

**Universidad CEU Cardenal Herrera
CEINDO – CEU Escuela Internacional de
Doctorado**

PROGRAMA EN CIENCIA Y TECNOLOGÍA DE LA SALUD



CEU

*Escuela Internacional
de Doctorado*

***Comparación de Respuesta de
Fase Aguda en Hembras de la
Especie Canina Sometidas a
Ovariectomía Convencional y
Laparoscópica***

TESIS DOCTORAL

Presentada por:

Ayla Del Romero Martínez

Dirigida por:

Mónica Rubio Zaragoza

Belén Cuervo Serrato

VALENCIA
2022

A mi familia

A mi Padre

Agradecimientos

**Comparación de Respuesta de Fase Aguda en
Hembras de la Especie Canina Sometidas a
Ovariectomía Convencional y Laparoscópica**

Agradecimientos

Viendo ya casi el final de este proyecto, es el momento de agradecer a todas y cada una de las personas que me han acompañado en el camino.

Hace 17 años, siendo estudiante de quinto año y estando, como ahora, al final de una bonita etapa, un profesor me ofreció “quedarme con él”, e iniciar una carrera investigadora como doctoranda. Aquella idea me atrajo bastante, pero le dije que yo quería “aprender cirugía” y que, de hecho, estaba mirando ya la posibilidad de irme fuera para lograrlo. Así que cerré esa puerta y se abrieron muchas otras (Barcelona, Inglaterra, Valencia), clínicas veterinarias, hospitales de referencia y mucha formación al respecto.

Unos años después, me llamaron de mi antigua Facultad para ofrecerme una plaza, Profesora Asociada de Cirugía, algo que nunca me había planteado pero que se me ofrecía como un reto, totalmente nuevo para mí.

Volví a “mis orígenes”, cosa que puede no resultar fácil cuando has trabajado tantos años fuera. En seguida vi que, quizás, aquella puerta que un día cerré podía tener hoy una rendija, e hice todo lo posible para que así fuera.

Así que en primer lugar quiero dar las gracias a Mónica, Chema y Joaquín, mis antiguos “Profes de Cirugía”, porque no dudasteis en abrirme las puertas a un Grupo de Investigación ya consolidado y darme la oportunidad de iniciar lo que para mí era toda una novedad, una Carrera Académica. Gracias a los tres.

A mis directoras de Tesis, Mónica Rubio y Belén Cuervo, por todo el apoyo durante estos años, no sólo laboral. Belén, gracias por tu gran ayuda en la experimental y por estar ahí para escucharme en mis peores momentos también...Gracias por ayudarme siempre en mis “neuras” con muchas cosas, y por intentar convencerme de que la vida son dos días y que hay que ser feliz (la cosa va mejorando), lo prometo.

Mónica, gracias por aceptar ser mi directora de Tesis y por las horas de trabajo, todas. Por tu paciencia con mi mal manejo del “Word” y por corregir mis anglicismos, repetidos, y la infinidad de comas mal puestas. Gracias por ser ejemplo, “así es como salen las cosas”, y tienes razón...poca gente se va a Milán con la Tesis de su doctoranda a costas. Gracias también por esos espaguetis en tu casa, en plenas vacaciones, y por alentarme siempre a que el final estaba cerca.

A la Fundación García -Cugat, por confiar en mí, permitirme ser miembro y poder llevar a cabo esta Tesis.

Al resto de compañeros de mi grupo de investigación: Laura, Pau, Elena, Marta, Deborah... gracias por ayudarme con la parte experimental y por estar siempre ahí para dar apoyo físico o moral. A los doctorandos, os deseo mucho ánimo en vuestra recta final, todo llega. A Marta, por los Whatsapp con dudas extra sobre cosas que ya me habías explicado.

A Katy, por darme la idea de hacer una preliminar, por tu facilidad para encontrar artículos y enviármelos, por implicarte siempre con esas ganas, contigo publicar parece de lo más fácil.

A los veterinarios y antiguos internos y trabajadores del Hospital Clínico de la Universidad Cardenal-Herrera CEU, y a todos los dueños de las perras incluidas en el estudio, gracias también a todas ellas, por vuestra paciencia en la toma de muestras y por ser siempre el paciente más agradecido.

