)
93. Remes-Troche, J. (2016). Procinéticos en reflujo gastroesofágico y dispepsia funcional. En J. Remes-Troche, *Procineticos en trastornos funcionales digestivos* (págs. 29-38). Obtenido de [https://www.researchgate.net/publication/309421395\\_Procineticos\\_en\\_Trastornos\\_Funcionales\\_Digestivos](https://www.researchgate.net/publication/309421395_Procineticos_en_Trastornos_Funcionales_Digestivos)
94. Ringer, N., Lesser, G., Neuwirth, L., Mermitt, A., Vetro, T., & Harrison, J. (2017). Effect of bethanechol or erythromycin gastric emptying in horses. *American Journal of Veterinary Research*. Obtenido de [https://www.researchgate.net/publication/14257873\\_Effect\\_of\\_bethanechol\\_or\\_erythromycin\\_gastric\\_emptying\\_in\\_horses](https://www.researchgate.net/publication/14257873_Effect_of_bethanechol_or_erythromycin_gastric_emptying_in_horses)
95. Robinson, E., & Sprayberry, K. (2012). Procinéticos gastrointestinales. En E. Robinson, & K. Sprayberry, *Terapéutica Actual en Medicina Equina* (Vol. 1, pág. 436). Buenos Aires: Inter-Médica.
96. Robinson, E., & Sprayberry, K. (2012). Procinéticos Gastrointestinales. En E. Robinson, & K. Sprayberry, *Terapéutica Actual en Medicina Equina* (págs. 436-438). Buenos Aires: Intermédica.
97. Rodríguez G. (2014). Uso de procinéticos en equinos con síndrome abdominal agudo. Tesis de licenciatura. Universidad Nacional Autónoma de México. Ciudad de México, México.
98. Roussel AJ Jr, Cohen ND, Hooper RN, Rakestraw PC. (2001). Risk factors associated with development of postoperative ileus in horses. *J Am Vet Med Assoc*. 219; 72–78.
99. Ruckebusch Y, Roger T. (1988) Prokinetic effects of cipropride, naloxone and parasympathetic stimulation at the equine ileo-caeco-colonic junction. *J. vet. Pharmacol. Ther.* 11, 322-329.
100. Sáez, C. (2017). La domesticación del caballo en los últimos 2000 años lo ha empobrecido genéticamente. *La Vanguardia*. Obtenido de <https://www.lavanguardia.com/ciencia/planeta-tierra/20170428/422113861124/la->

domesticacion-del-caballo-en-los-ultimos-2000-anos-lo-ha-empobrecido-geneticamente.html

101. Saladrar. (s.f.). *Origen e Historia de Caballo* . Obtenido de <http://www.elsaladrar.es/extras/Origen%20e%20Historia%20del%20caballo.pdf>
102. Sasaki N, Yoshihara T. (2000) The effect of orally administered cisapride on intestinal motility in conscious horses. *J. vet. Med. Sci.* 62, 211-213.
103. Sasaki, N., Lee, I., Ayukwa, Y., & Yamada, H. (2004). *Effects or Orally Administrated Mosapride, a 5-HT4 Receptor Agonist on the Digestive Tract Horses*. Obtenido de [https://www.jstage.jst.go.jp/article/jes/15/3/15\\_3\\_81/\\_pdf](https://www.jstage.jst.go.jp/article/jes/15/3/15_3_81/_pdf)
104. Saunders. (2006). Pilocarpine Nitrate . En *Equine Formulary*. Saunders Elseiver .
105. Scpioni , H., Garcia , L., Petrone, N., Roccatagliata, C., Smetana , A., & Vaccaro, M. (s.f.). *Síndrome Abdomen Agudo en el Equino*. Obtenido de [http://www.fvet.uba.ar/fcvanterior/equinos/sindrome\\_abdomen\\_agudo\\_en\\_el\\_equino.pdf](http://www.fvet.uba.ar/fcvanterior/equinos/sindrome_abdomen_agudo_en_el_equino.pdf)
106. SERVEQ. (2016). *Síndrome de úlcera gástrica equina*. Obtenido de <http://veterinarioscaballosmalaga.com/sindrome-de-ulcera-gastrica-equina/>
107. Sistema Digestivo . (2018). *Sistema digestivo del caballo*. Obtenido de <https://sistemadigestivo.net/mamiferos/caballo/>
108. Steel CM, Bolton JR, Preechagoon Y, Charles BG. (1999). Unreliable rectal absorption of cisapride in horses. *Equine vet. J.* 31, 82-84.
109. Stocchi, F., & Torti, M. (2017). *Nonmotor Parkinson's: The Hdden Face*. Obtenido de <https://www.sciencedirect.com/topics/pharmacology-toxicology-and-pharmaceutical-science/mosapride>
110. Sumano, H., Lizárraga, I., Ocampo, L., & Obregón , K. (2000). *Reacciones adversas de los fármacos en los equinos*. Obtenido de <http://www.ejournal.unam.mx/rvm/vol31-04/RVM31409.pdf>
111. Takaki M, Goto K, Kawahara I, Nabekura J. (2015). Activation of 5-HT4 receptors facilitates neurogenesis of injured enteric neurons at an anastomosis in the lower gut. *J Smooth Muscle Res.* 51; 82–94.



