

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BAJA CALIFORNIA  
INSTITUTO DE INVESTIGACIONES EN CIENCIAS VETERINARIAS**



**EVALUACIÓN DEL USO DEL SULFATO DE MAGNESIO COMO  
ANALGÉSICO E INMUNOMODULADOR DE LA RESPUESTA  
INFLAMATORIA DE FASE AGUDA EN PERROS SOMETIDOS A TRAUMA  
QUIRÚRGICO**

**TESIS  
COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE  
MAESTRO EN CIENCIAS VETERINARIAS**

**PRESENTA**

**FRIDA FERNANDA CRUZ VALTIERRA**

**DIRECTOR DE TESIS**

**DR. CESAR AUGUSTO FLORES DUEÑAS**

**MEXICALI, BAJA CALIFORNIA, MÉXICO**

**DICIEMBRE DE 2024**

**Evaluación del uso del sulfato de magnesio como analgésico e inmunomodulador de la respuesta inflamatoria de fase aguda en perros sometidos a trauma quirúrgico.** Tesis presentada por Frida Fernanda Cruz Valtierra como requisito parcial para obtener el grado de Maestro en Ciencias Veterinarias, que ha sido aprobado por el comité particular indicado:

---

**Dr. Cesar Augusto Flores Dueñas**  
**Director de Tesis**

---

**Dra. Cristina Pérez Linares**  
**Sinodal**

---

**Dr. Alberto Barreras Serrano**  
**Sinodal**

---

**Dra. Yissel Sacnicté Valdés García**  
**Sinodal**

---

**Dra. Rosalba Lazalde Cruz**  
**Sinodal**

## **AGRADECIMIENTOS**

A mi Tutor y director de Tesis el Dr. Cesar Augusto Flores Dueñas por creer mí desde un principio y darme la confianza para comenzar a emprender este viaje en una nueva etapa llena de retos, le agradezco profundamente por su dedicación y paciencia así por sus consejos y por su guía que sin ellos no hubiese podido llegar a donde estoy en estos momentos. Gracias por ser un gran ejemplo como profesor y como persona en nuestra Institución.

A mis profesores y asesores por todo el tiempo brindado y el conocimiento transmitido a través de estos dos años, me llevo cada una de sus enseñanzas para poder implementarlas en otra etapa de vida esperando que este sea solo mi inicio en el área de la Investigación.

Al equipo del HVPE incluyendo Académicos y prácticas profesionales que siempre me brindaron su completo apoyo durante la etapa práctica de mi proyecto, en especial al MVZ. Sergio Quintero por su apoyo y completa disponibilidad para la realización de los procedimientos quirúrgicos.

A mi familia que siempre me ha brindado su apoyo incondicional para cumplir todos mis objetivos personales y académicos. Gracias por siempre impulsarme a no ser conformista y siempre perseguir mis metas sin importar la adversidad. Gracias sobre todo por haberme forjado como la persona que actualmente soy.

A mis amigos y compañeros que llevo en el corazón para toda la vida Estefanía, Federico, Sebastián y Mariana, gracias por tanto apoyo más que nada

en mis momentos más vulnerables cuando no creía en mí y estuve a un paso de rendirme, gracias por siempre ser mi soporte en estos dos años.

A mi Instituto y a la Universidad Autónoma de Baja California por abrirme nuevamente sus puertas para seguirme formando como profesionista.

Por último, quiero agradecer a CONAHCYT por brindarme los recursos para poder continuar con mi formación académica.

## RESUMEN

Con el objetivo de evaluar el efecto del sulfato de magnesio como analgésico e inmunomodulador de la respuesta inflamatoria de fase aguda en perros sometidos a trauma quirúrgico, en 18 perros hembra (1-6 años), mayores a 15 kg, sometidas a ovariectomías (OVH), se obtuvieron muestras de sangre 3 horas previas a la cirugía, así como a las 6, 18 y 24 horas posteriores se determinó cuantitativamente la Proteína C Reactiva (PCR) a través de un inmunoensayo de fluorescencia, se obtuvo la concentración de magnesio sérico y química sanguínea. Se identificaron los niveles basales de la actividad leucocitaria y el Ratio Neutrófilo-Linfocito (RNL). Posterior al procedimiento quirúrgico, se midió el dolor utilizando la escala de Glasgow modificada a las 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16 y 20 horas. Se formaron 3 grupos: T1 (dosis inicial de sulfato de magnesio de 0.2 mEq/kg y una dosis de 0.7 mEq/kg/h por infusión continua; T2 (dosis inicial de sulfato de magnesio de 0.2 mEq/kg y una dosis de 1 mEq/kg/h por infusión continua y T3 (grupo control sin suplementación de sulfato de magnesio). La Proteína C Reactiva (PCR) durante el tiempo perioperatorio no mostró diferencias entre tratamientos ( $P>0.05$ ), siendo hasta la hora 18 ( $P<0.05$ ). El Ratio Neutrófilo-Linfocito (RNL) no mostró diferencias ( $P>0.05$ ) entre tratamientos con diferentes dosis de sulfato de magnesio. El dolor mostró un comportamiento diferente entre tratamientos ( $P<0.05$ ) y el tiempo. Se concluye que el sulfato de magnesio es eficaz en la reducción del dolor postquirúrgico, siendo una opción viable para su uso en analgesia.

**Palabras claves:** Sulfato de magnesio, Proteína C Reactiva, dolor

## ABSTRACT

In order to evaluate the effect of magnesium sulfate as an analgesic and immunomodulator of the acute phase inflammatory response in dogs submitted to surgical trauma, in 18 female dogs (1-6 years old), over 15 kg, submitted to ovariohysterectomy (OVH), blood samples were obtained 3 hours prior to surgery, as well as at 6, 18 and 24 hours after surgery, C-reactive protein (CRP) was quantitatively determined by fluorescence immunoassay, serum magnesium concentration and blood chemistry. Baseline levels of leukocyte activity and Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR) were identified. After the surgical procedure, pain was measured using the modified Glasgow scale at 2, 4, 6, 8, 8, 10, 12, 12, 14, 16 and 20 hours. Three groups were formed: T1 (initial magnesium sulfate dose of 0.2 mEq/kg and a dose of 0.7 mEq/kg/h by continuous infusion; T2 (initial magnesium sulfate dose of 0.2 mEq/kg and a dose of 1 mEq/kg/h by continuous infusion and T3 (control group without magnesium sulfate supplementation). C-Reactive Protein (CRP) during perioperative time showed no differences between treatments ( $P>0.05$ ), being up to hour 18 ( $P<0.05$ ). The Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR) showed no difference ( $P>0.05$ ) between treatments with different doses of magnesium sulfate. Pain showed different behavior between treatments ( $P<0.05$ ) and time. It is concluded that magnesium sulfate is effective in the reduction of post-surgical pain, being a viable option for its use in analgesia.

**Key words:** magnesium sulfate, C-reactive protein, pain

## CONTENIDO

	Pág.
LISTA DE CUADROS.....	i
LISTA DE FIGURAS.....	ii
INTRODUCCIÓN.....	1
REVISIÓN DE LITERATURA.....	2
Uso de analgésicos en la Medicina Veterinaria.....	2
Respuesta inflamatoria en el paciente en trauma quirúrgico.....	3
Respuesta inmune asociada al trauma.....	4
Citocinas proinflamatorias involucradas en trauma quirúrgico.....	8
IL-6.....	8
IL-1.....	8
TNF-a.....	9
IL-10.....	9
Proteína C Reactiva (PCR) como un biomarcador diagnóstico.....	10
Incremento de Proteína C Reactiva en cirugía.....	11
Respuesta al estrés quirúrgico .....	13
Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica y su importancia en la salud.....	13
Sulfato de magnesio como agente inmunomodulador de la inflamación aguda en trauma quirúrgico.....	15
Papel del Sulfato de Magnesio en el dolor.....	16
MATERIALES Y MÉTODOS.....	18

Localización del área de estudio.....	18
Criterios de inclusión.....	18
Criterios de exclusión.....	19
Preparación preoperatoria.....	19
Preparación prequirúrgica y anestésica.....	19
Procedimiento quirúrgico.....	20
Naturaleza de los tratamientos.....	20
Toma de muestra de sangre.....	21
Medición de Proteína C Reactiva (PCR).....	22
Cuantificación de dolor postquirúrgico.....	22
Observaciones postquirúrgicas.....	23
Análisis estadístico.....	23
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	25
Proteína C Reactiva (PCR).....	25
Ratio Neutrófilo-Linfocito (RNL).....	29
Evaluación del Dolor Postquirúrgico.....	32
CONCLUSIONES.....	37
Implicaciones.....	38
LITERATURA CITADA.....	39

## LISTA DE CUADROS

Cuadro	Pág.
1. Efecto de la dosis de sulfato de magnesio en variables inflamatorias PCR y RNL, así como del dolor en general y por tiempo perioperatorio en perros.....	26

## LISTA DE FIGURAS

Figura		Pág.
1.	Respuestas inmunitarias innatas protectoras y perjudiciales ante un traumatismo.....	7
2.	Factores que inducen aumento de la Proteína C Reactiva (PCR).....	12
3.	Comportamiento promedio de la Proteína C Reactiva (PCR) en el tiempo.....	27
4.	Comportamiento promedio del Ratio Neutrófilo-Linfocito (RNL) en el tiempo.....	31
5.	Comportamiento promedio del dolor en el tiempo de manera lineal.....	34

## INTRODUCCIÓN

El magnesio es el cuarto mineral más abundante en el organismo y el catión divalente intracelular más abundante, este desempeña un papel fundamental en la función de las enzimas, la neurotransmisión y la señalización celular, interviniendo en la regulación del metabolismo y la homeostasis de los tejidos (Eizaga et al. 2017).