A Javi Tórtola, por tu implicación como alumno y tu ayuda incansable durante toda mi experimental, enhorabuena por el veterinario en el que te has convertido.

A Viviana, por abrirme las puertas de tu Animalario y facilitar que pudiera hacer la estancia contigo, toda esa burocracia al final valió la pena. Gracias por tu tiempo.

Al equipo del laboratorio Clínico de la Universidad de Murcia (Interlab-UMU) y, en especial, a Luis y a JJ. Cerón por su ayuda inestimable en la realización de las analíticas, gracias también por enseñarme vuestro trabajo.

A mis padres. A Mami por cuidarme y por estar ahí a su manera, por contagiarme su pasión por Jávea, algún día yo también viviré allí para poder ver todos los días nuestro Mar. A Papi. Siempre te he oído decir que ser Doctor era “tu asignatura pendiente”. No conozco mucha gente que haya llegado tan lejos como tú en su profesión, ni lo disfrute tanto como tú lo has hecho. Esta Tesis es la huella del camino que tú me has enseñado. Gracias por mostrarme desde pequeña lo que es el esfuerzo de un profesional, pero también la recompensa.

A mi Lupo, porque llevas 9 años a mi lado y tú y todos los que me rodean saben que, para mí, eres mucho más que un perro. Mi gran compañero, infinidad de momentos buenos, tropiezos, 5 casas y algún que otro momento difícil en los últimos años. Siempre Juntos, tu mirada es suficiente para que la oxitocina compense cualquier mal rato del día. Gracias por estar ahí, todas las horas de esta Tesis, y por dejarme cuidar de ti.

A mis hermanas y sobrinos. Sobre todo, a mi hermana Ana. No olvidaremos las horas de ordenador (en agosto y sin aire acondicionado) retocando las gráficas porque siempre había algo que, cuando te ibas, “no estaba bien del todo”. Gracias por sacar tiempo para mí, todas las veces que lo he necesitado.

A ti, Antonio. Porque no te has leído la Tesis, pero llevas 5 años a mi lado, en las buenas y en las malas...y aunque no te lo diga suficiente, has sido un gran apoyo. Gracias por la compañía, las cenas, los favores, los regalos sorpresa y, sobre todo, por seguir ahí a pesar de mi humor y mi estrés, sé que no ha sido nada fácil. Gracias también por enseñarme que el amor tiene infinidad de maneras de ser expresado, y que las cosas no siempre son como yo quiero que sean, y a aceptarlo. Gracias por tu alegría y tu humor, porque con ellos compensas lo que a mí me falta.

A Jordi, porque eres más que un compañero de trabajo. Te conocí en un quirófano y juntos iniciamos el mismo camino, paralelamente. Te deseo mucha suerte en tu recta final, aunque me debas una cena. Gracias por el apoyo personal en todo momento y en muchas circunstancias, y por conocerme tan bien, nunca he sabido muy bien por qué a ti te resulta tan fácil.

Al resto de compañeros, profesores de la Universidad: Juanjo, Pascual, Guillém, Ángel...por compartir comidas de 40 minutos, en las que al menos nos echamos unas risas y cargamos pilas. A todos los coordinadores que han entendido mi estrés de la recta final y a todos los que me habéis preguntado y animado por los pasillos de la Facultad.

A mis amigas, Bárbara y Mayte, aunque estéis lejos. Quedar un día cada cuatro o cinco meses y que sea como haberse visto el día anterior, no se consigue con cualquiera. Os echo de menos y ojalá algún día os vuelva a tener en Valencia.

A mi amiga Eli, quién iba a decirnos que un internado nos iba a unir para el resto de nuestras vidas. Gracias por ser, probablemente, una de las personas que mejor me entiende del mundo, y mira que somos distintas. Bru, el año que viene sabes que vuelves a venir a Valencia.

A Montse y a Marc. Gracias por la inestimable ayuda con la estadística y por vuestra disponibilidad vía “Skype” para todas las dudas que vinieron después. En mitad de una pandemia, siempre dispuestos a explicarme las veces que hiciera falta. Montse, gracias por tu gran ayuda con el artículo y por tu sinceridad en todo momento. Sabes que aquí te espera una paella, y ahora sí puedes viajar.

