

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE VETERINARIA



## **TESIS DOCTORAL**

**Evaluación y cuantificación del efecto sedante y de las alteraciones del patrón locomotor medidas mediante acelerometría de los alfa 2-adrenérgicos a dosis bajas en caballos**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

**Atocha Calvo Santesmases**

DIRECTORES

**Paloma Fores Jackson  
Francisco Javier López San Román  
Gabriel Manso Díaz**

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE VETERINARIA**

**Departamento de Medicina y Cirugía Animal**



**Evaluación y cuantificación del efecto sedante y de las alteraciones del patrón locomotor medidas mediante acelerometría de los alfa 2-adrenérgicos a dosis bajas en caballos**

**Atocha Calvo Santesmases**

**Dirigida por:**

**Paloma Fores Jackson**

**Francisco Javier López San Román**

**Gabriel Manso Díaz**

**Madrid, 2021**





**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE VETERINARIA**  
**DEPARTAMENTO DE MEDICINA Y CIRUGÍA ANIMAL**

**EVALUACIÓN Y CUANTIFICACIÓN DEL EFECTO SEDANTE Y DE LAS  
ALTERACIONES DEL PATRÓN LOCOMOTOR MEDIDAS MEDIANTE  
ACELEROMETRÍA DE LOS ALFA2-ADRENÉRGICOS A DOSIS BAJAS EN  
CABALLOS**

**MEMORIA PRESENTADA POR:  
ATOCHA CALVO SANTESMASES**

**PARA LA OBTENCIÓN DEL GRADO DE DOCTORA EN VETERINARIA**

**MADRID, 2021**





## Agradecimientos

---



Detrás de una tesis doctoral hay mucha gente que ayuda a hacerla posible. Por ello quiero expresar mi agradecimiento a todas aquellas personas que han contribuido al proyecto que ha culminado en la presente tesis.

Muchas gracias, en primer lugar, a mis directores, Paloma Fores Jackson, Javier López Sanromán y Gabriel Manso Díaz por su paciencia, por haber apostado por el proyecto que ha sido esta tesis, por haber atendido todas mis dudas y cuestiones a lo largo de estos años, por sus comentarios y correcciones a las sucesivas versiones del manuscrito.

Al Hospital Clínico Veterinario Complutense (HCVC) le agradezco que aceptara este proyecto y prolongar con él mi formación. Son entidades y lugares como este, que reúnen a profesionales, materiales y animales, los que hacen posible la realización de proyectos de investigación como el mío.

Al personal del HCVC, en especial a los residentes del hospital de caballos, que muy amablemente me han ayudado tanto en la parte organizativa como en la gestión del material y en la realización de los experimentos. También a los mozos y trabajadores de las cuadras del HCVC, en especial a José Pinela, que organizó todo para cuadrar horarios y que pudiera realizar el estudio con los caballos.

A Ricardo García Mata, la realización del análisis estadístico, su asesoría y buena disposición para explicar y hacerme comprender la estadística.

Al personal de la biblioteca, que tan amable y rápidamente me ha proporcionado los artículos y libros necesarios para la investigación bibliográfica de esta tesis, siempre con buenas palabras y sonrisas.

Con William Manley y Gonzalo Marañón, los primeros veterinarios equinos con los que me formé, empezó mi amor hacia esta parte de la clínica, la de los caballos. Dos profesionales magníficos que siempre me han apoyado e inspirado, con quienes tan buenos ratos he pasado aprendiendo y riendo. Desde el principio me ayudaron a perseguir mis sueños y, al acabar la carrera, me animaron a hacer esta tesis doctoral.

De toda la gente junto a la que he trabajado y me he formado en estos años, quiero mencionar a Coby Bolger, la primera persona que me dio una oportunidad laboral en el mundo de los caballos, a Isabel Martínez y José Luis García de Castro, con quienes aprendí y disfruté de la vida de la yeguada.

A quienes me han permitido aprender en mis estancias en el extranjero, en la Facultad de Veterinaria de la Universidad de Lyon, en la Universidad de California Davis y en el Centre d'imagerie et de recherche sur les affections locomotrices équinés (CIRALE) de l'École nationale vétérinaire d'Alfort en Normandía (pondría el nombre completo aquí) con Jean Marie Denoix.

A mi familia, a mi madre, María Jesús Santesmases, y a mi padre, Antonio Calvo, que me apoyan - y esta tesis no fue menos-, me han guiado y aportado durante todo el camino, mostrándome la luz cuando yo no era capaz de verla. A mis hermanos, Manuel y Carmen, que siempre están ahí y ayudan con sus conocimientos a hacer mi tesis mejor y más bonita. A mis abuelos Josefa Roy, Manuel Calvo Hernando, Miguel Santesmases Mur y Rosario Navarro de Palencia, que siempre me han admirado y ayudado, en todo lo que han podido y más.

A mis amigos, que han aguantado los buenos ratos y los no tan buenos de esta tesis. En especial a Marta Boix y a Lucía de Andrés, a María, Irene, Komal, Itziar, Álvaro, Ignacito, Ana, Laura, Elena, Sara, Leti y a todos los de unos grupos y otros que me han escuchado hablar de este proyecto una y otra vez.

A Manuel Riera, mi compañero de vida y mi soporte, que celebra mis victorias y me anima a levantarme en las caídas. Poniendo todo de su parte, ha leído sucesivas versiones de mis textos y ha apoyado mis ideas para esta tesis doctoral.

Por último, a los caballos; de ellos va todo esto y alrededor de ellos gira mi vida profesional, buscando aprender más para poder ayudarlos mejor; animales preciosos y apasionantes con los que tengo la suerte de disfrutar cada día.





# Índice

---

Índice de tablas .....	v
Índice de figuras .....	vii
Índice de abreviaturas.....	ix
Resumen .....	xi
Summary.....	xiii
1.Introducción .....	1
1.1 Los agonistas $\alpha_2$ -adrenérgicos en medicina equina.....	3
1.1.1 El sistema nervioso autónomo.....	3
1.2. Los receptores adrenérgicos .....	9
1.2.1 Clasificación de receptores adrenérgicos .....	9
1.2.2 Mecanismos moleculares de la respuesta de la activación de los receptores $\alpha$ -adrenérgicos.....	11
1.2.3 Localización anatómica .....	12
1.3 Agonistas de los receptores $\alpha_2$ -adrenérgicos .....	13
1.3.1 Farmacocinética y farmacodinamia .....	14
1.4. Los fármacos $\alpha_2$ -adrenérgicos incluidos en este estudio.....	23
1.4.1 Xilacina .....	23
1.4.2 Detomidina .....	29
1.4.3 Romifidina.....	33
1.4.4 Medetomidina.....	39
1.4.5 Dexmedetomidina.....	43
1.5 Uso de los agonistas $\alpha_2$ -adrenérgicos en cojeras .....	49
1.5.1 Xilacina .....	49
1.5.2 Detomidina .....	50
1.5.3 Romifidina.....	50
1.6 La locomoción equina .....	51
1.6.1 Adaptaciones biomecánicas de la anatomía equina.....	52
1.6.2 Terminología y definiciones del movimiento equino .....	53
1.6.3 Los patrones de movimiento equino.....	57
1.6.4 Relación entre los parámetros locomotores del movimiento .....	60
1.6.5 La locomoción equina en tapiz rodante o en suelo.....	61
1.7 Análisis de la locomoción equina .....	62

1.7.1	Análisis cuantitativo de la locomoción.....	62
1.7.2	Acelerometría.....	65
1.8	Cambios en los patrones de movimiento .....	67
1.8.1	Incoordinación .....	67
1.8.2	Cojeras .....	68
1.9	Estabilización de la cojera .....	70
2.	Hipótesis y objetivos .....	73
2.1	Hipótesis.....	75
2.2	Objetivos .....	75
3.	Materiales y métodos .....	77
3.1	Los caballos, sujetos de estudio.....	79
3.2	Material y equipamiento .....	79
3.2.1	Equipos.....	79
3.2.2	Material fungible.....	80
3.2.3	Fármacos .....	81
3.3	Procedimiento y metodología.....	82
3.3.1	Evaluación clínica.....	83
3.3.2	Examen acelerométrico.....	84
3.3.3	Evaluación estadística.....	89
4	Resultados .....	91
4.1	Distancia del belfo al suelo .....	94
4.2	Velocidad.....	96
4.3	Frecuencia de tranco.....	98
4.4	Longitud de tranco.....	100
4.5	Regularidad.....	101
4.6	Potencia dorsoventral .....	102
4.7	Potencia de propulsión .....	103
4.8	Potencia mediolateral.....	104
4.9	Potencia total.....	105
4.10.	Fuerza.....	106
4.11.	Porcentaje de potencia dorsoventral .....	107
4.12.	Porcentaje de potencia mediolateral.....	109
4.13.	Porcentaje de potencia de propulsión.....	110
5.	Discusión.....	113
5.1	Analgesia.....	115

5.2 Sedación.....	116
5.3 Parámetros cinemáticos.....	118
5.4 Incoordinación.....	122
5.5 Parámetros energéticos.....	125
5.6 Medetomidina y dexmedetomidina.....	126
5.7 Examen locomotor y estabilización de la cojera.....	127
5.8 Equipotencias.....	129
5.9 Limitaciones .....	129
6. Conclusiones .....	133
7. Bibliografía.....	137



## Índice de tablas

---

Tabla 1.1: Respuesta de los órganos efectores a los impulsos nerviosos y catecolaminas circulantes.....	8
Tabla 1.2: la selectividad de agonistas y antagonistas a los receptores $\alpha 2$ -adrenérgicos.....	9
Tabla 1.3: Principales vías de administración de fármacos .....	15
Tabla 1.4: Resumen de los efectos de xilacina, romifidina, detomidina, medetomidina y dexmedetomidina.....	48
Tabla 1.5: Tabla obtenida de la traducción de Biomechanics of Locomotion.....	63
Tabla 3.1: Acciones llevadas a cabo en el presente estudio. ....	83
Tabla 4.1: Variación del parámetro distancia belfo al suelo desde el minuto -10 (valor basal) hasta el minuto 60 para los seis grupos (SAL, XIL, DET, ROM, MED y DEX), valores expresados como porcentaje del valor basal.....	95
Tabla 4.2: Variación del parámetro velocidad desde el minuto -10 (valor basal) hasta el minuto 60 para los seis grupos (SAL, XIL, DET, ROM, MED y DEX), valores expresados como porcentaje del valor basal.....	96
Tabla 4.3: Variación del parámetro frecuencia de tranco desde el minuto -10 (valor basal) hasta el minuto 60 para los seis grupos (SAL, XIL, DET, ROM, MED y DEX), valores expresados como porcentaje del valor basal.....	98
Tabla 4.4: Variación del parámetro longitud de tranco desde el minuto -10 (valor basal) hasta el minuto 60 para los seis grupos (SAL, XIL, DET, ROM, MED y DEX), valores expresados como porcentaje del valor basal.....	100
Tabla 4.5: Variación del parámetro regularidad desde el minuto -10 (valor basal) hasta el minuto 60 para los seis grupos (SAL, XIL, DET, ROM, MED y DEX), valores expresados como porcentaje del valor basal.....	101
Tabla 4.6: Variación del parámetro potencia dorsoventral desde el minuto -10 (valor basal) hasta el minuto 60 para los seis grupos (SAL, XIL, DET, ROM, MED y DEX), valores expresados como porcentaje del valor basal.....	102
Tabla 4.7: Variación del parámetro potencia de propulsión desde el minuto -10 (valor basal) hasta el minuto 60 para los seis grupos (SAL, XIL, DET, ROM, MED y DEX), valores expresados como porcentaje del valor basal.....	103
Tabla 4.8: Variación del parámetro fuerza mediolateral desde el minuto -10 (valor basal) hasta el minuto 60 para los seis grupos (SAL, XIL, DET, ROM, MED y DEX), valores expresados como porcentaje del valor basal.....	104

Tabla 4.9: Variación del parámetro potencia total desde el minuto -10 (valor basal) hasta el minuto 60 para los seis grupos (SAL, XIL, DET, ROM, MED y DEX), valores expresados como porcentaje del valor basal.....	105
Tabla 4.10: Variación del parámetro fuerza desde el minuto -10 (valor basal) hasta el minuto 60 para los seis grupos (SAL, XIL, DET, ROM, MED y DEX), valores expresados como porcentaje del valor basal.....	106
Tabla 4.11: Variación del parámetro de porcentaje de potencia dorsoventral desde el minuto -10 (valor basal) hasta el minuto 60 para los seis grupos (SAL, XIL, DET, ROM, MED y DEX), valores expresados como porcentaje del valor basal.....	107
Tabla 4.12: Variación del porcentaje de potencia mediolateral desde el minuto -10 (valor basal) hasta el minuto 60 para los seis grupos (SAL, XIL, DET, ROM, MED y DEX), valores expresados como porcentaje del valor basal. ....	109
Tabla 4.13: Variación del parámetro porcentaje potencia de propulsión desde el minuto -10 (valor basal) hasta el minuto 60 para los seis grupos (SAL, XIL, DET, ROM, MED y DEX), valores expresados como porcentaje del valor basal. ....	110

## Índice de figuras

---

Figura 1.1: Clasificación del sistema nervioso.....	3
Figura 1.2: Señalización neuronal del SNP.....	4
Figura 1.3:Lugar de origen de las neuronas preganglionares en el sistema nervioso central del sistema simpático y parasimpático. ....	5
Figura 1.4:Clasificación de las neuronas autónomas y somáticas según el neurotransmisor o mediador que liberan. ....	5
Figura 1.5: La división original (arriba) y la actual (abajo) de los receptores adrenérgicos..	10
Figura 1.6: Mecanismo de activación (verde) e inhibición (rojo) de los receptores $\alpha$ -adrenérgicos. ....	12
Figura 1.7. A: Acciones en las que participa el locus coeruleus. B: Principales conexiones del locus coeruleus. ....	13
Figura 1.8: Molécula de hidrocloreuro de xilacina.. ....	24
Figura 1.9: Estructura molecular del hidrocloreuro de detomidina.....	29
Figura 1.10: Molécula de hidrocloreuro de romifidina.....	34
Figura 1.11: Molécula de hidrocloreuro de medetomidina.....	40
Figura 1.12: Molécula de hidrocloreuro de dexmedetomidina.....	44
Figura 1.13: El caballo en movimiento. ....	52
Figura 1.14: Ilustración de los ejes X, Y y Z. Ejes usados para identificar los planos de movimiento de las extremidades del caballo.....	56
Figura 1.15: Imágenes de vídeo y de 3 curvas de aceleración axial simultáneas. ....	57
Figura 1.16: Fases del paso, aire que alterna el apoyo de 2 y 3 extremidades.. ....	58
Figura 1.17: Secuencia de movimiento del trote, sincronización y coordinación diagonal..	59
Figura 1.18: Secuencia de movimientos de las extremidades al galope.....	60
Figura 1.19: Modelo mecánico del caballo. ....	63
Figura 1.20: Aparatos utilizados por Marey para realizar los estudios locomotores de los caballos.. ....	65
Figura 1.21: Planos espaciales .....	66
Figuran 3.1: El acelerómetro triaxial Equimetrix®. A: aparato de registro. B: sensor triaxial. Centaure Metrix.....	84
Figura 3.2: Colocación acelerómetro Equimetrix.....	85
Figura 3.3: Software de Equimetrix-Centaure 3D®. ....	86
Figura 4.1: Representación gráfica de la distancia del belfo al suelo. ....	95

Figura 4.2: Representación gráfica de la velocidad.....	97
Figura 4.3: Representación gráfica de la frecuencia de tranco.....	99
Figura 4.4: Representación gráfica de la longitud de tranco. ....	100
Figura 4.5: Representación gráfica de la regularidad.....	101
Figura 4.6: Representación gráfica de la potencia dorsoventral.....	102
Figura 4.7: Representación gráfica de la potencia de propulsión.....	103
Figura 4.8: Representación gráfica de la potencia mediolateral.....	104
Figura 4.9: Representación gráfica de la potencia total. ....	105
Figura 4.10: Representación gráfica de fuerza .....	106
Figura 4.11: Representación gráfica del porcentaje de potencia dorsoventral. ....	108
Figura 4.12. Representación gráfica del porcentaje de la potencia mediolateral.....	109
Figura 4.13: Representación gráfica del porcentaje de potencia de propulsión.....	110
Figura 5.1: Resumen de las alteraciones producidas por los fármacos agonistas $\alpha$ 2- adrenérgicos a dosis bajas.. .....	130

## Índice de abreviaturas

---

AAEP: *American Association of Equine Practitioners* (asociación americana de veterinarios equinos)

AC: adenilatociclasa

AMPc: adenosín monofosfato cíclico

ATP: adenosin trifosfato

DET: Grupo Detomidina

DEX: Grupo dexmedetomidina

FDA: *Food and Drug Administration* (Administración de medicamentos y alimentos del Gobierno de Estados Unidos)

GTP: nucleótido guanosin trifosfato

HCVC: Hospital Clínico Veterinario Complutense

IM: Intramuscular

IMU: unidades inerciales

IV: Intravenosa

MED: Grupo medetomidina

PO: Oral

PKA: enzima proteína quinasa A

ROM: Grupo romifidina

SAL: Grupo salino

SC: Subcutánea

SNA: sistema nervioso autónomo

SNC: sistema nervioso central

SNP: sistema nervioso periférico

SNS: sistema nervioso somático

XIL: Grupo xilacina



## Resumen

---

Los agonistas de los receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos son fármacos ampliamente utilizados en clínica veterinaria y equina. Se caracterizan por su efecto sedante y también producen analgesia y relajación muscular. Además, producen otra serie de efectos como la incoordinación y depresión cardiovascular y respiratoria. Todos estos efectos, tanto los deseados como los indeseados, son dosis-dependientes.

El objetivo del presente estudio fue evaluar, los efectos sedantes, así como los efectos sobre el patrón locomotor. Se cuantificó mediante mediciones la sedación y, mediante acelerometría, los cambios en el movimiento. Los fármacos de este grupo, más utilizados en clínica veterinaria (xilacina, detomidina, romifidina, medetomidina y dexmedetomidina) fueron evaluados a dosis bajas en este estudio. Se utilizaron 6 caballos adultos de entre 5 y 19 años (4 castrados, 1 hembra y 1 semental). A todos los caballos se les administraron por vía intravenosa (IV) 6 sustancias diferentes: solución control (NaCl al 0,9%), xilacina (0,125mg/kg), detomidina (0,003mg/kg), romifidina (0,01mg/kg), medetomidina (0,00125mg/kg) y dexmedetomidina (0,001 mg/kg), con un periodo de al menos 1 semana de intervalo entre tratamientos. Para el análisis del patrón locomotor se utilizó un acelerómetro triaxial (Equimetrix<sup>®</sup>), con el que se obtienen datos objetivos del patrón locomotor. Las mediciones se realizaron 10 minutos antes de la inyección IV de la sustancia a evaluar (obteniéndose así el valor basal) y a los 10, 20, 30, 40, 50 y 60 minutos posteriores.

Se evaluaron los siguientes parámetros: distancia del belfo al suelo (DBS), velocidad (V), frecuencia del tranco (FT), longitud del tranco (LT), regularidad (REG), potencia dorsoventral (PDV), potencia mediolateral (PML), potencia de propulsión (PP), potencia total (PT), fuerza de aceleración (F) y la redistribución de las potencias (porcentaje de la potencia dorsoventral, porcentaje de la potencia mediolateral y porcentaje de la potencia de propulsión). Se observó una disminución estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) con respecto al grupo control en los parámetros DBS, V, FT y en el porcentaje de potencia dorsoventral.

Todos los agonistas de los receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos disminuyeron la DBS en mayor o menor medida y durante distinto tiempo, siendo el de mayor efecto y duración el grupo de detomidina y el de menor efecto y duración el grupo de medetomidina. En el caso de la V

se produjo una disminución estadísticamente significativa en los grupos de detomidina y romifidina, pero no del resto de grupos. La FT se vio disminuida en el grupo de romifidina, en menor medida en el grupo de dexmedetomidina y ligeramente en el grupo de detomidina. Por último, el porcentaje de la potencia dorsoventral se vio alterado, principalmente, en el grupo de romifidina y, en un solo momento y de forma muy leve, en los grupos de xilacina y dexmedetomidina. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la REG y, por tanto, se puede afirmar que no se detectó incoordinación con ninguna de las sustancias utilizadas.

A pesar de ser imprescindible la realización de más investigaciones utilizando agonistas de los receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos a dosis bajas, se ha visto en este estudio que producen sedación y alteraciones locomotoras mínimas, lo cual hace que potencialmente puedan ser herramientas útiles y eficaces para los exámenes locomotores o de cojeras.

En este estudio la acelerometría ha demostrado ser un método práctico, eficaz y fácil de usar para la evaluación de patrones locomotores de caballos sedados al paso, mostrando la sensibilidad precisa para la comparación de los datos obtenidos tras la aplicación de los distintos agonistas de los receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos.

## Summary

---

The  $\alpha_2$ -adrenergic receptor agonists are drugs widely used in veterinary and equine clinics. They are characterized by their sedative effect and also produce analgesia and muscle relaxation. In addition, they produce a number of other effects such as incoordination and cardiovascular and respiratory depression. All these effects, both desired and undesired, are dose-dependent.

The aim of the present study was to evaluate the sedative effects as well as the effects on the locomotor pattern. Sedation was quantified by measurements and, by accelerometry, the changes in movement. The drugs of this group, most commonly used in veterinary clinic (xylazine, detomidine, romifidine, medetomidine and dexmedetomidine) were evaluated at low doses in this study. Six adult horses aged 5 to 19 years (4 geldings, 1 female and 1 stallion) were used. All horses were administered intravenously (IV) 6 different substances: control solution (0.9% NaCl), xylazine (0.125mg/kg), detomidine (0.003mg/kg), romifidine (0.01mg/kg), medetomidine (0.00125mg/kg) and dexmedetomidine (0.001 mg/kg), with a period of at least 1 week interval between treatments. A triaxial accelerometer (Equimetrix®) was used for the analysis of the locomotor pattern, with which objective data of the locomotor pattern are obtained. The measurements were taken 10 minutes before the IV injection of the substance to be evaluated (thus obtaining the basal value) and at 10, 20, 30, 40, 50 and 60 minutes later.

The following parameters were evaluated: the ground-to-lip distance (GLD), Speed (S), stride frequency (SF), stride length (SL), regularity (REG), dorsoventral power (DVP), mediolateral power (MLP), propulsive power (PP), total power (TP), acceleration force (F) and the redistribution of powers (percentage of dorsoventral power, percentage of mediolateral power and percentage of propulsive power). A statistically significant decrease ( $p < 0.05$ ) with respect to the control group was observed in the parameters GLD, S, SF and in the percentage of dorsoventral power.

All  $\alpha_2$ -adrenergic receptor agonists decreased GLD to a greater or lesser extent and for different lengths of time, with the detomidine group having the greatest effect and duration and the medetomidine group having the least effect and duration. In the case of S, there was a statistically significant decrease in the detomidine and romifidine groups, but not in the other groups. SF was decreased in the romifidine group, to a lesser extent in the

dexmedetomidine group and slightly in the detomidine group. Finally, the percentage of dorsoventral power was altered mainly in the romifidine group and, at one point only and very slightly, in the xylazine and dexmedetomidine groups. No statistically significant differences were observed in the REG parameter and, therefore, it can be affirmed that no incoordination was detected with any of the substances used.

Although further research using  $\alpha_2$ -adrenergic receptor agonists at low doses is imperative, it has been seen in this study that they produce minimal sedation and locomotor alterations, making them potentially useful and effective tools for locomotor or lameness examinations.

In this study accelerometry has been shown in this study to be a practical, effective and easy to use method for the evaluation of locomotor patterns of sedated horses at gait, showing accurate sensitivity for the comparison of data obtained after the application of different  $\alpha_2$ -adrenergic receptor agonists.

# 1. Introducción

---



## 1.1 Los agonistas $\alpha_2$ -adrenérgicos en medicina equina

Los agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos son sedantes de amplio uso en medicina veterinaria. Además de sus efectos sedantes, son analgésicos y relajantes musculares. Su uso es muy habitual en clínica equina desde hace algo más de medio siglo<sup>1</sup> ya que son fármacos con una alta predictibilidad a la hora de sedar y relajar caballos<sup>2</sup>.

Dentro de esta familia se encuentran varios fármacos: los 3 más utilizados en caballos la xilacina, la detomidina y la romifidina, que son los 3 que hoy en día cuentan con licencia para su comercialización y venta destinados a clínica equina. Además, existen otros como la medetomidina y dexmedetomidina, que son 2 fármacos más nuevos y con una mayor especificidad, y que actualmente se comercializan en veterinaria exclusivamente para su uso en perros y gatos, pero no en caballos.

Se denominan agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos ya que son fármacos que se unen a los receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos y que tienen un efecto agonista, similar al producido por las sustancias fisiológicas. Estos receptores se encuentran en el sistema nervioso autónomo (SNA) y llevan a cabo funciones variadas.

### 1.1.1 El sistema nervioso autónomo

El SNA es una parte del sistema nervioso sobre la cual no hay un control consciente y, por ello, se denomina de esa manera. Suele definirse también como *sistema motor periférico*<sup>3</sup> y es uno de los sistemas de coordinación más importantes del cuerpo<sup>4</sup>. El sistema nervioso se divide en 2 partes: el sistema nervioso central (SNC) y el sistema nervioso periférico (SNP)<sup>4</sup> (figura 1.1). El SNP, por otra parte, se divide en sistema nervioso somático (SNS) y SNA. El SNA se divide, a su vez, en sistema nervioso simpático y sistema nervioso parasimpático<sup>5</sup>.

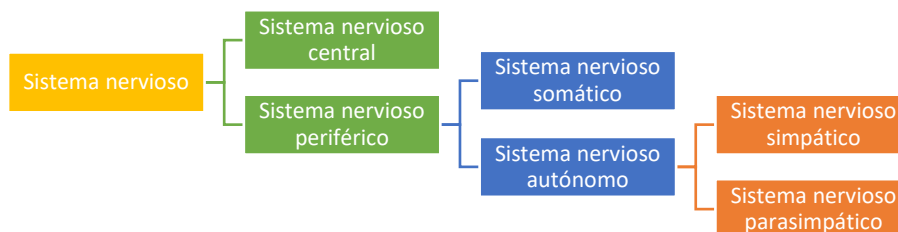


Figura 1.1: Clasificación del sistema nervioso. Producción propia.

El SNP está formado por neuronas que transmiten señales eléctricas desde (señales eferentes) o hacia (señales aferentes) el SNC. Estas señales neuronales, de tipo eléctrico, se denominan potenciales de acción<sup>4</sup>. La señalización neuronal puede producirse del SNC al lugar en el que se produce la acción final mediante una sola neurona, como ocurre en el SNS, o puede darse a través de dos neuronas<sup>5</sup>: una primera denominada preganglionar que va del SNC a un ganglio (cuerpo celular que se encuentra en una estructura periférica) en el que se produce la sinapsis (lugar de unión entre 2 neuronas que permite la continuación de la señalización neuronal de una neurona a otra) con una segunda neurona denominada postganglionar que va del ganglio al lugar en el que se produce la acción final<sup>3</sup> (figura 1.2).



Figura 1.2: Señalización neuronal del SNP. En naranja el SNS y en verde el SNA. Producción propia.

En función de los ganglios que participen en la señalización del SNA, las neuronas postganglionares llegan a distintos órganos llevando a cabo acciones variadas (figura 1.3). La localización anatómica de las neuronas preganglionares no implica que las fibras lleguen solo a las vísceras colindantes, ya que los nervios pueden recorrer grandes distancias. Dependiendo de si se trata de neuronas del sistema simpático o parasimpático existirán diferencias, tanto anatómicas como en las acciones que producen, lo cual será explicado a continuación. La mayoría de las vísceras reciben inervación tanto simpática como parasimpática.

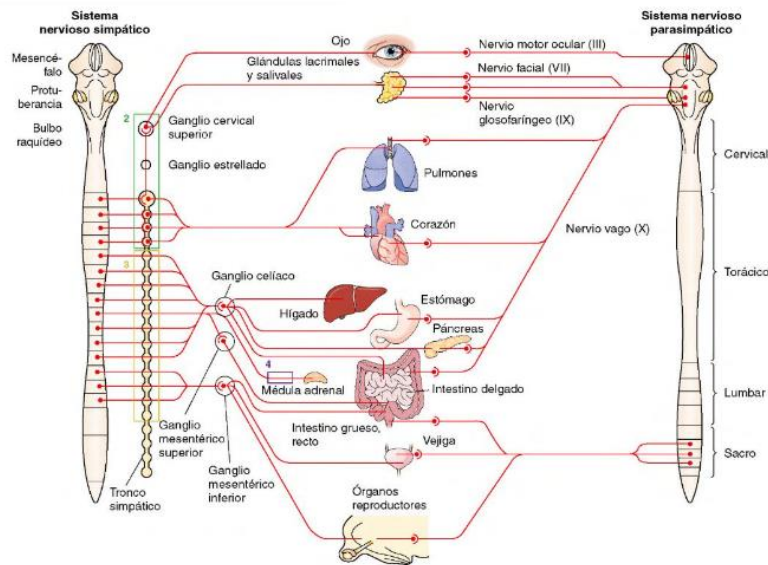


Figura 1.3: Lugar de origen de las neuronas preganglionares en el sistema nervioso central del sistema simpático y parasimpático. Cunningham<sup>3</sup>.

Ambas neuronas, simpáticas y parasimpáticas, segregan neurotransmisores que tienen como función la señalización de una neurona a otra. Las neuronas del SNA pueden segregar distintas sustancias en función de lo cual se denominarán de una determinada manera. Pueden segregar acetil colina, denominándose neuronas colinérgicas, o pueden segregar noradrenalina, denominándose neuronas adrenérgicas (figura 1.4). Cada neurotransmisor activa un tipo de receptor, la acetilcolina activa receptores muscarínicos, nicotínicos y  $\alpha_2$ -adrenérgicos, mientras que la noradrenalina solamente activa receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos.

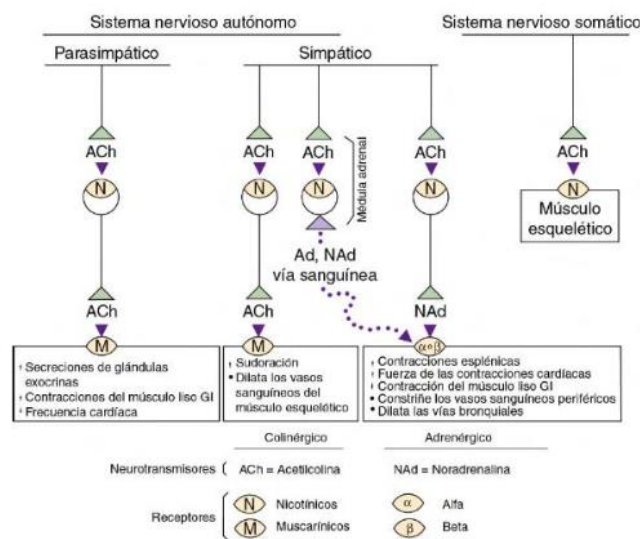


Figura 1.4: Clasificación de las neuronas autónomas y somáticas según el neurotransmisor o mediador que liberan. Cunningham<sup>3</sup>.

### 1.1.1.1 Sistema nervioso simpático

El sistema nervioso simpático tiene normalmente axones preganglionares cortos y postganglionares largos, al contrario que el sistema parasimpático. Los axones del sistema nervioso simpático salen de la zona torácica y lumbar y por ello, este sistema se suele denominar sistema toracolumbar.

Los ganglios simpáticos pueden ser prevertebrales, paravertebrales y hay un tercer grupo que se suele denominar como “otros ganglios simpáticos”<sup>5</sup>. Los ganglios prevertebrales se sitúan en la línea media, ventrales a la columna vertebral, los paravertebrales se sitúan laterales a la columna vertebral y el tercer grupo, que se trata de una miscelánea de ganglios, se encuentran o bien en zonas cercanas a la aorta o cerca de órganos. Normalmente, la sinapsis entre ambas neuronas se produce relativamente cerca de las estructuras diana.

Las neuronas del sistema nervioso simpático segregan 2 tipos de neurotransmisores: noradrenalina y acetil colina<sup>3</sup> (figura 1.4). En líneas generales se habla de que el sistema simpático prepara al sistema nervioso para la pelea o la huida<sup>5</sup>, es decir, lleva a cabo acciones de activación.

### 1.1.1.2 Sistema nervioso parasimpático

El sistema nervioso parasimpático, por otro lado, sale del sistema nervioso central a través de los nervios craneales III, VII, IX y X y de varios nervios espinales sacros, por lo que se denomina muchas veces sistema craneosacro (figura 1.3).

Este sistema se divide en una parte craneal y una parte sacral<sup>5</sup>. Los nervios craneales, el oculomotor (III), el facial (VII) y el glossofaríngeo (IX), van a los ganglios del mismo nombre, donde se lleva a cabo la sinapsis con la neurona postganglionar. Por otra parte, el nervio vago (X) y las neuronas preganglionares sacras llegan hasta los ganglios terminales que se encuentran localizados en las paredes de las estructuras diana.

Las neuronas del sistema nervioso parasimpático solo segregan como neurotransmisor acetil colina<sup>3</sup> (figura 1.4). En general, al contrario que el sistema simpático, se habla de que el sistema parasimpático relaja y recupera el cuerpo<sup>5</sup>.

### 1.1.1.3 Funciones del SNA

El SNA es responsable de la regulación de las funciones viscerales<sup>5</sup>. Tanto el sistema simpático como el parasimpático son importantes en la homeostasis y, por tanto, en el equilibrio del cuerpo, pero actúan en distintos momentos y de distinta manera, en la mayoría de casos de forma antagonista<sup>5</sup>. Además, el SNA participa en lo que se conoce como reflejos autónomos, que regulan muchas funciones viscerales. En la siguiente tabla (tabla 1.1) se puede ver las distintas acciones que tienen lugar en los órganos por acción del sistema simpático y parasimpático.

Órgano	Zona/función	Impulso colinérgico	Impulso noradrenérgico	
		Respuesta	Receptor	Respuesta
Ojo	Músculo radial del iris		$\alpha_1$	Contracción (midriasis)
	Esfínter del iris	Contracción (miosis)	-	
	Músculo ciliar	Contracción para visión cercana	$\beta_2$	Relajación para visión lejana
Corazón	Nódulo del seno auricular	Disminución de la frecuencia cardíaca	$\beta_1$	Aumento de la frecuencia cardíaca
	Aurículas	Disminución de la contractilidad	$\beta_1$	Aumento de la contractilidad y de la velocidad de conducción
	Nódulo auriculoventricular y sistema de conducción	Disminución de la velocidad de conducción; bloqueo auriculoventricular	$\beta_1$	Aumento de la velocidad de conducción
	ventrículos	-	$\beta_1$	Aumento de la contractilidad de la velocidad de conducción
Arteriolas	Coronarias, músculo esquelético, pulmonar, visceral abdominal y renal	Dilatación	$\alpha$	Constricción
			$\beta_2$	Dilatación
	Piel y mucosas, cerebral y glándula salivar	-	$\alpha$	Constricción
	Venas sistémicas	-	$\alpha$	Constricción
			$\beta_2$	Dilatación
Pulmón	Músculo bronquial	Contracción	$\beta_2$	Relajación
	Glándulas bronquiales	Estimulación	$\alpha_1$	Disminución de la secreción
			$\beta_2$	Aumento de la secreción
Estómago (monogástrico)	Motilidad y tono	Aumento	$\alpha, \beta$	Disminución (generalmente)
	Esfínteres	Relajación (generalmente)	$\alpha_1$	Contracción (generalmente)
	Secreción	Estimulación	$\alpha_2$	Inhibición
Intestino	Motilidad y tono	Aumento	$\alpha, \beta$	Disminución (generalmente)
	Esfínteres	Relajación (generalmente)	$\alpha_1$	Contracción (generalmente)
	Secreción	Estimulación	$\alpha_2$	Inhibición
Vesícula y conductos biliares		Contracción	$\beta_2$	Relajación
Vejiga urinaria	Detrusor	Contracción	$\beta_2$	Relajación
	Trígono del esfínter	Relajación	$\alpha_1$	Contracción
Úreter	Motilidad y tono	Aumento (?)	$\alpha_1$	Aumento
Sistema reproductor	Útero	Variable	$\alpha_1, \beta_2$	Variable
	Órganos sexuales masculinos	Erección	$\alpha_1$	Eyacuación
Piel	Músculos piloerectores	-	$\alpha_1$	Contracción
	Glándulas sudoríparas	Secreción generalizada	$\alpha_1$	Secreción localizada
Estructuras abdominales superiores	Cápsula esplénica	-	$\alpha_1$	Contracción
			$\beta_2$	Relajación
	Médula adrenal	Aumento de la secreción de adrenalina y noradrenalina	-	-
	Hígado	-	$\alpha_1, \beta_2$	Glucogenólisis y gluconeogénesis
Páncreas	Acinos	Aumento secreción	$\alpha$	Secreción reducida
	Islotes	-	$\alpha_2$	Secreción reducida de insulina y glucagón
			$\beta_2$	Aumento de la secreción de insulina y glucagón
Otras glándulas	Glándulas salivales	Secreción profusa	$\alpha$	Secreción espesa, viscosa
			$\beta_2$	Secreción de amilasa
	Glándulas lacrimales	Secreción	$\alpha$	Secreción
	Células yuxtaglomerulares	-	$\beta_1$	Aumento de la secreción de renina
Glándula pineal	-	$\beta$	Aumento de la síntesis y secreción de melatonina	

Tabla 1.1: Respuesta de los órganos efectores a los impulsos nerviosos y catecolaminas circulantes. Cunningham<sup>3</sup>.

## 1.2. Los receptores adrenérgicos

Los receptores adrenérgicos se encuentran acoplados a proteínas G<sup>6</sup> que forman parte de la membrana plasmática de algunas células. Estas proteínas G son proteínas transportadoras que se activan mediante el nucleótido guanosin trifosfato (GTP)<sup>7</sup>. Los subtipos de receptores adrenérgicos reconocen distintos tipos de proteínas G, siendo también distinto el tipo de interacción que se produce entre estas proteínas y el receptor<sup>8</sup>.

### 1.2.1 Clasificación de receptores adrenérgicos

Los receptores adrenérgicos se encuentran divididos en  $\alpha$  y  $\beta$ , división que realizó Ahlquist en 1948 basándose en experimentos con agonistas naturales y sintéticos y observando las activaciones que se producían<sup>9</sup>. La adrenalina y la noradrenalina son 2 sustancias neurotransmisoras y en ellas se basó esta primera división, que se realizó por la mayor afinidad de la noradrenalina a los receptores  $\alpha$  y de la adrenalina a los receptores  $\beta$ , aunque los receptores  $\alpha$  pueden llegar a ser activados por ambos neurotransmisores. Los receptores  $\alpha$  se pueden dividir a su vez en  $\alpha_1$  y  $\alpha_2$  (tabla 1.2). Los receptores  $\alpha$  son los que tienen una mayor distribución en órganos y tejidos efectores, especialmente los  $\alpha_1$ . Todos los receptores tienen sustancias agonistas y antagonistas tanto naturales como sintéticas.

Tipo de receptor	Agonista	Antagonista
$\alpha_1$ y $\alpha_2$	Adrenalina Noradrenalina	Tolazolina Pentolamina
$\alpha_1$	Fenilefrina Metoxamina	Prazosin Corinantina
$\alpha_2$	Clonidina Xilacina Detomidina Medetomidina Dexmedetomidina Romifidina	Yohimbina Idazoxan Atipamezol

Tabla 1.2: La selectividad de agonistas y antagonistas a los receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos. Tabla adaptada de England 1996<sup>9</sup>.

Además de esta primera clasificación, dentro de cada grupo ( $\alpha_1$  y  $\alpha_2$ ), hay otras subdivisiones que se han ido realizando, no solo por especificidad, si no por características anatómicas, de función y moleculares<sup>10</sup>:

- $\alpha_1$ 
  - $\alpha_{1A}$
  - $\alpha_{1B}$
  - $\alpha_{1D}$
- $\alpha_2$ 
  - $\alpha_{2A}$
  - $\alpha_{2B}$
  - $\alpha_{2C}$
- $\beta$ 
  - $\beta_1$
  - $\beta_2$
  - $\beta_3$

Esta clasificación fue cambiando cuando fueron avanzando las distintas investigaciones (figura 1.5). Adicionalmente a esta nueva clasificación, se han encontrado, en el pez cebra, más subtipos, aunque estos subtipos no han sido identificados en mamíferos<sup>11</sup>.

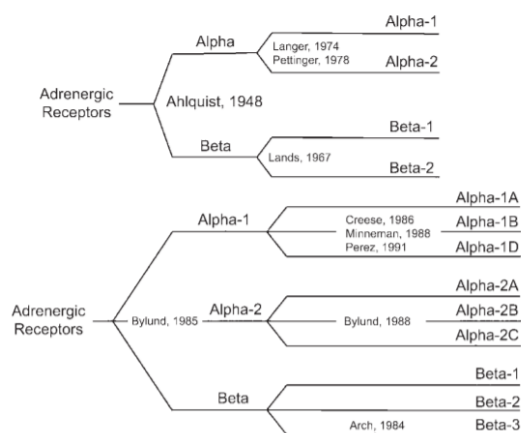


Figura 1.5: La división original (arriba) y la actual (abajo) de los receptores adrenérgicos. Bylund 2007<sup>12</sup>.

### 1.2.2 Mecanismos moleculares de la respuesta de la activación de los receptores $\alpha$ -adrenérgicos

Los receptores adrenérgicos producen respuestas a ciertas sustancias o neurotransmisores. Estas respuestas consisten en distintos mecanismos bioquímicos que varían en función del tipo de receptor. Todos estos receptores se encuentran acoplados a proteínas G que varían también en función del receptor.

A los receptores adrenérgicos se unen neurotransmisores. Estas uniones no siempre se producen de la misma manera dependiendo del momento del desarrollo, del estado fisiológico, si hay alguna patología o por la acción de fármacos<sup>13</sup>. La unión al receptor acoplado a la proteína G activa o desactiva la adenilatociclase (AC) que hace que el adenosín trifosfato (ATP) se convierta en adenosín monofosfato cíclico (AMPc). Es este AMPc el que activa la proteína quinasa A (PKA) que, mediante una desforilación, desencadena la respuesta celular (Figura 1.6). Toda esta serie de reacciones se dan cuando el receptor se activa o cuando se une a él una sustancia agonista, y se inhibe cuando se une una sustancia antagonista.

Los receptores  $\alpha_1$  se encuentran acoplados a las proteínas  $G_q$ . La activación de estas proteínas estimula la fosfolipasa C y esta lo que hace es dividir fosfatidilinositol 4,5-bifosfato a la vez que aumenta el inositol trifosfato y el diacilglicerol. Esto produce un aumento del calcio dentro de la célula procedente de los reservorios intracelulares (retículo endoplasmático y en células de músculo liso también del retículo sarcoplasmático) y activa la proteína quinasa C.

Los receptores  $\alpha_2$ , por otro lado, se encuentran acoplados a las proteínas  $G_i$ . La activación de estas proteínas suprime la producción de AMP cíclico. Esta supresión es producida por el adenilato ciclase y, en la producción de AMP cíclico disminuye la PKA. La disminución del AMPc produce la apertura de un canal de K, reduciendo con ello la excitabilidad neuronal, inhibiendo los canales de calcio presináptico y, con ello, reduciendo la liberación de neurotransmisores. Esto, en definitiva, conlleva efectos inhibitorios tales como la relajación muscular y la disminución de la secreción glandular<sup>14</sup>.