Estudios han señalado que el sulfato de magnesio tiene un efecto positivo sobre los parámetros inflamatorios y del dolor ya que también regula las funciones inmunológicas. Aunque los mecanismos fisiopatológicos a través de los cuáles el magnesio puede regular la inflamación y el dolor aún no son claros y se ha demostrado en modelos animales y humanos que la deficiencia de este actúa como desencadenante de estos procesos (Veronese et al. 2022).

El dolor y la inflamación son procesos fisiológicos complejos que pueden afectar la salud humana y animal, el estudio de éstos puede beneficiar ambas áreas de la medicina y su investigación, así como los resultados de este estudio tienen el potencial de mejorar la calidad de vida de los pacientes, así como reducir el riesgo de complicaciones relacionadas con el trauma, lo que finalmente tendrá un impacto significativo en la morbilidad y mortalidad de los pacientes.

**Con base en lo anterior se planteó como objetivo: evaluar el uso del sulfato de magnesio como analgésico e inmunomodulador de la respuesta inflamatoria de fase aguda en perros sometidos a trauma quirúrgico.**

# REVISIÓN DE LITERATURA

## Uso de analgésicos en la medicina veterinaria

La variedad de fármacos analgésicos, así como técnicas disponibles para el tratamiento del dolor, plantea un desafío para el clínico a la hora de la selección de fármacos y técnicas adecuados para un tratamiento eficaz. La elección principalmente depende del tipo de cirugía, experiencia y conocimiento del médico veterinario, así como de la disponibilidad, efectos secundarios asociados al fármaco y el costo de éste (Epstein et al., 2015).

La analgesia perioperatoria es primordial ya que ayuda a minimizar los efectos fisiológicos nocivos asociados al dolor como lo son un mayor estrés postoperatorio, inmunosupresión, aumento de la presión arterial, retraso en la cicatrización de heridas, balance proteico negativo, disminución en la ingesta de alimentos y desarrollo de conductas inadaptadas (Gaynor 1999).

Los analgésicos Antiinflamatorios no Esteroideos (AINES) y opioides son los más comúnmente utilizados y tienen gran variedad de efectos adversos. La salud del paciente influye en gran medida en la decisión de que tipo de fármaco utilizar. No pueden administrarse a pacientes con insuficiencia renal aguda, insuficiencia hepática, deshidratación, hipotensión, afecciones asociadas a un volumen circulante efectivo bajo, coagulopatías, evidencia de ulceración gástrica o trastornos gastrointestinales de cualquier tipo, no se recomienda el uso concomitante de otro AINE o corticoesteroides (Mathews 2002, Morales-Villegilla et al. 2019).

## **Respuesta inflamatoria en el paciente en trauma quirúrgico**

Cuando se lleva cabo un traumatismo directo al organismo este genera que se expongan moléculas al medio extracelular, provocando que comience una reacción de la respuesta inmune la cual se encarga de reconocer e iniciar la respuesta de inflamación aguda (López-Bago et al., 2018).

Esta respuesta promueve la producción de citocinas proinflamatorias, las cuales generan cambios tanto en el tejido conectivo como en el sistema vascular, conllevando a que se genere una vasodilatación y una salida de líquido al espacio extracelular. Cuando se producen estos eventos se permite la llegada de leucocitos y proteínas solubles al sitio de lesión con el fin de que haya una respuesta al estímulo agresor mediante mecanismos innatos y adaptativos (López-Bago et al., 2018).

De acuerdo con López-Bago et al (2018), una alteración quirúrgica conlleva a una irremediable alteración de las barreras naturales que usualmente mantienen aislados el medio externo e interno, provocando una lesión intencionada. La intensidad de la lesión depende mucho del tipo de cirugía que se lleve a cabo ya sea abierta o de mínima invasión.

En el momento que se genera una respuesta inflamatoria, esta es conocida como respuesta de fase aguda (RFA) la cual es una reacción sistémica a la lesión tisular en este caso intencionada por medio del procedimiento quirúrgico, esta es mediada principalmente por el hígado y es

indispensable para los procesos de coagulación e inmunidad. El hecho de que se lleve a cabo una desregulación de la respuesta de fase aguda, esto provoca hemorragias las cuales pueden ser potencialmente mortales, tromboembolismo venoso e incluso mala cicatrización de las heridas (Stutz et al., 2013).

Existen mediadores hormonales, inmunológicos y metabólicos que participan en el proceso de inflamación aguda en lesiones importantes, ya sean quirúrgicas o incluso accidentales. La respuesta de fase aguda suele estar bien equilibrada ya que consta de mediadores pro y antiinflamatorios (Toft y Tonnesen, 2008).

### ***Respuesta inmune asociada al trauma***

Según Huber-Lang et al (2018), el trauma quirúrgico afecta tanto la respuesta innata como adquirida al momento de alterar las macrobarreras y microbarreras de los tejidos. La gravedad de estos depende mucho tanto de la magnitud del trauma, así como de una serie de factores como lo son el tipo de cirugía a llevar a cabo si es profiláctica o es debido a alguna enfermedad, infecciones postquirúrgicas que pueden llegar a manifestarse o incluso el deterioro del estado nutricional.

La respuesta subsiguiente al trauma la cual está estructurada para limitar el daño adicional y conllevar a inducir la curación, también es un factor importante que puede llevar a complicaciones y resultados fatales después de la lesión. Usualmente la complicación postquirúrgica puede deberse a un sistema inmune

comprometido que usualmente lleva a complicaciones sépticas lo cual genera una mayor tasa de mortalidad, esto es más presentado en pacientes que requieren procedimientos quirúrgicos debido a una enfermedad subyacente como lo podría ser el cáncer (Huber-Lang et al. 2018).

La respuesta inmunitaria temprana al traumatismo quirúrgico comienza con la activación de la inmunidad innata, la primera línea de defensa que migra hacia la herida quirúrgica, son las células con propiedades fagocíticas y con capacidad de presentación de antígenos (neutrófilos, macrófagos y células dendríticas) (Dąbrowska y Słotwiński, 2014).

Las moléculas DAMP y PAMP, mandan señales de peligro e inducen la destrucción de las barreras locales las cuales son detectadas por los sistemas de complemento y de coagulación e inducen señales de manera intracelular en los leucocitos a través de los Receptores de Reconocimiento de Patrones (PRR), los cuales se traducen en una respuesta inmunitaria celular instantáneo (Cekic y Linden 2016; Billiar y Vodovotz 2017; Netea et al., 2017).

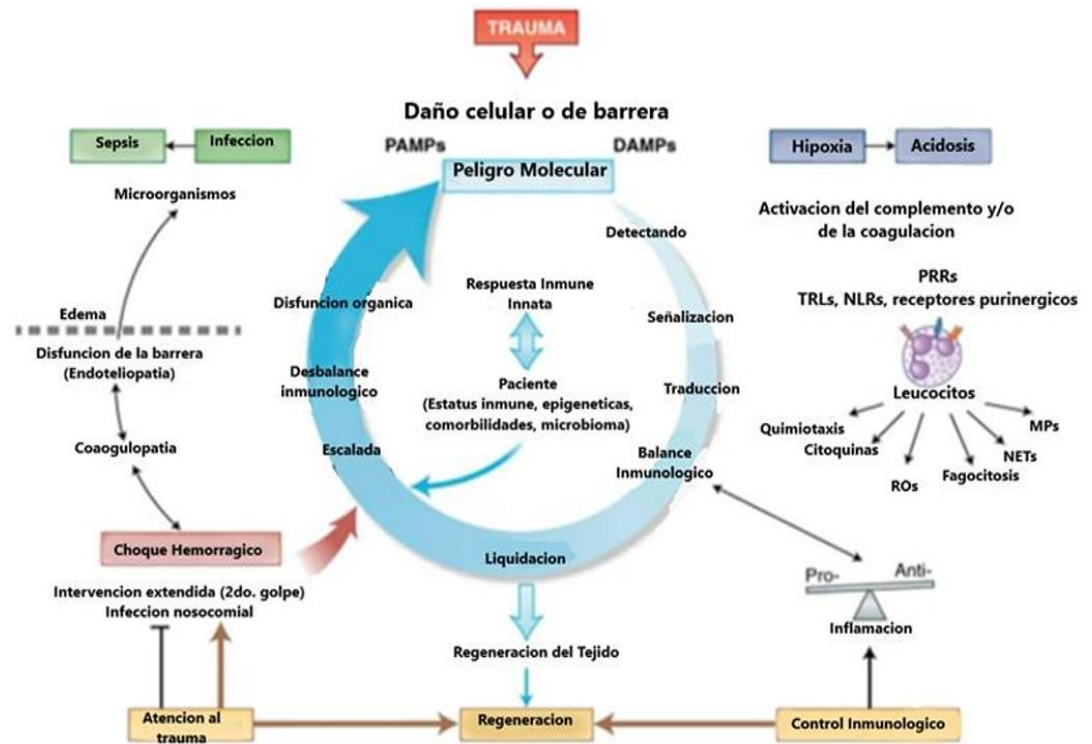
Durante la destrucción celular se expresan también patrones moleculares asociados a daño (DAMP), también conocidos como alarminas, estas cuando son liberadas por el tejido dañado son reconocidos por los TLR expresados por los macrófagos y células dendríticas, las alarminas también son reconocidas por los receptores intracelulares NOD (nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein) (Seung y Matzinger 2004). En la Figura 1, se observa una

representación gráfica de las respuestas inmunitarias innatas protectoras y perjudiciales ante un traumatismo.

Lotze y Tracey (2005), reportaron que la liberación pasiva de High Mobility Group Protein B-1 (HMGB1) en el espacio extracelular es producida durante una lesión o necrosis tisular, en esta está involucrado el reclutamiento de macrófagos y células dendríticas en el tejido dañado, así como hay una activación de las células NK. La maduración y activación de las células dendríticas permite el inicio de la respuesta de los linfocitos T auxiliares y es aquí donde comienza la respuesta inmunitaria adquirida.