A mis amigos del “cole”: Estefa, Javi, Bego, Pablo, Graciela, Elena. Gracias por vuestro apoyo y mensajes de ánimo. Gracias Estefa por tus correcciones lingüísticas, espero que podamos vernos mucho más a partir de ahora.

En definitiva, a todos los que, de una manera u otra, habéis formado parte de mi vida durante estos 5 años.

Muchas gracias

“Si te sirve de algo, nunca es demasiado tarde para ser quien quieras ser. No hay límite en el tiempo, empieza cuando quieras. Puedes cambiar o no hacerlo, no hay normas al respecto.

De todo podemos sacar una lectura positiva o negativa, espero que saques la positiva.

Espero que veas cosas que te sorprendan.

Espero que sientas cosas que nunca hayas sentido.

Espero que conozcas a personas con otro punto de vista.

Espero que vivas una vida de la que te sientas orgullosa y, si ves que no es así, espero que tengas la fortaleza para empezar de nuevo”

Índices

Comparación de Respuesta de Fase Aguda en
Hembras de la Especie Canina Sometidas a
Ovariectomía Convencional y Laparoscópica

Índice de contenidos

Agradecimientos	5
Índices	I
Índice de contenidos	III
Índice de Tablas	IX
Índice de Figuras	XIII
Listado de Abreviaturas	XVII
Introducción	1
Hipótesis y Objetivos	7
Hipótesis de Trabajo	9
Objetivos	11
Revisión Bibliográfica	13
Respuesta de Fase Aguda (RFA)	15
Proteínas de Fase Aguda (PFA)	18

Clasificación	18
Valores de referencia	20
Ventajas y limitaciones de las PFA como marcador inflamatorio	21
Aplicaciones clínicas de las PFA como método diagnóstico y de monitorización	23
Enfermedades infecciosas	23
Enfermedad gastrointestinal	24
Enfermedades inmunomediadas	25
Enfermedad endocrina	25
Enfermedades tumorales	26
Otras enfermedades	26
Administración de fármacos y/o vacunas	27
Inyección experimental de agentes inertes	27
Gestación	27
Proteínas de Fase Aguda en Cirugía	28
Cirugías de esterilización	30
Otras cirugías abdominales	31
Cirugía ortopédica y neurocirugía	32
Cirugía torácica	32
Cirugía de vías respiratorias	33
Cirugía de mínima invasión	33
Respuesta de estrés	35
Secreción de Cortisol durante el estrés quirúrgico	36
Secreción de otras hormonas durante el estrés quirúrgico	37
Biomarcadores de estrés quirúrgico en saliva: Cortisol y α -Amilasa salivares	38
Cortisol salivar	39
α -Amilasa salivar	41
Daño muscular en cirugía	43
Creatinina kinasa (CK)	43
Cirugía de ovariectomía (OVE)	45
Ovariectomía convencional: abordaje por línea media y por el flanco	46
Ovariectomía laparoscópica	47
Dolor postoperatorio	51
Métodos de valoración del dolor postoperatorio	54
Métodos de valoración del dolor objetivos	54
Métodos de valoración del dolor subjetivos	54
Escala unidimensional	54

Escalas multidimensionales _____	56
Dolor postoperatorio en cirugía convencional vs laparoscópica _____	57
Material es y Métodos _____	59
Material es _____	61
Modelo animal _____	61
Criterios de inclusión _____	63
Equipos _____	64
Material fungible _____	65
Soluciones y fármacos _____	65
Instalaciones _____	66
Hospital Clínico Veterinario de la Universidad CEU Cardenal Herrera (HCV-CEU) _____	66
Laboratorio de Patología Clínica de la Universidad de Murcia (Interlab-UMU) _____	66
Métodos _____	67
Diseño experimental _____	67
Procedimiento quirúrgico _____	69
Preparación del paciente _____	69
Técnicas quirúrgicas _____	69
OVE por laparoscopia _____	69
OVE por la línea media _____	70
OVE por el flanco _____	71
Postoperatorio _____	72
Toma de muestras _____	72
Sangre _____	72
Saliva _____	73
Escalas de dolor _____	74
Escala Visual analógica (VAS) _____	75
Escala Visual Analógica Dinámica (DIVAS) _____	75
Escala de Glasgow simplificada (CMPS-SF) _____	75
Procesado de las muestras _____	76
Sangre _____	76
Saliva _____	77
Estudio estadístico _____	77
Resultados _____	79
Estudio descriptivo _____	85
Estudio de los pacientes _____	85

