



UNIVERSIDAD ESTATAL DE BOLÍVAR

Facultad de Ciencias Agropecuarias Recursos Naturales y del
Ambiente

Carrera de Medicina Veterinaria

Tema:

EVALUACIÓN DEL EFECTO ANALGÉSICO Y ANTIINFLAMATORIO DEL
ACEITE DE CANNABIDIOL (CBD) EN CANINOS ORQUIECTOMIZADOS

Proyecto de Investigación previo a la obtención del título de Médico Veterinario.
Otorgado por la Universidad Estatal de Bolívar a través de la Facultad de Ciencias
Agropecuarias, Recursos Naturales y del Ambiente, Medicina Veterinaria.

Autoras:

Adriana Rocío Laguna Laguna

María Magdalena Guaraca Guaylla

Tutora:

Dra. Jenny Marcela Martínez Moreira M.Sc.

Guaranda – Ecuador

2025

EVALUACIÓN DEL EFECTO ANALGÉSICO Y ANTIINFLAMATORIO DEL
ACEITE DE CANNABIDIOL (CBD) EN CANINOS ORQUIECTOMIZADOS.


REVISADO Y APROBADO POR:



Dra. Jenny Marcela Martínez Moreira M.Sc
TUTORA



Dr. Edison Raveliño Ramón Curay M.Sc.
PAR LECTOR



Dr. Jagger Segura PhD.
PAR LECTOR

CERTIFICACIÓN DE AUTORIA

Yo, Adriana Rocío Laguna Laguna & María Magdalena Guaraca Guaylla, con CI. 1804994968 & 0606305092 respectivamente, declaro que el trabajo y los resultados presentados en este informe, no han sido previamente presentados para ningún grado o calificación profesional; y, que las referencias bibliográficas que se incluyen han sido consultadas y citadas con su respectivo autor(es).

La Universidad Estatal de Bolívar, puede hacer uso de los derechos de publicación correspondientes a este trabajo, según lo establecido por la Ley de Propiedad Intelectual, su Reglamentación y la Normativa Institucional vigente

Adriana Rocío Laguna Laguna
AUTORA

María Magdalena Guaraca Guaylla
AUTORA

Dra. Jenny Marcela Martínez Moreira M.Sc
TUTORA

Se otorgó ante mi y en fe de ello confiero ésta 3 copia certificada, firmada y sellada en Guaranda, V.B. de 10 de Mayo del 2025

Dr. Hernán Cristóbal Arcas
NOTARIO SEGUNDO DEL CANTÓN GUARANDA



20250201002P00313

DECLARACION JURAMENTADA

OTORGAN: MARÍA MAGDALENA GUARACA GUAYLLA Y

ADRIANA ROCÍO LAGUA LAGUA

CUANTIA: INDETERMINADA

DI 2 COPIAS

En la ciudad de Guaranda, provincia Bolívar, República del Ecuador, hoy día martes dieciocho de marzo de dos mil veinticinco, ante mí DOCTOR HERNÁN RAMIRO CRIOLLO ARCOS, NOTARIO SEGUNDO DE ESTE CANTÓN, comparecen las señoritas: María Magdalena Guaraca Guaylla y Adriana Rocío Laguna Laguna, de estado civil solteras, por sus propios derechos. Las comparecientes son de nacionalidad ecuatorianas, mayores de edad, domiciliadas en esta ciudad de Guaranda, con celular número: cero nueve ocho ocho cuatro ocho dos cinco siete nueve y cero nueve ocho cinco dos nueve cero cinco cinco nueve, correo electrónico: mariguaraca@mailes.ueb.edu.ec alagua@mailes.ueb.edu.ec, a quienes de conocerlas doy fe en virtud de haberme exhibido sus cédulas de ciudadanía en base a las que procedo a obtener sus certificados electrónicos de datos de identidad ciudadana, del Registro Civil, mismo que agrego a esta escritura como documentos habilitantes; bien instruidas por mí el Notario en el objeto y resultados de esta escritura de Declaración Juramentada que a celebrarla proceden, libre y voluntariamente.- En efecto juramentado que fueron en legal forma previa las advertencias de la gravedad del juramento, de las penas de perjurio y de la obligación que tienen de decir la verdad con claridad y exactitud, declaran lo siguiente: "Que previo a la obtención del Título de Médicas Veterinarias, de la carrera de Medicina Veterinaria, otorgado por la Universidad Estatal de Bolívar, a través de la Facultad de Ciencias Agropecuarias Recursos Naturales y del Ambiente, manifestamos que los criterios e ideas emitidas en el presente Proyecto de Investigación Titulado: **"EVALUACIÓN DEL EFECTO ANALGÉSICO Y ANTIINFLAMATORIO DEL ACEITE DE CANNABIDIOL (CBD) EN CANINOS ORQUIECTOMIZADOS."**, es de nuestra exclusiva responsabilidad en calidad de autores, además autorizamos a la Universidad Estatal de Bolívar hacer uso de todos los contenidos que nos pertenece o parte de los que contiene esta obra, con fines estrictamente académicos o de investigación. Es todo cuanto tenemos que decir en honor a la verdad". Hasta aquí la declaración juramentada que junto con los documentos anexos y habilitantes que se incorpora queda elevada a escritura pública con todo el valor legal, y que las comparecientes aceptan en todas y cada una de sus partes, para la celebración de la presente escritura se observaron los preceptos y requisitos previstos en la Ley Notarial; y, leída que le fue a las comparecientes por mí el Notario, se ratifican y firman conmigo en unidad de acto quedando incorporada en el Protocolo de esta Notaría, de todo cuanto DOY FE.

María Magdalena Guaraca Guaylla
C.C. 0606305092

Adriana Rocío Laguna Laguna
C.C. 1804994968

DR. HERNÁN RAMIRO CRIOLLO ARCOS
NOTARIO SEGUNDO DE CANTÓN GUARANDA



Tesis Adriana Laguna Laguna y María Guaraca

INFORME DE ORIGINALIDAD

| | | | |
|---------------------|---------------------|---------------|-------------------------|
| 9% | 9% | 0% | 0% |
| INDICE DE SIMILITUD | FUENTES DE INTERNET | PUBLICACIONES | TRABAJOS DEL ESTUDIANTE |

FUENTES PRIMARIAS

| | | |
|----------|---|-----------|
| 1 | dspace.ueb.edu.ec Fuente de Internet | 5% |
| 2 | repositorio.utc.edu.ec Fuente de Internet | 4% |

Excluir citas

Activo

Excluir coincidencias < 2%

Excluir bibliografía

Activo


Dra. JENNY MARCELA MARTÍNEZ MOREIRA M.Sc.
TUTORA



Recibo digital

Este recibo confirma que su trabajo ha sido recibido por **Turnitin**. A continuación podrá ver la información del recibo con respecto a su entrega.

La primera página de tus entregas se muestra abajo.

Autor de la entrega: VÍCTOR ALEJANDRO BÓSQUEZ BARCENES
Título del ejercicio: 94
Título de la entrega: Tesis Adriana Laguna y Maria Guaraca
Nombre del archivo: Tesis_Adriana_Lagua_Maria_Guaraca.pdf
Tamaño del archivo: 3.86M
Total páginas: 127
Total de palabras: 26,327
Total de caracteres: 140,020
Fecha de entrega: 17-mar.-2025 16:48a. m. (UTC-0500)
Identificador de la entrega... 24790232186



UNIVERSIDAD ESTATAL DE BOLÍVAR
Facultad De Ciencias Agropecuarias Recursos Naturales Y Del
Ambiente
Carrera De Medicina Veterinaria

Tema:
EVALUACIÓN DEL EFECTO ANALGÉSICO Y ANTINFLAMATORIO DEL
ACEITE DE CANNABIDIOL (CBD) A DIFERENTES DOSIS EN CANINOS
ORQUETOMIZADOS

Proyecto de Investigación porfirio a la obtención del título de Médico Veterinario.
Otorgado por la Universidad Estatal de Bolívar a través de la Facultad de Ciencias
Agropecuarias, Recursos Naturales y del Ambiente, Medicina Veterinaria.

Autoras:


Adriana Rocío Laguna Laguna
María Magdalena Guaraca Guayllá

Tutor:

Dra. Jenny Marcela Martínez Moreira M.Sc.

Guayaquil - Ecuador

2025


Dra. JENNY MARCELA MARTÍNEZ MOREIRA M.Sc.
TUTORA

DEDICATORIA

Dedico este trabajo a mi familia, cuyo amor y apoyo incondicional han sido mi mayor fuente de fortaleza. A cada uno de mis amigos, por su compañía y motivación, que han enriquecido mi camino con risas y momentos inolvidables. Gracias por estar a mi lado en cada desafío, por creer en mí y por inspirarme a seguir adelante. Este logro es tanto mío como de ustedes

Adriana Rocío Laguna Laguna

A mi familia, pilares fundamentales en mi trayectoria académica. En especial a mi madre, por su incansable amor y sacrificio, que ha sido la luz que guía mis pasos, mis hermanas, por su apoyo incondicional y la inspiración que me brindan cada día. Esta tesis es un reflejo de nuestros sueños compartidos y de la fortaleza que me han transmitido. ¡Gracias por ser mi motor!

María Magdalena Guaraca Guaylla

AGRADECIMIENTO

Agradezco profundamente a la Universidad Estatal de Bolívar por brindarme la oportunidad de crecer académicamente y a los docentes que han guiado mi camino con su conocimiento y dedicación. Su apoyo incondicional ha sido fundamental en mi formación. A mi familia, por su amor y aliento constante, y a mis amigos, por su compañía y motivación en cada paso de este proceso. Sin ustedes, este logro no habría sido posible.

Adriana Rocío Laguna Laguna

Quiero expresar mi más profundo agradecimiento a Dios, por brindarme la fortaleza y la sabiduría necesaria en cada paso de este camino. A la universidad estatal de Bolívar, por ofrecerme la oportunidad de crecer y convertirme en una profesional en lo que tanto me apasiona, a mis docentes, por su dedicación y compromiso en mi formación académica. A mis padres, por su amor incondicional y su apoyo constante, han sido mi refugio en los momentos difíciles. Finalmente, a mí misma, por la perseverancia y el esfuerzo que me han permitido alcanzar esta meta. Este logro es el resultado de la unión de nuestras fuerzas y sueños.

María Magdalena Guaraca Guaylla

ÍNDICE DE CONTENIDO

| CONTENIDO | PAG. |
|---|------|
| CAPÍTULO I. | 1 |
| 1.1. INTRODUCCIÓN | 1 |
| 1.2. PROBLEMA | 3 |
| 1.3. Objetivos | 4 |
| • Objetivo general | 4 |
| • Objetivos específicos | 4 |
| 1.4. HIPÓTESIS | 5 |
| CAPÍTULO II | 6 |
| 2. MARCO TEÓRICO. | 6 |
| 2.1. El Dolor | 6 |
| 2.2. Fisiopatología del dolor | 7 |
| 2.3. Manejo del dolor y bienestar animal | 9 |
| 2.4. Reconocimiento de dolor en los perros | 10 |
| 2.5. Evaluación del dolor en perros | 10 |
| 2.6. Puntuación del dolor | 11 |
| 2.7. La inflamación | 12 |
| 2.7.1. Fisiopatología | 14 |
| 2.7.2. Inductores exógenos de la inflamación | 15 |
| 2.7.3. Inductores endógenos de la inflamación | 15 |
| 2.7.4. Mediadores y efectores de la inflamación | 16 |
| 2.8. Terapia con Cannabis | 18 |
| 2.8.1. Ligandos endógenos. | 19 |
| 2.8.2. Receptores endógenos | 20 |

| | | |
|---------|--|----|
| 2.8.3. | Receptores cannabinoides en el perro | 22 |
| 2.8.4. | Distribución de los receptores cannabidoides | 22 |
| 2.9. | Farmacología de los endocannabinoides | 23 |
| 2.9.1. | Endocannabinoides | 25 |
| 2.10. | Farmacocinética | 27 |
| 2.11. | Farmacodinamia | 29 |
| 2.12. | Interaccion de los fitocannabinoides con otros agentes farmacológicos. | 30 |
| 2.12.2. | Benzodicepinas | 30 |
| 2.12.3. | Gabapentina | 30 |
| 2.12.4. | Fenobarbital | 30 |
| 2.13. | Toxicidad del CBD | 31 |
| 3. | MARCO METODOLÓGICO | 34 |
| 3.1. | Ubicación de la investigación | 34 |
| • | Localización de la investigación | 34 |
| • | Situación geográfica y climática | 34 |
| • | Zona de vida | 34 |
| 3.2. | Metodología | 34 |
| 3.2.1. | Material experimental | 34 |
| 3.2.2. | Factores en estudio | 35 |
| 3.2.3. | Tratamientos | 35 |
| 3.2.4. | Tipo de diseño experimental | 35 |
| 3.2.5. | Manejo de la investigación | 36 |
| 3.2.6. | Métodos de evaluación | 40 |
| 3.2.7. | Análisis de datos | 42 |
| | CAPÍTULO IV | 43 |

| | |
|---|----|
| 4. RESULTADO Y DISCUSIÓN | 43 |
| 4.1. Interpretación de resultados | 43 |
| 4.1.1. Edad | 43 |
| 4.1.2. Peso vivo | 45 |
| 4.1.3. Condición corporal | 47 |
| 4.1.4. Frecuencia cardiaca intraoperatoria | 49 |
| 4.1.5. Frecuencia respiratoria intraoperatoria | 51 |
| 4.1.6. Recuento de neutrófilos antes del tratamiento | 53 |
| 4.1.7. Glasgow 2 horas postoperatorio. | 55 |
| 4.1.8. Glasgow 6 horas postoperatorio. | 57 |
| 4.1.9. Glasgow 12 horas postoperatorio. | 59 |
| 4.1.10. Recuento de neutrófilos 24 horas postoperatorio | 61 |
| 4.1.11. Recuento de neutrófilos 72 horas postoperatorio | 63 |
| 4.1.12. Grado de inflamación 24 horas postoperatorio | 65 |
| 4.1.13. Grado de inflamación 72 horas postoperatorio | 67 |
| 4.1.14. Fosfatasa alcalina (Fa) | 69 |
| 4.1.15. Aspartato aminotransferasa (AST) | 71 |
| 4.1.16. Alanina aminotransferasa (ALT) | 73 |
| 4.1.17. Albumina. | 75 |
| 4.2. Comprobación de hipótesis | 77 |
| CAPÍTULO V | 78 |
| 5. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES | 78 |
| BIBLIOGRAFÍA | 80 |

ÍNDICE DE TABLAS

| N° | Detalle | Pag. |
|-----|--|------|
| 1. | Criterios de dolor agudo y crónico | 7 |
| 2. | Escala de Glasgow en perros | 11 |
| 3. | Principales endocannabinoides | 26 |
| 4. | <i>Tratamientos en estudio</i> | 35 |
| 5. | <i>Características numéricas del experimento</i> | 35 |
| 6. | <i>Análisis de varianza (ADEVA)</i> | 36 |
| 7. | Valoración del grado de inflamación | 39 |
| 8. | Análisis estadístico de la edad | 43 |
| 9. | Análisis estadístico del peso | 45 |
| 10. | Análisis estadístico de la condición corporal (CC) | 47 |
| 11. | Análisis estadístico de la frecuencia cardíaca (Fc) intraoperatoria | 49 |
| 12. | Análisis estadístico de la frecuencia respiratoria intraoperatoria | 51 |
| 13. | Análisis estadístico del recuento de neutrófilos antes del tratamiento | 53 |
| 14. | Análisis estadístico de Glasgow 2 horas postoperatorio | 55 |
| 15. | Análisis estadístico de Glasgow 6 horas postoperatorio | 57 |
| 16. | Análisis estadístico de Glasgow 12 horas postoperatorio | 59 |
| 17. | Análisis estadístico del recuento de neutrófilos 24 horas postoperatorio | 61 |
| 18. | Análisis estadístico del recuento de neutrófilos 72 horas postoperatorio | 63 |
| 19. | Análisis estadístico del grado de inflamación a las 24 postoperatorio | 65 |
| 20. | Análisis estadístico del grado de inflamación a las 72 postoperatorio | 67 |
| 21. | Análisis estadístico de la fosfatasa alcalina (Fa) | 69 |
| 22. | Análisis estadístico del aspartato aminotransferasa (AST) | 71 |
| 23. | Análisis estadístico de alanina aminotransferasa (AST) | 73 |
| 24. | Análisis estadístico de Albumina | 75 |

ÍNDICE DE FIGURAS

| N° | Detalle | Pag. |
|-----------|---|-------------|
| 1. | Estudio de la edad en años | 43 |
| 2. | Estudio del peso vivo | 45 |
| 3. | Estudio de la condición corporal (CC) | 47 |
| 4. | Estudio de la frecuencia cardiaca (Fc) intraoperatoria. | 49 |
| 5. | Estudio de la frecuencia respiratoria | 51 |
| 6. | Estudio del recuento de neutrófilos antes del tratamiento | 53 |
| 7. | Estudio de Glasgow 2 horas postoperatorio | 55 |
| 8. | Estudio de Glasgow 6 horas postoperatorio | 57 |
| 9. | Estudio de Glasgow 12 horas postoperatorio | 59 |
| 10. | Estudio del recuento de neutrófilos 24 horas postoperatorio | 61 |
| 11. | Estudio del recuento de neutrófilos 72 horas postoperatorio | 63 |
| 12. | Estudio del grado de inflamación 24 horas postoperatorio. | 65 |
| 13. | Estudio del grado de inflamación 72 horas postoperatorio. | 67 |
| 14. | Estudio de la fosfatasa alcalina (Fa) | 69 |
| 15. | Estudio del aspartato aminotransferasa (AST). | 71 |
| 16. | Estudio de la alanina aminotransferasa (ALT) | 73 |
| 17. | Estudio de la albumina | 75 |

ÍNDICE DE ANEXOS

| N° | Detalle |
|----|---------------------------------|
| 1. | Ubicación de la investigación |
| 2. | Resultados hematológicos |
| 3. | Base de datos |
| 4. | Fotografía de la investigación. |
| 5. | Glosario de términos |

RESUMEN

La orquiectomía es un procedimiento que se realiza con fines de control poblacional y en parte por bienestar animal, tomando en cuenta que este es un procedimiento doloroso y desagradable para los perros, por lo tanto, el objetivo de la presente investigación es; Evaluar el efecto analgésico y antiinflamatorio del aceite de cannabidiol (CBD) a diferentes dosis en caninos orquiectomizados. Metodológicamente se establecieron cuatro tratamientos; T0: testigo, T1: 0,5 mg/kg, T2: 1 mg/kg y T3: 2 mg/kg de CBD, se probó el efecto de estas dosis en 5 perros mayores a 6 meses de edad congregados en los grupos mencionados, para medir el efecto de las dosis de CBD se evaluaron, el recuento de neutrófilos antes de la cirugía, el dolor mediante el empleo de la escala veterinaria de Glasgow a las 2, 6 y 12 horas postquirúrgicas, además el recuento de neutrófilos a las 24 y 72 horas, el grado de inflamación a las 24 y 72 horas posteriores a la cirugía, también se realizó un perfil de bioquímica sérica para determinar la concentración de fosfatasa alcalina (Fa), ALT, AST y albumina. Los resultados determinaron que la administración de CBD mantuvo dentro del rango referencial el recuento de neutrófilos antes y después de la cirugía, además, se comprobó que las tres dosis de CBD disminuyen el dolor postoperatorio desde las 2 horas en comparación al grupo testigo, adicionalmente, se evidenció que a la dosis de 2mg/kg de CBD (T3) provocó una disminución del grado de inflamación en comparación con lo observado en los pacientes del grupo control y los que recibieron las demás dosis propuestas a las 24 y 72 horas posteriores a la cirugía, los resultados de la bioquímica sérica demostraron que la administración de CBD es segura y no causa hepatotoxicidad ya que la administración de las dosis en estudio no influyeron en la concentración de fosfatasa alcalina (Fa), aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT), si embargo, se reconoció que entre mayor es la dosis administrada, puede provocar aumento en la concentración de albumina, aunque este hallazgo clínico no es influyente en los pacientes por que no tiene sustentación clínica para determinar disfunción hepática. Concluyendo que la administración de CBD en diversas dosis es segura y puede proporcionar un buen efecto analgésico y antiinflamatorio en caninos orquiectomizados.

Palabras Claves: Orquiectomía, CBD, Glasgow, Inflamación, Neutrófilos.

SUMMARY

Orchiectomy is a procedure performed for population control purposes and partly for animal welfare, taking into account that this is a painful and unpleasant procedure for dogs, therefore, the objective of the present research is; to evaluate the analgesic and anti-inflammatory effect of cannabidiol (CBD) oil at different doses in orchiectomized canines. Methodologically, four treatments were established; T0: control, T1: 0.5 mg/kg, T2: 1 mg/kg and T3: 2 mg/kg of CBD, the effect of these doses was tested in 5 dogs older than 6 months of age congregated in the mentioned groups, to measure the effect of the CBD doses were evaluated, the neutrophil count before surgery, the pain by using the Glasgow veterinary scale at 2, 6 and 12 hours post-surgery, 6 and 12 hours after surgery, as well as neutrophil counts at 24 and 72 hours, the degree of inflammation at 24 and 72 hours after surgery, a serum biochemistry profile was also performed to determine the concentration of alkaline phosphatase (Fa), ALT, AST and albumin. The results determined that the administration of CBD maintained within the referential range the neutrophil count before and after surgery, in addition, it was proved that the three doses of CBD decreased the postoperative pain from 2 hours compared to the control group, additionally, it was evidenced that the dose of 2mg/kg of CBD (T3) caused a decrease in the degree of inflammation compared to what was observed in the patients of the control group and those who received the other proposed doses at 24 and 72 hours after surgery, the results of serum biochemistry showed that CBD administration is safe and does not cause hepatotoxicity since the administration of the doses under study did not influence the concentration of alkaline phosphatase (ALP), aspartate aminotransferase (AST) and alanine aminotransferase (ALT), However, it was recognized that the higher the dose administered, the greater the increase in albumin concentration, although this clinical finding is not influential in patients because it has no clinical support to determine hepatic dysfunction. We conclude that the administration of CBD in various doses is safe and can provide a good analgesic and anti-inflammatory effect in orchiectomized canines.

Key words: Orchiectomy, CBD, Glasgow, Inflammation, Neutrophils.

CAPÍTULO I.

1.1. INTRODUCCIÓN

La inflamación es una respuesta biológica que involucra células inmunes, vasos sanguíneos y mediadores bioquímicos. Esta respuesta se activa como resultado de estímulos endógenos y exógenos, como patógenos, células dañadas, daño neurológico focalizado o sustancias químicas. Durante este proceso fisiológico se observa la secreción continua de citoquinas que perpetúan el proceso inflamatorio y generan estrés oxidativo a nivel celular, los mismos que suelen cronificar la condición patológica subyacente (Pezone *et al.*, 2023).

La vía nociceptiva, en respuesta a un daño en el tejido nervioso local provocado por la inflamación, abarca la transducción, transmisión, modulación y percepción del dolor juntamente con un sinnúmero de sistemas de señalización enzimática, como el sistema endocannabinoide (SEC) los cuales desempeñan un papel crucial en la respuesta tanto aferente como eferente a los estímulos dolorosos. La exploración del uso de cannabinoides en el tratamiento del dolor continúa siendo un área de interés tanto clínico como investigativo, la acumulación de datos, tanto en seres humanos como en animales de laboratorio e inclusive en animales de compañía y de producción, sugiere eficacia, especialmente en condiciones de dolor crónico. Considerando que el índice terapéutico relativo parece ser favorable, y la inclusión de estos compuestos proporciona a los veterinarios otra herramienta que pueden considerar en su arsenal para el tratamiento del dolor (Mosley *et al.*, 2021).

La utilización de cannabinoides en la medicina humana y veterinario ha provocado discrepancias debido a cuestiones éticas, legales e inclusive culturales. A pesar de ello, los compuestos derivados del Cannabis están siendo cada vez más aceptados en el ámbito médico y clínico por sus beneficios terapéuticos. No obstante, la aplicación de estos medicamentos se ve afectada por las leyes y regulaciones específicas de cada localidad, lo que impone la importancia de realizar más investigaciones para respaldar su uso (Stogdale, 2019).

El cannabidiol (CBD) es un fitocompuesto obtenidos de la planta *Cannabis sativa* L., el cual, a diferencia de otros cannabinoides, el CBD tiene pocos o ningún efecto psicológico, se han empleado en perros, gatos y hurones con diversos propósitos

terapéuticos, como agentes antiespásticos, antieméticos, anticonvulsivos y estimulantes del apetito. Además, se ha explorado su capacidad neuroprotectora, así como sus propiedades analgésicas y antiinflamatorias. En modelos animales, se ha investigado su potencial en el tratamiento de afecciones como el cáncer, el asma, la diabetes y la retinosis pigmentaria. Se ha sugerido que los cannabinoides podrían ser eficaces en el control del dolor postquirúrgico y también el relacionado con la osteoartritis, lo que ha llevado a los dueños de mascotas a considerarlos como una alternativa natural con posibles beneficios en el bienestar animal (Bunman *et al.*, 2023).

El CBD destaca por no poseer toxicidad, además de propiciar una adecuada ventana terapéutica. Su capacidad antiinflamatoria se ha observado en modelos animales, sugiriendo su potencial utilidad en condiciones inflamatorias. Se postula que el mecanismo de acción del CBD implica la regulación del calcio intracelular y la reducción de la producción de interleucina-6 (IL-6), IL-8 o metaloproteinasas de matriz-3 (MMP-3) en los fibroblastos sinoviales, lo que se traduce en una regulación considerable de los efectos inflamatorios de forma sistémica (Millar *et al.*, 2019).

El CBD ejerce su acción antiinflamatoria a través de interacciones con diversas moléculas en el huésped, incluyendo el receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas, receptores acoplados a proteína G 3/6/12/18/55, potencial receptor transitorio vanilloide 1/2 (TRPV1/2), subfamilia A1 de potencial receptor transitorio (TRPA1), receptor de 5-hidroxitriptamina y proteínas mitocondriales.

1.2. PROBLEMA

La terapia para el dolor en mascotas comprende una variedad de enfoques que involucran tanto tratamientos farmacológicos como no farmacológicos. Entre los medicamentos farmacológicos utilizados se encuentran los opioides, que actúan en el sistema nervioso central para mitigar el dolor moderado a severo, y los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), que reducen la inflamación y alivian el dolor, siendo ejemplos comunes el carprofeno y el meloxicam. Además, se emplean corticosteroides con propiedades antiinflamatorias para tratar condiciones dolorosas como la artritis, y anestésicos locales que bloquean la sensación de dolor en áreas específicas mediante inyecciones o cremas tópicas.

Su utilización a parte de beneficiosa también plantea desafíos significativos debido al riesgo de efectos adversos que impactan sobre la salud y bienestar animal que puede asociarse con el mal uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE), ya que pueden generar problemas gastrointestinales y renales. La administración a largo plazo de opioides, destinados a aliviar el dolor severo, conlleva la amenaza de farmacodependencia, planteando preocupaciones adicionales para la salud de las mascotas. Asimismo, los corticosteroides, empleados en el tratamiento de condiciones dolorosas en mascotas, pueden tener efectos inmunológicos perjudiciales, comprometiendo la respuesta inmune de los animales y aumentando su susceptibilidad a comorbilidades.

El mal manejo de los analgésicos y antiinflamatorios puede repercutir sobre la relación entre el dolor y las alteraciones en la conducta de las mascotas, ya que suele ser complejo, pero siempre sigue un razonamiento lógico. Es ampliamente reconocido que las afecciones y los problemas dolorosos de distintas índoles, incluyendo los quirúrgicos, desempeñan un papel crucial en el comportamiento problemático, ya que estos modifican su temperamento y conducta.

Esta compleja situación destaca la necesidad de estrategias de manejo del dolor en mascotas que minimicen los riesgos y maximicen la eficacia del tratamiento, explorando alternativas más seguras y menos problemáticas, por lo tanto, en la presente investigación se propone; evaluar el efecto analgésico y antiinflamatorio del aceite de cannabidiol (CBD) en castraciones en caninos.

1.3. Objetivos

- **Objetivo general**

Evaluar el efecto analgésico y antiinflamatorio del aceite de cannabidiol (CBD) en caninos orquiectomizados.

- **Objetivos específicos**

Determinar cuál de las tres dosis tiene mayor actividad analgésica y antiinflamatoria.

Analizar las variaciones en el hemograma y bioquímica sérica en los tratamientos propuestos.

Evaluar la intensidad del dolor postoperatorio, con la escala de Glasgow Veterinaria.

1.4. HIPÓTESIS

Ho: No existe efecto analgésico y antiinflamatorio del aceite de cannabidiol (CBD) en caninos orquiectomizados.

Hi: Existe efecto analgésico y antiinflamatorio del aceite de cannabidiol (CBD) en caninos orquiectomizados.

CAPÍTULO II

2. MARCO TEÓRICO

2.1. El Dolor

El dolor es una experiencia compleja, individual y subjetiva que abarca componentes sensoriales y emocionales. En otras palabras, el dolor no se limita únicamente a la sensación física, sino que también involucra la forma en que afecta emocionalmente. Son estos sentimientos desagradables los que generan el sufrimiento que asociamos con el dolor. La definición oficial de dolor según la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) es: "Una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada o similar a un daño tisular real o potencial". Además, reconoce que la "incapacidad de comunicarse no niega la posibilidad de que un ser humano o un animal experimente dolor" (Monteiro *et al.*, 2023).

En pacientes no verbales, como los animales, observamos signos de comportamiento errático como indicador para reconocer y evaluar el dolor, de tal modo, la comprensión de la gravedad anticipada y la causa del dolor orienta la gestión clínica. El dolor se clasifica comúnmente como agudo o crónico, siendo arbitrario considerar crónico el dolor que persiste por más de 3 meses. Sin embargo, no hay un cambio abrupto después de 3 meses que transforme el dolor en "crónico". Los impulsores mecanicistas del dolor varían continuamente desde el dolor nociceptivo agudo hasta estados de dolor patológico. La magnitud de estos cambios depende de la duración, intensidad y tipo de dolor, y se ve influida por varios factores adicionales. La duración del tiempo en que ha estado presente el dolor se considera un factor significativo que contribuye al estado general del dolor, permitiendo el uso del término "crónico" para comunicar un estado en el que las vías sensoriales están patológicamente alteradas (Monteiro *et al.*, 2023).

La percepción del dolor se origina a partir de un sistema altamente complejo de procesamiento de información neurológica. Este complejo proceso resulta de la interacción entre mecanismos facilitadores e inhibidores que se distribuyen a lo largo de todo el sistema nervioso, tanto en la periferia como en el sistema nervioso central. (Acero & Sánchez , 2024)

2.2. Fisiopatología del dolor

El dolor puede estar definido por un sinnúmero de categorías interpretativas, sin embargo, a nivel global se reconoce dos tipos de dolor, el dolor Agudo que también es llamado adaptativo y dolor crónico, el cual es denominado como desadaptativo.

Tabla 1.