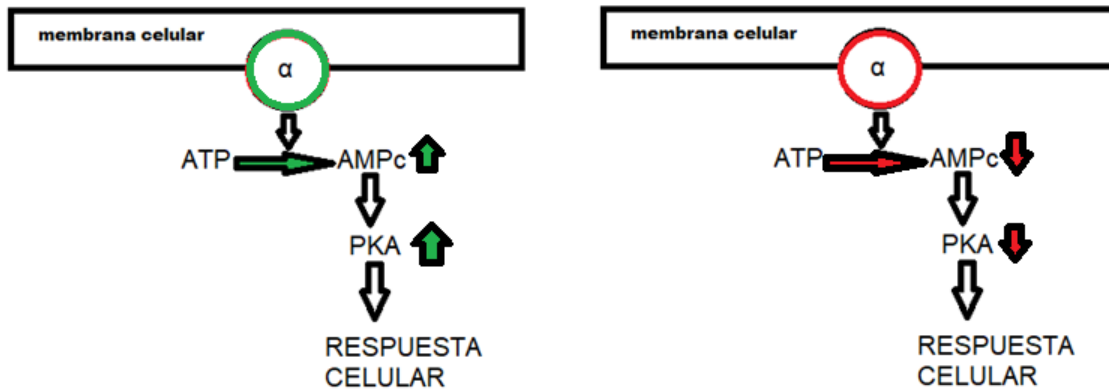


Figura 1.6: Mecanismo de activación (verde) e inhibición (rojo) de los receptores  $\alpha$  adrenérgicos. Figura de elaboración propia.

### 1.2.3 Localización anatómica

Anteriormente se ha visto que los receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos se encuentran en diversas localizaciones del cuerpo, lo que hace que cumplan funciones en distintos órganos periféricos, médula espinal y cerebro.

Los receptores adrenérgicos se encuentran tanto en las neuronas presinápticas (donde llevan a cabo la inhibición de la liberación de noradrenalina) como en las postsinápticas. La distribución varía en función de los distintos receptores. En mamíferos, el subtipo  $\alpha_{2A}$  es el que más se encuentran en las regiones del cerebro, el subtipo  $\alpha_{2C}$  aparece en zonas caudales y, por último, el  $\alpha_{2B}$  tiene una distribución más limitada<sup>15</sup>.

Los receptores  $\alpha_{2A}$  se encuentran en el cerebro, pero especialmente en el locus coeruleus, que es una región que contiene cuerpos celulares de neuronas noradrenérgicas ascendentes y descendentes<sup>16</sup>. Como se muestra en la figura 1.7, el locus coeruleus se encuentra ampliamente conectado, y por ello actuar en esta zona anatómica provoca gran cantidad de efectos. Esta región participa en la inhibición del dolor, control motor, modulación autónoma, memoria emocional, respuesta al estrés, atención y excitación y tiene gran cantidad de conexiones como con el tálamo, médula, porción medial del córtex prefrontal, etc.

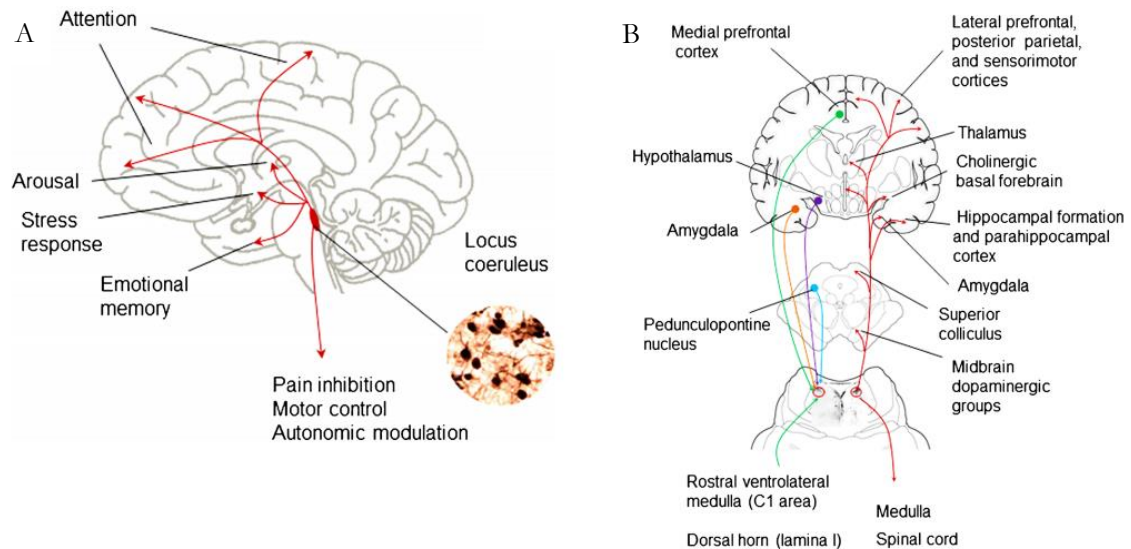


Figura 1.7. A: Acciones en las que participa el locus coeruleus. B: Principales conexiones del locus coeruleus. Benarroch 2018<sup>17</sup>.

En los caballos, la distribución de los receptores no ha sido estudiada y, por lo tanto, no se conoce y aunque se presupone similar a otros mamíferos, cabe la posibilidad que haya diferencias con respecto a otras especies.

### 1.3 Agonistas de los receptores $\alpha_2$ -adrenérgicos

Los medicamentos  $\alpha_2$ -adrenérgicos actúan como agonistas, activando los receptores del mismo nombre. Todos los receptores pueden tener agonistas y antagonistas, como se ha visto en apartados anteriores. Los agonistas son los que provocan que se activen las cascadas de señales de los receptores, mientras que los antagonistas evitan que esto se lleve a cabo, normalmente de forma temporal. Estas sustancias pueden ser sintetizadas naturalmente por los seres vivos o pueden ser sintéticas. Existen, por tanto, una serie de agonistas de los receptores  $\alpha_2$  sintéticos, como ciertos medicamentos, y antagonistas que son utilizados como antidotos de los agonistas, ya que revierten sus efectos al impedir que se unan a los receptores.

Este grupo de fármacos agonistas de los receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos o comúnmente llamados agonistas  $\alpha_2$ , se utilizan como sedantes para la realización de procedimientos menores, procedimientos clínicos o diagnósticos o como preanestésicos. Tienen la capacidad de producir sedación, analgesia y relajación muscular<sup>9</sup>.

Dependiendo del subtipo de receptor al que se unan los fármacos, las respuestas varían, aunque los fármacos que se usan en caballos no son específicos para ningún subtipo concreto<sup>16</sup>. Esto hace que sus efectos sean similares, siendo su mayor diferencia la duración de los mismos<sup>9</sup>. También varía su selectividad  $\alpha_2:\alpha_1$  (especificidad de unión a  $\alpha_2$  con respecto a  $\alpha_1$ ) siendo la más baja la de la xilacina, que es 160:1, y la más alta la de la dexmedetomidina y medetomidina, que es 1.620:1. El alcance de la implicación de estas variabilidades en selectividad no ha sido establecido en caballos<sup>18</sup>. A pesar de que existe una especificidad por el receptor, también es cierto que al aumentar las dosis se encuentra una mayor cantidad de efectos en otros receptores ya que la especificidad no es absoluta. Tampoco se ha determinado la importancia de las diferencias de especificidad y a la respuesta farmacológica<sup>19</sup>.

### 1.3.1 Farmacocinética y farmacodinamia

La farmacocinética estudia la absorción, distribución, biotransformación y excreción de los fármacos mientras que la farmacodinamia estudia los mecanismos de acción y los efectos bioquímicos y fisiológicos.

#### 1.3.1.1 Farmacocinética

Todos los aspectos de absorción, distribución, biotransformación y eliminación de los fármacos implican el paso a través de membranas celulares. Tanto la absorción como la distribución de los fármacos van a venir marcadas, entre otros factores, por la vía de administración. Existen distintas vías de administración: intravenosa, subcutánea, intramuscular, oral, espinal, intraarticular, sublingual etc. En la tabla 1.3 se ven las características de las vías de administración más frecuentemente utilizadas. En el caso del estudio realizado para el presente trabajo de investigación, se determinó utilizar la vía intravenosa, ya que es la más común con los fármacos  $\alpha_2$ -adrenérgicos y los efectos aparecen

de forma rápida. Además, estos fármacos son altamente solubles en agua por lo que esta forma de administración es adecuada.

Ruta	Absorción	Uso	Precauciones
<b>Intravenosa (IV)</b>	No (directamente a la circulación). Efectos potencialmente inmediatos	Emergencias o procedimientos rápidos. Uso de grandes volúmenes cuando la absorción está comprometida.	Aumenta el riesgo de efectos adversos. No se puede usar para soluciones lipídicas o soluciones no solubles.
<b>Subcutánea (SC)</b>	Rápida si la solución es acuosa.	Absorción rápida o en formulaciones no acuosas para absorción lenta.	No sirve para grandes volúmenes, algunas sustancias irritantes pueden causar dolor.
<b>Intramuscular (IM)</b>	Rápida si la solución es acuosa.	Volúmenes moderados, lípidos o sustancias irritantes.	Puede haber inyección intravenosa inadvertidamente. Puede producir dolor o necrosis en lugar de inyección.
<b>Oral (PO)</b>	Muy variable en función de gran cantidad de factores.	Suele ser una vía cómoda y económica. Normalmente segura.	Absorción puede ser errática o incluso incompleta.

Tabla 1.3: Principales vías de administración de fármacos traducida de Bertone<sup>20</sup>.

Los agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos son sustancias solubles en agua y están formuladas para su uso parenteral. Su efectividad se ha visto tras la administración intravenosa, intramuscular y epidural de forma extensa, pero también se ha visto tras la administración oral<sup>21,22</sup>, intraarticular<sup>23</sup> y sublingual<sup>24</sup>.

La biodisponibilidad, que mide el tiempo o la velocidad desde que se administra una sustancia hasta que llega a su diana terapéutica, varía en función de los fármacos utilizados, siendo de un 40-48% para la xilacina<sup>25</sup> y de un 68% para la detomidina<sup>26</sup>.

La distribución de los fármacos también es variable. En general, en un primer momento se distribuye a corazón, hígado, riñones, cerebro y otros órganos con buena vascularización y,

más tarde, a musculatura esquelética, piel, grasa y otras vísceras. En este caso la diana de los agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos es el cerebro y, por tanto, es rápida.

La biotransformación de los fármacos sirve para detoxificar o eliminar compuestos químicos del cuerpo. La eliminación de los fármacos puede ocurrir después de la biotransformación o sin ella (con el metabolito sin modificar). Se puede producir por distintas vías como orina, heces, saliva, sudor, respiración, etc.

En cuanto a la eliminación y vida de los fármacos en el animal es importante destacar que nos marca su concentración en suero y cómo va cambiando a lo largo del tiempo. Esto va a depender del aclaramiento, que es el volumen de plasma sin fármaco por unidad de tiempo, y que nos marca por tanto la ratio de eliminación. Además, se puede medir la vida media de eliminación, que es el tiempo que se necesita para que la concentración del fármaco disminuya al 50%. La vida media de la xilacina, por ejemplo, está documentada y es de 50-75 minutos tras la administración intravenosa<sup>25</sup>. La de la detomidina es, aproximadamente, de 70 minutos<sup>27</sup> y la de la medetomidina de 50 minutos<sup>28</sup>.

Los  $\alpha_2$ -adrenérgicos sufren una biotransformación hepática por una hidroxilación alifática seguida de una conjugación con ácido glucorónico<sup>29</sup>. Posteriormente, la eliminación de los metabolitos se produce por vía renal<sup>2</sup>. Debido a la biotransformación hepática, los caballos que sufran enfermedades en este órgano tendrán unos efectos más prolongados ya que su biotransformación será más lenta<sup>18</sup>.

Los picos de concentración máxima dependerán de la biodisponibilidad. En los  $\alpha_2$ -adrenérgicos se producen a los 3-15 minutos de la administración intravenosa, dependiendo del fármaco utilizado (por ejemplo, la xilacina tiene su concentración plasmática máxima a los 5-8 minutos<sup>25</sup>). Esto hace que los efectos de sedación producidos por este grupo de fármacos se produzcan de forma rápida apenas unos minutos después de su administración.

### 1.3.1.2 Farmacodinamia

Este grupo de fármacos produce temporalmente sedación, analgesia y relajación muscular. Se utilizan como premedicación quirúrgica o cuando se necesita que el animal esté tranquilo y relajado durante un periodo corto de tiempo. Además, tienen otros efectos. Estos efectos

se dan por los metabolitos de este grupo de fármacos, cuya actividad farmacológica no está completamente clara. Se produce un rápido efecto debido a su alta lipofilia, que le permite entrar en el cerebro a los 3-5 minutos de la administración<sup>2</sup>.

Este espectro de efectos se atribuye en parte a efectos centrales y otra parte son efectos periféricos. Entre los efectos centrales se encuentran la sedación, analgesia y disminución del sistema nervioso simpático. Por otro lado, los efectos periféricos incluyen, entre otros, vasoconstricción y liberación de insulina<sup>18</sup>.

#### 1.3.1.2.1 Efectos sedantes

El efecto sedante fue descrito por primera vez en 1969 por Clarke y Hall utilizando xilacina<sup>1</sup>. Este efecto se produce por una depresión del locus coeruleus, núcleo que como ya se ha visto en apartados anteriores, está compuesto principalmente por neuronas noradrenérgicas y se encuentra en la protuberancia del tronco encefálico. Además de actuar en el locus coeruleus, estos fármacos producen la activación de los receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos de la médula espinal. Su acción provoca la inhibición de norepinefrina y dopamina, siendo esta inhibición variable en función del subtipo de receptor<sup>30</sup>. Esto conlleva la disminución del ratio de secreción de las neuronas centrales y periféricas que es lo que resulta en la sedación, analgesia y relajación muscular<sup>2</sup>.

También se sabe que dosis bajas de  $\alpha_2$ -adrenérgicos producen un efecto ansiolítico similar a los efectos de las benzodiazepinas y probablemente, al igual que estas, se trate de un efecto mediado por una modificación de las vías serotoninérgicas<sup>31</sup>. En un primer momento, tras la administración de estos fármacos se produce un aumento del tono parasimpático (vagal) por el aumento de la presión arterial y de la sensibilidad de los barorreceptores<sup>2</sup>.

Visualmente se observa una bajada de la cabeza y caída del labio, disminución de la actividad motora y menor respuesta al tacto o a estímulos visuales o sonoros. Existe una correlación demostrada en caballos entre la caída de la cabeza y el grado de sedación<sup>32,33</sup>. Normalmente disminuye la capacidad de reacción al entorno. Grandes dosis producen una menor sedación inicialmente seguida de una sedación más larga y profunda<sup>2</sup>.

No todos los fármacos de este grupo producen la misma sedación. En un estudio se vio con dosis de 10 y 20  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de detomidina, 40 y 80  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de romifidina y 1  $\text{mg}/\text{kg}$  de xilacina que la detomidina y la xilacina producían mayor sedación y de mayor duración que la

romifidina<sup>34</sup>. En otro estudio en el que se administraron dos dosis de romifidina, 80 y 120 µg/kg, y 20 µg/kg de detomidina, el grado de sedación fue similar entre la detomidina y la romifidina a 120 µg/kg pero sin embargo la duración lo fue con la dosis de 80 µg/kg<sup>35</sup>. Bryant y colaboradores, en 1991, realizaron un estudio comparativo entre la sedación producida por medetomidina a dosis de 5 y 10 µg/kg y xilacina a dosis de 1 mg/kg, en el cual se vio que el grado de sedación era similar entre 10 µg/kg de medetomidina y la xilacina<sup>36</sup>.

Se produce también, tras la administración de fármacos agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos, una disminución de las catecolaminas circulantes. Esto se atribuye a la disminución del flujo simpático y al descenso de la respuesta al estrés. No se produce un aumento de cortisol, a pesar de que la liberación de la hormona adrenocorticotropa pituitaria se encuentra disminuida.

#### 1.3.1.2.2 Efectos analgésicos

La evaluación de analgesia en animales es una tarea complicada. No es una cuestión fácil de medir en muchas ocasiones, y a esto hay que sumarle que no todos los dolores responden igual a los distintos analgésicos. El efecto analgésico se produce por acciones espinales y centrales<sup>37</sup>.

Se han demostrado diversos efectos analgésicos de los agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos y ha sido utilizado para disminuir el dolor en lesiones tendinosas o cólicos<sup>18</sup>. En un estudio realizado en cólicos se vio que la detomidina produjo analgesia desde los primeros minutos, siendo esta de mayor duración y de mayor intensidad con dosis más altas<sup>38</sup>.

En estudios realizados mediante la aplicación de estímulos dolorosos, se ha visto que tras la administración de estos fármacos, se produce un aumento del umbral nociceptivo<sup>39-42</sup>. Comparando la detomidina, xilacina y romifidina se vio que la duración del efecto analgésico o antinociceptivo de la xilacina tenía una duración de 60 minutos mientras que la romifidina y detomidina lo tenía de 100 minutos<sup>40</sup>. Comparando nuevamente estos 3 fármacos en otro estudio diferente, las 3 produjeron un aumento del umbral nociceptivo pero se produjo en mayor medida en el grupo de detomidina y hubo una importante variación en función de los test utilizados<sup>42</sup>. La romifidina en infusión se ha visto que, sin estar correlacionado con la concentración del fármaco en plasma, produce una disminución de los umbrales de dolor visceral<sup>39</sup>. En otro estudio con detomidina se vieron cambios estadísticamente significativos

de los umbrales del dolor, viéndose en este caso también diferencias en función de los test utilizados<sup>41</sup>.

Además, en casos de cojeras, que es el interés principal que atañe el presente estudio, se ha utilizado la detomidina para el dolor de casco crónico, por laminitis, observándose una analgesia dosis dependiente tanto en intensidad como en duración<sup>43</sup>. En estudios utilizando dosis bajas se ha comprobado que su efecto analgésico, medido mediante la graduación o evaluación de la cojera, es mínimo, no produciendo cambios en el grado de la misma<sup>44-47</sup>. Utilizando detomidina se observó que no cambia el grado de cojera, existiendo diferencias entre los resultados de extremidades anteriores (no hubo cambios en las cojeras) y extremidades posteriores (hubo más variación, aunque los autores consideran que se podría utilizar también para cojeras de extremidades posteriores con cierta precaución)<sup>44</sup>. En el caso de la xilacina se han hecho estudios con diferentes dosis, 0,1 y 0,2 mg/kg<sup>47</sup>, 0,25 mg/kg<sup>45</sup> y 0,3 mg/kg<sup>46</sup>, concluyéndose que pueden usarse para el examen de cojeras equinas, excepto la dosis de 0,3 mg/kg para cojeras leves de las extremidades anteriores, que se observó que en algunos caballos se producía cambio en el grado de cojera.

#### 1.3.1.2.3 Efectos locomotores

Un efecto en el que centra el presente estudio de investigación, y que es producido por estos fármacos, es la alteración de la locomoción. Esta alteración puede ser por la falta de coordinación que producen estos fármacos o por la alteración de otros parámetros como los cinemáticos (velocidad, longitud de tranco, distancia de tranco, etc.) o como las potencias del movimiento (potencia de propulsión, potencia dorsoventral, potencia mediolateral...)<sup>19,24,48-51</sup>.

El grado de incoordinación depende de la dosis y se produce a dosis mayores que los efectos sedantes<sup>18</sup> y es menor que el grado de sedación<sup>19</sup>. La xilacina produce menos incoordinación que otros fármacos de este grupo como la medetomidina<sup>36</sup>. En otro estudio se vio con dosis de 10 y 20 µg/kg de detomidina, 40 y 80 µg/kg de romifidina y 1 mg/kg de xilacina, que la detomidina y la xilacina producían mayor incoordinación que la romifidina<sup>34</sup>. Sin embargo, en estudios en los que se ha evaluado la incoordinación mediante acelerometría, se ha visto que la romifidina produce cambios durante más tiempo en los parámetros que indican incoordinación que la xilacina o la detomidina<sup>49</sup>. En otro estudio en el que se estudiaron

también mediante acelerometría 2 dosis distintas de xilacina (0,2 y 0,7 mg/kg), en ambos casos se vio incoordinación, aunque esta fue dosis dependiente<sup>52</sup>.

Se ha observado también en distintos estudios, que además de la incoordinación, los agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos a las dosis utilizadas habitualmente en clínica equina producen disminución de la velocidad y frecuencia de tranco, así como de las potencias o fuerzas del movimiento<sup>24,49-51</sup>. Todos estos cambios, que en los estudios mencionados fueron medidos de forma objetiva mediante acelerometría, pueden, potencialmente afectar a los exámenes de cojeras, ya que afectan al movimiento general del caballo y, por lo tanto, la locomoción, estudiada tanto de forma subjetiva como objetiva.

A dosis bajas, se ha observado que los agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos producen menos cambios en la locomoción<sup>44-47</sup>. Se ha visto que la xilacina a dosis desde 0,1 a 0,3 mg/kg no produce incoordinación<sup>45-47</sup> y que la detomidina a dosis de 0,01 mg/kg no produce alteraciones en la locomoción<sup>44</sup>, recomendándose su uso para exámenes de cojeras. Por eso en el presente estudio se han utilizado dosis bajas, para evitar en la mayor medida posible este tipo de efectos que, según la bibliografía, dependen de la dosis.

#### 1.3.1.2.4 Efectos cardiovasculares

Los efectos cardiovasculares de los agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos deben ser tenidos en cuenta a la hora de utilizar estos fármacos. Entre ellos se encuentra alteración de la tensión, bloqueos auriculoventriculares y bradicardia<sup>53</sup>.

Todos los fármacos de este grupo producen, en menor o mayor medida, una bradicardia o disminución del ritmo cardíaco<sup>9</sup>. Normalmente, esta disminución de la frecuencia cardíaca se produce en el primer minuto tras la administración del fármaco de forma intravenosa y, además, suele ir acompañada por un bloqueo auriculoventricular de segundo grado<sup>54-57</sup>, aunque en ocasiones se pueden encontrar otros tipos como el sino-atrial. Los bloqueos auriculoventriculares son frecuentes en adultos pero, sin embargo, no se dan en potros<sup>58</sup>. Estos efectos varían en función de la dosis, van disminuyendo de forma paulatina y se producen por el reflejo vagal a la hipertensión inicial<sup>18</sup>. La hipotensión que se produce después de la hipertensión, sin embargo, ocurre también a dosis bajas y su duración es variable<sup>9</sup>. Estos fármacos pueden también potenciar la sensibilidad a arritmias inducidas por adrenalina, aunque este efecto solo ha sido demostrado con xilacina en perros, pero se cree

que pueda ser el efecto responsable de la muerte de algunos caballos anestesiados en los que se utiliza detomidina en la premedicación<sup>9</sup>.

Se produce una disminución del gasto cardiaco por el descenso del pulso y por el efecto inotrópico resultante de la disminución de la acción simpática<sup>57,59</sup>. Al igual que en los casos anteriores, esta disminución es más acusada en un primer momento y va volviendo a su estado basal de forma gradual<sup>59</sup>.

En un estudio realizado con 15 caballos con distintas dosis de xilacina, detomidina y medetomidina se observó que los efectos cardiovasculares tenían una duración similar a los efectos de la sedación<sup>57</sup>.

#### 1.3.1.2.5 Efectos respiratorios

En cuanto al marco respiratorio, hay que señalar que los fármacos agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos producen depresión respiratoria. Se produce una disminución del número de respiraciones por minuto (bradipnea), una disminución del volumen tidal (volumen de aire que circula entre una inspiración y una espiración normal) y del volumen/minuto (volumen de gas inhalado o exhalado por minuto) lo cual produce alteraciones leves en las presiones de oxígeno ( $\text{PaO}_2$ ) y aumentos en las presiones de  $\text{CO}_2$  ( $\text{PaCO}_2$ )<sup>57,60</sup>. Tras el uso de dexmedetomidina, aunque se vio mayoritariamente un efecto de depresión de la frecuencia respiratoria, hubo algunos caballos que desarrollaron el efecto contrario, taquipnea<sup>61</sup>.

Estos fármacos también producen la relajación del músculo liso en las vías respiratorias bajas. La relajación de las vías aéreas respiratorias se produce por la inhibición de la liberación de acetilcolina por las neuronas presinápticas de los nervios colinérgicos presentes en estas vías. A pesar de esto se ha descrito que los agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos pueden producir un aumento de la resistencia respiratoria<sup>28</sup>.

Además, se ha visto que producen una disminución de la limpieza mucociliar de las vías respiratorias<sup>62</sup>. Han sido descritos otros efectos respiratorios, pero solo tras dosis altas.

#### 1.3.1.2.6 Efectos digestivos

Los agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos tienen efectos digestivos, como disminución de la motilidad con reducción de la actividad mioeléctrica, de la motilidad propulsiva y del vaciado desde el esófago hasta el colon<sup>2</sup>, siendo mayor el tiempo de estos efectos con la detomidina (hasta 1 hora y disminución de los borborismos de hasta 3 horas) y con la romifidina que con la xilacina<sup>63</sup>.

En un estudio llevado a cabo por Merrit y colaboradores en 1998 utilizando xilacina a dosis 0,5 mg/kg y detomidina a dosis 0,0125 mg/kg, se observó un mayor efecto en la motilidad intestinal de la detomidina, con una mayor duración (1 hora), mientras que los efectos de la xilacina fueron más leves y de menor duración (30 minutos)<sup>64</sup>. En otro estudio realizado con distintas dosis de romifidina (80  $\mu$ g/kg y 120  $\mu$ g/kg) se observó, mediante ecografía transrectal, una disminución de la motilidad con ambas dosis<sup>65</sup>.

También se ha estudiado cómo afectan estos fármacos a la secreción intestinal, ya que algunos fármacos producen disminución de la misma, lo que conlleva efectos negativos sobre la digestión del caballo, aunque se ha visto que la xilacina y la detomidina no producen una disminución de la secreción intestinal<sup>66</sup>.

Una patología habitual del tracto digestivo es la obstrucción esofágica. Para la resolución de la obstrucción esofágica se utilizan xilacina y detomidina, ya que producen relajación de la musculatura permitiendo o facilitando que se resuelva la obstrucción<sup>66</sup>.

#### 1.3.1.2.7 Otros efectos

Se ha observado hiperglicemia y altas elevaciones de glucosa en la orina debido a la estimulación de los receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos situados en las células beta pancreáticas, que producen una inhibición de la secreción de insulina<sup>2</sup>. Producen también un aumento de la micción por antagonismo de la hormona antidiurética. Esto ha sido descrito en adultos, pero no en potros.

También se han observado variaciones en la temperatura, sudor, midriasis, disminución del hematocrito, bajada de temperatura rectal, espasmos musculares, erección del pene, aumento de la salivación y, en raras ocasiones, se pueden ver episodios convulsivos<sup>34</sup>. Se ha visto

también que producen un aumento del tono del útero en yeguas vacías<sup>67</sup>, aunque no se ha visto que aumente la probabilidad de aborto en yeguas preñadas<sup>19</sup>. Estos fármacos producen un descenso de la frecuencia cardiaca de las yeguas preñadas y los fetos, lo que conlleva una disminución del movimiento en el útero de los potros<sup>19</sup>. Todos estos efectos aumentan de la misma manera al aumentar la dosis.

Otro efecto a destacar es su capacidad para disminuir la necesidad de utilización de anestésicos inhalados<sup>18</sup>. Son por ello una herramienta muy útil en la anestesia para gran cantidad de procedimientos.

## 1.4. Los fármacos $\alpha_2$ -adrenérgicos incluidos en este estudio

### 1.4.1 Xilacina

La xilacina fue el primer agonista  $\alpha_2$ -adrenérgico utilizado en veterinaria como sedante y analgésico y su uso se publicó por primera vez en la década de 1960<sup>1</sup>. Creado como antihipertensivo en medicina humana, se sintetizó en 1962<sup>1</sup> en Alemania, en los laboratorios de *Farbenfabriken Bayer* y fue descartado por la *Food and Drug Administration* (agencia de regulación de medicamentos y alimentos del Gobierno de Estados Unidos, FDA) por la gran cantidad de efectos secundarios<sup>68</sup>. Actualmente este fármaco aparece en adulteraciones de drogas ilegales como la cocaína o la heroína<sup>68</sup>.

Al igual que ha ocurrido históricamente con muchos fármacos, se empezó a utilizar sin tener un claro conocimiento de su mecanismo de acción. No fue hasta 1981 cuando se demostró que su acción era por activación de los receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos<sup>48</sup>.

Comúnmente se denomina hidrocloreuro de xilacina. Recibe el nombre químico de hidrocloreuro de N-(2,6-Dimetilfenil)-5,6-dihidro-4H-1,3-tiacina-2-amina (figura 1.8) y su fórmula molecular es  $C_{12}H_{17}ClN_2S$  y tiene un peso molecular de 220,34 g/mol<sup>69</sup>. Se trata físicamente de un cristal incoloro, soluble en agua, estable en disolución, con un pH de 5,5 y un sabor agrio<sup>70,71</sup>.

Su administración puede ser IV o IM. La dosis recomendada de xilacina es de 0,6-1mg/kg (equivalente a 0,3-0,5ml/100 kg pv) dependiendo del grado de sedación que se quiera obtener y de la respuesta de cada animal<sup>72</sup>.

A pesar de que la dosis recomendada en los prospectos de xialcina sea la indicada en el párrafo anterior, según la bibliografía, la dosis en caballos oscila entre 0,3 a 3 mg/kg por vía intravenosa<sup>73</sup>. Se puede usar por vía intramuscular aunque se debe tener en cuenta que las dosis recomendadas son más altas. Puede administrarse sola o combinada con otros fármacos como la ketamina o el butorfanol (especialmente en el caso de ser utilizado para procedimientos anestésicos)<sup>74</sup>.

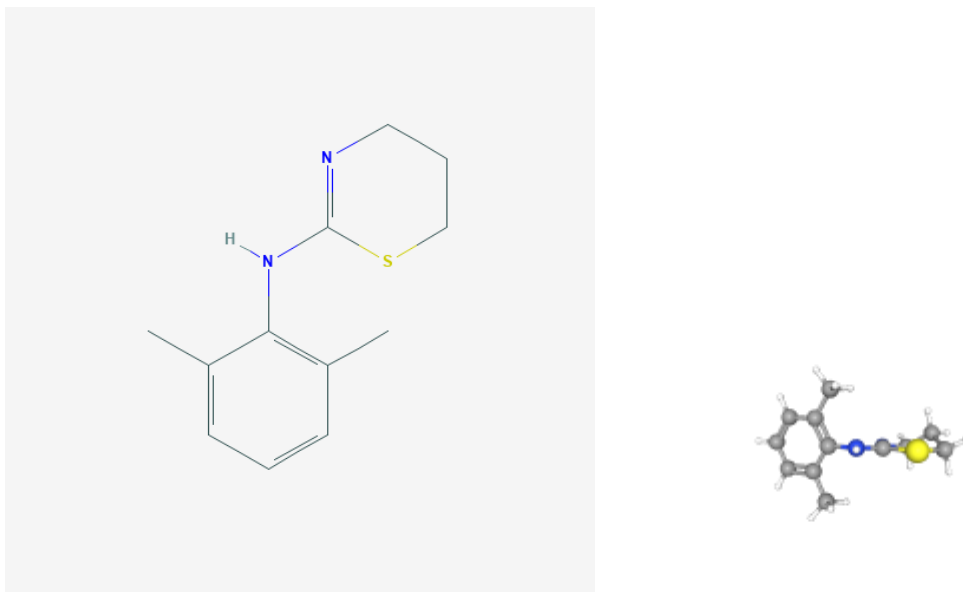


Figura 1.8: Molécula de hidrocloreuro de xilacina. A la izquierda en 2D y a la derecha en 3D<sup>69</sup>.

#### 1.4.1.1 Farmacocinética

Su efecto es breve, normalmente se encuentra alrededor de los 30-40 minutos, comenzando a los 30-60 segundos de la administración IV y siendo más pronunciado los primeros 20 minutos<sup>1</sup>. Esto se debe a que su absorción, metabolización y eliminación son extremadamente rápidos<sup>71</sup>.

Se ha evaluado su farmacocinética mediante cromatografía. Con esta técnica se ha calculado que su vida media es de 50 minutos en caballos tras una única inyección IV y su fase de distribución transitoria tiene una vida media en el caballo de 5,9 minutos, lo cual hace que el

máximo efecto sedante en estos animales se produzca entre los 4 y 8 minutos tras la administración intravenosa del fármaco. Por otra parte, con la administración IM, el efecto máximo es más lento, su vida media de distribución transitoria se produce a los 12-14 minutos y el efecto máximo se alcanza a los 15 minutos, pero la sedación se evidencia a partir de los 10 minutos<sup>25</sup>.

En un estudio más reciente, realizado en caballos de carreras, la vida media que se obtuvo fue de  $2,79 \pm 0,105$  horas, aunque estas diferencias pueden deberse, según el propio autor del estudio, a las diferencias tanto en la toma de muestras como del análisis de las mismas<sup>75</sup>. Estos resultados son comparables a los resultados obtenidos en otro estudio aún más reciente, realizado con seis caballos, desarrollado para conocer los tiempos de detección en caballos de carreras en Inglaterra<sup>76</sup>.

En las competiciones equinas, en las que no se puede utilizar este fármaco, el límite de detección se sitúa en 0,01ng/ml en el suero del animal, lo que en teoría corresponde a haberlo administrado 48 horas antes. Sin embargo, en un estudio en el que usó una sola dosis de 200 mg xilacina, 10 de los 16 caballos estaban por encima de ese umbral a las 48 horas pero, por el contrario, las muestras en orina (una de las formas más habituales de detección de fármacos en caballos) tuvo una baja detección tan solo 4 horas después de la administración, excepto para el metabolito 4-OH xilacina que perduró hasta 96 horas en orina<sup>75</sup>. En la revisión de la farmacocinética en caballos de carreras que se llevó a cabo en Inglaterra, tras una única administración de xilacina a una dosis de 0,04 mg/kg, se detectó en orina el metabolito 4-OH xilacina hasta 36 horas, proponiéndose el límite de 72 horas para su uso previo a una competición<sup>76</sup>.

Esta rápida eliminación por orina se ha visto utilizando también la cromatografía gaseosa-espectrometría de masas, en otro estudio en el que, tras una administración intravenosa, se vio una eliminación después de 1 a 3 horas<sup>71</sup>. En este estudio, al igual que en los estudios previamente mencionados, el 4-OH-xilacina apareció en mayores concentraciones y se detectó hasta 25 horas después de la administración.

### 1.4.1.2 Farmacodinamia

El primer estudio de los efectos de la xilacina en caballos y vacas se llevó a cabo en 1969 por Clarke usando dosis de 2 y 3 mg/kg IM y 0,05 y 0,1 mg/kg IV<sup>1</sup>.

#### 1.4.1.2.1 Efectos sedantes

Tras estas evaluaciones se determinó que la xilacina era una sustancia adecuada para producir sedación en caballos y, además, se estudiaron los efectos cardiovasculares, encontrándose alteraciones en la frecuencia cardiaca, presión arterial, gasto cardiaco y efectos respiratorios.

La xilacina ejerce efectos sobre el sistema nervioso que son los que conllevan la sedación, la analgesia y relajación muscular, ya que producen la inhibición de liberación de neurotransmisores y, por lo tanto, provoca que no se lleven a cabo ciertos impulsos nerviosos<sup>18,70</sup>. A dosis de 0,5 mg/kg se ha observado que causa sedación suficiente para llevar a cabo procedimientos diagnósticos o clínicos<sup>53</sup>.

#### 1.4.1.2.4 Efectos analgésicos

Produce analgesia, siendo este efecto en teoría más corto que el efecto sedante<sup>48</sup>. Ha sido demostrado que su efecto analgésico es realmente tan intenso que resulta en una disminución del dolor visceral superior a otras sustancias como el flunixin meglumine o el butorfanol<sup>77,78</sup>.

Se ha observado también que la xilacina produce una alteración de los umbrales de nocicepción estudiados mediante estimulación eléctrica de 60 minutos a dosis de 1 mg/kg<sup>40</sup>. En otro estudio en el que se utilizó estimulación eléctrica y presión para determinar el umbral nociceptivo, observándose un aumento del mismo en ambos test tras la administración de xilacina<sup>42</sup>.

En distintos estudios se ha visto que a dosis bajas la analgesia producida no es suficiente para hacer variar el grado de cojera de forma general<sup>45-47</sup>, aunque con la dosis de 0,3 mg/kg (la más alta utilizada en estos estudios), se determinó que en cojeras leves de las extremidades

anteriores sí que producía cambios del grado de cojera, aunque variables en los distintos animales<sup>46</sup>.

#### 1.4.1.2.5 Efectos locomotores

La xilacina provoca incoordinación dosis-dependiente<sup>52</sup>. En un estudio en el que se usaron dosis de 0,2mg/kg y 0,7mg/kg, ambos grupos de caballos desarrollaron incoordinación, aunque ésta fue mayor en el grupo de mayor dosis. En ponis hembra, empleando una dosis de 0,4 mg/kg, los animales desarrollaron incoordinación relacionada con el nivel de sedación<sup>79</sup>.

En estudios en los que se utilizó acelerometría para medir de forma objetiva los cambios en el patrón locomotor, se observó que la xilacina, a dosis de 0,5 mg/kg, producía alteraciones en parámetros de coordinación, cinemáticos y energéticos o de potencias<sup>49,51</sup>.

En estudios en los que se estudiaron los efectos locomotores de dosis bajas de xilacina (de 0,1 a 0,3 mg/kg), se determinó que no se produjeron variaciones estadísticamente significativas del patrón locomotor<sup>45-47</sup>.

#### 1.4.1.2.2 Otros efectos

Tiene efectos cardiovasculares que incluyen la disminución de gasto cardíaco y la alteración en la presión vascular, lo cual implica un aumento de la precarga cardíaca y son dependientes de la dosis<sup>57</sup>. En este mismo estudio, se observó una menor vasoconstricción y por tanto una menor hipertensión de este fármaco con respecto a otros de la misma familia. La xilacina produce un aumento de la presión venosa central media y arterial pulmonar media, aumentando desde el minuto posterior a la administración hasta 5 minutos después y luego se produce un descenso gradual de la presión<sup>2</sup>. Este efecto se produce por la activación, en primer lugar, de los receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos periféricos, que es lo que produce vasoconstricción y, posteriormente, se produce la hipotensión por la disminución del tono simpático a consecuencia de la activación de  $\alpha_2$ -adrenérgicos centrales y periféricos (autorreceptores presinápticos)<sup>48</sup>.

Se ha visto este fármaco produce bradicardia, hasta una disminución del 30-40% con respecto a la frecuencia previa a la administración y este efecto es menor en potros que en caballos adultos<sup>33</sup>. También produce una disminución del hematocrito y de los índices de contracción ventricular tanto tras la administración IV como IM<sup>59</sup>. A dosis de 0,4 mg/kg también se han encontrado alteraciones cardiovasculares tras la administración de xilacina<sup>79</sup>.

La xilacina también produce efectos respiratorios. Con respecto a los gases sanguíneos (PaO<sub>2</sub> y PaCO<sub>2</sub>), según un estudio, se produce una ligera disminución de O<sub>2</sub> y un ligero aumento de CO<sub>2</sub><sup>80</sup>, aunque en otro, tras la administración de xilacina IV, se observó una disminución significativa pero de corta duración de la presión parcial de oxígeno arterial<sup>81</sup>.

El patrón respiratorio cambia tras la administración de xilacina<sup>81</sup>. A dosis de 1,1 mg/kg se ha observado en distintos estudios una disminución de la frecuencia con respecto a los valores previos a la administración del fármaco<sup>80,81</sup>. Estos efectos son mínimos y su duración es menor que la del efecto de la sedación<sup>81</sup>. A dosis de 0,4 mg/kg se reportó una disminución de la frecuencia respiratoria pero no hubo cambios significativos en los análisis de gases en sangre<sup>79</sup>.

La administración de xilacina también produce un incremento de la glucosa sérica y del volumen de orina, aunque no se produce una glucosuria significativa y además se observa una disminución de la insulina sérica<sup>82,83</sup>. Todos estos efectos son de corta duración (primera hora tras la administración del fármaco).

En potros, a dosis bajas, (0,2-0,3mg/kg IV) se produce una sedación adecuada durante 15-30 minutos y apenas se asocia a problemas cardiovasculares ni respiratorios y por ello es la sedación de elección<sup>84</sup>. A pesar de esto, se debe tener cuidado cuando se utiliza este fármaco en potros ya que puede producir hipotermia pero, al contrario que en adultos, no produce hipoinsulinemia ni hiperglicemia<sup>85</sup>.

La disminución de la motilidad intestinal es leve pero significativa y ha sido observada en duodeno<sup>64</sup>, ciego y colon<sup>86,87</sup>. Además, se han visto sus efectos para la relajación del esófago y resolución de obstrucciones esofágicas<sup>66</sup>.

Se ha visto que la xilacina conlleva un aumento de la producción de lágrima, medido mediante un test de Schirmer de producción lacrimal<sup>88</sup>.

Han sido descritos otros efectos, como el aumento de la presión intrauterina y motilidad uterina tras la administración IV<sup>89</sup>, alteración transitoria de hormonas como prolactina, testosterona, antidiurética y folículo estimulante<sup>48</sup>.

Además, puede presentar problemas en animales con patologías previas respiratorias, insuficiencia renal o hepática, desórdenes convulsivos, patologías cardíacas o animales muy debilitados.

### 1.4.2 Detomidina

La detomidina fue desarrollada como sedante y analgésico para su uso en caballos y animales de producción<sup>90</sup>. Es uno de los agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos más utilizados en clínica equina.

Se trata de un imizol de nombre químico hidrocloreuro de 5-[(2,3-Dimetilfenil)metil]-1H-imidazol (figura 1.9). Su nombre genérico es hidrocloreuro de detomidina, su fórmula molecular es  $C_{12}H_{15}ClN_2$  y su peso molecular es 186,25 g/mol<sup>91</sup>.

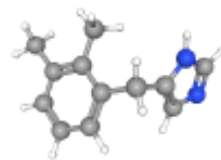
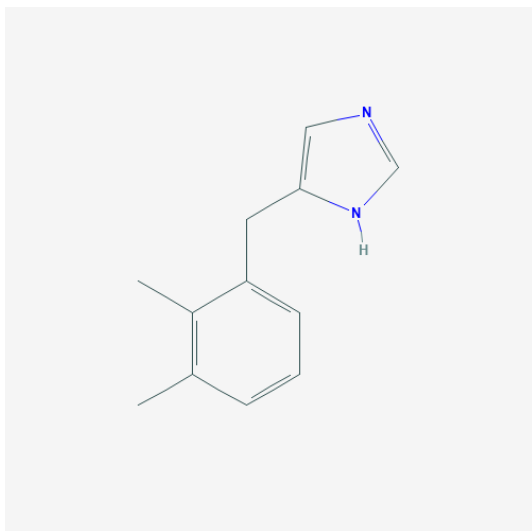


Figura 1.9: Estructura molecular del hidrocloreuro de detomidina. A la izquierda en 2D y a la derecha en 3D<sup>91</sup>.

#### 1.4.2.1 Farmacocinética

La detomidina presenta una mayor especificidad sobre los receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos que la xilacina, pero mucha menos que la medetomidina<sup>19</sup>. Se utiliza en caballos cuyo comportamiento no permite realizar algún procedimiento clínico o diagnóstico, para procedimientos quirúrgicos cortos o como premedicación anestésica<sup>90</sup>.

Se han hecho distintas investigaciones para estudiar las implicaciones de la administración de detomidina y su mecanismo de acción. Los estudios de farmacocinética se han realizado de distintas maneras: mediante radioinmunoensayo tras una sola dosis alta IM e IV<sup>27</sup> y por cromatografía líquida-espectrometría de masa para el estudio de la detomidina en plasma<sup>92</sup>.

