

Farmacológicos en la administración analgésicos en aves con patologías que cursan con dolor e inflamación

Vet. Arg. ? Vol. XXXI ? N° 318? Octubre 2014.

Rafael Argueta López¹; Rafael Argueta García²

Revisión de literatura.

Resumen.

Aunque el manejo del dolor en aves está en sus inicios, numerosas investigaciones y estudios clínicos demuestran el efecto beneficioso del uso de analgésicos. El reconocimiento y el tratamiento apropiado del dolor en aves cuentan con una serie de obstáculos debido a la relativa escasez de trabajos que documenten su eficacia antinocioceptiva. Por esta razón el presente trabajo pretende ser una de las primeras herramientas que den al lector el amplio uso en estas especies de los diferentes grupos de analgésicos. Éstos ejercen sus efectos terapéuticos a nivel central y periférico, actualmente se usan en asociación (analgesia multimodal) mostrando una afinidad selectiva por distintos receptores e inhibiendo sustancias que participan en la génesis de esta hoy denominada enfermedad "dolor". Los primeros estudios llevados a cabo en aves, ponen de manifiesto una menor sensibilidad, al necesitar dosis más elevadas para producir un determinado efecto analgésico, pero esto no es así. El objetivo de esta revisión con reportes de casos es proporcionar el por qué se deben utilizar y las razones fisiológicas que pueden justificar esta respuesta no solo antinocioceptiva, sino también como fármacos "citoprotectores", que como en todas las especies, incluyendo a las aves tienen el fin farmacológico de mejorar las entidades patológicas que afectan a estas , en donde los signos y síntomas que acompañan al dolor e inflamación son de suma importancia clínica y por lo cual es necesario tratarlo para aumentar si la fisiopatología, y farmacología de estas entidades clínicas, así como las drogas analgésicas nos lo han demostrado, entonces mejorarán significativamente el éxito de los tratamientos en enfermedades mortales que cursen con grados significativos de dolor e inflamación en esta especie.

Pharmacological pain medicine in profits in poultry management with pathologies with pain and inflammation in significant degree.

Summary.

Although pain management in birds is in its infancy , numerous research and

clinical studies demonstrate the beneficial effect of the use of analgesics . Recognition and appropriate treatment of pain in birds have a number of obstacles due to the relative lack of studies documenting its effectiveness antinocioceptiva . Therefore this paper aims to be one of the first tools that give the reader the extensive use in these species of different groups of painkillers. They exert their therapeutic effects at central and peripheral level , currently used in combination (multimodal analgesia) showing a selective affinity for different receptors and inhibiting substances involved in the genesis of this disease now known as "pain." Early studies conducted in birds , show less sensitivity at higher doses needed to produce a given analgesic effect , but this is not so. The objective of this review with case reports provide the reason should be used and the physiological reasons that can justify this not only antinocioceptiva response but also as drugs " cytoprotective " which, as in all species , including birds have pharmacological improve pathological entities that affect these , where the signs and symptoms that accompany the pain and inflammation are of utmost clinical importance and for which treatment is needed to increase if the pathophysiology , and pharmacology of these clinical entities , and analgesic drug we have demonstrated , then significantly improve the success of treatments in fatal diseases associated with significant levels of pain and inflammation in this species.

1M.V.Z., M. en C. Cert. En Anest. Vet., Dipl. En Cardiol. Vet., Dipl. En Odontol. Vet., Dipl. Farm. y Dol., Dipl. en Med. Cir. y Zoot. Peq. Esp. Dipl. Faun. Silv. Est. Ms in Veterinary Anesthesiology.

Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), Universidad Autónoma del Estado de México (UAEM), Toluca, Estado de México. Práctica privada. Anestesiología Veterinaria y Medicina del Dolor Vet. Conferencista, Académico e investigación privada. Ciencias biomédicas Veterinarias.

2M.C. Esp. En Anest. Subesp. Anest. Ped..Jubilado del Departamento de Ciencias Biomédicas Humanas. Universidad Autónoma del Estado de México (UAEM), Toluca, Estado de México. Ex Académico-exclusividad de tiempo completo definitivo de Ciencias Médico Biológicas. Jubilado de la Jefatura y Adscripción del servicio de Anestesiología Pediátrica con más de 30 años de servicio y experiencia en el Hospital para el Niño del DIFEM. Toluca, Estado de México

Correspondencia: Privada de José Mariano Jiménez No. 106, Colonia Morelos, C.P. 50120, Toluca Estado de México. E-mail: ravetmx13@hotmail.com

Introducción.

El término inflamación en pacientes veterinarios, es sin duda una de las formas de

manifestarse de las enfermedades. Y se trata de una respuesta inespecífica frente a las agresiones del medio, generada por los agentes inflamatorios. Esta respuesta ocurre sólo en tejidos conectivos irrigados en donde surge con el fin defensivo de aislar y destruir al agente dañino, así como el reparar el tejido u órgano dañado. La inflamación se identifica en medicina veterinaria con el sufijo ?itis (traqueítis, laringitis, etc.). El mayor problema que surge de la inflamación es que la defensa se dirija tanto hacia agentes dañinos como a no dañinos, de manera que provoque lesión en tejidos u órganos sanos.

Mediadores de la inflamación.

Estos mediadores son pequeñas moléculas que consisten en lípidos (prostaglandinas, leucotrienos y tromboxano), aminoácidos modificados (histamina, serotonina) y pequeñas proteínas (citoquinas, factores de crecimiento, interleucina, entre otras) que representan información específica destinada a las células capaces de utilizar esta información gracias a la presencia de receptores específicos en su membrana plasmática. Los mediadores de la inflamación son de origen plasmático (sintetizados por el hígado) o celular.1-3

Metabolitos del ácido araquidónico.

El ácido araquidónico (AA) es un derivado del ácido graso esencial ácido linoleico, con muchos enlaces dobles, que se encuentra normalmente esterificado en forma de fosfolípido en las membranas celulares. El AA se libera por acción de las fosfolipasas celulares, a partir de cualquier célula activada (plaquetas), estresada o a punto de morir por necrosis. Una vez liberado, el AA puede metabolizarse por dos vías:

Las ciclooxigenasas (la forma constitutiva COX-1 y la inducible COX-2) generan intermediarios que, después de ser procesados por enzimas específicas, producen las prostaglandinas (PGD₂ producido por mastocitos, PGE₂ por macrófagos y células endoteliales, entre otros) y los tromboxanos (TXA₂, el principal metabolito del AA generado por las plaquetas); el endotelio vascular carece de tromboxano sintetasa, pero posee una prostaciclina sintetasa, y por tanto genera prostaciclina (PGI₂);

Las lipooxigenasas generan intermediarios de los leucotrienos y las lipoxinas.

Los derivados del ácido araquidónico (eicosanoides) sirven como señales intra o extracelulares en una gran variedad de procesos biológicos, entre ellos la

inflamación y la hemostasis.

Efectos de los Eicosanoides:

Prostaglandinas (PGD₂, PGE₂): vasodilatación, dolor y fiebre.

Prostaciclina (PGI₂): vasodilatación e inhibición de la agregación plaquetaria;

Tromboxanos (TXA₂): vasoconstricción y activación de la agregación plaquetaria

Leucotrienos: LTB₄ es quimiotáctico y activador de los neutrófilos; los otros leucotrienos son vasoconstrictores, inducen el broncoespasmo y aumentan la permeabilidad vascular.