Criterios de dolor agudo y crónico.

| Tipo de dolor | Características | Ejemplo | Comentario |
|----------------------|---|--|--|
| Agudo (adaptativo) | Se encuentra asociado al daño tisular, modifica de manera rápida el comportamiento del animal con el fin de prevenir o reducir el daño y favorecer las condiciones óptimas para el proceso de curación. | Intervenciones quirúrgicas Lesiones traumáticas (cortaduras, heridas, fracturas) Enfermedades agudas (por ejemplo, pancreatitis) | Los mecanismos que desencadenan el dolor agudo tienden a reflejar el sistema fisiológico normal de transmisión del dolor. Por lo general, el dolor agudo es más manejable en comparación con el dolor crónico y, a veces, se describe como dolor fisiológico, pudiendo estar relacionado con procesos inflamatorios. |
| | Persiste más allá del curso esperado de la enfermedad aguda, no está vinculado con el proceso de curación y suele asociarse con enfermedades recurrentes o de larga duración. | Se presenta en condiciones como la osteoartritis, el cáncer y la enfermedad periodontal. | El dolor posquirúrgico persistente se define como el dolor agudo resultante de una cirugía que se convierte en crónico. Los pacientes que experimentan dolor crónico pueden experimentar episodios de dolor agudo, conocido como “agudo sobre crónico” o “dolor irruptivo”. Este tipo de dolor a veces se denomina dolor patológico. |

Fuente: (Monteiro *et al.*, 2023), tomado de Directrices WSAVA 2022 para el reconocimiento, evaluación y tratamiento del dolor.

Los nociceptores son terminaciones nerviosas libres, también conocidas como fibras aferentes o sensoriales primarias, con cuerpos celulares ubicados en la raíz dorsal y los ganglios del trigémino. Las fibras nerviosas aferentes primarias que transmiten información desde estas terminaciones nerviosas libres hasta su ubicación central se dividen principalmente en dos tipos: fibras C y fibras A δ . Después de sufrir daño tisular, se producen cambios en las propiedades de los nociceptores, lo que permite que las fibras A β , normalmente no asociadas con la nocicepción, también transmitan "información sobre el dolor", es decir, dolor desadaptativo. La estimulación nociva continua resulta en la activación de las fibras C, cuya intensidad depende de la gravedad de la lesión (Adrian *et al.*, 2019).

Los nociceptores, cuyo tejido nervioso es responsable de la percepción del dolor, hacen sinapsis en la médula espinal, transmitiendo la información nociceptiva a centros superiores. Diversas vías espinal-tronco-cefálicas se activan simultáneamente en respuesta a estímulos nocivos, proporcionando circuitos de retroalimentación positiva y negativa. La corteza cerebral desempeña un papel crucial en la modulación de la sensación de dolor mediante el control inhibitorio nocivo descendente. Este control afecta la percepción del dolor al modular la información nociceptiva en la médula espinal antes de llegar a la corteza cerebral (Solar, 2025).

La experiencia del dolor en los animales comprende tres componentes esenciales: uno sensorial-discriminatorio (relacionado con aspectos temporales, espaciales y térmicos/mecánicos), otro afectivo (subjetivo y emocional, involucrando miedo, tensión y respuestas autónomas) y un componente evaluativo que describe la magnitud de la cualidad del dolor (por ejemplo, apuñalamiento/golpes; leve/severo). Aunque la intensidad del dolor a menudo es el enfoque principal, es crucial reconocer y considerar estos distintos aspectos en la experiencia del dolor animal (Monteiro *et al.*, 2023).

El trauma y la inflamación pueden regular positivamente la transmisión nociceptiva, dando lugar a cambios progresivos en los mecanismos del dolor y los sistemas analgésicos endógenos. Este proceso, conocido como "sensibilización central", no se limita a la médula espinal y puede afectar niveles supraespinales.

Incluye la disminución de la actividad de los controles nocivos inhibidores descendentes, como los sistemas analgésicos endógenos. La sensibilización central es más probable en condiciones de dolor crónico, donde existe una entrada prolongada de señales nocivas en el sistema nervioso central (SNC) (Ruel *et al.*, 2020).

2.3. Manejo del dolor y bienestar animal

A pesar de las diversas definiciones disponibles, se puede concebir el bienestar animal como un estado que abarca la plena salud física y mental, logrando una armonía entre el animal y su entorno. Este concepto se manifiesta en un espectro que comprende desde niveles buenos hasta malos, incluyendo todas las situaciones intermedias. Se plantean cinco ámbitos para impactar en el bienestar animal (alimentación, entorno, salud, conducta y estado mental), otorgando una mayor relevancia a fomentar estados mentales (afectivos) positivos (Mellor *et al.*, 2020).

El dolor es una vivencia inherentemente desagradable y puede tener consecuencias negativas en estos cinco aspectos (por ejemplo, disminución del apetito y de la interacción social). A medida que la sensibilidad animal se consolida tanto en aceptación general como en reconocimiento legal, la reducción del sufrimiento y del dolor se convierte en un imperativo ético y legal (Ryan *et al.*, 2019).

La sensación dolorosa desencadena emociones desfavorables, como estrés, miedo, ansiedad y frustración, y estas emociones, ya sean positivas o negativas, inciden en la percepción del dolor. Mejorar el alivio del dolor y, por ende, el bienestar, puede lograrse al proporcionar a los animales vivencias positivas, tales como placer, comodidad, satisfacción, curiosidad, alegría e interacciones sociales positivas (Lawrence *et al.*, 2019).

El bienestar animal implica la condición presente de un animal, tomando en cuenta sus estados físicos, así como su conexión con los entornos físicos y sociales. La calidad de vida abarca todos los aspectos que influyen positiva o negativamente en la vida de un animal, mientras que la calidad de vida relacionada con la salud se centra en las repercusiones de problemas de salud particulares en dicha calidad de vida (Belshaw & Yeates, Assessment of quality of life and chronic pain in dogs., 2018).

2.4. Reconocimiento de dolor en los perros

Con frecuencia, el dolor agudo se manifiesta debido a traumatismos, intervenciones quirúrgicas, condiciones médicas, infecciones o enfermedades inflamatorias. La magnitud del dolor puede oscilar entre leve e intenso, y su duración puede extenderse desde unas pocas horas hasta varios días. Se ha vinculado el dolor agudo en perros con mediciones objetivas como la frecuencia cardíaca, la presión arterial y los niveles plasmáticos de cortisol y catecolaminas. No obstante, estas mediciones carecen de fiabilidad debido a la influencia de factores como el estrés, el miedo, la ansiedad y los medicamentos anestésicos en los parámetros fisiológicos. Por ende, la evaluación del dolor se basa principalmente en aspectos subjetivos, centrados en los signos conductuales (Monteiro *et al.*, 2023).

La manifestación conductual del dolor es particular de cada especie y se ve influenciada por factores como la edad, la raza, el comportamiento, la naturaleza y la duración del dolor, el estado clínico, y la presencia de factores estresantes adicionales como la ansiedad o el miedo. Una enfermedad debilitante puede significativamente limitar la diversidad de señales conductuales de dolor que normalmente mostraría un animal (por ejemplo, los perros podrían abstenerse de vocalizar y mostrar resistencia a moverse para evitar agravar el dolor). Por lo tanto, al evaluar el dolor en un perro, es esencial tener en cuenta diversos factores, que incluyen el tipo, la ubicación anatómica y la duración de la cirugía, la condición médica o la magnitud de la lesión (Monteiro *et al.*, 2023).

2.5. Evaluación del dolor en perros

La detección del dolor agudo se fundamenta en la evaluación regular del perro en busca de señales indicativas de malestar. Estas señales se pueden identificar de manera óptima mediante la observación y la interacción directa con el paciente, tomando en cuenta el conocimiento sobre la enfermedad o el estado postquirúrgico y la historia clínica del animal. Se recomienda un protocolo y un enfoque coherentes y específicos para la evaluación del dolor, especialmente haciendo uso de sistemas de puntuación del dolor. En situaciones donde se presenten jadeos, náuseas, vómitos o vocalizaciones tras la administración de opioides, se debe tener en cuenta la posibilidad de disforia (Chamba & Muñoz, 2024)

Es esencial llevar a cabo evaluaciones periódicas en los perros para asegurarse de la efectividad del tratamiento, realizándolas cada 2 a 4 horas según la duración de la acción de los analgésicos. La valoración del dolor puede iniciarse tan pronto como 30 minutos después de la extubación del paciente. La frecuencia de estas evaluaciones variará en función del tipo y la intensidad del dolor, así como de la duración de la acción de los analgésicos administrados (Monteiro *et al.*, 2023).

2.6. Puntuación del dolor

Estos instrumentos deben contar con las propiedades fundamentales de validez, confiabilidad y sensibilidad al cambio. Dado que el dolor es una construcción abstracta, no existe un estándar definitivo para su medición, y medir el componente afectivo del dolor, es decir, cómo afecta emocionalmente al perro, puede representar un verdadero desafío. La WSAVA-GPC recomienda la utilización de escalas compuestas de dolor con validación informada. Algunos ejemplos son la Escala de Medida Compuesta del Dolor de Glasgow y su versión abreviada (CMPS-SF), así como el sistema de puntuación del dolor de la Asociación Francesa de Anestesia y Analgesia Animal, el 4A-Vet que son fáciles de usar e incluyen componentes interactivos y categorías de comportamiento (Glasman *et al.*, 2024).

Tabla 2.

Escala de Glasgow en perros.

| A. Observa al perro en la jaula | | | | B. Guiarlo fuera de la jaula | |
|--|---|-------------------------|---|---|---|
| 1. ¿Como está el perro? | | 2. ¿Como está el perro? | | 3. Cuando se levanta/camina, ¿Como lo hace? | |
| Tranquilo | 0 | Ignora la herida | 0 | Con normalidad | 0 |
| Llora o gime | 1 | Se mira la herida | 1 | Cojea | 1 |
| Se queja | 2 | Se lame la herida | 2 | Se resiste | 2 |
| Aúlla | 3 | Se Frota la herida | 3 | Está engarrotado | 3 |
| | | Se muerde la herida | 4 | No quiere moverse | 4 |
| En el caso de existir fracturas en la columna vertebral, en la pelvis o en más de una extremidad, o si el perro necesita ayuda para moverse, sáltese la sección B y vaya a la C. | | | | | |
| C. Si presenta herida o dolor en el abdomen, presiona suavemente alrededor de la zona o a una distancia de 5 cm | | | | D. Estado general | |
| 4. ¿Qué hace el perro? | | 5. ¿Como está el perro? | | 6. ¿Como está el perro? | |

| | | | | | |
|--|---|-------------------|---|---|---|
| No hace nada | 0 | Relajado | 0 | Alegre, con ganas de jugar | 0 |
| Mira a su alrededor | 1 | Inquieto | 1 | Tranquilo | 1 |
| Se encoge de dolor | 2 | Agitado | 2 | Indiferente, no muestra interés en el entorno | 2 |
| Gruñe/protege la zona | 3 | Encorvado o tenso | 3 | Nervioso, ansioso o temeroso | 3 |
| Suelta una detallada | 4 | Rígido | 4 | Abatido o no reacciona | 4 |
| Llora | 5 | | | | |
| Puntuación Total (1+2+3+4+5+6) = | | | | | |
| Reconsiderar analgésicos cuando CMPS > 6/24 O 5/20 | | | | | |

Fuente: Tomado de la Universidad de Glasgow (Reid *et al.*, 2007).

Identificar el dolor es esencial para gestionarlo eficazmente. Los cambios conductuales vinculados al dolor crónico pueden manifestarse de manera gradual y de forma sutil, a menudo solo detectables por alguien familiarizado con el animal, generalmente el cuidador. El dolor crónico, de prolongada duración, suele estar asociado a enfermedades crónicas y puede presentarse incluso en ausencia de enfermedad clínica continua, como es el caso del dolor posquirúrgico persistente. Con el aumento en la esperanza de vida de los perros, se ha observado un incremento en la prevalencia de enfermedades crónicas dolorosas, afecciones de la médula espinal, formas tratables de cáncer y fuentes médicas de dolor (como las relacionadas con la vejiga, riñón y el sistema digestivo) (Duque, 2024)

2.7. La inflamación

La respuesta inflamatoria es un proceso biológico activo de carácter defensivo que le permite al cuerpo responder de forma multimodal ante la posible invasión de un antígeno de diversas índoles, tanto de índole infecciosa como uno considerado como cuerpo extraño (Brusini *et al.*, 2020).

Cuando ocurre de forma aguda esta es generalmente desencadenada por infecciones o lesiones tisulares, implica la entrega coordinada de componentes sanguíneos (componentes plasmáticos y leucocitos) al sitio afectado. Este proceso, bien caracterizado en infecciones microbianas, se inicia mediante el reconocimiento de

la infección a través de receptores del sistema inmunológico innato, como los receptores tipo Toll (TLR) y las proteínas con dominio de oligomerización de unión a nucleótidos (NOD) (NLR) (Malin & Witkowska, 2022)

Macrófagos y mastocitos residentes en los tejidos desencadenan la producción de mediadores inflamatorios, como quimiocinas, citocinas, aminas vasoactivas, eicosanoides y productos de cascadas proteolíticas. Estos mediadores provocan un exudado inflamatorio local, permitiendo el acceso de proteínas plasmáticas y leucocitos, principalmente neutrófilos, a los tejidos extravasculares en el sitio de la infección o lesión. El endotelio activado de los vasos sanguíneos facilita la extravasación selectiva de neutrófilos, manteniendo la integridad vascular y evitando la salida de eritrocitos. Este proceso selectivo se logra mediante la interacción de selectinas de células endoteliales con integrinas y receptores de quimiocinas en los leucocitos, tanto en la superficie endotelial como en los espacios extravasculares, donde las proteínas plasmáticas recién depositadas forman una matriz provisional para la unión de los leucocitos (Pezzanite *et al.*, 2022).

Cuando los neutrófilos llegan al tejido afectado, se activan, ya sea por el contacto directo con patógenos o mediante la acción de citosinas secretadas por células residentes en el tejido. Los neutrófilos intentan eliminar a los agentes invasores liberando el contenido tóxico de sus gránulos, que incluyen especies reactivas de oxígeno (ROS) y especies reactivas de nitrógeno, así como enzimas como proteinasa 3, catepsina G y elastasa. Estos efectores altamente potentes no distinguen entre objetivos microbianos y del huésped, lo que lleva inevitablemente a un daño colateral en los tejidos del huésped. Una respuesta inflamatoria aguda exitosa resulta en la eliminación de los agentes infecciosos seguida de una fase de resolución y reparación, que está mediada principalmente por macrófagos reclutados y residentes en los tejidos (Pezzanite *et al.*, 2022).

El cambio de mediadores lipídicos de prostaglandinas proinflamatorias a lipoxinas, que son antiinflamatorias, es crucial para la transición de la inflamación a la resolución. Las lipoxinas inhiben el reclutamiento de neutrófilos y, en cambio, promueven el reclutamiento de monocitos, que eliminan las células muertas e inician la remodelación del tejido. Las resolvinas y las protectinas, que constituyen

otra clase de mediadores lipídicos, así como el factor de crecimiento transformante β y los factores de crecimiento producidos por los macrófagos, también tienen un papel crucial en la resolución de la inflamación, incluido el inicio de la reparación tisular (Lauridsen, 2019).

El proceso inflamatorio persiste y adquiere nuevas características. El infiltrado de neutrófilos se reemplaza por macrófagos y, en caso de infección, también por células T. Si el efecto combinado de estas células sigue siendo insuficiente, se produce un estado inflamatorio crónico que implica la formación de granulomas y tejidos linfoides terciarios (Friedrich *et al.*, 2019).

El estado inflamatorio crónico puede presentar características distintas dependiendo de la clase efectora de las células T presentes. Además de los patógenos persistentes, esta inflamación prolongada puede originarse por otras causas de daño tisular, como respuestas autoinmunes (persistencia de antígenos propios) o la presencia de cuerpos extraños no degradables. Los intentos fallidos de los macrófagos para fagocitar y destruir patógenos o cuerpos extraños pueden llevar a la formación de granulomas, donde estos intrusos quedan aislados por capas de macrófagos en un intento final de proteger al huésped (Andersen *et al.*, 2021).

2.7.1. Fisiopatología

La respuesta inflamatoria es un proceso coordinado que involucra una amplia variedad de mediadores que forman redes reguladoras complejas. Para comprender estas redes, resulta útil clasificar las señales en categorías funcionales y diferenciar entre inductores y mediadores de la inflamación. Los inductores son las señales que inician la respuesta inflamatoria, activando sensores especializados que desencadenan la producción de conjuntos específicos de mediadores. Estos mediadores, a su vez, modifican los estados funcionales de los tejidos y órganos, actuando como efectores de la inflamación y permitiendo la adaptación a las condiciones establecidas por el inductor específico. Así, una "vía" inflamatoria genérica está compuesta por inductores, sensores, mediadores y efectores, donde cada componente determina el tipo de respuesta inflamatoria (Meli *et al.*, 2018).

2.7.2. Inductores exógenos de la inflamación

Los inductores exógenos se pueden dividir en dos categorías principales: microbianos y no microbianos. En el caso de los inductores microbianos, hay dos clases distintas: patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) y factores de virulencia. La primera clase, PAMP, se refiere a un conjunto específico y limitado de patrones moleculares conservados que son transportados por todos los microorganismos de una clase particular, ya sean patógenos o comensales (Medzhitov, 2021).

La clase categoría de inductores microbianos involucra varios factores de virulencia y está limitada a patógenos. Los que no son detectados directamente por receptores específicos. En su lugar, los efectos de su actividad, especialmente sus impactos adversos en los tejidos del huésped desencadenan la respuesta inflamatoria. Es importante destacar que las respuestas inflamatorias inducidas por estos dos mecanismos de detección de la actividad de virulencia difieren en su especificidad, porque la primera es característica de los patógenos (y en algunos casos, de las clases de patógenos), pero la segunda no.

2.7.3. Inductores endógenos de la inflamación

Los inductores endógenos de inflamación consisten en señales producidas por tejidos sometidos a estrés, daño o disfunción, la identidad y características específicas de estas señales aún no están completamente definidas, pero probablemente pertenecen a varias categorías funcionales según la naturaleza y gravedad de las anomalías tisulares que informan. Un patrón común, aunque no universal, en la detección de lesiones tisulares agudas es la identificación del desplazamiento de células o moléculas que normalmente se mantienen separadas en tejidos y células intactos. Este desplazamiento de componentes, como ligandos y sus receptores, o enzimas y sus activadores o sustratos, ocurre debido a diversos tipos de compartimentalización en tejidos normales, como membranas celulares (especialmente la membrana plasmática), membranas basales, epitelio superficial y endotelio vascular (Teshima, 2024)

Durante la muerte celular necrótica, la integridad de la membrana plasmática se ve comprometida, lo que resulta en la liberación de diversos constituyentes celulares,

como ATP, iones K⁺, ácido úrico, HMGB1 (proteína del grupo 1 de alta movilidad) y varios miembros de la familia de proteínas fijadoras de calcio S100 (S100A8, S100A9 y S100A12). El ATP se une a los purinoceptores, incluido el P2X7, en la superficie de los macrófagos, generando un flujo de salida de iones K⁺ y potencialmente colaborando con otras señales para activar el inflammasoma NALP3. Además, el ATP activa los nociceptores, receptores sensoriales que informan sobre lesiones tisulares al sistema nervioso. HMGB1 y S100A12 interactúan con el receptor RAGE (receptor específico del producto final de glicación avanzada; también conocido como AGER), que, al menos en el caso de HMGB1, coopera con los TLR para inducir una respuesta inflamatoria (Poux, 2020).

En situaciones normales, las células epiteliales y mesenquimales están separadas por la membrana basal en tejidos íntegros, cuando ocurre una alteración de esta barrera desencadena interacciones "no programadas" entre estas células, señalizando la presencia de daño tisular e iniciando respuestas reparadoras. No obstante, aún no se comprende completamente el mecanismo de detección de estas interacciones anómalas. Los epitelios superficiales funcionan como barreras que segregan los compartimentos internos del entorno externo. Por ejemplo, en órganos como el intestino, donde hay colonización de microorganismos comensales, la alteración de la barrera epitelial facilita el acceso de estos microorganismos a los receptores tipo Toll (TLR) en los macrófagos de la lámina propia, dando lugar a respuestas reparadoras mediadas por TLR. En órganos estériles con revestimiento epitelial, la eliminación de ciertos componentes no microbianos en la luz también puede desempeñar un papel similar (Carriere, 2022).

2.7.4. Mediadores y efectores de la inflamación

Los inductores de la inflamación desencadenan la producción de diversos mediadores inflamatorios, los cuales afectan la funcionalidad de varios tejidos, siendo estos los efectores finales de la vía inflamatoria. Muchos de estos mediadores inflamatorios tienen efectos comunes sobre la vasculatura y el reclutamiento de leucocitos. Estos mediadores pueden derivarse de proteínas plasmáticas o ser secretados por células. Los mediadores celulares pueden ser generados por leucocitos especializados, como macrófagos y mastocitos residentes

en tejidos, o por células locales en los tejidos. Algunos mediadores, como la histamina y la serotonina, se almacenan en los gránulos de mastocitos, basófilos y plaquetas. Otros circulan como precursores inactivos en el plasma y su concentración puede aumentar debido a la secreción de precursores por parte de los hepatocitos durante la respuesta de fase aguda. Otros mediadores se producen directamente en respuesta a la estimulación adecuada por parte de los inductores de inflamación (Guzmán, 2020).

Los mediadores inflamatorios pueden clasificarse en siete grupos según sus propiedades bioquímicas: aminas vasoactivas, péptidos vasoactivos, fragmentos de componentes del complemento, mediadores lipídicos, citocinas, quimiocinas y enzimas proteolíticas. Las aminas vasoactivas, como la histamina y la serotonina, se producen en los mastocitos y las plaquetas y tienen efectos complejos sobre la vasculatura, induciendo un aumento de la permeabilidad vascular y vasodilatación o vasoconstricción (Guzmán, 2020).

En segundo lugar, los péptidos vasoactivos como la sustancia P la cual es liberada por las neuronas sensoriales y puede inducir la desgranulación de los mastocitos. Otros péptidos vasoactivos se generan mediante proteólisis por el factor de Hageman, trombina o plasmina y provocan vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular. El factor de Hageman activa la cascada calicreína-quinina, y el principal producto de esta cascada, la bradicinina, afecta la vasculatura y tiene un potente efecto proanalgésico (estimulante del dolor). La sensación de dolor tiene un papel fisiológico importante en la inflamación (Carriere, 2022).

En tercer lugar, los fragmentos del complemento C3a, C4a y C5a (anafilatoxinas) se generan a través de diversas vías de activación del complemento. Principalmente, C5a, y en menor medida C3a y C4a, estimulan el reclutamiento de granulocitos y monocitos, además de inducir la desgranulación de mastocitos, influyendo así en la vasculatura y participando en las respuestas inflamatorias (Carriere, 2022).

Cuarto, los mediadores lipídicos, como los eicosanoides y los factores activadores de plaquetas, se originan a partir de fosfolípidos, como la fosfatidilcolina presentes en la capa interna de las membranas celulares. Tras la activación mediante iones de Ca^{2+} intracelulares, la fosfolipasa A2 citosólica genera ácido araquidónico y ácido

lisofosfatídico, los precursores de los mediadores lipídicos mencionados anteriormente. El ácido araquidónico se metaboliza para formar eicosanoides, ya sea por ciclooxigenasas (COX1 y COX2), que producen prostaglandinas y tromboxanos, o por lipoxigenasas, que generan leucotrienos y lipoxinas. Las prostaglandinas PGE2 y PGI2, en particular, inducen vasodilatación, y la PGE2 también es hiperalgésica y un potente inductor (Carriere, 2022).

En quinto lugar, las citocinas inflamatorias, como el factor de necrosis tumoral α (TNF- α), IL-1, IL-6 y otras, son producidas por diversos tipos de células, especialmente macrófagos y mastocitos. Estas citocinas desempeñan varias funciones en la respuesta inflamatoria, incluyendo la activación del endotelio y los leucocitos, así como la inducción de la respuesta de fase aguda (Sahoo *et al.*, 2023).

En sexto lugar, varios tipos de células generan quimiocinas en respuesta a inductores de inflamación, controlando así la extravasación de leucocitos y su quimiotaxis hacia los tejidos afectados (Carriere, 2022).

En séptimo lugar, diversas enzimas proteolíticas, como elastasas, catepsinas y metaloproteinasas de la matriz, cumplen funciones diversas en la inflamación, participando en la degradación de la matriz extracelular y las proteínas de la membrana basal. Estas proteasas son fundamentales en varios procesos, como la defensa del huésped, la remodelación de tejidos y la migración de leucocitos (Carriere, 2022).

2.8. Terapia con Cannabis

Para la comprensión de la terapia con extractos de cannabis, desde el punto de vista clínico y farmacológico debemos saber que existe de forma biológica en el cerebro receptores a los componentes bioactivos de dicha planta, siendo de suma importancia para su entendimiento el sistema endocannabinoide y ligandos específicos (Zou & Kumar, 2018).

El "Sistema Endocannabinoide" (SEC) fue descubierto en la década de 1990 como resultado de investigaciones sobre las acciones del Δ^9 -THC (THC) en el sistema nervioso. Se identificaron dos receptores de membrana endógenos como Receptor de cannabinoides 1 (CB1) y Receptor de cannabinoides 2 (CB2), ambos receptores acoplados a proteína G (GPCR) (Zou & Kumar, 2018).

Los ligandos endógenos para estos receptores son los endocannabinoides, especialmente la araquidonoiletanolamida (AEA) y el 2-araquidonilglicerol (2-AG), derivados del ácido graso ácido araquidónico en la membrana celular, las enzimas biosintéticas sintetizan estos endocannabinoides en respuesta a estímulos específicos, mientras que las enzimas degradativas, como la amida hidrolasa de ácidos grasos (FAAH) y las monoacilglicerol lipasas (MAGL), desempeñan un papel en su desactivación. Este sistema, conocido como ECS clásico, comprende receptores CB1 y CB2, endocannabinoides y enzimas asociadas, y está involucrado en la señalización de cannabinoides (Miranda *et al.*, 2023).

La anandamida (AEA) y el 2-araquidonilglicerol (2-AG) son los principales endocannabinoides que activan la señalización de los receptores cannabinoides. Además, otras moléculas endógenas como la palmitoiletanolamina (PEA) y la oleoiletanolamida (OEA) también tienen efectos cannabimiméticos (Abramovici, 2018).

La AEA y el 2-AG se unen ortostéricamente a los receptores cannabinoides, activándolos a nivel celular. A diferencia de algunos neurotransmisores que se almacenan en vesículas intracelulares, los endocannabinoides son lipófilos y se producen según la demanda a partir del ácido araquidónico en la membrana celular con la ayuda de enzimas biosintéticas. En el sistema nervioso, estos endocannabinoides se producen en la membrana postsináptica y viajan retrógradamente a través de la hendidura sináptica hasta la membrana presináptica, donde se unen a los receptores CB1 o CB2, modulando así la liberación de neurotransmisores presinápticos. Aunque se ha demostrado que el 2-AG participa más en la transmisión retrógrada que la AEA, los detalles precisos de estos mecanismos aún no se comprenden completamente (Mechoulam et al. 2014). La producción transitoria y "bajo demanda" de endocannabinoides garantiza un estricto control de la señalización en el área local de actividad con una duración corta (Miranda *et al.*, 2023)

2.8.1. Ligandos endógenos

La anandamida (AEA) y el 2-araquidonilglicerol (2-AG) son los principales endocannabinoides que activan la señalización de los receptores cannabinoides.

Además, otras moléculas endógenas como la palmitoiletanolamina (PEA) y la oleoiletanolamida (OEA) también tienen efectos cannabimiméticos (Veilleux *et al.*, 2019).

La AEA y el 2-AG se unen ortostéricamente a los receptores cannabinoides, activándolos a nivel celular. A diferencia de algunos neurotransmisores que se almacenan en vesículas intracelulares, los endocannabinoides son lipófilos y se producen según la demanda a partir del ácido araquidónico en la membrana celular con la ayuda de enzimas biosintéticas. En el sistema nervioso, estos endocannabinoides se producen en la membrana postsináptica y viajan retrógradamente a través de la hendidura sináptica hasta la membrana presináptica, donde se unen a los receptores CB1 o CB2, modulando así la liberación de neurotransmisores presinápticos. Aunque se ha demostrado que el 2-AG participa más en la transmisión retrógrada que la AEA, los detalles precisos de estos mecanismos aún no se comprenden completamente. La producción transitoria y "bajo demanda" de endocannabinoides garantiza un estricto control de la señalización en el área local de actividad con una duración corta (Osafo, Yeboah, & Antwi, 2021)

La anandamida (AEA) funciona como un agonista parcial tanto de los receptores CB1 como CB2, mostrando una afinidad ligeramente menor por CB2 en comparación con CB1. Por otro lado, el 2-araquidonilglicerol (2-AG) exhibe una mayor potencia y eficacia como agonista de CB1 en comparación con la AEA, y también presenta una mayor potencia que la AEA como agonista de CB2. Además de su interacción con los receptores cannabinoides, se ha demostrado que ambos endocannabinoides ejercen acciones sobre receptores no endocannabinoides y canales iónicos (Veilleux *et al.*, 2019).

2.8.2. Receptores endógenos

La identificación de la familia de receptores acoplados a proteína G, así como el descubrimiento de los receptores endocannabinoides, fue posible gracias a la llegada de la tecnología analítica cromatográfica a finales de los años 1970 y principios de los 1980. Ejemplos más específicos de receptores acoplados a proteína G son los receptores opioides, muscarínicos, colinérgicos y α -adrenérgicos, y todos

tienen en común la capacidad de inhibir la producción de adenilil ciclasa. El receptor cannabinoide recién descubierto (CB1) también inhibió esta enzima, lo que la identificó como un miembro de esta familia de receptores de membrana acoplados a proteína G. La identificación varios años después del receptor CB2 se logró mediante homología de secuencia (DiSalvo *et al.*, 2024).

CB1 y CB2, los dos receptores cannabinoideos principales, exhiben una distribución espacial anatómica única. El receptor CB1 se encuentra predominantemente en el sistema nervioso central, aunque también está presente en algunos tejidos periféricos. Por otro lado, el receptor CB2 se localiza principalmente en células del sistema inmunológico y tejidos periféricos, con una expresión más limitada en el sistema nervioso central. A pesar de ciertas superposiciones en su distribución, CB1 y CB2 proporcionan efectos diferentes pero sinérgicos al interactuar con los endocannabinoideos y otros compuestos cannabinoideos (Cindy & Rupasinghe, 2021).

El receptor CB1 se encuentra predominantemente en el sistema nervioso central (SNC) y, en concentraciones más bajas, en diversos tejidos y tipos celulares periféricos. Sus ubicaciones anatómicas identificadas incluyen el corazón, los vasos sanguíneos, el hígado, los pulmones, el sistema digestivo, la grasa y los espermatozoides. Por otro lado, el receptor CB2 tiene concentraciones más altas en los sistemas inmunológico y hematopoyético, y se ha encontrado en diversas ubicaciones, como el cerebro, el intestino, el miocardio, el endotelio, el músculo liso vascular, las células de Kupffer, el páncreas exocrino y endocrino, los huesos, los órganos y células reproductivos, así como en varios tipos de tumores (Smith *et al.*, 2017).

Los receptores CB2 del sistema inmunológico pueden modular la liberación de citocinas. La inhibición de la adenilil ciclasa resulta de la activación de los receptores CB2 de los linfocitos por los cannabinoideos. A su vez, esto reducirá las respuestas celulares y humorales a un desafío inmunológico (Papagianni & Stevenson, 2019).

Los receptores CB1 y CB2 disminuyen la actividad de la adenilil ciclasa y regulan negativamente la vía del AMPc. La activación de los linfocitos da como resultado

cascadas de proteína quinasa activadas por mitógenos (MAPK), modulación de los canales iónicos y modificación de los niveles de calcio intracelular. La activación del canal de potasio también es un mecanismo de señalización para el receptor CB2 (Papagianni & Stevenson, 2019).