Edad _____	85
Peso _____	86
Estudio de la calidad de las muestras de sangre _____	86
Hemólisis y lipemia _____	86
Estudio descriptivo de las PFA _____	87
Estudio descriptivo del Cortisol y la α -Amilasa salivares _____	91
Estudio descriptivo de la CK _____	93
Estudio comparativo de las PFA antes y después de la cirugía _____	97
PCR y Hp _____	97
Alb y PON-1 _____	99
Estudio comparativo del Cortisol y la α-Amilasa antes y después de la cirugía _____	101
Cortisol y α -amilasa _____	101
Estudio comparativo de la CK antes y después de la cirugía _____	103
CK en sangre _____	104
CK en saliva _____	104
Correlación entre CK en sangre y CK en saliva _____	105
Estudio del dolor postoperatorio _____	107
Escala VAS _____	107
Escala DIVAS _____	108
Escala de Glasgow _____	109
Necesidad de analgesia de rescate según el grupo de estudio _____	110
Estudio del tiempo quirúrgico _____	113
Estudio comparativo del tiempo quirúrgico _____	113
Estudio de la correlación entre el tiempo quirúrgico y los analitos _____	114
Discusión _____	115
Comparación de la Respuesta de Fase Aguda (RFA) _____	117
Proteína C-reactiva (PCR) _____	118
Haptoglobina (Hp) _____	122
Albúmina (Alb) _____	124
Paraoxonasa-1 (PON-1) _____	126
Comparación de la Respuesta de Estrés _____	129
Cortisol salivar _____	131
α - Amilasa salivar _____	135

Comparación del Daño Muscular	139
CK sérica	140
CK salivar	142
Dolor postoperatorio	145
Escala VAS	146
Escala DIVAS	147
Escala CMPS-SF	149
Tiempos quirúrgicos	153
Conclusiones	159
Limitaciones del Estudio y Futuras Líneas de Investigación	163
Limitaciones del Estudio	165
Futuras Líneas de Investigación	167
Resumen	169
Summary	175
Bibliografía	181

Índice de Tablas

Tabla 1: Principales proteínas de fase aguda en las diferentes especies. _____	20
Tabla 2: Niveles normales y principales funciones biológicas de las PFA en el perro. _____	20
<hr/>	
Tabla 3: Niveles de Proteína C-Reactiva (PCR) en perros sometidos a distintas intervenciones quirúrgicas, antes y después de la cirugía. _____	34
Tabla 4: Respuestas sistémicas a la cirugía. _____	36
Tabla 5: Datos descriptivos de los animales incluidos en el estudio. _____	62
Tabla 6: Parámetros analíticos medidos en cada paciente para evaluar su estado de salud. _____	64
Tabla 7: Variables analizadas y tiempos de estudio para cada una de ellas. _____	68
Tabla 8: Media y desviación estándar (SD) de la edad en meses de los animales. _	85
Tabla 9: Media y desviación estándar (SD) del peso en kg de los animales. _____	86