Lipoxinas: vasodilatación, inhibición de la adhesión de los PMN; estos metabolitos del AA producen una disminución de la inflamación, por lo que intervienen en la detención de la inflamación; a diferencia del resto de los derivados del AA, necesitan de dos tipos celulares para ser sintetizados: los neutrófilos producen intermediarios de la síntesis, que son convertidos en lipoxinas por plaquetas al interactuar con los neutrófilos.

Aminas Vasoactivas (Histamina y Serotonina).

Histamina y serotonina son las dos principales aminas vasoactivas, llamadas así por su importante acción sobre los vasos. Se almacenan ya preformados en gránulos, dentro de las células que los producen, por lo que son mediadores precoces de la inflamación. El principal productor de histamina son los mastocitos, aunque también se produce por los basófilos y las plaquetas. En el caso de los mastocitos, la histamina se libera cuando estas células producen desgranulación, en respuesta a diferentes tipos de estímulos: Daño físico, como traumatismo, frío o calor; la unión de anticuerpos a los mastocitos, que es la base de las reacciones alérgicas y la unión de elementos del sistema del complemento denominados anafilotoxinas (sobre todo C3a, C5a); proteínas que inducen la liberación de histamina derivadas de leucocitos

La histamina dilata las arteriolas y aumenta la permeabilidad de las vénulas. Es el principal mediador del aumento transitorio inmediato de la permeabilidad vascular, produciendo espacios interendoteliales en las vénulas que favorecen la salida del exudado plasmático. (edema)

La serotonina es otro mediador preformado que produce efectos similares. Está presente en las plaquetas y en ciertas células neuroendocrinas, por ejemplo en el

tracto gastrointestinal. La liberación de serotonina (e histamina) se activa cuando las plaquetas se agregan en contacto con el colágeno, la trombina, ADP y complejos antígeno-anticuerpo, es un neuromodulador en la respuesta dolorosa e inflamación.

Citocinas.

Las citocinas son pequeñas proteínas que permiten el intercambio de información entre las diferentes células durante el proceso de inflamación, la hematopoyesis y las respuestas inmunes. Los factores de crecimiento que utilizan las células epiteliales para estimular su renovación son asimismo citocinas.

IL-1 y TNF-?, que funcionan como verdaderas hormonas, transmitiendo información a través de todo el organismo. Las citocinas liberadas por los macrófagos durante la inflamación van a afectar a las células endoteliales, los PMN (durante la fase aguda) y después los fibroblastos y de nuevo las células endoteliales durante la fase de reparación. La información emitida por una citocina sólo será recibida por aquellas células que presenten receptores específicos para esa misma. Los mensajes de las citocinas son múltiples; los principales son:

La proliferación (factores de crecimiento)

La diferenciación

La migración (quimioquinas)

La apoptosis (familia TNF)

Acción pro-inflamatoria (IL-1 y TNF-?)

Factor Activador de las Plaquetas.

El Factor Activador de las Plaquetas (PAF) es otro mediador derivado de fosfolípidos. Se encuentra en plaquetas, mastocitos, basófilos, PMN, monocitos, macrófagos y células endoteliales. Sus acciones principales son agregación de las plaquetas; vasoconstricción y broncoconstricción; adhesión leucocitaria al endotelio; quimiotaxis; degranulación y estallido oxidativo; activación de la síntesis de eicosanoides.

Óxido Nítrico.

El óxido nítrico (NO, autacoide) es un gas soluble producido en algunas neuronas del cerebro, macrófagos y células endoteliales. Actúa de forma paracrina (acción

corta y local) sobre las células diana, a través de la inducción de GMPc, que inicia una serie de sucesos intracelulares que provocan la relajación del músculo liso (vasodilatación). La vida media in vivo del NO es muy corta, por lo que sólo actúa sobre las células muy próximas al lugar de producción.

El NO se sintetiza a partir de L-arginina por la enzima NO-sintasa (NOS). Hay tres tipos de NOS: endotelial (eNOS), neuronal (nNOS) e inducible (iNOS). Las dos primeras son constitutivas, se expresan a niveles bajos y pueden activarse rápidamente aumentando los niveles de calcio intracelular. Sin embargo, la iNOS se activa solamente cuando los macrófagos y otras células son activados por citocinas (como IFN-?) o productos microbianos.

Radicales Libres de Oxígeno

Los radicales libres de oxígeno son un tipo de especies reactivas del oxígeno. Estos radicales pueden liberarse al medio extracelular por los leucocitos después de que hayan sido activados por la presencia de microbios, quimioquinas, complejos inmunes, o después de la fagocitosis. Su producción depende de la activación del sistema NADPH oxidasa. Las principales especies producidas intracelularmente son el anión superóxido (O_2^-), el peróxido de hidrógeno H₂O₂ y el radical hidroxilo (*OH). El anión superóxido puede combinarse con el óxido nítrico para formar especies reactivas del nitrógeno. Estas sustancias atacan todos los materiales biológicos (ADN, proteínas, lípidos), bien arrancando electrones, arrancando átomos de hidrógeno o adicionándose sobre los enlaces dobles: reaccionan como potentes oxidantes. La consecuencia es, por tanto, la alteración y la posterior pérdida de función de las moléculas afectadas.

La liberación extracelular de estas potentes sustancias a bajas concentraciones activan quimiocinas, citoquinas y moléculas de adhesión leucocitaria endotelial, amplificando la respuesta inflamatoria. Están implicados en las siguientes respuestas inflamatorias: Daño de las células endoteliales, que consecuentemente produce un aumento de la permeabilidad vascular; cuando los PMN se adhieren al endotelio, si se activan, pueden no sólo liberar estos productos, sino inducir la producción de estos radicales libres de oxígeno en el endotelio; daño a otras células, como glóbulos rojos o células del parénquima; inactivación de antiproteasas, como la ?1-antitripsina, lo cual provoca un incremento de la destrucción tisular; esto ocurre, por ejemplo, en el enfisema pulmonar. El plasma, los fluidos tisulares y las células poseen **mecanismos antioxidantes** para protegerse de los radicales libres de oxígeno. Entre estos se encuentran: la enzima superóxido dismutasa, que convierte el anión superóxido en peróxido de hidrógeno; la enzima catalasa, que detoxifica el peróxido de hidrógeno; la glutación peroxidasa, otro potente detoxificador del H₂O₂; el ácido úrico,⁴ un potente antioxidante

presente en el plasma en una concentración mucho mayor que el ascorbato (vitamina C); la proteína ceruloplasmina, la principal transportadora de cobre en el suero; la fracción plasmática libre de hierro de la proteína transferrina. Además existen compuestos de origen alimentario con capacidad antioxidante que también intervienen en la neutralización de ERO: el α -tocoferol (vitamina E), liposoluble, con capacidad de protección de las membranas celulares; los carotenoides (como el β -caroteno) y los polifenoles (como el ácido cafeico y la quercetina); el ascorbato (vitamina C), hidrosoluble, capaz de regenerar los demás antioxidantes, como el glutatión o el α -tocoferol.

Por ello, el efecto negativo de los ERO se observa si se produce un desequilibrio debido a una producción exagerada de estas sustancias o por una disminución de los sistemas de defensa, enzimáticos y no enzimáticos.