En el nódulo linfático, las células dendríticas maduras presentan el antígeno con la molécula del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) a los linfocitos T ingenuos y estos son la fuente de HMGB1, lo que aumenta el conjunto de células dendríticas maduras capaces de activar las células CD4+, CD8+ y NK ingenuas (Lotze y Tracey, 2005).

Las células presentadoras de antígeno (macrófagos y células dendríticas), se desplazan al tejido lesionado y captan los antígenos presentes, después de su procesamiento intracelular, se presentan en su superficie celular en un complejo con moléculas del CMH para que puedan ser reconocidos por los linfocitos T CD4+ que tienen un receptor específico de células T. Dependiendo el tipo de antígeno y las citoquinas que interactúan con los T CD4+, estas pueden diferenciarse hacia el fenotipo Th1 o Th2 (Mosmann et al., 1986).



(Huber-Lang et al., 2018)

Figura 1. Respuestas inmunitarias innatas protectoras y perjudiciales ante un traumatismo.

## **Citocinas proinflamatorias involucradas en trauma quirúrgico**

La respuesta inmediata a la lesión es la inflamación aguda la cual se encarga de liberar receptores locales los cuales se encargan de reclutar células y mediadores necesarios para reparar la lesión. Entre estos se encuentran proteínas llamadas citocinas proinflamatoria que se encargan de mediar esta respuesta inflamatoria como son la IL1, IL6, TNF-a y la IL10 la cual actúa como citocina antiinflamatoria (Kumar et al. 2010; Abbas et al. 2012; Fitch et al. 2015).

La importancia de estas citoquinas las cuales son proteínas de bajo peso molecular es que algunas pueden utilizarse como biomarcadores que pueden ser medidos antes, durante y después del proceso quirúrgico para evaluar la respuesta inflamatoria y como repercuten cada una de estas en el paciente canino perioperatorio (López-Bago et al., 2018).

**IL-6:** se observan concentraciones altas en sangre posterior al traumatismo, su concentración está relacionada con el grado de lesión. Esta citocina es secretada por macrófagos y linfocitos T y su estructura química permite que cruce la barrera hematoencefálica. Su receptor (IL-6R) se expresa en hepatocitos, monocitos y linfocitos B (Jawa et al., 2012).

**IL-1:** es una familia de 11 proteínas con potente actividad proinflamatoria, secretadas principalmente por macrófagos, linfocitos B, monocitos, fibroblastos, células NK, células epiteliales y dendríticas. Estas no se encuentran en células sanas, se secretan tras la activación de un estímulo inflamatorio. También induce

fiebre y estimula la expresión de moléculas coestimuladoras en células presentadoras de antígenos (respuesta inmunitaria adaptativa). Favorece la secreción de otras citocinas proinflamatoria, fagocitosis por macrófagos y producción de histamina por basófilos. Al llevarse a cabo la lesión, las células dañadas secretan IL-1 y ácido úrico. Estas inician un proceso de muerte celular y estimulan la secreción de distintas proteínas. Esto induce también la producción de quimiocinas e incremento de moléculas de adhesión tanto en leucocitos como en endotelio vascular (Stow y Murray 2013).

**TNF-a:** Según Stow y Murray (2013), esta proteína secretada por macrófagos y monocitos es un potente mediador de la respuesta inflamatoria, al cual se le han atribuido también propiedades bactericidas y tumoricidas. Media la activación de la cascada de coagulación, migración celular, fagocitosis, e incrementa la expresión de moléculas de adhesión, prostaglandinas, factor activador de plaquetas, glucocorticoides y eicosanoides, se ha observado que a las 4 horas posteriores a la cirugía existe un incremento de TNF-a Y IL-8.

**IL-10:** El proceso inflamatorio iniciado debe ser regulado, esto lo llevan a cabo citoquinas antiinflamatorias, como lo es la IL-10 la cual es secretada principalmente por monocitos, linfocitos T reguladores y linfocitos del subtipo Th2. Esta bloquea la formación del factor de transcripción NF-Kb, con lo que se inhibe la activación celular y la producción de citoquinas proinflamatoria como el TNF-a. En el proceso quirúrgico después de un estado inflamatorio sistémico, se

observa una respuesta antiinflamatoria con la consecuente elevación de IL-10 al décimo día postquirúrgico (Khalil et al., 2006).

### **Proteína C Reactiva (PCR) como un biomarcador diagnóstico**

La molécula PCR está compuesta de 5 subunidades polipéptidos idénticas no glucosiladas, cada una contiene 206 residuos de aminoácidos formando una configuración anula (Thompson et al., 1999).

La PCR es sintetizada por los hepatocitos en respuesta a la estimulación de las citoquinas como lo es la IL-6 (Vincent et al., 2011).

Es una proteína de fase aguda importante que ha sido estudiada en varios procesos inflamatorios, y mayormente es utilizada para monitorizar la respuesta al tratamiento en perros, esta puede aumentar hasta 95 veces después del procedimiento quirúrgico. Sus valores se correlacionan con el traumatismo tisular (Ceron, 2005).

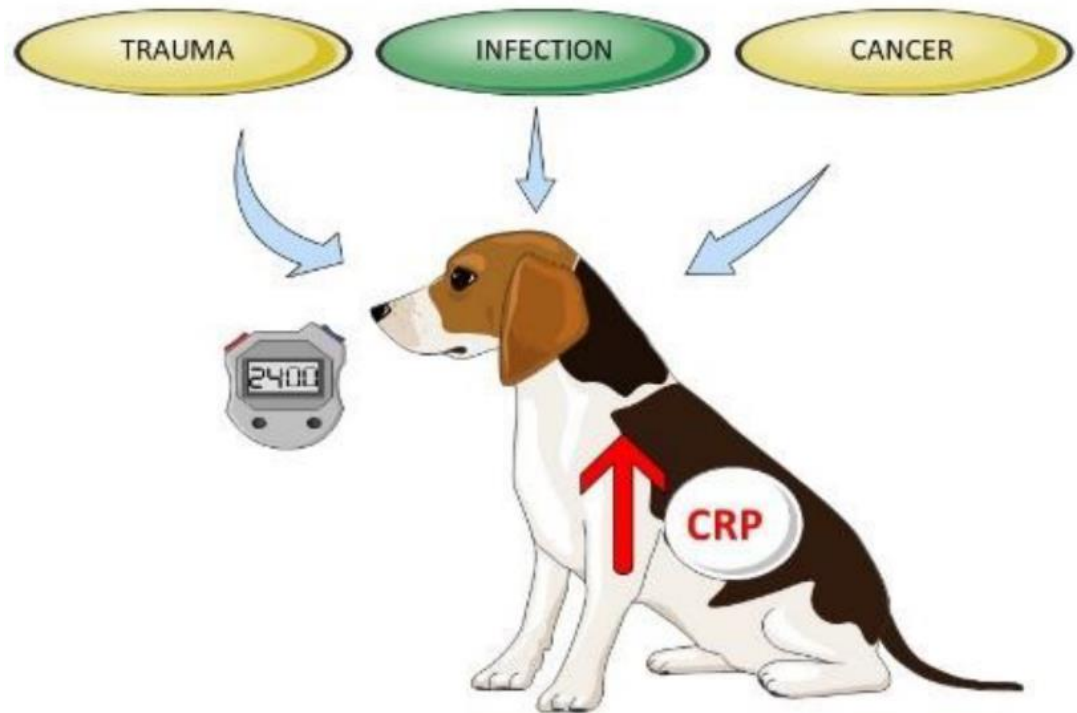
La principal proteína de fase aguda en perros es la Proteína C Reactiva, su concentración va cambiando rápidamente con el inicio y eliminación del proceso inflamatorio, aumentando en las primeras 4-24 horas tras su estímulo llegándose a multiplicar hasta 50-100 veces por encima del nivel basal. Como puede observarse en la figura 2, la concentración de esta proteína de fase aguda se eleva durante varias enfermedades como piometra, paniculitis, pancreatitis aguda, poliartritis, sepsis, anemia hemolítica inmunomediada y neoplasia en

perros, midiéndose principalmente para detectar y monitorizar la actividad inflamatoria sistémica (Malin y Witkowska-Piłaszewicz, 2022).

### ***Incremento de Proteína C Reactiva en cirugía***

Independientemente del tipo de insulto hacia el tejido ya sea por algún procedimiento quirúrgico o por un accidente, se espera que la PCR aumente en 24 horas como consecuencia del acontecimiento. La medición de esta proteína se puede utilizar para la detección precoz de complicaciones posquirúrgicas, independientemente del tipo de cirugía, la duración o el lugar de la intervención. En algunos estudios es demostrado que en procedimientos menos invasivos como ovariectomías (OH) los niveles de PCR no se ven del todo influenciados (Ahn et al., 2021).

El grado de traumatismo no siempre va a coincidir con el nivel de PCR, pero las investigaciones han demostrado que cuando los procedimientos quirúrgicos son realizados por cirujanos inexpertos la duración es más prolongada y es más probable que los niveles de esta proteína aumenten por encima de los niveles adecuados (Michelsen et al., 2012).



Malin y Witkowska-Piłaszewicz (2022)

Figura 2. Factores que inducen aumento de la Proteína C Reactiva (PCR).

## **Respuesta al estrés quirúrgico**

El estrés quirúrgico es definido como el impacto que se ejerce sobre el cuerpo humano originado por una intervención quirúrgica, entre mayor daño tisular se genere al organismo, mayor es el nivel de respuesta, lo cual es proporcional a la gravedad del estrés quirúrgico. Este es provocado por una serie de reacciones fisiológicas e inmunológicas el cual pretende preservar la homeostasis y la supervivencia (Giannoudis et al. 2006).

El estrés quirúrgico es dividido en dos fases, el estrés primario y secundario. El estrés primario es caracterizado por la carga fisiológica que es ejercida sobre el cuerpo tras una cirugía ortopédica, mientras que el paciente no esté sometido a un estrés previo al procedimiento. El estrés secundario se presenta en cualquier paciente traumatizado, tras un incidente traumático al llevar a cabo la reanimación y se reestablecen las constantes fisiológicas se contribuye a regular un estrés primario secundario a un fenómeno de primer impacto (Tan et al. 1993, Ertel et al. 1995).