Tabla 10: Presencia de hemólisis en las muestras de suero.	86
Tabla 11: Presencia de lipemia en las muestras de suero.	87
Tabla 12: Media y desviación estándar (SD) de las concentraciones séricas de la PCR ($\mu\text{g/ml}$) en el grupo L durante todos los tiempos de estudio.	87
Tabla 13: Media y desviación estándar (SD) de las concentraciones séricas de la PCR ($\mu\text{g/ml}$) en el grupo M durante todos los tiempos de estudio.	87
Tabla 14: Media y desviación estándar (SD) de las concentraciones séricas de la PCR ($\mu\text{g/ml}$) en el grupo F durante todos los tiempos de estudio.	88
Tabla 15: Media y desviación estándar (SD) de las concentraciones séricas de la Hp (mg/dl) en grupo L durante todos los tiempos de estudio.	88
Tabla 16: Media y desviación estándar (SD) de las concentraciones séricas de la Hp (mg/dl) en grupo M durante todos los tiempos de estudio.	88
Tabla 17: Media y desviación estándar (SD) de las concentraciones séricas de la Hp (mg/dl) en grupo F durante todos los tiempos de estudio.	89
Tabla 18: Media y desviación estándar (SD) de las concentraciones séricas de la Alb (g/dl) en el grupo L durante todos los tiempos de estudio.	89
Tabla 19: Media y desviación estándar (SD) de las concentraciones séricas de la Alb (g/dl) en el grupo M durante todos los tiempos de estudio.	89
Tabla 20: Media y desviación estándar (SD) de las concentraciones séricas de la Alb (g/dl) en el grupo F durante todos los tiempos de estudio.	90
Tabla 21: Media y desviación estándar (SD) de las concentraciones séricas de la PON-1 (UI/ml) en el grupo L durante todos los tiempos de estudio.	90
Tabla 22: Media y desviación estándar (SD) de las concentraciones séricas de la PON-1 (UI/ml) en el grupo M durante todos los tiempos de estudio.	90
Tabla 23: Media y desviación estándar (SD) de las concentraciones séricas de la PON-1 (UI/ml) en el grupo F durante todos los tiempos de estudio.	91

Tabla 24: Media y desviación estándar (SD) de las concentraciones salivares de cortisol ($\mu\text{g}/\text{dl}$) en el grupo L durante todos los tiempos de estudio.	91
Tabla 25: Media y desviación estándar (SD) de las concentraciones salivares de cortisol ($\mu\text{g}/\text{dl}$) en el grupo M durante todos los tiempos de estudio.	91
Tabla 26: Media y desviación estándar (SD) de las concentraciones salivares de cortisol ($\mu\text{g}/\text{dl}$) en el grupo F durante todos los tiempos de estudio.	92
Tabla 27: Media y desviación estándar (SD) de las concentraciones salivares de α-amilasa (UI/l) en el grupo L durante todos los tiempos de estudio.	92
Tabla 28: Media y desviación estándar (SD) de las concentraciones salivares de α-amilasa (UI/l) en el grupo M durante todos los tiempos de estudio.	92
Tabla 29: Media y desviación estándar (SD) de las concentraciones salivares de α-amilasa (UI/l) en el grupo F durante todos los tiempos de estudio.	93
Tabla 30: Media y desviación estándar (SD) de las concentraciones séricas de CK (UI/l) en el grupo L durante todos los tiempos de estudio.	93
Tabla 31: Media y desviación estándar (SD) de las concentraciones séricas de CK (UI/l) en el grupo M durante todos los tiempos de estudio.	93
Tabla 32: Media y desviación estándar (DE) de las concentraciones séricas de CK (UI/l) en el grupo F durante todos los tiempos de estudio.	94
Tabla 33: Media y desviación estándar (SD) de las concentraciones salivares de CK (UI/l) en el grupo L durante todos los tiempos de estudio.	94
Tabla 34: Media y desviación estándar (SD) de las concentraciones salivares de CK (UI/l) en el grupo M durante todos los tiempos de estudio.	94
Tabla 35: Media y desviación estándar (SD) de las concentraciones salivares de CK (UI/l) en el grupo F durante todos los tiempos de estudio.	95
Tabla 36: Media y error estándar (SE) de las concentraciones séricas de PCR y Hp en los tres grupos.	97

Tabla 37: Media y error estándar (SE) de las concentraciones séricas de Alb y Hp en los tres grupos.	99
Tabla 38: Media y error estándar (SE) de las concentraciones séricas de cortisol y α-amilasa salivar en los tres grupos.	101
Tabla 39: Media y error estándar (SE) de las concentraciones de CK en suero y en saliva en los tres grupos.	103
Tabla 41: Media y desviación estándar (SD) de la escala VAS en los tres grupos.	107
Tabla 42: Media y desviación estándar (SD) de la escala DIVAS en los tres grupos.	108
Tabla 43: Media y desviación estándar (SD) de la Escala de Glasgow (CMPS-SF) en los tres grupos.	109
Tabla 44: Media, desviación estándar (SD) y rango de los tiempos quirúrgicos en cada uno de los grupos de estudio.	113
Tabla 45: Coeficientes de correlación de Pearson entre los analitos y el tiempo quirúrgico.	114