Neuropéptidos.

Los neuropéptidos son sustancias segregadas por los nervios sensoriales y varios tipos de leucocitos, y juegan un papel en la propagación de la respuesta inflamatoria. Entre ellos se encuentran la sustancia P y la neurocinina A, pertenecientes a la familia de los taquininos y producidos en el SNC y periférico. Los pulmones y el tracto gastrointestinal son ricos en fibras que contienen sustancia P. Esta tiene muchas funciones: transmisión de las señales dolorosas, regulación de la presión sanguínea, estimulación de la secreción de las células endocrinas y aumento de la permeabilidad vascular. Mediadores derivados de proteínas plasmáticas

Una gran variedad de fenómenos en la respuesta inflamatoria están mediados por proteínas plasmáticas que pertenecen a tres sistemas interrelacionados:

Las proteínas de este sistema están presentes en el plasma en forma inactiva, y cuando se activan se convierten en enzimas proteolíticas que degradan otras proteínas del complemento, formando una cascada; los elementos que participan en el proceso inflamatorio son C3a, C5a y en menor medida C4a, denominadas anafilotoxinas, que estimulan la liberación de histamina por los mastocitos, y por lo tanto producen vasodilatación; C5a además tiene capacidad quimiotáctica y activa la lipooxigenasa, generando leucotrienos; la coagulación; la inflamación aumenta la producción de algunos factores de la coagulación y convierte al endotelio en trombogénico; en contrapartida, la trombina promueve la inflamación mediante la activación de receptores denominados PAR (protease-activated receptors), que activan diferentes respuestas: movilización de selectina-P, producción de quimioquinas y citocinas, expresión de receptores para integrinas en el endotelio, inducción de la COX-2 y producción de prostaglandinas, producción de NO y PAF, y cambios en la forma endotelial. Como la coagulación y

la inflamación pueden iniciar un círculo vicioso de amplificación, la interferencia con la coagulación puede ser una estrategia terapéutica en algunas patologías para reducir la inflamación; las quininas son péptidos vasoactivos derivados de proteínas plasmáticas, denominadas quininógenos, por la acción de enzimas específicas denominadas calicreínas; el sistema de quininas está íntimamente ligado a la coagulación: la forma activa del factor XII, FXIIa, convierte la precalicreína del plasma en calicreína, que corta una proteína del plasma de alto peso molecular para generar bradiquinina. La bradiquinina aumenta la permeabilidad vascular y causa contracción del músculo liso, dilatación de los vasos y dolor, efectos similares a los de la histamina. Por otro lado, la calicreína tiene efecto quimiotáctico, convierte C5 del sistema del complemento en C5a (también quimiotáctico) y convierte el plasminógeno en plasmina para degradar el coágulo secundario.

Papel de los mediadores en las diferentes reacciones de la inflamación	
Papel en la inflamación	Mediadores
<u>Vasodilatación</u>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Prostaglandinas</u> • <u>Oxido nítrico</u> • <u>Histamina</u>
Aumento de la permeabilidad vascular	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Histamina y Serotonina</u> • C3a y C5a (mediado por vasoaminas) • <u>Bradiquinina</u> • Leucotrienos C4, D4, E4 • Factor activador de las plaquetas (PAF) • Sustancia P
<u>Quimiotaxis, reclutamiento de leucocitos y activación</u>	<ul style="list-style-type: none"> • TNF, IL-1 • Quimioquinas • C3a, C5a • <u>Leucotrieno B4</u> • Productos bacterianos, como péptidos N-formilmetil
<u>Fiebre</u>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>TNF, IL-1</u> • <u>Prostaglandinas</u>
<u>Dolor</u>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Prostaglandinas</u> • <u>Bradiquinina</u> • <u>Sustancia P</u>
<u>Daño tisular</u>	<ul style="list-style-type: none"> • Enzimas lisosomales de los leucocitos • <u>Especies reactivas del oxígeno</u> • <u>Oxido nítrico</u>

(Cuadro localizable de <https://es.wikipedia.org/wiki/Inflamaci%C3%B3n>)Efectos generales de la inflamación

Las citoquinas IL-1 y TNF-? producidas por los macrófagos funcionan como "hormonas" de la inflamación, y actúan sobre el conjunto del organismo para movilizar todos los recursos disponibles para luchar contra el agente infeccioso. En

particular, su acción sobre el centro de la fiebre permite elevar la temperatura, lo que compromete la supervivencia bacteriana. Su acción sobre el hígado permite aumentar la síntesis de las proteínas de la fase aguda, que son también antibacterianas (sistema del complemento, proteína C reactiva). La movilización de los PMN a partir de la médula ósea y su activación son efectos decisivos, así como la activación de los fibroblastos durante la fase reparadora.

Detención de la respuesta inflamatoria aguda.

Puesto que este potente proceso de defensa puede producir daños importantes en los tejidos del huésped, es importante mantenerlo bajo un estricto control. En parte, la inflamación desaparece simplemente porque los mediadores se producen en estallidos rápidos, sólo mientras persiste el estímulo, tienen vidas medias cortas, y son degradados tras su liberación. Los neutrófilos también tienen una vida media corta y mueren por apoptosis unas pocas horas después de dejar la sangre. Además, durante el desarrollo del proceso inflamatorio se disparan unas series de señales de STOP que sirven para terminar la reacción de forma activa:³

Cambio en el tipo de metabolitos producidos a partir del ácido araquidónico, cambiando los leucotrienos pro-inflamatorios por las lipoxinas antiinflamatorias; los macrófagos y otras células liberan citoquinas antiinflamatorias, como TGF- β e IL-10; producción de mediadores lípidicos antiinflamatorios (como resolvinas y protectinas), derivados de ácidos grasos poliinsaturados; generación de impulsos nerviosos (descargas colinérgicas) que inhiben la producción de TFN por los macrófagos.

Lesión celular por potenciales mediadores de la inflamación en (estudios con animales de laboratorio).

El óxido nítrico. En el Molecular Cardiovascular Research Center, Case Western Reserve University School of Medicine, Cleveland, Ohio 44106-4958, USA. Eduardo G. Lapetina, nos narra ¿Cómo? el Oxido Nítrico (NO) induce apoptosis en las células de defensa como los macrófagos. Y estos juegan un papel muy importante en la respuesta inflamatoria y responden a las moléculas que median inflamación como las citoquinas o citocinas y los factores de crecimiento; asimismo, determinadas citoquinas son producidas por los macrófagos. El balance entre los macrófagos que acuden al foco inflamatorio y los que se destruyen es crítica para la resolución de la inflamación. Los macrófagos mueren por fenómenos de apoptosis, principalmente por la acción del NO; éste tiene dos orígenes: el primero, por el aumento de expresión y actividad en estimulación de la enzima NO-sintetasa (NOS inducible) del macrófago y el segundo es aquel producido de forma exógena por

células adyacentes o compuestos que liberan NO. Paradójicamente, estas células resistentes al NO endógeno son muy sensibles al NO producido en forma exógena. Estas diferencias fenotípicas permiten delimitar los mecanismos bioquímicos que controlan la apoptosis y la resistencia a la apoptosis de los macrófagos. En el foco inflamatorio hay un porcentaje de macrófagos que son resistentes a la apoptosis y contribuyen a perpetuar la inflamación. La identificación de los fenómenos moleculares que producen resistencia a la apoptosis nos pueden llevar a obtener fármacos que modulen la inflamación.