112. The Humane Society of The United States. (2018). *The Rules of Feeding your horse*. Obtenido de [http://www.humanesociety.org/animals/horses/tips/rules\\_horse\\_feeding.html](http://www.humanesociety.org/animals/horses/tips/rules_horse_feeding.html)
113. Todd LK, Sauer WC, Christopherson RJ, Coleman RJ, Caine WR. (1995). The effect of level of feed intake on nutrient and energy digestibilities and rate of feed passage in horses. *J. anim. Physiol. Nutr.* 73, 140-148.
114. Tonini M, Pace F. (2006). Drugs acting on serotonin receptors for the treatment of functional GI disorders. *Dig Dis* 24; 59–69.
115. Torfs S, Delesalle C, Dewulf J, Devisscher L, Deprez P. (2009). Risk factors for equine postoperative ileus and effectiveness of prophylactic lidocaine. *J Vet Intern Med.* 23; 606-611.
116. Uden P, Rounsaville TR, Wiggans GR, van Soest PJ. (1982). The measurement of liquid and solid digesta retention in ruminants, equines and rabbits given timothy (*Phleum pratense*) hay. *Br. J. Nutr.* 48, 329-339.
117. Universidad Santo Tomás . (s.f.). *Sistema Digestivo del Equino* . Obtenido de <http://www.anato.cl/dddddAV2/Segundaav2/clases%20AV2%202op/h-claseAV2-10.pdf>
118. VADEMECUM . (s.f.). *Cisaprida* . Obtenido de <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/c061.htm>
119. VADEMECUM. (s.f.). *Cisaprida*. Obtenido de <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/c061.htm>
120. Valk N, Doherty TJ, Blackford JT, Abraha TW, Frazier DL. (1998). Effect of cisapride on gastric emptying in horses following endotoxin treatment. *Equine Vet Journal.* 30; 344-348.
121. Van den Berg, M. (2010). Anatomy of the digestive system. *Horses and People*, 20-23. Obtenido de [https://www.horsesandpeople.com.au/sites/default/files/articles/Mvandenbergs\\_digestive\\_pt1\\_Mar11\\_0.pdf](https://www.horsesandpeople.com.au/sites/default/files/articles/Mvandenbergs_digestive_pt1_Mar11_0.pdf)
122. Van Hoogmoed LM, Nieto JE, Snyder JR, Harmon FA. (2004). Survey of prokinetic use in horses with gastrointestinal injury. *Veterinary Surgery.* 33; 279-285.

123. Weiss R, Abel D, Scholtysik G, Straub R, Mevissen M. (2002). 5-Hydroxytryptamine mediated contractions in isolated preparations of equine ileum and pelvic flexure: pharmacological characterization of a new 5-HT4 agonist. *J. vet. Pharmacol. Ther.* 25, 49-58.
124. White, N., Moore, J., & Mair, T. (2008). Fisiología Normal de la Motilidad. En N. White, J. Moore, & T. Mair, *The Equine Acute Abdomen* (pág. 70). Teton Newmedia .
125. White , N., Moore, J., & Mair, T. (2009). Motilidad. En *Equien Actue Abdomen* (pág. 36).
126. Whorwell PJ, Krumholz S, Mueller Lissner S, Schmitt C, Dunger-Baldauf C, Ruegg PC. (2000). Tegaserod has a favorable safety and tolerability profile in patients with constipation predominant and alternating forms of Irritable Bowel Syndrome (IBS). *Gastroenterol.* 118, A1204.
127. Wong DM, Davis JL, White NA. (2011). Motility of the equine gastrointestinal tract: Physiology and pharmacotherapy. *Equine vet. Educ.* 23, 88-100.
128. Your Horse. (2016). The Equine Digestive System Explained. *Your Horse*. Obtenido de <https://www.yourhorse.co.uk/advice/feeding-and-nutrition/articles/2016/4/18/the-equine-digestive-system-explained>
129. Zittel TT, Hüge A, Kreis ME, Becker HD, Jehle EC. (1999). HTF 919, a new 5-HT4 receptor aganist, increases post operative gastric and small intestinal motility in rats. *Gastroenterol.* 116, A1108.
130. Zuluaga, A., Silveria, G., & Martínez, J. (2017). *Consideraciones para la toma de decisiones oportunas ante el cólico equino*. Obtenido de <http://www.scielo.org.co/pdf/rmv/n33/0122-9354-rmv-33-00125.pdf>