Existen varios factores los cuales pueden afectar la intensidad del estrés quirúrgico ya sea tanto primario como secundario, como lo pueden ser, la gravedad de la lesión, patologías preexistentes, predisposición genética, experiencia del personal quirúrgico y cirujano, la anestesia y el tipo de intervención quirúrgica (Giannoudis et al. 2006).

## **Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica y su importancia en la salud**

El Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS), es un estado clínico inespecífico, el cuál es definido por una alteración de los parámetros fisiológicos, resultando en una respuesta inflamatoria sistémica incontrolada. Este puede desencadenarse en respuesta a una gran variedad de agresiones como lo son traumatismos, quemaduras, infecciones y procesos quirúrgicos. Existen un gran debate sobre cual, de los siguientes conceptos, ya sea SIRS, infección o sepsis es el criterio de valoración clínico óptimo para los estudios de biomarcadores. La sepsis es la respuesta clínica a la infección y es definida como SIRS al haber presencia de infección confirmada o presunta (Alazawi et al. 2016).

Según el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI), las enfermedades infecciosas se encuentran entre las principales causas de mortalidad en el país, siendo el 7% de estas las muertes. Como ejemplos tenemos las infecciones como sepsis, neumonía y meningitis los cuales pueden conducir al SRIS produciendo disfunción orgánica múltiple y aumentar el riesgo de mortalidad (Flores 2023).

Los traumatismos e intervenciones quirúrgicas son otras causas frecuentes de SRIS en México. Según la Secretaría de Salud, los traumatismos son una importante causa de morbilidad y mortalidad en el país, con aproximadamente 54,000 muertes al año atribuidas a las lesiones traumáticas. Los procedimientos quirúrgicos también pueden desencadenar una respuesta inflamatoria lo cual puede provocar SRIS y otras complicaciones (Flores 2023).

La incidencia de SRIS postoperatorio en pacientes sometidos a cirugía abdominal oscila entre el 16% y el 89%, las técnicas quirúrgicas y cuidados postoperatorios en los últimos 15 a 20 años ha mejorado drásticamente las tasas de SRIS tras una cirugía mayor electiva abierta (Alazawi et al. 2016).

### **Uso del sulfato de magnesio como agente inmunomodulador de la inflamación**

El magnesio es un catión con un papel cada vez mayor en la medicina de cuidados intensivos, desde hace décadas se ha reconocido que el magnesio forma un papel fundamental en la producción de energía y en las funciones específicas de cada célula de cada órgano del cuerpo. El exceso o la deficiencia de este pueden resultar en complicaciones potencialmente mortales. Tiene una amplia variedad de impactos en los procesos fisiológicos del cuerpo humano, su efecto neuro protector ha sido uno de los aspectos más desafiantes de este fármaco (Humphrey et al., 2014).

Por su parte, Sugimoto et al. (2012), determinaron que el sulfato de magnesio ha resultado ser clínicamente efectivo en estudios in vitro, reduciendo sustancialmente la frecuencia de monocitos neonatales que producen TNF-a e IL-6, disminuyendo la producción de proteínas y genes de citoquinas, esto sin influir en la viabilidad celular o función fagocítica. En el estudio que ellos realizaron se pudo descubrir que, al indagar en el mecanismo de la disminución

de la producción de las citoquinas, el efecto inmunomodulador estuvo mediado por el magnesio y no por la fracción de sulfato.

Etezadi et al. (2014), evaluaron el efecto antiinflamatorio del sulfato de magnesio por medio de infusión perioperatoria, comentan que para medir el efecto antiinflamatorio en pacientes sometidos a una craneotomía, se utilizó como marcador proteína C reactiva (PCR) para rastrear inflamación en pacientes debido a que es más accesible y menos costoso, demostrando en este estudio que no hubo evidencia concluyente de efectos antiinflamatorios del sulfato de magnesio en la craneotomía para la microcirugía de tumores intracraneales. Sin embargo, durante la anestesia podría sugerirse como un coadyuvante anestésico seguro en la anestesia neuroquirúrgica.

### **Uso del sulfato de magnesio en el dolor**

El magnesio ha sido utilizado durante mucho tiempo en medicina veterinaria en condiciones críticas como relajante muscular en el tratamiento del tétanos, como tratamiento en la preeclampsia, hipertermia maligna y tetania del pasto, así como también ha sido utilizado como complemento de la anestesia en caballos o incluso como método secundario en la eutanasia. También ha sido utilizado por sus propiedades antihipertensivas y antiarrítmicas en humanos, perros, gatos y caballos (Plumb, 2011, Humphrey et al., 2014, Ranninger et al. 2019, Lee y Kittleson, 2021; Turner, 2021; Pratt et al. 2023).

El magnesio actúa como antagonista no competitivo del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA). Fisiológicamente, un catión magnesio ocupa el canal electrolítico del receptor NMDA en estado de reposo. El ión magnesio es desplazado una vez que el receptor se activa. Se cree que la administración de magnesio exógeno conduce a una reducción de la capacidad del canal para estar libre y a una disminución de las corrientes de calcio generadas. Debido al potente papel del receptor NMDA en la sensibilización central, la administración de magnesio provoca una disminución del fenómeno wind-up (Lysakowski et al. 2007, Bujalska-Zadrozny et al. 2017, Eizaga et al. 2017).

Existen estudios que han hallado respuestas ventajosas cuando se añadió la administración de sulfato de magnesio a los protocolos anestésicos. DeRossi et al. (2012), observaron que la adición de sulfato de magnesio a la epidural lumbosacra con Ketamina aumentaba la duración de la analgesia más del doble de la obtenida con cualquiera de los dos fármacos por separado.

Ouerghi et al. (2011), descubrieron que, al añadir sulfato de magnesio a la analgesia espinal con morfina y fentanilo en pacientes humanos sometidos a toracotomía electiva, se producía una reducción del 57% en la necesidad de morfina IV en comparación con el grupo de solución salina.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **Localización del área de estudio**

El estudio fue realizado en el Hospital Veterinario de Pequeñas Especies del Instituto de Investigaciones en Ciencias Veterinarias de la Universidad Autónoma de Baja California.

### **Criterios de inclusión**

Se evaluaron 18 perros hembra sin exclusión de raza y cruce de entre 1 y 6 años, con un peso mayor a 15 kg y una condición corporal ideal de 3/5 en una escala del 1 al 5 según la AAHA (American Animal Hospital Association) (Freeman et al. 2011).

Fueron considerados pacientes clínicamente sanos y aptos para ser sometidos a ovariectomías (OVH) a aquellos que después de la evaluación y exploración física, no presentaron signos de enfermedad y solamente de aquellos propietarios que firmaron un consentimiento informado validado por el Comité de Ética del Instituto de Investigaciones en Ciencias Veterinarias aceptando participar en el proyecto.

El peso promedio de los pacientes fue de  $20 \pm 2$  kg. La condición corporal media de los pacientes fue de 3/5. Todas las pacientes se observaron en anestro durante la evaluación clínica, así como al momento de realizar el procedimiento quirúrgico.

### **Criterios de exclusión**

Se excluyeron aquellas perras que no se encontraban sanas, en celo o gestantes.

### **Preparación preoperatoria**

Posterior a la evaluación de los pacientes y al ser considerados clínicamente sanos mediante examen físico general y pruebas de laboratorio, se agendaron para la realización del procedimiento quirúrgico.

### **Preparación prequirúrgica y anestésica**

Los pacientes fueron ayunados durante 12 horas antes del procedimiento quirúrgico. Todas las pacientes recibieron Meloxicam (0.2 mg/kg) prequirúrgico 1 hora antes de la inducción anestésica. Los grupos tratamiento 1 y 2 recibieron sulfato de magnesio por vía intravenosa a una dosis de (0.2 mEq/kg) en un periodo de 20 minutos una hora antes de la cirugía, y una infusión continua de (0.7 mEq/kg/h durante 24 horas) y (1 mEq/kg/h durante 24 horas) respectivamente a partir del inicio de la cirugía. Para la inducción anestésica se utilizó una combinación de Tiletamina-Zolazepam-Xilacina a una dosis de (1 ml/30 kg) vía intramuscular siendo mantenida la anestesia mediante la utilización de Sevoflurano (Svofast Baxter) [5 % en oxígeno al 100% para inducción y 2-4% en oxígeno al 100% para mantenimiento]. El protocolo anestésico utilizado fue adecuado para realizar el procedimiento quirúrgico en un periodo de 20

minutos. Posterior a la cirugía todos los pacientes recibieron Amoxicilina con Ácido Clavulánico a una dosis de (20 mg/kg) cada 12 horas de manera intrahospitalaria.

### **Procedimiento quirúrgico**

Para la técnica quirúrgica de la ovariectomía (OVH), se utilizó el protocolo implementado por Schmidt et al. 2018, donde se realizó la tricotomía y asepsia de la región abdominal colocando a los pacientes en decúbito dorsal. Se practicó una incisión cutánea en la línea media aproximadamente dos centímetros caudales a la cicatriz umbilical. Posteriormente, se seccionó la línea alba accediéndose a la cavidad abdominal. Los cuernos uterinos y los pedículos ováricos se introdujeron en un portal de la línea alba media con ayuda de un gancho de esterilización, disecándose el ligamento ovárico, ovarios y pedículos ováricos, ligándose con una brida de Vicryl 2-0 y siendo removidos. Se realizó cierre de tejido muscular y subcutáneo por medio de un patrón continuo simple con sutura Vicryl 2-0 y piel por medio de un patrón simple interrumpido con sutura Nylon 2-0.

### **Naturaleza de los tratamientos**

Se designaron dos tratamientos (Grupo 1 y 2) y un grupo control (Grupo 3). Cada tratamiento tuvo un total de 6 pacientes caninos domésticos.