2.8.3. Receptores cannabinoides en el perro

En comparación con los humanos, se ha observado que el número de receptores CB1 en las estructuras del rombencéfalo del perro es significativamente mayor. Estudios con radioligandos han encontrado una abundancia de receptores cannabinoides en el cerebelo, el tronco del encéfalo y el bulbo raquídeo de los perros. Esta alta concentración de receptores CB1 en el cerebelo del perro se ha asociado con la "ataxia estática", una reacción neurológica única en los perros al THC. La ataxia estática, caracterizada por la falta de coordinación muscular, fue descrita por primera vez en 1899 en estudios farmacológicos que involucraban el cáñamo indio en varias especies, incluidos los humanos. Además, los receptores CB1 también se han identificado en las glándulas salivales, los folículos pilosos, la piel y el hipocampo de los perros (Dao & François, 2021); (Rakotoarivelo *et al.*, 2024).

2.8.4. Distribución de los receptores cannabinoides

En estudios inmunohistoquímicos post mortem de sistemas nerviosos de perros sanos de 4 meses, 6 meses y 10 años, se ha determinado la localización anatómica del receptor CB1 en el sistema nervioso canino. Se observó una fuerte inmunorreactividad en los neutrófilos de la corteza cerebral, el cornu ammonis (CA), la circunvolución dentada del hipocampo, el mesencéfalo, el cerebelo, el bulbo raquídeo y la materia gris de la médula espinal. Además, se encontró una expresión densa de CB1 en las fibras del globo pálido y la sustancia negra, rodeadas de neuronas sin inmunorreactividad. En todas las regiones examinadas, se registró consistentemente inmunorreactividad positiva en los astrocitos. En el sistema nervioso periférico, la tinción CB1 se localizó en las neuronas y las células satélite de las células mielinizantes de Schwann, así como en los ganglios de la raíz dorsal (Scuderi & Golini, 2021).

En muestras de claustro canino obtenidas de necropsias de perros neurológicamente sanos las mismas que fueron examinadas mediante análisis inmunohistoquímico y morfohistológico para detectar la presencia de receptores CB1 y de la enzima amida hidrolasa de ácidos grasos (FAAH). Los resultados de este análisis revelaron una distribución espacial de este receptor y enzima consistente con estudios previos informados para otras especies animales. El receptor CB1 se localizó en las membranas presinápticas, mientras que la FAAH se encontró en el cuerpo celular y las dendritas de las neuronas en el claustro canino (Bala *et al.*, 2024).

2.9. Farmacología de los endocannabinoides

Hace más de dos décadas, la investigación en cannabinoides se enfocaba principalmente en compuestos individuales como el delta-9-tetrahidrocannabinol (THC), el cannabidiol (CBD) y el cannabinol (CBN). Este enfoque era típico para compuestos que podían aislarse de manera económica de la planta de cannabis. Sin embargo, en la última década, la investigación ha evolucionado hacia la exploración de formulaciones de espectro completo que contienen no solo los fitocannabinoides más conocidos (CBD y THC), sino también cannabinoides menos comunes como el cannabigerol (CBG), el cannabinol (CBN) y el cannabicromeno (CBC), entre otros. Además, se ha despertado un creciente interés en los perfiles de terpenos y flavonoides presentes en las plantas de cannabis. Con el avance del conocimiento sobre la funcionalidad de los receptores endocannabinoides, se anticipa que este campo de investigación continuará su expansión de manera significativa (Booth *et al.*, 2017).

La adición de un producto que contiene únicamente CBD a un paciente que ya está recibiendo un producto de planta entera puede ser un enfoque efectivo para tratar afecciones donde se requiere un impulso adicional de cannabinoides exógenos para abordar eventos agudos o innovadores. Una vez que el evento ha desaparecido, se puede retirar o reducir la dosis del producto de solo CBD, manteniendo al paciente en una terapia de mantenimiento con el producto de planta entera. Este enfoque de dosis pulsátil aislada, según sea necesario, puede utilizarse de manera prolongada, disminuyendo los posibles eventos adversos asociados con terapias basadas en un

solo compuesto. La dosis es tan crucial como la composición del producto (Gamble, *et al.*, 2018).

En productos con predominio de CBD, como los derivados del cáñamo, se ha observado que dosis iguales o superiores a 2 mg/kg de CBD pueden elevar la fosfatasa alcalina (ALP). Aunque no se han descrito aumentos de la ALP en la literatura en pacientes que reciben dosis bajas a moderadas (0,1–1,5 mg/kg de CBD) de productos multicompuestos, aún puede ocurrir. Sin embargo, es importante señalar que esta elevación de la ALP también puede observarse en poblaciones de pacientes con patología hepática, aquellos bajo terapias que causan o exacerban el estrés hepático, o individuos que toman múltiples fármacos o suplementos metabolizados por el hígado. A pesar de la evidencia que sugiere que la administración de dosis bajas de CBD y THC puede tener efectos hepatoprotectores, se justifica el monitoreo continuo de la función hepática en pacientes que consumen cualquier dosis de productos cannabinoides exógenos, similar a la administración a largo plazo de AINE (antiinflamatorios no esteroides) (McGrath, Bartner *et al.*, 2018).

Si se utiliza un producto aislado de CBD en dosis moderada a alta (>2 mg/kg), el sistema endocannabinoide (ECS) responderá inicialmente de manera similar a un producto de planta entera. Sin embargo, la saturación del receptor puede ocurrir en un período de entre 4 y 12 meses, dependiendo del tono del ECS de un paciente específico. Esto podría resultar en una reducción de la eficacia clínica a medida que se saturen los receptores cannabinoides y se establezca cierta tolerancia (Uliel-Sibony *et al.*, 2018).

El riesgo de una respuesta negativa o la necesidad de aumentar las dosis para compensar la disminución de la respuesta del paciente se amplifica significativamente con la terapia con un solo compuesto en comparación con la administración de productos con múltiples compuestos. Se requieren investigaciones adicionales para comprender mejor este proceso, especialmente en lo que respecta al inicio de la saturación del receptor (Uliel-Sibony *et al.*, 2018).

2.9.1. Endocannabinoides

Los endocannabinoides (CE) son metabolitos lipídicos definidos como ligandos endógenos de receptores cannabinoides. Los ligandos de cannabinoides endógenos se clasifican como etanolamidas de ácidos grasos insaturados, éteres de glicerol o gliceroles. Son moléculas lipídicas biológicamente activas que activan los receptores cannabinoides acoplados a proteína G (CBR), además de formar heterómeros con otros sistemas de receptores acoplados a proteína G (GPCR). Al igual que ocurre con los demás componentes del sistema endocannabinoide (SEC), las CE se encuentran en todos los vertebrados y en muchas especies de invertebrados analizadas hasta la fecha, lo que proporciona una perspectiva interesante sobre el cannabis y la evolución (Cruz *et al.*, 2018)

Los precursores de estos ligandos están presentes en las membranas lipídicas, se liberan entre uno y tres pasos enzimáticos rápidos y luego se liberan en el espacio extracelular. Esto contrasta con los neurotransmisores clásicos, que se sintetizan sin estímulos y se almacenan en vesículas sinápticas. Las CE ejercen sus efectos por vías yuxtacrina, paracrina y autocrina. Funcionan como neurotransmisores, neuromoduladores e inmunomoduladores. Actualmente hay cinco endocannabinoides reconocidos, de los cuales la anandamida (AEA) y el 2-araquidonoilglicerol (2-AG) son los más investigados y, por tanto, los más conocidos. Se sugieren otros endocannabinoides, pero hasta la fecha los investigadores no se han puesto de acuerdo sobre una lista ampliada (Inácio de Sá & Miranda, 2023).

Los endocannabinoides, como la anandamida y el 2-AG, desempeñan un papel crucial en la señalización del sistema endocannabinoide (SEC). Estos compuestos son producidos "bajo demanda" en las membranas celulares a partir de ácido araquidónico y están involucrados en la modulación de diversos procesos fisiológicos (García *et al.*, 2021).

La anandamida, es el principal endocannabinoide y actúa como un agonista parcial en los receptores CB1 y CB2, tiene una afinidad preferencial por el receptor CB1. Su actividad intrínseca en el receptor CB1 es significativamente mayor que en el receptor CB2, mostrando una respuesta de 4 a 30 veces más intensa en el receptor

CB1. Por otro lado, el 2-AG es un agonista completo tanto de los receptores CB1 como de los CB2, y su afinidad por ambos receptores es menor en comparación con la anandamida. Estas diferencias en la afinidad y actividad intrínseca entre la anandamida y el 2-AG pueden contribuir a la diversidad de respuestas y funciones reguladas por el sistema endocannabinoide en diferentes tejidos y sistemas del cuerpo (Cruz *et al.*, 2018).

Tabla 3.

Principales endocannabinoides.

| Endocannabinoide | Catabolismo | Función |
|-------------------------------|---|--|
| N-araquidonoil etanolamida | Dos vías enzimáticas intracelulares, la hidrolasa de ácido graso-1 (FAAH-1), expresada en todos los mamíferos, y en menor medida, la hidrolasa de ácido graso-2 (FAAH-2) | La anandamida funciona de manera similar al THC en el receptor CB1. La anandamida exhibe una alta afinidad de unión y actúa como un agonista parcial del receptor CB1. Aunque la anandamida tiene más afinidad de unión por el receptor CB1, también se une al receptor CB2 como agonista parcial. |
| 2-Arachidonoylglycerol (2-AG) | La monoacilglicerol lipasa (MAGL) es la principal enzima catabólica responsable de la degradación del 2-AG. Dos serinas hidrolasas adicionales, las α/β -hidrolasas del dominio 6 (ABHD6, con una tríada catalítica postulada S148-D278-H306) y 12 (ABHD12, con una tríada catalítica postulada S246-D333-H372), están | El 2-AG funciona como agonista completo de los receptores CB1 y CB2. Muchas de las funciones del 2-AG son integrales en el metabolismo cerebral. Se cree que actúa como una molécula mensajera, modulando la transmisión de señales a través de las sinapsis. El 2-AG permite la remielinización neuronal al mejorar la diferenciación de las células progenitoras |

| | | |
|---|--|---|
| N-Arachidonoyl Dopamine | <p>involucradas en la hidrólisis de 2-AG.</p> <p>Tres vías de activación: la catecol-O-metiltransferasa (COMT) media su transformación en un derivado O-metilo; amida hidrolasa de ácido graso (FAAH) hidrolasas NADA a ácido araquidónico; La vía de la dopamina y el citocromo P450 (CYP450) metaboliza NADA en metabolitos omega hidroxilados (HETE-dopamina)</p> | <p>actúa principalmente a través de los receptores CB1 y TRPV1, actúa sobre las células inmunitarias, media la respuesta al dolor, regula la relajación vascular e inhibe la agregación plaquetaria.</p> |
| O-araquidonoil etanolamina (virodamina) | <p>El ácido araquidónico y etanolamina unidos por un enlace éster.</p> | <p>La virodhamina demuestra actividad agonista/antagonista parcial en el receptor CB1 y actividad agonista en el receptor CB2 (Pertwee 2014). En la periferia, la concentración de virodhamina es mayor que la de anandamida, especialmente en tejidos que expresan receptores CB2.</p> |

Fuente: Tomado de Cannabis Therapy in veterinary medicine (Cital *et al.*, 2021).

2.10. Farmacocinética

Todos los compuestos fitocannabinoides que se encuentran en las especies de Cannabis son altamente lipófilos. Esta propiedad lipófila preside compuestos que se absorben fácilmente en el cuerpo pero que son difíciles de eliminar sin una biotransformación significativa, también se ha demostrado más de un pico plasmático, lo que es indicativo de una curva de absorción bifásica. Esto puede

explicarse por la naturaleza lipófila de estos compuestos, la necesidad de una biotransformación extensa y una circulación enterohepática significativa. La vía de administración, el vehículo, la dosis y los factores fisiológicos, como la absorción y las tasas de metabolismo y excreción, influyen en la concentración de los fármacos en circulación, y estos mismos factores se aplican a las concentraciones de fitocannabinoides en circulación (Bartner *et al.*, 2018).

La absorción sistémica después de la administración oral de cannabinoides es lenta, tardando entre 1 y 2 horas. Otras vías de administración que evitan la biotransformación resultan en una absorción más rápida y concentraciones plasmáticas más altas. Sin embargo, una absorción rápida puede reducir la vida media y causar inconsistencias en la respuesta. La biodisponibilidad oral varía entre el 6 y el 20%, influenciada por la absorción variable, degradación en el estómago y metabolismo hepático. Comparado con la inhalación, la administración oral tiene un inicio retrasado, concentraciones máximas más bajas y una duración prolongada de los efectos (Bartner *et al.*, 2018).

En un estudio canino se determinó que la farmacocinética en 24 horas del CBD, CBDA, THC y THCA fue similar independientemente de la forma de administración (aceite o masticable). Las concentraciones de CBDA y THCA eran de dos a tres veces más altas que las concentraciones de CBD y THC, respectivamente. (Wakshlag *et al.*, 2020).

Los fitocannabinoides no fueron estadísticamente diferentes entre los dos diferentes portadores de aceite o las formas masticables suaves, excepto CBDA y THCA. El aceite que contiene lecitina mostró una absorción/retención superior en estado estacionario de CBDA y THCA, mientras que un aceite sin lecitina demostró una menor retención de THCA. El 11-OH-THC estuvo por debajo del límite de cuantificación del ensayo en casi todas las muestras. En general, estos hallazgos sugieren que el CBDA y el THCA se absorben de manera más eficiente que el CBD o el THC descarboxilados, y que una base parcial de lecitina puede proporcionar una absorción superior de CBDA y THCA. Es interesante observar que no se detectaron elevaciones de ALP en los sujetos caninos a pesar de administrar 2-2,5 mg/kg de CBD dos veces al día durante un máximo de 2 semanas, como se observó

en algunos estudios clínicos con perros. Según los conocimientos actuales sobre el efecto séquito, es probable que el uso de múltiples compuestos ofrezca propiedades hepatoprotectoras (Wakshlag *et al.*, 2020).

2.11. Farmacodinamia

La distribución de los receptores CB1 y CB2 está bien documentada y sólo se resume aquí. El receptor CB1 se encuentra principalmente en el sistema nervioso central, el sistema nervioso periférico y el sistema nervioso autónomo. El receptor CB1 es uno de los receptores acoplados a proteína G más abundantes y ampliamente expresados en el cerebro de los mamíferos. Los receptores CB1 se expresan en el bulbo olfatorio, neocorteza, corteza entorrinal, corteza piriforme, hipocampo (concentración extensa), amígdala (concentración extensa), varias partes de los ganglios basales, núcleos talámicos e hipotalámicos, corteza cerebelosa, neocorteza, corteza prefrontal medial (vMPFC), cornu ammonis (CA), núcleo accumbens (NAcc), giro dentado, bulbo raquídeo, núcleos del tronco encefálico y materia gris de la médula espinal (Freundt-Revilla *et al.* 2017). En las regiones subcorticales, los receptores CB1 están presentes en niveles relativamente altos en la región septal (tabique lateral y medial, y núcleos verticales y horizontales de la banda diagonal). La expresión densa se encuentra en las fibras del globo pálido y la sustancia negra que rodean las neuronas inmunonegativas (Stanzani *et al.*, 2020).

Se observa cierta expresión en el núcleo hipotalámico preóptico medial y lateral, el núcleo preóptico magnocelular y el núcleo paraventricular (PVN). En el hipotálamo caudal, la expresión del receptor CB1 se demuestra en el núcleo premamilar. En el hipotálamo lateral, los receptores CB1 están presentes en células dispersas. En el tálamo, los receptores CB1 están presentes en la habénula lateral, el núcleo talámico reticular y la zona inserta. Hay algunos receptores CB1 presentes en las neuronas que expresan tirosina hidroxilasa en el área tegmental ventral (VTA) y en las terminales dopaminérgicas del cuerpo estriado. Los receptores CB1 también se encuentran en los lóbulos anterior e intermedio de la glándula pituitaria. Los astrocitos, las células satélites de los ganglios de la raíz dorsal y las células mielinizadas de Schwann también expresan concentraciones moderadas a densas de receptores CB1. Finalmente, los tejidos tiroideo, suprarrenal, reproductor

masculino y femenino, hepático, adipocitos, pulmonar, renal, miocárdico, vascular, gastrointestinal y neuronal contienen receptores CB1 (Walker *et al.*, 2019).

2.12. Interacción de los fitocannabinoides con otros agentes farmacológicos.

2.12.1. Opioides

Se presenta una interacción sinérgica entre los cannabinoides y los receptores opioides, en particular con los receptores OPM1, OPD1 y OPK1. Además, se observa una interferencia significativa entre el Sistema Endocannabinoide (ECS) y todos los receptores de opioides, con una regulación positiva bidireccional tanto del ECS como de los receptores de opioides después de la administración de opioides y/o fitocannabinoides (Domínguez *et al.*, 2021).

2.12.2. Benzodiacepinas

Los productos farmacéuticos de esta clase actúan directamente en el receptor del ácido gamma aminobutírico (GABAA). Dado que el Sistema Endocannabinoide (SEC) tiene control directo e indirecto sobre la producción, afinidad de unión y degradación de GABA, existe la posibilidad de potenciación de fitocannabinoides y benzodiazepinas. Puede ser necesario ajustar la dosis de benzodiazepinas. La experiencia clínica ha demostrado que agregar fitocannabinoides a un régimen de benzodiacepinas puede inducir síntomas similares a la intoxicación por THC (Purcell *et al.*, 2019).

2.12.3. Gabapentina

La gabapentina tiene una relación estructural con el neurotransmisor ácido gamma-aminobutírico (GABA), pero no afecta la unión, absorción o degradación de GABA. Existe una potenciación clara entre los fitocannabinoides y la gabapentina. Esta interacción de potenciación es beneficiosa y proporciona una combinación analgésica muy efectiva (Guerrero *et al.*, 2019).

2.12.4. Fenobarbital

No es sorprendente que el Sistema Endocannabinoide (SEC) interactúe estrechamente con los receptores neuronales, lo que resulta en una mejor regulación de las convulsiones. Este efecto se produce a nivel del receptor dentro del Sistema Nervioso Central (SNC), mitigando los efectos secundarios de los eventos

convulsivos, como hiperemia cerebral y cambios cognitivos (ansiedad, agresión), así como otros efectos transitorios como hipertensión sistémica, hipertermia, fatiga y dolor muscular, entre otros. La investigación en curso se espera que proporcione detalles sobre la interacción del SEC con los receptores asociados a los fármacos antiepilépticos (FAE) comúnmente utilizados, así como para determinar las dosis ideales para la administración conjunta de agonistas CB1 y FAE (Coelho *et al.*, 2021).

El CBD es un potente inhibidor de la enzima CYP y existe la posibilidad de que se produzca una interacción negativa que provoque niveles elevados de fenobarbital en sangre (Bizarro *et al.*, 2025).

2.13. Toxicidad del CBD

El cannabidiol (CBD) es el fitocannabinoide no intoxicante más conocido y ampliamente discutido, con concentraciones que oscilan entre el 0,3 y el 4,2 % en las plantas de cannabis, aunque esto está cambiando constantemente con la cría selectiva de diversos cultivares, sin embargo, a continuación, se detallan estudios donde se ha demostrado la toxicidad del CBD (Gingrich *et al.*, 2023).

En un estudio publicado por Gamble *et al.*, en (2018) demostraron una reducción estadísticamente significativa del dolor y un aumento de la actividad en un grupo de 16 perros con osteoartritis concurrente en la Universidad de Cornell. Los perros recibieron 2 mg/kg de aceite de CBD por vía oral dos veces al día durante 4 semanas. A los perros también se les permitió seguir tomando AINE, aceite de pescado y/o suplementos de glucosamina/condroitina durante el estudio. El trabajo de laboratorio mostró un aumento progresivo y estadísticamente significativo en la fosfatasa alcalina (ALP) desde el inicio hasta la semana 4 de tratamiento con CBD en nueve perros (56%) (Gamble *et al.*, 2018)

Un estudio examinó la seguridad, toxicidad y farmacocinética del CBD en 30 perros Beagle criados específicamente. Estos perros recibieron CBD a través de una crema transdérmica aplicada en el oído, cápsulas orales o tinturas de aceite orales, a dosis de aproximadamente 10 mg/kg o 20 mg/kg diariamente durante 6 semanas (aunque las dosis fueron menores que la dosis objetivo debido a inconsistencias en la formulación). Se observaron efectos adversos, como diarrea en todos los perros y

episodios únicos de vómitos en el 20% (6/30) de ellos. Los episodios de diarrea se sospechaban atribuibles al CBD, pero factores atenuantes como la variación en la dieta y el estrés podrían haber influido. Solo los perros que recibieron CBD oral experimentaron vómitos, sin identificar correlación con la formulación o la dosis. Se observaron pinnas eritematosas en todos los perros excepto uno que recibió la formulación transdérmica. El único cambio de laboratorio clínicamente significativo fue una elevación dependiente de la dosis en la fosfatasa alcalina (FA) en 11 perros (36%) que recibieron CBD oral. Estas elevaciones se documentaron por primera vez en la semana 2 y progresaron hasta la semana 6, la mayoría oscilando entre 400 y 600 UI/L, con un perro alcanzando ~1000 UI/L. Otros efectos informados que no necesariamente se atribuyeron a la administración de CBD incluyeron secreción nasal y ocular, tinción salival de los pies o del abdomen ventral, elevación transitoria e intermitente de los nictitanos y de la temperatura corporal, cojera al soportar peso e isostenuria, hipostenuria y/o proteinuria transitorias (McGrath *et al.*, 2018).

Deabold *et al.*, (2019). Demostró que el CBD en Ocho perros Beagle sanos, criados específicamente para ello, recibieron 2 mg/kg de una mezcla del 50 % de CBD y CBDA en una formulación masticable suave dos veces al día, en ayunas, durante 12 semanas. Los valores de la química sérica, incluidas ALP y ALT, se mantuvieron dentro del rango de referencia normal para todos los perros durante las 12 semanas. La diarrea fue el evento adverso registrado con mayor frecuencia y ocurrió de forma intermitente en todos los perros. También se registró un pequeño número de episodios de vómitos. Ocho gatos domésticos de pelo corto, sanos y criados específicamente, recibieron 2 mg/kg de una mezcla del 50 % de CBD y CBDA en una formulación de pescado en infusión dos veces al día, en ayunas, durante 12 semanas. Aunque se produjeron cambios en los parámetros del hemograma, ninguno se consideró clínicamente significativo. Los valores de la química sérica se mantuvieron dentro de los rangos de referencia con la excepción de un gato. El gato afectado tenía una aminotransferasa (ALT) elevada observada en la semana 4 (primera medición desde la semana 0) de ~300 U/L. La ALT disminuyó, pero permaneció elevada en las mediciones de las semanas 8 y 12, midiendo ~150 U/L cada vez. El investigador señaló después de la publicación que la ALT en este gato

volvió a la normalidad. No se observaron signos clínicos relacionados con la ALT elevada del gato. Otros efectos adversos incluyeron lamer y sacudir la cabeza durante la administración de aceite, caminar de un lado a otro, morder/masticar, náuseas, vómitos, hipersalivación, falta de cooperación y muecas. No se observó diarrea en ningún gato. El consumo de alimentos y el peso corporal se mantuvieron constantes y los exámenes físicos continuos no revelaron anomalías ni cambios en el comportamiento durante las 12 semanas. Como ocurre con cualquier estudio, se debe tener en cuenta que los eventos adversos registrados no necesariamente son causados directamente por el producto y no deben interpretarse como tal (Deabold *et al.*, 2019).

Los estudios de toxicidad reproductiva en animales de laboratorio con CBD revelaron evidencia de toxicidad. Las conejas preñadas que recibieron dosis orales de 0, 50, 80 o 125 mg/kg/día durante toda la organogénesis mostraron una disminución del peso corporal fetal y un aumento de las variaciones estructurales fetales con la dosis más alta probada; esta dosis también se asoció con toxicidad materna. Las ratas preñadas a las que se les administraron dosis de 0, 75, 150 o 250 mg/kg/día durante todo el período de organogénesis mostraron mortalidad embriofetal con la dosis más alta probada. Cuando se administró por vía oral a ratas, en dosis de 75, 150 o 250 mg/kg/día durante el embarazo y la lactancia, se observaron los siguientes efectos: disminución del crecimiento, retraso en la maduración sexual y cambios neuroconductuales (disminución de la actividad). Se observaron efectos adversos sobre el desarrollo del órgano reproductor masculino (pequeñas pruebas en descendientes adultos) y la fertilidad en los descendientes con dosis medias y altas. Todos los efectos ocurrieron en ausencia de toxicidad materna. Es importante señalar que las dosis utilizadas en los estudios de toxicidad son considerablemente más altas que las dosis típicas (Culler & Vigani, 2019).

CAPÍTULO III.

3. MARCO METODOLÓGICO

3.1. Ubicación de la investigación

- **Localización de la investigación**

La presente investigación se desarrolló en la clínica veterinaria Puppy Planet ubicada en el cantón Ambato, en el sector de Huachi Chico, perteneciente a la provincia de Tungurahua.

- **Situación geográfica y climática**

Parámetros Geográficos de Ambato

| | |
|----------------------------------|-----------------|
| Altitud | 2 577.00 metros |
| Latitud | 1° 16' 11'' S |
| Longitud | 78° 38' 09'' O |
| Temperatura máxima | 18 °C |
| Temperatura mínima | 9 °C |
| Precipitación media anual | 1402 mm cúbicos |
| Humedad relativa (%) | 87% |

Fuente: (Instituto Nacional de Meteorología e Hidrología, 2021).

- **Zona de vida**

De acuerdo con la clasificación de zonas de vida del geólogo L. Holdridge el lugar de investigación se encuentra en el callejón interandino considerado como Estepa Espinosa Montano-Bajo (E.E. MB) (Holdridge, 1971).

3.2. Metodología

3.2.1. Material experimental

- 20 caninos
- Cannabidiol (CBD)

3.2.2. Factores en estudio

Factor A: 20 caninos

Factor B: dosis del CBD en premedicación

- b1: 0.5 mg/kg P.V.
- b2: 1mg/kg P.V.
- b3: 2 mg/kg P.V.

3.2.3. Tratamientos

Tabla 4.

Tratamientos en estudio.

| TRATAMIENTO | INTERACCIÓN DE FACTORES | DESCRIPCIÓN |
|-------------|-------------------------|---------------------------------|
| 0 | - | Testigo |
| 1 | a1*b1 | caninos + 0.5 mg/kg P.V. de CBD |
| 2 | a2*b1 | caninos + 1 mg/kg P.V. de CBD |
| 3 | a3*b1 | caninos + 2 mg/kg P.V. de CBD |

Tabla 5.

Características numéricas del experimento.

| | |
|--------------------------------|----|
| Tratamientos | 4 |
| Repeticiones | 5 |
| Número total de caninos | 20 |

3.2.4. Tipo de diseño experimental

En la presente investigación se instauró un diseño completamente al azar (DCA), para estudiar el efecto de las dosis de CBD sobre la puntuación Glasgow.

Tabla 6.

Análisis de varianza (ADEVA).

| Fuentes de variación | Fórmula GL | GL |
|-----------------------------|-------------------|-----------|
| Tratamientos | Tra -1 | 3 |
| Error | Tra*(rep-1) | 16 |
| Total | Tra*rep(-1) | 19 |

3.2.5. Manejo de la investigación

- **Animales**

Los animales considerados para la experimentación fueron canino desde los 6 meses de edad, con su calendario de vacunas y desparasitaciones al día, además, se realizó una revisión de su estado nutricional, evitando considerar paciente en mala condición corporal o con alguna comorbilidad.

- **Exploración física y historia clínica**

Se abordó con la recopilación de los datos tanto del paciente como del propietario y una breve descripción de la razón de intervención quirúrgica. Se registraron los resultados de la exploración física, tanto de los hallazgos en las constantes como físicamente, incluyendo la aplicación de una serie de preguntas para la anamnesis para una evaluación más integral del paciente.

- **Consentimiento informado**

Se realizó una breve descripción del proceso quirúrgico, riegos y complicación del proceso de castración, además, se informó sobre el plan experimental de la administración por vía oral de CBD que recibieron los pacientes, finalizando con los cuidados postquirúrgicos.

- **Estudio prequirúrgico**

Se extrajeron 5 ml de sangre de la vena cefálica mediante venopunción con un kit Vacutainer minutos previos a la intervención quirúrgica, la toma de la muestra se

efectuó aplicando un torniquete en la porción proximal del antebrazo, y puncionando la vena cefálica, esta muestra se envió al laboratorio de análisis hematológico donde se analizó mediante un hematocitómetro automatizado, que permitió la determinación de los parámetros de la serie blanca, roja y plaquetas.

- **Procedimiento quirúrgico**

- **Estabilización del paciente**

Se realizó los procedimientos necesarios para estabilizar al paciente en varios aspectos cruciales. Uno de ellos aseguró el nivel de hidratación, se cumplió con el ayuno de 12 horas para sólidos y 2 horas para líquidos previo a la cirugía. Durante este periodo, se consideró la aplicación de un catéter venoso permeable para la administración continua de agentes farmacológicos.

Se administró oxígeno al paciente antes de instaurar y aplicar el protocolo anestésico, esto se realizó con la finalidad de reducir la hipoxemia durante la intervención quirúrgica. Se le colocó al paciente una mascarilla de preoxigenación de forma directa en la nariz con un flujo de oxígeno constante de 2 litros.

- **Vigilancia del paciente**

Se realizó para el registro prequirúrgico del paciente donde se utilizó un medidor multipárametros con registro de dos o más constantes fisiológicas, se monitorizó las condiciones hemodinámicas y respiratorias de cada uno de los pacientes en momentos previos a la cirugía.

- **Premedicación e inducción anestésica del paciente**

En la medicación preanestésica se utilizó Ketamina a una dosis 5 mg/Kg IV y midazolam 0,3 mg/kg IV, adicionalmente, carprofeno a razón de 4 mg/Kg/PO, esto permitió una sedación moderada para el correcto manejo del paciente hasta que fue intubado.

- **Tricotomía:**

Este procedimiento se realizó una vez el paciente se encuentre anestesiado e intubado y listo para el acto quirúrgico, se rasuró la totalidad de pelo presente en la

ventana quirúrgica y adyacente a donde se realizó la incisión, en este caso en la porción escrotal.

- **Embrocado:**

Con la aplicación de una solución de yodo povidona se realizó el embrocado del área quirúrgica, para esto se desinfectó por lo menos 5 cm alrededor de dicho lugar, este procedimiento se realizó con la finalidad mantener aséptica la zona quirúrgica para evitar contaminación cruzada.

- **Mantenimiento anestésico:**

El procedimiento anestésico se efectuó mediante anestesia inhalatoria, con la administración de sevoflurano a razón de menos de 1 litro, durante este procedimiento se monitorizó al paciente mediante el registro de las constantes fisiológicas.

- **Procedimiento quirúrgico:**

El acto quirúrgico de orquiectomía se realizó bajo condiciones asépticas siguiendo los lineamientos e indicaciones establecidos por Fossum (2009), el mismo que determina la intervención mediante laparotomía, este proceso se realizó bajo normas de esterilidad quirúrgica.

- **Administración del aceite de CBD:**

Se administró el requerimiento de CBD a cada paciente por vía oral, para la cual se consideró las dosis propuestas (0.5, 1 y 2 mg/Kg P.V), el peso del paciente, y la concentración del aceite de CBD (750mg de CBD/25mL de aceite), para su administración es importante tener presente que cada mL contenía 30 mg de CBD.

- **Hemograma y bioquímica sérica postratamiento:**

Se tomó 5 mL de sangre de la vena cefálica con un kit Vacutainer de los pacientes después de 1 y 3 días de la cirugía, se efectuó aplicando un torniquete en la porción proximal del antebrazo, y puncionando la vena cefálica, esta muestra se envió al laboratorio de análisis hematológico donde se analizó mediante un hematocitómetro automatizado.