La detomidina es absorbida y distribuida rápidamente, tras su administración IM e IV<sup>27</sup>. En un estudio llevado a cabo en ocho caballos, tras una sola dosis, se observó una vida media de eliminación de unos 30 minutos tras la administración IV y de una hora en la administración IM<sup>92</sup>. En otro estudio, llevado a cabo por Salonen y colaboradores en 1989, el volumen de distribución fue mayor tras la administración IM que tras la administración IV y la vida media de eliminación fue superior a la obtenida por Grimsrud y colaboradores en 2009 (1,19h IV y 1,78h IM). Además, en el estudio de Salonen y colaboradores se vio que, a las 48h, la concentración de la dosis inicial del fármaco en los tejidos fue menor del 3% y existía un paralelismo entre las concentraciones en suero y los efectos sedantes.

Por otra parte, en el estudio de Grimsrud y colaboradores de 2009, se evaluaron también los metabolitos de la detomidina para estudiar su biotransformación, y cabe destacar la detección, en primer lugar, de OH-detomidina y más tarde de COOH-detomidina, que tuvo una mayor permanencia en suero<sup>92</sup>. En otro estudio, tras la administración oral de altas dosis de detomidina, se encontraron en orina COOH-detomidina y conjugado de C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>O<sub>7</sub> de hidroxidetomidina además de hidroxidetomidina libre<sup>21</sup>. En este estudio también se vio que la mayor excreción de metabolitos se produce entre las 5 y 12 horas después de la administración oral del fármaco, posterior al aumento de la producción de orina que tuvo lugar entre las 2 y 5 horas.

En el estudio de Grimsrud y colaboradores, la detección en sangre de los metabolitos se produjo hasta 12 horas después de su administración IV<sup>92</sup>. Se puede decir por tanto que la distribución y absorción, así como la eliminación, son rápidas y esta última es monofásica.

#### **1.4.2.2 Farmacodinamia**

Produce efectos muy similares a los que produce la xilacina (sedación, analgesia y relajación muscular) aunque los de la detomidina son más duraderos<sup>48</sup>.

#### 1.4.2.2.1 Efectos sedantes

Proporciona una sedación adecuada a las dosis de 5-30  $\mu\text{g}/\text{kg}$  para la realización de procedimientos clínicos mejorando el manejo de los animales<sup>90</sup>. A dosis de 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  se ha descrito que produce sedación suficiente para llevar a cabo exámenes diagnósticos o clínicos<sup>53</sup>. En un estudio realizado en más de 200 caballos con síntomas de cólico se usaron dosis de 20 y 40  $\mu\text{g}/\text{kg}$  y se observaron signos de sedación a partir de los 2 minutos, que, en el caso de la dosis de 20  $\mu\text{g}/\text{kg}$  duraron solo 15 minutos y en el de la de 40  $\mu\text{g}/\text{kg}$  30 minutos<sup>38</sup>.

Se puede usar mediante una administración IV, IM, oral, epidural, intraarticular y sublingual. Las dosis necesarias para obtener sedación mediante una administración IM son mayores que en administraciones IV<sup>90</sup>.

La detomidina produce sedación y relajación mediada por su acción sobre los receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos. Es esta relajación, y por tanto mejora en la facilidad del manejo de los animales, lo que favorece su amplio uso en clínica equina. De forma oral mediante un gel ha sido estudiada como fármaco para disminuir ansiedad y producir relajación en caballos habiéndose obtenido buenos resultados en una prueba piloto a dosis de 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ <sup>22</sup>.

#### 1.4.2.2.2 Efectos analgésicos

La detomidina produce una analgesia intensa y prolongada dosis dependiente<sup>9,93</sup>. Comparándolo con otros fármacos, en caballos con síntomas cólicos, la detomidina produce más analgesia que el flunixin meglumine<sup>94</sup>. En un estudio realizado en caballos con cojeras inducidas, la detomidina fue utilizada de forma intraarticular en la articulación interfalángica distal produciendo una mejora significativa de la cojera y por tanto analgesia<sup>23</sup>. Se puede además combinar con otros fármacos como la metadona para, usando dosis bajas de detomidina, obtener mejor analgesia con menores efectos indeseados<sup>95</sup>.

En estudios realizados midiendo los umbrales nociceptivos mediante distintos test, se ha visto que la administración de detomidina aumenta el umbral nociceptivo, más que otros fármacos y con una mayor duración de los efectos<sup>40-42</sup>.

A dosis bajas (0,01 mg/kg), se vio en un estudio que no produce analgesia suficiente para alterar el grado de cojera<sup>44</sup>, por lo que su uso estaría indicado para los exámenes de cojeras.

#### 1.4.2.2.3 Efectos locomotores

La incoordinación producida por la detomidina es mayor que la de otros medicamentos de este grupo pero, sin embargo, es de menor duración<sup>53,93</sup>. En el estudio de Hamm y colaboradores en 1995, en el que se usaron dosis de 10, 20 y 40 µg/kg y se comparó la detomidina con la romifidina, se observó mayor inestabilidad e incoordinación en los grupos con detomidina<sup>93</sup>.

#### 1.4.2.2.4 Otros efectos

Los efectos cardiovasculares producidos por la detomidina son más potentes que aquellos producidos por la xilacina<sup>57</sup>. En un estudio llevado a cabo con 15 caballos usando detomidina, tras la administración IV a dosis de 10 µg/kg, se observó una disminución de la frecuencia cardíaca<sup>57</sup>, así como en el estudio de Hamm y colaboradores en 1995 en el que se observó bradicardia con todas las dosis (10, 20 y 40 µg/kg), este efecto fue dosis dependiente y se relacionó con el efecto sedante del fármaco. La bradicardia disminuye hasta cierto nivel aunque se aumente la dosis. Lo que, sin embargo, sí aumenta llegados al punto máximo, es el tiempo que se mantiene esta bradicardia, que es mayor cuanto mayor sea la dosis utilizada<sup>61</sup>. Según este mismo estudio, la bajada de la frecuencia cardíaca provocada por detomidina es de hasta un 51%. Por otro lado, en otros estudios no se detectaron cambios significativos en el gasto cardíaco ni en la fracción de eyección<sup>59</sup>. En el trabajo de Yamashita y colaboradores de 2000 también se observó que el bloqueo auriculoventricular de segundo grado fue también más persistente con este fármaco que con otros, sobre todo cuando se usaron mayores dosis<sup>57</sup>.

Tras la administración de 0,02 mg/kg de detomidina IV aparece un periodo de hipertensión seguido de hipotensión<sup>59</sup>. En este mismo estudio, con todas las dosis utilizadas de detomidina (0,01, 0,02, y 0,04 mg/kg), se produjo un aumento de la resistencia vascular sistémica.

La frecuencia respiratoria disminuyó tras la administración de detomidina sin que la presión de dióxido de carbono arterial se viera afectada pero, sin embargo, la presión de oxígeno arterial se redujo de forma breve tras la administración IV del fármaco<sup>59</sup>.

La detomidina, al igual que la xilacina y la romifidina, se ha visto que produce un aumento de la presión intrauterina en yeguas no gestantes<sup>67</sup>, aunque esto no ha sido demostrado que ocurra en yeguas gestantes ni que pueda producir problemas de abortos<sup>19</sup>.

Al igual que la xilacina, la detomidina produce una reducción de la motilidad duodenal siendo esta de 1 hora de duración, el doble que la de la xilacina<sup>64</sup>. Además, en el ciego y en el colon también se produce una disminución de la motilidad de 2-3 horas, aunque también produce una relajación de todo el intestino grueso y disminución del dolor visceral<sup>86</sup>.

La detomidina produce una disminución de la producción de lágrima medida con el test de Schirmer a los 15 minutos de su administración<sup>88</sup>.

### 1.4.3 Romifidina

La romifidina es un derivado imino-imida-zolidínico, procedente de la clonidina<sup>96</sup>, que fue sintetizado en 1985 y utilizado por primera vez en caballos en 1988<sup>97</sup>. Ha sido utilizada en caballos como sedante para procedimientos clínicos menores y premedicación<sup>96</sup>.

Físicamente se trata de una sustancia cristalina, blanca, sin olor y soluble en agua. Su nombre químico es hidrocloreto de N-(2-bromo-6-fluorofenil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-amina, su fórmula molecular es  $C_9H_{10}BrClFN_3$  y su peso molecular es 294,55 g/mol (figura 1.10)<sup>98</sup>. Su nombre común es hidrocloreto de romifidina.

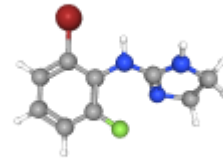
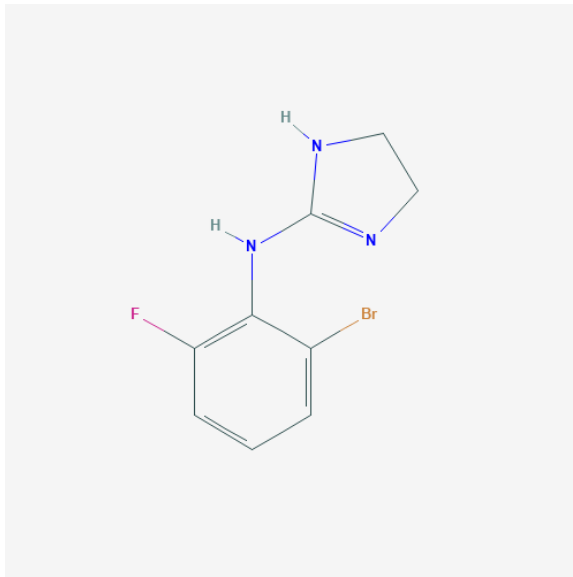


Figura 1.10: Molécula de hidrocloreto de romifidina. A la izquierda en 2D y a la derecha en 3D<sup>98</sup>.

#### 1.4.3.1 Farmacocinética

La romifidina es un fármaco ampliamente utilizado en clínica equina desde hace décadas. Existen distintos estudios evaluando su farmacocinética y farmacodinamia utilizando distintas técnicas.

Hammer, en 2004, realizó un estudio como parte de su tesis doctoral, en el que se buscó la detección de la romifidina en suero y en orina tras su administración IV. Tras una sola dosis IV de 80  $\mu\text{g}/\text{kg}$  se detectó romifidina en sangre hasta 3 horas después de la administración y hasta 24 horas después en orina<sup>99</sup>.

Posteriormente, mediante cromatografía líquida, un equipo de la Universidad de Pensilvania, tras una dosis IV de 80  $\mu\text{g}/\text{kg}$  a seis caballos pura sangre inglés, determinó que este fármaco tiene una vida media de eliminación de 138,2 minutos y la concentración máxima del fármaco en plasma se obtuvo a los 2 minutos de la administración<sup>100</sup>. En este estudio, tras una sola dosis IV de 80  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , la romifidina fue detectable a las 12 horas y, en algunos casos, también a las 24 horas. Según concluyen los autores del estudio, el efecto duradero de la romifidina se corresponde con la vida media de eliminación del fármaco. Esta diferencia en la detección del fármaco después de la administración con respecto al estudio llevado a cabo por Hammer

en 2004, es probable que se deba al límite de detección, que era más alto y, seguramente por ello, no pudo detectar la romifidina después de las 3 horas de la administración del fármaco.

A dosis más bajas (0,01 mg/kg) y administrando el fármaco previo a ejercicio, la vida media de eliminación fue de  $3h \pm 1'18^{101}$ , mayor que en los 2 casos anteriores. En este mismo estudio, también llevado a cabo mediante cromatografía líquida y con límites de detección similares al estudio de Wojtasiak-Wypart y colaboradores de 2012, la romifidina no fue detectada a las 24 horas, pero sí a las 18 horas después de su administración. Se debe tener en cuenta que en el estudio de Knych y colaboradores en 2017, los animales hicieron una hora de ejercicio tras la administración del fármaco lo cual afecta a la absorción, distribución, metabolismo y secreción y seguramente a ello se deban estas diferencias.

Utilizando cromatografía líquida, pero esta vez midiendo las concentraciones de romifidina en plasma y en los eritrocitos y con una sola dosis de  $100\mu\text{g}/\text{kg}$ , la vida media de eliminación en plasma fue de  $148,67 \pm 61,59$  minutos<sup>102</sup>. La concentración de romifidina en los eritrocitos fue significativamente mayor que la obtenida en plasma.

### **1.4.3.2 Farmacodinamia**

Al igual que el resto de los fármacos de este grupo sus principales indicaciones están relacionadas con sus efectos sedantes, analgésicos y de relajación muscular.

#### 1.4.3.2.1 Efecto sedante

La sedación que produce es más leve que las de otros agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos. A dosis de  $0,08 \text{ mg}/\text{kg}$  es menos evidente pero la duración es mayor, llegando hasta las 3 horas<sup>34</sup>. Sin embargo, en otros estudios se ha visto tras una sola dosis IV de  $0,1 \text{ mg}/\text{kg}$  de romifidina una duración de la sedación de hasta 480 minutos (8 horas)<sup>103</sup>. Con una dosis igual que la del estudio anterior, se observó una buena sedación detectable hasta 105 minutos después y desaparecieron los cambios en el comportamiento 180 minutos después de la administración<sup>102</sup>. Por otra parte, tras una infusión durante 120 minutos a dosis de  $0,08 \text{ mg}/\text{kg}$  y a velocidad de  $0,03 \text{ mg}/\text{kg}/\text{h}$  se observaron efectos sedantes hasta 160 minutos,

pero éstos fueron variables y no fue correlacionado con la concentración de la romifidina en plasma. Comparando dosis bajas (40 µg/kg) y dosis altas (120 µg/kg), se observaron efectos de sedación dosis dependientes que, en el caso de la dosis baja, tuvieron una duración media de 75 minutos y con la dosis alta de 180 minutos<sup>104</sup>.

La romifidina produce una sedación menos profunda y más duradera que la detomidina y que otros fármacos de su grupo a las dosis recomendadas<sup>93</sup>. A dosis de 40 µg/kg se ha observado que produce sedación suficiente para llevar a cabo procedimientos diagnósticos o clínicos siendo su duración mayor que la de la xilacina y detomidina, también utilizadas a dosis bajas<sup>53</sup>.

Este fármaco puede ser utilizado solo o en combinación con otros como el butorfanol<sup>18</sup>. La sedación en combinación con butorfanol se ha visto más fiable apareciendo una menor respuesta a estímulos externos.

#### 1.4.3.2.2 Efectos analgésicos

La analgesia de la romifidina es algo que ha estado en entredicho y se encuentran estudios dispares. Según el estudio realizado por Hamm en 1995, la romifidina no produjo analgesia a dosis de 80 µg/kg<sup>93</sup> pero en estudios posteriores se han obtenido distintos resultados. Usando estimulación eléctrica se encontraron diferencias significativas tras la administración intravenosa de romifidina con respecto al control a los 15 minutos<sup>42</sup>. Comparando dosis de 40 y 120 µg/kg, se observó una analgesia dosis-dependiente que apareció en ambos casos y fue significativa en todas las tomas de datos desde el minuto 5 hasta el 180 (fin del estudio), aunque fue mayor su efecto en el grupo de 120 µg/kg<sup>104</sup>. Cabe destacar que la analgesia aparece después de la sedación y perdura más que ésta, según un estudio en el que se usó una infusión de romifidina durante 120 minutos<sup>39</sup>. En este estudio de Diez Bernal y colaboradores de 2020, además es interesante el hecho de que hay poca correlación entre la concentración plasmática de romifidina y el efecto antinociceptivo.

A dosis equipotentes la xilacina, romifidina y detomidina producen una disminución del reflejo de retirada por nocicepción significativo con respecto al grupo control. Los efectos de la xilacina fueron de unos 60 minutos, mientras que los de la romifidina y detomidina perduraron hasta 100 y 120 minutos respectivamente<sup>40</sup>.

#### 1.4.3.2.3 Efectos locomotores

La incoordinación producida por romifidina se ha descrito como menor o más leve que otros medicamentos de este grupo pero, sin embargo, su duración es mayor y aparece en más caballos<sup>53,93</sup>. Comparándola con xilacina y detomidina, se ha visto que produce una menor incoordinación<sup>34</sup>, de menor intensidad que con los otros fármacos.

En un estudio en el que se utilizó la acelerometría para determinar el patrón locomotor, se observó que la romifidina producía menor incoordinación en cuanto a intensidad pero, sin embargo, la duración del efecto era mayor que en el caso de la detomidina o xilacina<sup>49</sup>. Además, en este estudio se observaron cambios en parámetros cinemáticos como la velocidad y la frecuencia de tranco y en parámetros energéticos como la potencia dorsoventral, la potencia de propulsión, la potencia total o la fuerza, lo cual nos indica que, a dosis de 0,04 mg/kg produce una gran cantidad de alteraciones en el patrón de movimiento.

En potros de 2 y 8 semanas, comparando la romifidina con xilacina, no se detectaron diferencias entre ambos fármacos en cuanto a la producción de incoordinación, apareciendo en ambos grupos de forma similar<sup>105</sup>.

#### 1.4.3.2.4 Otros efectos

Los efectos cardiovasculares de bradicardia y bloqueos auriculoventriculares producidos por la administración de romifidina son mayores que los descritos por xilacina y detomidina, según algunos autores<sup>9</sup> aunque, a niveles equivalentes de sedación, hay otros autores que dicen que son efectos comparables<sup>18</sup>. En un estudio realizado en potros, comparada con la xilacina (1mg/kg), la romifidina (0,07mg/kg) produce una mayor bradicardia<sup>105</sup>. La severidad y duración de la bradicardia está relacionada con el efecto sedante y depende de la dosis<sup>93</sup>. Tras la administración de romifidina, se observa bradicardia de un 70% durante los 2 primeros minutos tras la administración, se recupera al 38% al llegar al minuto 5 y luego se produce una recuperación más lenta que puede durar hasta 2,5 horas<sup>100</sup>. En el estudio realizado por Freeman y colaboradores en 2002, las alteraciones cardíacas que se encontraron fueron menos duraderas; se usaron dosis de 80 y 120 µg/kg y se vieron alteraciones de los índices cardíacos entre los 15 y 30 minutos después de la administración con disminución del gasto cardíaco y del volumen eyectado por el ventrículo izquierdo<sup>106</sup>. Utilizando dosis de

40 y 120 µg/kg se observó una bradicardia en ambos casos, aunque mayor con la dosis de 120 µg/kg y se vieron arritmias desde el minuto 5 hasta el 180, siendo estas ligeramente superiores en el grupo de la dosis más alta<sup>104</sup>. Por otro lado, en el estudio llevado a cabo por Knych y colaboradores en 2017, en el que se ejercitó a los caballos después de la administración de la romifidina, la bradicardia se observó entre 2 y 3 horas después de su administración<sup>101</sup>, debiéndose seguramente esta gran diferencia al aumento de la frecuencia cardíaca durante el propio ejercicio.

Después de la administración de la romifidina, durante los primeros 10 minutos se pueden ver con frecuencia bloqueos auriculoventriculares, que pueden persistir hasta 30-45 minutos<sup>100</sup>. En este estudio también hubo 2 caballos en los que se vieron bloqueos sinusales ocasionales, especialmente los primeros 5 minutos después de la administración, y, en uno de ellos, persistieron hasta 2 horas. Sin embargo, en el estudio llevado a cabo por Knych no se observaron bloqueos de ningún tipo en ninguno de los caballos<sup>101</sup> seguramente debido a que las dosis utilizadas fueron menores que en los otros estudios mencionados y a que realizaron ejercicio tras la administración del fármaco.

La romifidina también produce alteración de la presión arterial<sup>100</sup>. En este estudio se produjo un aumento durante los primeros minutos y a los 5 minutos después de la administración comenzó a descender, provocando una hipotensión que tuvo una duración de entre 30 y 60 minutos.

Se han observado disminuciones en el hematocrito y alteraciones en las concentraciones electrolíticas del plasma y se ha visto que existe una relación lineal entre la concentración de romifidina en plasma y algunos de los efectos, como la alteración en la frecuencia cardíaca o la presión arterial<sup>100</sup>.

Se ha observado que la romifidina produce bradipnea tanto a dosis de 40 µg/kg como de 120 µg/kg, siendo el comienzo y la duración distinta en ambos grupos<sup>104</sup>. En el grupo de dosis de 40 µg/kg hubo diferencias significativas y bradipnea desde el minuto 5 hasta el 180 (final del estudio) mientras que, en el grupo de 120 µg/kg, la bradipnea apareció en el minuto 30 y se mantuvo hasta el final del estudio.

Además de cambios en la frecuencia respiratoria, se han visto alteraciones en la presión arterial de oxígeno. En el estudio de Wojtasiak-Wypart y colaboradores en 2012 se observó una disminución de la presión arterial de oxígeno en el minuto 15 después de la administración y descenso de la frecuencia respiratoria entre los minutos 120 y 300 después

de la administración, lo que produjo un aumento en la presión arterial de dióxido de carbono en el minuto 120<sup>100</sup>.

A dosis de 80 y 120  $\mu\text{g}/\text{kg}$  se han observado presiones arteriales sistémicas y pulmonares aumentadas inicialmente, seguidas de hipotensión, así como una disminución de la presión parcial de oxígeno y un aumento de la de dióxido de carbono<sup>106</sup>.

Para su uso en potros la xilacina es el sedante de elección pero, en un estudio con potros de 2 y 8 semanas, la sedación con romifidina fue la que permitió la intubación nasogástrica de forma más rápida consiguiéndose, además, un nivel similar de analgesia con ambos fármacos<sup>105</sup>.

En cuanto a sus implicaciones en el aparato digestivo, se ha visto una ausencia de motilidad inicial de intestino delgado, ciego y colon entre 15 y 30 minutos tras la administración de dosis de 80 y 120  $\mu\text{g}/\text{kg}$  seguido, en el caso del grupo con la dosis de 80  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , por ligera pero significativa hipermotilidad de ciego y colon<sup>65</sup>. Esta disminución de la motilidad ha sido observada también en potros<sup>105</sup>.

Se han detectado disminuciones en la temperatura tras la administración de romifidina<sup>100</sup>. En un estudio realizado con dosis de 40 y 120  $\mu\text{g}/\text{kg}$  se produjo, en ambos grupos, un descenso de la temperatura que comenzó en el minuto 60 con la dosis de 40  $\mu\text{g}/\text{kg}$  y en el minuto 90 con la dosis de 120  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , durando en ambos casos hasta la finalización del estudio, en el minuto 180<sup>104</sup>.

La romifidina no afecta a la producción lacrimal cuando es usada IV, según un estudio realizado con distintos  $\alpha_2$ -adrenérgicos administrados a caballos a los que se les midió la producción lacrimal mediante un test de Schirmer<sup>88</sup>.

#### 1.4.4 Medetomidina

La medetomidina es un fármaco ampliamente utilizado en la clínica de perros y gatos y fue descrita hace casi cuarenta años. Es el agonista  $\alpha_2$ -adrenérgico más potente encontrado hasta la fecha<sup>18</sup>.

Es un derivado metilado de la detomidina. Su nombre común es hidrocloreto de medetomidina. Es un sólido blanco cristalino. Su nombre químico es hidrocloreto de 5-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol (figura 1.11), su fórmula molecular es  $C_{13}H_{17}ClN_2$  y su peso molecular es  $236,74 \text{ g/mol}^{107}$ .

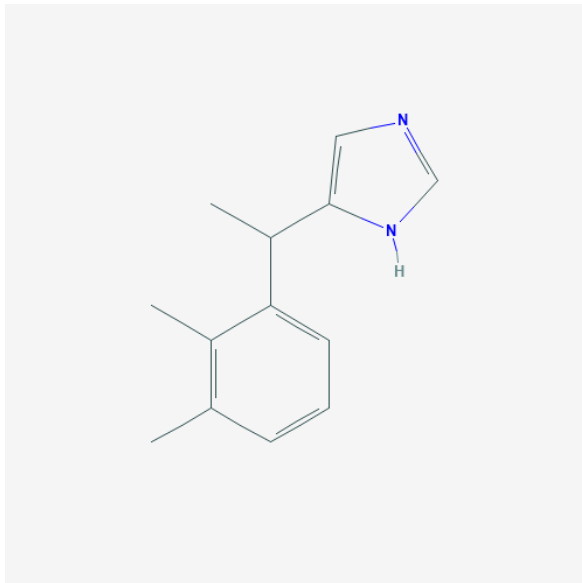


Figura 1.11: Molécula de hidrocloreto de medetomidina. A la izquierda en 2D y a la derecha en 3D<sup>107</sup>.

#### 1.4.4.1 Farmacocinética

En un estudio realizado en ponis utilizando un modelo bicompartimental, tras la administración de dosis de  $7 \mu\text{g/kg}$  de medetomidina, se determinó una vida media de absorción de 2,6 minutos y una vida media de eliminación de 13,09 minutos. En este mismo estudio la concentración en plasma disminuyó por debajo de los límites de detección ( $0,05 \text{ ng/ml}$ ) a las 4 horas<sup>28</sup>. En otro estudio en el que se usaron 8 caballos adultos y con una dosis de  $10 \mu\text{g/kg}$  IV de medetomidina, se determinó mediante cromatografía líquida-espectrometría de masas el pico de la concentración en plasma a los  $6,4 \pm 2,7$  minutos tras la administración y éste pudo ser detectado en plasma hasta  $165 \pm 77$  minutos<sup>108</sup>. En este mismo estudio se vio que la vida media de eliminación fue de  $29,1 \pm 12,5$  minutos, bastante superior a la obtenida en el estudio de Bettschart-Wolfensberger y colaboradores en 2005.

Usando una dosis de  $5 \mu\text{g/kg}$  de medetomidina mediante una infusión de  $3,5 \mu\text{g/kg/h}$  durante 2 horas, se consiguió un nivel estable de sedación, con una concentración invariable

de en plasma de 1-1,5 ng/ml en 30 minutos, con lo que se propone este fármaco para su uso en anestesia intravenosa por infusión<sup>28</sup>.

#### **1.4.4.2 Farmacodinamia**

Los efectos que presenta son parecidos a los descritos en la xilacina. Es ampliamente utilizada en la clínica de pequeños animales y se trata de un fármaco que tiene una afinidad mayor por el adenorreceptor  $\alpha_2$  que otros de su grupo farmacológico lo cual lo hace más potente a menores dosis<sup>109</sup>.

##### 1.4.4.2.1 Efectos sedantes

A los 10 minutos de la administración de la medetomidina, con una dosis de 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , se vieron efectos de sedación como bajada de la cabeza de los animales y una disminución de la movilidad<sup>108</sup>. En este mismo estudio, se determinó que el efecto sedante estuvo presente desde los 10 hasta los 45 minutos y los caballos reaccionaban menos a los sonidos durante este tiempo. En un estudio en el que se usó un único bolo de 5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  seguido de una infusión de 3,5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  y se comparó con detomidina, con la que se usó un primer bolo de 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  y una infusión de 6  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ , se determinó que el nivel de sedación era más profundo con la detomidina<sup>110</sup>. En otro estudio que comparó la dexmedetomidina a dosis 3,5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  y medetomidina a 7  $\mu\text{g}/\text{kg}$  como premedicación anestésica, tras un bolo IV, hubo más caballos a los que se tuvo que volver a medicar para llegar a la sedación adecuada con dexmedetomidina (se necesitaron dosis de 4-9  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) que con medetomidina, (se necesitaron dosis de 7-9  $\mu\text{g}/\text{kg}$ )<sup>111</sup>.

##### 1.4.4.2.2 Efectos analgésicos

La medetomidina tiene un efecto analgésico en caballos<sup>108,112,113</sup>. Se ha visto que la medetomidina aumenta el umbral mecánico desde los 10 minutos después de la

administración hasta 45 minutos<sup>108</sup>. En este estudio se concluye que el efecto analgésico es de corta duración.

#### 1.4.4.2.3 Efectos locomotores

Está descrito que produce, a dosis equivalentes, una mayor incoordinación y de mayor duración que la xilacina, razón por la cual su uso ha estado solo indicado en pequeños animales<sup>9</sup>. En un estudio realizado con 4 ponis usando dosis de 1 mg/kg de xilacina y 10 µg/kg de medetomidina el efecto sedante fue similar pero, sin embargo, la medetomidina produjo una mayor y más prolongada incoordinación y, por otro lado, comparando 1 mg/kg de xilacina y 5 µg/kg de medetomidina, se vio una menor sedación del grupo de medetomidina pero con una incoordinación similar<sup>36</sup>. A esta misma dosis, en un estudio hecho en ponis comparando la medetomidina con xilacina a 0,4 mg/kg, se obtuvo un nivel de incoordinación parecido en ambos grupos pero la duración del grupo de medetomidina fue ligeramente mayor<sup>79</sup>.

#### 1.4.4.2.4 Otros efectos

A dosis de 5 µg/kg, los efectos cardiovasculares y de sedación fueron similares a los producidos por 0,4 mg/kg de xilacina<sup>79</sup>. A esta misma dosis, 5 µg/kg, se observó en otro estudio bradicardia y una alteración bifásica de la presión arterial consistente en un aumento de la presión seguido de hipotensión<sup>36</sup>. En este mismo estudio se determinó que los efectos cardiovasculares de la medetomidina son complejos y que podrían estar influidos por los receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos centrales además de los periféricos. En otro estudio realizado con una dosis de 10 µg/kg IV, además de bradicardia, se vio una disminución de la frecuencia respiratoria y una disminución del hematocrito y de las proteínas totales en sangre<sup>108</sup>.

En un estudio llevado a cabo con quince caballos usando distintas dosis de medetomidina se observó una disminución de la frecuencia cardiaca tras la administración IV a dosis de 5 hasta 10 µg/kg, efecto que no se produce a dosis de 3 µg/kg<sup>57</sup>. Comparando los efectos de detomidina, dexmedetomidina y medetomidina, en un estudio llevado a cabo por Grimsrud y colaboradores en 2012, se observó que la detomidina producía una mayor bradicardia (hasta

50%) que los otros 2 fármacos (hasta 30%) seguramente debido a que estos 2 fármacos tienen una mayor especificidad para los receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos<sup>114</sup>. Sin embargo, en otro estudio en el que se compararon la infusión de detomidina y medetomidina, no se encontraron diferencias significativas en cuanto a la bradicardia, que apareció en ambos grupos al igual que las arritmias, aunque se debe apuntar que en este estudio se administraron, además en ambos casos, acepromacina y butorfanol lo cual, además del hecho de que fuesen administradas la detomidina y la medetomidina mediante infusión lenta y no en un solo bolo o infusión rápida, hace que los resultados no puedan ser comparados al estudio anterior<sup>110</sup>.

Se han visto también aumentos en la glucosa en plasma una hora después de la administración de medetomidina<sup>108,114</sup>, por lo que no se recomienda en caballos en los que pueda ser perjudicial la hiperglucemia. Además, se han visto diferencias entre machos y hembras tras la administración de medetomidina en cuanto al aumento que se produce de glucosa<sup>114</sup>.

En un estudio utilizando medetomidina IV a dosis de 10  $\mu\text{g}/\text{k}$  se observó una disminución de los borborismos intestinales y por tanto de la motilidad intestinal<sup>108</sup>.

#### 1.4.5 Dexmedetomidina

La dexmedetomidina fue aprobada en 1999 por la FDA para su uso en medicina humana y en 2011 obtuvo la licencia en Europa. Se usa principalmente para proporcionar sedación y analgesia en los pacientes que se encuentran en las unidades de cuidados intensivos en humana<sup>115</sup>.

En el ámbito veterinario se aprobó la primera licencia en 2002 como sedante y analgésico de perros y gatos para realizar procedimientos diagnósticos o quirúrgicos cortos, como preanestésico o como parte de la anestesia general. En caballos fue utilizado por primera vez en 2005<sup>116</sup>. En la última década se han realizado investigaciones de alta calidad en caballos utilizando dexmedetomidina<sup>116</sup>.

Se trata de una sal, un derivado del imizol, un isómero activo de la medetomidina. Su nombre químico es hidrocloreto de 5-[(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol (figura 1.12), su fórmula molecular es  $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{ClN}_2$  y tiene un peso molecular de 236,74 g/mol<sup>117</sup>. Su nombre común es hidrocloreto de dexmedetomidina.

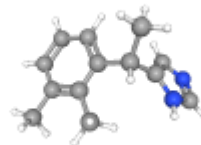
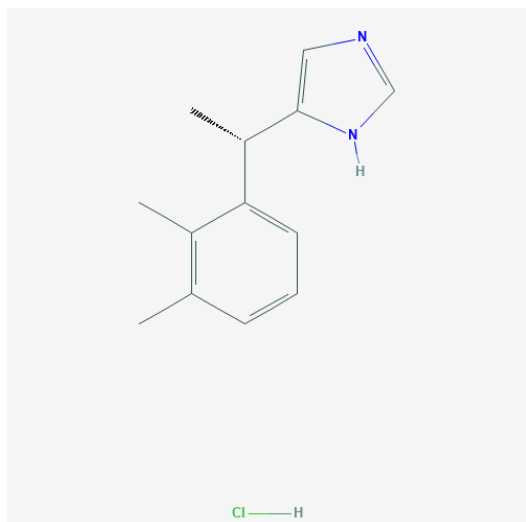


Figura 1.12: Molécula de hidrocloreuro de dexmedetomidina. A la izquierda en 2D y a la derecha en 3D<sup>117</sup>.

#### 1.4.5.1 Farmacocinética

Tiene una vida media muy corta y se distribuye de forma rápida, lo cual hace que sea un producto con perfil farmacológico interesante.

En un estudio realizado en ocho caballos adultos, tras una dosis de 5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de dexmedetomidina IV, se evaluaron distintos parámetros farmacocinéticos durante diez horas y se obtuvieron datos de la vida media de eliminación ( $8,03 \pm 0,84$  minutos), pico de concentración plasmática ( $5,7 \pm 3,52$  ng/ml que apareció entre el minuto 1 y 4 post administración) y tiempo máximo de detección en sangre (600 minutos)<sup>61</sup>. En este mismo estudio se determinaron más datos de la farmacocinética de la dexmedetomidina en los que hubo una gran variedad individual, por lo que no se consideraron estadísticamente significativos.

En otro estudio realizado con un bolo de 3,5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  en el que se usaron 8 caballos de unos 4 años de media y 6 ponis de unos 20 años de media los resultados farmacocinéticos fueron bastante distintos al estudio de Rezende y colaboradores en 2015, aunque también lo fue la dosis utilizada. El pico de concentración en sangre fue de 4,6 ng/ml para los caballos y 3,8 ng/ml para los ponis, la eliminación fue de 19,8 minutos para los caballos y 28,9 minutos para los ponis y a las 2 horas los niveles de dexmedetomidina en sangre estaban por debajo de los niveles de detección (0,05 ng/ml)<sup>118</sup>.

### 1.4.5.2 Farmacodinamia

Este fármaco es ampliamente utilizado en pequeños animales pero, al igual que la medetomidina, su uso no está legalmente permitido en caballos. Sin embargo, desde 2005, fecha en la que se describió por primera vez su uso en estos animales de forma experimental, algunos estudios han demostrado su utilidad como sedante y analgésico de muy corta duración<sup>61,114,116</sup>. Tiene una alta afinidad por el receptor  $\alpha_2$ -adrenérgico mayor que la xilacina, romifidina y detomidina<sup>114</sup>.

#### 1.4.5.2.1 Efecto sedante

La sedación, tras un solo bolo de 5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  en caballos adultos, se mantuvo entre los 4 y 60 minutos, y fue medida mediante la bajada de la posición de la cabeza, reticencia al movimiento y falta de interés en el ambiente<sup>61</sup>. Además, se ha demostrado que tiene un efecto dosis dependiente hasta un techo máximo a partir del cual el efecto no es mayor, aunque su duración sí<sup>114</sup>.

En un estudio en el que se comparó el uso de medetomidina y dexmedetomidina como preanestésicos, se observó que el grupo de dexmedetomidina necesitaba mayor cantidad de dosis adicionales<sup>119</sup>. Se considera en este estudio que la dosis de 3,5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  no es suficiente para la inducción anestésica y no es equipotente a la dosis de medetomidina utilizada.

En un estudio en el que se usaron dosis de dexmedetomidina de 2, 4 y 6  $\mu\text{g}/\text{kg}$  seguidas de una infusión de lidocaína se vio una gran diferencia individual, tanto en la concentración plasmática del fármaco como en el efecto sedante del mismo<sup>120</sup>. Los estudios y efectos de las dosis de dexmedetomidina no son aún concluyentes ni claros.

#### 1.4.5.2.2 Efecto analgésico

Se detectó un aumento del umbral de los nociceptores, un efecto analgésico, tras la administración IV de 5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  en caballos adultos desde los 30 hasta los 45 minutos<sup>61</sup>. En un estudio en el que se usaron bolos de 2, 4 y 6  $\mu\text{g}/\text{kg}$  y posteriormente una infusión de

lidocaína, se vio un aumento del umbral nociceptivo en las dosis de 4 y 6  $\mu\text{g}/\text{kg}$  pero no en la de 2  $\mu\text{g}/\text{kg}$ <sup>120</sup>.

En burros se ha visto que causa una analgesia similar a la producida por la xilacina<sup>121</sup> y, utilizando dosis de 3, 4 y 5  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , se vio analgesia pero esta fue más corta que la sedación<sup>122</sup>.

#### 1.4.5.2.3 Efecto locomotor

A dosis de 5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  se ha observado incoordinación entre los 4 y 10 minutos después de la administración de un solo bolo IV, tras lo cual se fue recuperando el movimiento normal de forma gradual<sup>61</sup>.

#### 1.4.5.2.4 Otros efectos

Al igual que el resto de los fármacos de la familia de los agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos, después de la administración de una sola dosis de dexmedetomidina de 5  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , se observó una disminución de la frecuencia cardíaca (bradicardia) entre 4 y 10 minutos postadministración<sup>61</sup>. Además, en este mismo estudio, durante el tiempo que duró la bradicardia, se detectaron ritmos irregulares, pero todos los parámetros cardiovasculares regresaron a los valores basales a los 20 minutos de la administración de la dexmedetomidina. En otro estudio en el que se utilizó un solo bolo de 3,5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  no se detectaron alteraciones en la frecuencia cardíaca, presión arterial central y pulmonar (ni en la arteria pulmonar ni en los capilares pulmonares) con respecto a los valores basales pero, sin embargo, el gasto cardíaco y la presión mixta de oxígeno se vieron reducidos los primeros 5 minutos después de la administración y la presión arterial así como la resistencia vascular pulmonar se vieron aumentadas<sup>118</sup>. Otra investigación comparó los efectos de detomidina, dexmedetomidina y medetomidina y se observó que la detomidina producía una mayor bradicardia (hasta 50%) que los otros 2 fármacos (hasta 30%), seguramente debido a que estos 2 fármacos tienen una mayor especificidad para los receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos<sup>114</sup>.

Tanto el hematocrito como las proteínas totales disminuyen durante la primera hora después de la administración de la dexmedetomidina, pero vuelven después de 2 horas a sus valores basales<sup>61</sup>. En este estudio también se detectó un aumento del tiempo de relleno capilar y

el color de las mucosas palideció ligeramente los primeros momentos después de la administración.

Tras la administración de 5 µg/kg de dexmedetomidina se vio, en el estudio realizado por Rezende y colaboradores en 2015, una disminución de la frecuencia respiratoria en la mayoría de caballos. Además, cabe destacar que hubo una gran variabilidad entre caballos, apareciendo, en algunos, taquipnea<sup>61</sup>. Los valores respiratorios se normalizaron a los 30 minutos de la administración y se detectó una disminución significativa de la frecuencia respiratoria entre los 60 y los 120 minutos.

Produce menores aumentos de glucosa en sangre, por lo que sería preferible en caballos que sufran patologías como resistencia a la insulina<sup>114,116</sup>. En el estudio realizado por Rezende y colaboradores en 2015, el aumento de glucosa fue significativo entre los 20 y 60 minutos después de la administración del fármaco y se encontraron diferencias significativas en cuanto a la glucosa en machos y hembras<sup>61</sup>.

En seis de los ocho caballos utilizados en el estudio de Rezende se detectaron sonidos incoordinados en la auscultación digestiva durante los primeros 20 minutos, lo cual señala que este fármaco puede afectar a la motilidad intestinal de los caballos<sup>61</sup>. Sin embargo, para las estrangulaciones asociadas a lesiones de isquemia-reperfusion en intestino delgado, se ha demostrado el efecto positivo del uso de dexmedetomidina<sup>123</sup>.

	<b>XILACINA</b>	<b>ROMIFIDINA</b>	<b>DETOMIDINA</b>	<b>MEDETOMIDINA</b>	<b>DEXMEDETOMIDINA</b>
<b>Nombre químico</b>	Hidrocloruro de N-(2,6-Dimetilfenil)-5,6-dihidro-4H-1,3-tiazina-2-amina	Hidrocloruro de N-(2-bromo-6-fluorofenil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-amina	Hidrocloruro de 5-[(2,3-Dimetilfenil)metil]-1H-imidazol	Hidrocloruro de 5-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol;hidrocloruro	Hidrocloruro de 5-[(1S)-1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol;hidrocloruro
<b>Fórmula molecular</b>	C <sub>12</sub> H <sub>17</sub> ClN <sub>2</sub> S	C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> BrClFN <sub>3</sub>	C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> ClN <sub>2</sub>	C <sub>13</sub> H <sub>17</sub> ClN <sub>2</sub>	C <sub>13</sub> H <sub>17</sub> ClN <sub>2</sub>
<b>Peso molecular (g/mol)</b>	220,34	294,55	186,25	236,74	236,74
<b>Afinidad receptor <math>\alpha_2</math>: <math>\alpha_1</math></b>	160:1	340:1	260:1	1620:1	1620:1
<b>Vida media eliminación IV (min)<sup>9</sup></b>	50-167	138	30-60	10-30	8-30
<b>Tiempo máximo detección en sangre horas</b>	1-3	3h	12h	2,5-4	2-10
<b>Duración sedación IV minutos</b>	30	Hasta 180	15-30	45	60
<b>Analgesia</b>	Buena analgesia	Menos que otros fármacos del grupo	Intensa y prolongada	Buena	Buena
<b>Incoordinación</b>	Dosis-dependiente	Menor que otros fármacos del grupo	Mayor que la de otros fármacos del grupo	Intensa y prolongada	Leve y de corta duración
<b>Alteraciones cardiacas</b>	Bradycardia, disminución gasto cardiaco. Menor en potros	Bradycardia más duradera que otros fármacos del grupo. Bloqueos	Bradycardia mayor que otros fármacos. Bloqueos	Bradycardia	Bradycardia (menor que otros fármacos) y ritmos irregulares detectados hasta 20 minutos. No aparecen en dosis bajas
<b>Alteraciones vasculares</b>	Hipertensión e hipotensión. Menor hipertensión que otros	Hipertensión e hipotensión	Hipertensión e hipotensión	Hipertensión e hipotensión	
<b>Alteraciones respiratorias</b>	Bradipnea. Disminución O <sub>2</sub> y aumento CO <sub>2</sub>	Bradipnea. Disminución O <sub>2</sub> y aumento CO <sub>2</sub>	Bradipnea	Bradipnea	Bradipnea, en algunos caballos aparece taquipnea
<b>Alteraciones motilidad</b>	Disminución de la motilidad leve	Disminución motilidad leve y de corta duración	Disminución de la motilidad de hasta 3 horas	Disminución de la motilidad	Borborismos irregulares breves
<b>Alteraciones niveles de glucosa</b>	Aumento glucosa e hipoinsulinemia en adultos, en potros no			Aumento glucosa en sangre	Menores aumentos de glucosa que otros fármacos del grupo
<b>Otros</b>	Aumento volumen orina. Aumento presión y motilidad uterina	Disminución de la temperatura, disminución del hematocrito Disminución producción de lágrima	Disminución de la producción de lágrima	Disminución hematocrito y proteínas totales	Disminución hematocrito y proteínas totales

Tabla 1.4: Resumen de los efectos de xilacina, romifidina, detomidina, medetomidina y dexmedetomidina. Elaboración propia.