El tratamiento 1 consistió en una dosis inicial de sulfato de magnesio de 0.2 mEq/kg IV en un rango de 20 minutos previo a la inducción anestésica,

seguida por una infusión continua de 0.7 mEq/kg/día durante el procedimiento quirúrgico y 24 horas posteriores.

El tratamiento 2 consistió en una dosis inicial de sulfato de magnesio de 0.2 mEq/kg IV en un rango de 20 minutos previo a la inducción anestésica, seguida por una infusión continua de 1 mEq/kg/día durante el procedimiento quirúrgico y 24 horas posteriores.

El grupo control consistió en pacientes que fueron sometidos al mismo protocolo médico, anestésico y quirúrgico, pero sin la suplementación con sulfato de magnesio perioperatorio.

### **Toma de muestra de sangre**

En los 18 pacientes, se recolectaron una serie de 4 muestras sanguíneas de 10, 8, 3 y 3 ml respectivamente a través de una venopunción directa de la vena yugular, la primera muestra fue tomada 3 horas antes del procedimiento quirúrgico (T0), posteriormente a las 6 horas (T1), 18 horas (T2) y 24 horas (T3) posterior a la intervención siguiendo el protocolo propuesto por Gautier et al. (2020).

Inmediatamente después de la extracción de sangre, una porción fue recolectada en tubo rojo, dejándola reposar durante 30 minutos y centrifugándola a 3000 x g a 4°C durante 10 minutos, separándose el plasma para su posterior análisis y medición de Proteína C Reactiva (PCR); otra porción de sangre se recolectó en tubo con EDTA para la identificación de los niveles basales de la

actividad leucocitaria y el ratio neutrófilo a linfocito (RNL) realizada mediante biometría hemática.

Para la medición de concentración de magnesio y química sanguínea fueron recolectados 8 ml de muestra sanguínea en tubo rojo y posteriormente evaluadas mediante fotometría automatizada y un analizador de química sanguínea del Hospital Veterinario de Pequeñas Especies, con el objetivo de determinar que las dosificaciones de sulfato de magnesio utilizadas en los grupos tratamiento no alteran las concentraciones de magnesio más allá de los valores de referencia así como monitorear que no haya efectos secundarios en los pacientes tratados.

### **Medición de Proteína C Reactiva (PCR)**

La concentración plasmática de PCR fue medida a través de un Inmunoensayo de Fluorescencia por medio de los Kits de prueba de diagnóstico in vitro Vcheck Canine CPR 2.0® (Bionote®, Animal Genetics®, Provincia de Gyenggi-do, Corea del Sur) para la determinación cuantitativa de la concentración de esta proteína proinflamatoria en suero y plasma canino expresado en m/L.

### **Cuantificación de dolor postquirúrgico**

Para la cuantificación del dolor postquirúrgico se utilizó la escala de Glasgow modificada del dolor posterior a la cirugía 2, 4, 6, 8, 12, 16 y 20 horas. Los pacientes caninos fueron evaluados en su jaula, caminando fuera de su jaula,

aplicando presión suave alrededor del sitio quirúrgico y observando su estado de ánimo (Hernández-Avalos 2020).

### **Observaciones post quirúrgicas**

Durante la hospitalización fue evaluado el comportamiento general de los pacientes, así como micción, defecación, alimentación y molestias en la herida quirúrgica, la escala del dolor fue medida mediante la utilización de la escala de Glasgow modificada del dolor. En caso de observar cualquier complicación postquirúrgica como enfisema, hernia en el lugar de la incisión, infección de la herida, formación de abscesos o sangrado, los pacientes fueron intervenidos y quedaron fuera del proyecto.

### **Análisis estadístico**

Las variables en estudio fueron capturadas en una base de datos utilizando Excel. El efecto de los tratamientos sobre las variables de respuesta: la proteína C reactiva (PCR), el Ratio neutrófilo-linfocito (RNL) y el Dolor, se evaluó mediante un diseño completamente al azar (DCA) con medidas repetidas. Considerando los estadísticos AIC y BIC se definió para las primeras dos variables una estructura de covarianza de simetría compuesta. Para la variable Dolor, la estructura de covarianza definida fue la autorregresiva de primer orden. Previo al análisis se verificaron los supuestos de normalidad y homogeneidad de varianza, con las pruebas de Shapiro-Wilk y de Brown-Forsythe,

respectivamente, empleando el procedimiento UNIVARIATE y GLM del paquete SAS.

Dado que las variables no seguían una distribución normal en su forma original, tanto el dolor como los niveles de PCR y RNL fueron transformados logarítmicamente antes del análisis. El análisis estadístico fue realizado aplicando el procedimiento MIXED del software SAS 9.4 M8 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). La comparación de medias entre los tratamientos se realizó utilizando la Diferencia Honesta Significativa de Tukey. Un valor de  $P < 0.05$  se consideró como estadísticamente significativo para todas las pruebas.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Todas las pacientes completaron el tratamiento sin complicaciones, así como se les realizaron exámenes físicos durante toda su estadía en hospital. Ninguna paciente requirió otro tipo de analgesia durante su hospitalización, la cicatrización de la herida fue exitosa y sin complicaciones a los 7 días postquirúrgicos, así como fueron dados de alta a la semana de revisión y determinados clínicamente sanos.

### **Proteína C Reactiva (PCR)**

En el Cuadro 1 se observa el comportamiento de la Proteína C Reactiva (PCR) en muestras sanguíneas de los perros durante el tiempo perioperatorio, donde no se observaron diferencias ( $P > 0.05$ ). Sin embargo, fue hasta las 18 horas postquirúrgicas, donde el tratamiento a dosis de 1 mEq/kg/h presentó niveles de PCR significativamente más altos que los tratamientos de 0.7 mEq/kg/h y control ( $P < 0.05$ ). En la Figura 3 se observa el comportamiento cuadrático de los tres tratamientos en el tiempo de estudio.

La interacción significativa observada entre el tratamiento y el tiempo en este estudio sugiere que el impacto del sulfato de magnesio sobre los niveles de Proteína C Reactiva (PCR) es dependiente del momento de medición.

Cuadro 1. Efecto de la dosis de sulfato de magnesio en variables inflamatorias PCR y RNL, así como del dolor, en general y por tiempo perioperatorio, en perros.

Variable	Sulfato de magnesio <sup>1/</sup>		Control	E.E.	P>F
	0.7mEq/kg /h Infusión	1 mEq/kg/h Infusión			
Replicas	6	6	6		
PCR, mg/L					
General	1.35	1.43	1.30	0.046	0.144
0 h	1.008	1.024	1.000	0.064	0.78
6 h	1.114	1.113	1.000	0.064	0.21
18 h	1.678 <sup>a</sup>	1.864 <sup>b</sup>	1.610 <sup>c</sup>	0.064	0.007
24 h	1.609	1.749	1.593	0.064	0.09
RNL, x10 <sup>9</sup> /L					
General	0.83	0.78	0.81	0.083	0.923
0 h	0.543	0.416	0.574	0.119	0.35
6 h	1.238	1.208	1.177	0.119	0.71
18 h	1.105	1.023	0.986	0.119	0.48
24 h	0.823	0.860	0.850	0.119	0.82
7 d	0.460	0.428	0.492	0.119	0.70
Dolor					
General	0.35 <sup>b</sup>	0.81 <sup>b</sup>	1.92 <sup>a</sup>	0.039	0.0001
2 h	0.259 <sup>a</sup>	0.318 <sup>b</sup>	0.622 <sup>c</sup>	0.086	0.003
4 h	0.288 <sup>a</sup>	0.309 <sup>b</sup>	0.571 <sup>c</sup>	0.086	0.022
6 h	0.129 <sup>a</sup>	0.230 <sup>b</sup>	0.521 <sup>c</sup>	0.086	0.001
8 h	0.050 <sup>a</sup>	0.309 <sup>b</sup>	0.346 <sup>b</sup>	0.086	0.016
10 h	0.129 <sup>a</sup>	0.250 <sup>b</sup>	0.534 <sup>c</sup>	0.086	0.001
12 h	0.150 <sup>a</sup>	0.301 <sup>b</sup>	0.389 <sup>b</sup>	0.086	0.053
16 h	0.050 <sup>a</sup>	0.250 <sup>b</sup>	0.409 <sup>b</sup>	0.086	0.003
20 h	0.000 <sup>a</sup>	0.100 <sup>b</sup>	0.330 <sup>b</sup>	0.086	0.007

<sup>abc</sup> Letras distintas en el mismo renglón, son diferentes (P<0.05).