Índice de Figuras

Figura 1: Cambios sistémicos durante la respuesta de fase aguda (RFA).	17
Figura 2: Síntesis de proteínas de fase aguda (PFA): inducción y regulación.	17
Figura 3: Escala Visual Analógica (VAS).	55
Figura 4: Escala Visual Analógica Dinámica (DIVAS).	55
Figura 5: Forma Corta de la Escala de Glasgow, Short-Form Glasgow Composite Measure Pain Scale (CMPS-SF).	57
Figura 6 (a-d): Técnica de OVE laparoscópica.	70
Figura 7 (a-d): Técnica de OVE por la línea media.	71
Figura 8 (a-d): Técnica de OVE por el flanco.	72
Figura 9: Obtención de sangre por venopunción yugular.	73
Figura 10: Obtención de saliva mediante dispositivo Salivette®.	73

Figura 11: Dispositivo Salivette® , a la derecha aparece el dispositivo desmontado y a la izquierda preparado para su uso.	74
Figura 12: Salivette® tras su centrifugación, la saliva se encuentra en el fondo del dispositivo.	74
Figura 13: Evaluación del dolor mediante la escala VAS en animales hospitalizados.	75
Figura 14: Palpación de la zona de la herida durante la escala DIVAS.	75
Figura 15: Palpación de las heridas durante la escala CMPS-SF.	76
Figura 16: Comportamiento de los animales al sacarlos de la jaula durante la escala CMPS-SF.	76
Figura 17: Concentración de PCR-Fold a lo largo del período experimental.	98
Figura 18: Concentración de Hp-Fold a lo largo del período experimental.	99
Figura 19: Concentración de Alb-Fold a lo largo del período experimental.	100
Figura 20: Concentración de -PON-1-Fold a lo largo del período experimental.	100
Figura 21: Concentración de Cortisol-Fold a lo largo del período experimental.	102
Figura 22: Concentración de α-amilasa-Fold salivar a lo largo del período experimental.	102
Figura 23: Concentración de CK-Fold en suero a lo largo del período experimental.	104
Figura 24: Concentración de CK-Fold en saliva a lo largo del período experimental.	104
Tabla 40: Correlación entre la CK en suero y en saliva.	105
Figura 25: Escala VAS a lo largo del período experimental.	108
Figura 26: Escala DIVAS a lo largo del período experimental.	109
Figura 27: Escala de Glasgow a lo largo del período experimental.	110

Figura 28: Necesidad de metadona según los grupos de estudio, en cada uno de los tiempos de estudio. _____ 111

Figura 29: Tiempo quirúrgico en minutos por grupo de estudio. _____ 114

Listado de Abreviaturas

- ACTH: Hormona adrenocorticotropa
- ADH: Hormona antidiurética
- AGP: α -1 glicoproteína ácida
- AINES: Antiinflamatorios no esteroideo
- ALB: Albúmina
- ALP: Fosfatasa alcalina
- ALT: Alanino aminotransferasa
- ASS: Amiloide sérico A
- AST: Aspartato aminotransferasa
- CK: Creatinina kinasa
- CMPS: Escala compuesta de medición del dolor de Glasgow
- CMPS-SF: Forma simplificada de la escala compuesta de medición del dolor de Glasgow
- CO₂: Dióxido de carbono
- COVID-19: Enfermedad por Coronavirus de 2019
- DAP: Feromona apaciguadora canina