J. Boczkowski, C. Lisdero, S. Lanone, M.C. Carreras, A. Boveris, M. Aubier, J.J. Poderoso, del INSERM U408, Paris, Francia; Laboratorio de Metabolismo del Oxígeno, Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires. Estudiaron la falla de la célula contráctil diafragmática inducida por NO, durante la sepsis. La aparición de insuficiencia respiratoria durante las infecciones sistémicas (sepsis) es frecuente y condiciona el pronóstico de los pacientes. Una alteración de la contractilidad del diafragma, ha sido demostrada como un elemento clave en la génesis de la insuficiencia respiratoria durante la sepsis (Am. Rev. Respir. Dis. 198: 260, 1988; 142: 193, 1990). El objetivo de ellos fue investigar el rol del NO en la fisiopatología de la disfunción diafragmática en la sepsis. En una primera serie de estudios en ratas inoculadas con endotoxina de *Escherichia coli*, observaron que el NO sintetizado por la NO sintasa inducible (NOS2) expresada en los miocitos diafragmáticos, es un mediador de la alteración de la contractilidad diafragmática (J.Clin. Invest. 98: 1550, 1996). En una segunda serie de estudios investigaron el mecanismo de este efecto del NO, tomando como eje su acción sobre la respiración mitocondrial. Los resultados obtenidos en ratas sépticas mostraron que el NO sintetizado por la NOS2 diafragmática aumenta la formación mitocondrial de anión superóxido, que se combina con el NO para generar peroxinitrito. El peroxinitrito es el mediador del efecto del NO ya que produce la nitración las proteínas mitocondriales, lo que produce el desacoplamiento de la fosforilación oxidativa mitocondrial y con ello la falla contráctil muscular. En estos trabajos, utilizando muestras musculares obtenidas a partir de autopsias de pacientes fallecidos de shock séptico, confirmaron la expresión de una NOS2 funcional en miocitos del diafragma y también del miocardio de ventrículo izquierdo. La expresión de la NOS2 está asociada a la formación intramuscular de peroxinitrito, encontrando resultados similares en el músculo recto mayor, obtenido durante laparotomía o toracotomía de pacientes sépticos. La intensidad de la expresión de la NOS2 está directamente correlacionada a la gravedad del estado séptico. Estos resultados muestran que el NO juega un rol en la fisiopatología de la falla contráctil de los músculos respiratorios en la sepsis, y sientan por ende, nuevas bases terapéuticas para tratar esta afección.

Bradicinina y lesión celular en pacientes veterinarios

Liberada en el daño tisular (autacoide) y presente en el exudado de inflamación, sensibiliza a los nociceptores para otros estímulos como temperatura y tacto, actúa sinérgicamente con la serotonina (5HT); actúa en las células postganglionares simpáticas provocando liberación de ácido araquidónico y su conversión a PGE2 la cual estimula y sensibiliza a los PAN (este es el mismo mecanismo por el que la NE induce la formación de PGI2; actuando de la misma manera sobre los PAN). Modula también los canales de Na activados por calor; mecanismo que implica la activación de la isoforma e de la proteincinasa C. El bajo pH produce su liberación por la entrada de Ca⁺⁺ extracelular

Sustancia P y lesión celular en pacientes veterinarios.

Localizado en las neuronas de la raíz dorsal de la médula espinal es transportada hacia la periferia y liberada después de la activación de los PAN. Intensifica el dolor por mecanismos que involucran inflamación, liberación de PG, liberación de enzimas lisosomales, estimula citocinas y activa linfocitos.

Citocinas: Tienen diversos efectos e interacciones, las más importantes son: IL-1, induce PGE2 en células no nerviosas, la cual activa PAN, la IL-1a estimula la expresión de receptores B1 que unen bradicinina; primero, la liberación de bradicinina seguida a un daño tisular activa los receptores B2 de manera directa, y aumenta la expresión de receptor B1. La IL-8 estimula las neuronas simpáticas postganglionares provocando hiperalgesia. La IL-8 induce la liberación de PGE que activan PAN. El TNF induce la liberación de IL-1, IL-6 e IL-8. El NGF regula la síntesis y transporte de la sustancia P y el CGRP que incrementan la liberación de histamina.

Autólisis por activación leucocitaria ante la injuria tisular: Muerte y digestión celular por sus propias enzimas lisosomales (cambio post mortem a nivel celular)

Acido araquidónico y lesión celular (Eicosanoides) en pacientes veterinarios y su gran similitud con la humana

Las especies reactivas del oxígeno (ERO) pueden inducir daños en diferentes tejidos al producir la peroxidación lipídica de las membranas, fenómeno implicado en la fisiopatología de muchas enfermedades. Durante los eventos hipóxicos se incrementa la producción de ERO, mecanismo en el cual juegan un papel preponderante la xantina oxidasa y las células del sistema retículo endotelial; los leucocitos polimorfonucleares posibilitan la formación de sustancias derivadas del

ácido araquidónico que se involucran en el desarrollo de la lesión inflamatoria en el tejido dañado. El ácido araquidónico se libera de los fosfolípidos de membrana catalizado por la fosfolipasa A2 cuya actividad se incrementa, entre otras, durante situaciones de isquemia. Este da lugar a compuestos de gran actividad biológica que en su metabolismo generan a su vez nuevas ERO, todo lo cual nos hace concluir en la estrecha relación del ácido araquidónico con el daño celular y el proceso inflamatorio.

En el organismo humano se generan especies reactivas derivadas del oxígeno (ERO) producto de la reducción parcial del oxígeno molecular, las cuales participan en la fisiopatología de múltiples enfermedades, así como en los daños causados por eventos de isquemia/reperfusión durante el trasplante de órganos.¹⁻⁴

Dentro de los sistemas generadores de ERO se encuentra la xantina oxidasa, que durante eventos hipóxicos pasa de su forma deshidrogenasa a su forma oxidasa, liberando radical superóxido y peróxido de hidrógeno como productos de su acción catalítica; su actividad se ve incrementada una vez comenzado el daño hístico y tiene gran relación con el daño endotelial pues se ha comprobado que esta enzima es la fuente principal de ERO en dicho tejido.⁵

Se conoce que en el tejido dañado los leucocitos polimorfonucleares activan la producción de ERO a través de la enzima NADPH oxidasa asociada a su membrana. Este mecanismo de activación aún no está del todo esclarecido,⁶ pero se plantea que está relacionado con la síntesis de metabolitos del ácido araquidónico y de otras moléculas que median la migración y adhesión de leucocitos polimorfonucleares al endotelio vascular. De tal forma los polimorfonucleares y el endotelio activado, además de generar ERO producen agentes proinflamatorios como son los leucotrienos y prostanoídes derivados del ácido araquidónico, el factor activador de plaquetas y las interleuquinas.

Las ERO producen a su vez peroxidación de los lípidos de membrana, factor que es determinante en el mecanismo del daño endotelial. Asimismo se producen modificaciones de las proteínas (enzimas, receptores, proteínas formadoras de canales) asociadas a estos lípidos, lo cual provoca trastornos de los sistemas de transporte con aumento de permeabilidad para algunos elementos que, como el calcio, producen activación de la fosfolipasa A2

El ácido araquidónico se encuentra formando parte de la estructura de los fosfolípidos de membrana, esterificado a la posición Sn-2. La concentración de ácido araquidónico libre es muy baja, menor de 10^{-6} Molar, de manera que el primer paso en su metabolismo consiste en su liberación de los fosfolípidos de

membrana, catalizado por la fosfolipasa A2. Esta reacción enzimática se estimula en estados que pueden ser fisiológicos o patológicos.