<sup>1/</sup>La dosis inicial empleada en ambos tratamientos con Sulfato de Magnesio fue de 0.2 mEq/kg

PCR= Proteína C Reactiva

RNL= Ratio Neutrófilo-Linfocito

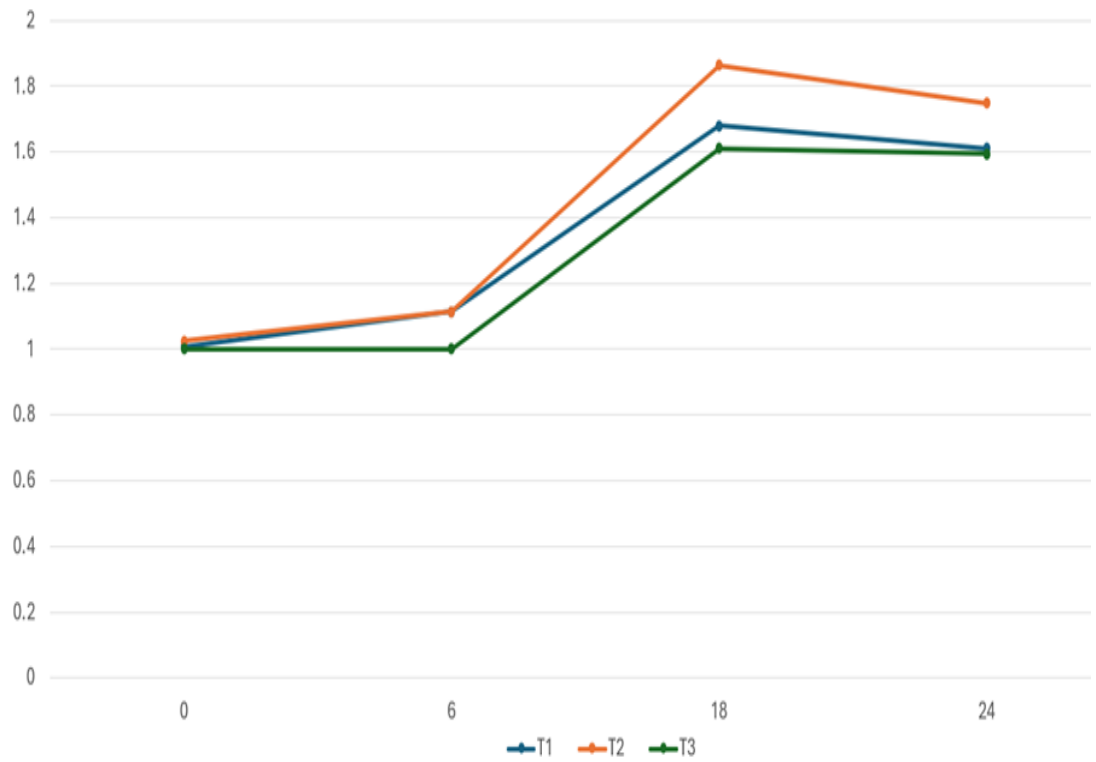


Figura 3. Comportamiento promedio de la Proteína C Reactiva (PCR) en el tiempo.

A las 18 horas postquirúrgicas, los niveles de Proteína C Reactiva (PCR) fueron significativamente más altos en el grupo tratado con la dosis alta de sulfato de magnesio (T2), lo que podría reflejar una respuesta inflamatoria exacerbada en las primeras fases postoperatorias. Sin embargo, esta diferencia no se mantuvo a las 24 horas, lo que podría indicar una resolución progresiva de la inflamación, posiblemente modulada por el efecto antiinflamatorio tardío del sulfato de magnesio (Mazur et al., 2007).

Factores individuales, como la variabilidad genética y las diferencias en las respuestas inmunológicas de los animales, pueden haber contribuido a la heterogeneidad observada en los niveles de Proteína C Reactiva (PCR). Aunque la respuesta inflamatoria postquirúrgica sigue patrones bien establecidos, es posible que la susceptibilidad individual a la inflamación y las diferencias en la regulación de las citoquinas proinflamatorias hayan influido en los resultados observados (Christensen et al., 2015)

Al respecto Ahn et al. (2021) sugieren que en estudios futuros deberían considerar la inclusión de un análisis genético para identificar correlaciones entre predisposición genética y magnitud de la respuesta inflamatoria.

El momento en que se realizan las mediciones postquirúrgicas es crucial para interpretar adecuadamente los niveles de Proteína C Reactiva (PCR). La inflamación quirúrgica se caracteriza por una fase proinflamatoria temprana que se desarrolla dentro de las primeras horas tras el daño tisular. En nuestro estudio,

las mediciones de Proteína C Reactiva (PCR) realizadas a las 6, 18 y 24 horas postcirugía revelan un patrón de aumento temprano de la inflamación, con un pico a las 18 horas (Nevill et al., 2010).

Estudios previos por Etezadi et al. (2014) revelaron que no han detectado un incremento en los niveles de PCR con el uso de sulfato de magnesio probablemente no capturaron esta fase proinflamatoria aguda, lo que subraya la importancia de la temporalidad en la evaluación de biomarcadores inflamatorios.

Es importante señalar que el sulfato de magnesio podría estar actuando sobre múltiples vías inflamatorias de manera compleja. Si bien estudios previos han demostrado que puede inhibir la liberación de citoquinas proinflamatorias y estabilizar membranas celulares, su efecto en el contexto quirúrgico podría estar condicionado por la magnitud del trauma tisular y las demandas inmunológicas del organismo en las primeras fases postoperatorias (Mazur et al., 2007).

### **Ratio Neutrófilo-Linfocito (RNL)**

En el Cuadro 1 se observa el comportamiento del Ratio Neutrófilo-Linfocito (RNL) en muestras sanguíneas de los perros durante el tiempo perioperatorio, donde se no se observaron diferencias significativas entre los grupos experimentales ( $P>0.05$ ).

En la Figura 4 se puede apreciar el comportamiento cuadrático del tratamiento en el tiempo.

El ratio neutrófilo-linfocito (RNL) ha emergido como un biomarcador fiable de inflamación sistémica y ha sido utilizado ampliamente en medicina humana para predecir complicaciones postquirúrgicas y evaluar el pronóstico inflamatorio (Faria et al., 2016).

En este estudio, se observó un aumento progresivo del Ratio Neutrófilo-Linfocito (RNL) en todos los grupos, lo que refleja la activación de la respuesta inmune innata como parte de la fisiología normal del trauma quirúrgico. El aumento del Ratio Neutrófilo-Linfocito (RNL) es indicativo de un reclutamiento predominante de neutrófilos en comparación con linfocitos, un patrón típico de inflamación aguda (Hodgson et al., 2018).

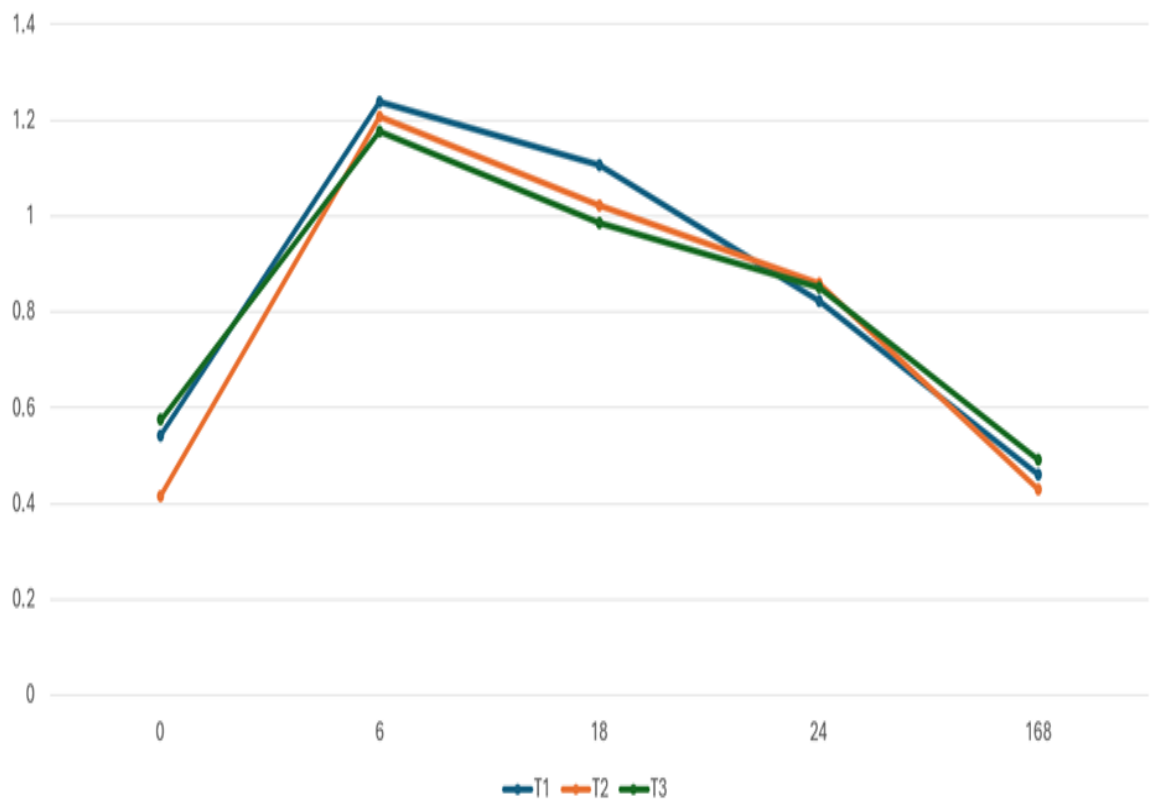


Figura 4. Comportamiento promedio del Ratio Neutrófilo-Linfocito (RNL) en el tiempo.

A pesar de que los resultados del Ratio Neutrófilo-Linfocito (RNL) no mostraron diferencias entre los 3 tratamientos, otros estudios sugieren que este biomarcador podría ser útil en la monitorización postoperatoria de la inflamación en pacientes veterinarios, una aplicación que hasta la fecha ha sido poco explorada en este ámbito. La capacidad del Ratio Neutrófilo-Linfocito (RNL) para detectar cambios dinámicos en la inflamación sistémica lo convierte en una herramienta potencialmente valiosa para predecir el estado inflamatorio y ajustar el manejo clínico en animales sometidos a cirugía. Sin embargo, es necesario realizar más estudios que validen su uso en medicina veterinaria para establecer rangos de referencia específicos y definir su valor predictivo en el contexto clínico (Núñez, 2019).

### **Evaluación del Dolor Postoperatorio**

En el Cuadro 1 se observa el comportamiento del dolor en los perros durante el tiempo postoperatorio donde se observaron diferencias ( $P < 0.05$ ) entre los 3 grupos experimentales, lo que indica que la respuesta del dolor variaba según el grupo y el tiempo postoperatorio. En las primeras 6 horas, los valores de dolor en ambos grupos con sulfato de magnesio disminuyeron más rápidamente en comparación con el grupo control. A las 20 horas postquirúrgicas, los valores de dolor en el grupo control y en el grupo a 1 mEq/kg/h continuaron siendo significativamente más altos que el grupo a 0.7 mEq/kg/h. En la Figura 5 se observa el comportamiento lineal del tratamiento en el tiempo.