## 1.5 Uso de los agonistas $\alpha_2$ -adrenérgicos en cojeras

El uso de fármacos sedantes en los exámenes de cojera es habitual, ya que facilita el manejo de los animales, siendo, en muchas ocasiones, la única manera de poder llevar a cabo la exploración<sup>47,124-126</sup>. El problema que se plantea normalmente con este tipo de prácticas es que los fármacos sedantes pueden producir analgesia y también incoordinación, lo cual podría, potencialmente, alterar los patrones de movimiento afectando al examen clínico de cojera<sup>124</sup>.

### 1.5.1 Xilacina

Al igual que con la detomidina, con la xilacina también se han hecho estudios de cómo afecta al movimiento de caballos cojos y sanos. En un estudio realizado con xilacina a dosis 0,25 mg/kg, utilizando sensores de inercia para evaluar el patrón de movimiento, no se determinó que el uso del sedante produjese interferencias con el patrón de movimiento ni con la cojera<sup>45</sup>. En otro estudio realizado con dosis de 0,3 mg/kg, en el que se utilizaron métodos objetivos de estudio del movimiento (sensores de inercia) no se detectaron cambios significativos de las cojeras comparando el grupo con xilacina y el grupo control durante la primera hora después de la administración, aunque sí que se vieron alteraciones en cojeras de las extremidades anteriores 60 minutos después de la sedación, concluyendo que su uso para cojeras de extremidades posteriores está recomendado y de extremidades anteriores se puede usar pero con precauciones<sup>46</sup>.

La administración de xilacina produce ataxia dosis dependiente, afectando a las mediciones obtenidas con los métodos objetivos de análisis de movimiento<sup>52</sup>. De estas alteraciones, algunas se deben a que el movimiento es más lento, se reducen los ciclos por minuto, siendo esta reducción dependiente de la dosis: a mayor dosis mayor reducción<sup>52</sup>. También ha sido utilizada en estudios de lesiones inducidas en las extremidades anteriores a dosis bajas (0,1-0,2 mg/kg) y se ha visto que no producía diferencias significativas en el movimiento de los caballos evaluándolo mediante sensores de inercia. Comparándolos con el grupo control se concluye que la xilacina a estas dosis es adecuada en caballos con cojeras en las que la evaluación tenga una duración de hasta una hora<sup>47</sup>. Por otro lado, se ha visto que a dosis

convencionales o habituales (0,5 mg/kg) producen alteraciones significativas en los parámetros acelerométricos de movimiento<sup>51</sup>, con lo cual no sería una dosis adecuada para la realización de un examen de cojera.

### 1.5.2 Detomidina

Se han observado cambios en las cojeras al utilizar dosis altas de detomidina y, con dosis bajas, se ha visto que las cojeras no disminuyen, aunque el patrón de locomoción sí cambia, lo cual podría interferir con el examen diagnóstico, afectando también a los resultados obtenidos utilizando métodos objetivos de análisis de movimiento<sup>43,44</sup>. En el estudio realizado por Buchner y colaboradores, en 1999, con detomidina a dosis de 10 µg/kg, se produjo una sedación, medida por la distancia de la cabeza al suelo, que no impidió el movimiento al paso ni al trote de los animales y no alteró el nivel de cojera, pero sí alteró parámetros de la locomoción tales como la frecuencia del tranco<sup>44</sup>. En combinación con butorfanol, se ha visto que la detomidina tiene unos efectos más cortos en cuanto a parámetros de movimiento evaluados mediante acelerometría y similar efecto sedante<sup>50</sup>. Keegan, en 2015, habló también acerca del uso de la detomidina, en este caso a dosis bajas, con la finalidad de estabilizar cojeras con alta variabilidad (se trata de intentar conseguir patrones de movimiento con una alta repetibilidad), especialmente de las manos<sup>127</sup>.

### 1.5.3 Romifidina

La romifidina, por otra parte, parece ser la que produce menores cambios en los parámetros de movimiento medibles mediante acelerometría<sup>49</sup>. En el estudio comparativo de López-Sanromán y colaboradores, en 2013 en el que se investigaron los patrones de movimiento tras la administración de xilacina a una dosis de 0,5 mg/kg, detomidina a 0,01 mg/kg, romifidina a 0,04 mg/kg y una solución control con suero salino y utilizando un acelerómetro triaxial, se determinó que el efecto de la romifidina era más leve en cuanto a su afectación de parámetros acelerométricos y tenía una mayor duración<sup>49</sup>. Además, produce menor

incoordinación que la xilacina o la detomidina<sup>34</sup> y la duración de su efecto sedante es mayor, siendo potencialmente adecuada para realizar exámenes de cojera completos<sup>49</sup>.

## 1.6 La locomoción equina

La marcha o locomoción se puede definir como la acción, correctamente coordinada y rítmica, compuesta por una sucesión de movimientos automáticos del cuerpo y de las extremidades con participación del sistema musculoesquelético y del sistema nervioso<sup>128</sup>.

El aparato locomotor equino es fisiológica y biomecánicamente excepcional y, por ello, ha sido muy estudiado a lo largo de los siglos. Ya los antiguos egipcios se preguntaban acerca de si había un momento en el que no se encontraba ninguna extremidad en contacto con el suelo<sup>129</sup>. Los primeros estudios biomecánicos datan de hace varios siglos. Se considera que el filósofo griego Jenofonte (430-345 a. C.) fue el primer escritor de temas ecuestres y escribió, entre otros temas, acerca de las extremidades traseras como el motor equino<sup>130</sup>. Aristóteles habló de la biomecánica de los cuadrúpedos, aunque no entró a hablar concretamente de los caballos. El primer Duque de Newcastle, William Cavendys, estudió el movimiento equino con el sonido que hacen los cascos al tocar el suelo. Se considera que el primer tratado moderno que se centra totalmente en la locomoción equina se publicó en 1779<sup>131</sup> y se trata de un manual que versa sobre la anatomía y locomoción equina para la pintura y la escultura.

Con el avance de las tecnologías y de las investigaciones se ha estudiado de distintas formas cómo funcionan las estructuras anatómicas equinas y cómo el movimiento equino no solo es bonito, también es eficiente<sup>130</sup>. Hasta el siglo XIX se estudió el movimiento de los caballos por un interés más artístico que científico y se usó como modelo de fotografías o de grabaciones cinematográficas. A mediados de este siglo el fotógrafo Eadweard Muybridge (quien publicó la secuencia de imágenes del caballo en movimiento —figura 1.13 —), junto con el fisiólogo Etienne Marey (quien desarrolló una máquina que permitía conseguir imágenes en serie del caballo en movimiento) y muchos otros investigadores formaron la fase que se conoce como “La primera Edad de Oro de la Biomecánica equina”<sup>132</sup>.

La biomecánica ha evolucionado en los últimos 250 años hasta convertirse en una disciplina científica por sí misma. En las últimas décadas ha contribuido mucho a los avances y a todas

las posibilidades actuales de investigación gracias, en gran medida, al enorme impulso de las nuevas tecnologías<sup>130</sup>.

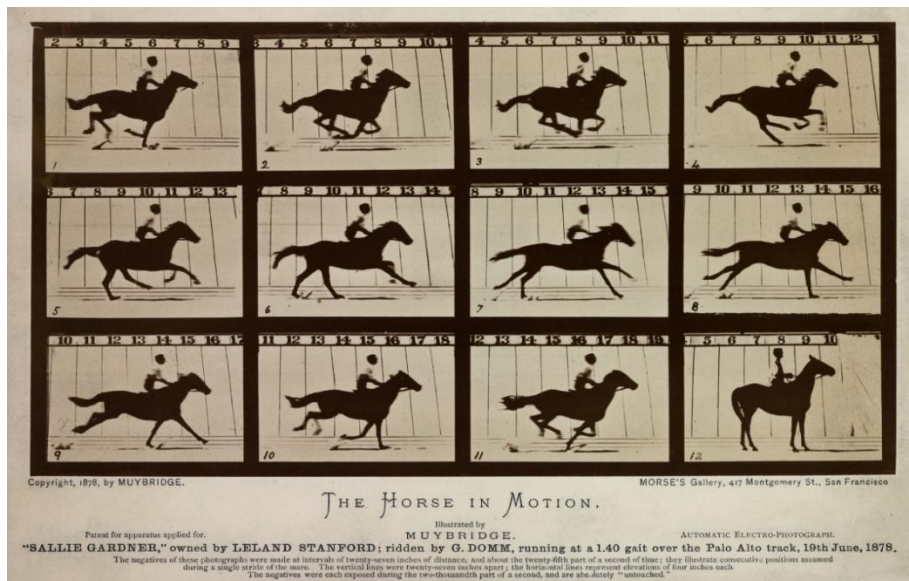


Figura 1.13: El caballo en movimiento. Ilustrado por E. Muybridge en 1878.

### 1.6.1 Adaptaciones biomecánicas de la anatomía equina

El caballo es un animal herbívoro que en la naturaleza era presa de varios depredadores y cuya supervivencia dependía de su capacidad de huida. Además, como muchos herbívoros, tuvo que moverse de unas zonas a otras, abarcando grandes distancias en busca de comida. Por eso su cuerpo tiene ciertas características anatómicas que le permiten esta facilidad de movimientos, tanto rápidos y de huida como de largas distancias<sup>133</sup>.

Los caballos fueron domesticados hace 6.000 años y fue entonces cuando comenzó la cría selectiva de ejemplares. Sin embargo, estos cruces de caballos no quedaron registrados hasta el año 1.700, cuando aparecieron los libros de raza<sup>133</sup>. En la actualidad es la cría selectiva la que ha producido ciertas adaptaciones biomecánicas que han ido de la mano de cambios en la anatomía de los caballos y, por ello, distintas disciplinas y razas tienen diferencias en los patrones de movimiento<sup>134,135</sup>. En un estudio realizado comparando caballos pura raza español (PRE), árabes y angloárabes se vio que al paso había diferencias significativas en la articulación del carpo, siendo la flexión mayor en los caballos PRE<sup>136</sup>.

Además de estas características biomecánicas innatas, se debe tener en cuenta que la mayoría de caballos, en la actualidad, se entrenan y este entrenamiento altera su forma de moverse<sup>134</sup>.

A los caballos de doma clásica, por ejemplo, se les enseña a llevar a cabo sus movimientos naturales hacia arriba con las espaldas altas y la cadera baja<sup>137</sup>. Comparando caballos de doma clásica de 4, 5, 6 y 7 años se puede ver en estos últimos un aumento de la actividad dorsoventral, de la actividad longitudinal y de la propulsión que se achaca a su desarrollo y entrenamiento<sup>134</sup>. En otro estudio llevado a cabo con un grupo de caballos tras un régimen de entrenamiento en *treadmill* o tapiz rodante, se vieron cambios biomecánicos (aumento de la frecuencia del tranco y disminución de la protracción)<sup>138</sup>. Se han apreciado diferencias en la locomoción no solo en adultos. En un estudio realizado con potros desde 1 semana hasta 5 meses, en función de si viven en un prado o en un box, se encontraron diferencias entre las que destaca una mayor coordinación en aquellos que vivían en prados<sup>139</sup>. Por tanto, cuando se habla del movimiento de los caballos, se debe tener en cuenta que una parte es genética y relacionada con la raza y otra es aprendida en el entrenamiento, y todo ello afecta a la manera en la que se mueven.

## 1.6.2 Terminología y definiciones del movimiento equino

### 1.6.2.1 Aire

El aire es un movimiento rítmico, automático, complejo y estrictamente coordinado de todo el cuerpo que resulta en la producción progresiva de movimientos. En función de la velocidad y otras características se puede hablar de 3 aires principales: paso, trote y galope.

Dentro de los aires se puede hacer distinción en función del número de impactos del casco que tienen lugar durante un ciclo completo de movimiento. Así puede haber aires de dos, 3 o 4 impactos. Estos también se denominan tiempos y se diría, por tanto, que un aire es de 2, 3 o 4 tiempos.

Los aires se pueden dividir en:

- Simétricos: paso y trote. Aquellos en los que el movimiento es igual en un lado que en el contralateral.
- Asimétricos: galope. Aquellos en los que el movimiento es distinto en un lado y en el contralateral.

### 1.6.2.2 Tranco

El tranco es como se denomina al ciclo completo de movimiento. Se trata de un patrón repetitivo y, por ello, el inicio se puede marcar en cualquier momento del movimiento. El tranco se divide en fases<sup>134,140,141</sup>:

- Fase de apoyo: es la fase que se produce cuando el casco se encuentra en contacto con el suelo. Es un momento en el que gran cantidad de fuerzas actúan sobre el casco, por lo cual es clave en el estudio de las cojeras. Existen 2 tipos de fases de apoyo que varían en función de los aires:
  - o Fase de apoyo diagonal: la extremidad anterior y la extremidad posterior contralateral contactan con el suelo al mismo tiempo. Lo que se produce en el trote.
  - o Fase de apoyo lateral: la extremidad anterior y la extremidad posterior ipsilateral contactan con el suelo al mismo tiempo, lo cual ocurre en determinadas fases del paso.

La fase de apoyo consta, a su vez, de 4 fases:

- o Contacto: momento en el que el casco entra en contacto con el suelo, lo que puede ocurrir con el casco plano (lo normal), con la punta del casco primero o con los talones primero. Esto es importante a la hora de diagnosticar cojeras, ya que la forma de apoyo puede indicar dónde se encuentra el dolor o el problema.
  - o Impacto: el casco completo entra en contacto con el suelo.
  - o Carga: en este momento se produce el apoyo completo cargando la totalidad del peso en la extremidad.
  - o Despegue: los talones giran alrededor de la tercera falange, quedando la punta del casco como la última porción en contacto con el suelo.
- Fase de balanceo o movimiento: la extremidad se encuentra en movimiento a través del aire. Las extremidades se mueven como si fuesen un péndulo. Esta fase influye en la longitud del tranco<sup>140</sup> y se divide en:
    - o Protracción: fase en la que la extremidad se mueve hacia delante.
    - o Retracción: fase en la que la extremidad se mueve hacia atrás.

- Fase de suspensión: es la fase en la que ninguna de las extremidades se encuentra en contacto con el suelo.

### 1.6.2.3 Caracterización del movimiento

Existen medidas comúnmente usadas para describir las características de los movimientos de los caballos, entre las que destacan:

- Frecuencia de tranco: número de trancos por unidad de tiempo<sup>140</sup>. La velocidad se puede aumentar aumentando la frecuencia de tranco o la longitud del tranco. Depende del aire al que se mueva el caballo las frecuencias normales son: al paso de 0,8-1,1 trancos/s, al trote de 0,9-2,52 trancos/s, al galope medio de 1,6-2 trancos/s y al galope de 2,27-2,92 trancos/s<sup>134</sup>.
- Duración del tranco: tiempo necesario para completar un tranco completo<sup>140</sup>.
- Superposición: momento en el que la fase de apoyo de una extremidad se produce al mismo tiempo que el de otra ya sea de forma parcial (solo una parte de la fase de apoyo coincide con la fase de apoyo de la otra extremidad) o total (ambas extremidades tienen la fase de apoyo de forma simultánea)<sup>140</sup>.
- Soporte único: momento en el cual una extremidad se encuentra en fase de apoyo sin que ninguna otra extremidad esté en contacto con el suelo<sup>140</sup>.

Por otro lado, las medidas relacionadas con la distancia se pueden llevar a cabo en 3 planos o ejes (figura 1.14). En el artículo de Leach y colaboradores, de 1984, se citan entre estas medidas:

- La longitud del tranco: es la distancia entre 2 impactos sucesivos de la misma extremidad desde el punto en el que se produce el despegue hasta el punto en el que se produce el contacto. Se trata de una medición en el plano horizontal<sup>140</sup>. Esta longitud va a depender del aire al que se mueva el caballo, al paso es de 1,5-1,9 m, al trote de 1,8-5,9 m, al galope medio es de 1,9-4,6 m y al galope de 4,5-7,2 m<sup>134</sup>.
- Velocidad: se obtiene de la multiplicación de la longitud del tranco por la frecuencia del tranco<sup>134,142</sup>. Para que se produzca un aumento de la velocidad debe aumentar la longitud del tranco y disminuir la frecuencia<sup>128</sup>. Según la bibliografía la velocidad del

paso es de 1,2-1,8 m/s, la del trote de 2,8-14,2 m/s, la del galope medio de 2,9-9 m/s y la del galope de 9-20 m/s<sup>134</sup>. La velocidad, además, altera el componente vertical de la fuerza<sup>143</sup>, así como la flexión y pico energético de algunas articulaciones<sup>144</sup>, es decir, cambios en la velocidad producen cambios en la locomoción.

- Línea de movimiento: dirección y sentido del movimiento del centro de gravedad en el plano X-Y (plano horizontal).

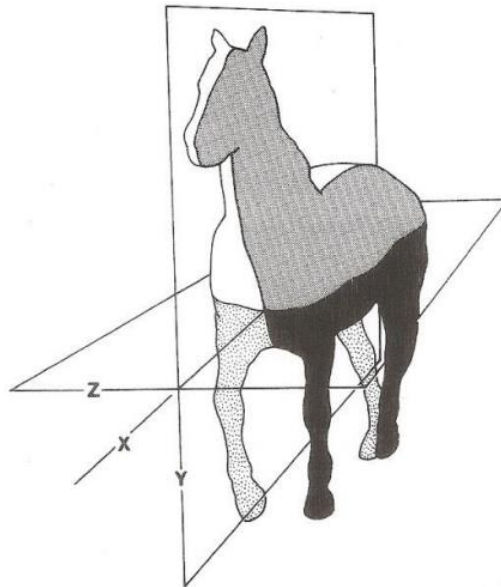


Figura 1.14: Ilustración de los ejes X, Y y Z. Ejes usados para identificar los planos de movimiento de las extremidades del caballo. Adaptado de Leach 1984<sup>203</sup>

Por último, cabe mencionar otros parámetros descritos en la literatura<sup>145</sup>:

- Regularidad: es la cadencia o la precisión en cuanto al ritmo con la que se lleva a cabo una sucesión de trancos. Mide la diferencia entre un paso o tranco y el siguiente.
- Potencia: fuerza de propulsión, equilibrio y empuje que tiene lugar durante el movimiento.

Se entiende que durante el movimiento se producen aceleraciones en distintas direcciones y sentidos y en distintos planos del espacio (figura 1.15) y ello hace que se puedan dividir las fuerzas que afectan a este movimiento en:

- Potencia dorsoventral: mide la fuerza en el eje dorsoventral ejercida en suspensión y en el momento de carga (cuando pisa).
- Potencia mediolateral: mide la fuerza en el eje mediolateral ejercida en suspensión y en momento de carga.

- Potencia de propulsión: mide la potencia mecánica media del movimiento a lo largo del eje longitudinal o cráneo-caudal.

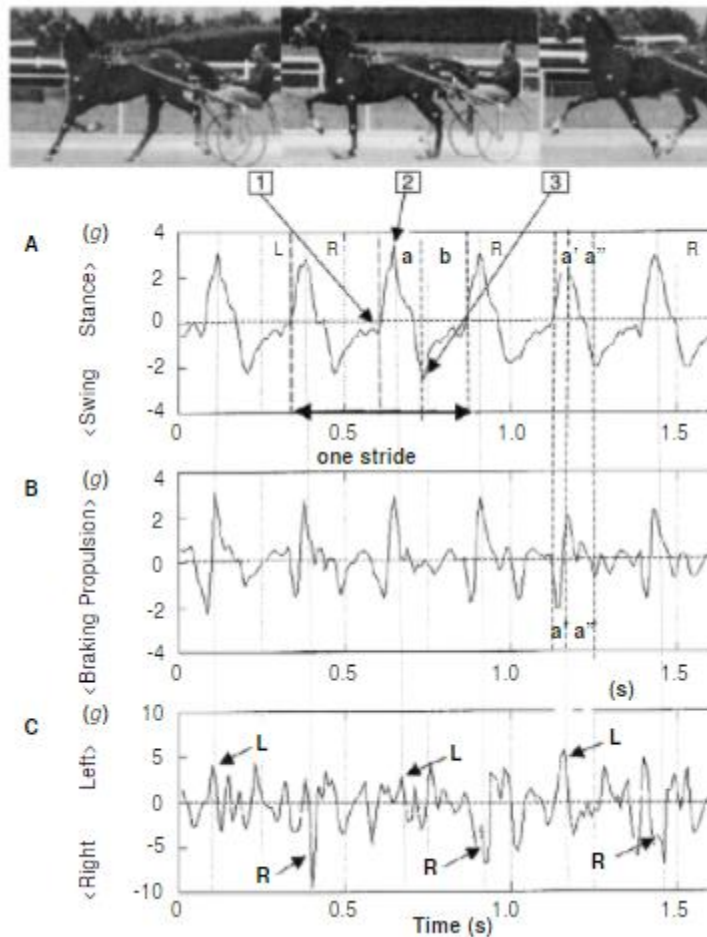


Figura 1.15: Imágenes de vídeo y de 3 curvas de aceleración axial simultáneas. A: curva de aceleración dorsoventral; B: curva de aceleración longitudinal; C: curva de aceleración lateral; 1: impacto del casco; 2: apoyo; 3: salida o propulsión del casco; a: fase de apoyo; a': fase de salida del casco; a'': fase de propulsión; b: fase de balanceo; L: diagonal izquierda; R: diagonal derecha. Adaptación de Lelen 2002<sup>146</sup>

### 1.6.3 Los patrones de movimiento equino

Existen diversos patrones de movimiento en función de la distinta sucesión de movimientos y la velocidad. Como se ha explicado en apartados anteriores los patrones de movimiento pueden ser simétricos o asimétricos.

### 1.6.3.1 Patrones de movimiento simétricos

#### 1.6.3.2.1.1 El paso

El paso se produce por un conjunto de movimientos con simetría bipedal compuesta por 4 tiempos (figura 1.16). Cada extremidad contacta con el suelo independientemente y no hay fase de suspensión<sup>147</sup>. Se caracteriza por la amplia superposición entre las fases de apoyo de las extremidades que es lo que constituye su complejidad<sup>134</sup>. Durante el examen de cojera la variabilidad de la regularidad y simetría del paso es mayor que en otros aires<sup>148</sup>.

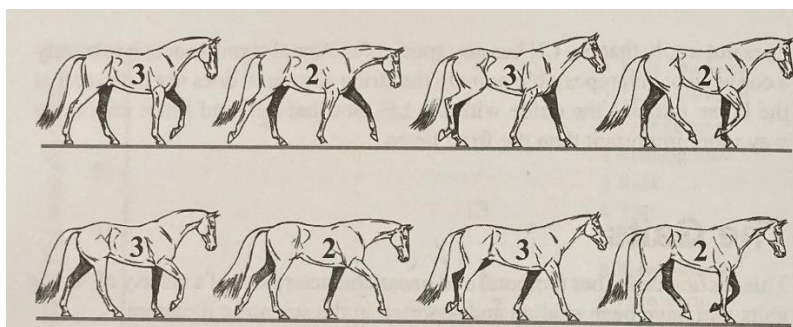


Figura 1.16: Fases del paso, aire que alterna el apoyo de 2 y 3 extremidades. Clayton, 2004<sup>149</sup>.

#### 1.6.3.2.1.2 El trote

El trote es el patrón de movimiento de velocidad media. Se trata de un movimiento en 2 tiempos en los que una extremidad anterior y la extremidad posterior contralateral (esto se denomina diagonal) se mueven de forma sincronizada alternando con la otra diagonal (figura 1.17). Este aire se utiliza de forma habitual como parte fundamental del estudio de cojeras o asimetrías equinas<sup>150</sup>. Existe una gran variabilidad en este aire dependiendo de la velocidad y la reunión. Por ejemplo, los ejercicios de doma *piaffe* y *passage*, que derivan del trote reunido, se caracterizan por una menor frecuencia de tranco que el trote medio y por un apoyo anterior de la extremidad posterior que la extremidad anterior de su diagonal<sup>137</sup>, apoyos que en el trote medio se dan de forma sincronizada. En trotones, por otro lado, existe tal extensión del tranco y de la frecuencia que se consiguen velocidades de 14 m/s, frecuencias de 2,5 trancos/s y longitudes de tranco de casi 6 m<sup>134</sup>.

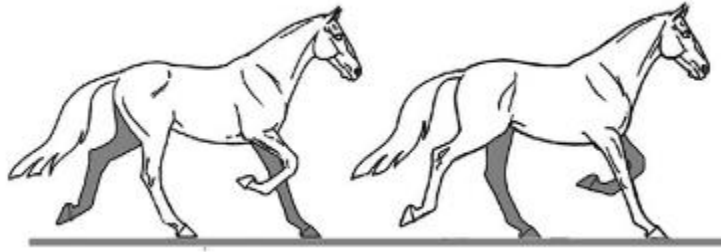


Figura 1.17: Secuencia de movimiento del trote, sincronización y coordinación diagonal (extremidad anterior izquierda y posterior derecha y en la segunda secuencia extremidad anterior derecha y posterior izquierda). Clayton, 2016<sup>151</sup>.

### 1.6.3.2 Patrones asimétricos

#### 1.6.3.2.1 Galope medio

El galope medio, también conocido como *canter*, es un patrón de movimiento rápido que consta de 3 golpes o tiempos y una fase de suspensión en la que todas las extremidades están en el aire<sup>147</sup> (figura 1.18). La fase de apoyo de la diagonal se encuentra sincronizada. Existe una extremidad anterior directora (la extremidad que se sitúa en la parte interior en los círculos) que marca el orden de contacto de las extremidades con el suelo; por ejemplo, si la extremidad directora es la extremidad anterior derecha, primero contacta el suelo la extremidad posterior izquierda, luego de forma simultánea la extremidad posterior derecha y la extremidad anterior izquierda y, por último, la extremidad anterior derecha seguida de un periodo de suspensión<sup>147</sup>. La extremidad directora tiene una mayor protracción y se observa, en el lado de esta extremidad, un aumento de la flexión de la extremidad del codo, del carpo, de la cadera y del tarso mientras que en lado de la extremidad no directora se observa una mayor rotación de la escápula y un mayor peso en las articulaciones del tarso y del menudillo<sup>152</sup>.

#### 1.6.3.2.2 Galope

El galope es el patrón de movimiento más rápido y consta de 4 golpes o tiempos con una fase de suspensión (figura 1.18). La fase de apoyo de la diagonal se encuentra desincronizada.

Si la mano directora es la izquierda, la primera extremidad que contacta con el suelo es la extremidad posterior derecha, a continuación contacta la extremidad posterior izquierda, luego la extremidad anterior derecha y por último la extremidad anterior izquierda, seguido de una fase de suspensión<sup>147</sup>. El orden de apoyo de las extremidades es igual que en el galope medio pero cada extremidad contacta con el suelo de manera individual.

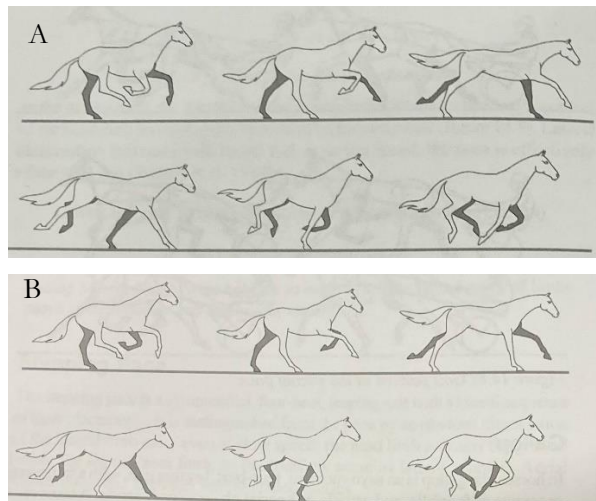


Figura 1.18: Secuencia de movimientos de las extremidades al galope. A: Se observa la secuencia del movimiento del galope con la extremidad anterior derecha de extremidad directora. B: se trata de esa misma secuencia pero con la extremidad anterior izquierda director<sup>149</sup>.

#### 1.6.4 Relación entre los parámetros locomotores del movimiento

Los parámetros locomotores varían en función del aire y de los otros parámetros locomotores. Desde el inicio de los estudios locomotores equinos se buscaron patrones o relaciones entre estos parámetros. Matemáticamente el desplazamiento, la velocidad y la aceleración están estrechamente relacionadas: la velocidad es la derivada del desplazamiento y la aceleración la derivada de la velocidad y por tanto segunda derivada del desplazamiento<sup>153</sup>. Lo más estudiado en locomoción equina es la relación entre los parámetros cinemáticos, entre los que destacan, además de la velocidad, la longitud y la frecuencia de tranco<sup>146,154-160</sup>.

En el estudio de Leach y Cymbaluk en 1986 se analizaron potros de entre 6 y 8 meses y se determinó que existe una relación lineal entre la longitud del tranco y la velocidad y que, por tanto, el aumento de la velocidad viene determinado por un aumento de la longitud del tranco<sup>155</sup>. Por otro lado, Vilar y colaboradores, en 2008, concluyeron que los trotones jóvenes tiene una menor longitud de tranco a máxima velocidad y sin embargo, en los caballos adultos, a

velocidad máxima se produce una mayor longitud de tranco, es decir, la longitud del tranco varía en función de la velocidad y de la edad<sup>156</sup>. Leleu y colaboradores, en 2002 y 2005 concluyeron, en otros estudios, que en trotones de alto rendimiento se ve aumentada la frecuencia del tranco al aumentar la velocidad comparándolo con trotones de menor nivel<sup>146,159</sup>. Ya en el año 1980, en *treadmill* y con 30 caballos sanos, se vio la correlación entre la duración de la fase de vuelo y del tranco, sugiriendo que la fase de vuelo era la que más afectaba a las variaciones en el tiempo de los trancos<sup>160</sup>.

Se han llevado a cabo también estudios al galope. En el estudio de Ratzlaff y colaboradores, en 1985 con caballos pura sangre inglés, se determinó que el aumento de velocidad se ve principalmente influido por el aumento de la longitud del tranco y por la disminución de su duración<sup>154</sup>, la misma conclusión que se obtuvo en otro estudio en Japón<sup>157</sup>. Según el trabajo realizado por Barrey y colaboradores, en 2001, los caballos que ganaron carreras de corta distancia (<1400m) tuvieron una fase de apoyo más larga y una mayor frecuencia de tranco comparándolos con caballos que ganaron carreras de distancias más largas y, según este estudio, la longitud del tranco está negativamente correlacionada con el rendimiento del caballo<sup>158</sup>.

### 1.6.5 La locomoción equina en tapiz rodante o en suelo

Las investigaciones de biomecánica equina se pueden llevar a cabo en el suelo o en tapiz rodante (*treadmill*). En tapiz, las condiciones de velocidad e inclinación se encuentran controladas mientras que en el suelo estos parámetros son más difíciles de estandarizar, ya que puede existir mucha influencia del ambiente, especialmente del clima y de las superficies<sup>161</sup>.

En un estudio realizado por Barrey y colaboradores, en 1993 con siete caballos a los que se les hizo un test en suelo y un test en tapiz, se vio que había cambios en la locomoción de los caballos, como por ejemplo, la longitud del tranco, que fue mayor en el suelo que en el tapiz<sup>162</sup>. En otro estudio con diez caballos, se vio que en el tapiz, el tranco duraba menos, había menos desplazamiento vertical y un aumento de la duración de la fase de retracción tanto de las extremidades anteriores como de las posteriores<sup>163</sup>.

En los estudios en tapiz se necesita una habituación en los caballos y, por ello, en un estudio realizado con diez caballos, se vieron diferencias significativas en el trote hasta la tercera sesión. En el paso, por otra parte, hubo diferencias hasta la última sesión<sup>164</sup>. En este mismo estudio se vio que, dentro de cada sesión, el primer minuto de ejercicio también era de adaptación.

Las pruebas en suelo tienen como principales ventajas que no necesitan tanta habituación, permiten realizar trabajos similares a lo que sería el ejercicio normal del caballo y además este puede ser montado por el jinete habitual<sup>161</sup>. Las pruebas en tapiz, por otra parte, tienen como principales ventajas que es muy fácil estandarizar los resultados, hay menor influencia ambiental y facilita los exámenes durante el ejercicio<sup>161</sup>.

## 1.7 Análisis de la locomoción equina

El movimiento de los caballos lleva siendo estudiado desde hace siglos. El análisis de la locomoción equina se puede llevar a cabo de forma subjetiva o de forma objetiva llevando a cabo un análisis cuantitativo.

### 1.7.1 Análisis cuantitativo de la locomoción

Con el desarrollo de las técnicas y tecnologías se desarrolla también el análisis cuantitativo de la locomoción, consiguiéndose una caracterización objetiva de los movimientos<sup>134</sup>. La cuantificación permite comparar y clasificar individuos, grupos o incluso razas<sup>135</sup>. Este análisis también puede ser utilizado para el estudio de alteraciones en los patrones de movimiento, como los producidos por cojeras o incoordinaciones, ya que ofrece una mayor resolución espacial y temporal y permite la completa documentación de los patrones individuales de locomoción.

Al igual que cualquier cuerpo, el de los caballos se compone de distintas estructuras o segmentos rígidos (figura 1.19) que actúan siguiendo las leyes de la física. Las ecuaciones mecánicas que determinan los movimientos de un grupo de segmentos corporales son de una mayor complejidad que las de un objeto inanimado<sup>134</sup>. La biomecánica es la rama del

conocimiento que integra el estudio del movimiento, aplicación de las leyes mecánicas, ecuaciones de movimiento, fuerzas, técnicas de medición y evaluación, etc. Existen 2 modalidades de estudio del movimiento de las estructuras (tabla 1.5): cinético y cinemático.

Cinética	Cinemática
Explica la causa del movimiento.	Describe el movimiento.
Fuerzas, momentos cinéticos, aceleraciones, trabajo y energía	Trayectorias, ángulos, velocidades y aceleraciones
Transductor que emite señales	Imágenes coordinadas
Análisis rápido	Análisis más lento
Información sintética	Detalles de los movimientos
Sensibilidad física	Sensibilidad visual

Tabla 1.5: Tabla obtenida de la traducción de *Biomechanics of Locomotion*, de Barrey, 2008<sup>134</sup>.

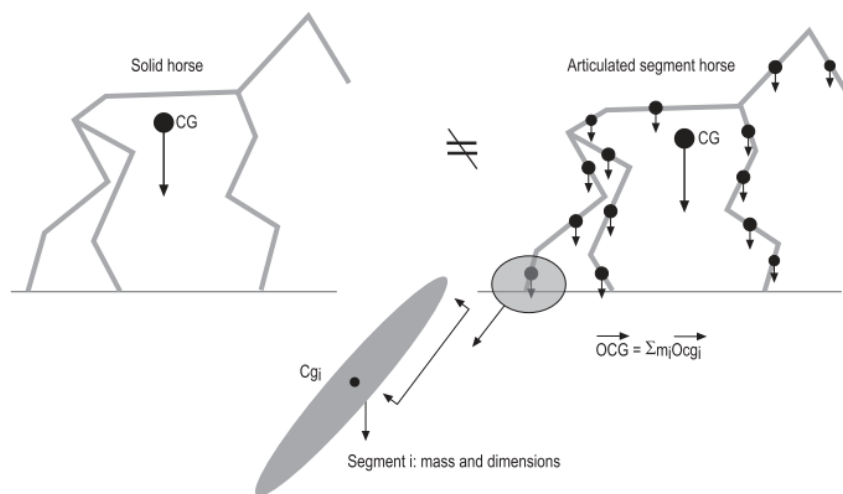


Figura 1.19: Modelo mecánico del caballo. Adaptada de Barrey, 2008<sup>134</sup>.

### 1.7.1.1 Estudio cinemático

El estudio cinemático del movimiento se encarga de estudiar los cambios de posición de los segmentos del cuerpo, es decir, describe el movimiento<sup>165,166</sup>. Se obtienen datos cuantitativos mediante variables lineales y angulares en relación con el tiempo<sup>167,168</sup>.

El estudio cinemático se realiza mediante el registro del movimiento utilizando videocámaras, para posteriormente llevar a cabo el análisis. En la actualidad se utilizan cámaras de alta velocidad que proporcionan 500-2000 imágenes/s y marcadores en distintas zonas del cuerpo de los caballos. Existen sistemas más sofisticados que usan fotodiodos que guardan automáticamente la información del movimiento usando un software especializado. Estas técnicas nos permiten obtener datos de la trayectoria de cada segmento o marcador durante un tiempo concreto<sup>165,167</sup>. Puede ser utilizada para llevar a cabo un análisis del movimiento y para crear animaciones y, en caso de tener múltiples cámaras, se puede obtener o recrear una figura en 3D<sup>169</sup>.

### 1.7.1.2 Estudio cinético

Esta rama del estudio del movimiento busca analizar el movimiento a través de las fuerzas aplicadas al mismo, su distribución de masas y dimensión. Se encarga, por tanto, del estudio de las fuerzas (internas y externas), la energía y el trabajo<sup>134</sup>. Mide las fuerzas aplicadas en el cuerpo y las aceleraciones del centro de gravedad de los segmentos corporales. La primera publicación utilizando un sensor de presión fue en 1873 y lo publicó Marey<sup>170</sup> (figura 1.20). Se puede realizar de 2 maneras<sup>134,169</sup>:

- Mediante placas de fuerza situadas en el suelo. Tienen el problema de su pequeño tamaño y, por tanto, corta medición, aunque existen en la actualidad herraduras y botas con el sistema incorporado.
- Mediante un análisis acelerométrico que mide los cambios instantáneos de velocidad que se producen en el impacto con el suelo. Se utilizan acelerómetros, que son pequeños sensores que deben colocarse en el segmento del cuerpo que se quiere estudiar.

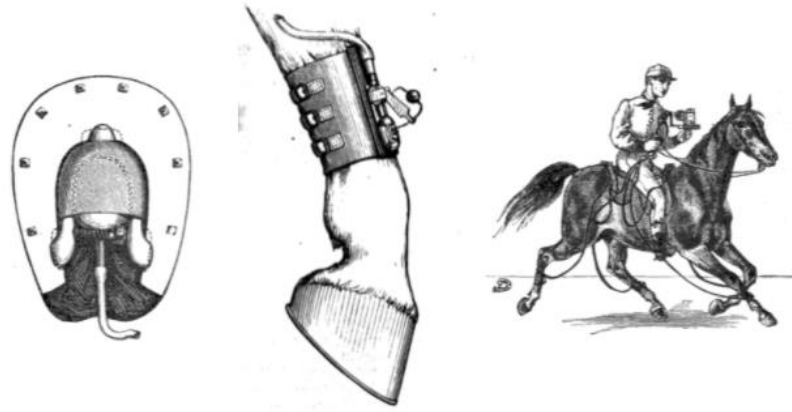


Figura 1.20: Aparatos utilizados por Marey para realizar los estudios locomotores de los caballos. Marey 1873<sup>170</sup>.

## 1.7.2 Acelerometría

La acelerometría es un método cinético que cuantifica la variación instantánea de la velocidad producida por la aplicación de una fuerza sobre un cuerpo durante un intervalo de tiempo que corresponde con la aceleración aplicada a este cuerpo<sup>134,165</sup>.

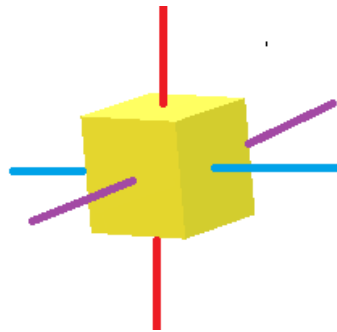
Las medidas acelerométricas se obtienen mediante sensores llamados acelerómetros o unidades inerciales (IMU). Estos sensores emiten una señal con la que se cuantifica la aceleración de la superficie sobre la cual se colocan<sup>134,169</sup>. El resultado de estas mediciones es un vector de aceleración proporcional a la fuerza resultante aplicada sobre el lugar en el que está situado el sensor. Esto permite el estudio de la cinética del cuerpo en movimiento<sup>134,165</sup>.

### 1.7.2.1 Tipos de acelerómetros

Existen distintos tipos de acelerómetros en función del transductor utilizado. Los más frecuentes son medidores de tensión, piezorresistivos, capacitivos y piezoeléctricos<sup>171</sup>. En la actualidad se utilizan acelerómetros que miden los cambios de velocidad y aceleración en los 3 planos corporales (medio-lateral, dorso-ventral y longitudinal o antero-posterior) (figura 1.21), de manera que a cada eje se le asigna un acelerómetro y un giroscopio (que mide la velocidad angular de rotación)<sup>172</sup>. Éstos acelerómetros se denominan ortogonales triaxiales o acelerómetros 3D<sup>159,173</sup>. La amplitud de

las aceleraciones registradas por un acelerómetro ortogonal varía mucho en función de los ejes del acelerómetro, de su posición, de la actividad desarrollada por el individuo que está siendo evaluado<sup>172</sup> y del ambiente (temperatura, humedad o interferencias electrónicas)<sup>174</sup>.

El mecanismo básico de medición de la aceleración por parte de los acelerómetros se ha descrito como un sistema de masa-resorte. Al ser sometido a una fuerza causada por el movimiento, el acelerómetro actúa de resorte, generando una fuerza de restauración proporcional a la recibida<sup>171</sup>. Este sistema se da bajo los principios de la segunda ley de Newton (la aceleración de un objeto es proporcional a las fuerzas que actúan sobre él e inversamente proporcional a su masa) y la ley de Hooke (el alargamiento unitario que experimenta un cuerpo elástico es directamente proporcional a la fuerza aplicada sobre el mismo).



*Figura 1.21: Planos espaciales: en morado el plano transversal (movimientos o fuerzas laterales), en rojo el plano dorsal (movimientos o fuerzas dorsoventrales) y en azul el plano medio (movimientos o fuerzas cráneo-caudales). Adaptada de Barthélemy, 2009<sup>173</sup>*

### 1.7.2.2 Usos de la acelerometría

La acelerometría ha tenido un amplio uso en medicina veterinaria y humana. Se ha utilizado tanto para caracterizar el movimiento de individuos o grupos de individuos, como para estudiar y diagnosticar enfermedades, no solo locomotoras, también neurológicas<sup>174</sup>. Permite comparar patrones normales entre sí (patrones de marcha, equilibrio, potencia muscular, etc.) con patrones patológicos en los que se pueden encontrar alteraciones que pueden ser

producidas, por ejemplo, por dolor, lesiones locomotoras, temblores, incoordinación, paresia, disimetría, déficits propioceptivos, etc.

En los caballos, la acelerometría ha sido utilizada con múltiples finalidades. Una de ellas ha sido el estudio de la biomecánica equina y de los parámetros involucrados en el movimiento y su relación con el rendimiento deportivo<sup>159,175,176</sup>, tanto en suelo<sup>139</sup> como en tapiz<sup>168</sup>, y comparando las diferencias entre ambos<sup>162,163</sup>. Se han estudiado las diferencias en los patrones de movimiento en función del nivel deportivo<sup>159,177</sup> y se han establecido criterios de selección en caballos de salto<sup>178</sup>, doma<sup>135</sup> o raid<sup>179</sup>. También se ha utilizado esta técnica en caballos para el estudio y diagnóstico de cojeras<sup>148,180</sup> y para la evaluación de distintos tipos de suelo y herrajes<sup>134</sup>. La acelerometría se ha utilizado, además, para investigar los efectos de ciertos medicamentos en el patrón locomotor, tanto en animales sanos<sup>24,49-51</sup> como en animales con patologías locomotoras<sup>44,181</sup>.

## 1.8 Cambios en los patrones de movimiento

Los patrones de movimiento se pueden ver alterados por distintas causas. Por el interés de este estudio se va a centrar en dos: la incoordinación y las cojeras.

### 1.8.1 Incoordinación

La dificultad de coordinación es un signo que consiste en la dificultad de coordinación de los movimientos. Se trata de un signo que aparece con algunas enfermedades neurológicas<sup>182</sup>. Es el sistema nervioso el que permite el funcionamiento eficaz y coordinado del sistema musculoesquelético, y, por tanto, cualquier interferencia en la transmisión del impulso nervioso puede producir una falta de coordinación que puede ir desde leve hasta grave. Al igual que las cojeras, la incoordinación produce una disminución del rendimiento deportivo<sup>183</sup>.