- **Valoración del dolor postoperatorio**

La valoración del dolor después de la castración se realizó mediante el empleo de la escala Glasgow, estudiando de manera subjetiva el comportamiento, facciones y reacciones de los pacientes a las 2, 6 y 12 horas después del acto quirúrgico.

- **Valoración del grado de inflamación**

La valoración del grado de inflamación se realizó mediante la observación de los puntos cardinales (rubor, dolor, temperatura y tumor), además, se consideraron de manera subjetivo un puntaje por cada signo evidente en las heridas a los intervalos de 24 y 72 horas después de la castración en la tabla #7 se detalla cómo se interpretó;

Tabla 7.

Valoración del grado de inflamación.

| Rubor | Dolor | Temperatura | Tumor (hinchazón) |
|--------------|--------------------------------------|--------------------|------------------------------|
| Si = 2 | Si = 4 (> 6 puntos Glasgow) | Si = 2 | Si = 2 |
| No = 0 | Moderado =2 (< 6 - 4 puntos Glasgow) | No = 0 | No = 0 |
| | No = 0 | | |

El puntaje obtenido de la anterior tabla permitió categorizar el grado de inflamación de acuerdo con los siguientes criterios;

- 1-3 puntos: sin inflamación.
- 4-6 puntos: leve inflamación
- 7-10 puntos: severa inflamación

- **Seguimiento de los pacientes**

Los pacientes fueron llevados a consulta en intervalos de 2 días hasta evidenciar completamente el correcto cierre de la herida, para definir si existe complicaciones en la misma y finalizando el proceso experimental.

3.2.6. Métodos de evaluación

Edad: variable que se midió mediante la aplicación de la anamnesis y la identificación de la edad en las piezas dentales, la misma que fue categorizada en tres criterios; cachorros, adulto y geriátrico.

Peso: variable que se realizó mediante el registro del peso vivo de cada paciente con la ayuda de una balanza digital, se consideró tres criterios interpretativos; paciente con pesos < 10 kg, $10 - 20$ kg y > 20 kg, su valor fue expresado en kilogramos.

Condición corporal: variable que se desarrolló mediante la observación clínica de la condición corporal, observando puntos como a nivel de las costillas, vertebras y cadera, se consideraron tres criterios de interpretación; 1 - 3 de puntaje de condición corporal de pacientes caquéxicos, 4 - 5 puntaje óptimo de condición corporal y 6 - 9 puntaje de pacientes con sobrepeso.

Frecuencia cardiaca (Fc) intraoperatoria: dato que se obtuvo con la ayuda de un medidor multiparámetros conectado al paciente durante la cirugía, esta variable se registró a los 0, 5, 10, 15, 20 y 25 minutos del acto quirúrgico, su valor fue expresado en latidos cardiacos por minuto (lpm).

Frecuencia respiratoria (Fr) intraoperatoria: dato que se obtuvo con la ayuda de un medidor multiparámetros conectado al paciente durante la cirugía, esta variable fue registrada a los 0, 5, 10, 15, 20 y 25 minutos del acto quirúrgico, su valor fue expresado en respiraciones por minuto (rpm).

Recuento de neutrófilos pretratamiento: valor que se obtuvo mediante el análisis de la muestra de sangre de los pacientes antes de ser sometidos a la castración mediante un hematocitómetro automatizado, se consideró tres criterios interpretativos; neutropenia ($< 3 \times 10^3/\mu\text{L}$), en rango ($3 - 11 \times 10^3/\mu\text{L}$) y neutrofilia ($> 11 \times 10^3/\mu\text{L}$), su valor fue expresado en número de células $\times 10^3/\mu\text{L}$.

Glasgow 2 horas postoperatoria: variable que se desarrolló mediante la observación subjetiva después de las 2 horas de la castración, para su registro se observó el comportamiento y actitudes del paciente en estación y en marcha, se asignó una calificación, de acuerdo con ese puntaje se logró categorizar en dos

criterios interpretativos; paciente sin dolor < 6 puntos y pacientes con dolor > 6 puntos en Glasgow.

Glasgow 6 horas postoperatoria: estudio que se realizó por medio de la observación subjetiva después de las 6 horas de la castración, para su registro se observó el comportamiento y actitudes del paciente en estación y en marcha, se asignó una calificación, de acuerdo con ese puntaje se logró categorizar en dos criterios; paciente sin dolor < 6 puntos y pacientes con dolor > 6 puntos en Glasgow.

Glasgow 12 horas postoperatoria: estudio que se realizó por medio de la observación subjetiva después de las 12 horas de la castración, para su registro se observó el comportamiento y actitudes del paciente en estación y en marcha, se asignó una calificación, de acuerdo con ese puntaje se logró categorizar en dos criterios; paciente sin dolor < 6 puntos y pacientes con dolor > 6 puntos en Glasgow.

Recuento de neutrófilos 24 horas postoperatoria: valor que se obtuvo mediante el análisis de la muestra de sangre de los pacientes a las 24 horas después de la castración, mediante un hematocitómetro automatizado, se consideró tres criterios de interpretación; neutropenia (< $3 \times 10^3/\mu\text{L}$), en rango ($3 - 11 \times 10^3/\mu\text{L}$) y neutrofilia (> $11 \times 10^3/\mu\text{L}$), su valor fue expresado en número de células $\times 10^3/\mu\text{L}$.

Recuento de neutrófilos 72 horas postoperatoria: valor que se obtuvo mediante el análisis de la muestra de sangre de los pacientes a las 72 horas después de la castración, mediante un hematocitómetro automatizado, se consideró tres criterios de interpretación; neutropenia (< $3 \times 10^3/\mu\text{L}$), en rango ($3 - 11 \times 10^3/\mu\text{L}$) y neutrofilia (> $11 \times 10^3/\mu\text{L}$), su valor que fue expresado en número de células $\times 10^3/\mu\text{L}$.

Grado de inflamación 24 horas postoperatoria: variable que se registró mediante la observación directa de la herida a las 24 horas después de la cirugía, y se añadió una puntuación mediante la evidencia de los hallazgos cardinales de la inflamación (Dolor, Rubor, Calor, Tumor), considerando tres criterios de interpretación; 1 – 3 puntos sin inflamación, 4 – 6 puntos una inflamación leve, 7 – 10 puntos inflamación severa.

Grado de inflamación 72 horas postoperatoria: variable que se registró mediante la observación directa de la herida a las 72 horas después de la cirugía, y se añadió

una puntuación mediante la evidencia de los hallazgos cardinales de la inflamación (Dolor, Rubor, Calor, Tumor), considerando tres criterios de interpretación; 1 – 3 puntos sin inflamación, 4 – 6 puntos una inflamación leve, 7 – 10 puntos inflamación severa.

Concentración de Fosfatasa alcalina (Fa): valor que se obtuvo de los resultados de la bioquímica sanguínea, se estableció dos criterios de interpretación; paciente en rango referencial (hasta 300 UI/L) y paciente con hiperfosfatemia (> 300 UI/L), valor que fue expresado en unidades internacionales por litro (UI/L).

Concentración AST: variable que se determinó a partir de los resultados de la bioquímica sanguínea, se estableció tres criterios de interpretación; paciente con valores bajo el referencial (< 13 UI/L), pacientes en rango referencial (13 - 70 UI/L) y pacientes con elevación de AST (> 70 UI/L), este valor fue expresado en unidades internacionales por litro (UI/L).

Concentración ALT: variable que se obtuvo de los resultados de la bioquímica sanguínea, para su registro se estableció tres criterios de interpretación; paciente con valores por debajo del valor referencial (< 17 UI/L), paciente con valores en el rango referencial (17 - 78 UI/L) y paciente con elevación de ALT (> 78 UI/L), su valor fue expresado en unidades internacionales por litro (UI/L).

Concentración de albumina: resultado de la bioquímica sanguínea, se estableció tres criterios de interpretación; paciente con valores por debajo del valor referencial ($< 2,3$ g/dL), paciente con valores dentro del rango referencial (2,3 – 3,8 g/dL) y paciente con elevación de AST ($> 3,8$ g/dL), su valor fue expresado en gramos por decilitro (g/dL).

3.2.7. Análisis de datos

Los resultados obtenidos de la interacción de los tratamientos propuestos sobre las variables en estudio fueron desarrollados mediante la aplicación de un diseño completamente al azar (DCA) para medir dicho efecto, además, se realizó una comparación múltiple de los promedios según el test de Duncan, con un intervalo de confianza del 95%, posteriormente, se empleó estadística descriptiva para categorizar los resultados en frecuencia y porcentaje según la naturaleza de la variable estudiada.

CAPÍTULO IV

4. RESULTADO Y DISCUSIÓN

4.1. Interpretación de resultados

4.1.1. Edad

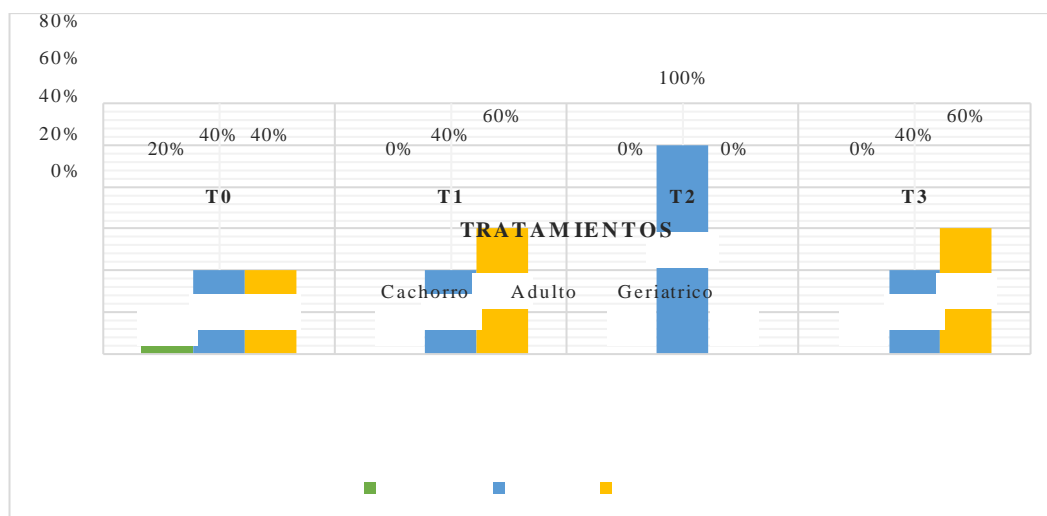
Tabla 8.

Análisis estadístico de la edad.

| F. Var. | P | Tratamiento | Duncan | Categorías | | |
|---------|--------------|--------------------------|-------------------|------------|----------|-------------|
| | | | | Cachorro | Adulto | Gerióntrico |
| Ttos | 0,4018 NS | 0 (Testigo) | 3,28 ^A | 1 (20%) | 2 (40%) | 2 (40%) |
| | | 1 (0.5 mg de CBD) | 4,00 ^A | 0 | 2 (40%) | 3 (60%) |
| | | 2 (1 mg de CBD) | 2,40 ^A | 0 | 5 (100%) | 0 |
| | | 3 (2 mg de CBD) | 3,80 ^A | 0 | 2 (40%) | 3 (60%) |
| | | Total | 3,37 | 1 (5%) | 11 (55%) | 8 (40%) |

Figura 1.

Estudio de la edad en años.



Se observó un efecto no significativo ($P = 0,018$) en las edades de las unidades experimentales, además, se determinó igualdad estadística entre los promedios de las edades de los pacientes según el test de Duncan, evidenciándose que la mayor proporción de paciente de mayor edad estaban en el grupo T1 con una media de 4 años, siguiendo los pacientes del T3 con un media de 3,8 años, posteriormente los pacientes del T0 con una media de 3,28 años y finalmente los pacientes del T2 fueron los más jóvenes en edad con una media de 2,4 años.

En la categorización de la edad de las unidades experimentales, se observó que el 55% de la población experimental eran adultos con una edad de entre $>1 - 3$ años, el 40% eran geriátricos > 3 años y el 5% restante eran cachorro con edades entre los 6 meses a 1 año de vida.

Entre grupos experimentales se determinó que en los pacientes del T0 el 20% eran cachorros, el 40% adultos y el 40% restante eran geriátricos, así mismo entre los pacientes del T1 el 40% eran adulto y el 60% geriátrico, seguido los pacientes del T2 donde el 100% eran adultos y finalmente entre los pacientes del T3 el 40% eran adultos y el 60% geriátrico.

Achi & Macay (2021) evaluaron el efecto analgésico del aceite de CBD en el postoperatorio en caninos castrados en Manabí-Ecuador, y observaron que los pacientes en estudio presentaron una edad promedio de 3,8 años. Comparativamente son valores similares a los obtenidos en la presente investigación, ya que en ambas investigaciones los pacientes adultos fueron los más adecuados para la realización de la orquiectomía y aplicación de CBD.

4.1.2. Peso

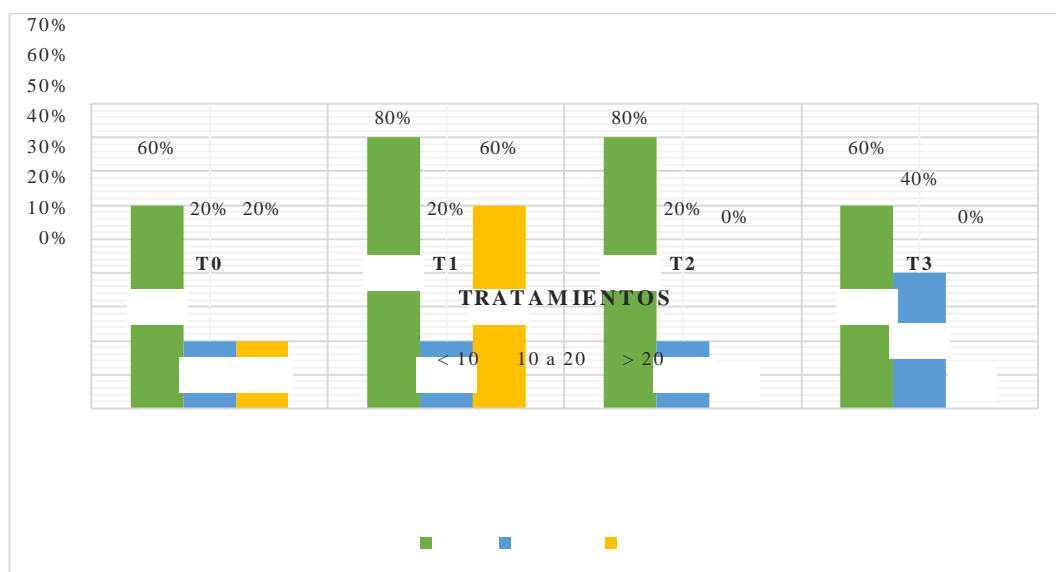
Tabla 9.

Análisis estadístico del peso.

| F. Var. | P | Tratamiento | Duncan | Categorías del peso (kg) | | |
|---------|--------------|--------------------------|--------------------|--------------------------|---------|---------|
| | | | | < 10 | 10-20 | >20 |
| Ttos | 0,9970 NS | 0 (Testigo) | 10,79 ^A | 3 (60%) | 1 (20%) | 1 (20%) |
| | | 1 (0.5 mg de CBD) | 10,45 ^A | 4 (80%) | 1 (20%) | 0 |
| | | 2 (1 mg de CBD) | 10,05 ^A | 4 (80%) | 1 (20%) | 0 |
| | | 3 (2 mg de CBD) | 10,52 ^A | 3 (60%) | 2 (40%) | 0 |
| | | Total | 10,45 | 14 (70%) | 5 (25%) | 1 (5%) |

Figura 2.

Estudio del peso.



Se observó un efecto no significativo ($P = 0,9970$) entre los pesos de las unidades experimentales, además, estadísticamente se determinó igualdad entre los promedios del peso según el test de Duncan, donde el mayor promedio del peso se encontró en los paciente del grupo T0 con una media de 10,79 kg, siguiendo los pacientes del T3 con un media de 10,52 kg, posteriormente los pacientes del T1 con una media de 10,45 kg y finalmente los pacientes del T2 expresaron el menor peso con una media de 10,05 kg.

En la categorización en función al peso de los perros se observó que el 70% de los pacientes pesaron menos de 10 kg, el 25% pesaron entre 10 kg a 20 kg y el 5% restante peso más de 20 kg.

En la categorización de los pesos de las unidades experimentales entre los tratamientos se observó que en el grupo experimental T0 el 60% pesaron < 10 kg, el 20% entre 10 a 20 kg y el 20% restante > 20 kg, así mismo, en los pacientes del T1 el 80% pesaron < 10 kg y el 20% restante entre 10-20 kg, posteriormente en los pacientes del T2 el 80% pesaron < 10 kg y el 20% restante pesaron entre 10-20 kg, finalmente en los pacientes del T3 el 60% pesaron < 10 kg y el 40% restante pesó entre 10-20 kg.

Sierra (2023) evaluó el uso de cannabidiol (CBD) como una alternativa para el manejo del dolor en caninos, y encontró que el 60% de los pacientes en estudio pesaron 5- 10 kg, el 40% restante pesaron > 10 Kg, además encontró que el CBD con dosis de 100 mg/kg, puede provocar vomito y diarrea, también, puede ocasionar elevación de la ALT por causa de un mecanismo adaptativo.

Los resultados obtenidos por el autor citado, son semejantes a los obtenido en la experimentación, ya que, el 95% de los pacientes en estudio tienen un peso entre 5 – 10 kg, sin embargo, la decisión de realizar una castración en machos no es influenciada por el peso de los pacientes.

4.1.3. Condición corporal

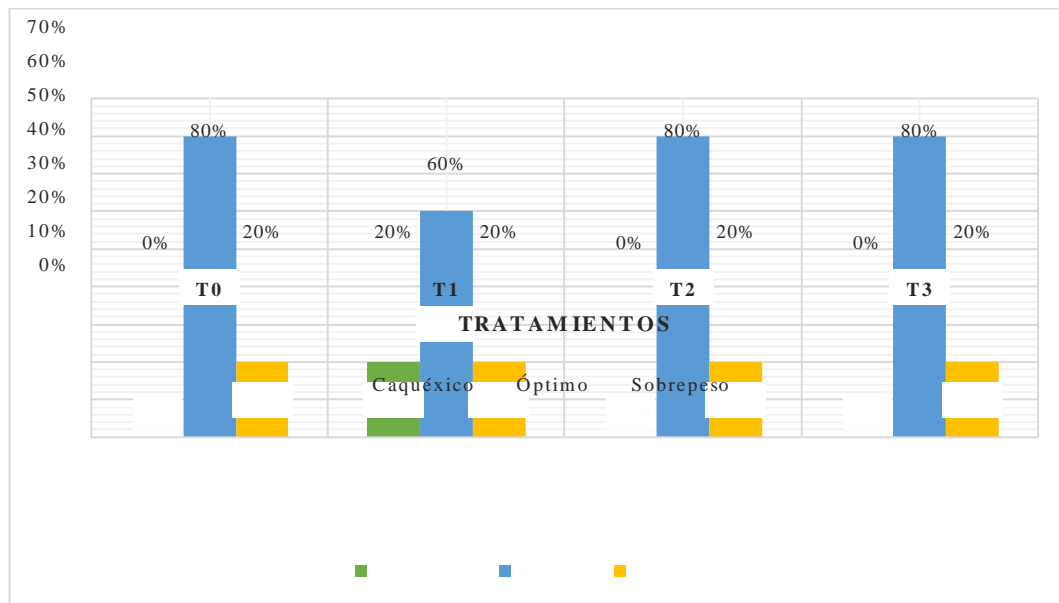
Tabla 10.

Análisis estadístico de la condición corporal (CC).

| F. Var. | P | Tratamiento | Duncan | Categorías de la CC | | |
|------------------|--------------|--------------------------|--------------------|---------------------|----------|-----------|
| | | | | Caquéxico | Óptimo | Sobrepeso |
| T _{tos} | 0,9760 NS | 0 (Testigo) | 10,79 ^A | 0 | 4 (80%) | 1 (20%) |
| | | 1 (0.5 mg de CBD) | 10,45 ^A | 1 (20%) | 3 (60%) | 1 (20%) |
| | | 2 (1 mg de CBD) | 10,05 ^A | 0 | 4 (80%) | 1 (20%) |
| | | 3 (2 mg de CBD) | 10,52 ^A | 0 | 4 (80%) | 1 (20%) |
| | | Total | 10,45 | 1 (5%) | 15 (75%) | 4 (20%) |

Figura 3.

Estudio de la condición corporal (CC).



Se observó un efecto estadístico no significativo ($P = 0,9760$) en la condición corporal de las unidades experimentales, además, se determinó igualdad estadística entre los promedios de la condición corporal (CC) de los pacientes según el test de Duncan, evidenciándose que la mayor CC se encontró en los pacientes del grupo T0 y T1 con una media de 5 puntos respectivamente, siguiendo los pacientes del T2 y T3 con una media de 4,80.

En la categorización de la condición corporal (CC) el 75% de los perros se encontraban en una CC óptima (4-5 CC), el 20% con sobrepeso (6-9 CC) y el 5% con un puntaje bajo en este parámetro (1-3 CC). Y entre grupos el 80% de pacientes del T0 se encontraban en un estado óptimo de condición corporal, y un 20% con sobrepeso, en los pacientes del T1 el 20% se observó caquéxico, un 60% en una condición corporal óptima y el 20% restante con sobrepeso, en los pacientes de los grupos T2 y T3 se determinó que el 80% presentaban una condición corporal óptima y el 20% restante sobrepeso respectivamente.

Landa *et al.* (2022) investigaron las posibilidades de su uso del cannabidiol en la medicina veterinaria de perros, y encontraron que a dosis de 3 mg/kg este proporciona un adecuado efecto analgésico y antiinflamatorio en perros sometidos a castración con problemas de condición corporal (CC), ya que el 80% (80/100) de los pacientes en estudio presentaron un 7 de CC pretratamiento y luego de 8 semanas de investigación presentaron un 4 de CC.

Los resultados de Landa son dispares a los determinados en la presente investigación, debido a que la mayor proporción de paciente castrados en el presente estudio se encontraban en una condición corporal óptima, sin embargo, la condición corporal podría influir a la hora de tomar la decisión para realizar una castración a las mascotas.

4.1.4. Frecuencia cardíaca intraoperatoria

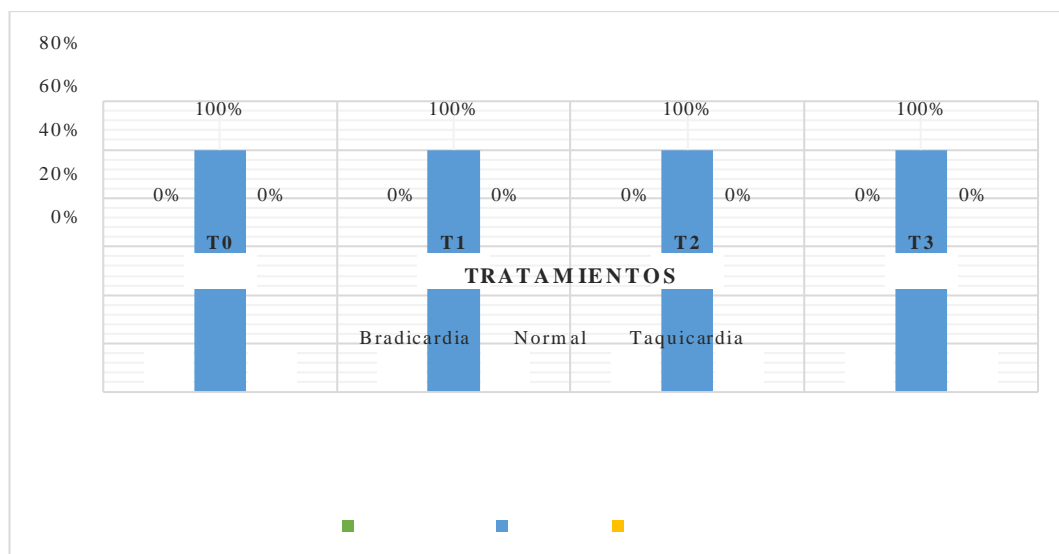
Tabla 11.

Análisis estadístico de la frecuencia cardíaca (Fc) intraoperatoria.

| F. Var. | P | Tratamiento | Duncan | Categorías de la FC | | |
|---------|--------------|--------------------------|---------------------|---------------------|-----------|-------------|
| | | | | Bradicardia | Normal | Taquicardia |
| Ttos | <,0001 ** | 0 (Testigo) | 110,27 ^A | 0 | 5 (100%) | 0 |
| | | 1 (0.5 mg de CBD) | 98,23 ^B | 0 | 5 (100%) | 0 |
| | | 2 (1 mg de CBD) | 92,03 ^C | 0 | 5 (100%) | 0 |
| | | 3 (2 mg de CBD) | 90,06 ^D | 0 | 5 (100%) | 0 |
| | | Total | 97,64 | 0 | 20 (100%) | 0 |

Figura 4.

Estudio de la frecuencia cardíaca (Fc) intraoperatoria.



Se observó un efecto estadístico altamente significativo ($P = <,0001$) en función a la frecuencia cardíaca, además, se observó desigualdad estadística entre los promedios de este parámetro según el test de Duncan, evidenciándose que la mayor Fc se registró en los pacientes del grupo T0 con una media de 110,27 lpm, siguiendo los pacientes del T1 con una media de 98,23 lpm, posteriormente los pacientes del T2 expresaron una media de 92,03 lpm y finalmente la menor frecuencia cardíaca se registró durante la cirugía de los pacientes del T3 con una media de 90,06 lpm.

En la categorización poblacional en función a la frecuencia cardíaca se observó que el 100% de los perros presentaron valores normales (60-120 lpm), tomando en cuenta que, no se evidenció ningún paciente con bradicardia (< 60 lpm) o taquicardia (> 120 lpm).

A nivel de tratamientos el 100% los pacientes que recibieron los tratamientos de los grupos T0, T1, T2 y T3 experimentaron una frecuencia cardíaca dentro del valor referencial (60-120 lpm), además, no se evidenció ningún paciente con bradicardia o taquicardia.

Ramos *et al.* (2024) evaluaron el efecto antitumoral de aceites ricos en CBD y THC de extracto de cannabis en cirugías de extracción de próstata, y encontraron que el CBD en dosis de 1 mg administrado de forma intraperitoneal mantiene estables y compensadas las constantes fisiológicas hemodinámicas, como la frecuencia cardíaca (Fc) que se mantuvo dentro del rango (60 – 120 lpm), además, encontraron que el CBD provoca citotoxicidad de las células cancerígenas de la próstata.

Los resultados del autor son similares a los obtenidos en la investigación, ya que, el CBD no provocó alteraciones en la frecuencia cardíaca durante el acto quirúrgico, además, propició un plano hemodinámico estable.

4.1.5. Frecuencia respiratoria intraoperatoria

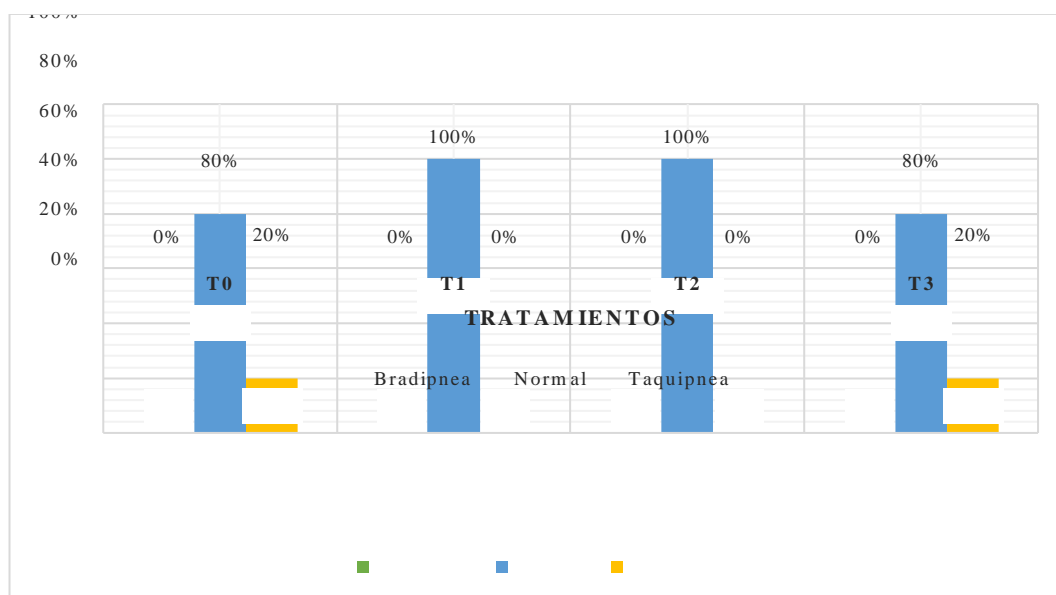
Tabla 12.

Análisis estadístico de la frecuencia respiratoria intraoperatoria.

| F. Var. | P | Tratamiento | Duncan | Categorías de la FR | | |
|---------|-------------|--------------------------|---------------------|---------------------|----------|-----------|
| | | | | Bradipnea | Normal | Taquipnea |
| Ttos | 0,0163 * | 0 (Testigo) | 27,10 ^A | 0 | 4 (80%) | 1 (20%) |
| | | 1 (0.5 mg de CBD) | 24,14 ^B | 0 | 5 (100%) | 0 |
| | | 2 (1 mg de CBD) | 26,33 ^{AB} | 0 | 5 (100%) | 0 |
| | | 3 (2 mg de CBD) | 28,63 ^A | 0 | 4 (80%) | 1 (20%) |
| | | Total | 97,64 | 0 | 18 (90%) | 2 (10%) |

Figura 5.

Estudio de la frecuencia respiratoria.



Se observó un efecto estadístico significativo ($P = 0,0163$) en la frecuencia respiratoria, además, se observó desigualdad estadística entre los promedios de la frecuencia respiratoria (Fr) según el test de Duncan, evidenciándose que el mayor promedio en la Fr se registró en el grupo T3 con una media de 28,63 rpm, siguiendo los pacientes del T0 con una media de 27,10 rpm, posteriormente los pacientes del T2 expresaron una media de 26,33 rpm y finalmente la menor frecuencia la se registró durante la cirugía el T1 con una media de 24,14 rpm.

En la categorización poblacional en función a la frecuencia respiratoria se observó que el 90% de los perros presentaron valores normales (10-30 rpm), además, no se evidenció ningún paciente con bradipnea (< 10 rpm) y un 10% de los pacientes presentaron taquipnea (> 30 rpm).

A nivel de tratamientos en los pacientes del T0 el 80% manifestó frecuencia respiratoria normal, mientras que el 20% restante presento taquipnea, de los pacientes del T1 y T2 el 100% mostraron valores normales en la Fr, mientras que de los pacientes del T3 el 20% expresaron taquipnea y el 80% restantes valores dentro del rango referencial.

Hunt *et al.* (2023) evaluaron diversas dosis del cannabidiol (CBD) sobre el estrés en perros, y encontraron que una dosis de 4 mg/kg de CBD puede reducir las alteraciones de la frecuencia cardíaca y frecuencia respiratoria (Fr) y propiciar un estado hemodinámico estable, comprendido dentro de los valores de referencia de las constantes fisiológicas de los pacientes que recibieron el CBD de manera oral.

Los resultados de Hunt son similares a los obtenidos en la investigación, ya que, el 90% de los pacientes no presentaron alteraciones en la Fr, sin embargo, la taquipnea puede estar relacionado por efecto de los fármacos anestésicos.