- DIVAS: Escala visual analógica dinámica
- ECG: Electrocardiograma
- Fb: Fibrinógeno
- FSH: Hormona folículo estimulante
- GB: Glóbulo blanco
- GGT: Gamma-glutamyl Transpeptidasa
- GH: Hormona del crecimiento, somatotropina
- HCV-CEU: Hospital Clínico Veterinario de la Universidad CEU Cardenal Herrera
- HDL: Lipoproteína de alta densidad
- Hp: Haptoglobina
- IC: Intervalo de confianza
- IL-1: Interleukina 1
- IL-6: Interleukina 6.
- Interlab-UMU: Laboratorio de Patología Clínica de la Universidad de Murcia
- IV: Intravenoso.
- LDL: Lipoproteína de baja densidad.
- LH: Hormona luteinizante.
- MCH: Hemoglobina corpuscular media
- MCV: Volumen corpuscular medio
- MCHC: Concentración de hemoglobina corpuscular media
- N: Tamaño de la muestra
- NOTES: Natural orifice transluminal endoscopic surgery
- NRS: Escala de clasificación numérica
- NT-ProBNP: Porción N-terminal del pro-péptido natriurético tipo B
- PON-1: Paraoxonasa-1
- PCR: Proteína C-reactiva
- OHT: Ovariohisterectomía
- OSI: Índice de estrés oxidativo
- OVE: Ovariectomía
- Pig-MAP: Proteína de fase aguda mayor del cerdo
- PFA: Proteína de fase aguda
- RFA: Respuesta de fase aguda
- SARS-CoV-2: Coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo
- SD: Desviación estándar

- SDS: Escala simple descriptiva
- SE: Error estándar
- Sig: Significación
- SNA: Sistema nervioso autónomo
- TAS: Estado antioxidante total
- TNF- α : Factor de necrosis tumoral alfa
- TOS: Estado oxidante total
- TR-IFMA: Ensayo de inmunofluorometría de resolución temporal
- T3: Triyodotironina
- T4: Tiroxina
- UI: Unidades Internacionales
- UE: Unión Europea
- UMPS: University of Melbourne pain scale
- VAS: Escala visual analógica del dolor
- VP: vasopresina

Introducción

Comparación de Respuesta de Fase Aguda en
Hembras de la Especie Canina Sometidas a
Ovariectomía Convencional y Laparoscópica

Introducción

En la actualidad existe una tendencia importante y creciente a mejorar el bienestar animal, de manera que, las mascotas o animales que conviven con las personas son consideradas, por la mayoría, un miembro más de la familia (Ballantyne 2021; Turner 2021).

Debido a esta convivencia en sociedad, la esterilización electiva en hembras de la especie canina es uno de los procedimientos quirúrgicos más comunes en medicina veterinaria, ya que se han descrito numerosas ventajas como son el control de la población, la prevención de algunas enfermedades del tracto reproductor y la eliminación de comportamientos no deseados asociados al estro (Schneider *et al.* 1969; DeTora & McCarthy 2011; Hiby *et al.* 2017).

La técnica de elección para la esterilización en perras sanas consiste en la extirpación quirúrgica de los ovarios u ovariectomía (OVE) (van Goethem *et al.* 2006), cuyo abordaje quirúrgico ha sido objeto de debate en los últimos años (Cassata *et al.* 2017). Las laparotomías por la línea media y por el flanco, conocidas como OVE “abiertas” o “convencionales”, han sido los abordajes empleados con mayor frecuencia (McGrath 2004; Howe 2006), mientras que la OVE laparoscópica,

considerada una técnica quirúrgica de mínima invasión, ha ganado interés recientemente (Mayhew 2011; Corriveau *et al.* 2017).

Independientemente del abordaje empleado, la OVE, como todo procedimiento quirúrgico, se traduce en un daño tisular que desencadenará una respuesta de fase aguda (RFA) en el organismo (Alves *et al.* 2010; Kjelgaard-Hansen *et al.* 2013). La RFA es una reacción inflamatoria no específica que ocurre en el hospedador ante un daño tisular determinado (Ceron *et al.* 2005). Esta respuesta se traduce en un amplio número de cambios fisiológicos, bioquímicos, comportamentales y nutricionales dentro del individuo, con el objetivo de reestablecer la homeostasis y favorecer la cicatrización (Cray *et al.* 2009).

Durante el desarrollo de esta respuesta, se producen variaciones en los niveles de algunas proteínas plasmáticas conocidas como Proteínas de Fase Aguda (PFA), sintetizadas mayoritariamente en el hígado. Las PFA se clasifican como positivas o negativas, dependiendo de si se produce un aumento o una disminución de sus niveles séricos (Ceron *et al.* 2005).