Estímulos para la liberación del ácido araquidónico en pacientes veterinarios y humanos.

Este ciclo tanto en humanos como en pacientes veterinarios es completamente igual, esto corroborado ya desde hace más de 10 años. (Contribución de los autores, Argueta L, Argueta G.; 2013) Específicos: son estímulos fisiológicos ante los cuales se libera ácido araquidónico de la posición Sn-2; éstos pueden ser hormonales (angiotensina, bradiquinina, epinefrina) o proteicos (trombina, complejo Ag-Ac). Inespecíficos: se producen en condiciones patológicas ante las cuales se observa un aumento del ácido araquidónico libre. En estas circunstancias se libera además linoleato y oleato de la posición Sn-2 (ejemplo: daño mecánico, isquemia, venenos activos sobre membranas, promotores de tumores y algunos ionóforos del calcio). El ácido araquidónico libre es precursor de la síntesis de compuestos de gran actividad biológica, dentro de los cuales se encuentran las prostaglandinas (PG) y los tromboxanos (TX) que se obtienen en la vía metabólica de la ciclooxigenasa y los leucotrienos (LT) y las lipoxinas (LX) obtenidas bajo la acción de las lipooxigenasas. Se ha reportado además un tercer mecanismo⁷ que conlleva a la peroxidación no enzimática del ácido araquidónico por radicales libres del oxígeno dando lugar a la formación de lípidos muy quimiotácticos: el anión superóxido y los radicales hidroxilo son al parecer los radicales activos de esta conversión (figura).

Al observar los estímulos inespecíficos que conllevan a la liberación del ácido araquidónico, puede verse que éstos generalmente se manifiestan en estados en los cuales se produce daño celular mediado por la acción de metabolitos reactivos del oxígeno. En experimentos en los cuales se logra isquemia por oclusión de la arteria coronaria en animales de laboratorio⁸ el metabolismo del ácido araquidónico se incrementa con abundante producción de leucotrienos, prostaglandinas y tromboxanos cuando los sistemas de defensa son seriamente deteriorados.

Se sabe que existen reacciones del metabolismo del ácido araquidónico que generan aún más radicales libres del oxígeno (por ejemplo, se conoce que los neutrófilos humanos responden a la administración de lipoxinas formando el anión superóxido), así como en la acción de la prostaglandina sintetasa se producen también radicales libres, todo lo anterior conduce a que el daño se incremente durante los eventos isquémicos. Se han realizado estudios durante la isquemia y reperfusión en el trasplante de órganos⁹ utilizando como modelo ratas a las cuales se les sometió a trasplante de páncreas, donde se observó un aumento significativo

de la actividad de la fosfolipasa A2 y de la concentración de lipoperóxidos concomitante con aumento de tromboxano B2 y prostaglandina F1a en el tejido después del trasplante; cuando se suministró superóxido dismutasa (SOD) inmediatamente antes de la revascularización, se observó disminución de estos efectos, lo que llevó a la conclusión de que los radicales libres del oxígeno median la acción de la fosfolipasa A2 y la subsecuente formación de derivados del ácido araquidónico en el tejido trasplantado. Como se señaló, las sustancias promotoras de tumores como los ésteres de forbol pueden estimular la actividad de la fosfolipasa A2; a su vez, en estudios realizados *in vitro*¹⁰ se ha observado que ácidos grasos insaturados cis como el linolénico y el araquidónico pueden disminuir selectivamente la viabilidad de células de tumores. Estos ácidos grasos tienen la facultad de aumentar la producción de radicales libres, y a su vez inducen la muerte en las células tumorales; la capacidad del ácido araquidónico de inducir este efecto fue correlacionada con la cantidad de peroxidación lipídica que este ácido graso puede inducir, medido por la prueba de TBA (ácido tiobarbitúrico). Estos resultados sugieren que la tumoricidad inducida por los ácidos grasos insaturados es una acción dependiente de los radicales libres.

Los derivados del ácido araquidónico son compuestos biológicos muy activos; las prostaglandinas y los tromboxanos son considerados hormonas locales que ejercen su acción en el lugar donde se sintetizan. Muchos de estos metabolitos se encuentran involucrados en el desarrollo del proceso inflamatorio a diferentes niveles, así por ejemplo el leucotrieno B4 provoca la agregación de PMN, e induce su adhesión a células del endotelio vascular, comportándose como un potente quimiotáctico. Existen otros compuestos con acción en la quimiotaxis durante el desarrollo de lesiones inflamatorias, como los hidroperóxidos HETE y HPETE formados bajo la acción de la lipooxigenasa, y el hidroxihexadecatrienato (HHT) formado bajo la acción de la tromboxano A2 sintetasa a partir de la prostaglandina (PGH₂). Las prostaglandinas PGI₂ PGD₂ y PGE₂ son importantes mediadores en la vasodilatación inflamatoria con lo cual potencian el edema. El tromboxano TXA₂ promueve la agregación plaquetaria.

Los leucotrienos C₄, D₄ y E₄, conocidos inicialmente como sustancias de acción lenta de la anafilaxia, son mediadores de la broncoconstricción en reacciones de hipersensibilidad y aumentan la permeabilidad vascular en la piel. Por otra parte se han detectado prostaglandinas y leucotrienos en líquidos y exudados de reacciones inflamatorias. Se conoce además, que la acción antiinflamatoria de fármacos como la aspirina y la indometacina se debe a la inhibición que producen sobre la ciclooxigenasa, que actúan en la síntesis de prostaglandinas y que importantes agentes antiinflamatorios como los corticosteroides desarrollan su acción probablemente inhibiendo a la fosfolipasa que cataliza la liberación del ácido

araquidónico de fosfolípidos de membrana. Todos estos hechos sustentan la participación activa que tienen los metabolitos del ácido araquidónico en el desarrollo del proceso inflamatorio, y que su acción a nivel celular está mediada por la participación de radicales libres del oxígeno, tanto en la liberación del ácido araquidónico, como en la producción de mayor cantidad de estas especies reactivas durante su metabolismo, todo lo cual agudiza el daño tisular.

Relevancia bioquímica para la lesión celular.

Aunque todos los tejidos al lesionarse van a liberar mediadores de la inflamación, la fuente principal de los mismos es el mastocito. Esta es una célula inmune inespecífica que también procede de la médula ósea, aunque los mecanismos de su diferenciación no son bien conocidos. El mastocito contiene en el citoplasma gránulos con mediadores de la inflamación preformados. Cuando se activa, libera estos factores, junto con otros de carácter lipídico que son sintetizados otra vez, el mastocito se detecta en casi todos los tejidos, siendo localizado principalmente alrededor de los pequeños vasos, sobre los que actuarán los mediadores una vez liberados (2, 4, 9).