Para conseguir un diagnóstico acertado hay que llevar a cabo un examen completo que incluya un examen físico exhaustivo donde se realice un examen rectal en casos de

incoordinación de las extremidades posteriores y palpación general (hay problemas no neurológicos que pueden causar incoordinación)<sup>182</sup>. En muchas ocasiones, a continuación, se deben realizar más pruebas entre las que destacan las pruebas de movimiento (comprobar el patrón locomotor del animal, su fuerza, si hay cambios al taparles los ojos...) y el diagnóstico por imagen (radiografías, ecografías o tomografía computarizada pueden estar indicadas en función de los signos y de los resultados del examen clínico).

La incoordinación se documenta y examina mejor al paso que al trote. El efecto péndulo hace que la coordinación sea más fácil para los caballos<sup>184</sup>. Se pueden estudiar de forma objetiva los patrones locomotores de la incoordinación<sup>184-186</sup>. Se ha observado que hay diferencias en el patrón de movimiento entre caballos sanos sedados y atáxicos<sup>184</sup> y entre caballos cojos de las extremidades posteriores y atáxicos<sup>186</sup>. En este último caso se investigó, mediante un estudio realizado utilizando placas de fuerza en el que se comparó el movimiento y las fuerzas de caballos cojos y caballos atáxicos, y se observó que había diferencias entre ambos grupos en los picos laterales de fuerza y variación de la fuerza vertical<sup>186</sup>. El estudio del movimiento es crítico ya que muchas patologías neurológicas sutiles o leves pueden pasar desapercibidas sin un completo y correcto examen<sup>183</sup>.

### 1.8.2 Cojeras

Se denominan cojeras a las asimetrías en el movimiento normalmente asociadas a dolor. La RAE lo define como accidente que impide andar con regularidad. Se puede definir también como un signo clínico simple, una manifestación de dolor o defecto mecánico, que resulta en un movimiento anormal<sup>187</sup>. Se trata única y exclusivamente de un signo clínico, no de una enfermedad y puede aparecer por multitud de patologías.

Las cojeras en los caballos están implicadas en el 70% de los días que se encuentran sin entrenar<sup>188</sup>. En un estudio que se hizo en 2008 en Inglaterra se vio que, en caballos de carreras, la proporción de días sin entrenar no había cambiado en los últimos 20 años y las cojeras siguen siendo la causa principal<sup>189</sup>. Además, supone la fuente más importante de bajada de rendimiento deportivo, lo cual también conlleva un coste económico asociado. Hay que recordar que los caballos tienen un valor económico y un coste de mantenimiento por lo que las pérdidas económicas derivadas de las lesiones o enfermedades deben ser consideradas en la clínica equina.

Con estas premisas es fácil suponer el interés que existe para diagnosticar y evaluar las cojeras en los caballos, con el objetivo de mejorar su calidad de vida, evitando dolores injustificados y para mejorar su rendimiento deportivo.

Más de 100 años se lleva haciendo exámenes de cojera parecidos a los que se conocen en la actualidad<sup>190</sup>. Hay libros y escritos que datan de hace varias décadas e incluso, a finales del siglo XIX, había ya gran cantidad de libros de texto que se podían consultar<sup>191</sup>. Entre mediados y finales del siglo XX, Adams tuvo una gran influencia y redactó una serie de escritos sobre cojeras, siendo a su vez para él grandes influencias Dollar (a cuyos dibujos se asemejan los de los primeros escritos de Adams) y Lacroix (cuyos estudios y escritos datan de finales del siglo XIX).

Los protocolos de cojeras varían en cierto sentido en función del clínico que lo esté efectuando, pero hay una serie de puntos que tienen en común la mayoría de estos exámenes. Nada sustituye a un cuidadoso y correcto examen clínico, observación y experiencia<sup>191</sup>.

Lo que se debe intentar con un examen de cojera es determinar los siguientes puntos<sup>192</sup>:

1. Evaluar si el caballo está cojo o no.
2. Qué extremidad o extremidades están involucradas.
3. El lugar o los lugares en los que se encuentra el problema.
4. Causa específica.
5. Tratamiento.
6. Pronóstico y recuperación.

Hay varias asociaciones a nivel mundial que han tratado de unificar estos protocolos. Un ejemplo de ello es la AAEP (*American Association of Equine Practitioners*) que presenta un consenso de protocolo en el cual se incluyen los siguientes puntos: anamnesis e historia clínica, examen visual, palpación, manipulación, examen dinámico, exámenes dinámicos complementarios (test de flexión), anestias de diagnóstico, diagnóstico por imagen, diagnóstico, tratamiento y pronóstico.

## 1.9 Estabilización de la cojera

La AAEP clasifica las cojeras en una escala del 0 al 5, en la que 0 significa que el caballo no está cojo y el 5 se asigna al caballo que apenas puede apoyar peso en la extremidad afectada, tanto en movimiento como parado, o que no es capaz de moverse. El grado 4 es una cojera obvia al paso, el grado 3 se asigna a una cojera consistente al trote en cualquier circunstancia y el grado 2 es difícil de ver al paso y al trote aparece solo en determinadas circunstancias (en algún tipo de suelo, en círculos etc.). En cuanto a las cojeras de grado 1, esta escala habla de movimiento sin consistencia (con baja repetibilidad) sean cuales sean las circunstancias. Esta falta de consistencia en las cojeras dificulta en gran manera su estudio<sup>166</sup>. El análisis mediante técnicas objetivas de las cojeras permite una mejor evaluación pero, para detectar diferencias sutiles en cojeras leves, deben ser consistentes o estables<sup>166</sup>.

Además, se debe tener en cuenta la manejabilidad y carácter de los caballos, ya que este es un factor que también puede desestabilizar las cojeras o el movimiento. La adrenalina puede potencialmente enmascarar una cojera y altera el movimiento en los caballos, lo cual hace que un caballo excitado sea un caballo difícil de evaluar.

Existen maneras de buscar una mayor estabilidad del movimiento a través de cambios en el patrón locomotor. El patrón de movimiento es dependiente de la velocidad<sup>166</sup>, por lo que los cambios alteran, o pueden alterar, el estudio de las cojeras. En un estudio llevado a cabo al trote en tapiz se observó, en animales sanos, que a velocidades medias la variabilidad del tranco era menor, recomendándose estas velocidades para la realización de estudios locomotores<sup>193</sup>. Además, el mismo autor en otro estudio posterior, esta vez incluyendo animales con dolores o patologías locomotoras, observó que, si existe dolor, la variabilidad de la longitud del tranco al trote disminuye<sup>194</sup>.

Keegan propuso el uso de dosis bajas de detomidina para la estabilización<sup>127</sup> y este es uno de los puntos en los que se ha centrado nuestra investigación. El uso de dosis bajas de sedantes buscando, entre otros factores, la estabilización del patrón de movimiento.





## 2. Hipótesis y objetivos

---



## 2.1 Hipótesis

Los agonistas de los receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos a dosis bajas producen sedación en caballos, con menores efectos en la marcha o en el patrón locomotor que las dosis habituales y la acelerometría es lo suficientemente sensible para detectar y objetivar estas alteraciones, incluso las posibles diferencias entre los distintos fármacos empleados.

## 2.2 Objetivos

### 2.2.1 Objetivo general

El objetivo general del presente estudio es valorar el efecto de los agonistas de los receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos a dosis bajas y la utilidad de la acelerometría en la cuantificación de las alteraciones del patrón locomotor producidas por sedantes y poder comparar el efecto diferencial producido por la xilacina, detomidina, romifidina, medetomidina y dexmedetomidina.

### 2.2.2 Objetivos específicos

1. Cuantificar el grado de alteración que, los diferentes agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos administrados, producen sobre el movimiento del caballo y determinar el tiempo de inicio y duración de la alteración.
2. Cuantificar el grado de sedación producido por los diferentes agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos administrados, inicio del efecto y duración del mismo.
3. Evaluar la sensibilidad del dispositivo acelerométrico triaxial Equimetrix® en la detección de alteraciones de la marcha producidas por el efecto de las agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos a bajas dosis.



### 3. Materiales y métodos

---



### 3.1 Los caballos, sujetos de estudio

Los caballos utilizados para esta investigación son propiedad del Hospital Clínico Veterinario Complutense (HCVC). Los animales incluidos en el estudio fueron seis caballos: 4 castrados, una hembra y un semental.

La edad la media se situó en 13,7 años (existiendo un rango de 5 a 19 años). En cuanto al peso, la media se situó en 453kg (con un rango de 417kg a 513kg). En relación con la raza, 3 de ellos fueron pura raza español, uno pura sangre inglés y los otros 2 mestizos.

Todos ellos se encontraban, en el momento de la realización del estudio, estabulados en las instalaciones del HCVC y no existieron cambios de manejo durante el mismo. Los criterios de inclusión fueron caballos que estuvieran estabulados en las instalaciones del HCVC y que no estuviesen incluidos en ese momento en otros estudios en los que se les administrase sustancias que pudieran afectar a los resultados de este estudio y quedaron excluidos aquellos con patologías o afecciones que pudiesen afectar al estudio como, por ejemplo, ataxia. Antes de comenzar el estudio se realizó un examen físico básico para poder descartar patologías.

El diseño experimental propuesto para este estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Experimentación Animal del Hospital Clínico Veterinario Complutense, bajo el epígrafe: “Análisis cinético mediante acelerometría del efecto de la administración de bajas dosis de agonistas alfa-2 adrenérgicos para la evaluación de cojeras en el caballo”.

## 3.2 Material y equipamiento

### 3.2.1 Equipos

A continuación, se presenta la lista de los equipos utilizados en este estudio y sus especificaciones técnicas:

- Equimetrix® de Centaure-Metrix (Francia): transductor acelerométrico triaxial. Está compuesto por 3 acelerómetros ortogonales, la escala de medición es +/- 10 g, la sensibilidad es de 4 mV/g (cada sensor está graduado) y la frecuencia de resonancia

es de 1500 Hz. Se trata de un sensor de inercia que mide las aceleraciones en el plano medio o sagital, dorsal y transverso. Esto permite obtener datos en los 3 planos del espacio que, en este caso, se podría agrupar en: aceleraciones o fuerzas de avance o craneales, dorsoventrales y laterales.

- Registrador de datos de Centaure-Metrix: grabador. Está compuesto por 3 vías de grabación, contiene un filtro de primer orden con una frecuencia de corte de 50 Hz, el tiempo máximo de grabación son 35 minutos, la conversión A/ es de 12 bits y cuenta con un protocolo estándar de transferencia de datos al ordenador >38400 Bauds.
- Cincha o correa de fijación con bolsillo de cuero para sostener registrador.
- Cable conector del registrador al ordenador por USB.
- Software Equimetrix-Centaure 3D® (Matlab 5, The MathWorks Inc.) que se trata de un programa informático que permite la transferencia y procesamiento de los datos del registrador de datos y que genera archivos MAT y XLS. Desde este programa se realizó una exportación de los resultados a Excel®, programa de procesamiento de datos de Microsoft Office.
- Ordenador portátil LG modelo LGX11 y configuración X110.
- Balanza electrónica: Kruuse® modelo EQUIVET
- Pinzas de metal unidas por plástico transparente con velcro central para colocación del sensor.
- Cinta métrica.

### 3.2.2 Material fungible

A continuación, se presenta la lista de material fungible que fue utilizado para la realización de este estudio:

- Cinta adhesiva de gomaespuma.
- Jeringas 2 cuerpos Injekt 5ml de B. Braun Melsungen AG
- Jeringas 3 cuerpos Omnifix 1ml con aguja (25G) de B. Braun Melsungen AG
- Agujas de inyección Sterican® de B. Braun Melsungen AG con medidas 0,9x25mm BL/LB.
- Algodón

### 3.2.3 Fármacos

A continuación, se presenta la lista de fármacos utilizados para la realización del presente estudio:

- Xilacina: Xilagesic® 20mg/ml solución inyectable de Laboratorios Calier, S.A., España, frasco de 20 ml.
- Romifidina: Sedivet® 10mg/ml solución inyectable para équidos de Laboratorios Boehringer Ingelheim S.A., España, frasco 20 ml.
- Detomidina: Domosedan® 10mg/ml solución inyectable de Laboratorio Esteve Veterinaria, frasco 20 ml.
- Medetomidina: Medetor® 1mg/ml solución inyectable para perros y gatos, de Laboraorio Virbac Salute Animale, frasco 10 ml.
- Dexmedetomidina: Sedadex® 0,5mg/ml solución inyectable para perros y gatos, de Laboratorios Dechra, frasco 10 ml.
- Suero salino: NaCl 0,9% solución para perfusión B. Braun Melsungen AG, 100ml.
- Alcohol 96°.

### 3.3 Procedimiento y metodología

Se realizó un estudio controlado, prospectivo y cruzado, que consistió en la valoración del grado de sedación en los caballos y en el análisis acelerométrico de su marcha tras la administración de diferentes fármacos.

Para este estudio se utilizaron las siguientes fármacos y dosis: solución control (NaCl al 0,9%), xilacina (0,125mg/kg), detomidina (0,003mg/kg), romifidina (0,01 mg/kg), medetomidina (0,00125mg/kg) y dexmedetomidina (0,875pg). Se dividieron con ello los resultados en grupos: SAL (solución control), XIL (xilacina), DET (detomidina), ROM, (romifidina), MED (medetomidina) y DEX (dexmedetomidina) Todas las sustancias fueron obtenidas mediante jeringas de 3 cuerpos Omnifix 1ml con aguja (25G) y a continuación diluidas en solución salina (NaCl 09%) hasta llegar a 5ml utilizando una jeringa 2 cuerpos Injekt 5ml. La inyección fue intravenosa, siempre hecha por la misma persona, desinfectando la zona con algodón y alcohol 96° y utilizando una aguja de inyección Sterincan® de 20G.

Previamente a la realización del estudio, todos los caballos fueron acostumbrados al ambiente, condiciones experimentales y al equipamiento utilizado. Fueron entrenados para hacer el recorrido marcado al paso, a usar la balanza electrónica y a entrar en el potro de contención.

La secuencia de trabajo fue la siguiente (tabla 3.1):

Secuencia	Acciones llevadas a cabo
1	Pesaje del caballo en la báscula digital del HCVC para el cálculo de la dosis
2	Introducción en el potro de contención
3	Colocación de la cincha en la zona torácica, de la cruz al esternón y de la gomaespuma adhesiva en la línea media, entre ambas tuberosidades sacras. En esta gomaespuma se enganchan las pinzas con el velcro. En la cincha se colocó el dispositivo registrador de datos mientras que el transductor acelerométrico triaxial (Equimetrix®) fue pegado al velcro de las pinzas situada en la zona del sacro.
4	Realización de una primera evaluación (toma de valores basales) de los caballos (minuto -10).
5	Tratamiento, de la solución control o de alguno de los sedantes (minuto 0).
6	Evaluaciones cada 10 minutos hasta 1 h post inyección (10, 20, 30, 40, 50 y 60). En estas evaluaciones se midió la distancia del belfo al suelo (DFS) utilizando una cinta métrica y posteriormente se realizó el examen acelerométrico.

*Tabla 3.1: Acciones llevadas a cabo en el presente estudio.*

La evaluación tuvo una duración total de 70 minutos y se realizó siguiendo siempre el mismo recorrido en el HCVC. Los seis caballos fueron inyectados con las seis sustancias (control, xilacina, romifidina, detomidina, medetomidina y dexmedetomidina) y entre cada tratamiento hubo un mínimo de una semana para evitar posibles interferencias farmacológicas.

### 3.3.1 Evaluación clínica

Previamente a la evaluación acelerométrica se realizó una valoración del grado de sedación. En el potro de contención, y utilizando una la cinta métrica, se midió la distancia del belfo al suelo (DBS, o altura de la cabeza). Los datos fueron recogidos en un documento Excel de

forma individual por caballo y fármaco. Esta medida se expresó en centímetros y, al igual que en el caso de los datos obtenidos con Equimetrix®, se trataron como porcentaje del valor basal. Se tomó el valor del momento -10 como basal, se le dio un valor del 100%, y los valores del resto de momentos fueron obtenidos como porcentajes con respecto a este valor.

### 3.3.2 Examen acelerométrico

Para llevar a cabo el examen acelerométrico se utilizó un acelerómetro triaxial Equimetrix®.

#### 3.3.2.1 Equimetrix ®

El acelerómetro consta de 2 partes principales: un aparato de registro y un sensor triaxial (figura 3.1). El aparato de registro se sujeta con un cinchuelo y va unido con un cable al sensor triaxial, que se coloca entre las tuberosidades sacras (punto más alto de la grupa) (figura 3.2) fijándolo mediante cinta adhesiva con gomaespuma a la que se ancla una estructura formada por 2 pinzas y un velcro.



Figuran 3.1: El acelerómetro triaxial Equimetrix®. A: aparato de registro. B: sensor triaxial. Centaure Metrix.



Figura 3.2: Colocación acelerómetro Equimetrix

Para que los resultados puedan ser estandarizados, el estudio y el recorrido de los caballos siempre se realizó en el Hospital Clínico Veterinario Complutense (HCVC). La sala donde se llevó a cabo el registro de datos posee un suelo de goma duro, liso y homogéneo de 2 cm de grosor sobre una capa de hormigón, lo que asegura la uniformidad en la pisada. El procedimiento consistió en hacer 50 m en línea recta, ida y vuelta, al paso y con el caballo situado siempre a la derecha de la persona que lo manejaba, de manera cómoda para que el caballo fuese a su propia velocidad y ritmo. Todas las medidas fueron tomadas con el caballo con un ronzal de 2 metros para permitir el movimiento de su cabeza. Además, la persona que realizó todas estas medidas fue siempre la misma.

Como se ha mencionado, la primera medida, previa a la inyección del tratamiento, se realizó en el minuto -10 y con esta valoración se obtuvieron los valores basales de la prueba experimental.

Posteriormente se tomaron las medidas a los 10, 20, 30, 40, 50 y 60 minutos y se consideró como minuto 0 el momento de la administración del fármaco. En cada toma de medidas se obtuvieron 2 mediciones al paso (una a la ida y otra a la vuelta). Después de cada toma de medidas los datos fueron transferidos a un ordenador portátil donde, a través del software de Centaure (Equimetrix®, Centaure 3D) que es específico para el acelerómetro y que almacena y analiza los resultados, se pudieron extraer los datos acerca de las características del movimiento.

### 3.3.2.2 Procesamiento de los datos acelerométricos

Tras la toma de medidas se llevó a cabo el procesamiento de los datos mediante el software de la casa comercial del acelerómetro, Equimetrix-Centaure 3D® (Figura 3.3) y con Microsoft Excel. El software de Equimetrix® tiene una ventana de alrededor de 10 segundos para procesar datos.

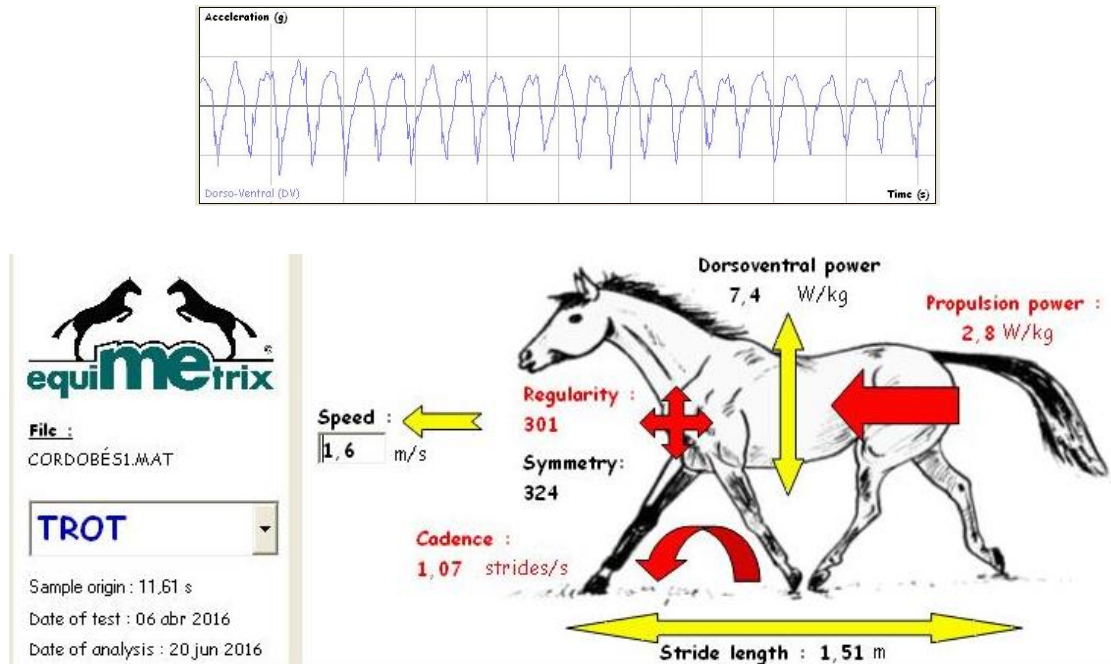


Figura 3.3: Software de Equimetrix-Centaure 3D®.

En cada momento se tomaron medidas desde un punto A a un punto B separados por 50 m y a continuación desde el punto B al punto A obteniendo así 2 grupos de datos. De cada uno de estos grupos se tomaron 3 intervalos de 10 segundos y con ellos se hizo una media aritmética. De esta manera se obtuvieron 2 medias aritméticas, de los datos de A a B y de B a A. A continuación se hizo otra media aritmética nueva a partir de estas 2. Ese valor final fue el utilizado para analizar cada momento evaluado.

Se debe resaltar que la distancia recorrida por los caballos, 50 m en línea recta, es una distancia adecuada y suficiente para realizar el análisis, descartándose los primeros y últimos 5 segundos de la medición ya que estos son más irregulares por los cambios de aceleraciones provocados por el inicio y final de la marcha.

### 3.3.2.3 Parámetros utilizados para el análisis acelerométrico

#### 3.3.2.3.1 Parámetros cinemáticos

- Velocidad (V): se obtiene mediante la división de la distancia recorrida (50 m) entre el tiempo medido por el registrador. El registrador comienza a medir al inicio del recorrido y mide hasta que se pone en modo de espera (al final del mismo). Tanto el encendido como la puesta en modo de espera se hacen de forma manual. Se expresa en metros por segundo (m/s).
- Frecuencia del tranco (FT): número de trancos o ciclos de movimiento, realizados por unidad de tiempo, en este caso por segundos. Al tratarse de una prueba al paso, el tranco se compone por 4 pasos en un ciclo completo (el cálculo de la frecuencia de tranco dependerá del aire del caballo). Al colocarse el sensor en la zona del sacro tan solo recibe una señal arriba-abajo relacionada con el movimiento de las extremidades posteriores. La frecuencia de tranco se calcula, al paso, como un cuarto de la frecuencia fundamental, que es derivada de la señal de la aceleración dorsoventral, mediante la transformada de Fourier (transformación matemática utilizada para convertir señales entre el dominio espaciotemporal y el dominio de la frecuencia).
- Longitud o amplitud del tranco (LT): distancia que hay, en el plano horizontal, entre 2 colocaciones sucesivas del casco de la misma extremidad, es decir, entre el punto de despegue y el punto del siguiente contacto con el suelo del mismo casco. Se calcula dividiendo la velocidad entre la FT.

#### 3.3.2.3.2 Parámetros de coordinación:

- Regularidad (REG): mide la diferencia entre un paso o tranco y el siguiente. Calcula, por tanto, la similitud de las curvas o patrones de trancos consecutivos. Esta similitud incluye la amplitud de la aceleración y la duración. A mayor similitud, mayor será el valor de la regularidad. Este valor resulta de la suma de 2 coeficientes de correlación, C1 y C2, que expresan la correlación entre las aceleraciones correspondientes a cada tranco y las correspondientes a la misma medida en trancos sucesivos, respectivamente. Para que la regularidad pueda ser obtenida en una escala lineal, la

suma de los coeficientes C1 y C2 se multiplicó por 100 y el resultado se normalizó mediante una transformada Z. La regularidad no tiene unidad.

### 3.3.2.3.3 Parámetros energéticos

- Potencia dorsoventral (PDV): mide la fuerza en el eje dorsoventral ejercida en suspensión y en el momento de carga (cuando pisa). Esta potencia se calcula mediante el análisis de la transformada de Fournier y es expresada en vatios/kilogramo (W/Kg).
- Potencia mediolateral (PML): mide la fuerza en el eje mediolateral ejercida en suspensión y en momento de carga. Esta potencia se calcula mediante el análisis de la transformada de Fourier y es expresada en vatios/kilogramo (W/Kg).
- Potencia de propulsión (PP): mide la potencia mecánica media del movimiento a lo largo del eje longitudinal o craneocaudal. Esta potencia se calcula mediante el análisis de la transformada de Fourier y es expresada en vatios/kilogramo (W/Kg).
- Potencia total (PT): representa la suma de la potencia dorsoventral, mediolateral y potencia de propulsión. Esta potencia representa la integral del espectro de potencia, la cual se calculó mediante la transformada de Fourier de la señal de aceleración y es expresada en vatios/kilogramo (W/Kg).

Además de estos parámetros, que fueron obtenidos directamente de los datos de Equimetrix®, también se incluyeron en el estudio los siguientes parámetros <sup>173</sup>:

- Fuerza de aceleración (F): se obtuvo mediante la división de la potencia total (PT) entre la velocidad (V), calculándose ésta para cada caballo, en cada tiempo al paso. Esta fuerza se expresa en Newtons por Kilogramo (N/Kg)
- Redistribución de los componentes de la potencia total: representa el porcentaje de cada potencia (PDV, PP, PML) con respecto a la potencia total (PT), en cada tiempo y para cada caballo al paso.

Todos los parámetros antes mencionados utilizados para este estudio fueron expresados y analizados en porcentaje (%) con respecto al valor basal o valor obtenido en el momento -

10. Con esto se pretende estandarizar aún más los resultados y datos obtenidos disminuyendo las posibles variaciones producidas por las diferencias intrínsecas entre los animales incluidos en el estudio. El valor basal de cada caballo se representó como el 100% y los valores obtenidos del resto de momentos se representan con respecto a él.

### 3.3.3 Evaluación estadística

La evaluación estadística se llevó a cabo utilizando un software SPSS (SPSS 9.4 para Windows). Primero se realizó una estadística descriptiva de las variables cuantitativas para describir los datos: media, desviación estándar, máximo, mínimo, mediana y desviación estándar de la media.

A continuación, se hizo un análisis de varianza (ANOVA) bifactorial en el que se analizó de manera global cada variable con medidas repetidas en ambos factores (fármaco y tiempo) con un factor intra-sujeto donde, si se observa interacción significativa entre el fármaco y el tiempo, indica que las medias de los grupos se comportan de manera diferente.

Si se detectaba alguna interacción estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ), se hacía también un ANOVA de medidas repetidas comparando los grupos en cada momento evaluado y, a los valores estadísticamente significativos, se les realizaba el test de Duncan para ver la relación entre los grupos de las medias en ese tiempo y constatar si son significativos entre ellos.

Finalmente, se realizó un ANOVA de medidas repetidas comparando los momentos en cada uno de los grupos, comparando los valores de los diferentes tiempos con el valor basal (-10). Los valores de  $p < 0,05$  se consideraron estadísticamente significativos empleando el test de Dunnett.



## 4 Resultados

---



Todos los caballos completaron el estudio y no se excluyó ningún dato del análisis estadístico. En este estudio no se observaron diferencias significativas (es decir, P fue mayor de 0,05) entre los valores obtenidos en ninguno de los tiempos estudiados del grupo control. Los resultados de cada parámetro se presentan por separado, pero agrupados de acuerdo con las características de cada uno.

Se describen los valores de todos los parámetros tras la administración de los tratamientos, expresados como el porcentaje de la media con su desviación estándar ( $\% \pm D.E.$ ) en relación con los valores basales, junto con la significación estadística.

## 4.1 Distancia del belfo al suelo

La distancia del belfo al suelo se vio significativamente disminuida ( $P=0,0019$ ). Los resultados completos se resumen en la tabla 4.1 y en la figura 4.1. Comparando los resultados con los valores basales en el grupo de DET hubo diferencias significativas del minuto 10 al 50, en los grupos XIL, ROM y DEX los primeros 40 minutos y en el grupo MED en los minutos 10, 20 y 30.

A continuación, se procede a comparar los resultados obtenidos en los distintos grupos:

- Con el grupo SAL se encontraron diferencias significativas en el grupo DET del minuto 10 al 40, en el grupo XIL en los minutos 20 y 30, en los grupos ROM y DEX del minuto 10 al 30 y en el grupo MED en el minuto 10.
- Con el grupo DET se encontraron diferencias significativas en el grupo XIL en el minuto 10, en el grupo ROM en el minuto 30 y en el grupo MED en los minutos 10 y 20.
- Con el grupo XIL se encuentran diferencias significativas en el grupo MED en el minuto 10.
- Con el grupo ROM se encuentran diferencias significativas en el grupo MED en el minuto 10.
- Con el grupo MED se encuentran diferencias significativas en el grupo DEX en el minuto 10.

Distancia del belfo al suelo						
Tiempo	SAL	DET	XIL	ROM	MED	DEX
-10	100	100	100	100	100	100
10	91,94 ± 10,8 <sup>DXRRAM</sup>	73,43 ± 9,33 <sup>#SM</sup>	80,08 ± 4,88 #DM	77,75 ± 8,99 <sup>#SM</sup>	88,65 ± 11,24 <sup>#SRDXA</sup>	81,26 ± 8,76 <sup>#SM</sup>
20	93,54 ± 10,7 <sup>DXRA</sup>	75,22 ± 8,99 <sup>#SM</sup>	81,72 ± 5,23 <sup>#S</sup>	81,55 ± 6,62 <sup>#S</sup>	86,14 ± 8,03 <sup>#D</sup>	79,31 ± 11,05 <sup>#S</sup>
30	93,99 ± 7,85 <sup>DXRA</sup>	82,96 ± 7,83 <sup>#S</sup>	84,55 ± 3,29 <sup>#S</sup>	82,79 ± 7,33 <sup>D#S</sup>	89,81 ± 7,35 <sup>#</sup>	82,58 ± 9,59 <sup>#S</sup>
40	97,68 ± 7,19 <sup>D</sup>	84,88 ± 9,26 <sup>#S</sup>	90,91 ± 5,71 <sup>#</sup>	89,7 ± 9,58 <sup>#</sup>	93 ± 5,26	89,09 ± 6,52 <sup>#</sup>
50	97,97 ± 4,39	91,17 ± 4,65 <sup>#</sup>	95,7 ± 5,39	93,69 ± 6,42	96,03 ± 5,66	91,93 ± 5,33
60	99,44 ± 2,36	97,06 ± 2,44	98,23 ± 1,92	96,03 ± 5,89	99,13 ± 2,21	97,99 ± 2,55

Tabla 4.1: Variación del parámetro distancia belfo al suelo desde el minuto -10 (valor basal) hasta el minuto 60 para los seis grupos (SAL, XIL, DET, ROM, MED y DEX), valores expresados como porcentaje del valor basal. # comparándolo con valores basales; S diferencias estadísticamente significativas con SAL; D diferencias significativas con respecto a DET; X diferencias significativas con respecto a XIL; R diferencias significativas con respecto a ROM; M diferencias significativas con respecto a MED; A diferencias significativas con respecto a DEX.

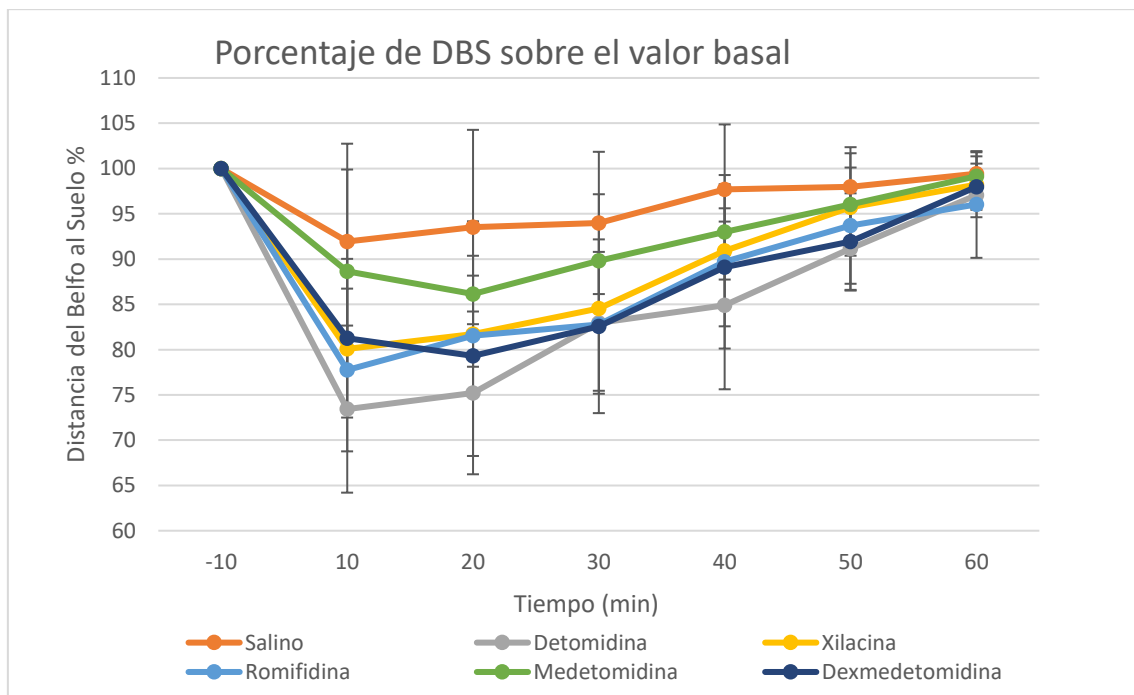


Figura 4.1: Representación gráfica de la distancia del belfo al suelo.

## 4.2 Velocidad

La velocidad se vio significativamente disminuida ( $P=0,0327$ ). Los resultados completos se resumen en la tabla 4.2 y en la figura 4.2. Comparando los resultados con los valores basales se encuentran diferencias significativas en el grupo DET del minuto 10 al 50, y en el grupo ROM del minuto 10 al 40.

Cuando se comparan los grupos por cada momento se identificaron las siguientes relaciones:

- Con el grupo SAL: se encuentran diferencias significativas con el cuerpo DET del minuto 10 al 50.
- Con el grupo DET: se encuentran diferencias con todos los grupos en los minutos 10 y 30 y con el grupo DEX en el minuto 20.

Velocidad						
Tiempo	SAL	DET	XIL	ROM	MED	DEX
-10	100	100	100	100	100	100
10	101,45 ± 5,47 <sup>D</sup>	82,44 ± 12,83 <sup>#SRXMA</sup>	94,61 ± 5,07 <sup>D</sup>	93,4 ± 7,77 <sup>#D</sup>	98,34 ± 9,1 <sup>D</sup>	96,29 ± 7,61 <sup>D</sup>
20	100,4 ± 8,87 <sup>D</sup>	83,61 ± 13,72 <sup>#SA</sup>	94,86 ± 8,26	92,76 ± 7,09 <sup>#</sup>	94,02 ± 5,57	97,06 ± 7,12 <sup>D</sup>
30	99,83 ± 8,67 <sup>D</sup>	84,45 ± 11,64 <sup>#SRXMA</sup>	96,29 ± 4,51 <sup>D</sup>	94,35 ± 5,25 <sup>#D</sup>	93,4 ± 6,12 <sup>D</sup>	99,67 ± 6,07 <sup>D</sup>
40	100,13 ± 10,74 <sup>D</sup>	87,36 ± 13,45 <sup>#S</sup>	95,5 ± 5,51	92,28 ± 5,65 <sup>#</sup>	95,77 ± 8,51	97 ± 9,18
50	98,14 ± 10,30 <sup>D</sup>	86,43 ± 12,98 <sup>#S</sup>	100,42 ± 8,78	90,69 ± 7,64 <sup>#</sup>	94,2 ± 5,66	96,34 ± 10,05
60	96,34 ± 9,4	90,4 ± 16,27	99,55 ± 8,79	94,2 ± 5,64	94,84 ± 5,35	97,49 ± 5,49

Tabla 4.2: Variación del parámetro velocidad desde el minuto -10 (valor basal) hasta el minuto 60 para los seis grupos (SAL, XIL, DET, ROM, MED y DEX), valores expresados como porcentaje del valor basal. # comparándolo con valores basales; S diferencias estadísticamente significativas con SAL; D diferencias significativas con respecto a DET; X diferencias significativas con respecto a XIL; R diferencias significativas con respecto a ROM; M diferencias significativas con respecto a MED; A diferencias significativas con respecto a DEX.

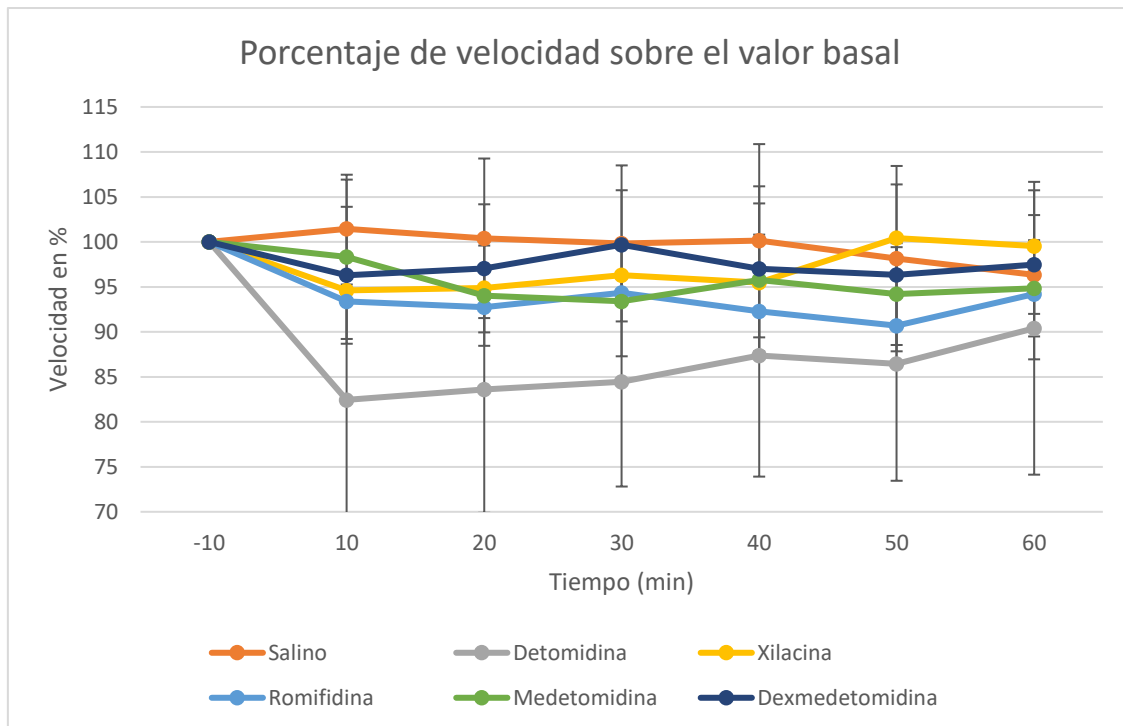


Figura 4.2: Representación gráfica de la velocidad.

### 4.3 Frecuencia de tranco

La frecuencia de tranco se vio significativamente disminuida ( $P=0,0126$ ). Los resultados completos se resumen en la tabla 4.3 y en la figura 4.3. Con respecto a los valores basales en el grupo DET se encuentra significativamente disminuida en los minutos 10 y 20, en el grupo DEX del minuto 20 al 60 y en el grupo ROM desde los 10 a los 50 minutos.

Cuando se observan los grupos en cada momento se encuentra:

- Grupo SAL: diferencias significativas en el minuto 10 con el grupo DET, con el grupo ROM del minuto 20 al 40 y con el grupo DEX en los minutos 30 y 40.
- Grupo ROM: diferencias significativas en el minuto 40 con el grupo MED.

Frecuencia de tranco						
Tiempo	SAL	DET	XIL	ROM	MED	DEX
-10	100	100	100	100	100	100
10	99,84 ± 4,25 <sup>D</sup>	91,96 ± 6,68 <sup>#S</sup>	95,84 ± 4,62	91,14 ± 9,13 <sup>#</sup>	97,84 ± 4,26	97,3 ± 5,45
20	99,08 ± 4,67 <sup>R</sup>	92,75 ± 6,42 <sup>#</sup>	94,64 ± 5,63 <sup>#</sup>	90,14 ± 6,74 <sup>#S</sup>	95,61 ± 2,62	93,4 ± 3,7 <sup>#</sup>
30	101,14 ± 5,28 <sup>RA</sup>	95,38 ± 7,84	96,21 ± 5,61	92,26 ± 5,89 <sup>#S</sup>	97,31 ± 3,17 <sup>+</sup>	91,49 ± 2,79 <sup>#S</sup>
40	99,42 ± 3,79 <sup>RA</sup>	95,82 ± 4,78	95,91 ± 4,1	90,66 ± 7,82 <sup>#SM</sup>	97,85 ± 2,54 <sup>R</sup>	91,51 ± 5,21 <sup>#S</sup>
50	98,69 ± 5,92	95,47 ± 4,71	95,77 ± 4,44	92,72 ± 7,14 <sup>#</sup>	97,44 ± 4,11	93,85 ± 3,64 <sup>#</sup>
60	99,08 ± 4,67	95,81 ± 3,93	94,73 ± 3,95 <sup>#</sup>	93,85 ± 6,46 <sup>#</sup>	98,59 ± 5,19	94,51 ± 4,28 <sup>#</sup>

Tabla 4.3: Variación del parámetro frecuencia de tranco desde el minuto -10 (valor basal) hasta el minuto 60 para los seis grupos (SAL, XIL, DET, ROM, MED y DEX), valores expresados como porcentaje del valor basal. # comparándolo con valores basales; S diferencias estadísticamente significativas con SAL; D diferencias significativas con respecto a DET; X diferencias significativas con respecto a XIL; R diferencias significativas con respecto a ROM; M diferencias significativas con respecto a MED; A diferencias significativas con respecto a DEX.

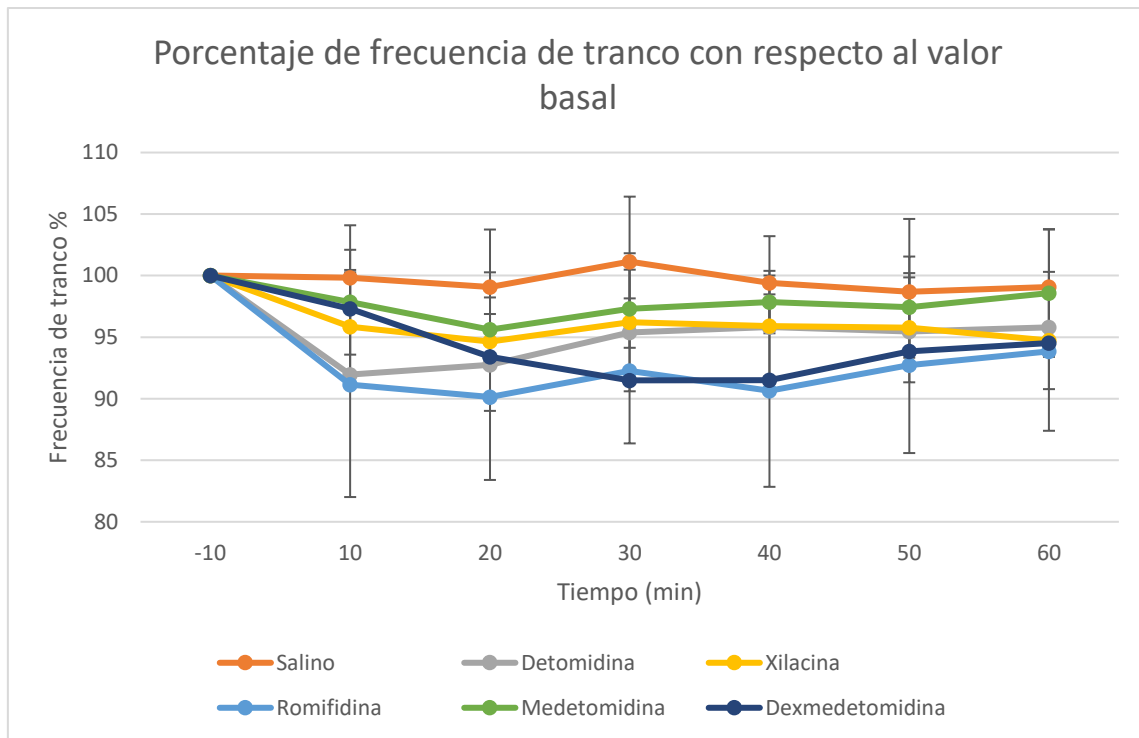


Figura 4.3: Representación gráfica de la frecuencia de tranco.