4.1.6. Recuento de neutrófilos antes del tratamiento

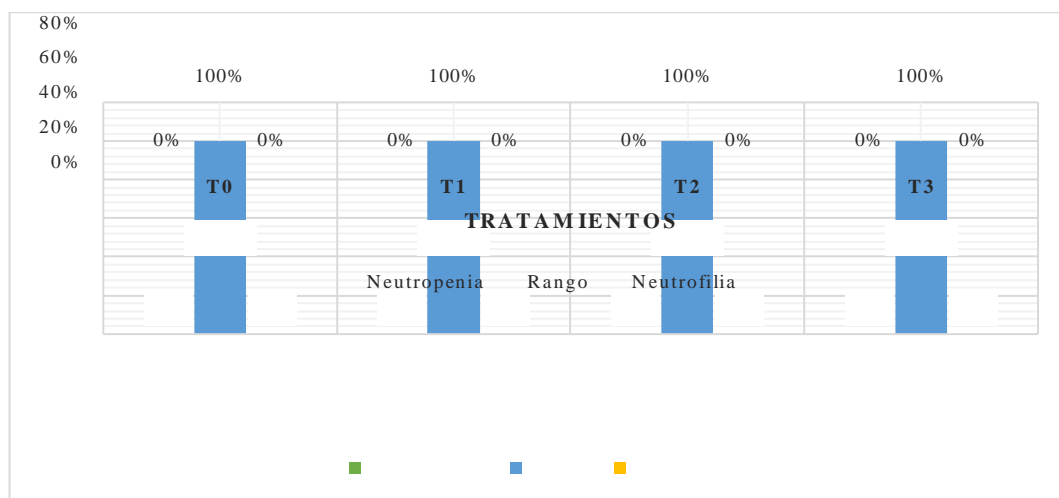
Tabla 13.

Análisis estadístico del recuento de neutrófilos antes del tratamiento.

| F. Var. | P | Tratamiento | Duncan | Categorías del recuento de neutrófilos | | |
|---------|--------------|--------------------------|-------------------|--|--------------|-------------|
| | | | | Neutropenia | Rango | Neutrofilia |
| Ttos | 0,0002 ** | 0 (Testigo) | 8,86 ^A | 0 | 5 (100%) | 0 |
| | | 1 (0.5 mg de CBD) | 7,70 ^B | 0 | 5 (100%) | 0 |
| | | 2 (1 mg de CBD) | 6,02 ^C | 0 | 5 (100%) | 0 |
| | | 3 (2 mg de CBD) | 6,12 ^C | 0 | 5 (100%) | 0 |
| | | Total | 7,18 | 0 | 20 (100%) | 0 |

Figura 6.

Estudio del recuento de neutrófilos antes del tratamiento.



Se observó un efecto estadístico altamente significativo ($P = 0,0002$) en el recuento de neutrófilos antes de la aplicación de los tratamientos, además, se observó desigualdad estadística entre los promedios del recuento neutrofilico según el test de Duncan, evidenciándose que el mayor recuento de estas células se evidenció en los pacientes del grupo T0 con una media de $8,26 \times 10^3/\mu\text{L}$, siguiendo los pacientes del T1 con una media de $7,70 \times 10^3/\mu\text{L}$, posteriormente los pacientes del T2 expresaron una media de $6,02 \times 10^3/\mu\text{L}$ y finalmente el menor recuento se registró en los pacientes del T3 con una media de $6,12 \times 10^3/\mu\text{L}$.

En la categorización poblacional y a nivel de tratamientos el 100% de los pacientes presentaron recuento de neutrófilos en rango referencial ($3 - 11 \times 10^3 \mu\text{L}$), es decir que los pacientes considerados en el estudio no presentaban ningún tipo de alteración o cursaban alguna enfermedad o proceso inflamatorio.

Álvarez & Vera (2016) evaluaron cuatro técnicas quirúrgicas de orquiectomía en caninos machos, y encontraron que el 100% (20/20) de los pacientes presentaban valores del recuento de neutrófilos dentro del rango referencial antes de ser sometidos a la castración, después de 2 días se generó un proceso inflamatorio evidente en el leucograma por la presencia de neutrofilia.

Los resultados de Álvarez & Vera son semejantes a los obtenidos en la investigación, ya que, el 100% de los pacientes se encontraban sin ningún tipo de alteración en la biometría hemática, además, podemos destacar que los pacientes considerados en el estudio gozaban de salud y no presentaron alteraciones que interfiera en el efecto de la administración del CBD.

4.1.7. Glasgow 2 horas postoperatorio

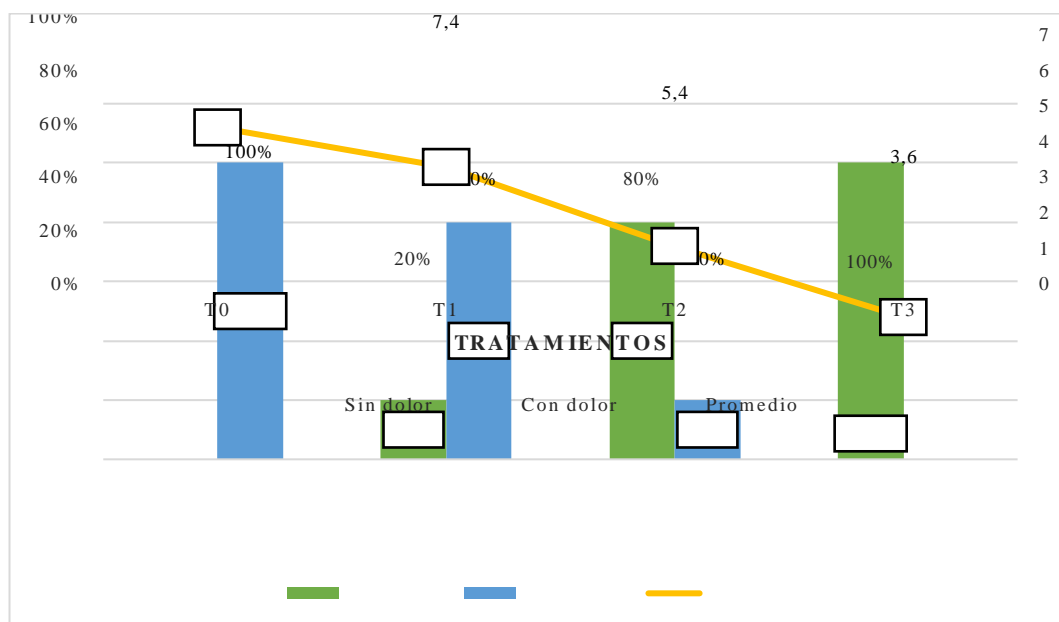
Tabla 14.

Análisis estadístico de Glasgow 2 horas postoperatorio.

| F. Var. | P | Tratamiento | Duncan | Categorías de Glasgow 2h | |
|---------|--------------|--------------------------|--------------------|--------------------------|-----------|
| | | | | Sin dolor | Con dolor |
| Ttos | 0,0024 ** | 0 (Testigo) | 8,40 ^A | 0 | 5 (100%) |
| | | 1 (0.5 mg de CBD) | 7,40 ^{AB} | 1 (20%) | 4 (80%) |
| | | 2 (1 mg de CBD) | 5,40 ^{BC} | 4 (80%) | 1 (20%) |
| | | 3 (2 mg de CBD) | 3,60 ^C | 5 (100%) | 0 |
| | | Total | 6,20 | 10 (50%) | 10 (50%) |

Figura 7.

Estudio de Glasgow 2 horas postoperatorio.



Se observó un efecto estadístico altamente significativo ($P = 0,0002$) en función a la puntuación de Glasgow adjudicada a las 2 horas postquirúrgicas, además, se observó desigualdad estadística entre los promedios de la escala de dolor utilizada en los pacientes según Duncan, evidenciándose que el mayor puntaje en promedio lo obtuvo el T0 con 8,40 puntos, seguido por los paciente del T1 con 7,40 puntos, posteriormente los paciente del T2 con un media de 5,40 y finalmente el menor promedio se observó en el T3 con una media de 3,60.

En la categorización poblacional el 50% de los pacientes no presentaron dolor, mientras que el 50% restante si presentaron dolor.

A nivel de tratamientos se encontró que en los pacientes del T0 el 100% presentaron dolor, mientras que los pacientes del T1 el 20% no presento dolor y el 80% si presento dolor, así mismo en los pacientes del T2 el 80% no presentaron dolor y el 20% si presentaron, finalmente en los pacientes del T3 el 100% no manifestaron dolor después de las 2 horas de la cirugía.

Klatzkow *et al.* (2022) evaluaron la eficacia de un extracto de cáñamo rico en cannabidiol y ácido cannabidiólico para el dolor en perros después de una osteotomía de nivelación de la tibia, donde emplearon la escala de Glasgow a las 2 horas después de la cirugía, y encontraron que la dosis de 5 mg/kg de CBD provocó una puntuación de 6, mientras que el tratamiento placebo fue adjudicado con una puntuación de 12. Los resultados del autor mencionado son semejantes a los obtenidos en la investigación, ya que, las dosis de CBD empleadas disminuyeron la puntuación de dolor postoperatorio al compararse con testigo.

4.1.8. Glasgow 6 horas postoperatorio

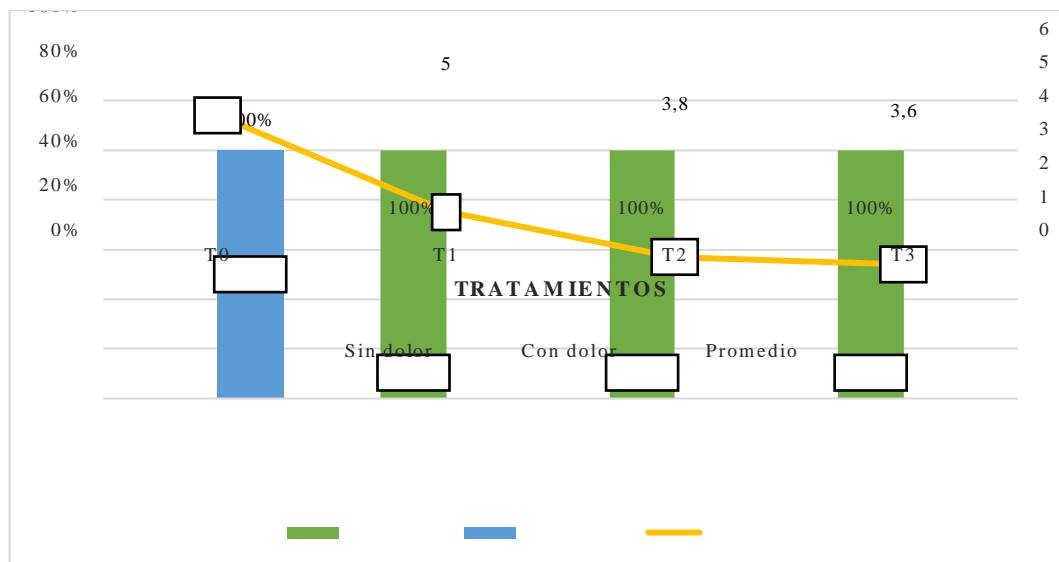
Tabla 15.

Análisis estadístico de Glasgow 6 horas postoperatorio.

| F. Var. | P | Tratamiento | Duncan | Categorías de Glasgow 6 h | |
|---------|--------------|--------------------------|-------------------|---------------------------|-----------|
| | | | | Sin dolor | Con dolor |
| Ttos | <,0001 ** | 0 (Testigo) | 7,60 ^A | 0 | 5 (100%) |
| | | 1 (0.5 mg de CBD) | 5,00 ^B | 5 (100%) | 0 |
| | | 2 (1 mg de CBD) | 3,80 ^C | 5 (100%) | 0 |
| | | 3 (2 mg de CBD) | 3,60 ^C | 5 (100%) | 0 |
| | | Total | 5,00 | 15 (75%) | 5 (25%) |

Figura 8.

Estudio de Glasgow 6 horas postoperatorio.



Se observó un efecto estadístico altamente significativo ($P = 0,0001$) en la puntuación Glasgow adjudicada a las 6 horas postquirúrgicas, además, se observó desigualdad estadística entre los promedios de la escala de dolor Glasgow de los pacientes según el test de Duncan, evidenciándose que el mayor puntaje en promedio lo obtuvo el T0 con 7,60 puntos, seguido por los paciente del T1 con 5,00 puntos, posteriormente los paciente del T2 con un media de 3,80 y finalmente el menor promedio se observó en los pacientes del T3 con una media de 3,60 puntos. En la categorización poblacional el 75% de los pacientes no presentaron dolor, mientras que el 25% restante si presentaron dolor.

A nivel de tratamientos se encontró que en los pacientes del grupo testigo T0 el 100% presentaron dolor, mientras que de los pacientes que recibieron los tratamientos y agrupados en T1, T2 y T3 el 100% no presentaron dolor después de las 6 horas de la cirugía, según la adjudicación de la escala de dolor de Glasgow.

Carrascosa *et al.* (2024) evaluaron la analgesia con cannabinoides en el manejo del dolor postoperatorio en caninos, y mencionan que el CBD puede regular la liberación de varios neurotransmisores (GABA, serotonina, acetilcolina, dopamina y noradrenalina) involucrados la nocicepción del dolor, evidenciado que los caninos sometidos a castración, que reciben 10mg/kg de CBD expresaban una sensación dolorosa de 2 según la escala de Glasgow a las 8 horas después de la cirugía.

Los resultados del autor mencionado son parecidos a los obtenidos en este experimento, ya que, la aplicación de CBD redujo el dolor postoperatorio en los pacientes castrados a las 6 horas postquirúrgicas según la adjudicación de Glasgow.

4.1.9. Glasgow 12 horas postoperatorio

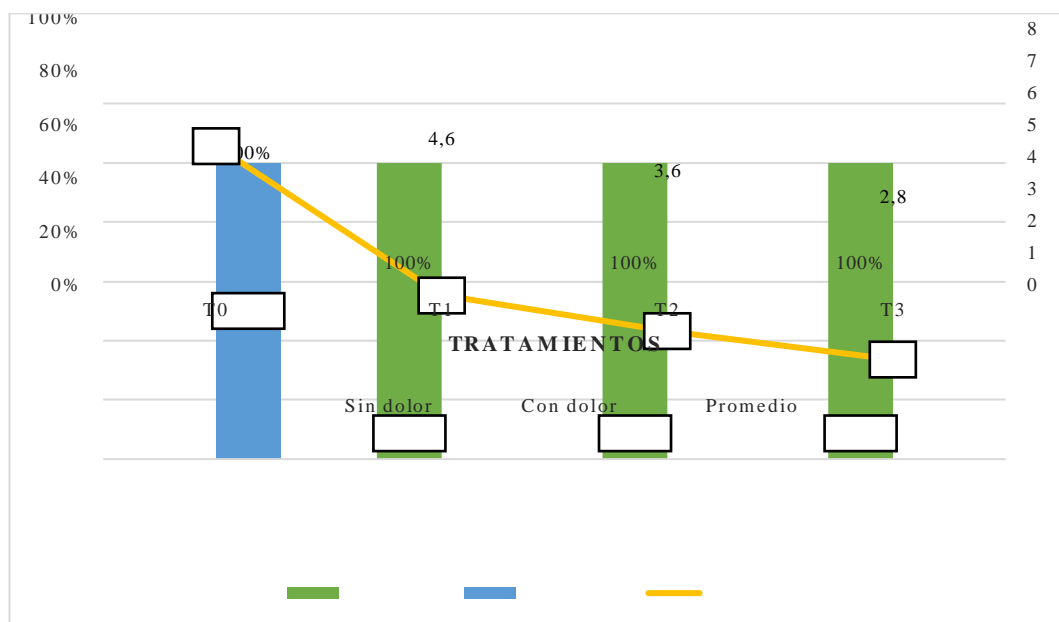
Tabla 16.

Análisis estadístico de Glasgow 12 horas postoperatorio.

| F. Var. | P | Tratamiento | Duncan | Categorías de Glasgow 12 h | |
|---------|--------------|--------------------------|-------------------|----------------------------|-----------|
| | | | | Sin dolor | Con dolor |
| Ttos | <,0001 ** | 0 (Testigo) | 8,80 ^A | 0 | 5 (100%) |
| | | 1 (0.5 mg de CBD) | 4,60 ^B | 5 (100%) | 0 |
| | | 2 (1 mg de CBD) | 3,60 ^C | 5 (100%) | 0 |
| | | 3 (2 mg de CBD) | 2,80 ^C | 5 (100%) | 0 |
| | | Total | 4,95 | 15 (75%) | 5 (25%) |

Figura 9.

Estudio de Glasgow 12 horas postoperatorio.



Se observó un efecto estadístico altamente significativo ($P = 0,0001$) en la puntuación Glasgow adjudicada a las 12 horas postquirúrgicas, además, se observó desigualdad estadística entre los promedios de la escala de dolor Glasgow de los pacientes según el test de Duncan, evidenciándose que el mayor puntaje en promedio lo obtuvo el T0 con 8,80 puntos, seguido por los paciente del T1 con 4,60 puntos, posteriormente los paciente del T2 con un media de 3,60 y finalmente el menor promedio lo obtuvo el T3 con una media de 2,80.

En la categorización poblacional el 75% de los pacientes no presentaron dolor, mientras que el 25% restante si presentaron dolor.

A nivel de tratamientos se encontró que, de los pacientes del grupo testigo T0 el 100% presentaron dolor, mientras que los pacientes que recibieron los tratamientos T1, T2 y T3, el 100% no presento dolor después de las 12 horas de la cirugía, según la adjudicación de la escala de dolor de Glasgow.

Sierra (2023), menciona que el CBD puede funcionar a la perfección dentro de un plan terapéutico multimodal que se base en el manejo del dolor, la inflamación y la nutrición, con la ventaja de que a comparación de la terapia tradicionalmente usada el CBD no presenta efectos adversos significativos, además, en las evaluaciones de dolor postquirúrgico la reducción puntuación en la escala de dolor de Glasgow referente a esta sensación es significativa en comparación con otros fármacos analgésicos.

Comparativamente los resultados de la investigación citada son similares a los obtenidos en el presente experimento, ya que, la administración de CBD a razón de 2 mg/kg mejoró el dolor postoperatorio.

4.1.10. Recuento de neutrófilos 24 horas postoperatorio

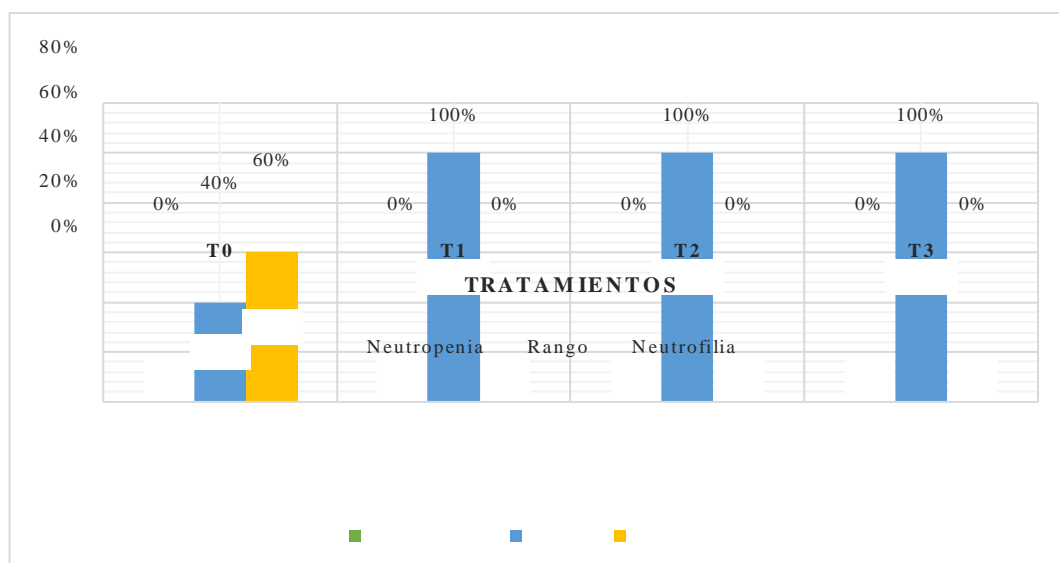
Tabla 17.

Análisis estadístico del recuento de neutrófilos 24 horas postoperatorio.

| F. Var. | P | Tratamiento | Duncan | Categorías del recuento de neutrófilos | | |
|---------|--------------|--------------------------|--------------------|--|----------|-------------|
| | | | | Neutropenia | Rango | Neutrofilia |
| Ttos | 0,0002 ** | 0 (Testigo) | 14,20 ^A | 0 | 2 (40%) | 3 (60%) |
| | | 1 (0.5 mg de CBD) | 12,40 ^B | 0 | 5 (100%) | 0 |
| | | 2 (1 mg de CBD) | 12,40 ^B | 0 | 5 (100%) | 0 |
| | | 3 (2 mg de CBD) | 9,90 ^C | 0 | 5 (100%) | 0 |
| | | Total | 12,22 | 0 | 17 (85%) | 3 (15%) |

Figura 10.

Estudio del recuento de neutrófilos 24 horas postoperatorio.



Se reveló un efecto estadístico altamente significativo ($P = 0,0002$) en el recuento de neutrófilos a las 24 horas postoperatorias, además, se observó desigualdad estadística entre los promedios del recuento celular entre los grupos experimentales según el test de Duncan, evidenciándose que el mayor recuento en promedio lo expresó el T0 con $14,20 \times 10^3 \mu\text{L}$, seguido por los pacientes del T1 con $12,40 \times 10^3 \mu\text{L}$, posteriormente los paciente del T2 consiguieron un media de $12,40 \times 10^3 \mu\text{L}$ y finalmente el menor promedio fue observado en el grupo T3 con una media de $9,90 \times 10^3 \mu\text{L}$.

En la categorización poblacional y a nivel de tratamientos el 15% de los pacientes presentaron recuento de neutrófilos elevado sobre el valor de referencia, mientras que el 85% restante exhibieron valores de recuento entre el rango referencial ($3 - 11 \times 10^3 \mu\text{L}$). A nivel de tratamientos se evidenció que del total de pacientes del T0 el 60% expresaron neutrofilia ($>11 \times 10^3 \mu\text{L}$) en el recuento celular y el 40% mantuvieron los valores dentro de los rangos de referencia, además, el 100% de los pacientes de los grupos T0, T1 y T2 expresaron valores de recuento dentro de los valores de referencia ($3 - 11 \times 10^3 \mu\text{L}$) manifestando una compensación del proceso inflamatorio postquirúrgico.

Murillo (2023) evaluaron la frecuencia de pacientes con anemia y trombocitopenia en perros sometidos a cirugía en campañas de esterilización en Lima, Perú, encontró que el 6% (11/186) de los pacientes presentaron neutrofilia a las 24 horas después de la cirugía, considerado poco tiempo para encontrar alteración en el recuento de neutrófilos. Los resultados de Murillo son dispares a los obtenidos en el estudio, ya que, la administración de CBD mantuvo en rango el recuento de neutrófilo en los pacientes, debido al reducido proceso inflamatorio evidente en la cirugía y proceso postoperatorio.

4.1.11. Recuento de neutrófilos 72 horas postoperatorio

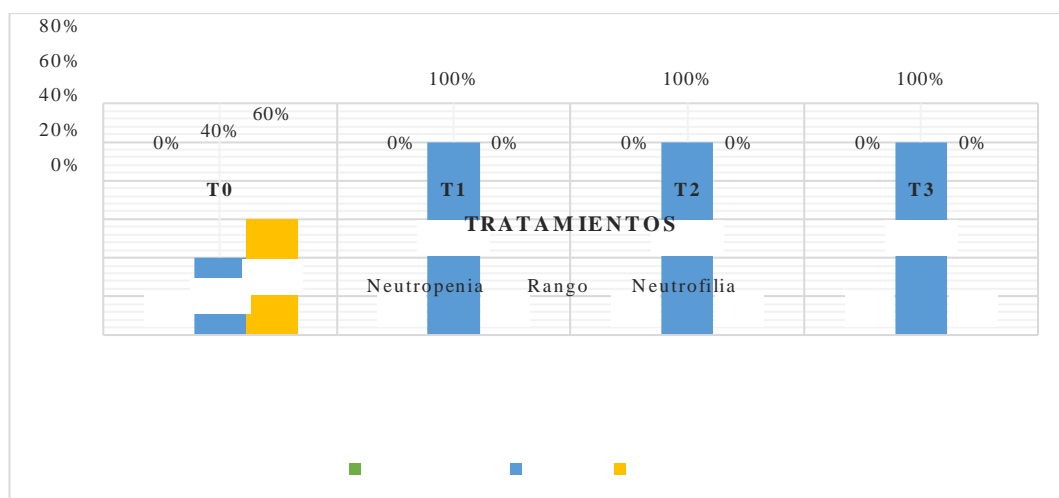
Tabla 18.

Análisis estadístico del recuento de neutrófilos 72 horas postoperatorio.

| F. Var. | P | Tratamiento | Duncan | Categorías del recuento de neutrófilos | | |
|---------|--------------|--------------------------|--------------------|--|----------|-------------|
| | | | | Neutropenia | Rango | Neutrofilia |
| Ttos | 0,4992 NS | 0 (Testigo) | 12,00 ^A | 0 | 2 (40%) | 3 (60%) |
| | | 1 (0.5 mg de CBD) | 10,00 ^A | 0 | 5 (100%) | 0 |
| | | 2 (1 mg de CBD) | 15,26 ^A | 0 | 5 (100%) | 0 |
| | | 3 (2 mg de CBD) | 8,92 ^A | 0 | 5 (100%) | 0 |
| | | Total | 11,54 | 0 | 17 (85%) | 3 (15%) |

Figura 11.

Estudio del recuento de neutrófilos 72 horas postoperatorio.



Se reveló un efecto estadístico no significativo ($P = 0.4992$) en el recuento de neutrófilos a las 72 horas postquirúrgicas, además, se observó semejanza estadística entre los promedios del recuento celular según el test de Duncan, evidenciándose que, numéricamente el mayor recuento fue expresado por los pacientes del T0 con $12,00 \times 10^3/\mu\text{L}$, seguido por los paciente del T1 con $10,00 \times 10^3/\mu\text{L}$, posteriormente los paciente del T2 expresaron un media de $15,26 \times 10^3/\mu\text{L}$ y finalmente el menor promedio fue observado en el grupo T3 con una media de $8,82 \times 10^3/\mu\text{L}$.

En la categorización poblacional y a nivel de tratamientos el 15% de los pacientes presentaron recuento de neutrófilos elevado sobre el valor de referencia, mientras que el 85% restante exhibieron valores de recuento dentro del rango referencial ($3 - 11 \times 10^3 \mu\text{L}$) a las 72 horas postquirúrgicas.

A nivel de tratamientos se evidenció que del total de pacientes del T0 el 60% expresaron neutrofilia ($>11 \times 10^3 \mu\text{L}$) en el recuento celular y el 40% mantuvieron los valores dentro de los rangos de referencia, además, el 100% de los pacientes de los grupos T0, T1 y T2 expresaron valores de recuento dentro de los valores de referencia ($3 - 11 \times 10^3 \mu\text{L}$) manifestando una compensación del proceso inflamatorio a las 72 horas postquirúrgicas.

Murillo (2023) evaluaron la frecuencia de pacientes con anemia y trombocitopenia en perros sometidos a cirugía de esterilización, y encontraron que el 23,66% (44/186) presentaron neutrofilia a los 3 días después de la cirugía, debido al proceso de cicatrización de la herida. Los resultados de Murillo son diferentes a los obtenidos en el actual experimento, ya que, la administración de CBD propició valores del recuento de neutrófilos dentro del rango, manifestando que la inflamación propia de la cirugía se encuentra compensada por efecto del CBD.

4.1.12. Grado de inflamación 24 horas postoperatorio

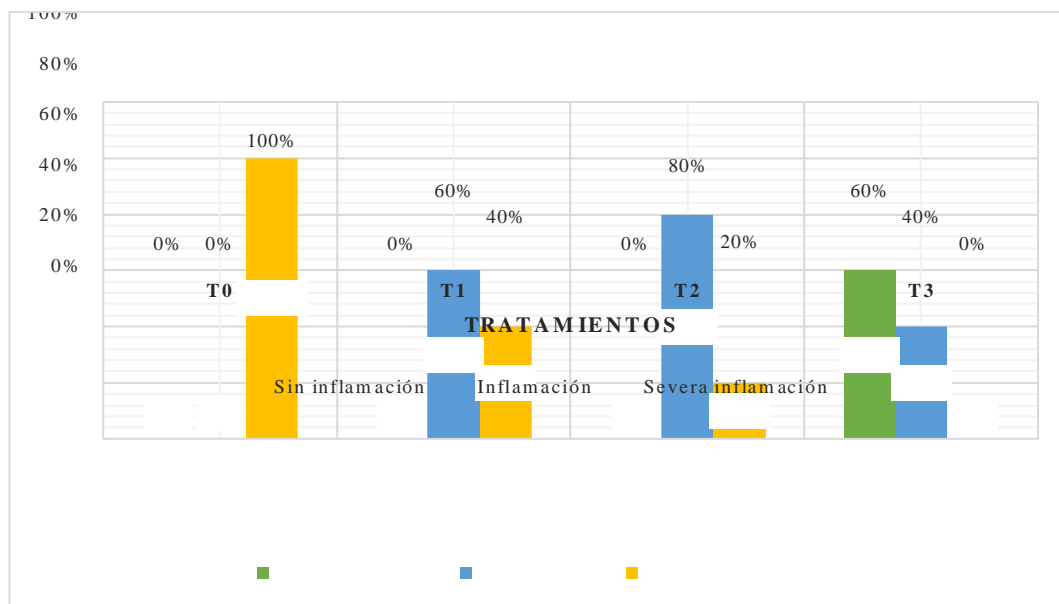
Tabla 19.

Análisis estadístico del grado de inflamación a las 24 postoperatorio.

| F. Var. | P | Tratamiento | Duncan | Categorías del grado de inflamación | | |
|---------|--------------|--------------------------|-------------------|-------------------------------------|------------------|--------------------|
| | | | | Sin Inflamación | Inflamación Leve | Inflamación Severa |
| Ttos | 0,0001 ** | 0 (Testigo) | 9,20 ^A | 0 | 0 | 5 (100%) |
| | | 1 (0.5 mg de CBD) | 6,80 ^B | 0 | 3 (60%) | 2 (40%) |
| | | 2 (1 mg de CBD) | 5,20 ^B | 0 | 4 (80%) | 1 (20%) |
| | | 3 (2 mg de CBD) | 2,80 ^C | 3 (60%) | 2 (40%) | 0 |
| | | Total | 6,00 | 3 (15%) | 9 (45%) | 8 (40%) |

Figura 12.

Estudio del grado de inflamación 24 horas postoperatorio.



Se reveló un efecto estadístico altamente significativo ($P = 0,0001$) en el grado de inflamación a las 24 horas postoperatorias, además, se observó diferencias estadística entre los promedios del grado de inflamación entre los grupos experimentales según el test de Duncan, evidenciándose que, numéricamente el mayor grado de inflamación en promedio lo expresó el T0 con 9,20, seguido por los pacientes del T1 con 6,80, posteriormente los paciente del T2 con una media de 5,20 y finalmente el menor promedio fue observado en el grupo T3 con una media de 2,80.

El grado de inflamación a las 24 horas postoperatorio a nivel poblacional reveló que el 45% de los caninos presentaron una inflamación leve, el 40% una inflamación severa y el 15% no presentó inflamación.