La liberación de mediadores ocurre por distintas causas, pero quizás la más frecuente sea la lesión directa de la célula por el agente agresivo (bacterias, virus, parásitos generalmente que actúan por sus toxinas, y por agentes irritantes, sobre todo sustancias químicas, a la vez que se puede producir por lesiones físicas y térmicos; Contribución del autor, 2013) Cuando la inflamación progresa y se acumulan en la zona suficientes factores activados del complemento, el C3a y el C5a, actuando sobre receptores de membrana, inducen la activación del mastocito y la consiguiente liberación de mediadores. Otro mecanismo de activación se desarrolla mediante la IgE que es captada en la membrana del mastocito, ya que éste presenta receptores para la porción Fc de esta inmunoglobulina (FcεR). El antígeno activa al mastocito cuando conecta específicamente con dos IgE contiguas sobre la membrana (4, 5)

Los mecanismos bioquímicos, se inician en la membrana con activación de adenilato-ciclase y de fosfolipasa A2. La adenilato-ciclase determina un incremento inicial de la concentración intracitoplasmática de cAMP, mientras que la fosfolipasa ataca a los lípidos de membrana produciendo ácido araquidónico (8, 1). También aumenta la permeabilidad de membrana al Ca⁺⁺, con lo que se incrementa la concentración de este ión en el citoplasma (8). El aumento de la concentración de Ca⁺⁺ y el del cAMP determinan la formación de microtúbulos en el mastocito, así como el movimiento de gránulos citoplasmáticos hacia la membrana celular, produciéndose posteriormente la fusión de los gránulos con ésta y la liberación de mediadores al espacio extracelular. Estos mediadores, que se encontraban

preformados en los gránulos, son principalmente histamina, enzimas proteolíticas, (4).

El ácido araquidónico formado puede seguir dos vías metabólicas, la de la enzima ciclo-oxigenasa que determina la producción de prostaglandinas (PG) y tromboxanos y la de la lipooxigenasa que conduce a la formación de leucotrienos (LT) (8). Todas estas sustancias de carácter lipídico, sintetizadas por el mastocito, son un segundo grupo importante de mediadores de la inflamación.

Hipótesis:

El uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINES) en aves no sólo como analgésicos y antipiréticos, favorece la citoprotección (mastocitos), evitando la producción de ac. ara. y sus mediadores de la inflamación (sustancias algógenas) y con ello evitan el progresivo daño de los órganos como pulmones, corazón, hígado y riñones, bloqueando los procesos citotóxicos y los efectos deletéreos de la nocicepción (Argueta, 2013)

Estudios actuales en el mecanismo de acción de los aines en pacientes veterinarios.

En la fisiología normal, las ciclooxigenasas (prostaglandina sintasa o prostaglandinas H sintasa), presentes en todas las células excepto en los hematíes maduros, adicionan oxígeno al AA, generando endoperoxidos de prostaglandinas (PGG₂) inestables. Las subsiguientes reacciones de las peroxidasas convierten la PGG₂ en PGH₂, precursora de todas las demás prostaglandinas y tromboxanos. El producto final depende de la presencia de isomerasas específicas. Aunque todos lostejidos tiene capacidad para producir los productos finales de las ciclooxigenasas, su concentración varía con el tipo y cantidad de las isomerasas individuales.

Las prostaglandinas poseen importantes papeles en la fisiología normal como mencionamos en el párrafo anterior, y la mejor forma de describirlos es como de tipo protector. La formación de las prostaglandinas esta mediada por una de las isoformas de la ciclooxigenasa. Las ciclooxigenasas 1(COX 1) son mediadores de la formación de las prostaglandinas constitutivas producidas por muchos tejidos, entre ellos las células gastrointestinales, las plaquetas, las células endoteliales y las células renales, que en cantidades normales son citoprotectoras con una función específica como las PG, que inducen la formación del moco gástrico para evitar las lesiones por el ácido clorhídrico, etc. Sin embargo estas también generan efectos colaterales y cuando son producidas en gran cantidad ante la injuria tisular, las prostaglandinas mediadoras de la inflamación. La inflamación esta mediada o perpetuada por inducción de vasodilatación, cambios en la permeabilidad capilar y

quimiotaxis, todas los cuales están causados por prostaglandinas inflamatorias. También potencian los efectos de otros mediadores químicos de la inflamación, como la histamina y la bradicinina, y son capaces de inducir un estado de hiperalgesia. A pesar de que algunos puntos específicos siguen siendo controvertidos, se ha descrito el papel de las prostaglandinas en el proceso inflamatorio. Además, las prostaglandinas (PGE) modifican la función tanto de las células T, como de las B, en parte por inhibición de la secreción de IL 2.

Los eicosanoides son potentes mediadores de la inflamación, particularmente importantes en los últimos estadios. Los AINEs bloquean el primer paso de la síntesis de prostaglandinas uniéndose e inhibiendo la ciclooxigenasa. Esta acción es dependiente de la dosis y del fármaco. No se conoce el punto exacto en el que es inhibida la ciclooxigenasa. Se cree que la forma planar que caracteriza a estos compuestos facilita su unión a la ciclooxigenasa. Un fármaco que inhiba la COX2 a menor concentración que la necesaria para inhibir la COX 1 probablemente será más seguro, porque las prostaglandinas COX 2(inducibles) resultan inhibidas a concentraciones menores de fármaco que las prostaglandinas de COX (constitutivas). Es deseable un cociente que COX2/ COX 1 menor de 1(que indica que la COX2 resulta inhibidas por menos fármaco que la COX 1) (Adams 1996). El carprofeno, el etodolac y el meloxicam son AINEs con un cociente COX2/COX1 favorable, porque inhiben preferentemente la COX2.

Las lipooxigenasas localizadas dentro de las células también pueden metabolizar el AA convirtiéndolo en mediadores inflamatorios. Entre estas enzimas la 5-lipooxigenasa es la más importante. Esta enzima adiciona el oxígeno al AA para formar ácido 5- hidroperoxieicosatetraenoico (HPETE). El leucotrieno (LT) C₄, el LTD₄ y el LTE₄ resultan de la adición de glutatión al LTA₄ por la glutatión S-transferasa. Se trata de potentes mediadores de la inflamación. Además el LTA₄ también se puede convertir en LTB₄, potente quimiotáctico. Los leucotrienos y otros productos de las lipooxigenasas no son ubicuas como las prostaglandinas y se encuentran predominantemente en pulmón, leucocitos, plaquetas e hígado. Aunque las lipooxigenasas son formadas principalmente por los leucocitos, las lipoxinas son también potentes mediadores de la inflamación local.