A pesar del aumento inicial en los marcadores inflamatorios, el sulfato de magnesio mostró una notable eficacia en el control del dolor postoperatorio. Este efecto se explica por su capacidad para antagonizar los receptores NMDA y bloquear los canales de calcio dependientes de voltaje, lo que interfiere con la sensibilización central y periférica, elementos clave en la génesis del dolor postquirúrgico (Mayer et al., 1984).

La inhibición de estos mecanismos reduce la liberación de neurotransmisores excitatorios como el glutamato y la sustancia P, minimizando la transmisión nociceptiva y, por lo tanto, el umbral del dolor (Lysakowsky et al., 2007).

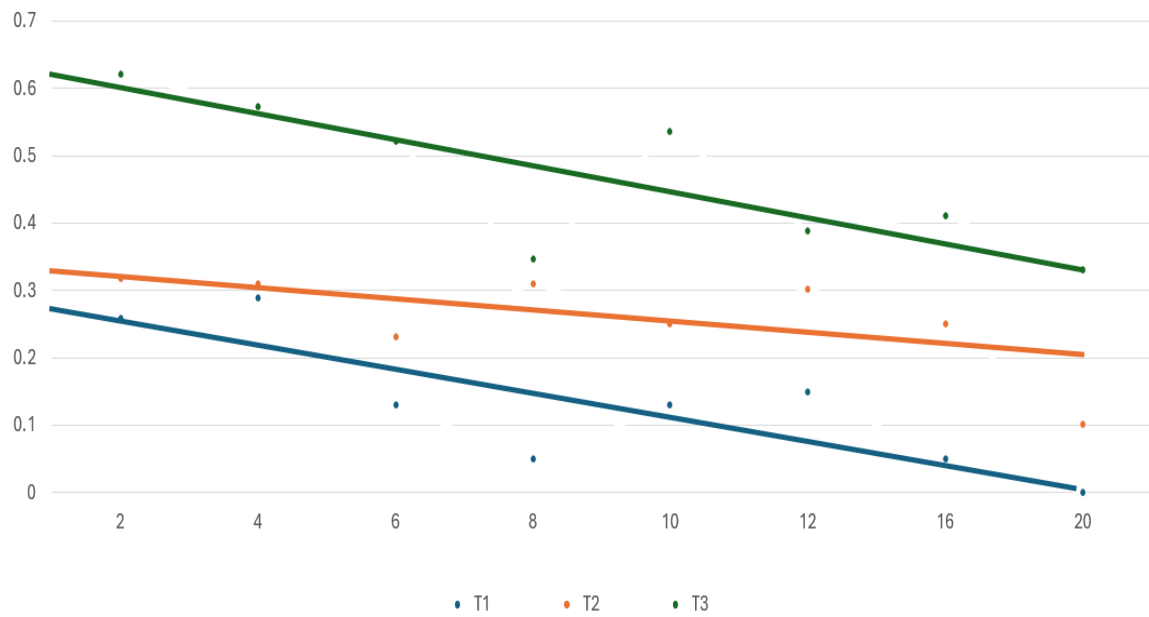


Figura 5. Comportamiento promedio del dolor en el tiempo de manera lineal.

En los pacientes tratados con sulfato de magnesio, los niveles de dolor fueron significativamente más bajos que en el grupo control, especialmente durante las primeras 6 horas postoperatorias. Este hallazgo es consistente con el estudio realizado por Bujalska-Zadrozny et al. (2017) reportando que el efecto sinérgico del sulfato de magnesio como coadyuvante en regímenes de analgesia multimodal, permite una reducción en el uso de opioides y anestésicos locales, optimizando el manejo del dolor con menos efectos secundarios. La capacidad del sulfato de magnesio para intervenir en múltiples niveles del procesamiento del dolor lo convierte en una opción valiosa para el control analgésico en procedimientos quirúrgicos, especialmente en aquellos que generan una activación inflamatoria importante.

En el Cuadro 1 se reportan los valores generales  $\pm$  E.E. de las variables Proteína C Reactiva (PCR), Ratio Neutrófilo-Linfocito (RNL) y dolor en los pacientes. Al hacer una estimación de efectos medios libres del componente del tiempo resaltan las diferencias entre tratamientos debidas a la variable del dolor, notándose también que en las variables PCR y RNL no hay diferencias ( $P>0.05$ ). El presente estudio evaluó el efecto del sulfato de magnesio como analgésico e inmunomodulador en perros sometidos a ovariectomía (OVH), con el objetivo de explorar su impacto tanto en la respuesta inflamatoria como en el dolor postoperatorio. A pesar de que el sulfato de magnesio ha sido ampliamente documentado por sus propiedades analgésicas y antiinflamatorias,

los resultados de este estudio revelan un comportamiento bifásico en la respuesta inflamatoria que no se ha documentado en otros estudios, sugiriendo un mecanismo de acción más complejo de lo que se ha reportado hasta el momento, lo que plantea nuevas hipótesis sobre su perfil farmacodinámico (Humphrey et al., 2014, Veronese et al. 2022).

## CONCLUSIONES

El sulfato de magnesio al ser utilizado en perros en las dosis establecidas en este proyecto es seguro ya que no se manifiestan efectos secundarios en los pacientes, no altera las concentraciones de magnesio en sangre, así como no genera cambios en el estado metabólico y en la función de los sistemas del organismo.

La ausencia de cambios significativos en los marcadores inflamatorios (PCR y RNL), sugiere que no hay beneficios en relación con la modulación de la inflamación al administrar sulfato de magnesio en las dosis evaluadas.

En términos de manejo del dolor, el sulfato de magnesio demostró una notable eficacia analgésica a través de la escala modificada de Glasgow, reduciendo significativamente los niveles de dolor en los grupos tratados en comparación con el control. Esto refuerza su potencial como coadyuvante en regímenes de analgesia multimodal, mejorando el control del dolor con una reducción en la necesidad de opioides u otros anestésicos.

## **Implicaciones**

Finalmente, aunque el sulfato de magnesio mostró efectos potencialmente beneficiosos en el manejo del dolor, su impacto sobre la inflamación sistémica parece ser más compleja y dependiente del contexto clínico y la dosis administrada. Se necesitan estudios adicionales que exploren la fisiopatología involucrada, incluyendo la evaluación de otros mediadores inflamatorios como IL-6, TNF- $\alpha$  y Syndecan-1, para clarificar su rol en la modulación de la inflamación postoperatoria en veterinaria.

Por otra parte, el Ratio Neutrófilo-Linfocito (RNL) demostró ser un biomarcador útil para evaluar la dinámica de la inflamación postquirúrgica.

Estos hallazgos resaltan el potencial del RNL como un biomarcador fácil de usar para monitorear la inflamación en pacientes veterinarios que han sido operados. A pesar de que su utilidad está bien respaldada en medicina humana, este estudio subraya la necesidad de más investigaciones en medicina veterinaria para confirmar su uso, establecer rangos de referencia adecuados y evaluar su valor en diferentes situaciones clínicas. La adopción de herramientas como el RNL podría mejorar el cuidado postoperatorio y la adaptación del tratamiento en medicina veterinaria.

## LITERATURA CITADA

- Abbas A. K., A. H. Litchman and S. Pillai. 2012. Cellular and Molecular Immunology: The Inflammatory Response. 7th ed. Elsevier. Philadelphia.
- Ahn S., H. Bae, J. Kim, S. Kim, J. Park, S. K. Kim, J. Dong-In and Yu D. 2021. Comparison of clinical and inflammatory parameters in dogs with pyometra before and after ovariohysterectomy. Can J Vet Res. 85 (4): 271-278.
- Alazawi W., N. Pirmadjid, R. Lahiri and S. Bhattacharya. 2016. Inflammatory and immune responses to surgery and their clinical impact. Ann Surg. 264 (1): 73-80.
- Billiar T. R. and Y. Vodovotz. 2017. Time for Trauma Immunology. PLoS Med. 14: (7): 1-3.
- Bujalska-Zadrozny M., J. Tatarkiewicz, K. Kulik, M. Filip and M. Naruszewicz. 2017. Magnesium enhances opioid-induced analgesia-What we have learnt in the past decades? European journal of pharmaceutical sciences. 99: 113-127.
- Flores C. A. 2023. Propuesta de creación de la unidad para el estudio del dolor y la inflamación. HVPE. 1: 1-5.
- Freeman L., I. Becvarova, N. Cave, C. Mackay, P. Nguyen, B. Rama, G. Takashima, R. Tiffin, P. Van Bejuqueen and S. Yathiraj. 2011. Nutritional

Assessment Guidelines. *Clin Vet Anim.* 31 (2): 91-102.

Cekic C. and J. Linden. 2016. Purinergic Regulation of the Immune System. *Nature Reviews Immunology.* 16: 177-192.

Ceron J. J., P. D. Eckersall and S. Martynetz-Subiela. 2005. Acute phase proteins in dogs and cats: Current knowledge and future perspectives. *J. Vet. Clin. Pathol.* 34: 85–99.

Christensen M., T. Eriksen and M. Kjelgaard-Hansen. 2015. C-reactive protein: quantitative marker of surgical trauma and post-surgical complications in dogs: a systematic review. *Acta Veterinaria Scandinavica.* 57 (71): 1-10.

Dabrowska A. M. and R. Slotwinski. 2014. The immune response to surgery and infection. *Cent Eur J Immunol.* 39 (4): 532-537.

DeRossi R., P. C. T. Días, S. A. Bautista, C. A. Lantieri, J. H. De Affonseca and F. F. Oliveira. 2012. Lumbosacral epidural magnesium prolongs ketamine analgesia in conscious sheep. *Acta cirurgica brasileira.* 27 (2).

Eizaga R. R., P. M. V. García, G. J. Morales and L. M. Torres 2017. Magnesium sulfate in pediatric anesthesia: the super adjuvant. *Paediatr Anaesth.* 27 (5): 480-489.