Entre los tratamientos podemos destacar que entre los pacientes del T0 el 100% presentaron una inflamación severa, de los pacientes del T1 el 60% presentaron una inflamación leve y el 40% una inflamación severa, mientras que los pacientes del T2 el 80% presento una inflamación leve y el 20% una inflamación severa, finalmente de los pacientes del T3 el 60% no presentaron inflamación y el 40% una inflamación leve.

Yu & Vasantha (2021) mencionan que el efecto antiinflamatorio del CBD se debe a cinco mecanismos principales; 1) supresión de citocinas y quimiocinas proinflamatorias como TNF- α , IL-6, IL-10 IFN- γ etc. 2) limitación en la infiltración de células inmunes al sitio de inflamación, 3) inducción de la apoptosis de las células T, 4) inhibición de la proliferación de las células T reguladoras y 5) promover la proliferación de células T reguladoras.

Los criterios clínicos reportados por los autores citados son el origen de lo evidenciado en los pacientes de la presente investigación, ya que entre mayor sea la dosis de CBD, se observa un menor grado de inflamación inclusive a las 24 horas de evaluación.

4.1.13. Grado de inflamación 72 horas postoperatorio

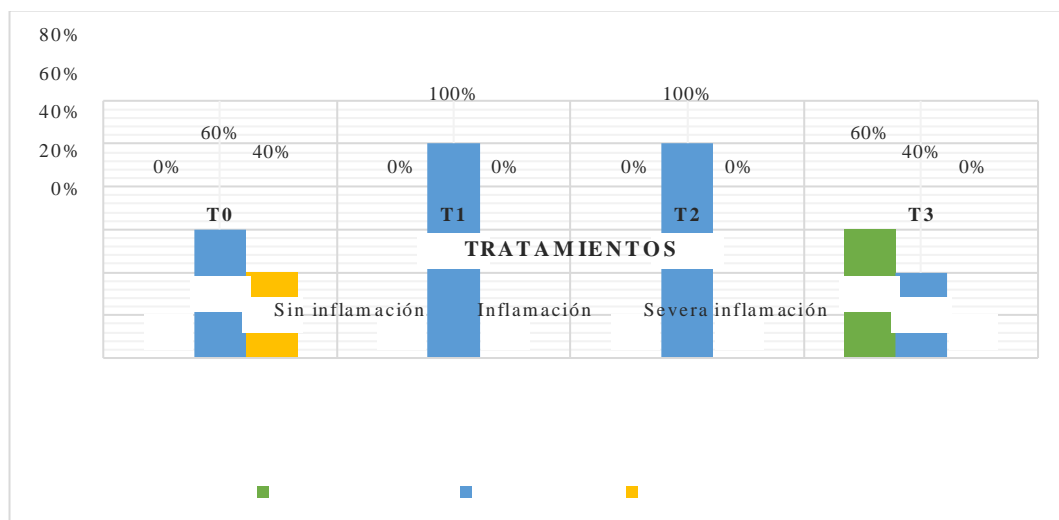
Tabla 20.

Análisis estadístico del grado de inflamación a las 72 postoperatorio.

| F. Var. | P | Tratamiento | Duncan | Categorías del grado de inflamación | | |
|---------|-------------|--------------------------|--------------------|-------------------------------------|------------------|--------------------|
| | | | | Sin Inflamación | Inflamación Leve | Inflamación Severa |
| Ttos | 0,0228 * | 0 (Testigo) | 6,40 ^A | 0 | 3 (60%) | 2 (40%) |
| | | 1 (0.5 mg de CBD) | 5,20 ^{AB} | 0 | 5 (100%) | 0 |
| | | 2 (1 mg de CBD) | 5,20 ^{AB} | 0 | 5 (100%) | 0 |
| | | 3 (2 mg de CBD) | 3,20 ^B | 3 (60%) | 2 (40%) | 0 |
| | | Total | 5,00 | 3 (15%) | 15 (75%) | 2 (10%) |

Figura 13.

Estudio del grado de inflamación 72 horas postoperatorio.



Se reveló un efecto estadístico significativo ($P = 0,0228$) en el grado de inflamación a las 72 horas postquirúrgicas, además, se observó diferencias estadísticas entre los promedios del grado de inflamación según el test de Duncan, evidenciándose que, numéricamente el mayor grado de inflamación en promedio lo expresó el grupo T0 con 6,40, seguido por los paciente del T1 y T2 con 5,20, respectivamente y finalmente el menor promedio fue observado en el grupo T3 con una media de 3,20. El grado de inflamación a las 72 horas postquirúrgicas a nivel poblacional reveló que el 75% presentó una inflamación leve, el 10% una inflamación severa y el 15% no presentó inflamación.

Entre los tratamientos podemos destacar que los de los pacientes del T0 el 40% presentaron una inflamación severa y el 60% una inflamación leve, además, de los pacientes del T1 y T2 el 100% presentaron una inflamación leve respectivamente, y finalmente de los pacientes del T3 el 60% no presentaron inflamación y el 40% una inflamación leve.

Gugliandolo *et al*, (2021) en su investigación sobre los efectos del CBD en la respuesta inflamatoria canina en un modelo *ex vivo*, determinaron que el CBD a dosis de 50 y 100 μg reduce de forma significativa los niveles de citocinas proinflamatorias como IL-6 y TNF- α a nivel sistémico, mientras que a nivel local descubrieron que el CBD a las dosis enunciadas reduce la expresión de Nf-kB, el cual induce a varios genes involucrados en la codificación de citocinas y quimiocinas inflamatorias, provocando una reducción del ARNm de la COX-2 modulando los acontecimientos posteriores al aumento de la ciclooxigenasa tras el daño celular focalizado logrando mitigar la inflamación y su derivación sistémica.

Los hallazgos del autor citado son concordantes con lo evidenciado en los pacientes que recibieron CBD, ya que es la base molecular de que nuestros pacientes tuvieran un mínimo grado de inflamación en comparación al grupo control.

4.1.14. Fosfatasa alcalina (Fa)

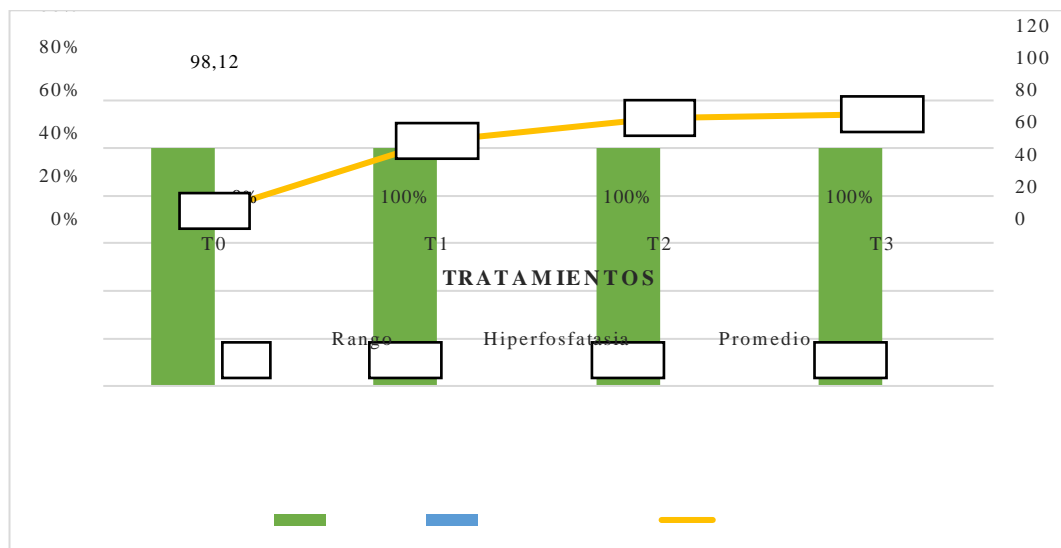
Tabla 21.

Análisis estadístico de la fosfatasa alcalina (Fa).

| F. Var. | P | Tratamiento | Duncan | Categorías | |
|---------|-------------|--------------------------|----------------------|------------|-----------------|
| | | | | Rango | Hiperfosfatemia |
| Ttos | 0,0350 * | 0 (Testigo) | 98,12 ^B | 5 (100%) | 0 |
| | | 1 (0.5 mg de CBD) | 137,35 ^{AB} | 5 (100%) | 0 |
| | | 2 (1 mg de CBD) | 150,20 ^A | 5 (100%) | 0 |
| | | 3 (2 mg de CBD) | 152,32 ^A | 5 (100%) | 0 |
| | | Total | 134,49 | 20 (100%) | 0 |

Figura 14.

Estudio de la fosfatasa alcalina (Fa).



Se reveló un efecto estadístico significativo ($P = 0,0350$) en función a la concentración de fosfatasa alcalina, además, se observó diferencias estadística entre los promedios determinados de este analito, entre los grupos experimentales según el test de Duncan, evidenciándose que, numéricamente la mayor concentración de fosfatasa alcalina en promedio fue exhibida por el grupo T3 con 152,32 Ui/L, seguido por los paciente del T2 con un promedio de 150,20 Ui/L, posteriormente los pacientes del T1 con un promedio de 137,35 Ui/L, y finalmente el menor promedio fue observado en el grupo T0 con una media de 98,12 Ui/L.

La concentración de fosfatasa alcalina a nivel poblacional reveló que el 100% de los pacientes expresaban valores dentro del rango referencial (hasta 300 UI/L), adicionalmente no se evidenció hiperfosfatemia.

Entre los tratamientos podemos destacar que el 100% de los pacientes de los cuatros grupos experimentales, T0, T1, T2 y T3 ostentaban valores menores a 300 UI/L de fosfatasa alcalina en sangre.

Gamble *et al.* (2018) investigaron la farmacocinética, seguridad y eficacia clínica de los tratamiento con CBD en perros, donde propusieron dos tratamientos; 2 mg/kg y 8 mg/kg, determinando que no existieron cambios significativos en los valores del hemograma, mientras que a nivel de la bioquímica sérica se observó que la fosfatasa alcalina (Fa) se elevó en 9 perro, concluyendo que su aumento fue debido al metabolismo oxidativo del hígado mediado por citocromo p450. Los resultados de Gamble son diferentes a los de la presente experimentación, ya que la administración de CBD no provocó alteraciones en la Fa, además, la discrepancia entre investigaciones es debida a la dosis utilizada y al tiempo de administración del CBD.

4.1.15. Aspartato aminotransferasa (AST)

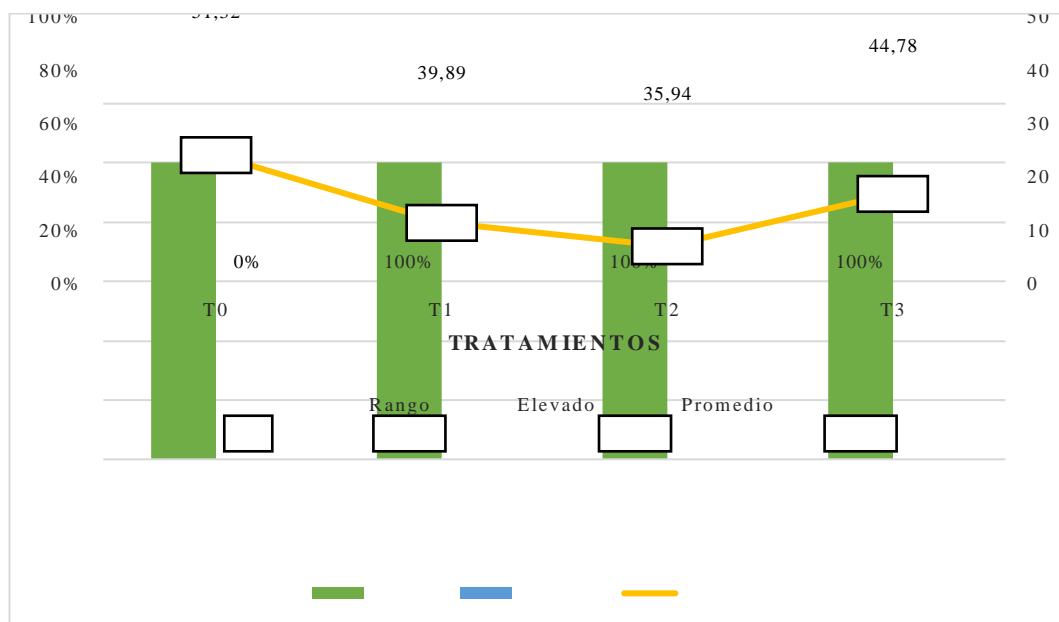
Tabla 22.

Análisis estadístico del aspartato aminotransferasa (AST).

| F. Var. | P | Tratamiento | Duncan | Categorías del AST | | |
|---------|--------------|--------------------------|--------------------|--------------------|-----------|---------|
| | | | | Bajo | Rango | Elevado |
| Ttos | 0,3579 NS | 0 (Testigo) | 51,32 ^A | 0 | 5 (100%) | 0 |
| | | 1 (0.5 mg de CBD) | 39,89 ^A | 0 | 5 (100%) | 0 |
| | | 2 (1 mg de CBD) | 35,94 ^A | 0 | 5 (100%) | 0 |
| | | 3 (2 mg de CBD) | 44,78 ^A | 0 | 5 (100%) | 0 |
| | | Total | 42,98 | 0 | 20 (100%) | 0 |

Figura 15.

Estudio del aspartato aminotransferasa (AST).



Se reveló un efecto estadístico no significativo ($P = 0,3579$) en la concentración de AST, además, se observó igualdad estadística entre los promedios de la AST según el test de Duncan, evidenciándose que, numéricamente la mayor concentración de AST en promedio fue expresada en el grupo T0 con 51,32 Ui/L, seguido por los paciente del T3 con un promedio de 44,78 Ui/L, posteriormente los pacientes del T1 obtuvieron un promedio de 39,89 Ui/L, y finalmente el menor promedio fue exhibido por los animales del grupo T2 con una media de 35,94 Ui/L.

La concentración de AST a nivel poblacional reveló que el 100% de los pacientes ostentaban valores dentro del rango referencial (13 - 70 UI/L), además, no se evidenció paciente con valores alterados por encima y por debajo del rango.

Entre los tratamientos podemos demostrar que el 100% de los pacientes de los cuatros tratamientos T0, T1, T2 y T3 presentaron valores dentro del rango de referencia de la AST.

Stohs & Ray (2020) investigaron el efecto hepatotóxico o hepatoprotector del CBD en caninos, debido a la evidencia científica que menciona que el CBD causa hepatotoxicidad con dosis terapéuticas altas (> 80 mg/kg) y mantiene una probabilidad de efecto hepatoprotector cuando se administran dosis bajas.

Los postulados de Stohs & Ray son semejantes a los resultados observados en el presente experimento, ya que las dosis en estudio no provocaron elevación de la concentración de AST, sin embargo, se debe estudiar las dosis administradas durante largos periodos de administración.

4.1.16. Alanina aminotransferasa (ALT)

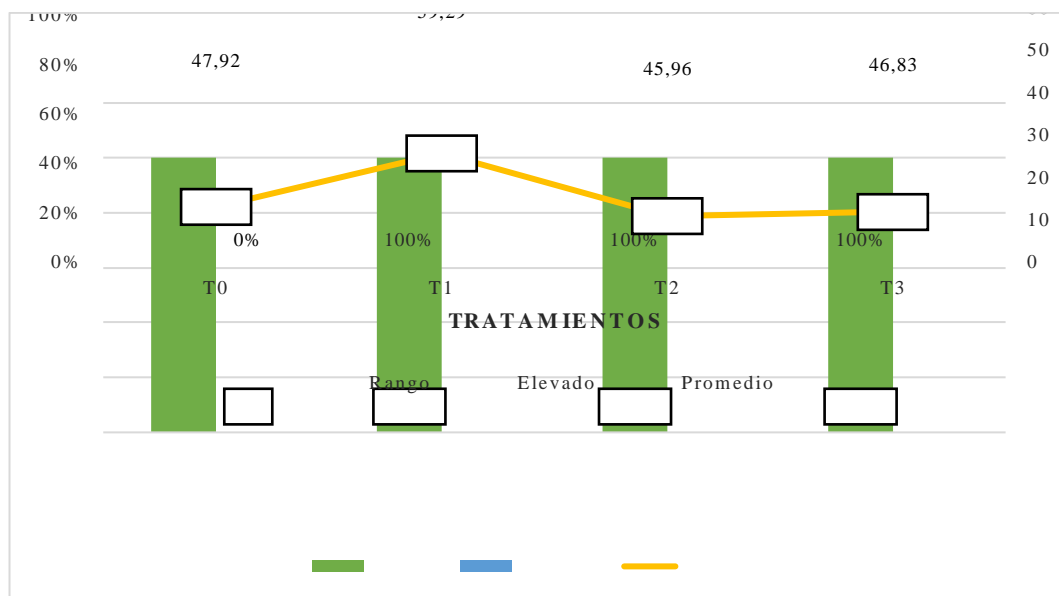
Tabla 23.

Análisis estadístico de alanina aminotransferasa (AST).

| F. Var. | P | Tratamiento | Duncan | Categorías del AST | | |
|---------|--------------|--------------------------|--------------------|--------------------|-----------|---------|
| | | | | Bajo | Rango | Elevado |
| Ttos | 0,5181 NS | 0 (Testigo) | 47,92 ^A | 0 | 5 (100%) | 0 |
| | | 1 (0.5 mg de CBD) | 59,29 ^A | 0 | 5 (100%) | 0 |
| | | 2 (1 mg de CBD) | 45,96 ^A | 0 | 5 (100%) | 0 |
| | | 3 (2 mg de CBD) | 46,18 ^A | 0 | 5 (100%) | 0 |
| | | Total | 49,83 | 0 | 20 (100%) | 0 |

Figura 16.

Estudio de la alanina aminotransferasa (ALT).



Se reveló un efecto estadístico no significativo ($P = 0,5181$) en la concentración de ALT, además, se observó igualdad estadística entre los promedios de la ALT entre los grupos experimentales según el test de Duncan, evidenciándose que, numéricamente la mayor concentración de ALT en promedio se observó en los pacientes del T1 con 59,29 Ui/L, seguido por los paciente del T0 con un promedio de 47,92 Ui/L, posteriormente los pacientes del T3 ostentaron un promedio de 46,18 Ui/L, y finalmente el menor promedio fue observado en el grupo T2 con una media de 45,96 Ui/L.

La concentración de ALT a nivel poblacional reveló que el 100% de los pacientes mantenían sus valores bioquímicos de este analito dentro del rango referencial (17 - 78 UI/L), además, no se evidenció paciente con valores alterado por encima o por debajo del referencial establecido.

Entre los tratamientos podemos demostrar que el 100% de los pacientes de los cuatros tratamientos T0, T1, T2 y T3 presentaron valores dentro del rango de referencia de la ALT.

Salvo *et al.* (2023) investigaron la farmacocinética y eficacia del cannabidiol en perros, y postulan que el tratamiento prolongado con CBD en algunos perros puede provocar elevación de la ALT, principalmente por regulación positiva reversible del metabolismo oxidativo del hígado, o por hipertrofia de los hepatocitos.

Los criterios establecidos por el autor citado pueden ser comprobables, sin embargo, son resultados diferentes a los del presente experimento, ya que las dosis empleadas de CBD no provocaron elevación de la ALT, aunque, podrían provocar alteraciones con un tiempo más prolongado de administración.

4.1.17. Albumina

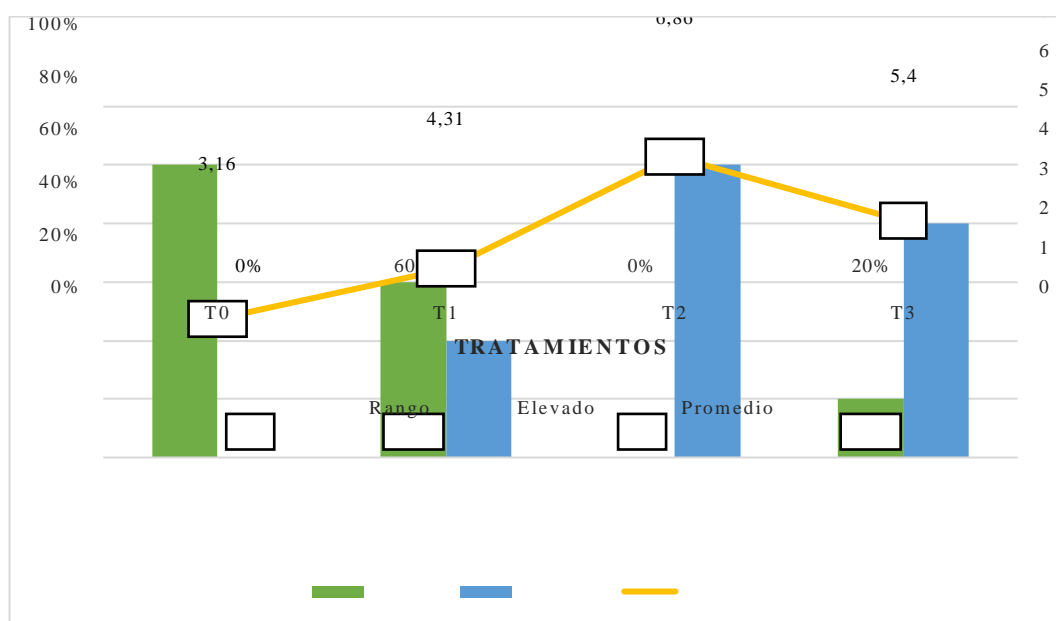
Tabla 24.

Análisis estadístico de Albumina.

| F. Var. | P | Tratamiento | Duncan | Categorías del AST | | |
|---------|--------------|-------------------|-------------------|--------------------|----------|----------|
| | | | | Bajo | Rango | Elevado |
| Ttos | 0,0031 ** | 0 (Testigo) | 3,16 ^B | 0 | 5 (100%) | 0 |
| | | 1 (0.5 mg de CBD) | 4,31 ^B | 0 | 3 (60%) | 2 (40%) |
| | | 2 (1 mg de CBD) | 6,86 ^A | 0 | 0 | 5 (100%) |
| | | 3 (2 mg de CBD) | 5,40 ^A | 0 | 1 (20%) | 4 (80%) |
| | | Total | 4,93 | 0 | 9 (45%) | 11 (55%) |

Figura 17.

Estudio de la albumina.



Se reveló un efecto estadístico altamente significativo ($P = 0,0031$) en la concentración de albumina, además, se observó desigualdad estadística entre los promedios de la concentración de este analito bioquímico entre los grupos experimentales según el test de Duncan, evidenciándose que, numéricamente la mayor concentración de albumina en promedio lo expresó el T2 con 6,86 g/dL, seguido por los pacientes del T3 con un promedio de 5,40 g/dL, posteriormente los pacientes del T1 obtuvieron un promedio de 4,31 g/dL, y finalmente el menor promedio fue observado en el grupo T0 con una media de 3,16 g/dL.

La concentración de albumina a nivel poblacional reveló que el 45% de los pacientes mantenían valores dentro del rango referencial (2,3 – 3,8 g/dL), y el 55% restante de los pacientes se encontraban con valores de albumina elevados, superando al referencial establecido. A nivel de tratamientos el 100% de pacientes del T0 ostentaron valores de albumina dentro del rango de referencia, mientras que, de los pacientes del T1 el 60% mantenían valores en rango referencial y el 40% restante valores de albumina elevados, además, el 100% de los pacientes del T2 manifestaron elevación en concentraciones de albumina en sangre, finalmente de los pacientes del T3 el 20% expresaron valores dentro del rango referencial y el 80% restante presentaron concentraciones elevadas de albumina en sangre.

Bradley *et al.* (2022) investigaron la administración de CBD a largo plazo en perros sanos, y encontraron que la administración 4 mg/kg a largo plazo provocó alteraciones en la concentración de albumina a las 18 y 26 semanas de administración, destacando que la elevación de este analito debe relacionarse con las manifestaciones clínicas relevantes en el paciente, ya que en la mayoría no presentaron sintomatología de disfunción hepática. Son resultados semejantes a los obtenidos en el presente experimento, ya que la elevación de la albumina sin elevación de ALT, AST y Fa y sin signos clínicos no es un criterio diagnóstico de disfunción hepática.

4.2. Comprobación de hipótesis

Acorde a los resultados obtenidos de las variables de respuesta como: el grado de inflamación, dolor postquirúrgico y el recuento de neutrófilos a las 24 y 72 horas postquirúrgicas, se logró determinar que las tres dosis de CB administradas de forma oral en premedicación, proporcionan un buen plano analgésico y antiinflamatorio en paciente caninos sometidos a orquiectomía, esto comparado con lo observado en los pacientes del grupo testigo (T0).

De tal modo, se rechaza la hipótesis nula (H_0) y acepta la hipótesis alterna (H_a) la misma que menciona que; Existe efecto analgésico y antiinflamatorio del aceite de cannabidiol (CBD) en caninos orquiectomizados.

CAPÍTULO V

5. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1. Conclusiones

La mejor dosis para el control del dolor es de 2 mg/kg de CBD (T3), ya que a las 2, 6 y 12 horas postoperatorio el 100% (5/5) de los pacientes no presentaron dolor, además, de acuerdo con el grado de inflamación en la zona escrotal a las 24 y 48 horas postquirúrgicas, el 60% (3/5) de los pacientes del T3 (2 mg/kg CBD) no presentaban inflamación y el 20% restante una inflamación leve.

El 100% de los pacientes que recibieron el CBD a las dosis propuestas (T1: 0,5 mg/kg, T2: 1 mg/Kg y T3: 2 mg/kg) mantenían valores dentro del rango referencial en la biometría hemática, el recuento de neutrófilos antes de aplicar los tratamientos, y a las 24 y 72 horas después de la cirugía. Mientras que, a nivel bioquímico, se observó que el incremento de la dosis de CBD provocó un aumento (> 3,8 g/dL) en la concentración de albumina, sin embargo, la concentración FA, ALT y AST se mantuvieron en rango.

El 100% (5/5) de los pacientes del tratamiento control o testigo (T0) experimentaron dolor después de la cirugía, con una adjudicación mayor a 6 en la escala veterinaria de Glasgow, sin embargo, los pacientes que recibieron CBD a las dosis planteadas (0,5, 1 y 2mg/kg) no presentaron dolor a partir de las 6 horas postquirúrgicas, ya que dicha adjudicación fue por debajo de los 6 puntos en este intervalo de evaluación.

5.2. Recomendaciones

Aplicar 2 mg/kg de CBD en pacientes postquirúrgico para el control y manejo del dolor e inflamación.

Medir el efecto sinérgico que provoca la combinación de un AINE más CBD en la analgesia postquirúrgica.

Estudiar el efecto de la administración prolongada de 2 mg/kg CBD sobre la funcionalidad hepática en paciente castrados.

Medir el efecto analgésico y antiinflamatorio en procedimientos quirúrgicos de ovariectomía canina.

BIBLIOGRAFÍA

Abramovici, H. (2018). Information for health care professionals: Cannabis (marihuana, marijuana) and the cannabinoids/prepared by Health Canada. *Policy Commons*, 1-9.

Acero, V., & Sánchez, K. (2024). Lineamientos para jornadas de esterilización masivas con parámetros de bienestar animal en perros y gatos en Colombia. *Lineamientos para jornadas de esterilización masivas con parámetros de bienestar animal en perros y gatos en Colombia*, 71(2).

Achi, A., & Macay, K. (2021). Efecto Analgésico Del Aceite Cannabidiol (Cbd) En El Post Operatorio De Ooforosalingohisterectomía En Canis Familiaris. Tesis de pregrado. Escuela Superior Politécnica Agropecuaria De Manabí Manuel Félix López.

Álvarez, M., & Vera, V. (2016). Evaluación de cuatro técnicas quirúrgicas de orquiectomía en machos caninos (*Canis familiaris*). Tesis de pregrado. Escuela Superior Politécnica Agropecuaria de Manabí, Manuel Félix López.

Andersen, E., Berendt, & Gredal, H. (2021). Biomarkers of non-infectious inflammatory CNS diseases in dogs: Where are we now? Part 2—Steroid responsive meningitis-arteritis. *The Veterinary Journal*, 105692.

Bala, K., Porel, P., & Aran, R. (2024). Emerging roles of cannabinoid receptor CB2 receptor in the central nervous system: therapeutic target for CNS disorders. *Psychopharmacology*, 1939-1954.

Bartner, L., Mcgrath, S., Rao, S., Hyatt, L., & Wittenburg, L. (2018). Pharmacokinetics Of Cannabidiol Administered By 3 Delivery Methods At 2 Different Dosages To Healthy Dogs. *Canadian Journal Of Veterinary Research*, 82(3), 178-183.

Belshaw, Z., & Yeates, J. (2018). Assessment of quality of life and chronic pain in dogs. *The Veterinary Journal*, 239, 59-64.

Bizarro, F., Schmidt, M., Fernandes, B., Pinto, M., Pereira, H., Marto, J., & Lourenço, M. (2025). The Potential of Cannabidiol for Treating Canine Atopic Dermatitis. *Veterinary Sciences*, 159.

- Booth, J., Page, J., & Bohlmann, J. (2017). Terpene Synthases From Cannabis Sativa. *Plos One*, 32 (2), 1-10.
- Bradley, S., Young, S., Bakke, A., Holcombe, L., Waller, D., Hunt, A., . . . Logan, D. (2022). Long-term daily feeding of cannabidiol is well-tolerated by healthy dogs. *Front Vet. Sci.*, 9, 1-15. Doi: <https://doi.org/10.3389/fvets.2022.977457>.
- Brusini, R., Varna, M., & Couvreur, P. (2020). Advanced Nanomedicines For The Treatment Of Inflammatory Diseases. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 157, 161-178.
- Bunman, S., Muengtawepong, S., Piyayotai, D., Charlermroj, R., Korawit, K., Kaew-Amdee, S., Kim, S. (2023). Analgesic And Anti-Inflammatory Effects Of 1% Topical Cannabidiol Gel In Animal Models. *Cannabis And Cannabinoid Research* 6(2), 9 - 16.
- Carrascosa, A., Navarrete, F., Saldaña, R., García, M., Montalbán, B., Navarro, D., . . . Manzanares, J. (2024). Cannabinoid Analgesia in Postoperative Pain Management: From Molecular Mechanisms to Clinical Reality. *Int. J. Mol. Sci.*, 25(11), 6268. Doi: <https://doi.org/10.3390/ijms25116268>.
- Carriere, P. (2022). Rol del péptido relacionado a la hormona paratiroidea (PTHrP) en la angiogénesis tumoral y en la transición epitelio-mesénquima de células tumorales intestinales. Universidad Nacional del Sur-Tesis de doctor en biología. Bahia Blanca, Argentina.
- Chamba, B., & Muñoz, J. (2024). Prevalencia global y epidemiología de la leptospirosis canina una revisión sistemática y metaanálisis. *Polo del Conocimiento*, 1162-1180.
- Cindy, J., & Rupasinghe, V. (2021). Cannabidiol-based natural health products for companion animals: Recent advances in the management of anxiety, pain, and inflammation. *Research in veterinary science*, 38-46.
- Cital, S., Kramer, K., Hughston, L., & Gaynor, J. (2021). *Cannabis Therapy In Veterinary Medicine*. Editorial: Springer.