Tanto en medicina humana como en medicina veterinaria, estas proteínas poseen valor diagnóstico como indicador de la presencia de inflamación o infección en el organismo (Conner *et al.* 1988; Caldin *et al.* 2009; Ceron *et al.* 2018; Smilowitz *et al.* 2021), además de haber sido estudiadas individualmente o en conjunto con el leucograma para monitorizar el período postoperatorio en numerosas especies como el perro (Alves *et al.* 2010; Dabrowski & Wawron 2014), el gato (Conceição *et al.* 2018) o la vaca (Hirvonen & Pyörälä 1998). Asimismo, las variaciones dentro del mismo paciente pueden ser útiles para monitorizar la respuesta individual al factor desencadenante de la inflamación (Cray *et al.* 2009). En el caso de la proteína C-reactiva (PCR), una de las PFA más estudiadas en el perro, se ha empleado para evaluar el daño tisular producido por un trauma quirúrgico (Kjelgaard-Hansen *et al.* 2013; Moldal *et al.* 2018; Kanno *et al.* 2019) demostrándose mayores incrementos cuanto más grave es la lesión tisular en músculo o médula ósea (Martínez-Subiela 2004; Christensen *et al.* 2015; Del Romero *et al.* 2020).

Además de esta RFA, la cirugía de OVE también es responsable de un estrés quirúrgico, un daño muscular directo (Nevill *et al.* 2010; Srithunyarat *et al.* 2016) y un dolor postoperatorio, que pueden variar en intensidad dependiendo de la técnica empleada (Devitt *et al.* 2005; Vasiljević 2015).

Por otra parte, la saliva es un fluido biológico que se emplea en medicina humana ya que su obtención resulta sencilla, rápida y no invasiva. Sus usos principales incluyen los fines diagnósticos y el análisis de los niveles o concentraciones de diversas sustancias fisiológicas y/o terapéuticas

en el organismo (Aps & Martens 2005; Cerón 2019). Recientemente, se ha empleado en la detección del coronavirus SARS-COV-2, demostrando su validez como método diagnóstico y de monitorización de la evolución de la enfermedad (Azzi *et al.* 2020; Takeuchi *et al.* 2020).

En la especie canina, estudios publicados demuestran que la saliva es un tipo de muestra válido para la detección de estrés agudo psicológico, daño muscular y estrés quirúrgico (Devitt *et al.* 2005; Tvarijonaviciute *et al.* 2017; Chmelíková *et al.* 2020).

En veterinaria, las técnicas laparoscópicas presentan numerosas ventajas entre las que destacan: mejor visualización de la cavidad abdominal, menor pérdida de sangre, menor tamaño de la herida y dolor postoperatorio, recuperaciones más rápidas y menor porcentaje de complicaciones postoperatorias que las técnicas convencionales (Gower & Mayhew 2008; Culp *et al.* 2009; Shariati *et al.* 2014; Cassata *et al.* 2017; Haraguchi *et al.* 2017). Sin embargo, estas técnicas pueden presentar complicaciones derivadas de la insuflación abdominal con dióxido de carbono (CO₂), que podrían ser una causa importante de estrés oxidativo e inflamación durante este tipo de procedimientos (Lee & Kim 2014).

De esta manera, en la presente Tesis doctoral se ha realizado un estudio comparativo de la cinética de distintas PFA, marcadores de estrés, marcadores de daño muscular y dolor postoperatorio, en perras operadas de OVE mediante tres abordajes diferentes, dos convencionales y uno laparoscópico.

Teniendo en cuenta el concepto “*One Health*” (Overgaauw *et al.* 2020), de la misma manera que en medicina humana se intenta reducir al máximo el dolor y la inflamación en el período postoperatorio, y las cirugías mínimamente invasivas están reemplazando a los procedimientos convencionales, en medicina veterinaria es preciso alcanzar el mismo nivel de inquietud ante el bienestar de nuestros pacientes. Por lo tanto, es importante determinar, de una manera objetiva, qué abordaje quirúrgico entre los descritos para la técnica de OVE en la perra, resulta en una menor inflamación, estrés, daño muscular y dolor postoperatorio.