Epstein M. E., I. Rodanm, G. Griffenhagen, J. Kadrlík, M. C. Petty, S. A. Robertson and W. Simpson. 2015. 2015 AAHA/AAFP pain management guidelines for dogs and cats. *J Feline Med Surg.* 17 (3): 251-272.

- Ertel W., M. Keel and M. Bonaccio. 1995. Release of anti-inflammatory mediators after mechanical trauma correlates with severity of injury and clinical outcome. *J Trauma*. 39: 879-887.
- Etezadi F., M. Aklamli, A. Najafi, M. Khajavi, R. Shariat Moharari, B. Mirrahimi, S. A. Mortazavi and M. Mojtahedzadeh. 2014. Evaluation of the anti-inflammatory effects of peri-operative infusion of magnesium sulfate on the microsurgical procedures for intracranial tumors. *Anesthesiology and pain medicine*, 4(5), e22379. <https://doi.org/10.5812/aapm.22379>
- Faria S. S., P. C. Fernández Jr, S. M. J. Barbosa, V. C. Lima, W. Fontes, R. Freitas-Junior, A. K. Eterovic and P. Forget. 2016. The neutrophil to lymphocyte ratio: a narrative review. *Ecancermedicalscience*. 10: 702.
- Fitch K., T. Engel and A. Bochner. 2015. Cost Differences Between Open and Minimally Invasive Surgery. *Manag Care*. 24: 40-8.
- Gautier A., E. C. Graff, L. Bacek, E. J. Fish, A. White, L. Palmer and K. Kuo. 2020. Effects of ovariohysterectomy and hiperbaric oxygen therapy on systematic inflammation and oxydation in dogs. *Frontiers in Veterinary Science*. 506 (6): 1-11.
- Gaynor J. S. 1999. Is postoperative pain management important in dogs and cats? *Veterinary Medicine*. 94 (3): 254-258.

Giannoudis P. V., H. Dinopoulos and G. M. Hall. 2006. Surgical stress response. *Injury*. 37 (5): 53-59.

Hernández-Ávalos I., A. Valverde, J. A. Ibancovicji-Camarillo, P. Sánchez-Aparicio, S. Recillas-Morales, J. Osorio-Ávalos, D. Rodríguez-Velázquez and A. E. Miranda-Cortés. 2020. Clinical evaluation of postoperative analgesia, cardiorespiratory parameters and changes in liver and renal function tests of paracetamol compared to meloxicam and carprofen in dogs undergoing ovariohysterectomy. 15 (2): e0223697.

Hodgson N., E. A. Llewellyn and D. J. Schaeffer. 2018. Utility and prognostic significance of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in dogs with septic peritonitis. *J Am Anim Hosp Assoc*. 54: 351-359.

Huber-Lang M., J. D. Lambris and P. A. Ward. 2018. Innate Immune Responses to Trauma. *J. Nature Immunology*. 19: 327-341.

Humphrey S., R. Kirby and E. Rudloff. 2014. Magnesium Physiology and Clinical Therapy in Veterinary Critical Care. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*. 0: 1-16.

Jawa R. S., S. Anillo, K. Huntoon, H. Baumann and M. Kulaylat. 2012. Interleukin-6 in Surgery, Trauma, and Critical Care Part II: Clinical Implications. *Journal of Intensive Care Medicine*. 26:73-87.

- Khalil A. A., J. C. Hall, F. A. Aziz and P. Price. 2006. Tumour Necrosis Factor: Implications for Surgical Patients. *ANZ journal of surgery*. 276: 1010-1016.
- Kumar V., A. K. Abbas, N. Fausto, J. C. Aster Robbins y Cotran. 2010. *Patología Estructural y Funcional: Inflamación y Reparación*. 8va ed. Elsevier Barcelona.
- López-Bago A., R. E. González Reyes, J. E. Ruiz Santana y J. Rivera Jiménez. 2018. Inmunidad e inflamación en el proceso quirúrgico. *Revista de la Facultad de Medicina*. 61 (4): 7-15.
- Lotze M. T. and K. J. Tracey. 2005. High-Mobility group protein (HMGB1): nuclear weapon in the immune arsenal. *Nat Rev Immunol*. 5 (4): 331.
- Lysakowski C., L. Dumont, C. Czarnetzki and M. R. Tramer. 2007. Magnesium as an adjuvant to postoperative analgesia: a systematic review of randomized trials. *Anesth Analg*. 104 (6): 1532-1539.
- Mathews K.A. 2002. Non-steroidal anti-inflammatory analgesics: a review of current practice. *J of Veterinary Emergency and Critical Care*. 12 (2): 89-97.
- Mayer M. L., G. Westbrook and P. B. Guthrie. 1984. Voltage-dependent block by  $Mg^{2+}$  of NMDA responses in spinal cord neurons. *Nature*. 309: 261-3.

- Mazur A., J. A. M. Maier, E. Rock, E. Gueux, W. Nowacki and Y. Rayssiguier. 2007. Magnesium and the inflammatory response: potential physiopathological implications. *Arch Biochem Biophys.* 458:48–56.
- Michelsen J., J. Heller, F. Wills and G. K. Noble. 2012. Effect of surgeon experience on postoperative plasma cortisol and C-reactive protein concentrations after ovariohysterectomy in the dog: a randomized trial. *Australian Veterinary Journal.* 90: 474-478.
- Morales-Villegilla C., N. Ramírez, D. Villar, M. C. Díaz, S. Bustamante and D. Ferguson. 2019. Survey of pain knowledge and analgesia in dogs and cats by colombian veterinarians. *Vet Sci.* 6 (1): 6.
- Mosmann T. R., H. Cherwinski, M. W. Giedlin and R. L. Coffman. 1986. Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *J Immunol.* 136 (7): 2348-2357.
- Netea M. G., F. Balkwill, M. Chonchol, F. Cominelli, M. Y. Donath, E. J. Giamarellos-Bourboulis, D. Golenbock, M. S. Gresnigt, M. T. Heneka, H. M. Hoffman, R. Hotchkiss, L. A. B. Joosten, D. L. Kastner, M. Korte, E. Ltz, P. Libby, T. Mandrup-Poulsen, A. Mantovani, K. H. G. Mills, K. L. Nowak, L. A. Oneill, P. Pickkers, T. VanderPoll, P. M. Ridker and C. A. Dinarello. 2017. A Guiding Map for Inflammation. *Nature Immunology.* 18: 826-831.

- Nevill B., A. Leisewitz, A. Goddard and P. Thompson. 2010. An evaluation of changes over time in serum creatine kinase activity and C-reactive protein concentration in dogs undergoing hemilaminectomy or ovariohysterectomy. *Journal of the South African Veterinary Association*. 81 (1): 22-26.
- Núñez S. L. 2018. Determinación del Ratio Neutrófilo-Linfocito y eosinófilos en presencia de estrés quirúrgico en caninos sometidos a Ovariohisterectomía. *Repositorio de Tesis UCSM*. 1: 1-221.
- Ouerghi S., F. Fnaeich, N. Frikha, T. Mestiri, A. Merghli, M. S. Mebazaa, T. Kilani and A. M. S. Ben. 2011. The effect of adding intratecal magnesium sulphate to morphine-fentanyl spinal analgesia after thoracic surgery. A prospective, double-blind, placebo-controlled research study. *Ann Fr Anesth Ramin*. 30 (1): 25-30.
- Plumb D. C. and D. Pharm. 2011. *Veterinary Drug Handbook*. PharmaVet Inc. 7: 1890-1893.
- Pratt L. S., M. Bowen and A. Redpath. 2023. Resolution of sustained ventricular tachycardia in a horse presenting with colic with magnesium sulfate.
- Ranninger E., U. Bartoszyk and A. Kutter. 2019. Reversal of sustained ventricular tachycardia with magnesium but not with lidocaine in a dog during the perianaesthetic period. *Vet record case reports*. 7 (4): 1-5.

- Schmidt E. M. S., C. P. Rubio, F. Thomas, J. C. P. Ferreira and D. P. Eckersall. 2018. Acute phase proteins in bitches subjected to conventional and minimally invasive ovariohysterectomy. *Pesq. Vet. Bras.* 38 (11): 2124-2128.
- Seung-Yong S. and P. Matzinger. 2004. Opinion: Hydrophobicity: an ancient damage-associated molecular pattern that initiates innate immune responses. *Nature Reviews. Immunology.* 4 (6): 469.
- Sugimoto J., A. M. Romani, A. M. Valentín-Torres, A. A. Luciano, C. M. Ramirez Kitchen, N. Funderburg, S. Mesiano and H.B. Bernstein. 2012. Magnesium Decreases Inflammatory Cytokine Production: A Novel Innate Immunomodulatory Mechanism. *J. of Immunology.* 188: 6338-6346.
- Stow J. L. and R. Z. Murray. 2013. Intracellular Trafficking and Secretion of Inflammatory Cytokines. *Cytokine & Growth Factor Reviews.* 24: 227-39.
- Stutz C.M., L. D. O Rear, K. R. O'Neill, M. E. Tamborski, C. G. Crosby, C. J. Devin and J. G. Schoenecker. 2013. Coagulopathies in Orthopaedics: links to Inflammation and the Potential of Individualizing Treatment Strategies. *J. Orthop Trauma.* 27: 236-241.
- Tan L.R., K. Waxman, G. Scannell, G. Loli, G. A. Granger. 1993. Trauma causes early release of soluble receptors for tumor necrosis factor. *J Trauma.* 34: 634-638.

- Thompson D., M. B. Pepys and S. P. Wood. 1999. The physiological structure of human C-reactive protein and its complex with phosphocholine. *Structure*. 7 (2) 169-177.
- Toft P. and E. Tonnesen. 2008. The Systemic Inflammatory Response to Anesthesia and Surgery. *J. of Current Anesthesia and Critical Care*. 19: 349-353.
- Vincent J., K. Donadello and X. Schmidt. 2011. Biomarkers in the critically ill patient: C-reactive Protein. *Crit Care Clin*. 27: 241-251.