#### 4.4 Longitud de tranco

No se observaron diferencias significativas de los grupos ni entre los seis grupos en estudio (SAL, XIL, DET, ROM, MED y DEX) con respecto a la longitud del tranco ( $P > 0,05$ ), es decir, no hubo alteración significativa de este parámetro tras la administración de los agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos. Los resultados completos se resumen en la tabla 4.4 y en la figura 4.4.

Longitud de tranco						
Tiempo	SAL	DET	XIL	ROM	MED	DEX
-10	100	100	100	100	100	100
10	101,59 ± 6,21	94,71 ± 10,03	98,62 ± 8,93	102,78 ± 5,85	100,45 ± 6,39	98,96 ± 5,38
20	101,31 ± 6,85	95,89 ± 9,75	100,11 ± 5,28	103,13 ± 8,58	98,41 ± 6,01	103,84 ± 5,67
30	98,66 ± 7,36	93,36 ± 7,24	100,19 ± 4,42	102,73 ± 9,96	96,1 ± 6,75	109,07 ± 7,6
40	100,8 ± 10,71	96,31 ± 6,11	99,37 ± 5,47	102 ± 5,65	97,96 ± 8,44	106,04 ± 8,64
50	99,53 ± 7,96	95,24 ± 6,69	104,7 ± 7,68	98 ± 7,59	96,78 ± 6,26	102,44 ± 7,78
60	97,13 ± 8,3	98,98 ± 7,84	104,98 ± 8,24	100,72 ± 6,14	96,34 ± 6,53	103,3 ± 7,19

Tabla 4.4: Variación del parámetro longitud de tranco desde el minuto -10 (valor basal) hasta el minuto 60 para los seis grupos (SAL, XIL, DET, ROM, MED y DEX), valores expresados como porcentaje del valor basal. # comparándolo con valores basales; S diferencias estadísticamente significativas con SAL; D diferencias significativas con respecto a DET; X diferencias significativas con respecto a XIL; R diferencias significativas con respecto a ROM; M diferencias significativas con respecto a MED; A diferencias significativas con respecto a DEX.

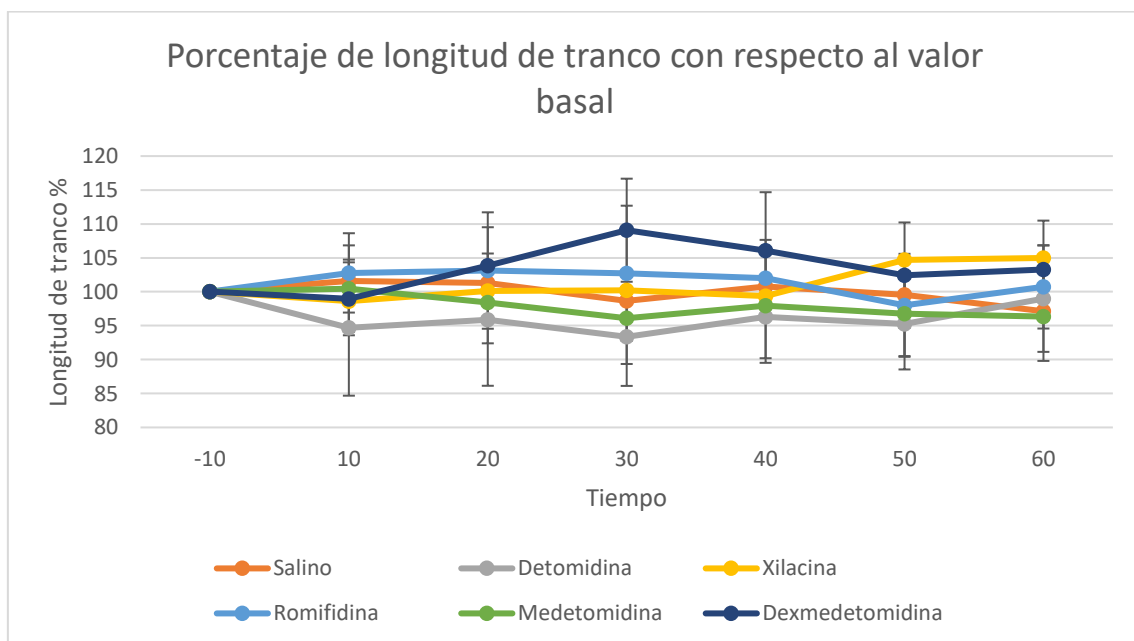


Figura 4.4: Representación gráfica de la longitud de tranco.

## 4.5 Regularidad

No se observaron diferencias significativas de los grupos ni entre los seis grupos en estudio (SAL, XIL, DET, ROM, MED y DEX) con respecto a la regularidad del tranco ( $P > 0,05$ ), es decir, no hubo alteración significativa de este parámetro tras la administración de los agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos. Los resultados completos se resumen en la tabla 4.5 y en la figura 4.5.

Regularidad						
Tiempo	SAL	DET	XIL	ROM	MED	DEX
-10	100	100	100	100	100	100
10	105 ± 7,32	87,81 ± 11,59	96,69 ± 15,18	95,21 ± 9,99	93,39 ± 12,97	98,52 ± 4,81
20	103,35 ± 6,63	90,04 ± 13,92	94,73 ± 16,59	92,02 ± 9,27	94,43 ± 13,25	90,88 ± 7,13
30	104,77 ± 10,55	94,79 ± 6,4	93,25 ± 18,48	95,87 ± 9,54	93,41 ± 9,17	84,19 ± 5,10
40	102,34 ± 5,52	89,79 ± 6,96	97,48 ± 20,71	88,5 ± 15,22	89,87 ± 7,99	86,52 ± 9,77
50	91,36 ± 20,75	89,12 ± 10,07	91,71 ± 14,11	91,29 ± 6,37	93,59 ± 15,46	97,13 ± 8,13
60	104,24 ± 10,28	99,14 ± 11,37	94,45 ± 8,05	103,17 ± 10,66	92,72 ± 18,14	85,71 ± 10,88

Tabla.4.5: Variación del parámetro regularidad desde el minuto -10 (valor basal) hasta el minuto 60 para los seis grupos (SAL, XIL, DET, ROM, MED y DEX), valores expresados como porcentaje del valor basal. # comparándolo con valores basales; S diferencias estadísticamente significativas con SAL; D diferencias significativas con respecto a DET; X diferencias significativas con respecto a XIL; R diferencias significativas con respecto a ROM; M diferencias significativas con respecto a MED; A diferencias significativas con respecto a DEX.

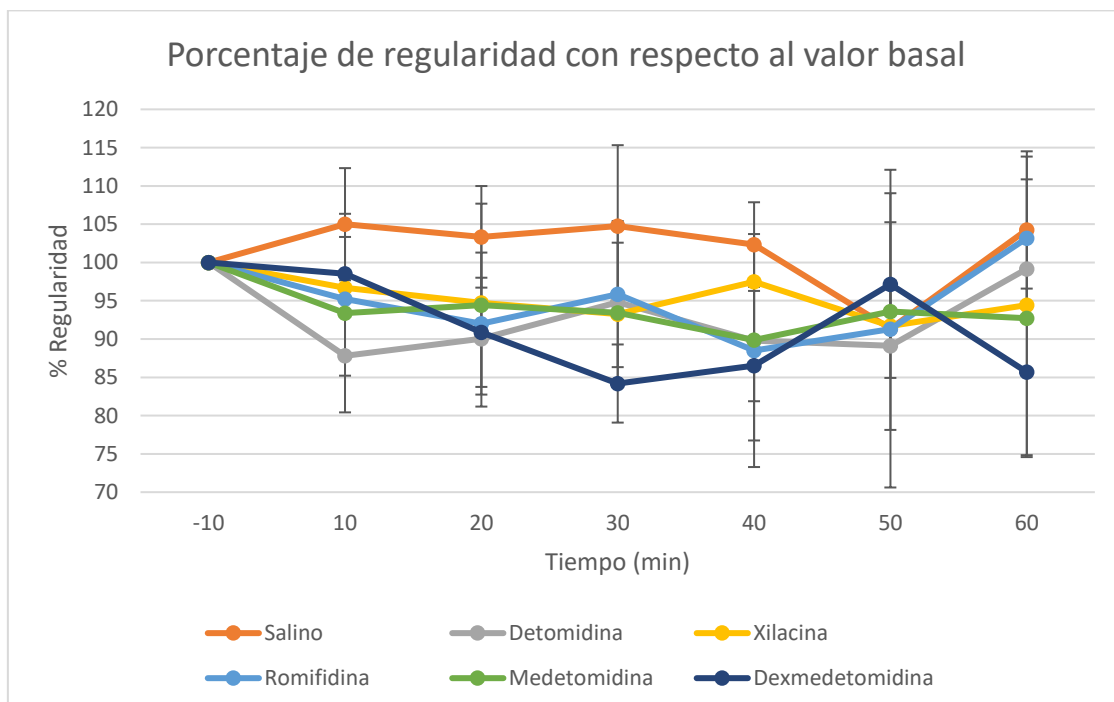


Figura 4.5: Representación gráfica de la regularidad.

## 4.6 Potencia dorsoventral

No se observaron diferencias significativas de los grupos ni entre los seis grupos en estudio (SAL, XIL, DET, ROM, MED y DEX) con respecto a la potencia dorsoventral ( $P > 0,05$ ), es decir, no hubo alteración significativa de este parámetro tras la administración de los agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos. Los resultados completos se resumen en la tabla 4.6 y en la figura 4.6.

Potencia dorsoventral						
Tiempo	SAL	DET	XIL	ROM	MED	DEX
-10	100	100	100	100	100	100
10	99,84 ± 10,85	74,76 ± 24,18	87,17 ± 10,57	69,51 ± 12,97	84,55 ± 20,36	90,29 ± 12,11
20	89,45 ± 12,70	71,52 ± 13,49	87,79 ± 16,75	63,31 ± 3,54	82,28 ± 12,14	70,86 ± 9,52
30	100,35 ± 21,38	74,64 ± 22,30	82,13 ± 26,7	70,79 ± 13,28	82,05 ± 21,47	67,71 ± 9,49
40	91,83 ± 10,66	82,47 ± 20,24	85,69 ± 12,14	66,34 ± 9,51	80,82 ± 5,26	67,62 ± 10,96
50	90,48 ± 20,82	83,27 ± 19,38	84,26 ± 19,27	72,79 ± 7,38	81,52 ± 23,64	72,96 ± 7,56
60	95,10 ± 21,22	91,3 ± 20,46	79,69 ± 33,31	82,95 ± 21,4	89,77 ± 12,71	78,2 ± 15,4

Tabla 4.6: Variación del parámetro potencia dorsoventral desde el minuto -10 (valor basal) hasta el minuto 60 para los seis grupos (SAL, XIL, DET, ROM, MED y DEX), valores expresados como porcentaje del valor basal. # comparándolo con valores basales; S diferencias estadísticamente significativas con SAL; D diferencias significativas con respecto a DET; X diferencias significativas con respecto a XIL; R diferencias significativas con respecto a ROM; M diferencias significativas con respecto a MED; A diferencias significativas con respecto a DEX.

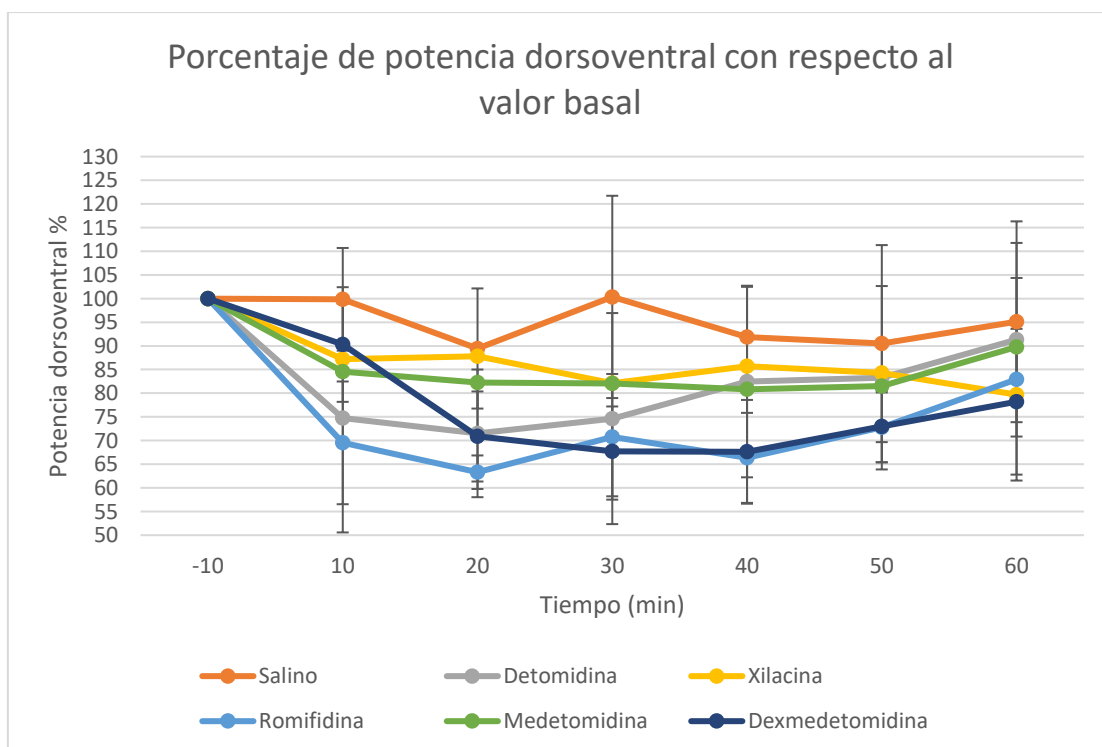


Figura 4.6: Representación gráfica de la potencia dorsoventral.

## 4.7 Potencia de propulsión

No se observaron diferencias significativas de los grupos ni entre los seis grupos en estudio (SAL, XIL, DET, ROM, MED y DEX) con respecto a la potencia de propulsión ( $P > 0,05$ ), es decir, no hubo alteración significativa de este parámetro tras la administración de los agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos. Los resultados completos se resumen en la tabla 4.7 y en la figura 4.7.

Potencia propulsión						
Tiempo	SAL	DET	XIL	ROM	MED	DEX
-10	100	100	100	100	100	100
10	93,76 ± 13,68	71,78 ± 22,49	91,5 ± 9,74	75,69 ± 13,34	87,34 ± 18,95	94,05 ± 12,19
20	90,4 ± 7,13	67,55 ± 21,88	87,7 ± 25,28	68,63 ± 9,65	83,3 ± 14,49	78,38 ± 10,66
30	92,47 ± 15,94	76,31 ± 22,29	85,12 ± 26,77	75,05 ± 10,96	80,89 ± 15,49	74,34 ± 12,21
40	89,46 ± 14,26	81,09 ± 20,47	91,18 ± 12,17	66,87 ± 12,15	84,7 ± 10,58	74,71 ± 14,48
50	85,4 ± 12,83	75,22 ± 14,68	90,57 ± 16,88	72,69 ± 9,89	87,31 ± 18,45	76,69 ± 14,98
60	91,44 ± 16,32	82,81 ± 16,68	92,27 ± 25,34	85,36 ± 18,58	94,85 ± 18,78	85,05 ± 16,9

Tabla 4.7: Variación del parámetro potencia de propulsión desde el minuto -10 (valor basal) hasta el minuto 60 para los seis grupos (SAL, XIL, DET, ROM, MED y DEX), valores expresados como porcentaje del valor basal. # comparándolo con valores basales; S diferencias estadísticamente significativas con SAL; D diferencias significativas con respecto a DET; X diferencias significativas con respecto a XIL; R diferencias significativas con respecto a ROM; M diferencias significativas con respecto a MED; A diferencias significativas con respecto a DEX.

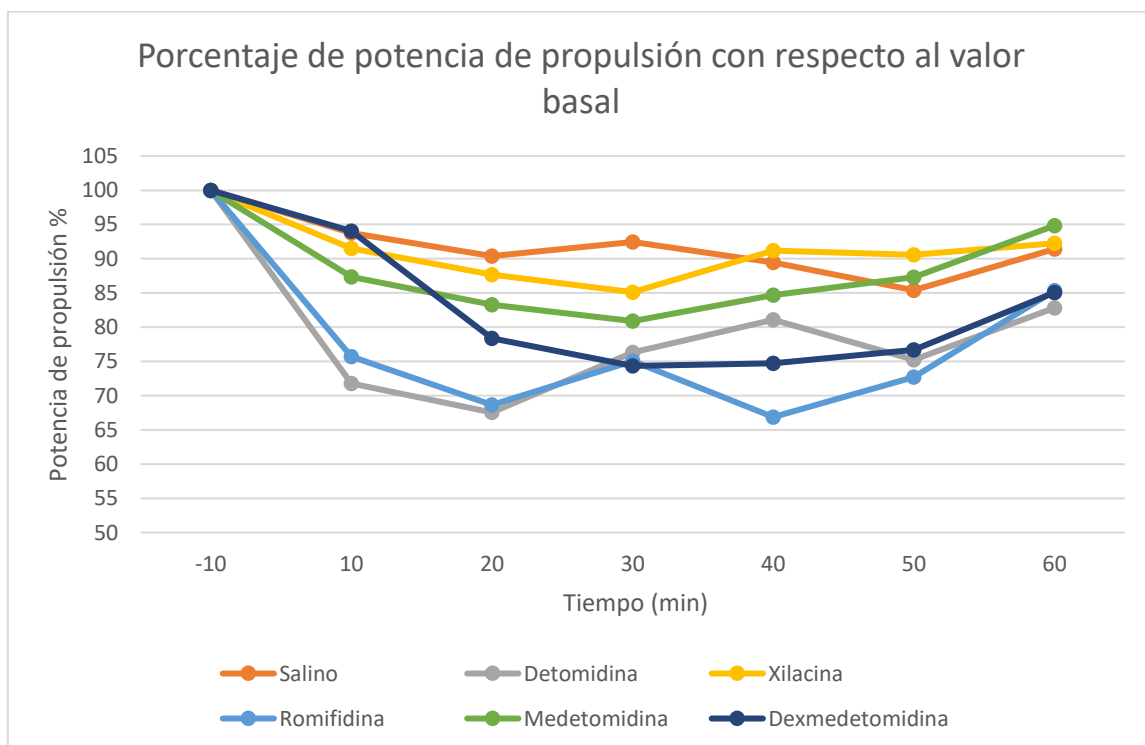


Figura 4.7: Representación gráfica de la potencia de propulsión.

## 4.8 Potencia mediolateral

No se observaron diferencias significativas de los grupos ni entre los seis grupos en estudio (SAL, XIL, DET, ROM, MED y DEX) con respecto a la potencia medio lateral ( $P > 0,05$ ), es decir, no hubo alteración significativa de este parámetro tras la administración de los agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos. Los resultados completos se resumen en la tabla 4.8 y en la figura 4.8.

Fuerza medio lateral						
Tiempo	SAL	DET	XIL	ROM	MED	DEX
-10	100	100	100	100	100	100
10	95,83 ± 10,21	88,89 ± 20,18	99,44 ± 28,32	89,17 ± 14,67	87,22 ± 16,39	100
20	91,67 ± 20,41	97,22 ± 30,58	101,67 ± 28,58	92,5 ± 11,73	89,44 ± 13,73	98,06 ± 20,56
30	102,38 ± 28	99,6 ± 31,39	85 ± 23,45	92,5 ± 11,73	89,44 ± 13,73	78,61 ± 19,45
40	98,21 ± 12,73	91,27 ± 19,14	93,33 ± 16,33	91,39 ± 13,35	83,89 ± 15,26	79,65 ± 19,38
50	94,05 ± 15,76	91,27 ± 19,14	85,28 ± 16,34	78,89 ± 18,91	87,78 ± 14,25	98,4 ± 28,41
60	102,38 ± 28	91,27 ± 19,14	85,28 ± 16,34	95,83 ± 23,42	93,89 ± 30,29	84,65 ± 36,47

Tabla 4.8: Variación del parámetro fuerza mediolateral desde el minuto -10 (valor basal) hasta el minuto 60 para los seis grupos (SAL, XIL, DET, ROM, MED y DEX), valores expresados como porcentaje del valor basal. # comparándolo con valores basales; S diferencias estadísticamente significativas con SAL; D diferencias significativas con respecto a DET; X diferencias significativas con respecto a XIL; R diferencias significativas con respecto a ROM; M diferencias significativas con respecto a MED; A diferencias significativas con respecto a DEX.

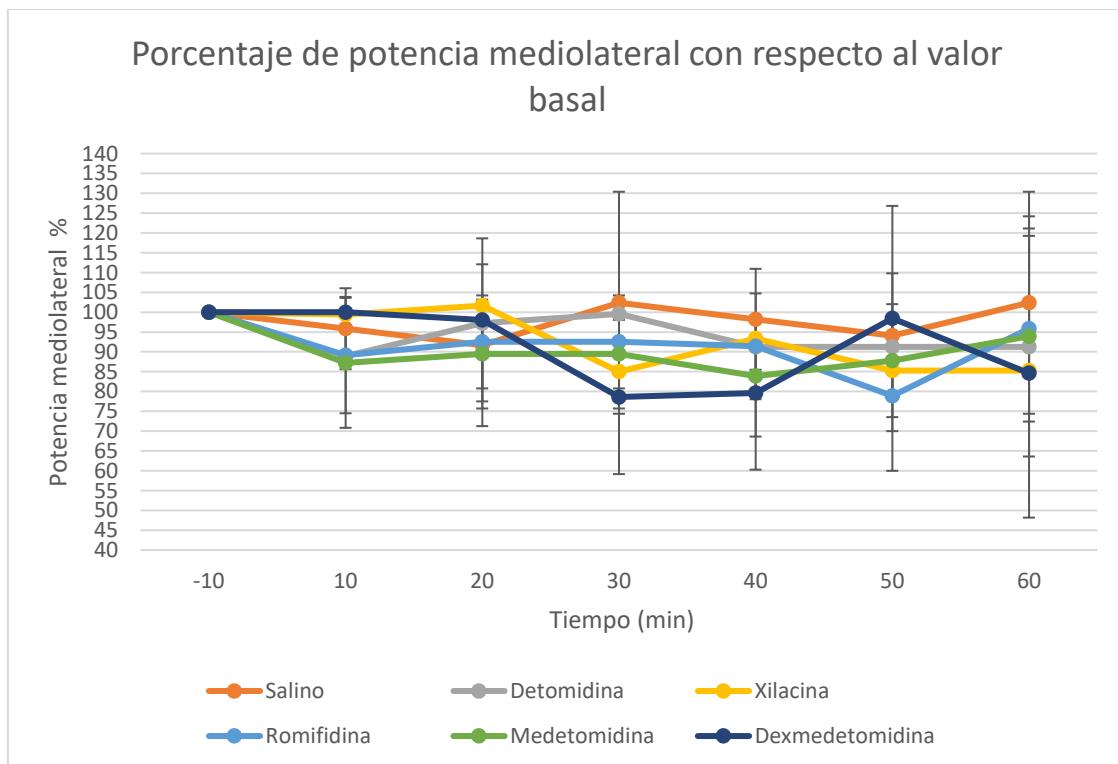


Figura 4.8: Representación gráfica de la potencia mediolateral.

## 4.9 Potencia total

No se observaron diferencias significativas de los grupos ni entre los seis grupos en estudio (SAL, XIL, DET, ROM, MED y DEX) con respecto a la potencia total ( $P > 0,05$ ), es decir, no hubo alteración significativa de este parámetro tras la administración de los agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos. Los resultados completos se resumen en la tabla 4.9 y en la figura 4.9.

Potencia total						
Tiempo	SAL	DET	XIL	ROM	MED	DEX
-10	100	100	100	100	100	100
10	95,84 $\pm$ 8,57	79,64 $\pm$ 14,75	92,13 $\pm$ 10,05	77,69 $\pm$ 8,21	86,83 $\pm$ 16,57	94,84 $\pm$ 7,43
20	90,15 $\pm$ 10,44	81,20 $\pm$ 16,15	90,53 $\pm$ 18,34	75,79 $\pm$ 4,32	85,71 $\pm$ 12,91	82,5 $\pm$ 10,43
30	96,48 $\pm$ 19,25	86,62 $\pm$ 20,47	82,33 $\pm$ 24,64	79,97 $\pm$ 6,48	84,29 $\pm$ 13,49	73,03 $\pm$ 10,7
40	91,88 $\pm$ 12,54	87,84 $\pm$ 17,66	89,32 $\pm$ 12,46	83,43 $\pm$ 8,74	83,43 $\pm$ 8,74	74,08 $\pm$ 12
50	88,34 $\pm$ 15,40	85,09 $\pm$ 15,99	86,04 $\pm$ 13,06	86,09 $\pm$ 16,34	86,09 $\pm$ 16,34	81,32 $\pm$ 13,48
60	95,52 $\pm$ 16,21	90,42 $\pm$ 15,53	86,17 $\pm$ 23,20	87,61 $\pm$ 18,93	92,83 $\pm$ 20,03	81,69 $\pm$ 21,69

Tabla 4.9: Variación del parámetro potencia total desde el minuto -10 (valor basal) hasta el minuto 60 para los seis grupos (SAL, XIL, DET, ROM, MED y DEX), valores expresados como porcentaje del valor basal. # comparándolo con valores basales; S diferencias estadísticamente significativas con SAL; D diferencias significativas con respecto a DET; X diferencias significativas con respecto a XIL; R diferencias significativas con respecto a ROM; M diferencias significativas con respecto a MED; A diferencias significativas con respecto a DEX.

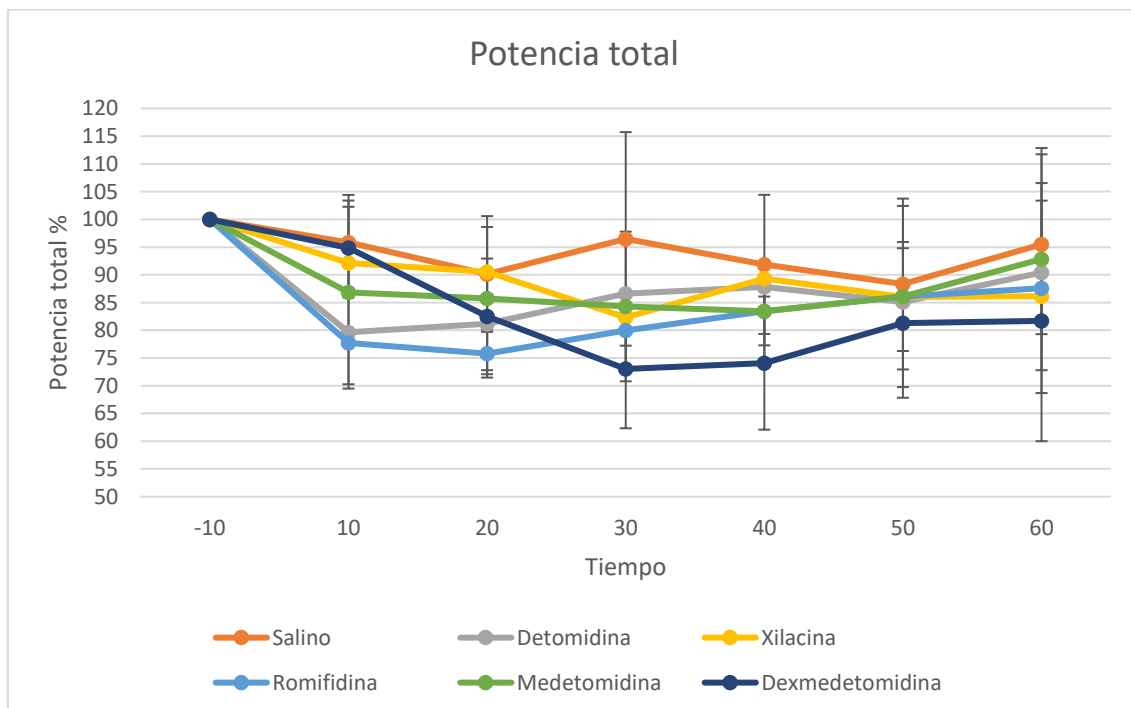


Figura 4.9: Representación gráfica de la potencia total.

#### 4.10. Fuerza

No se observaron diferencias significativas de los grupos ni entre los seis grupos en estudio (SAL, XIL, DET, ROM, MED y DEX) con respecto a la fuerza ( $P>0,05$ ), es decir, no hubo alteración significativa de este parámetro tras la administración de los agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos. Los resultados completos se resumen en la tabla 4.10 y en la figura 4.10.

Fuerza						
Tiempo	SAL	DET	XIL	ROM	MED	DEX
-10	100	100	100	100	100	100
10	94,38 ± 5,12	98,49 ± 25,16	96,8 ± 16,28	73,17 ± 14,38	87,72 ± 10,04	90,73 ± 18,97
20	90,42 ± 13,87	99,64 ± 27,23	94,79 ± 19,07	64,14 ± 13,29	90,24 ± 12,44	76,90 ± 11,77
30	96,81 ± 18,56	105,49 ± 35,43	84,42 ± 24,55	70,25 ± 18,25	89,15 ± 16,30	65,86 ± 23,07
40	93,45 ± 20,05	104,22 ± 35,19	92,88 ± 13,83	69,43 ± 17,38	85,82 ± 6,63	69,01 ± 19,99
50	91,27 ± 20,86	102,42 ± 36,02	84,82 ± 12,11	72,99 ± 20,22	91,26 ± 15,30	77,38 ± 19,23
60	100,43 ± 21,77	104,45 ± 35,76	85,5 ± 21,39	96,86 ± 25,2	96,86 ± 25,2	77,86 ± 36,17

Tabla 4.10: Variación del parámetro fuerza desde el minuto -10 (valor basal) hasta el minuto 60 para los seis grupos (SAL, XIL, DET, ROM, MED y DEX), valores expresados como porcentaje del valor basal. # comparándolo con valores basales; S diferencias estadísticamente significativas con SAL; D diferencias significativas con respecto a DET; X diferencias significativas con respecto a XIL; R diferencias significativas con respecto a ROM; M diferencias significativas con respecto a MED; A diferencias significativas con respecto a DEX.

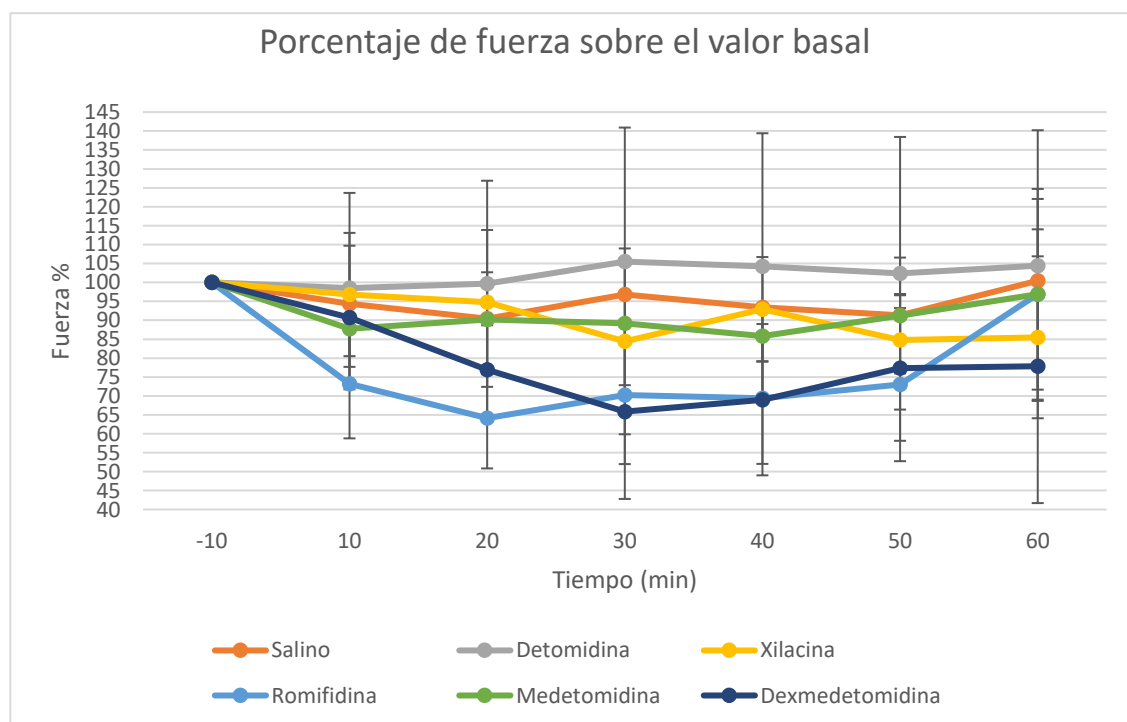


Figura 4.10: Representación gráfica de fuerza

#### 4.11. Porcentaje de potencia dorsoventral

El porcentaje de potencia dorsoventral se vio estadísticamente disminuido ( $P=0,022$ ). Los resultados completos se resumen en la tabla 4.11 y en la figura 4.11. Con respecto a los valores basales se ven estadísticamente disminuidos los valores en el grupo ROM del minuto 10 al 40, en el grupo XIL en el minuto 60 y en el grupo DEX en el minuto 20.

Comparando los grupos en los distintos momentos:

- Grupo SAL: diferencias significativas con el grupo ROM del minuto 20 al 40 y con el grupo DET del minuto 30 al 50.
- Grupo DEX: diferencias significativas con el grupo XIL en los minutos 10 y 30.

Porcentaje de potencia dorsoventral						
Tiempo	SAL	DET	XIL	ROM	MED	DEX
-10	26,91 ± 8,47	23,39 ± 5,2	26,71 ± 10,02	24,66 ± 5,14	24,91 ± 5,81	27,86 ± 5,33
10	28,21 ± 9,47	21,73 ± 6,67 <sup>X</sup>	25,11 ± 8,96 <sup>D</sup>	21,8 ± 4,47 <sup>#</sup>	24,22 ± 6,15	26,44 ± 5,49
20	26,91 ± 9,41 <sup>R</sup>	20,70 ± 5,14	25,35 ± 7,87	20,43 ± 3,24 <sup>#S</sup>	23,96 ± 5,84	25,29 ± 6,58 <sup>#</sup>
30	27,71 ± 7,61 <sup>RD</sup>	19,89 ± 4,17 <sup>SX</sup>	25,77 ± 7,83 <sup>D</sup>	21,68 ± 5,16 <sup>#S</sup>	23,88 ± 5,84	25,87 ± 5,22 <sup>D</sup>
40	27,17 ± 8,66 <sup>RD</sup>	21,79 ± 4,94 <sup>S</sup>	24,88 ± 7,3	21,69 ± 3,48 <sup>#S</sup>	24,48 ± 7,01	25,59 ± 5,48
50	27,49 ± 9,23 <sup>D</sup>	22,61 ± 5,66 <sup>S</sup>	25,32 ± 8,39	24,05 ± 5,07	23,28 ± 5,71	25,20 ± 4,94
60	26,53 ± 7,86	23,32 ± 4,46	23,34 ± 6,91 <sup>#</sup>	23,17 ± 5,22	24,79 ± 8,15	26,97 ± 4,72

Tabla 4.11: Variación del parámetro de porcentaje de potencia dorsoventral desde el minuto -10 (valor basal) hasta el minuto 60 para los seis grupos (SAL, XIL, DET, ROM, MED y DEX), valores expresados como porcentaje del valor basal. # comparándolo con valores basales; S diferencias estadísticamente significativas con SAL; D diferencias significativas con respecto a DET; X diferencias significativas con respecto a XIL; R diferencias significativas con respecto a ROM; M diferencias significativas con respecto a MED; A diferencias significativas con respecto a DEX.

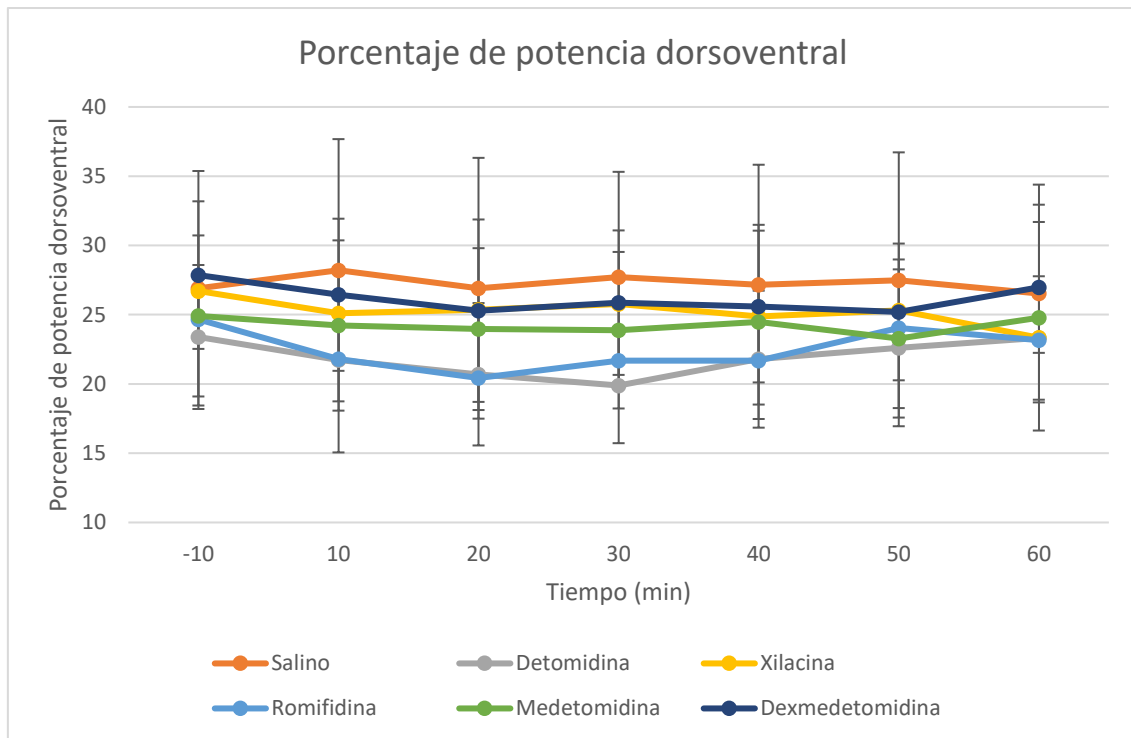


Figura 4.11: Representación gráfica del porcentaje de potencia dorsoventral.

#### 4.12. Porcentaje de potencia mediolateral

No se observaron diferencias significativas de los grupos ni entre los seis grupos en estudio (SAL, XIL, DET, ROM, MED y DEX) con respecto al porcentaje de potencia mediolateral ( $P > 0,05$ ), es decir, no hubo alteración significativa de este parámetro tras la administración de los agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos. Los resultados completos se resumen en la tabla 4.12 y en la figura 4.12.

Porcentaje de potencia mediolateral						
Tiempo	SAL	DET	XIL	ROM	MED	DEX
-10	35,21 ± 15,49	40,74 ± 12,76	35,24 ± 17,48	39,68 ± 14,03	38,98 ± 12,32	37,06 ± 16,39
10	35,14 ± 15,78	44,97 ± 8,34	36,94 ± 17,69	43,96 ± 10,96	39,37 ± 13,87	38,96 ± 16,18
20	35,42 ± 17,01	47,91 ± 9,51	38,11 ± 16,42	47,21 ± 12,81	40,82 ± 13,39	42,64 ± 15,93
30	36,37 ± 15,15	46,94 ± 11,64	35,31 ± 14,66	44,75 ± 12,89	41,37 ± 13,79	38,60 ± 15,7
40	35,94 ± 18,17	43,28 ± 12,58	36,10 ± 15,88	46,78 ± 9,68	38,81 ± 13,15	38,88 ± 16,64
50	35,48 ± 17,39	43,88 ± 10,61	34,85 ± 17,19	41,25 ± 14,05	40,15 ± 14,47	42,12 ± 14,09
60	37,15 ± 16,81	41,93 ± 12,65	35,75 ± 17,77	42,22 ± 11,95	38,14 ± 13,27	36,47 ± 14,83

Tabla 4.12: Variación del porcentaje de potencia mediolateral desde el minuto -10 (valor basal) hasta el minuto 60 para los seis grupos (SAL, XIL, DET, ROM, MED y DEX), valores expresados como porcentaje del valor basal. # comparándolo con valores basales; S diferencias estadísticamente significativas con SAL; D diferencias significativas con respecto a DET; X diferencias significativas con respecto a XIL; R diferencias significativas con respecto a ROM; M diferencias significativas con respecto a MED; A diferencias significativas con respecto a DEX.

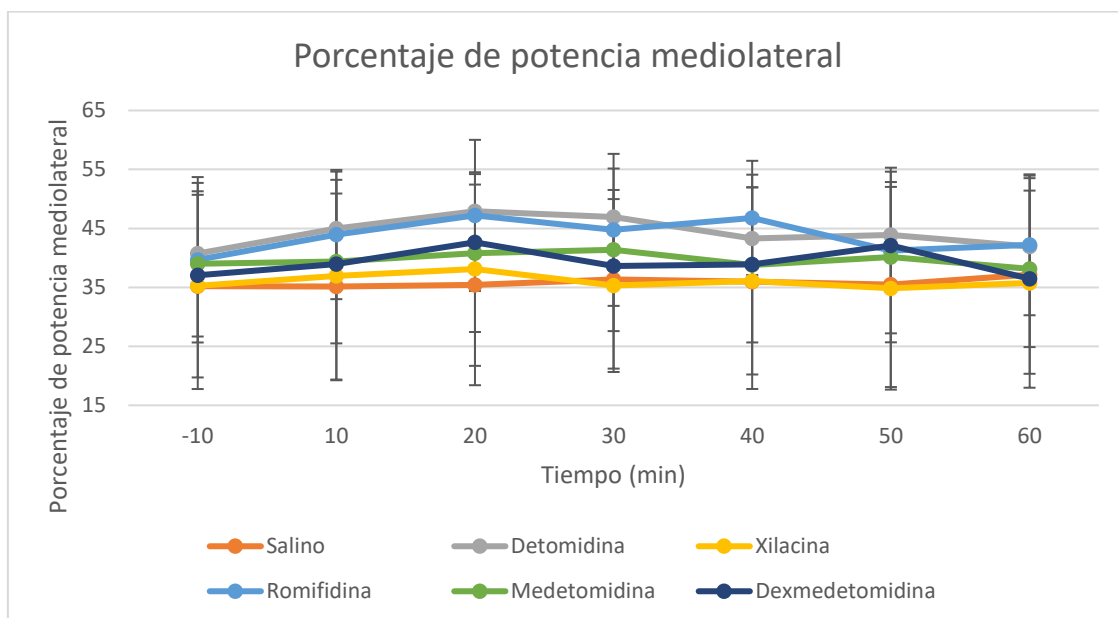


Figura 4.12. Representación gráfica del porcentaje de la potencia mediolateral.