El aumento de la producción de leucotrienos por el AA que de otro modo habría sido metabolizado a prostaglandinas. La hipersensibilidad a la aspirina está relacionada con la desviación del AA de la ruta de síntesis de prostaglandinas hacia la de leucotrienos (ruta de la 5-lipooxigenasa) y hacia la producción de mediadores que son más inflamatorios que los productos de la prostaglandina H-sintasa. Por tanto los AINEs pueden producir efectos indeseables al aumentar la síntesis de leucotrienos, recientemente, la eficacia antiinflamatoria de algunos de estos

fármacos se ha atribuido a la inhibición de las lipooxigenasas y, consecuentemente, a la prevención de la formación de leucotrienos. En la actualidad se ha estudiado y cuestionado la inhibición de la ciclooxigenas como único mecanismo de acción de los AINEs, Estos fármacos parecen alterar también la respuesta inmunitaria celular y humoral y pueden suprimir otros mediadores de la inflamación distintos de las prostaglandinas. El metabolismo del tejido conjuntivo se puede ver afectado. Como grupo, todos los AINEs son planares y aniónicos y capaces de repartirse en ambientes lipídicos, incluidas las membranas de los neutrofilos, por otra parte los AINEs alteran la respuesta inflamatoria al inhibir la activación de los neutrofilos, con la consecuente liberación de enzimas celulares inflamatorias, como la colagenasa, la elastasa y la hialurodinasa y otras. Los AINEs interfieren con múltiples aspectos de la función de los neutrofilos, mientras que otros inhiben solo una pocas. La magnitud de la inhibición de la actividad de los neutrofilos varía con el fármaco. Por ejemplo, el piroxican inhibe la generación de iones superóxido y la liberación de enzimas lisosomales, mientras que el ibuprofeno, no. Todos los AINEs parecen inhibir la adhesión. Muchos AINEs incluida la fenilbutazona, la oxifenilbutazona y la flumixina es el inhibidor más potente in Vitro a las concentraciones alcanzadas en el plasma y exudado inflamatorio en estudios realizados en equinos.

Los AINEs también intervienen en la inmunomodulación. Varias prostaglandinas y leucotrienos son inmunomoduladores importantes. Los AINEs influyen indirectamente en la actividad de los leucocitos a través de la formación de prostaglandinas alteradas. Ciertos AINEs parecen aumentar la inmunidad celular inhibiendo la prostaglandina E₂, un mediador que amortigua la respuesta inmunitaria. Este efecto parece ser más importante en el animal inmunosuprimido.

AINEs indicados y dosis propuestas para citoprotección, analgesia y antipirexis en aves.

Estos fármacos presentan propiedades antiinflamatorias, antipiréticas y analgésicas. También es recomendable la administración intraoperatoria de AINEs, tal vez 20 minutos antes de concluir con el procedimiento anestésico. Pero como citoprotectores e incluso como analgésicos hace falta bastante investigación, sin embargo las dosis que se pueden dar para los efectos antes mencionados; pero con mayor razón por el estudio realizado nos interesa el efecto citoprotector, cabe mencionar que para lograr este no es necesario dar las dosis tan altas que se reportan en aves de corral para lograr analgesia, para el efecto de protección celular contra los mediadores de la inflamación (eicosanoides y autocoides), se reducen significativamente, esto por la fisiología y farmacocinética de los AINEs, así como su farmacodinamia, solo es necesario la DME (dosis mínima eficaz). El primero de ellos es el Meloxicam IM a dosis de 0.1 a 0.2 mg /kg/24hrs/3 a 5 días,

recordando que estas aves están convalecientes y su estado orgánico general no está en buenas condiciones (ejemplo hidratación) como para dar más altas, y que uno de los efectos colaterales mas reportados en aves de corral a pesar de los escasos estudios es la "isquemia renal" inducida obviamente por la disminución del flujo renal que producen pero que las otras especies compensan bien por sí solas o lo manejamos por terapia de fluidos, aunque en aves de corral también es posible la hidratación por diferentes vías; así mismo es importante recordar que en la actualidad en algunas ciudades solo el 9% de los avicultores solicita asesoría médico veterinaria, para la atención de las enfermedades en aves de corral, por lo que es seguro que ya hayan administrado algo ellos o algunos técnicos sin conocimiento médico. (M Martínez et al; 2011). El segundo es el Acido acetilsalicílico P.O. 2 a 3 mg/kg/8 hrs. Carprofeno 1 mg/kg P.O./12 hrs. Ibuprofeno 1 mg/kg P.O./12 hrs. Meloxicam 0.1 mg/kg P.O./24 hrs. Piroxicam .25 mg/kg P.O./12hrs. *Tramadol 5 mg/kg P.O./24. (Fotin C., 2011)

*El tramadol es un opiáceo con efecto triple de acción e incluso más y se ha reportado que ejerce una acción importante a nivel periférico inhibiendo eicosanoides y autocoides en todas las especies donde se reporta su uso. (Argueta, 2013).

Conclusiones y sugerencias.

Sin duda la mejor justificación en las investigaciones de este tipo es la fisiología y la farmacología, así como la experiencia clínica en medicina del dolor y los efectos deletéreos que provocan las sustancias que participan en esta hoy llamada enfermedad "DOLOR", y los efectos potencialmente nocivos que tienen los eicosanoides y autacoides para con la célula susceptible, es las enfermedades respiratorias que son las que están amenazando a la industria avícola en México, es necesario a portar cada uno de nosotros un grano de arena, cada uno en sus diferentes campos de acción para ver si es posible combatir esta enfermedad; y tenemos el ejemplo más reciente en humanos ante el brote de una cepa de virus de influenza llamada H1N1, después del H1N2 y finalmente el de la influenza estacional; y lo que hizo inmediatamente fue: reunirse, aportar conocimiento y actuar para combatir y mantener o contener el brote que bien su pudo haber salido de control si no se actuaba de forma inmediata, la solución no se hizo esperar y basto con un fármaco que se disponía en toda farmacia local, esta vez fue fácil, pero lo más importante y difícil es precisamente el ¿cómo se llevo al descubrimiento de la cura y control de lo pudo ser una gran epidemia?, la respuesta esta mismo en este trabajo y en esta convención anual ANECA en donde nosotros con nuestra pequeña contribución a lo que llamamos lluvia de ideas, damos a los especialistas en ciencias avícolas un panorama más amplio para que con sus enormes conocimientos académicos y prácticos pueda procesar, analizar y generar

preguntas de investigación, hipótesis y con lo que nosotros en docencia conocemos como aprendizaje significativo, ellos den las respuestas a través de la investigación en laboratorio y apoyados por la bioestadística, den a conocer las posibles soluciones y opciones farmacológicas y no farmacológicas para atacar estas enfermedades y con ello llegar a contener e incluso por qué no? A curar dichas patologías que el día de hoy nos han unido a los profesionales de la salud de pacientes veterinarios tanto mexicanos como nuestros colegas extranjeros para llegar a esta gran meta, "la completa erradicación de las enfermedades respiratorias que amenazan la avicultura de nuestro país".

La respuesta a la hipótesis que planteo es sin duda una gran pregunta de investigación, que como sugerencia es necesario que a través de los estudios controlados para los futuros maestros, especialistas y doctorados en ciencias avícolas, den la afirmación y aceptación en el mejor de los casos de esta idea o metodología clínica basada en evidencia y en los conocimientos avanzados en fisiológica y farmacológica del dolor, que nos dicen hasta ahora, que el uso de los fármacos antiinflamatorios no esteroideos, a parte de los efectos ya conocidos de antipiréticos y analgésicos periféricos, dan a dosis mínimas (esto es lo se sugiere investigar en laboratorio, la búsqueda de dosis estandarizadas) que sean capaces de inducir citoprotección en este caso al neumocito y todas las células del sistema respiratorio, y todos los demás, esto sin duda, al evitar la injuria causada por las sustancias que se generan en la cascada del ciclo del AA y los mediadores pro e inflamatorios que en grandes concentraciones provocan la lisis y muerte celular inducida (necrosis), por el estímulo de las bacterias y sus endotoxinas que activan este gran círculo de destrucción celular masiva y con ello falla orgánica en cualquier sistema del organismo aviar donde se instaure la colonización bacteriana, o de otros microorganismos, además de los efectos normales que hemos revisado, que en un principio son defensivos, con la evidencia fisiológica y farmacológica actual, ya no se puede negar que esto tiene que dar resultados, lamentablemente los tratamientos actuales no incluyen los AINES, por muchas causas y citadas que hacen de la enfermedad que pase de aguda y lo que fue un proceso natural de defensa "respuesta inflamatoria" a la cronicidad de la patología y con ello se inicien las grandes destrucciones en las funciones celulares, en principio por daño mitocondrial y la membrana celular, entre todos los efectos ya vistos, con el desenlace que hemos estudiado la muerte celular y orgánica inducida o necrosis.. (Argueta, 2013)

Bibliografía y referencias de soporte.