- Coelho, P., Leme, F., A Moreira, F., Branco, S., Melo, M., & de Melo, E. (2021). Current review of hemp-based medicines in dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 870-882.
- Cruz, L., Sanchez, E., Castillo, J., Cervantes, R., Ibarra, A., & González, C. (2018). La Anandamida Inhibe La Degranulación Dependiente De Fc ϵ ri Y La Síntesis De Citoquinas en Los Mastocitos Mediante La Activación De Los Receptores Cb2 Y Gpr55. Posible Implicación De Heterómeros Cb2-Gpr55. *Inmunofarmacología Internacional*, 298-307.
- Culler, C., & Vigani, A. (2019). Successful treatment of a severe cannabinoid toxicity using extracorporeal therapy in a dog. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 674-679.
- Dao, M., & François, H. (2021). Cannabinoid receptor 1 inhibition in chronic kidney disease: a new therapeutic toolbox. *Frontiers in Endocrinology*, 720734.
- Deabold, K., Schwark, W., Wolf, L., & Wakshlag, J. (2019). Single-Dose Pharmacokinetics And Preliminary Safety Assessment With Use Of Cbd-Rich Hemp Nutraceutical In Healthy Dogs And Cats. *Animals*, 9(10), 832.
- DiSalvo, A., Chiaradia, E., Sforza, M., & Della, G. (2024). Endocannabinoid system and phytocannabinoids in the main species of veterinary interest: a comparative review. *Veterinary Research Communications*, 48(5), 2915-2941.
- Domínguez, A., Casas, A., Miranda, A., & Hernández, I. (2021). Clinical pharmacology of tramadol and tapentadol, and their therapeutic efficacy in different models of acute and chronic pain in dogs and cats. *Journal of Advanced Veterinary and Animal Research*, 404.
- Duque, L. (2024). Publicación: Papel del bienestar animal en las clínicas veterinarias de animales de compañía: artículo de revisión. *Revista de la universidad cooperativa de Colombia*, 1-30.
- Friedrich, M., Pohin, M., & Powrie, F. (2019). Cytokine Networks In The Pathophysiology Of Inflammatory Bowel Disease. *Inmunidad*, 50(4), 992-1006.
- Gamble, L., Boesch, J., Frye, C., Schwark, W., Mann, S., Wolfe, L., . . . Wakshlag, J. (2018). Pharmacokinetics, Safety, and Clinical Efficacy of Cannabidiol

Treatment in Osteoarthritic Dogs. *Front. Vet. Sci.*, 5, 1-9. Doi: <https://doi.org/10.3389/fvets.2018.00165>.

García, C., Guerron, T., Astaiza, M., & Benavides, J. (2021). Sistema endocannabinoide y cannabidiol en el manejo del dolor en perros: revisión narrativa. *Revista Colombiana de Ciencias Químico-Farmacéuticas*, 791-811

Gingrich, J., Choudhuri, S., Cournoyer, P., Downey, J., & Jacobs, M. (2023). Review of the oral toxicity of cannabidiol (CBD). *Food and Chemical Toxicology*, 113799.

Glasman, P., Dolla, E., Raux, M., & James, A. (2024). Manejo hospitalario del traumatismo grave del adulto en las primeras 24 horas. *EMC-Anestesia-Reanimación*, 1-27.

Guerrero, R., Barragán, P., González, A., Valdez, E., Granados, V., Condés, M., Marichal, B. (2019). Some Prospective Alternatives For Treating Pain: The Endocannabinoid System And Its Putative Receptors Gpr18 And Gpr55. *Frontiers In Pharmacology*, 9, 1496.

Gugliandolo, E., Licata, P., Peritore, A., Siracusa, R., D'Amico, R., Cordaro, M., . . . Interlandi, C. (2021). Effect of Cannabidio (CBD) on canine inflammatoru response: An ex vivo study on LPS Stimulated whole Blood. *Veterinary sciences*, 8(9), 185.

Guzmán, L. (2020). Comparación del perfil de citocinas moduladoras de la respuesta inflamatoria (IL-1, IL-6, IL-8, IL-10 Y FNT) en pacientes con y sin ruptura prematura de membranas. Doctoral dissertation, Universidad Autónoma de Nuevo León. Nuevo León, México.

Holdridge, L. (1971). Sistema de zonas de vida . En L. Holdridge.

Hunt, A., Flint, H., Logan, D., & King, T. (2023). A single dose of cannabidiol (CBD) positively influences measures of stress in dogs during separation and car travel. *Front. Vet. Sci.*, 10, 1112604.

Inácio de Sá, M., & Miranda, M. (2023). Therapeutic Use of Palmitoylethanolamide as an Anti-inflammatory and Immunomodulator. *Future Pharmacology*, 951-977.

Instituto Nacional de Meteorología e Hidrología. (2021). Instituto Nacional de Meteorología e Hidrología. Obtenido de INAMHI: <https://www.inamhi.gob.ec/>

Klatzkow, S., Davis, G., Shmalberg, J., Gallastegui, A., Miscioscia, E., Tarricone, J., Wakshlag, J. (2022). Evaluation of the efficacy of a cannabidiol and cannabidiolic acid rich hemp extract for pain in dogs following a tibial plateau leveling osteotomy. *Front. Vet. Sci.*, 9(16), 1-10.

Landa, L., Trojan, V., Demlova, R., Jurica, J., & Hrib, R. (2022). Cannabidiol and the possibilities of its use in veterinary medicine of dogs and horses: A brief review. *Veterinári Medicina*, 67(9), 455-462. Doi: 10.17221/127/2021-VETMED.

Lauridsen, C. (2019). From oxidative stress to inflammation: redox balance and immune system. *Poultry Science*, 98(10), 4240-4246.

Malin, K., & Witkowska, O. (2022). C-reactive protein as a diagnostic marker in dogs: a review. *Animals*, 2888.

Mcgrath, S., Bartner, L., Rao, S., Kogan, L., & Hellyer, P. (2018). A Report Of Adverse Effects Associated With The Administration Of Cannabidiol In Healthy Dogs. *Journal Of The American Holistic Veterinary Medical Association (Jahvma)*, 34-38.

Medzhitov, R. (2021). The spectrum of inflammatory responses. *Science*, 374(6571), 1070-1075.

Meli, R., Pirozzi, C., & Pelagalli, A. (2018). New Perspectives On The Potential Role Of Aquaporins (Aqps) In The Physiology Of Inflammation. *Frontiers In Physiology*, 9, 101.

Mellor, D., Beausoleii, N., Littlewood, K., Mclean, A., McGreevy, P., Jones, B., & Wilkins, C. (2020). The 2020 Five Domains Model: Including Human–Animal Interactions In Assessments Of Animal Welfare. *Animals*, 10(10), 1870.

Millar, S., Stone, N., Bellman, Z., Yates, A., England, T., & O'sullivan, S. (2019). A Systematic Review Of Cannabidiol Dosing In Clinical Populations. *British Journal Of Clinical Pharmacology*, 85(9), 1888-1900.

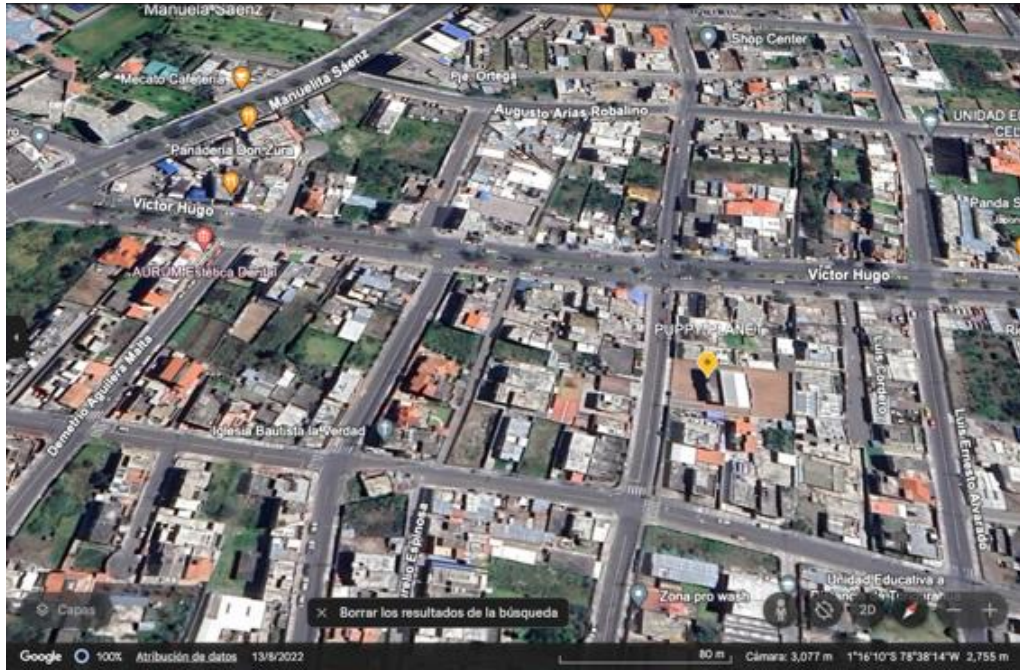
- Miranda , A., Mota, D., Crosignani, N., Olmos , A., Mora , P., Verduzco , A., & Hernández, I. (2023). The role of cannabinoids in pain modulation in companion animals. *Frontiers in veterinary science*, 1050884.
- Monteiro, B., Lascelles, B., Robertson, M., Steagall, M., & Wright, B. (2023). WSAVA guidelines for the recognition, assessment and treatment of pain. *JSAP reviews for primary care practice*, 64(4), 177-254.
- Mosley, C., Gaynor , J., Cital , E., & Brassard, J. (2021). Cannabinoids For Pain Management. *Springer*, 117–141.
- Murillo, A. (2023). Frecuencia de Anemia y Trombocitopenia en perros sometidos a cirugía en campañas de esterilización en Lima, Perú. Tesis de pregrado. Universidad Ricardo Palma.
- Osafo, N., Yeboah, K., & Antwi, O. (2021). Endocannabinoid system and its modulation of brain, gut, joint and skin inflammation. *Molecular biology reports*, 3665-3680.
- Papagianni, E., & Stevenson, C. (2019). Cannabinoid regulation of fear and anxiety: an update. *Current psychiatry reports*, 21, 1-10.
- Pezone, A., Olivieri, F., Napoli, M., Procopio, A., Avvedimento, E., & Gabrielli , A. (2023). Inflammation And Dna Damage: Cause, Effect Or Both. *Nature Reviews Rheumatology*, 19, 200–211.
- Pezzanite, M., Chow, L., Strumpf, A., Johnson, V., & Dow, S. (2022). Immune activated cellular therapy for drug resistant infections: rationale, mechanisms, and implications for veterinary medicine. *Veterinary Sciences*, 610.
- Poux, C. (2020). Fisiopatología de la artrosis. *EMC-Podología*, 22(4), 1-20.
- Purcell, C., Davis, A., Moolman , N., & Taylor, S. (2019). Reduction Of Benzodiazepine Use In Patients Prescribed Medical Cannabis. *Cannabis And Cannabinoid Research*, 4(3), 214-218.
- Rakotoarivelo, V., Mayer, Z., Simard, M., Flamand, N., & DiMarzo, V. (2024). The impact of the CB2 cannabinoid receptor in inflammatory diseases: An update. *Molecules*, 3381.

- Ramos, L., Pedro, G., Oliveira, T., Amorim, R., Fonseca, C., & Laufer, R. (2024). In Vitro Antitumor Effect of Oils Rich in CBD and THC Cannabis Extract in Canine Prostate Carcinoma Cell Lines. *Veterinary Sciences*, 11(10), 501. Doi: <https://doi.org/10.3390/vetsci11100501>.
- Ruel, H., Watanabe, R., Evangelista, M., Beauchamp, G., Auger, J., & Segura, M. (2020). Pain Burden, Sensory Profile And Inflammatory Cytokines Of Dogs With Naturally-Occurring Neuropathic Pain Treated With Gabapentin Alone Or With Meloxicam. *Plos One*, E0237121.
- Ryan, S., Bocon, H., Endenburg, N., Hazel, S., Jouppi, R., Lee, N., & Tokashima, G. (2019). Wsava Animal Welfare Guidelines. *Journal Of Small Animal Practice*, 60(5), E-1 - E-46.
- Sahoo, K., Heilmann, M., B, P., Patel, A., Yadav, K., Wong, D., & A, J. (2023). Oxidative stress, hormones, and effects of natural antioxidants on intestinal inflammation in inflammatory bowel disease. *Frontiers in endocrinology*, 1217165.
- Salvo, A., Conti, M., & Rocca, G. (2023). Pharmacokinetics, efficacy, and safety of cannabidiol in dogs: an update of current knowledge. *Front Vet. Sci.*, 10(2023), 1-9. Doi: <https://doi.org/10.3389/fvets.2023.1204526>.
- Scuderi, C., & Golini, L. (2021). Successful and unsuccessful brain aging in pets: pathophysiological mechanisms behind clinical signs and potential benefits from palmitoylethanolamide nutritional intervention. *Animals*, 2584.
- Sierra, P. (2023). Cannabidiol, una alternativa para el manejo del dolor en caninos con enfermedad articular degenerativa- modalidad Monografía. Tesis de pregrado. *Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales*.
- Smith, D., Stanley, C., Foss, T., Boles, R., & Mckernan, K. (2017). Rare Genetic Variants In The Endocannabinoid System Genes Cnr1 And Dgla Are Associated With Neurological Phenotypes In Humans. *Plos One*, 12(11), E0187926.
- Solar, F. (2025). Compartir la vida con perros: reflexiones filosóficas y éticas sobre su presente y su futuro. *Tabula Rasa*, 149-165.
- Stanzani, A., Galiazzo, G., Giancola, F., Tagliavia, C., De Silva, M., Pietra, M., Chiochetti, R. (2020). Localization Of Cannabinoid And Cannabinoid Related

- Receptors In The Cat Gastrointestinal Tract. *Histochemistry And Cell Biology*, 153, 339-356.
- Stogdale, L. (2019). January Veterinary Medical Ethics—Cannabinoids to treat dogs and cats. *he Canadian Veterinary Journal*, 60(4), 345.
- Stohs, J., & Ray, S. (2020). Is cannabidiol hepatotoxic or hepatoprotective: A review. *Sage Journals*, 4(164), 1-10.
- Teshima, T. (2024). Heterogeneity of mesenchymal stem cells as a limiting factor in their clinical application to inflammatory bowel disease in dogs and cats. *The veterinary journal*, 106090.
- Uliel-Sibony, S., Hausman-Kedem, M., & Kramer, U. (2018). Cannabidiol Tolerance In Children And Adults With Treatment-Resistant Epilepsy. *New Orleans, La: American Epilepsy Society* 6(12), 1-10.
- Veilleux, A., Di Marzo, V., & Silvestri, C. (2019). The Expanded Endocannabinoid System/Endocannabinoidome As A Potential Target For Treating Diabetes Mellitus. *Current Diabetes Reports*, 19, 1-12.
- Wakshlag, J., Schwark, W., Deabold, K., Talsma, B., Cital, S., Lyubimov, A., & Zakharov, A. (2020). Farmacocinética Del Cannabidiol, Ácido Cannabidiólico, Δ^9 -Tetrahidrocannabinol, Ácido Tetrahidrocannabinólico Y Metabolitos Relacionados En Suero Canino Después De La Dosificación Con Tres Formas Orales De Extracto De Cáñamo. *Frontiers In Veterinary*, 505.
- Walker, O., Holloway, A., & Raha, S. (2019). The Role Of The Endocannabinoid System In Female Reproductive Tissues. *Journal Of Ovarian Research*, 12(1), 1-10.
- Yu, C., & Vasantha, H. (2021). Cannabidiol-based natural health products for companion animals: Recent advances in the management of anxiety, pain and inflammation. *Research in Veterinary Science*, 140, 38-46.
- Zou, S., & Kumar, U. (2018). Receptores cannabinoides y el sistema endocannabinoide: señalización y función en el sistema nervioso central. *Revista internacional de ciencias moleculares*, 19(3), 833.

ANEXOS

Anexo 1. *Ubicación de la investigación.*



Fuente: (Google maps, 2024)

Anexo 2. Resultados hematológicos.

Resultados de la biometría hemática de paciente del T1 (0.5 mg/kg) pre-tratamiento



LABORATORIO CLÍNICO "SAN GABRIEL"

Dirección: Mariano Egúez 02 -19 y Bolívar 2do piso. Fono 032 82 7787
Lcda. Doménica Cunalata López TMD Violeta López

INFORME DE LABORATORIO

| | | | |
|--------------|------------------|--------------|----------------------|
| FECHA | AMBATO, 10/09/24 | | CÓDIGO: PRE-TRA |
| VETERINARIO: | | | |
| NOMBRE: | PELUSO | PROPIETARIO: | ESTEFANIA GUAMUSHING |
| ESPECIE: | CANINO | | |
| SEXO | MACHO | RAZA: | MESTIZO |
| DIRECCIÓN: | MONTALVO | EDAD: | 5 años |

ESTUDIO SOLICITADO:

BIOMETRÍA HEMÁTICA

MÉTODO: (Citometría de flujo)

| HEMATOLOGIA | UNIDADES | RESULTADO | VALOR REFERENCIAL |
|----------------------|------------------------------|-----------|-------------------|
| RECuento LEUCOCITOS | (x10 ³ /L) | 16.24 | 6 - 17 |
| ERITROCITOS | Millones/ μ l | 6.81 | 5.5 - 8.5 |
| HEMATOCRITO | % | 48.3 | 37 - 55 |
| HEMOGLOBINA | g/dl | 16.4 | 12 - 18 |
| VCM | fL | 70.9 | 60 - 77 |
| HCM | Pg | 24.1 | 19.5 - 24.5 |
| CHCM | g/dl | 34.0 | 32 - 36 |
| NEUTROFILOS | (x10 ³ / μ L) | 7.5 | 3.62 - 11.32 |
| NEUTROFILOS EN BANDA | % | 2.4 | 0 - 3 |
| EOSINOFILOS | % | 4.0 | 2 - 7 |
| BASÓFILOS | % | 0.0 | 0 - 1 |
| LINFOCITOS | % | 22.0 | 15 - 35 |
| MONOCITOS | % | 1.0 | 0,15 - 1,35 |
| PLAQUETAS | Miles/ μ l | 400 | 120 - 500 |

CARACTERÍSTICAS CELULARES: NORMALES




Lcda. LABORATORIO CLÍNICO
Folio No. 1717-2020

Resultados de la biometría hemática de paciente del T1 (0.5 mg/kg) 24 horas post-tratamiento



LABORATORIO CLÍNICO "SAN GABRIEL"

Dirección: Mariano Egúez 02 -19 y Bolívar 2do piso. Fono 032 82 7787
Lcda. Doménica Cunalata López TMD Violeta López

INFORME DE LABORATORIO

| | | | |
|--------------|------------------|--------------|----------------------|
| FECHA | AMBATO, 10/09/24 | | CÓDIGO: 24 POST-TRA |
| VETERINARIO: | | | |
| NOMBRE: | PELUSO | PROPIETARIO: | ESTEFANIA GUAMUSHING |
| ESPECIE: | CANINO | | |
| SEXO | MACHO | RAZA: | MESTIZO |
| DIRECCIÓN: | MONTALVO | EDAD: | 5 años |

ESTUDIO SOLICITADO:

BIOMETRÍA HEMÁTICA

MÉTODO: (Citometría de flujo)

| HEMATOLOGIA | UNIDADES | RESULTADO | VALOR REFERENCIAL |
|----------------------|------------------------------|-----------|-------------------|
| RECUENTO LEUCOCITOS | (x10 ³ /L) | 15.54 | 6 - 17 |
| ERITROCITOS | Millones/ μ l | 7.61 | 5.5 - 8.5 |
| HEMATOCRITO | % | 49.73 | 37 - 55 |
| HEMOGLOBINA | g/dl | 17.34 | 12 - 18 |
| VCM | fL | 74.9 | 60 - 77 |
| HCM | Pg | 21.7 | 19.5 - 24.5 |
| CHCM | g/dl | 30.0 | 32 - 36 |
| NEUTRÓFILOS | (x10 ³ / μ L) | 11 | 3.62 - 11.32 |
| NEUTRÓFILOS EN BANDA | % | 1 | 0 - 3 |
| EOSINÓFILOS | % | 2 | 2 - 7 |
| BASÓFILOS | % | 0 | 0 - 1 |
| LINFOCITOS | % | 20 | 15 - 35 |
| MONOCITOS | % | 1 | 0,15 - 1,35 |
| PLAQUETAS | Miles/ μ l | 300 | 120 - 500 |

CARACTERÍSTICAS CELULARES: NORMALES


Lcda. LABORATORIO CLÍNICO
Folio No. 1717-2020



Resultados de la biometría hemática de paciente del T1 (0.5 mg/kg) 72 horas post-tratamiento



LABORATORIO CLÍNICO "SAN GABRIEL"

Dirección: Mariano Egúez 02 -19 y Bolívar 2do piso. Fono 032 82 7787
Lcda. Doménica Cunalata López TMD Violeta López

INFORME DE LABORATORIO

| | | | |
|--------------|------------------|--------------|----------------------|
| FECHA | AMBATO, 13/09/24 | | CÓDIGO: 72 POST-TRA |
| VETERINARIO: | | | |
| NOMBRE: | PELUSO | PROPIETARIO: | ESTEFANIA GUAMUSHING |
| ESPECIE: | CANINO | | |
| SEXO | MACHO | RAZA: | MESTIZO |
| DIRECCIÓN: | MONTALVO | EDAD: | 5 años |

ESTUDIO SOLICITADO:

BIOMETRÍA HEMÁTICA

MÉTODO: (Citometría de flujo)


| HEMATOLOGIA | UNIDADES | RESULTADO | VALOR REFERENCIAL |
|----------------------|------------------------------|-----------|-------------------|
| RECUESTO LEUCOCITOS | (x10 ³ /L) | 16.79 | 6 - 17 |
| ERITROCITOS | Millones/ μ l | 6.98 | 5.5 - 8.5 |
| HEMATOCRITO | % | 49.7 | 37 - 55 |
| HEMOGLOBINA | g/dl | 17.1 | 12 - 18 |
| VCM | fL | 71.2 | 60 - 77 |
| HCM | Pg | 24.5 | 19.5 - 24.5 |
| CHCM | g/dl | 34.4 | 32 - 36 |
| NEUTROFILOS | (x10 ³ / μ L) | 9.2 | 3.62 - 11.32 |
| NEUTROFILOS EN BANDA | % | 1 | 0 - 3 |
| EOSINOFILOS | % | 2 | 2 - 7 |
| BASÓFILOS | % | 0 | 0 - 1 |
| LINFOCITOS | % | 22 | 15 - 35 |
| MONOCITOS | % | 1 | 0,15 - 1,35 |
| PLAQUETAS | Miles/ μ l | 450 | 120 - 500 |

CARACTERÍSTICAS CELULARES: NORMALES


Lcda. LABORATORIO CLÍNICO
Folio No. 1717-2020



Resultados de la bioquímica sérica de paciente del T1 (0.5 mg/kg) 72 horas post-tratamiento

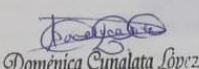
 **LABORATORIO CLINICO**
"SAN GABRIEL"
Dirección: Mariano Egúez 02 – 19 y Bolívar 2do piso. Fono 032 82 77 87
Leda. Doménica Cunallata López TMD Violeta López

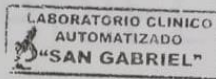
INFORME DE LABORATORIO

| | | | |
|--------------|------------------|-------------|----------------------|
| FECHA: | AMBATO, 13/09/24 | | CODIGO : # 3 |
| VETERINARIO: | | | |
| NOMBRE : | PELUSO | PROPIETARIO | ESTEFANIA GUAMUSHING |
| ESPECIE | CANINO | | |
| SEXO | MACHO | RAZA | MESTIZO |
| DIRECCION | MONTALVO | EDAD: | 5 años |

ESTUDIO SOLICITADO:
QUIMICA SANGUINEA

| ANALITO | UNIDADES | RESULTADO | VALOR REFERENCIA |
|--------------------|----------|-----------|------------------|
| FOSFATASA ALCALINA | U/L | 91,03 | Hasta 300 |
| SGOT | U/L | 52,15 | 13 – 70 |
| SGPT | U/L | 73,29 | 17 – 78 |
| ALBUMINA | g/dl | 3,13 | 2,3 – 3,8 |


Doménica Cunallata López
Lcda. LABORATORIO CLINICO
Folio No. 1717-2020

 LABORATORIO CLINICO
AUTOMATIZADO
"SAN GABRIEL"

Resultados de la biometría hemática de paciente del T2 (1 mg/kg) pre-tratamiento



LABORATORIO CLINICO "SAN GABRIEL"

Dirección: Mariano Egúez 02 -19 y Bolívar 2do piso. Fono 032 82 7787
Lda. Doménica Cunalata López TMD Violeta López

INFORME DE LABORATORIO

| | | | |
|--------------|------------------|--------------|---------------|
| FECHA | AMBATO, 23/09/24 | | CÓDIGO: AM |
| VETERINARIO: | | | |
| NOMBRE: | ZEUS | PROPIETARIO: | LILIAN MEDINA |
| ESPECIE: | CANINO | | |
| SEXO | MACHO | RAZA: | FRENCH POODLE |
| DIRECCIÓN: | LA VICTORIA | EDAD: | 3 años |


ESTUDIO SOLICITADO:

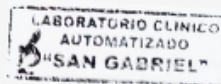
BIOMETRÍA HEMÁTICA

MÉTODO: (Citometría de flujo)

| HEMATOLOGIA | UNIDADES | RESULTADO | VALOR REFERENCIAL |
|----------------------|------------------------------|-----------|-------------------|
| RECuento LEUCOCITOS | (x10 ³ /L) | 11.83 | 6 - 17 |
| ERITROCITOS | Millones/ μ l | 6.77 | 5.5 - 8.5 |
| HEMATOCRITO | % | 50.1 | 37 - 55 |
| HEMOGLOBINA | g/dl | 18.8 | 12 - 18 |
| VCM | fL | 74.0 | 60 - 77 |
| HCM | Pg | 23.8 | 19.5 - 24.5 |
| CHCM | g/dl | 35.5 | 32 - 36 |
| NEUTROFILOS | (x10 ³ / μ L) | 7.4 | 3.62 - 11.32 |
| NEUTROFILOS EN BANDA | % | 0 | 0 - 3 |
| EOSINOFILOS | % | 2 | 2 - 7 |
| BASÓFILOS | % | 0 | 0 - 1 |
| LINFOCITOS | % | 15 | 15 - 35 |
| MONOCITOS | % | 0.15 | 0,15 - 1,35 |
| PLAQUETAS | Miles/ μ l | 120 | 120 - 500 |

CARACTERÍSTICAS CELULARES: NORMALES


Doménica Cunalata López
Lda. LABORATORIO CLINICO
Folio No. 1717-2020



Resultados de la biometría hemática de paciente del T2 (1 mg/kg) 24 horas post-tratamiento



LABORATORIO CLINICO "SAN GABRIEL"

Dirección: Mariano Egúez 02 -19 y Bolívar 2do piso. Fono 032 82 7787
Lcda. Doménica Cunalata López TMD Violeta López

INFORME DE LABORATORIO

| | | | | |
|---|--------------|------------------|--------------|---------------------|
| + | FECHA | AMBATO, 24/09/24 | | CÓDIGO: 24 POST-TRA |
| | VETERINARIO: | | | |
| | NOMBRE: | ZEUS | PROPIETARIO: | LILIAN MEDINA |
| | ESPECIE: | CANINO | | |
| | SEXO | MACHO | RAZA: | FRENCH POODLE |
| | DIRECCIÓN: | LA VICTORIA | EDAD: | 3 años |


ESTUDIO SOLICITADO:

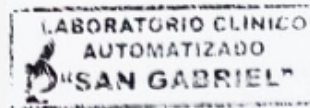
BIOMETRÍA HEMÁTICA

MÉTODO: (Citometría de flujo)

| HEMATOLOGÍA | UNIDADES | RESULTADO | VALOR REFERENCIAL |
|----------------------|------------------------------|-----------|-------------------|
| RECUESTO LEUCOCITOS | (x10 ³ /L) | 12.31 | 6 - 17 |
| ERITROCITOS | Millones/ μ l | 6.52 | 5.5 - 8.5 |
| HEMATOCRITO | % | 51.3 | 37 - 55 |
| HEMOGLOBINA | g/dl | 18.0 | 12 - 18 |
| VCM | fL | 75.1 | 60 - 77 |
| HCM | Pg | 23.9 | 19.5 - 24.5 |
| CHCM | g/dl | 37.1 | 32 - 36 |
| NEUTROFILOS | (x10 ³ / μ L) | 13 | 3.62 - 11.32 |
| NEUTROFILOS EN BANDA | % | 4.2 | 0 - 3 |
| EOSINOFILOS | % | 2 | 2 - 7 |
| BASÓFILOS | % | 0 | 0 - 1 |
| LINFOCITOS | % | 32 | 15 - 35 |
| MONOCITOS | % | 0.89 | 0,15 - 1,35 |
| PLAQUETAS | Miles/ μ l | 301 | 120 - 500 |

CARACTERÍSTICAS CELULARES: NORMALES


Doménica Cunalata López
Lcda. LABORATORIO CLÍNICO
Folio No. 1717-2020



Resultados de la biometría hemática de paciente del T2 (1 mg/kg) 72 horas post-tratamiento



LABORATORIO CLINICO "SAN GABRIEL"

Dirección: Mariano Egúez 02 -19 y Bolívar 2do piso. Fono 032 82 7787
Lcda. Doménica Cunalata López TMD Violeta López

INFORME DE LABORATORIO

| | | | |
|--------------|------------------|--------------|---------------------|
| FECHA | AMBATO, 26/09/24 | | CÓDIGO: 72 POST-TRA |
| VETERINARIO: | | | |
| NOMBRE: | ZEUS | PROPIETARIO: | LILIAN MEDINA |
| ESPECIE: | CANINO | | |
| SEXO | MACHO | RAZA: | FRENCH POODLE |
| DIRECCIÓN: | LA VICTORIA | EDAD: | 3 años |

ESTUDIO SOLICITADO:

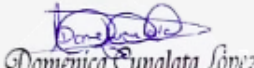
BIOMETRÍA HEMÁTICA

MÉTODO: (Citometría de flujo)


| HEMATOLOGIA | UNIDADES | RESULTADO | VALOR REFERENCIAL |
|----------------------|------------------------------|-----------|-------------------|
| RECUESTO LEUCOCITOS | (x10 ³ /L) | 10.58 | 6 - 17 |
| ERITROCITOS | Millones/ μ l | 6.50 | 5.5 - 8.5 |
| HEMATOCRITO | % | 49.1 | 37 - 55 |
| HEMOGLOBINA | g/dl | 17.7 | 12 - 18 |
| VCM | fL | 74.9 | 60 - 77 |
| HCM | Pg | 27.0 | 19.5 - 24.5 |
| CHCM | g/dl | 36.0 | 32 - 36 |
| NEUTROFILOS | (x10 ³ / μ L) | 10.4 | 3.62 - 11.32 |
| NEUTROFILOS EN BANDA | % | 1 | 0 - 3 |
| EOSINOFILOS | % | 2 | 2 - 7 |
| BASÓFILOS | % | 0 | 0 - 1 |
| LINFOCITOS | % | 28 | 15 - 35 |
| MONOCITOS | % | 0.45 | 0,15 - 1,35 |
| PLAQUETAS | Miles/ μ l | 294 | 120 - 500 |

CARACTERÍSTICAS CELULARES: NORMALES




Lcda. LABORATORIO CLÍNICO
Folio No. 1717-2020

Resultados de la bioquímica sérica de paciente del T2 (1 mg/kg) 72 horas post-tratamiento

**LABORATORIO CLINICO
"SAN GABRIEL"**
Dirección: Mariano Egúez 02 – 19 y Bolívar 2do piso. Fono 032 82 77 87
Leda. Doménica Cunalata López TMD Violeta López