### 4.13. Porcentaje de potencia de propulsión

No se observaron diferencias significativas de los grupos ni entre los seis grupos (SAL, XIL, DET, ROM, MED y DEX) en estudio con respecto a al porcentaje de potencia de propulsión ( $P > 0,05$ ), es decir, no hubo alteración significativa de este parámetro tras la administración de los agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos. Los resultados completos se resumen en la tabla 4.13 y en la figura 4.13.

Porcentaje de potencia de propulsión						
Tiempo	SAL	DET	XIL	ROM	MED	DEX
-10	37,88 ± 13,4	35,86 ± 12,08	38,05 ± 12,18	35,66 ± 11,3	36,10 ± 11,47	35,08 ± 12,77
10	36,65 ± 12,61	33,3 ± 9,84	37,95 ± 12,79	34,24 ± 10,18	36,41 ± 12,51	34,6 ± 12,88
20	37,66 ± 11,9	31,39 ± 9,72	36,54 ± 12,61	32,36 ± 11,68	35,22 ± 12,24	33,07 ± 12,12
30	35,92 ± 10,68	33,17 ± 11,38	38,93 ± 10,97	33,57 ± 11,43	34,75 ± 12,09	35,52 ± 12,78
40	36,88 ± 13,09	34,94 ± 11,16	39,01 ± 13,03	31,54 ± 9,3	36,7 ± 12,01	35,53 ± 12,78
50	37,03 ± 13,54	33,51 ± 9,54	39,83 ± 13,06	34,7 ± 11,62	36,57 ± 11,95	32,68 ± 11,03
60	36,32 ± 13,02	34,74 ± 10,59	40,92 ± 14	34,61 ± 10,54	37,07 ± 11,66	36,55 ± 12,55

Tabla 4.13: Variación del parámetro porcentaje potencia de propulsión desde el minuto -10 (valor basal) hasta el minuto 60 para los seis grupos (SAL, XIL, DET, ROM, MED y DEX), valores expresados como porcentaje del valor basal. # comparándolo con valores basales; S diferencias estadísticamente significativas con SAL; D diferencias significativas con respecto a DET; X diferencias significativas con respecto a XIL; R diferencias significativas con respecto a ROM; M diferencias significativas con respecto a MED; A diferencias significativas con respecto a DEX.

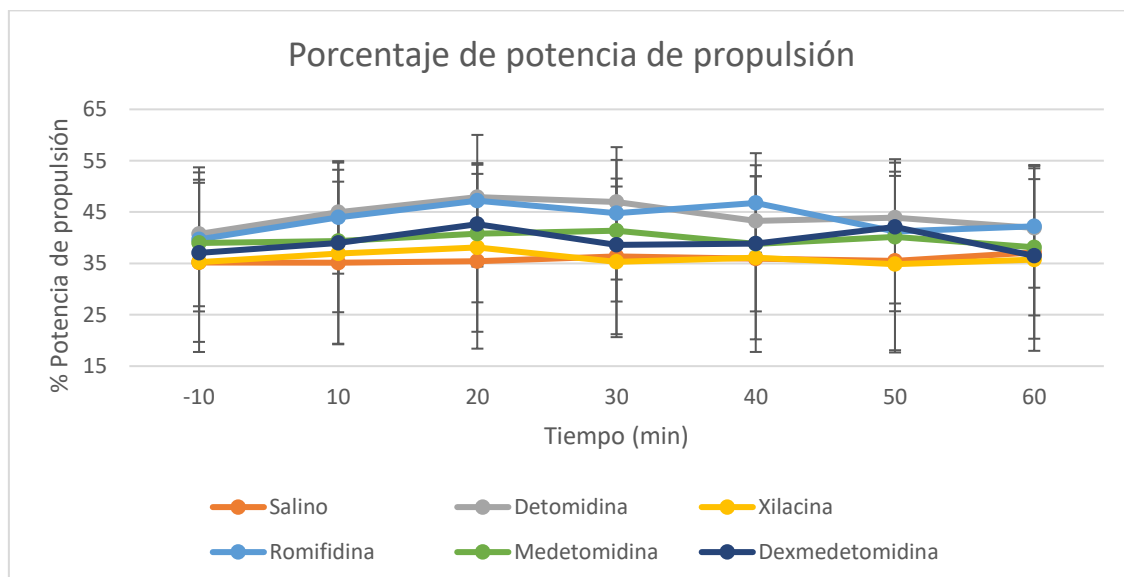


Figura 4.13: Representación gráfica del porcentaje de potencia de propulsión.





## 5. Discusión

---



En este estudio se administraron dosis bajas de fármacos agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos de amplio uso en caballos (xilacina, detomidina y romifidina) y de uso en pequeños animales (medetomidina y dexmedetomidina) y se estudiaron sus efectos sedantes (distancia del belfo al suelo) y la alteración de determinados parámetros locomotores al paso (evaluación acelerométrica) tras su administración. Con respecto a la evaluación acelerométrica, se analizaron un total de 10 parámetros locomotores. Además, se determinó la redistribución de las potencias y la fuerza de aceleración. Con todo ello se obtuvieron resultados que pudieron ser utilizados para la diferenciación del patrón locomotor entre los caballos no sedados (SAL) y los caballos sedados (XIL, DET, ROM, MED y DEX), así como para establecer diferencias entre los grupos de los distintos fármacos.

En este estudio participaron 6 caballos a los que se les administraron los 5 fármacos y el suero salino fisiológico (control). Todos ellos completaron todas las pruebas.

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los siguientes parámetros: distancia del belfo al suelo, velocidad, frecuencia de tranco y porcentaje de la potencia dorsoventral. Además, cabe destacar el hecho de que no hubo cambios estadísticamente significativos en la regularidad, es decir, no se observó incoordinación.

El uso de sedantes o tranquilizantes para los exámenes de cojeras es habitual en la clínica equina diaria aunque, según algunos autores, es mejor evitarlo<sup>147</sup>. Este interés por evitar su uso se debe principalmente a las alteraciones importantes que, potencialmente, pueden producir en el patrón de movimiento derivadas principalmente de la incoordinación y la analgesia.

En el caso de este estudio se utilizaron dosis previamente descritas en la literatura<sup>195</sup> en cuanto a detomidina y se disminuyeron los demás fármacos en el mismo porcentaje. En el caso del presente estudio se utilizó 1/8 de la dosis habitual utilizada en clínica equina al seguir la proporción propuesta por Keegan en 2015 con la detomidina.

## 5.1 Analgesia

La analgesia producida por los fármacos agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos ha sido ampliamente estudiada a las dosis utilizadas habitualmente en la clínica o superiores. En estos estudios se

ha visto que el efecto analgésico de los fármacos de esta familia es potente<sup>39-43,94</sup> aunque menor que el efecto sedante<sup>48</sup>. Para la presente investigación, en la que se pretende aportar información acerca del uso de sedantes para el examen de cojera, el mayor problema que puede causar la analgesia es producir cambios en el grado de cojera al disminuir el dolor. En este estudio el efecto analgésico no fue tenido en cuenta, ya que los cambios en el grado de cojera deben ser investigados al trote y solo se hicieron pruebas al paso. Según investigaciones previas, se ha visto que estos fármacos no alteran el grado de cojera, como por ejemplo se ve en estudios en los que se usó la detomidina<sup>43,44</sup> y otros en los que se utilizó xilacina<sup>45-47</sup>. Por ello se podría asumir que, una dosis baja (que tendrá menor efecto analgésico que las dosis utilizadas en los estudios anteriormente reseñados), no debería producir cambios en el grado de cojera.

## 5.2 Sedación

La sedación es el principal efecto de los fármacos utilizados en este estudio. En los fármacos agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos, a mayor dosis utilizada, se produce mayor depresión central y sedación<sup>2,19</sup>. Además, está descrito que la administración de sedantes reduce la actividad motora definida como la generación de movimiento ante un estímulo externo<sup>2</sup>, lo cual evita reacciones inesperadas a estímulos, que es uno de los intereses a la hora de utilizar estos fármacos en exámenes de cojera. La propuesta de dosis bajas se hace con la teoría de que una menor dosis producirá una menor depresión central. Esto conllevará una menor sedación, pero, también una menor cantidad de efectos indeseados. Las dosis bajas de estos fármacos, se sabe de forma empírica que producen sedación. Se usan en la clínica equina de forma habitual, pero no hay demasiados estudios acerca del grado o de la duración de estos efectos. Para la recuperación anestésica se ha usado en varios estudios un décimo de la dosis habitual<sup>196</sup> y se ha observado que sus efectos son adecuados para una correcta y tranquila recuperación de los caballos después de una anestesia. Se han estudiado distintas dosis bajas de xilacina, demostrándose que causan sedación y estudiando además cómo afectan al movimiento de los caballos<sup>45-47</sup> utilizando dosis desde 0,1 hasta 0,3 mg/kg. Uno de los posibles usos de las dosis bajas de los fármacos agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos es para exámenes locomotores en caballos nerviosos o de difícil manejo. En estos casos se busca una sedación leve y ausencia de cambios en el patrón locomotor.

La DBS (distancia del belfo al suelo, también definido como descenso de la cabeza) se ha descrito como excelente indicador del efecto sedante producido por los fármacos agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos<sup>2</sup>. En los resultados que se obtuvieron en este estudio, se puede observar que, con todos los fármacos utilizados, hubo un descenso estadísticamente significativo de la distancia con respecto al grupo salino o a los valores basales. En cuanto a la duración destaca, por un lado, el grupo MED por ser el fármaco que menor descenso del belfo produce (desde el minuto 10 hasta el minuto 30), lo cual coincide con los estudios acerca de su corta vida media<sup>28</sup>. Por otro lado, en el grupo DET es en el que se produce un mayor descenso, siendo este estadísticamente significativo hasta el minuto 50. Los grupos XIL, ROM y DEX tienen curvas y efectos similares, siendo estadísticamente significativos desde el minuto 10 hasta el minuto 40. En todos los grupos el efecto máximo se produce en la primera medición (10 minutos) excepto en los grupos MED y DEX, en los que este efecto aparece en la segunda medición (20 minutos). En la última medición (60 minutos) los efectos sedantes de todos los fármacos utilizados habían recuperado valores iniciales.

Además, cabe desatacar que los niveles o intensidad de sedación también son variables en función del fármaco, coincidiendo con la duración del descenso de DBS. El descenso de mayor intensidad y duración se produce en el grupo DET y el menor se produce en el grupo MED. Estos resultados difieren de los estudios realizados con las dosis de uso habitual en los que, por ejemplo, la romifidina produjo una sedación más leve pero de mayor duración que la xilacina y la detomidina<sup>34</sup>. La sedación es variable según los distintos fármacos utilizados y, por tanto, se puede afirmar que estas dosis no son equipotentes en cuanto a sedación. Al haber disminuido todas las dosis de forma proporcional no se ha disminuido su potencia de la misma manera. A pesar de utilizar dosis equipotentes, a dosis bajas se pueden seguir apreciando evidentes diferencias, como ocurre en sus dosis habituales. Esto implica que habría que hacer más investigaciones al respecto para poder determinar las dosis equipotentes a dosis bajas.

Con todo lo mencionado en los párrafos anteriores, se podría sugerir, por tanto, que en un animal en el que se necesita una mayor sedación, teniendo en cuenta que las dosis utilizadas producen una sedación ligera, el fármaco más adecuado sería la detomidina. En aquel paciente en el que se busca una sedación leve y corta sería la medetomidina y en los que se busque una sedación y duración intermedia, se podrían utilizar xilacina, romifidina y dexmedetomidina (figura 5.1).

La sedación a dosis bajas de los fármacos agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos está demostrada, sin embargo, la duración no ha sido tan estudiada o documentada. A pesar de que el número de caballos utilizado en este estudio es limitado, arroja información acerca del nivel de sedación y duración de los efectos, lo cual es de gran interés en esta línea de investigación.

### 5.3 Parámetros cinemáticos

La velocidad, junto a la frecuencia del tranco, son los parámetros cinemáticos en los que se encontraron diferencias estadísticamente significativas en este estudio. Se ha descrito que la marcha se basa en reflejos espinales que pueden responder de manera diferente a la sedación con respecto a los reflejos posturales utilizados durante la estación, produciendo cierto nivel de balanceo<sup>197</sup>. Por esta razón, el estudio de la marcha es imprescindible para comprobar los efectos de esta sedación. Como ya se ha mencionado, la marcha implica una repetición de movimientos de las extremidades que está regida por el sistema nervioso central y, por ello, cualquier alteración de este sistema puede alterar la marcha.

Se ha demostrado que estos parámetros cinemáticos son muy sensibles a factores externos como las características de la superficie del suelo, los estímulos externos del ambiente e, incluso, la interacción con la persona que lleva o monta el caballo<sup>168</sup>. Para evitar o minimizar este tipo de interferencias este experimento fue llevado a cabo siempre en el mismo tipo de suelo (de goma dura), manteniendo un recorrido fijo (mismo pasillo del HCVC), en momentos en los que no había ruidos ni otras posibles distracciones y los caballos fueron llevados del ramal siempre por la misma persona.

En este estudio se produjo una disminución estadísticamente significativa de la velocidad. Es conocido que la velocidad es una variable que afecta de manera sensible a la cinemática y a la cinética de la marcha<sup>168</sup>. Los fármacos agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos producen efecto sedante y miorrelajante<sup>2,53</sup>, lo cual potencialmente produce cambios en el patrón de movimiento, probablemente también influido por la inhibición de la actividad locomotora<sup>198</sup>. En el presente estudio la mayor disminución de la velocidad se dio en el grupo DET, seguido a cierta distancia del grupo ROM, es decir, la disminución no se produjo de igual forma en todos los grupos, variando según el fármaco utilizado, e incluso no apareciendo en algunos grupos.

La velocidad se vio disminuida, en el grupo DET, desde el minuto 10 hasta el 60, siendo mayor la disminución entre los minutos 10 y 30, ambos inclusive. Este patrón no es igual en todos los grupos, por ejemplo, en el grupo ROM la velocidad disminuye en el minuto 10 y se mantiene hasta el minuto 30 y, posteriormente, se produce otro ligero descenso entre los minutos 40 y 50. En el grupo XIL no hubo diferencias estadísticamente significativas ni con el control ni con el valor basal, al igual que en el grupo MED y DEX, aunque sí que se aprecian ciertas tendencias de descenso que, en el caso de XIL son mayores en los minutos 10 y 20, en el caso de la MED en los minutos 20 y 30 y en el caso de DEX en los minutos 10 y en el 50. Todos estos resultados no coinciden con los datos obtenidos en otras investigaciones en las que fueron utilizadas las dosis habituales<sup>49-51</sup>. En el estudio llevado a cabo por Frigerio y colaboradores en 2019, hubo diferencias significativas en el grupo de detomidina hasta el minuto 105, mientras que en el presente caso en el minuto 60 ya no se encontraron diferencias significativas ni con el grupo salino ni con los valores basales. Este hecho seguramente se deba a que la duración del efecto es menor con dosis bajas, lo cual es precisamente uno de los efectos buscados en la presente investigación. En el estudio de López-Sanromán y colaboradores del 2012, se observaron diferencias significativas con xilacina hasta el minuto 45, mientras que en el presente caso no hubo en ningún momento. En otro estudio, con una dosis de 0,3 mg/kg de xilacina, se obtuvieron cambios significativos en la frecuencia de tranco durante los primeros 20 minutos, lo que indica que, aumentando ligeramente la dosis de xilacina (con respecto a la utilizada en el presente estudio), ya sí que se producen cambios en este parámetro. Comparando el estudio de Frigerio y colaboradores de 2019 y el de López-Sanromán y colaboradores de 2013, se observa que, a dosis altas, la detomidina disminuye la velocidad más que la xilacina y durante más tiempo, lo cual ocurre también al disminuir la dosis pero en menor medida. En la velocidad podría parecer que se mantienen las tendencias de las dosis altas pero, por supuesto, a menor escala debido a la disminución de las dosis.

Con estos resultados, y comparándolos con estudios previos realizados con dosis más altas, se aprecia que la disminución de la velocidad fue menor tanto en intensidad como en duración del efecto. Además, no afectó de la misma manera a todos los grupos de los distintos fármacos como tampoco ocurre a dosis más altas. Starke y colaboradores en 2013 describen que la disminución de la velocidad puede tener un efecto positivo en los exámenes de cojera ya que se ha visto que una menor velocidad puede ayudar al diagnóstico de las cojeras, especialmente de aquellas sutiles<sup>199</sup>. Por tanto, se puede decir, viendo las tendencias de los distintos fármacos, que dependiendo del interés o las necesidades se debería utilizar

un fármaco u otro. En caballos con una cojera sutil o en aquellos que interese de alguna manera una disminución de la velocidad el fármaco de elección podría ser la detomidina, mientras que en otro en el que no se quiera encontrar alteraciones en la velocidad, el fármaco de elección será la xilacina o la medetomidina (figura 5.1).

La frecuencia de tranco es un parámetro cinemático que aumenta linealmente con la velocidad<sup>162,168</sup>. El otro parámetro que aumenta de igual forma es la longitud del tranco, parámetro en el que en este estudio no se vieron diferencias estadísticamente significativas, de la misma manera que ocurre con otros estudios similares realizados con dosis más altas<sup>49-51</sup>. Por el contrario, con otros sedantes utilizados en clínica equina de forma rutinaria como la acepromacina, sí se producen cambios en la longitud del tranco además de en la frecuencia y la velocidad<sup>181</sup>. Esta es una de las principales diferencias entre los agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos y la acepromacina y se debe tener en cuenta a la hora de plantear su uso para los exámenes locomotores.

En este estudio, la frecuencia de tranco se vio disminuida de forma estadísticamente significativa. En este sentido cabe recordar que se sabe que, para aumentar la velocidad de una marcha, ha de incrementarse la amplitud de los pasos (incremento de la longitud del tranco) y reducirse la duración del ciclo de la extremidad, de forma que se repiten los movimientos de la misma más frecuentemente (incremento de la frecuencia del tranco)<sup>134</sup>. En este caso se produjo una disminución de la velocidad y una disminución de la frecuencia de tranco, pero no se produjo la disminución de la longitud de tranco.

La disminución de la frecuencia de tranco fue menor que la de la velocidad, tanto en cantidad (en ningún momento bajó del 90%) como en tiempo, dándose en todos los grupos en mayor o menor medida, aunque esta disminución no fue estadísticamente significativa en todos. En los grupos ROM, XIL y MED, el punto de mayor disminución de los valores de la frecuencia de tranco se produjo en el minuto 20 (a diferencia de la velocidad que se produjo en el 10). En el grupo DET se produjo en el minuto 10, al igual que el mayor descenso de velocidad, y el grupo DEX en el que este pico de disminución se produjo entre los minutos 30 y 40. Los picos de afectación de los distintos parámetros deben ser tenidos en cuenta de cara a un posible uso de estos fármacos para la evaluación de cojeras, ya que pueden producir alteraciones en la evaluación tanto subjetiva como objetiva.

El mayor descenso de la frecuencia de tranco se produjo en el grupo ROM y fue durante los minutos 10 y 20, subiendo ligeramente en el minuto 30 y manteniéndose hasta el minuto 60.

En el grupo ROM se encontraron diferencias estadísticamente significativas desde el minuto 10 hasta el minuto 60 con respecto a los valores basales y en los minutos 20, 30 y 40 también con el grupo SAL. En el grupo DEX hubo diferencias estadísticamente significativas con el valor basal desde el minuto 20 hasta el 60 y con respecto al grupo salino los minutos 30 y 40. Es el fármaco más distinto en cuanto a tendencias y cabe destacar este retardo en la aparición de los efectos, que puede ser importante y debe de ser tenido en cuenta si se va a utilizar este fármaco para llevar a cabo un examen de cojera o un examen locomotor. En el resto de los grupos, el descenso fue menor. El grupo DET tiene una tendencia similar al de ROM pero con una menor disminución, encontrándose diferencias estadísticamente significativas solamente en los minutos 10 y 20. Los caballos con XIL y MED tienen unas tendencias muy similares y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ni con el control ni con los valores basales, excepto en el grupo XIL en los minutos 20 y 60, donde sí hubo diferencias significativas, aunque estas fueron mínimas.

En estudios en los que se utilizaron dosis empleadas de forma habitual en la clínica equina, se observó una mayor alteración de la frecuencia de tranco<sup>49-51</sup>. Observaron, por ejemplo, diferencias estadísticamente significativas hasta los 30 minutos en los grupos de detomidina<sup>49,50</sup> y hasta los 30-45 minutos en los grupos de xilacina<sup>49,51</sup>, mientras que en el presente estudio en la detomidina tan solo se encuentran estas diferencias hasta los 20 minutos después del tratamiento y en el de la xilacina sólo en los minutos 20 y 60 (siendo estas diferencias mínimas). En el caso de la romifidina, que en el presente estudio aparece alterada hasta el minuto 60, en otros estudios se ven efectos hasta los 90 minutos,<sup>49</sup> manteniéndose en ambos casos la tendencia de este fármaco de afectar más a este parámetro y durante más tiempo que los demás. Esto implica nuevamente, que al disminuir la dosis se disminuyen los efectos. En este caso esto produce un menor descenso de la frecuencia de tranco, que, en consecuencia, al igual que ocurre en la velocidad, parece que se asemeja a los estudios a dosis altas, aunque en el caso del presente estudio esta disminución es menor.

Teniendo en cuenta las tendencias obtenidas, si se busca una disminución de la frecuencia del tranco (como puede ocurrir en ciertos exámenes de cojera debido al interés por la lenta repetición del movimiento), el fármaco de elección sería la romifidina, que tiene una mayor duración además de un mayor efecto. Si se busca, por otro lado, que no haya alteración de este parámetro, los fármacos de elección serían la medetomidina y la xilacina (figura 5.1).

Se observa, por tanto, que con la disminución de la dosis se disminuyeron los efectos cinemáticos. Es interesante resaltar en este punto la sensibilidad del acelerómetro para

detectar y cuantificar las alteraciones locomotoras en caballos. Las disminuciones encontradas en los parámetros cinemáticos apenas eran perceptibles a simple vista y, utilizando el acelerómetro se puede, no solo percibir las de forma objetiva, sino que también permite cuantificar estas disminuciones e incluso comparar las diferencias encontradas con el grupo salino, con los valores basales y también entre los distintos fármacos. Este tipo de herramientas dotan a los estudios de la posibilidad de analizar los resultados de manera objetiva, disminuyendo las posibilidades de alteración por causas subjetivas. Se han encontrado gran cantidad de diferencias entre las evaluaciones subjetivas y objetivas en la evaluación de cojeras<sup>47,200,201</sup>. Además, en el estudio de Morgan y colaboradores de 2020, en el que se utilizan sedantes, se observa que el uso de estos fármacos aumenta la diferencia individual entre observadores en la evaluación subjetiva, recomendando el uso de técnicas objetivas cuando se utilicen.

## 5.4 Incoordinación

La incoordinación, por otro lado, fue uno de los puntos más importantes en el que se centró la presente investigación. Este efecto producido por los agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos, propicia cambios en los patrones de movimiento afectando a parámetros como la regularidad. Esto ocasiona alteraciones en la evaluación, tanto objetiva como subjetiva del movimiento, que es uno de los puntos más importantes en un estudio de cojeras. Según investigaciones previas, para el estudio de la incoordinación, los aspectos más importantes para evaluarla son la regularidad y los movimientos de balanceo o de vaivén<sup>51</sup>. La disminución de la regularidad implica un aumento de la variabilidad entre trancos sucesivos y, por lo tanto, se verá disminuida en casos en los que haya incoordinación. Es por esta razón por la que se postula que la acelerometría podría ser una herramienta de gran utilidad en el estudio y graduación de forma objetiva de la incoordinación, ya que puede medir los parámetros previamente mencionados<sup>51</sup>.

Según bibliografía previa, el grado de incoordinación producido por los fármacos agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos es menor que el grado de sedación y es dependiente de la dosis<sup>19</sup>. Por ello, al usar dosis bajas, el efecto esperado es menor, como así lo fue en el presente estudio. En los experimentos llevados a cabo para esta investigación no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la regularidad. Esto significa que, a las dosis utilizadas, no

hubo incoordinación en los animales y, por tanto, las dosis propuestas podrían ser utilizadas sin miedo a que haya interferencias en las evaluaciones tanto objetivas como subjetivas de la locomoción en este aspecto.

La incoordinación se mide y estudia adecuadamente al paso<sup>184</sup>. Por esta razón fue utilizado este aire para la presente investigación, que pretende ser un punto de partida en esta línea de investigación en la cual se busca entender mejor los efectos de estos fármacos a dosis bajas. Además, también se pretende discernir cuál de ellos podría ser el más adecuado para ciertos exámenes clínicos o prácticas diarias de la clínica equina, con especial interés en su uso para los exámenes de cojeras. El paso se considera el aire o la forma de movimiento más lenta del caballo pero, seguramente se trate también de uno de los más complejos debido a la superposición y a la variabilidad en la fase de retracción<sup>134</sup>. Este hecho no se observa al trote ya que se trata de un aire de 2 tiempos en el que también hay una fase de retracción, pero el caballo no puede modificar esta fase tan fácilmente como lo hace en el paso debido, seguramente, al grado de reclutamiento muscular y de coordinación nerviosa que este aire exige<sup>202</sup>.

La incoordinación se puede medir de forma objetiva o subjetiva. En el caso de este estudio se realizó a través del análisis acelerométrico. El tener datos numéricos y objetivos ayuda en gran medida al análisis de este tipo de alteraciones del patrón locomotor. Sería interesante, por tanto, incluirlo y estandarizarlo para su estudio. Para el análisis de incoordinación el parámetro principal que se estudió en este caso fue la regularidad.

A pesar de que, como ya se ha mencionado, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la regularidad, cabe destacar que, cuando se observan los resultados de los datos obtenidos, comparando los distintos fármacos incluidos en este estudio, se pueden ver ligeras tendencias que podrían indicar diferencias entre estos fármacos. Por ejemplo, en un primer momento, en el minuto 10 se ve una disminución en la regularidad del grupo DET. En el minuto 20, comienza a disminuir la regularidad en el grupo DEX que llega a su menor regularidad en el minuto 30, siendo este fármaco en el que se encuentra un mayor descenso de la regularidad. Estas diferencias no son suficientemente importantes para implicar una significación estadística, pero, quizá sí, para comprobar que no todas las moléculas tienen los mismos efectos. Por ello, en caso de buscar una menor incoordinación, sería interesante el uso de otros fármacos como la xilacina, la romifidina o la medetomidina en lugar de la dexmedetomidina o la detomidina. Cabe destacar que se trata de tendencias con un bajo número de animales y que lo ideal sería aumentar el número para estudiar si estas tendencias

se mantienen. Estas diferencias no coinciden con las encontradas a las dosis habituales en las que se ha visto una mayor incoordinación por la detomidina y la xilacina con respecto a la romifidina<sup>34,49</sup> y de la medetomidina con respecto a la xilacina<sup>36</sup>. Esto se podría deber a que la relación dosis-incoordinación no es igual en todos los fármacos y debería ser estudiada en futuras investigaciones.

Los resultados de este estudio reflejan un menor balanceo que el que se produce con las dosis más altas utilizadas en los estudios antes mencionados, en los que aparecieron movimientos más descoordinados. En los caballos con ataxia espinal se observa una exageración de los movimientos laterales del centro de gravedad ampliándose las potencias laterales<sup>186</sup>. Está descrito que la incoordinación producida por los fármacos agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos es ligeramente distinta a la espinal, caracterizándose por movimientos lentos, con desplazamiento lateral del peso, balanceo y con una amplia base de apoyo<sup>184,186</sup>. Esto no se cumple en el presente estudio ya que, la velocidad sí que se vio afectada, sin embargo, no aparecieron ni movimiento lateral ni balanceo y por ello se puede afirmar nuevamente que no hubo incoordinación.

En un estudio realizado con una dosis de xilacina de 0,25 mg/kg<sup>45</sup> se menciona que, al contrario que en estudios previos en los que se afirmaba que la xilacina siempre producía incoordinación, esta no fue encontrada. Es también cierto que no se detalla de forma clara el tipo de evaluación que realizaron y solo se describen pruebas al trote. En estudios realizados también al trote empleando xilacina a dosis de 0,1 y 0,2 mg/kg no se observaron cambios significativos en cuanto a la incoordinación producida con respecto al grupo salino<sup>47</sup>, al igual que ocurrió en un estudio en el que se utilizó una dosis de xilacina de 0,3 mg/kg<sup>46</sup>. Nuevamente, cabe destacar que en esos estudios solo se realizaron evaluaciones subjetivas de la incoordinación y estas fueron al trote y, en el caso del estudio de Rettig y colaboradores de 2016, también haciendo que el caballo caminase hacia atrás (comúnmente llamado paso atrás). Como ya se ha mencionado antes, lo ideal sería que esta evaluación se hubiese realizado al paso. Por tanto, en la bibliografía se carece de información sobre la incoordinación producida a dosis bajas, haciendo evaluaciones que incluyan datos objetivos al paso y que estén claramente explicadas de manera que sean replicables y comparables en otros estudios. Sería de un gran interés hacer estudios en los que se incluyeran pruebas al paso y al trote para valorar la incoordinación y el movimiento general del caballo de la mejor manera posible.

## 5.5 Parámetros energéticos

En cuanto a los parámetros energéticos el único que se vio afectado de forma estadísticamente significativa fue el porcentaje de potencia dorsoventral. Una vez obtenidas las potencias (la potencia dorsoventral, mediolateral y de propulsión son datos que aporta directamente el acelerómetro, calculándose la potencia total como la suma de las 3 anteriores), se calculan los 3 componentes o porcentajes de las mismas con respecto a la potencia total. En caballos sanos, la redistribución de las potencias al paso está bien equilibrada (25-35% cada potencia aproximadamente). En el caso del presente estudio se produjo una disminución del porcentaje de potencia dorsoventral sin encontrarse diferencias significativas en el porcentaje de potencia de propulsión ni en el porcentaje de la potencia mediolateral.

Este descenso en el porcentaje dorsoventral se produjo principalmente en ROM y DET, aunque de forma ligera se dio también en el resto de los grupos. En el grupo ROM en los minutos de 10 a 40 se encontraron diferencias significativas con el valor basal y del 20 al 40 con el grupo SAL. Las diferencias estadísticamente significativas en el resto de grupos son, tan solo, en DET con el grupo SAL entre los minutos 30 y 50 y en el grupo DEX con el valor basal en el minuto 20. El porcentaje de la potencia dorsoventral está íntimamente relacionado con el porcentaje de potencia mediolateral y el porcentaje de potencia de propulsión. En estos 2 porcentajes no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas, sin embargo, al ver las gráficas de los datos obtenidos se puede ver una ligera tendencia de aumento en ambos casos que seguramente es lo que produzca la disminución del porcentaje de la potencia dorsoventral.

Esto ocurre de forma similar, aunque en mayor medida, en estudios realizados con los mismos fármacos (detomidina, xilacina y romifidina) a dosis más altas<sup>49</sup>. En el estudio de López-Sanromán y colaboradores de 2013, se observó una redistribución de los porcentajes o componentes de las fuerzas con una disminución del porcentaje de potencia dorsoventral y un aumento del porcentaje de potencia mediolateral. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ambos porcentajes mientras que en el presente estudio solo se ven estas diferencias en el porcentaje de potencia dorsoventral. En el estudio de Frigerio y colaboradores de 2019, realizado con detomidina y detomidina con butorfanol, también se puede ver cómo la detomidina altera de forma significativa en este caso los 3 porcentajes de potencia (mediolateral, dorsoventral y de propulsión), dejando con ello también patente que

seguramente estas alteraciones sean importantes y, aunque se puedan disminuir al utilizar dosis más bajas, no desaparecen de forma completa. El hecho de que solamente aparezcan diferencias en el porcentaje de potencia dorsoventral también se produce al utilizar el otro gran sedante utilizado en la clínica de caballos, la acepromacina<sup>202</sup>, que seguramente indique que éste sea el porcentaje más fácilmente alterable y, por tanto, también el más sensible, lo que puede ser un dato interesante en futuros estudios.

En el presente estudio, en los grupos XIL, MED y DEX el descenso del porcentaje de potencia dorsoventral fue ligero y constante desde el minuto 10 hasta el 50. En el grupo ROM el momento de mayor descenso fue el minuto 20, mientras que en el DET lo fue el minuto 30. En ambos casos después de este descenso se produjo un aumento ligero y paulatino hasta el minuto 60. Se puede ver por tanto, como, dependiendo del fármaco, existen mayores o menores alteraciones de los porcentajes de potencia y este hecho debe ser tenido en cuenta a la hora de usar este tipo de tratamientos previos a un examen clínico locomotor. Por ello, en casos en los que se busca una menor cantidad de alteraciones el fármaco de elección sería la medetomidina, seguido de cerca por la xilacina y la dexmedetomidina (figura 5.1).

En cuanto al resto de potencias (propulsión, dorsoventral y mediolateral), aunque no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas, sí que se pudo apreciar un descenso de los grupos con respecto al grupo SAL. Este, nuevamente, fue mayor en los grupos DET y ROM y más similar al grupo SAL en el caso de los grupos XIL y MED. La disminución en las potencias se ha visto en estudios con dosis altas<sup>49-51</sup> y seguramente se deba a la falta de control locomotor y la miorrelajación<sup>2</sup>.

## 5.6 Medetomidina y dexmedetomidina

En este estudio se utilizaron 2 fármacos de la familia de agonistas de los receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos que no están registrados para su uso en caballos en Europa: la medetomidina y la dexmedetomidina. Se trata, en ambos casos, de fármacos con una mayor afinidad por el receptor  $\alpha_2$ -adrenérgico que el resto de la familia<sup>19,36,116</sup>, así como una vida media corta<sup>28,116</sup>. Estas características los hacen bastante interesantes para su uso en exámenes de cojera. Las dosis necesarias de estos fármacos son considerablemente menores que las demás utilizadas

y se observaron diferencias en la sedación estadísticamente significativas, que era el primer punto a evaluar. Esta sedación fue más larga en el grupo DEX que en el MED, siendo este segundo grupo el de menor duración de este efecto en el presente estudio. Además, cabe destacar que en el caso de MED no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ni en la velocidad, ni en la frecuencia de tranco ni en el porcentaje de potencia dorsoventral. Es el único fármaco de los utilizados en el que ocurre esto. Esto hace que sea una herramienta a valorar para conseguir un nivel leve de sedación sin efectos locomotores, haciéndolo interesante para los exámenes objetivos. Por otro lado, en el grupo DEX, aunque los cambios fueron ligeros, sí que aparecieron diferencias estadísticamente significativas en algunos parámetros. Por ello, quizá, sea menos interesante que otros fármacos del grupo, ya que en el caso de buscar una disminución en la velocidad o en la frecuencia interesan más la romifidina o detomidina y en el caso de no buscar alteraciones serían más adecuados la xilacina o la medetomidina.

### 5.7 Examen locomotor y estabilización de la cojera

El uso de los fármacos sedantes, entre los que se encuentran los agonistas de los receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos, muchas veces es la única manera de llevar a cabo un examen locomotor o una exploración clínica<sup>44,45,47</sup>. A pesar de ello se debe tener en cuenta que pueden producir cambios en los patrones de movimiento<sup>44</sup>. Este era precisamente uno de los puntos de interés de la investigación llevada a cabo en el presente estudio, averiguar si, disminuyendo las dosis de los fármacos utilizados, se pueden disminuir o hacer desaparecer los cambios en los patrones de movimiento como efectivamente así ha ocurrido.

Durante el examen de cojera el uso de tranquilizantes o sedantes puede tener 2 indicaciones: para examinar a un caballo de carácter o manejo complicado<sup>147</sup> o para la realización de pruebas como, por ejemplo, las anestésicas de diagnóstico<sup>44,47</sup>. En el caso de este estudio se ha centrado en el primer tipo de uso, en el que pueden dificultar el examen de cojera así como alterar los resultados acelerométricos, ya que suelen afectar a su patrón de movimiento. Como se ha descrito, el punto más importante para la correcta realización del examen, además del control del caballo, es que la sedación permita el movimiento del mismo<sup>44</sup>.

Se sabe que la sedación o la disminución de la distancia del belfo al suelo no impide el movimiento de los animales, como se observa en investigaciones en las que, tras dosis más altas que las utilizadas en el presente estudio, se realizaron evaluaciones acelerométricas<sup>49-51</sup>. Pero, quizá la parte complicada sea encontrar el punto de equilibrio entre una correcta sedación y un movimiento lo más similar al previo posible. Es por ello por lo que el estudio de los efectos de las dosis bajas de los fármacos tranquilizantes, especialmente los más utilizados en la clínica diaria, parece crucial para llevar a cabo exámenes locomotores adecuados tanto por la seguridad como por los resultados.

Otro factor que se debe evaluar es la afectación que pueden tener estos fármacos en las cojeras ya sea por su efecto analgésico o por su alteración del patrón locomotor. Se ha visto que en las cojeras parece no tener un efecto marcado o determinante<sup>43-45,47</sup>, aunque sí que se pueden ver cambios en el patrón de movimiento<sup>43,44,49-51</sup>, lo cual puede dificultar su estudio. Este punto sería interesante incluirlo como parte de la investigación de las dosis bajas de estos fármacos realizando evaluaciones también al trote, en las cuales se sabe que habrá menos alteraciones locomotoras que al paso, pero es el aire más adecuado para estudiar las cojeras.

En los últimos años se ha hablado también de la posibilidad de utilizar los sedantes o tranquilizantes a dosis bajas para estabilizar las cojeras que pueden parecer desiguales o irregulares lo cual las hace más difíciles de evaluar, tanto de forma objetiva como subjetiva<sup>127</sup>. Las causas principales de cojeras inestables son: un comportamiento o un manejo complicado (caballos de carácter difícil) o características propias de la cojera. La AAEP (*American Association of Equine Practitioners*, asociación americana de veterinarios equinos) define las cojeras de grado 1/5 como aquellas cojeras inconsistentes. Con este estudio se pretende estudiar las posibles herramientas para aumentar la estabilidad, especialmente la producida por un manejo o carácter complicado, ya que disminuyen las reacciones a estímulos externos<sup>2</sup>, aunque también, para estabilizar las características propias de la cojera<sup>127</sup>. Este punto también hace interesante lo que se mencionaba en el párrafo anterior acerca de realizar investigaciones al paso y al trote. En esta ocasión se utilizó el paso ya que el principal efecto que se buscaba descartar era la incoordinación y, para ello, es el aire de elección<sup>184</sup>. Además, se contó con más datos de investigaciones anteriores para realizar comparaciones.

## 5.8 Equipotencias

Por último, se debe tener en cuenta otro factor que se ha mencionado anteriormente, que es el hecho de que, aunque el descenso en la dosis utilizada con respecto a la dosis habitual ha sido porcentualmente igual en todos fármacos utilizados, los efectos encontrados no lo han sido. Los efectos en estudios en los que se utilizaron dosis mayores parecen no ser iguales a dosis más bajas y, por ejemplo, se ve que la sedación tiene la misma duración en el grupo XIL que en el de ROM (lo cual no ocurre a las dosis habituales). También se observa que la velocidad del grupo XIL no se ve alterada pero la de los grupos DET y ROM si (a dosis normales todas ellas se ven alteradas) y esto nos hace suponer que los efectos no disminuyen de la misma manera en todos los fármacos. Además, cabe destacar que los distintos fármacos, a distintas dosis, se comportan de distinta manera, es decir, conociendo cómo actúan a dosis normales no se puede predecir el comportamiento a dosis bajas. Con ello se subraya la importancia de llevar a cabo más estudios a dosis bajas de manera que se obtenga más información, se facilite su uso y esto permita predecir mejor sus efectos.

## 5.9 Limitaciones

El presente estudio se llevó a cabo con 6 animales. Este acotado número es una de las limitaciones principales de este estudio y sería recomendable aumentar este número de cara a investigaciones futuras.

La falta de datos del trote es también otra de las debilidades de este estudio, ya que la obtención de datos de ambos aires habría sido un punto muy positivo para conseguir unos resultados más completos y extrapolables a un examen de cojera, en el que ambos aires son utilizados. Sin lugar a dudas, se debería continuar con la línea de investigación para poder comprobarlo de forma certera incluyendo pruebas al trote en las que se evalúe si, efectivamente, el uso de estos fármacos produce cambios en las cojeras o no. Este hecho se ha considerado una de las principales debilidades del presente estudio.

Es importante destacar que las dosis utilizadas en estudios previos con dexmedetomidina son la mayoría en infusión por lo cual, cabe la posibilidad de que la dosis elegida para este estudio no esté calculada utilizando una dosis equipotente a los demás fármacos. Son

necesarios más estudios del uso de un bolo de dexmedetomidina en caballos para poder determinar las dosis adecuadas.

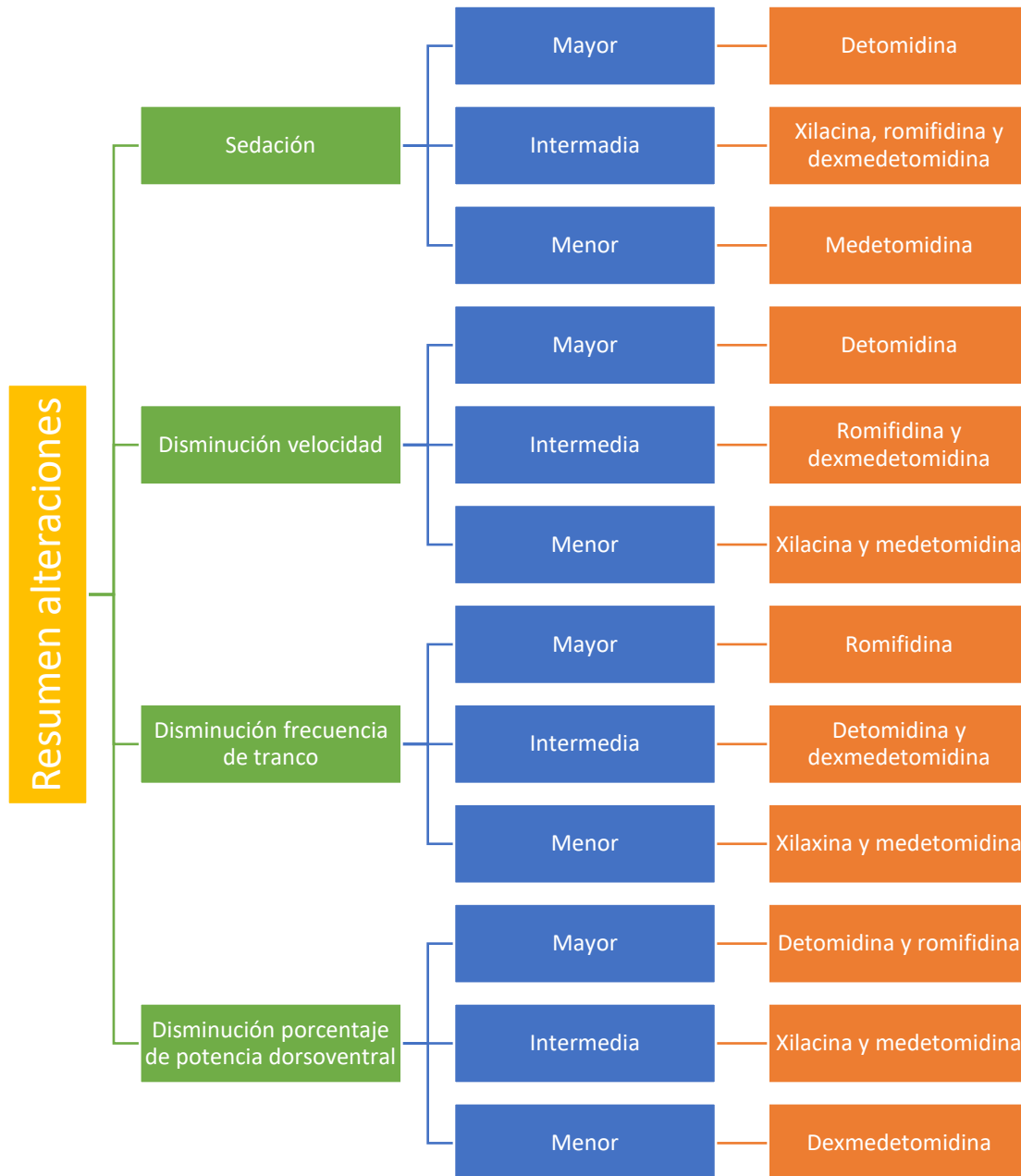


Figura 5.1: Resumen de las alteraciones producidas por los fármacos agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos a dosis bajas. Elaboración propia.