Relevancia bioquímica en la lesión celular

1. David, P; Bailey, PJ; Glodenberg, MM; Ford-Hutchinson, AW. The role of the

- arachidonic acid products in pain and inflammation. *Ann. Rev. Immunol.* 1984; 335 (2).
2. Gallin, JI. Inflammation. En: Paul, WE. (Ed.) *Fundamental Immunology*. Raven Press, New York, 1989: 721-733.
 3. Gallin, JI; Goldstein, IM; Snyderman, R. *Inflammation: Basic Principles and Clinical Correlates*. Raven Press, New York, 1988.
 4. Ishizaka, K. Mast cell activation and mediator release. *Progress in Allergy*, 1984; vol. 34.
 5. Koo, CH; Sherman, JW; Band, L; Goetzl, E. Molecular diversity of human leukocyte receptors. *Adv. Prostaglandin Thromboxane Leucotriene Res.* 1989; 191 (19).
 6. Larsen, GL; Herison, PM. Mediators of inflammation. *Ann. Rev. Immunol.* 1983; 335 (1).
 7. Male, DK; Champion, B; Cooke, A; Owen, M. *Cell traffic and inflammation*. En: *Advance Immunology*. 2ª ed. Ed Gower London-New York 1991
 8. Martínez Beltrán, M. Valoración de la lesión medular traumática mediante espectroscopia de RMN de protones (ERMNH1) Estudio experimental. Tesis Doctoral. Universidad de Granada. Junio, 1992.
 9. Roit, IM; Brostoff, J; Male, DK: *Inmunología*. 2ª ed. Barcelona: Salvat, 1992.
 10. Snyderman, R; Pike, MC. Chemoattractant receptors on phagocytic cells. *Ann. Rev. Immunol.* 1984; 257 (2). 1984

Temas de la página 2 a la 19.

- 1 Guyton AC, Hall JA, *Tratado de fisiología médica*, 10ª ed., McGraw-Hill 2001, 669-680.
2. Ganong WF, *Fisiología médica*, 16ª ed, Manual moderno 1998, 160-167.
3. Markenson JA, Mechanisms of chronic pain. *Am J Med* 1996, 101 (suppl 1A): 6s-18s.
4. Alderete JA. *Manual clínico del dolor*. México, Ciencia y cultura latinoamericana, 1997: 1-20.
5. Kiernan JA, *Neuroanatomía humana de Barr*. Un punto de vista anatómico, 9ª ed, McGraw-Hill-Panamericana, 2001, 425p.
6. Cogill, RC, Sang CN, Maisong JM, Iadrola MJ. Pain intensity processing within the human brain: A bilateral distributed mechanism. *Journal of neurophysiology* 1999; 82(4):1934-43.
7. Dubner R, Gold M, Colloquim: The neurobiology of the pain. *Proc natl Sci USA* 1999; 96(14):7627-30.
8. Hill RG, Molecular basis for the perception pain. *Neuroscientist* 2001; 7(4): 282-92.

9. Grubb BD, Peripheral and central mechanisms of pain. *British Medical of Anaesthesia* 1998; 81(1): 8-11.
10. Bushnell MC, Duncan GH, Hofbauer B. Colloquium paper: pain perception: is there a role of primary somatosensory cortex?. *Proc natl Sci USA* 1999; 96(14):7705-7709.
11. Apkarian AV, Darbar , Krauss R. Diferencing cortical areas related to pain perception from stimulus identification: temporal análisis of fMRI ctivity. *The Journal of neurophysiology* 1999; 81 (6):2956-63.
12. Rev Cubana Invest Biomed 14(1) Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas "Victoria de Girón" Acido araquidonico y radicales libres: su relación con el proceso inflamatorio *Lic. Mirtha Companioni Gásquez*

Temas de la pagina 19 en adelante.

1. GILL, F. Ornithology. 2. ed. New York: W. H. Freeman and Company, 1994. 220 p.
2. TULLY T. N.; HARRISON, G. J. Pneumology. In: RITCHIE, B. W.; HARRISON, G. J.; HARRISON, L. R. *Avian Medicine: principles an application*. Lake Worth, Florida: Wingres Publishing, Inc.,1994. Cap. 22, p. 556-581.
3. EDLING, T. M. Anesthesia and analgesia. In: HARTCOURT-BROWN, N.; CHITTY J. *BSAVA Manual of Psittacine Birds*. 2 ed. Gloucester, GL: BSAVA , 2005. Cap.8, p. 87-96.
4. NUNES, A. L. V.; CRUZ, M. L.; CORTOPASSI, R. G. C. In: CUBAS, Z. S.; SILVA, J. C. R.; CATÃO-DIAS, J. L. *Tratado de Animais Selvagens*. São Paulo: Editora Roca, 2007. Cap. 63, p. 1040-1067.
5. EDLING, T. M. Anesthesia and monitoring. In: *Clinical Avian Medidine*. Palm beach, Florida: Spix publishing. Inc., 2006. Cap. 33, p. 747-760.
6. MANSOUR, A. et al. Apud. NUNES, A. L. V.; CRUZ, M. L.; CORTOPASSI, R. G. C. In: CUBAS, Z. S.; SILVA, J. C. R.; CATÃO-DIAS, J. L. *Tratado de Animais Selvagens*. São Paulo: Editora Roca, 2007. Cap. 63, p. 1040-1067.
7. SINGH, P. M. et al. Pharmacokinetics of butorphanol in broiler chickens. *VeterinarybRecords*. Vol. 4, p. 168 (22), 2011 Jun.
8. SOUZA, M.J. et al. Pharmacokinetics of intravenous and oral tramadol in the bald eagle (*Haliaeetus leucocephalus*). *J. Avian. Med. Surg*, vol. 23 (4), p. 247-52, 2009. Dec.
10. PAUL-MURPHY, J. Pain management. In: *Clinical Avian Medidine*. Palm beach, Florida: Spix publishing. Inc. 2006 Cap. 8, p. 233-239.
11. M Martínez-Guardia, H H Medina-Arroyo y A Bonilla-Flórez. Estado actual de la producción de pollos de engorde y gallinas ponedoras en el municipio de Quibdó ? Chocó Grupo de Investigación Ciencia Animal y Recursos Agroforestales. Universidad Tecnológica del Chocó "Diego Luís Córdoba". Ciudadela Universitaria Barrio Nicolás Medrano. Quibdó ? Chocó.

12. Fotin Cristina (2011): Anestesia y Analgesia en Aves. Clínica Veterinaria Jardim Esther e CIAVET Especialidades veterinarias. Anclivepa-SP.