INFORME DE LABORATORIO

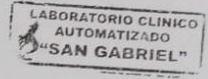
| | | | |
|--------------|------------------|-------------|---------------|
| FECHA: | AMBATO, 26/09/24 | | CODIGO: 3 |
| VETERINARIO: | | | |
| NOMBRE : | ZEUS | PROPIETARIO | LILIAN MEDINA |
| ESPECIE | CANINO | | |
| SEXO | MACHO | RAZA | FRECH POODLE |
| DIRECCION | LA VICTORIA | EDAD: | 3 años |

ESTUDIO SOLICITADO:

QUIMICA SANGUINEA

| ANALITO | UNIDADES | RESULTADO | VALOR REFERENCIA |
|--------------------|----------|-----------|------------------|
| FOSFATASA ALCALINA | U/L | 126,0 | Hasta 300 |
| SGOT | U/L | 49,7 | 13 – 70 |
| SGPT | U/L | 40,8 | 17 – 78 |
| ALBUMINA | g/dl | 8,33 | 2,3 – 3,8 |


Leda. LABORATORIO CLINICO
Folio No. 1717-2020



Resultados de la biometría hemática de paciente del T3 (2 mg/kg) pre-tratamiento



LABORATORIO CLINICO "SAN GABRIEL"

Dirección: Mariano Egúez 02 -19 y Bolívar 2do piso. Fono 032 82 7787
Lcda. Doménica Cunalata López TMD Violeta López

INFORME DE LABORATORIO

| | | | |
|--------------|------------------|--------------|------------|
| FECHA | AMBATO, 28/09/24 | | CÓDIGO: AM |
| VETERINARIO: | | | |
| NOMBRE: | PATUCHIN | PROPIETARIO: | PAUL MORA |
| ESPECIE: | CANINO | | |
| SEXO | MACHO | RAZA: | MESTIZO |
| DIRECCIÓN: | AMBATO | EDAD: | |

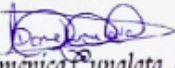
ESTUDIO SOLICITADO:

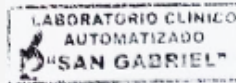
BIOMETRÍA HEMÁTICA

MÉTODO: (Citometría de flujo)

| HEMATOLOGIA | UNIDADES | RESULTADO | VALOR REFERENCIAL |
|----------------------|------------------------------|-----------|-------------------|
| RECUENTO LEUCOCITOS | (x10 ³ /L) | 7.56 | 6 - 17 |
| ERITROCITOS | Millones/ μ l | 7.65 | 5.5 - 8.5 |
| HEMATOCRITO | % | 53 | 37 - 55 |
| HEMOGLOBINA | g/dl | 18.1 | 12 - 18 |
| VCM | fL | 69.3 | 60 - 77 |
| HCM | Pg | 22.10 | 19.5 - 24.5 |
| CHCM | g/dl | 36.0 | 32 - 36 |
| NEUTROFILOS | (x10 ³ / μ L) | 5.4 | 3.62 - 11.32 |
| NEUTROFILOS EN BANDA | % | 1 | 0 - 3 |
| EOSINOFILOS | % | 3.66 | 2 - 7 |
| BASÓFILOS | % | 0 | 0 - 1 |
| LINFOCITOS | % | 15 | 15 - 35 |
| MONOCITOS | % | 0.72 | 0,15 - 1,35 |
| PLAQUETAS | Miles/ μ l | 142 | 120 - 500 |

CARACTERÍSTICAS CELULARES: NORMALES


Doménica Cunalata López
Lcda. LABORATORIO CLÍNICO
Folio No. 1717-2020



Resultados de la biometría hemática de paciente del T3 (2 mg/kg) 24 post-tratamiento



LABORATORIO CLINICO "SAN GABRIEL"

Dirección: Mariano Egúez 02 -19 y Bolívar 2do piso. Fono 032 82 7787
Lcda. Doménica Cunalata López TMD Violeta López

INFORME DE LABORATORIO

| | | | |
|--------------|------------------|--------------|---------------------|
| FECHA | AMBATO, 28/09/24 | | CÓDIGO: 24 POST-TRA |
| VETERINARIO: | | | |
| NOMBRE: | PATUCHIN | PROPIETARIO: | PAÚL MORA |
| ESPECIE: | CANINO | | |
| SEXO | MACHO | RAZA: | MESTIZO |
| DIRECCIÓN: | AMBATO | EDAD: | |

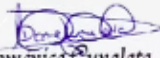
ESTUDIO SOLICITADO:

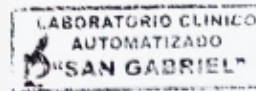
BIOMETRÍA HEMÁTICA

MÉTODO: (Citometría de flujo)

| HEMATOLOGIA | UNIDADES | RESULTADO | VALOR REFERENCIAL |
|----------------------|------------------------------|-----------|-------------------|
| RECUENTO LEUCOCITOS | (x10 ³ /L) | 13.90 | 6 - 17 |
| ERITROCITOS | Millones/ μ l | 7.40 | 5.5 - 8.5 |
| HEMATOCRITO | % | 49.90 | 37 - 55 |
| HEMOGLOBINA | g/dl | 18.8 | 12 - 18 |
| VCM | fL | 67.4 | 60 - 77 |
| HCM | Pg | 25.4 | 19.5 - 24.5 |
| CHCM | g/dl | 35.7 | 32 - 36 |
| NEUTROFILOS | (x10 ³ / μ L) | 9.4 | 3.62 - 11.32 |
| NEUTROFILOS EN BANDA | % | 0 | 0 - 3 |
| EOSINOFILOS | % | 2 | 2 - 7 |
| BASÓFILOS | % | 0 | 0 - 1 |
| LINFOCITOS | % | 22.2 | 15 - 35 |
| MONOCITOS | % | 0.47 | 0,15 - 1,35 |
| PLAQUETAS | Miles/ μ l | 183 | 120 - 500 |

CARACTERÍSTICAS CELULARES: NORMALES


Doménica Cunalata López
Lcda. LABORATORIO CLÍNICO
Folio No. 1717-2020



Resultados de la biometría hemática de paciente del T3 (2 mg/kg) 72 post-tratamiento



LABORATORIO CLINICO "SAN GABRIEL"

Dirección: Mariano Egúez 02 -19 y Bolívar 2do piso. Fono 032 82 7787
Lcda. Doménica Cunalata López TMD Violeta López

INFORME DE LABORATORIO

+

| | | | |
|--------------|------------------|--------------|---------------------|
| FECHA | AMBATO, 01/10/24 | | CODIGO: 72 POST-TRA |
| VETERINARIO: | | | |
| NOMBRE: | PATUCHIN | PROPIETARIO: | PAUL MORA |
| ESPECIE: | CANINO | | |
| SEXO | MACHO | RAZA: | MESTIZO |
| DIRECCIÓN: | AMBATO | EDAD: | |

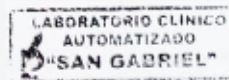
ESTUDIO SOLICITADO:

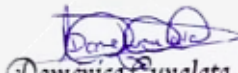
BIOMETRÍA HEMÁTICA

MÉTODO: (Citometría de flujo)


| HEMATOLOGIA | UNIDADES | RESULTADO | VALOR REFERENCIAL |
|----------------------|------------------------------|-----------|-------------------|
| RECUENTO LEUCOCITOS | (x10 ³ /L) | 8.20 | 6 - 17 |
| ERITROCITOS | Millones/ μ l | 6.90 | 5.5 - 8.5 |
| HEMATOCRITO | % | 50.9 | 37 - 55 |
| HEMOGLOBINA | g/dl | 18.07 | 12 - 18 |
| VCM | fL | 71.4 | 60 - 77 |
| HCM | Pg | 26.4 | 19.5 - 24.5 |
| CHCM | g/dl | 36.09 | 32 - 36 |
| NEUTROFILOS | (x10 ³ / μ L) | 10.2 | 3.62 - 11.32 |
| NEUTROFILOS EN BANDA | % | 0 | 0 - 3 |
| EOSINOFILOS | % | 2 | 2 - 7 |
| BASÓFILOS | % | 0 | 0 - 1 |
| LINFOCITOS | % | 15 | 15 - 35 |
| MONOCITOS | % | 0.17 | 0,15 - 1,35 |
| PLAQUETAS | Miles/ μ l | 190 | 120 - 500 |

CARACTERÍSTICAS CELULARES: NORMALES




Lcda. LABORATORIO CLÍNICO
Folio No. 1717-2020

Resultados de la bioquímica sérica de paciente del T3 (2 mg/kg) 72 horas post-tratamiento

**LABORATORIO CLINICO
"SAN GABRIEL"**
Dirección: Mariano Egúez 02 – 19 y Bolívar 2do piso. Fono 032 82 77 87
Leda. Doménica Cunalata López TMD Violeta López

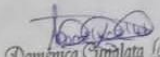
INFORME DE LABORATORIO


| | | | |
|--------------|------------------|-------------|-----------|
| FECHA: | AMBATO, 01/10/24 | | CODIGO: 3 |
| VETERINARIO: | | | |
| NOMBRE : | PATACHIN | PROPIETARIO | PAUL MORA |
| ESPECIE | CANINO | | |
| SEXO | MACHO | RAZA | MESTIZO |
| DIRECCION | AMBATO | EDAD: | |

ESTUDIO SOLICITADO:

QUIMICA SANGUINEA

| ANALITO | UNIDADES | RESULTADO | VALOR REFERENCIA |
|--------------------|----------|-----------|------------------|
| FOSFATASA ALCALINA | U/L | 149,4 | Hasta 300 |
| SGOT | U/L | 40,2 | 13 – 70 |
| SGPT | U/L | 51,6 | 17 – 78 |
| ALBUMINA | g/dl | 6,5 | 2,3 – 3,8 |


Doménica Cunalata López
Leda. LABORATORIO CLINICO
Folio No. 1717-2020

**LABORATORIO CLINICO
AUTOMATIZADO
"SAN GABRIEL"**

Anexo 3. Base de datos .

| Nombre | Tratamiento | Edad (Años) | Peso | CC | RN PRE-TRA |
|---------------|--------------------|--------------------|-------------|-----------|-------------------|
| Flash | T0R1 | 5 | 21,75 | 4 | 10,1 |
| Peluchin | T0R2 | 6 | 6,6 | 5 | 8,5 |
| Pequeño | T0T3 | 3 | 5,5 | 5 | 8,6 |
| Flaco | T0R4 | 0,9 | 6,25 | 5 | 9,3 |
| Scooby | T0R5 | 1,5 | 13,86 | 6 | 7,8 |
| Peluso | T1R1 | 5 | 9,8 | 3 | 7,5 |
| Max | T1R2 | 3 | 19 | 5 | 6,5 |
| Hachi | T1R3 | 5 | 7,28 | 5 | 8,6 |
| Bruno | T1R4 | 1 | 9,7 | 5 | 8,5 |
| Lucky | T1R5 | 6 | 6,5 | 7 | 7,4 |
| Zeus | T2R1 | 3 | 20 | 6 | 7,4 |
| Bambú | T2R2 | 2 | 9,66 | 5 | 5,4 |
| Negro | T2R3 | 2 | 6,3 | 5 | 5,9 |
| Teo | T2R4 | 2 | 7,2 | 4 | 5,3 |
| Blanco | T2R5 | 3 | 7,1 | 4 | 6,2 |
| Patuchin | T3R1 | 4 | 9 | 6 | 5,4 |
| Gotita | T3R2 | 3 | 9,6 | 5 | 5,4 |
| Pucho | T3R3 | 5 | 14,7 | 5 | 5,8 |
| Pumba | T3R4 | 4 | 7,34 | 4 | 7,4 |
| Toty | T3R5 | 3 | 12 | 4 | 6,6 |

Nota. RN PRE-TRA: recuento de neutrófilos pretratamiento. CC: condición corporal

| Nombre | Tratamiento | Frecuencia Cardiaca en el tiempo de cirugía | | | | | | Total |
|---------------|--------------------|--|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|--------------|
| | | 0 | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | |
| Flash | T0R1 | 90 | 97 | 110 | 123 | 132 | 113 | 110,83 |
| Peluchin | T0R2 | 91 | 98 | 104 | 118 | 126 | 122 | 109,83 |
| Pequeño | T0T3 | 90 | 97 | 103 | 145 | 122 | 125 | 113,67 |
| Flaco | T0R4 | 92 | 99 | 97 | 118 | 127 | 121 | 109,00 |
| Scooby | T0R5 | 88 | 93 | 105 | 113 | 132 | 117 | 108,00 |
| Peluso | T1R1 | 89 | 92 | 99 | 94 | 95 | 101 | 95,00 |
| Max | T1R2 | 92 | 95 | 98 | 101 | 104 | 115 | 100,83 |
| Hachi | T1R3 | 92 | 95 | 93 | 115 | 110 | 112 | 102,83 |
| Bruno | T1R4 | 98 | 96 | 89 | 94 | 95 | 96 | 94,67 |
| Lucky | T1R5 | 89 | 90 | 95 | 94 | 109 | 110 | 97,83 |
| Zeus | T2R1 | 87 | 90 | 85 | 85 | 89 | 92 | 88,00 |
| Bambú | T2R2 | 82 | 92 | 95 | 95 | 94 | 94 | 92,00 |
| Negro | T2R3 | 88 | 90 | 90 | 93 | 94 | 93 | 91,33 |
| Teo | T2R4 | 97 | 94 | 95 | 94 | 91 | 92 | 93,83 |
| Blanco | T2R5 | 93 | 95 | 97 | 95 | 96 | 94 | 95,00 |
| Patuchin | T3R1 | 92 | 99 | 93 | 85 | 87 | 85 | 90,17 |
| Gotita | T3R2 | 86 | 104 | 94 | 90 | 89 | 85 | 91,33 |
| Pucho | T3R3 | 93 | 89 | 87 | 82 | 80 | 89 | 86,67 |
| Pumba | T3R4 | 93 | 90 | 99 | 103 | 99 | 93 | 96,17 |
| Toty | T3R5 | 93 | 80 | 89 | 83 | 90 | 81 | 86,00 |

| Nombre | Tratamiento | Fr en el tiempo de cirugía | | | | | | Total |
|----------|-------------|----------------------------|----|----|----|----|----|-------|
| | | 0 | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | |
| Flash | T0R1 | 21 | 20 | 19 | 24 | 25 | 26 | 22,50 |
| Peluchin | T0R2 | 26 | 28 | 34 | 37 | 21 | 27 | 28,83 |
| Pequeño | T0T3 | 25 | 22 | 23 | 27 | 31 | 37 | 27,50 |
| Flaco | T0R4 | 23 | 37 | 26 | 28 | 36 | 39 | 31,50 |
| Scooby | T0R5 | 25 | 28 | 22 | 25 | 26 | 25 | 25,17 |
| Peluso | T1R1 | 23 | 24 | 25 | 27 | 24 | 22 | 24,17 |
| Max | T1R2 | 18 | 20 | 23 | 27 | 28 | 26 | 23,67 |
| Hachi | T1R3 | 21 | 29 | 27 | 25 | 22 | 23 | 24,50 |
| Bruno | T1R4 | 23 | 22 | 25 | 26 | 27 | 28 | 25,17 |
| Lucky | T1R5 | 25 | 21 | 30 | 21 | 20 | 22 | 23,17 |
| Zeus | T2R1 | 30 | 22 | 34 | 23 | 25 | 24 | 26,33 |
| Bambú | T2R2 | 29 | 26 | 31 | 20 | 23 | 23 | 25,33 |
| Negro | T2R3 | 24 | 27 | 29 | 23 | 34 | 22 | 26,50 |
| Teo | T2R4 | 27 | 26 | 25 | 25 | 30 | 26 | 26,50 |
| Blanco | T2R5 | 25 | 24 | 28 | 25 | 32 | 28 | 27,00 |
| Patuchin | T3R1 | 26 | 23 | 26 | 28 | 36 | 31 | 28,33 |
| Gotita | T3R2 | 25 | 28 | 27 | 25 | 35 | 35 | 29,17 |
| Pucho | T3R3 | 25 | 27 | 26 | 32 | 21 | 34 | 27,50 |
| Pumba | T3R4 | 24 | 33 | 27 | 32 | 37 | 33 | 31,00 |
| Toty | T3R5 | 23 | 31 | 32 | 20 | 25 | 32 | 27,17 |

| Nombre | Tratamiento | GL 2 | GL 6 | Gl 12 | RN post 24 | RN post 72 |
|----------|-------------|------|------|-------|------------|------------|
| Flash | T0R1 | 9 | 7 | 9 | 13 | 12 |
| Peluchin | T0R2 | 8 | 8 | 8 | 14 | 11 |
| Pequeño | T0T3 | 7 | 9 | 9 | 13 | 14 |
| Flaco | T0R4 | 9 | 7 | 9 | 15 | 13 |
| Scooby | T0R5 | 9 | 7 | 9 | 16 | 10 |
| Peluso | T1R1 | 8 | 5 | 4 | 11 | 9,2 |
| Max | T1R2 | 8 | 6 | 4 | 12 | 9,3 |
| Hachi | T1R3 | 9 | 5 | 5 | 13 | 10 |
| Bruno | T1R4 | 8 | 4 | 6 | 14 | 10,5 |
| Lucky | T1R5 | 4 | 5 | 4 | 12 | 11 |
| Zeus | T2R1 | 6 | 4 | 3 | 13 | 10,4 |
| Bambú | T2R2 | 6 | 5 | 4 | 14 | 9,4 |
| Negro | T2R3 | 9 | 4 | 3 | 13 | 7,9 |
| Teo | T2R4 | 3 | 4 | 4 | 11 | 7,6 |
| Blanco | T2R5 | 3 | 3 | 4 | 11 | 11 |
| Patuchin | T3R1 | 2 | 4 | 3 | 9,4 | 10,2 |
| Gotita | T3R2 | 3 | 3 | 2 | 9,7 | 9,4 |
| Pucho | T3R3 | 5 | 3 | 3 | 11 | 8 |
| Pumba | T3R4 | 4 | 4 | 3 | 9,4 | 8,6 |
| Toty | T3R5 | 4 | 4 | 3 | 10 | 8,4 |

Nota. GL: escala de Glasgow, 2 horas postoperatorio. RN post: recuento de neutrófilos 24 y 72 horas postoperatorio

| Nombre | Tratamiento | Fa | AST | ALT | Albumina |
|----------|-------------|-------|-------|-------|----------|
| Flash | T0R1 | 93,3 | 55,5 | 39,8 | 2,5 |
| Peluchin | T0R2 | 96,5 | 48,4 | 45,8 | 2,7 |
| Pequeño | T0T3 | 100,1 | 43 | 49,4 | 3,4 |
| Flaco | T0R4 | 110,4 | 54,3 | 44,2 | 3,5 |
| Scooby | T0R5 | 90,3 | 55,4 | 60,4 | 3,7 |
| Peluso | T1R1 | 91,03 | 52,15 | 73,29 | 3,13 |
| Max | T1R2 | 172 | 29 | 38 | 5 |
| Hachi | T1R3 | 112,7 | 52,3 | 97,5 | 3,1 |
| Bruno | T1R4 | 130 | 42,2 | 42,7 | 7,39 |
| Lucky | T1R5 | 181 | 23,8 | 45 | 2,93 |
| Zeus | T2R1 | 126 | 49,7 | 40,8 | 8,33 |
| Bambú | T2R2 | 121 | 33 | 49 | 5,7 |
| Negro | T2R3 | 211 | 43,3 | 47,2 | 6,9 |
| Teo | T2R4 | 142 | 32,4 | 62,4 | 7,57 |
| Blanco | T2R5 | 151 | 21,3 | 30,4 | 5,8 |
| Patuchin | T3R1 | 149,4 | 40,2 | 51,6 | 6,5 |
| Gotita | T3R2 | 162 | 28,4 | 50,8 | 5,5 |
| Pucho | T3R3 | 132,5 | 36,7 | 59,2 | 5,3 |
| Pumba | T3R4 | 189,4 | 37,1 | 45,8 | 6,5 |
| Toty | T3R5 | 128,3 | 81,5 | 23,5 | 3,21 |

| Grado de inflamación 24 horas postoperatorio | | | | | | | |
|--|------|---------------|------------------------------|----------------|------------|-------|--|
| N | Trat | 1. Rubor | 2. Dolor Glasgow | 3. Temperatura | 4. Tumor | Total | |
| | | Si=2; No=0 | Si=4(>6G), 2(<6-4G); No=0 | Si= 2; No=0 | Si=2; No=0 | | |
| Flash | T0R1 | 2 | 4 | 2 | 2 | 10 | |
| Peluchin | T0R2 | 0 | 4 | 2 | 2 | 8 | |
| Pequeño | T0T3 | 2 | 4 | 2 | 2 | 10 | |
| Flaco | T0R4 | 2 | 4 | 2 | 2 | 10 | |
| Scooby | T0R5 | 0 | 4 | 2 | 2 | 8 | |
| Peluso | T1R1 | 0 | 2 | 2 | 2 | 6 | |
| Max | T1R2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 8 | |
| Hachi | T1R3 | 0 | 2 | 0 | 2 | 4 | |
| Bruno | T1R4 | 2 | 4 | 2 | 2 | 10 | |
| Lucky | T1R5 | 2 | 2 | 0 | 2 | 6 | |
| Zeus | T2R1 | 2 | 0 | 0 | 2 | 4 | |
| Bambú | T2R2 | 0 | 2 | 0 | 2 | 4 | |
| Negro | T2R3 | 2 | 0 | 2 | 2 | 6 | |
| Teo | T2R4 | 0 | 2 | 0 | 2 | 4 | |
| Blanco | T2R5 | 2 | 2 | 2 | 2 | 8 | |
| Patuchin | T3R1 | 0 | 0 | 2 | 0 | 2 | |
| Gotita | T3R2 | 0 | 0 | 2 | 2 | 4 | |
| Pucho | T3R3 | 2 | 0 | 0 | 0 | 2 | |
| Pumba | T3R4 | 2 | 0 | 2 | 0 | 4 | |
| Toty | T3R5 | 0 | 0 | 0 | 2 | 2 | |

| Grado de inflamación 72 horas postoperatorio | | | | | | |
|--|------|---------------|------------------------------|-------------------|-------------------------|-------|
| Nombre | Tra | 1. Rubor | 2. Dolor Glasgow | 3. Temperatura | 4. tumor (hinchazon) | Total |
| | | Si=2; No=0 | Si=4(>6G), 2(<6-4G); No=0 | Si= 2; No=0 | Si=2; No=0 | |
| Flash | T0R1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 8 |
| Peluchin | T0R2 | 0 | 0 | 2 | 2 | 4 |
| Pequeño | T0T3 | 2 | 2 | 2 | 2 | 8 |
| Flaco | T0R4 | 2 | 0 | 2 | 2 | 6 |
| Scooby | T0R5 | 0 | 2 | 2 | 2 | 6 |
| Peluso | T1R1 | 2 | 2 | 0 | 2 | 6 |
| Max | T1R2 | 2 | 0 | 2 | 0 | 4 |
| Hachi | T1R3 | 2 | 2 | 0 | 2 | 6 |
| Bruno | T1R4 | 2 | 0 | 2 | 0 | 4 |
| Lucky | T1R5 | 2 | 0 | 2 | 2 | 6 |
| Zeus | T2R1 | 2 | 0 | 0 | 2 | 4 |
| Bambú | T2R2 | 0 | 0 | 2 | 2 | 4 |
| Negro | T2R3 | 2 | 2 | 0 | 2 | 6 |
| Teo | T2R4 | 2 | 2 | 0 | 2 | 6 |
| Blanco | T2R5 | 2 | 0 | 2 | 2 | 6 |
| Patuchin | T3R1 | 0 | 0 | 2 | 0 | 2 |
| Gotita | T3R2 | 0 | 0 | 0 | 2 | 2 |
| Pucho | T3R3 | 2 | 0 | 0 | 2 | 4 |
| Pumba | T3R4 | 2 | 0 | 2 | 2 | 6 |
| Toty | T3R5 | 0 | 0 | 0 | 2 | 2 |

Anexo 4. Fotografía de la investigación.



Foto 1: Publicidad informativa



Foto 2: Fármacos a utilizarse



Foto 3: Cannabidiol



Foto 4: Elementos y consumibles quirúrgicos



Foto 5: Charla con propietarios y Distribución de turnos



Foto 6: Acondicionamiento de equipos quirúrgicos

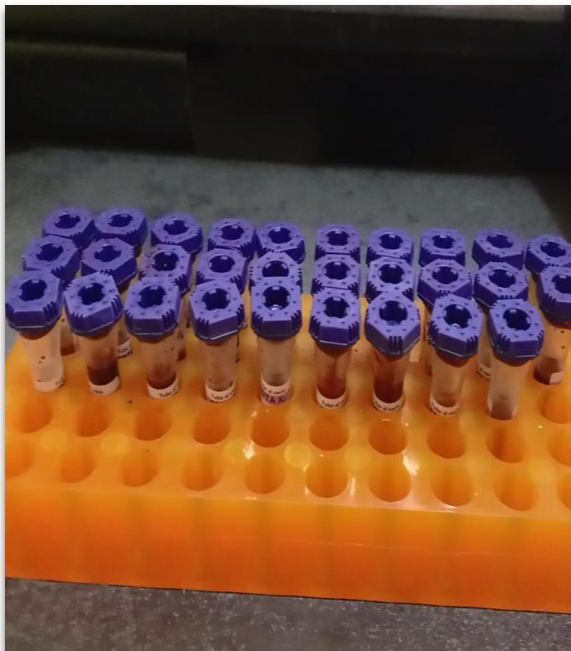


Foto 7: Envío de muestras sanguíneas al laboratorio



Foto 8: Procesamiento de las muestras sanguíneas



Foto 9: Proceso de premedicación



Foto 10: Manejo del paciente inducido a la anestesia



Foto 11: Preparación prequirúrgica del paciente



Foto 12: Preparación prequirúrgica del paciente



Foto 13: Inicio del procedimiento quirúrgico



Foto 14: Final de la orquiectomía



Foto 15: Herida posquirúrgica



Foto 16: Herida postratamiento



Foto 17: Herida posquirúrgica



Foto 18: Herida postratamiento



Foto 19: Herida posquirúrgica



Foto 20: Herida postratamiento

Anexo 5. Glosario de términos

Analgésico: Los analgésicos o antiálgicos son aquellos medicamentos capaces de suprimir o aliviar la sensación dolorosa. Se trata de un segmento de mercado muy atomizado y con una importante presencia de genéricos.

BHO (Butane Hash/Honey Oil): extracción de cannabis con alto contenido en cannabinoides. En este proceso de extracción, se usa como solvente gas refinado que se extrae posteriormente del concentrado de cannabis con un horno de vacío o una campana de vacío, que son impulsados por una bomba de vacío.

Cannabinoides: compuesto orgánico encontrado en la planta de marihuana (THC,CBD) que alteran los receptores de cannabinoides del cuerpo humano. Por el origen se pueden clasificar en fitocannabinoides a los producidos por las plantas de marihuana, endógenos a los producidos por los animales o el propio cuerpo, por ejemplo, la anandamida o sintéticos a los producidos de forma artificial.

Cannabis: es el nombre científico (*Cannabis Sativa*) de la planta, independientemente de si es de cáñamo industrial o de marihuana psicoactiva. Especie herbácea de la familia cannabaceae.

Cáñamo: este término se utiliza para designar el cannabis industrial. Históricamente el cannabis industrial se seleccionaba por ser el más productivo en cuanto a tallos y fibras independientemente de sus efectos. En la actualidad la prohibición auspició la búsqueda de variedades industriales de nula psicoactividad. En la actualidad se acepta la distinción de marihuana para la planta psicoactiva y cáñamo para la industrial.

CBD (Cannabidiol): cannabinoide presente en la resina de los cogollos de marihuana. No es psicoactivo por si solo pero actúa moderando la psicoactividad del THC, y tiene mucha utilidad terapéutica en el tratamiento de diversas enfermedades tales como la ansiedad, náuseas, convulsiones, epilepsia etc. En nuestra categoría canna farmacia podrás encontrar CBD en diversos estados (gotas, spray, cristales, hash, aceite..).

CBG (Cannabigerol): cannabinoide no psicoactivo que se encuentra en las plantas de marihuana y en mayor concentración en el cáñamo. El CBG tiene grandes

propiedades medicinales como aliviar la presión interocular (ideal para aliviar el glaucoma), además de actuar en los receptores de cannabinoides del cuerpo humano.

Cirugía electiva: procedimiento quirúrgico que puede ser programado de antemano, ya que no se trata de una emergencia médica. Se denomina también cirugía programada.

Cirugía laparoscópica: procedimiento quirúrgico que se realiza con incisiones abdominales mínimas, introduciendo un sistema óptico y quirúrgico a través de ellas.

Cirugía mayor: todo aquel procedimiento quirúrgico que se realiza en quirófano, con hospitalización previa y posterior del paciente, con aplicación de anestesia regional o general (por anesthesiólogo) y en el que participan dos o más asistentes además del cirujano.

Cirugía mínimamente invasiva: comprende todo aquel procedimiento quirúrgico que se realiza a través de pequeñas incisiones. Se caracteriza, desde el punto de vista quirúrgico, por ser una cirugía tecnológicamente dependiente.

Dolor: Sensación molesta y aflictiva de una parte del cuerpo por causa interior o exterior. El efecto analgésico de los cannabinoides es uno de los efectos mejor caracterizados. Los cannabinoides podrían ofrecer algún beneficio como tratamiento del dolor crónico.

Dolor crónico: dolor que dura o se repite durante meses o años. Generalmente, el dolor se considera crónico si cumple una de las características siguientes: Dura más de 3 meses. Tiene una duración de más de 1 mes después de la remisión de la lesión o el problema que causaron inicialmente el dolor.

Endocannabinoides: cannabinoides producidos por nuestro organismo de manera natural. En algunos casos su producción es nula o escasa.

Escala Visual Analógica (EVA): permite medir la intensidad del dolor que describe el paciente con la máxima reproducibilidad entre los observadores. Consiste en una línea horizontal de 10 centímetros, en cuyos extremos se encuentran las expresiones extremas de un síntoma. En el izquierdo se ubica la

ausencia o menor intensidad y en el derecho la mayor intensidad. Se pide al paciente que marque en la línea el punto que indique la intensidad y se mide con una regla milimetrada. La intensidad se expresa en centímetros o milímetros.

Fitocannabinoides: cannabinoides de origen vegetal. Aparecen, de entre todo el reino vegetal, únicamente en la cannabis.

MCT: Triglicéridos de Cadena Media. Son tipos especiales de grasas saturadas presentes en el aceite de coco orgánico que se utiliza como portador para aceites de CBD. Estas grasas favorecen el adelgazamiento, ya que aumentan la tasa de combustión de calorías.

Opiáceos y opioides. Son un grupo de fármacos que se utilizan principalmente en el tratamiento del dolor de gran intensidad y persistencia, como pueden ser los dolores postoperatorios y oncológicos, unos naturales (opiáceos) como la morfina y otros sintéticos (opioides) como el fentanilo.

Serotonina: neurotransmisor producido por nuestro organismo que influye en funciones tan importantes como el estado de ánimo, la percepción sensorial y funciones cognitivas, la regulación de la melatonina, el apetito o la lívido.

Sistema Endocannabinoide (SEC): Es un sistema de comunicación intercelular que se encuentra en el sistema nervioso central y periférico, sistema inmune, órganos y piel. Todos los seres humanos y animales, a excepción de los invertebrados poseemos un Sistema Endocannabinoide que se encarga de regular y optimizar nuestras principales funciones fisiológicas (estado de ánimo, apetito, ciclo del sueño, percepción del dolor, digestión o hidratación de la piel, entre otros).