## 6. Conclusiones

---



1. La acelerometría es un método fiable y eficaz en la evaluación y cuantificación de las alteraciones producidas tras la administración de bajas dosis de agonistas  $\alpha 2$ -adrenérgicos en el patrón locomotor de los caballos.
2. Los agonistas de los receptores  $\alpha 2$ -adrenérgicos estudiados (xilacina, detomidina, romifidina, medetomidina y dexmedetomidina) a dosis bajas, causan sedación en caballos, aunque de menor intensidad y duración que a las dosis habituales.
3. A dosis bajas, los agonistas de los receptores  $\alpha 2$ -adrenérgicos estudiados produjeron efectos estadísticamente significativos en la velocidad, la frecuencia de tranco y el porcentaje de potencia.
4. A dosis bajas, los agonistas de los receptores  $\alpha 2$ -adrenérgicos no produjeron efectos estadísticamente significativos en la regularidad, por lo que se puede afirmar que no causan incoordinación.
5. La duración de las alteraciones del patrón locomotor dependió del agonista de los receptores  $\alpha 2$ -adrenérgicos administrado. El fármaco que causó efectos de mayor duración fue la romifidina.
6. La intensidad de los efectos en el patrón locomotor producidos por los agonistas de los receptores  $\alpha 2$ -adrenérgicos fue leve, aunque variable en función del fármaco utilizado. La menor intensidad se produjo por efecto de la medetomidina.
7. El fármaco en el que más cambios se produjeron en los parámetros acelerométricos fue la romifidina y, por ello, se debe usar con precaución a la hora de realizar exámenes de cojera.
8. Los fármacos en los que menos efecto se observaron sobre los parámetros acelerométricos fueron la medetomidina y la xilacina, siendo adecuados para exámenes de cojera.



## 7. Bibliografía

---



1. Clarke, K. W. & Hall, L. W. 'Xylazine'--a new sedative for horses and cattle. *Vet. Rec.* **85**, 512–517 (1969).
2. Muir, W. W. *Anxiolytics, Nonopioid Sedative-Analgesics, and Opioid Analgesics. Equine Anesthesia 2*, (Elsevier Inc., 2009).
3. Cunningham, J. G. & Klein, B. G. El sistema nervioso autónomo y la médula adrenal. in *Fisiología Veterinaria* 136–144 (2009).
4. Klein, Bradley; Cunningham, J. Introducción al sistema nervioso. in *Fisiología Veterinaria* 60–66 (Elsevier, 2009).
5. Masty, J. Overview of Neuroanatomy. in *Equine Neurology* (eds. Furr, M. & Reed, S. M.) 3–32 (Blackwell Publishing Ltd, 2008).
6. AD, S. Structure, function, and regulation of adrenergic receptors. *Protein Sci.* **2**, 1198–1209 (1993).
7. WK, L., KC, K. & RR, N. Regulation of G protein signaling by the 70kDa heat shock protein. *Cell. Signal.* **25**, 389–396 (2013).
8. RR, R. & JP, H. Alpha-adrenoceptors. *Pharmacol. Ther.* **61**, 1–64 (1994).
9. England, G. C. W. & Clarke, K. W. Alpha2 adrenoceptor agonists in the horse -a review. *British Veterinary Journal* **152**, 641–657 (1996).
10. Bylund, D. *et al.* Pharmacological characteristics of alpha 2-adrenergic receptors: comparison of pharmacologically defined subtypes with subtypes identified by molecular cloning. *Mol Pharmacol* **ju1**, 1–5 (1992).
11. Ruuskanen, J. O., Peitsaro, N., Kaslin, J. V. M., Panulaà, P. & Scheinin, M. Expression and function of a 2-adrenoceptors in zebrafish: drug effects, mRNA and receptor distributions. *J. Neurochem* **94**, 1559–1569 (2005).
12. Bylund, D. B. Alpha-and beta-adrenergic receptors: Ahlquist's landmark hypothesis of a single mediator with two receptors. *Am J Physiol Endocrinol Metab* **293**, 1479–1481 (2007).
13. Bylund, D. B., Gerety, M. E., Happe, H. K. & Charles Murrin, L. *A robust GTP-induced shift in a 2-adrenoceptor agonist affinity in tissue sections from rat brain. Journal of Neuroscience Methods* **105**, (2001).

14. Kelly McCorry, L. Physiology of the autonomic nervous system. *Am. J. Pharm. Educ.* **71**, (2007).
15. Bylund, D. B. Alpha-2 adrenoceptor subtypes: are more better? *Br. J. Pharmacol.* **144**, 159–160 (2005).
16. MacDonald, E. & Scheinin, M. Distribution and pharmacology of alpha 2-adrenoceptors in the central nervous system. *J Physiol Pharmacol* **46**, 241–58 (1995).
17. Benarroch, E. E. Locus coeruleus. *Cell Tissue Res* **373**, 221–232 (2018).
18. Mason, D. E. Sedatives and tranquillizers. in *Equine Clinical Pharmacology* 267–273 (Saunders Ltd, 2004).
19. Mason, D. E. Anesthetics, tranquillizers and opioid analgesics. in *Equine Clinical Pharmacology* (eds. Bertone, J. J. & Horspool, L. J. I.) 267–303 (Saunders Ltd., 2004).
20. Bertone, J. J. *Basic principles of veterinary pharmacology for equine practitioners. Equine Clinical Pharmacology* (Elsevier Ltd, 2004).
21. Salonen, J. S., Vuorilehto, L., Gilbert, M. & Maylin, G. A. Identification of detomidine carboxylic acid as the major urinary metabolite of detomidine in the horse. *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* **17**, 13–20 (1992).
22. Dai, F. *et al.* Use of Detomidine Oromucosal Gel for Alleviation of Acute Anxiety and Fear in Horses: A Pilot Study. *Front. Vet. Sci.* **7**, 573309 (2020).
23. Sardari, K., Kazemi, H., Mohri, M. & VanWeeren, P. R. Analgesia effects of detomidine HCl when administered into the distal interphalangeal joint in horses with experimental solar pain. *J. Equine Vet. Sci.* **25**, 262–265 (2005).
24. López-Sanromán, F. J. *et al.* An accelerometric measure of the gait pattern in horses after the administration of sublingual detomidine. *Res. Vet. Sci.* **97**, 391–396 (2014).
25. Garcia-Villar, R., Toutain, P. L., Alvinerie, M. & Ruckebusch, Y. The pharmacokinetics of xylazine hydrochloride: an interspecific study. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* **4**, 87–92 (1981).
26. Singh, A. *et al.* Analysis of detomidine in horse blood, plasma and urine samples utilizing a sensitive gas chromatography-mass spectrometry method. *J Chromatogr* **Aug 28**, 223–32 (1987).

27. Salonen, J. S., Vähä-Vahe, T., Vainio, O. & Vakkuri. Single-dose pharmacokinetics of detomidine in the horse and cow. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* **12**, 65–72 (1989).
28. Bettschart-Wolfensberger, R., Clarke, K. W., Vainio, O., Aliabadi, F. S. & Demuth, D. Pharmacokinetics of medetomidine in ponies and elaboration of a medetomidine infusion regime which provides a constant level of sedation. *Res. Vet. Sci.* **67**, 41–46 (1999).
29. Hong, R. W. Neuraxial clonidine hydroxylation. in *The Essence of Analgesia and Analgesics* (eds. Sinatra, R. S., Jahr, J. S. & Watkins-Pitchford, J. M.) 332–334 (Cambridge, 2011).
30. MM, B., K, H. & L, H. Two alpha(2)-adrenergic receptor subtypes, alpha(2A) and alpha(2C), inhibit transmitter release in the brain of gene-targeted mice. *Neuroscience* **109**, 819–826 (2002).
31. Scheinin, H., Virtanen, R., Macdonald, E., Lammintausta, R. & Scheinin, M. Medetomidine - a novel  $\alpha_2$ -adrenoceptor agonist: A review of its pharmacodynamic effects. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* **13**, 635–651 (1989).
32. Freeman, S. L. & England, G. C. W. Investigation of romifidine and detomidine for the clinical sedation of horses. *Vet. Rec.* **147**, 507–511 (2000).
33. Hoffman, P. Clinical evaluation of xylazine as a chemical restraining agent, sedative, and analgesic in horses. *J Am Vet Med Assoc.* **Jan 1**, 42–5 (1974).
34. England, G. C. W., Clarke, K. W. & Goossens, L. A comparison of the sedative effects of three  $\alpha_2$  -adrenoceptor agonists (romifidine, detomidine and xylazine) in the horse. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* **15**, 194–201 (1992).
35. Freeman, S. & England, G. Comparison of sedative effects of romifidine following intravenous, intramuscular, and sublingual administration to horses. *Am J Vet Res* **Aug;60**, 954–9 (1999).
36. Bryant, C., England, G. & Clarke, K. Comparison of the sedative effects of medetomidine and xylazine in horses. *Vet. Rec.* **129**, 421–423 (1991).
37. Hall, L. W. & Clarke, K. W. Principles of sedation, analgesia and premedication. *Vet. Anaesth.* 51–72 (1991).
38. Jöchle, W. Field trial evaluation of detomidine as a sedative and analgesic in horses

- with colic. *Equine Vet. J.* **21**, 117–120 (1989).
39. Diez Bernal, S., Studer, N., Thormann, W., Spadavecchia, C. & Levionnois, O. Pharmacokinetic–pharmacodynamic modelling of the antinociceptive effect of a romifidine infusion in standing horses. *Vet. Anaesth. Analg.* **47**, 129–136 (2020).
  40. Rohrbach, H., Korpivaara, T., Schatzmann, U. & Spadavecchia, C. Comparison of the effects of the alpha-2 agonists detomidine, romifidine and xylazine on nociceptive withdrawal reflex and temporal summation in horses. *Vet. Anaesth. Analg.* **36**, 384–395 (2009).
  41. Elfenbein, J. R., Sanchez, L. C., Robertson, S. A., Cole, C. A. & Sams, R. Effect of detomidine on visceral and somatic nociception and duodenal motility in conscious adult horses. *Vet. Anaesth. Analg.* **36**, 162–172 (2009).
  42. Moens, Y., Lanz, F., Doherr, M. G. & Schatzmann, U. A comparison of the antinociceptive effects of xylazine, detomidine and romifidine on experimental pain in horses. *Vet. Anaesth. Analg.* **30**, 183–190 (2003).
  43. Owens, J. G., Kamerling, S. G., Stanton, S. R. & Keowen, M. L. Evaluation of detomidine-induced analgesia in horses with chronic hoof pain. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **278**, (1996).
  44. Buchner, H. H., Kübber, P., Zohmann, E. & Peham, C. Sedation and antisedation as tools in equine lameness examination. *Equine Vet. J. Suppl.* **30**, 227–230 (1999).
  45. da Silva Azevedo, M. *et al.* The Use of Xylazine or Acepromazine Does Not Interfere in the Lameness Evaluation by Inertial Sensors. *J. Equine Vet. Sci.* **35**, 27–30 (2015).
  46. Rettig, M. J., Leelamankong, P., Rungsri, P. & Lischer, C. J. Effect of sedation on fore- and hindlimb lameness evaluation using body-mounted inertial sensors. *Equine Vet. J.* **48**, 603–607 (2016).
  47. Morgan, J. M. *et al.* Effects of acepromazine and xylazine on subjective and objective assessments of forelimb lameness. *Equine Vet. J.* **52**, 593–600 (2020).
  48. Lemke, K. A. Anticholinergics and sedatives. in *Lumb and Jones' Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. 203–239 (Blackwell publishing, 2007).
  49. López-Sanromán, F. J., Holmbak-Petersen, R., Varela, M., del Alamo, A. M. &

- Santiago, I. Accelerometric comparison of the locomotor pattern of horses sedated with xylazine hydrochloride, detomidine hydrochloride, or romifidine hydrochloride. *Am. J. Vet. Res.* **74**, 828–834 (2013).
50. Frigerio, M. A., Gómez Cisneros, D., Santiago Llorente, I., Manso-Díaz, G. & López-Sanromán, J. A kinematic comparison of the locomotor pattern of horses sedated with detomidine alone and in combination with low doses of butorphanol. *Equine Vet. J.* **51**, 825–830 (2019).
51. López-Sanromán, F. J., Holmbak-Petersen, R., Santiago, I., Gómez de Segura, I. A. & Barrey, E. Gait analysis using 3D accelerometry in horses sedated with xylazine. *Vet. J.* **193**, 212–216 (2012).
52. Nout-Lomas, Y. S., Page, K. M., Kang, H. G., Aanstoos, M. E. & Greene, H. M. Objective assessment of gait in xylazine-induced ataxic horses. *Equine Vet. J.* **49**, 334–340 (2017).
53. Nannarone, S., Gialletti, R., Veschini, I., Bufalari, A. & Moriconi, F. The use of alpha-2 agonists in the equine practice: Comparison between three molecules. *Vet. Res. Commun.* **31**, 309–312 (2007).
54. Bryant, C. E., Thompson, J. & Clarke, K. W. Characterisation of the cardiovascular pharmacology of medetomidine in the horse and sheep. *Res. Vet. Sci.* **65**, 149–154 (1998).
55. Gasthuys, F., Parmentier, D., Ommeslaeghe, K. van & Moor, A. de. Comparative Trial of Xylazine and Medetomidine as Preanaesthetics Prior to Na Pentobarbital Anaesthesia in Dogs. *J. Vet. Med. Ser. A* **37**, 737–746 (1990).
56. Sarazan, R. D., Starke, W. A., Krause, G. F. & Garner, H. E. Cardiovascular effects of detomidine, a new  $\alpha_2$ -adrenoceptor agonist, in the conscious pony. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* **12**, 378–388 (1989).
57. Yamashita, K. *et al.* Cardiovascular Effects of Medetomidine, Detomidine and Xylazine in Horses. *J. Vet. Med. Sci.* **62**, 1025–1032 (2000).
58. Driessen, B. Anesthesia and Analgesia for Foals. in *Equine Surgery* (eds. Auer, J. A. & Stick, J. A.) 229–246 (Saunders/Elsevier, 2012).
59. Wagner, A. E., Muir, W. W. & Hinchcliff, K. W. Cardiovascular effects of xylazine

- and detomidine in horses. *Am. J. Vet. Res.* **52**, 651–657 (1991).
60. Reitemeyer H, Klein HJ, D. E. The effect of sedatives on lung function in horses. *Acta Vet Scand Suppl.* **82:111–20**, (1986).
  61. Rezende, M. L., Grimsrud, K. N., Stanley, S. D., Steffey, E. P. & Mama, K. R. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous dexmedetomidine in the horse. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* **38**, 15–23 (2015).
  62. Willoughby, R. A., Ecker, G. L., McKee, S. L. & Riddolls, L. J. Use of scintigraphy for the determination of mucociliary clearance rates in normal, sedated, diseased and exercised horses. *Can. J. Vet. Res.* **55**, 315–320 (1991).
  63. Carter, J. E. Anesthesia and sedation in the field. *Equine Pharmacol.* 44–62 (2014).
  64. Merritt, A. M., Burrow, J. A. & Hartless, C. S. Effect of xylazine, detomidine, and a combination of xylazine and butorphanol on equine duodenal motility. *Am. J. Vet. Res.* **59**, 619–623 (1998).
  65. Freeman, S. L. & England, G. C. W. Effect of romifidine on gastrointestinal motility, assessed by transrectal ultrasonography. *Equine Vet. J.* **33**, 570–576 (2001).
  66. Murray, M. J. Drugs acting on the gastrointestinal system. in *Equine Clinical Pharmacology* (eds. Bertone, J. J. & Horspool, L. J. I.) 85–117 (Elsevier, 2004).
  67. Schatzmann, U., Josseck, H., Stauffer, J.-L. & Goossens, L. Effects of  $\alpha$ 2-Agonists on Intrauterine Pressure and Sedation in Horses: Comparison between Detomidine, Romifidine and Xylazine. *J. Vet. Med. Ser. A* **41**, 523–529 (1994).
  68. Rico, P. Xylazine : A Toxic Adulterant Found in Illicit Street Drugs . Xylazine Positivity Reported in Seized Drug Xylazine Positivity Reported in Syringe Testing October 2020 Xylazine : A Toxic Adulterant Found in Illicit Street Drugs . (2020).
  69. PubChem Compound Summary for CID 68554, X. hydrochloride. Xylazine hydrochloride | C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>2</sub>S - PubChem. *National Center for Biotechnology Information.* (2021). Available at: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/68554#section=Names-and-Identifiers>.
  70. Sumano, H. S. & Ocampo, L. Tranquilizantes. in *Farmacología veterinaria* (ed. S.A., I. E.) 709–730 (McGraw-Hill Interamericana, 2006).

71. Spyridaki, M. H. *et al.* Determination of xylazine and its metabolites by GC-MS in equine urine for doping analysis. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **35**, 107–116 (2004).
72. Ministerio De Sanidad, M. & Agencia Española del Medicamento, M. *Ficha técnica Xilacina 200mg.*
73. Bertone, J. J. & Horspool, L. J. I. Appendix: Drugs and dosages for use in equines. in *Equine Clinical Pharmacology* 365–380 (Sauners. Elsevier, 2004).
74. Taylor, P.M. and Clarke, K. W. Sedación analgesia y premedicación. in *Manual de anestesia en equinos* 17–35 (Inter-Médica, 2001).
75. Knych, H. K., Stanley, S. D., McKemie, D. S., Arthur, R. M. & Kass, P. H. Pharmacokinetic and pharmacodynamics of xylazine administered to exercised thoroughbred horses. *Drug Test. Anal.* **9**, 713–720 (2017).
76. Habershon-Butcher, J. *et al.* Re-evaluation of the pharmacokinetics of xylazine administered to Thoroughbred horses. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* **43**, 6–12 (2020).
77. Brunson, D. B. & Majors, L. J. Comparative analgesia of xylazine, xylazine/morphine, xylazine/butorphanol, and xylazine/nalbuphine in the horse, using dental dolorimetry. *Am. J. Vet. Res.* **48**, 1087–1091 (1987).
78. Kalpravidh, M., Lumb, W. V., Wright, M. & Heath, R. B. Effects of butorphanol, flunixin, levorphanol, morphine, and xylazine in ponies. *Am. J. Vet. Res.* **45**, 217–223 (1984).
79. Bueno, A. C., Cornick-Seahorn, J., Seahorn, T. L., Hosgood, G. & Moore, R. M. Cardiopulmonary and sedative effects of intravenous administration of low doses of medetomidine and xylazine to adult horses. *Am. J. Vet. Res.* **60**, 1371–1376 (1999).
80. Muir, W., Skarda, R. & Sheehan, W. Hemodynamic and respiratory effects of xylazine-morphine sulfate in horses. *Am J Vet* **Oct;40**, 1417–1420 (1979).
81. Lavoie, J. P., Pascoe, J. R. & Kurpershoek, C. J. Effect of head and neck position on respiratory mechanics in horses sedated with xylazine. *Am. J. Vet. Res.* **53**, 1652–1657 (1992).
82. Thurmon, J. C., Steffey, E. P., Zinkl, J. G., Woliner, M. & Howland, D. Xylazine causes transient dose-related hyperglycemia and increased urine volumes in mares. *Am. J. Vet. Res.* **45**, 224–227 (1984).

83. Thurmon, J. C. *et al.* Xylazine hydrochloride-induced hyperglycemia and hypoinsulinemia in thoroughbred horses. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* **5**, 241–245 (1982).
84. Robertson, S. A. Sedation and general anaesthesia of the foal. *Equine Vet. Educ.* **15**, 94–101 (1989).
85. Robertson, S. A., Carter, S. W., Donovan, M. & Steele, C. Effects of intravenous xylazine hydrochloride on blood glucose, plasma insulin and rectal temperature in neonatal foals. *Equine Vet. J.* **22**, 43–47 (1990).
86. Roger, T. & Ruckebusch, Y. Colonic  $\alpha$ 2-adrenoceptor-mediated responses in the pony. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* **10**, 310–318 (1987).
87. Rutkowski, J. A., Ross, M. W. & Cullen, K. Effects of xylazine and/or butorphanol or neostigmine on myoelectric activity of the cecum and right ventral colon in female ponies. *Am. J. Vet. Res.* **50**, 1096–1101 (1989).
88. Leonardi, F. *et al.* Effects of intravenous romifidine, detomidine, detomidine combined with butorphanol, and xylazine on tear production in horses. *Equine Vet. Educ.* **32**, 53–57 (2020).
89. De Lille, A. J. *et al.* Interactions of xylazine and acepromazine with oxytocin and the effects of these interactions on intrauterine pressure in normal mares and mares with delayed uterine clearance. *J. Reprod. Fertil. Suppl.* 373–379 (2000).
90. Clarke, K. W. & Taylor, P. M. Detomidine: A new sedative for horses. *Equine Vet. J.* **18**, 366–370 (1986).
91. PubChem Compound Summary for CID 56031, D. hydrochloride. Detomidine hydrochloride | C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub> - PubChem. *National Center for Biotechnology Information*. (2021). Available at: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Detomidine-hydrochloride>.
92. Grimsrud, K. N., Mama, K. R., Thomasy, S. M. & Stanley, S. D. Pharmacokinetics of detomidine and its metabolites following intravenous and intramuscular administration in horses. *Equine Vet. J.* **41**, 361–365 (2009).
93. Hamm, D., Turchi, P. & Jochle, W. Sedative and analgesic effects of detomidine and romifidine in horses. *Vet. Rec.* **136**, 324–327 (1995).
94. Jöchle, W. *et al.* Comparison of detomidine, butorphanol, flunixin meglumine and

- xylazine in clinical cases of equine colic. *Equine Vet. J.* **21**, 111–116 (1989).
95. Gozalo-Marcilla, M. *et al.* Sedative and antinociceptive effects of different combinations of detomidine and methadone in standing horses. *Vet. Anaesth. Analg.* **44**, 1116–1127 (2017).
96. Clarke, K. E., Trim, C. M. & Hall, L. W. Principles of sedation, anticholinergic agents, and principles of premedication. in *Veterinary Anaesthesia: Eleventh Edition* (eds. Clarke, K. E., Trim, C. M. & Hall, L. W.) 79–100 (W.B. Saunders, 2013).
97. Belda Mellado, E. *et al.* Agonistas  $\alpha$ -2 adrenérgicos en sedación y anestesia veterinaria. *An. Vet. Murcia* **21**, 23–33 (2005).
98. PubChem Compound Summary for CID 20226420, R. hydrochloride. Romifidine hydrochloride | C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>BrClFN<sub>3</sub> - PubChem. *National Center for Biotechnology Information* (2021). Available at: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/20226420>.
99. Hammer, T. I. Untersuchung zur Pharmakokinetik des Arzneistoffes Romifidin hinsichtlich der Dopingrelevanz beim Pferd. (Deutsche Sporthochschule in Cologne, 2004).
100. Wojtasiak-Wypart, M. *et al.* Pharmacokinetic profile and pharmacodynamic effects of romifidine hydrochloride in the horse. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* **35**, 478–488 (2012).
101. Knych, H. K., Stanley, S. D., McKemie, D. S. & Steinmetz, S. J. Pharmacokinetics and selected pharmacodynamics of romifidine following low-dose intravenous administration in combination with exercise to quarter horses. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* **40**, 569–574 (2017).
102. Romagnoli, N. *et al.* Pharmacokinetic profile and partitioning in red blood cells of romifidine after single intravenous administration in the horse. *Vet. Med. Sci.* **3**, 187–197 (2017).
103. Cenani, A., Brosnan, R. J., Madigan, S., Knych, H. K. & Madigan, J. E. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous romifidine and propranolol administered alone or in combination for equine sedation. *Vet. Anaesth. Analg.* **44**, 86–97 (2017).
104. Figueiredo, J., Muir, W., Smith, J. & Wolfrom, G. Sedative and analgesic effects of

- romifidine in horses. *Int. J. Appl. Res. Vet. Med.* **3**, 249–258 (2005).
105. Naylor, J. M., Garven, E. & Fraser, L. A comparison of romifidine and xylazine in foals: The effects on sedation and analgesia. *Equine Vet. Educ.* **9**, 329–334 (1997).
  106. Freeman, S. L., Bowen, I. M., Bettschart-Wolfensberger, R., Alibhai, H. I. K. & England, G. C. W. Cardiovascular effects of romifidine in the standing horse. (2002).
  107. PubChem Compound Summary for CID 68602, M. Medetomidine. National Centre for Biotechnology Information. (2021).
  108. Grimsrud, K. N., Mama, K. R., Steffey, E. P. & Stanley, S. D. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous medetomidine in the horse. *Vet. Anaesth. Analg.* **39**, 38–48 (2012).
  109. Yamashita, K. *et al.* Cardiovascular Effects of Medetomidine, Detomidine and Xylazine in Horses. *Journal of Veterinary Medical Science* **62**, 1025–1032 (2000).
  110. Hollis, A. R., Pascal, M., Van Dijk, J., Jolliffe, C. & Kaartinen, J. Behavioural and cardiovascular effects of medetomidine constant rate infusion compared with detomidine for standing sedation in horses. *Vet. Anaesth. Analg.* **47**, 76–81 (2020).
  111. Sacks, M., Ringer, S. K., Bischofberger, A. S., Berchtold, S. M. & Bettschart-Wolfensberger, R. Clinical comparison of dexmedetomidine and medetomidine for isoflurane balanced anaesthesia in horses. *Vet. Anaesth. Analg.* **44**, 1128–1138 (2017).
  112. Mama, K. R. & Hector, R. C. Therapeutic developments in equine pain management. *Vet. J.* **247**, 50–56 (2019).
  113. Daunt, D. A. & Steffey, E. P. Alpha-2 adrenergic agonists as analgesics in horses. *veterinary Clin. Equine Pract. WBS* 39–46 (2002).
  114. Grimsrud, K. N. *et al.* Pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis comparing diverse effects of detomidine, medetomidine, and dexmedetomidine in the horse: A population analysis. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* **38**, 24–34 (2015).
  115. Joana Afonso, Hospital Pedro Hispano Rua Eduardo Torres, D., Revisión, A. DE, Afonso, J. & Reis, F. Dexmedetomidina: Rol Actual en Anestesia y Cuidados Intensivos. *Rev Bras Anestesiol ARTÍCULO REVISIÓN Rev. Bras. Anestesiol.* **62**, 118–133 (2012).

116. Gozalo-Marcilla, M., Gasthuys, F., Luna, S. P. L. & Schauvliege, S. Is there a place for dexmedetomidine in equine anaesthesia and analgesia? A systematic review (2005–2017). *J. Vet. Pharmacol. Ther.* **41**, 205–217 (2018).
117. PubChem Compound Summary for CID 6918081, D. H. Dexmedetomidine hydrochloride | C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>2</sub> - PubChem. *National Center for Biotechnology Information* (2021). Available at: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6918081>.
118. Bettschart-Wolfensberger, R. *et al.* Cardiopulmonary effects and pharmacokinetics of i.v. dexmedetomidine in ponies. *Equine Vet. J.* **37**, 60–64 (2005).
119. Sacks, M., Ringer, S. K., Bischofberger, A. S., Berchtold, S. M. & Bettschart-Wolfensberger, R. Clinical comparison of dexmedetomidine and medetomidine for isoflurane balanced anaesthesia in horses. *Vet. Anaesth. Analg.* **44**, 1128–1138 (2017).
120. Risberg, A., Spadavecchia, C., Ranheim, B., Krontveit, R. & Haga, H. A. Antinociceptive effects of three escalating dexmedetomidine and lignocaine constant rate infusions in conscious horses. *Vet. J.* **202**, 489–497 (2014).
121. Lizarraga, I. & Janovyak, E. Comparison of the mechanical hypoalgesic effects of five  $\alpha_2$ -adrenoceptor agonists in donkeys. *Vet. Rec.* **173**, 294–294 (2013).
122. Lizarraga, I., Castillo-Alcala, F. & Robinson, L. S. Comparison of sedation and mechanical antinociception induced by intravenous administration of acepromazine and four dose rates of dexmedetomidine in donkeys. *Vet. Anaesth. Analg.* **44**, 509–517 (2017).
123. König, K. S. *et al.* Ischaemic preconditioning and pharmacological preconditioning with dexmedetomidine in an equine model of small intestinal ischaemia-reperfusion. (2020).
124. Bassage, L. H. & Ross, M. W. Diagnostic Analgesia. in *Diagnosis and Management of Lameness in the Horse: Second Edition* 100–135 (Elsevier Inc., 2010).
125. Fürst, A. E. Diagnostic anesthesia. in *Equine Surgery* (eds. Auer, J. A. & Stick, J. A.) 998–1015 (W. B. Saunders, 2012).
126. Dyson, S. J. Unexplained Lameness. in *Diagnosis and Management of Lameness in the Horse: Second Edition* (eds. Ross, M. W. & Dyson, S. J.) 145–159 (Elsevier Inc., 2010).
127. Keegan, K. G. The Importance of Stabilizing the Lameness. *Equinosis Newsl.* (2015).

128. Hinchcliff, K. W. (Kenneth W., Kaneps, A. J. & Geor, R. J. *Equine exercise physiology: the science of exercise in the athletic horse*. (Saunders/Elsevier, 2008).
129. Muybridge, E. *Animals in motion*. (L.S.Brown, Dover Publications, 1899).
130. van Weeren, P. R. & Gómez Álvarez, C. B. Equine gait analysis: The slow start, the recent breakthroughs and the sky as the limit? *Equine Vet. J.* **51**, 809–810 (2019).
131. Goiffon, G.-C. & Vincent, A.-F. *Mémoire artificielle des principes relatifs à la fidelle représentation des animaux, tant en peinture qu'en sculpture. Première partie concernant le cheval*, **1**, (1779).
132. Van Weeren, R. Equine biomechanics: From an adjunct of art to a science in its own right. *Equine Vet. J.* **44**, 506–508 (2012).
133. Gregory, B. The Biomechanics of Equine Locomotion. in *The Athletic Horse* 266–281 (Elsevier, 2014).
134. Barrey, E. Biomechanics of locomotion in the athletic horse. in *Equine Exercise Physiology: The Science of Exercise in the Athletic Horse* (2008).
135. Barrey, E. *et al.* Early evaluation of dressage ability in different breeds. *Equine Vet. J. Suppl.* **34**, 319–324 (2002).
136. Galisteo, A. M. *et al.* Inter-Breed Differences in Equine Forelimb Kinematics at the Walk. *J. Vet. Med. Ser. A* **48**, 277–285 (2001).
137. Clayton, H. M. & Hobbs, S. J. A Review of Biomechanical Gait Classification with Reference to Collected Trot, Passage and Piaffe in Dressage Horses. *animals* **9**, 763–782 (2019).
138. Ferrari, M., Pfau, T., Wilson, A. M. & Weller, R. The effect of training on stride parameters in a cohort of National Hunt racing Thoroughbreds: A preliminary study. *Equine Vet. J.* **41**, 493–497 (2009).
139. Back, W., Smit, L. D., Schamhardt, H. C. & Barneveld, A. The influence of different exercise regimens on the development of locomotion in the foal. *Equine Vet. J.* **31**, 106–111 (2010).
140. Leach, D. H., Ormrod, K. & Clayton, H. M. Standardised terminology for the description and analysis of equine locomotion. *Equine Vet. J.* **16**, 522–528 (1984).

141. Clayton, H. M. Temporal kinematics. in *The Dinamyc Horse* 19–32 (Sport Horse Publications, 2004).
142. Leach, D. H., Ormrod, K. & Clayton, H. M. Standardised terminology for the description and analysis of equine locomotion. *Equine Vet. J.* **16**, 522–528 (1984).
143. Khumsap, S., Clayton, H. M. & Lanovaz, J. L. Effect of walking velocity on ground reaction force variables in the hind limb of clinically normal horses. *Am. J. Vet. Res.* **62**, 901–906 (2001).
144. Khumsap, S., Clayton, H. M. & Lanovaz, J. L. Effect of walking velocity on hindlimb kinetics during stance in normal horses. *Equine Vet. J.* **33**, 21–26 (2001).
145. Stashak, T. S. & Hill, C. Conformación y movimiento. in *Adams: Claudicación del caballo* 245–252 (Inter-Médica, 2004).
146. Leleu, C., Gloria, E., Renault, G. & Barrey, E. Analysis of trotter gait on the track by accelerometry and image analysis. *Equine Vet. J. Suppl.* **34**, 344–348 (2002).
147. Ross, M. W. Movement. in *Diagnosis and Management of Lameness in the Horse: Second Edition* (eds. Ross, M. W. & Dyson, S. J.) 64–80 (Elsevier Inc., 2010).
148. Barrey, E. & Desbrosse, F. Lameness detection using an accelerometric device. *Pferdeheilkunde* **12**, 617–622 (1996).
149. Clayton, H. M. Gait characteristics. in *The Dinamyc Horse* 163–193 (Sport Horse Publications, 2004).
150. Baxter, G. M., Stashak, T. S. & Keegan, K. G. Examination for Lameness. in *Adams and Stashak's Lameness in Horses* 67–188 (Wiley, 2020).
151. Clayton, H. M. Horse species symposium: Biomechanics of the exercising horse. *J. Anim. Sci.* **94**, 4076–4086 (2016).
152. Back, W., Schamhardt, H. C. & Barneveld, A. Kinematic comparison of the leading and trailing fore- and hindlimbs at the canter. *Equine Vet. J.* **29**, 80–83 (2010).
153. Clayton, H. M. Linear kinematics. in *The Dinamyc Horse* 33–50 (Sport Horse Publications, 2004).
154. Ratzlaff, M. H., White, K. K. & Shindell, R. M. The interrelationships of stride lengths and stride times to velocities of galloping horses. *J. Equine Vet. Sci.* **5**, 279–

- 283 (1985).
155. Leach, D. & Cymbaluk, N. F. Relationships between stride length, stride frequency, velocity, and morphometrics of foals. *Am. J. Vet. Res.* **47**, 2090–2097 (1986).
  156. Vilar, J. M., Spadari, A., Billi, V., Desini, V. & Santana, A. Biomechanics in young and adult italian standardbred trotter horses in real racing conditions. *Vet. Res. Commun.* **32**, 367–376 (2008).
  157. Ishii, K., Amano, K. & Sakuraoka, H. *Kinematic Analysis of Horse Gait. Bulletin of Equine Research Institute* **1989**, (Japanese Society of Equine Science, 1989).
  158. Barrey, E. *et al.* Locomotion evaluation for racing in thoroughbreds. *Equine Vet. J. Suppl.* **33**, 99–103 (2001).
  159. Leleu, C., Cotrel, C. & Barrey, E. Relationships between biomechanical variables and race performance in French Standardbred trotters. *Livest. Prod. Sci.* **92**, 39–46 (2005).
  160. Drevemo, S., Dalin, G., Fredricson, I. & Hjerten, G. Equine locomotion: 1. The analysis of linear and temporal stride characteristics of trotting Standardbreds. *Equine Vet. J.* **12**, 60–65 (1980).
  161. Oldruitenborgh-Oosterbaan, M. M. S. & Clayton, H. M. Advantages and disadvantages of track vs. treadmill tests. *Equine Vet. J.* **31**, 645–647 (2010).
  162. Barrey, E., Galloux, P., Valette, J. P., Auvinet, B. & Wolter, R. Stride Characteristics of Overground versus Treadmill Locomotion in the Saddle Horse. *Cells Tissues Organs* **146**, 90–94 (1993).
  163. Buchner, H. H., Savelberg, H. H., Schamhardt, H. C., Merkens, H. W. & Barneveld, A. Kinematics of treadmill versus overground locomotion in horses. *Vet. Q.* **16 Suppl 2**, 87–90 (1994).
  164. Buchner, H. H. F., Savelberg, H. H. C. M., Schamhardt, H. C., Merkens, H. W. & Barneveld, A. Habituation of horses to treadmill locomotion. *Equine Vet. J.* **26**, 13–15 (2010).
  165. Barrey, E. Methods, Applications and Limitations of Gait Analysis in Horses. *Vet. J.* **157**, 7–22 (1999).
  166. Keegan, K. G. Evidence-Based Lameness Detection and Quantification. *Veterinary*

- Clinics of North America - Equine Practice* **23**, 403–423 (2007).
167. Kramer, J. & Keegan, K. G. Kinematics of lameness. in *Equine Sports Medicine and Surgery* 231–246 (2013).
  168. Weishaupt, M. A., Hogg, H. P., Auer, J. A. & Wiestner, T. Velocity-dependent changes of time, force and spatial parameters in Warmblood horses walking and trotting on a treadmill. *Equine Vet. J.* **42**, 530–537 (2010).
  169. Clayton, H. M. & Schamhardt, H. Measurement techniques for gait analysis. in *Equine Locomotion* 31–20 (Elsevier, 2013).
  170. Marey, É. *La machine animale: locomotion terrestre et aérienne.* **3**, (1873).
  171. Kavanagh, J. J. & Menz, H. B. Accelerometry: A technique for quantifying movement patterns during walking. *Gait and Posture* **28**, 1–15 (2008).
  172. Izquierdo, M., Martínez-Ramírez, A., Larrión, J. L., Irujo-Espinosa, M. & Gómez, M. Valoración de la capacidad funcional en el ámbito domiciliario y en la clínica: Nuevas posibilidades de aplicación de la acelerometría para la valoración de la marcha, equilibrio y potencia muscular en personas mayores. *An. Sist. Sanit. Navar.* **31**, 159–170 (2008).
  173. Barthélémy, I. *et al.* Longitudinal ambulatory measurements of gait abnormality in dystrophin-deficient dogs. *BMC Musculoskelet. Disord.* **12**, 75 (2009).
  174. Jarchi, D. *et al.* A Review on Accelerometry-Based Gait Analysis and Emerging Clinical Applications. *IEEE Reviews in Biomedical Engineering* **11**, 177–194 (2018).
  175. Barrey, E., Auvinet, B. & Couroucé, A. Gait evaluation of race trotters using an accelerometric device. *Equine Vet. J.* **27**, 156–160 (1995).
  176. Barrey, E. *et al.* Locomotion evaluation for racing in Thoroughbreds. *Equine Vet. J.* **33**, 99–103 (2001).
  177. Back, W., Barneveld, A., Bruin, G., Schamhardt, H. C. & Hartman, W. Kinematic detection of superior gait quality in young trotting warmbloods. *Vet. Q.* **16 Suppl 2**, 91–96 (1994).
  178. Langlois, B., Blouin, C. & Barrey, E. Early criteria for the selection of jumping horses. in (2006).

179. Biau, S. & Cochet, J. L. The economic canter of endurance horses. in *7th International Conference on Equine Exercise Physiology Proceedings* 9 (2006).
180. Barrey, E., Hermelin, M., Vaudelin, J. L., Poirel, D. & Valette, J. P. Utiliation of an accelerometric device in equine gait analysis. *Equine Vet J* **17**, 7–12 (1994).
181. López - Sanromán, F. J. *et al.* The use of low doses of acepromazine as an aid for lameness diagnosis in horses : An accelerometric evaluation. *Vet Comp Orthop Traumatol* **28**, 14–11 (2015).
182. Furr, M. Differential Diagnosis of Equine Spinal Ataxia. *Equine Neurol. Second Ed.* 93–98 (2015).
183. Aleman, M., Nout-Lomas, Y. S. & Reed, S. M. Disorders of the Neurologic System. *Equine Intern. Med. Fourth Ed.* 580–708 (2018).
184. Strobach, A., Kotschwar, A., Mayhew, I. G., Peham, C. & Licka, T. Gait pattern of the ataxic horse compared to sedated and nonsedated horses. *Equine Vet. J.* **38**, 423–426 (2006).
185. Keegan, K. G. *et al.* Detection of spinal ataxia in horses using fuzzy clustering of body position uncertainty. in *Equine Veterinary Journal* **36**, 712–717 (British Equine Veterinary Association, 2010).
186. Ishihara, A., Reed, S. M., Rajala-Schultz, P. J., Robertson, J. T. & Bertone, A. L. Use of kinetic gait analysis for detection, quantification, and differentiation of hind limb lameness and spinal ataxia in horses. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* **234**, 644–651 (2009).
187. Ross, M. W. Lameness in horses: Basic facts before starting. in *Diagnosis and Management of Lameness in the Horse* (eds. Ross, M. & Dyson, S.) 3–8 (Elsevier, 2010).
188. Hodgson, D. R., McKeever, K. H. & McGowan, C. M. *The athletic horse : principles and practice of equine sports medicine.* (Saunders/Elsevier, 2014).
189. Dyson, P. K., Jackson, B. F., Pfeiffer, D. U. & Price, J. S. Days lost from training by two- and three-year-old Thoroughbred horses: A survey of seven UK training yards. *Equine Vet. J.* **40**, 650–657 (2008).
190. Davidson, E. J. Lameness Evaluation of the Athletic Horse. *Vet. Clin. North Am. - Equine Pract.* **34**, 181–191 (2018).

191. Ross, M. W. Lameness Examination: Historical Perspective. in *Diagnosis and Management of Lameness in the Horse: Second Edition* 1–2 (Elsevier Inc., 2010).
192. Baxter, G. M. Fundamental of Lameness Diagnosis. in *Manual of equine lameness* 65–68 (2011).
193. Peham, C., Licka, T., Mayr, A., Scheidl, M. & Girtler, D. Speed dependency of motion pattern consistency. *J. Biomech.* **31**, 769–772 (1998).
194. Peham, C., Licka, T., Girtler, D. & Scheidl, M. The Influence of Lameness on Equine Stride Length Consistency\*. *Vet. J.* **162**, 153–157 (2001).
195. Keegan, K. G. The Importance of Stabilizing the Lameness. *Equinosis Newsl.* 1–3 (2015).
196. Santos, M. *et al.* Effects of alpha-2 adrenoceptor agonists during recovery from isoflurane anaesthesia in horses. *Equine Vet. J.* **35**, 170–175 (2003).
197. Bialski, D., Lanovaz, J., Bohart, G., Mullineaux, D. & Clayton, H. Effect of detomidine on postural sway in horses. *Equine Comp. Exerc. Physiol.* **1**, 45–50 (2004).
198. Lähdesmäki, J., Sallinen, J., MacDonald, E., Sirviö, J. & Scheinin, M.  $\alpha$ 2-adrenergic drug effects on brain monoamines, locomotion, and body temperature are largely abolished in mice lacking the  $\alpha$ 2A-adrenoceptor subtype. *Neuropharmacology* **44**, 882–892 (2003).
199. Starke, S. D., Raistrick, K. J., May, S. A. & Pfau, T. The effect of trotting speed on the evaluation of subtle lameness in horses. *Vet. J.* **197**, 245–252 (2013).
200. McCracken, M. J. *et al.* Comparison of an inertial sensor system of lameness quantification with subjective lameness evaluation. *Equine Vet. J.* **44**, 652–656 (2012).
201. Keegan, K. G. *et al.* Repeatability of subjective evaluation of lameness in horses. *Equine Vet. J.* **42**, 92–97 (2010).
202. Gómez Cisneros, D. Análisis del patrón locomotor con acelerometría triaxial en caballos sedados con múltiples dosis de acepromacina y su efecto, a bajas dosis, en caballos con claudicaciones inducidas experimentalmente. (Universidad Complutense de Madrid, 2018).
203. Leach, D. H., Ormrod, K. & Clayton, H. M. Standardised terminology for the

description and analysis of equine locomotion. *Equine Vet. J.* **16**, 522–528 (1984).







