

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BAJA CALIFORNIA

INSTITUTO DE INVESTIGACIONES EN CIENCIAS VETERINARIAS



**EVALUACIÓN DEL USO DE CANABIDIOL COMO INMUNOMODULADOR Y
ANALGÉSICO DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA DE FASE AGUDA EN
PERROS SOMETIDOS A TRAUMATISMO QUIRÚRGICO**

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

**PRESENTA
MARIANA ABYGAIL BAÑUELOS WANCHO**

**DIRECTOR DE TESIS
DR. CÉSAR AUGUSTO FLORES DUEÑAS**

MEXICALI, BAJA CALIFORNIA, MÉXICO

JUNIO DE 2025

Evaluación del uso de canabidiol como inmunomodulador y analgésico de la respuesta inflamatoria de fase aguda en perros sometidos a traumatismo quirúrgico. Tesis presentada por Mariana Abygail Bañuelos Wancho como requisito para obtener el grado de Maestro en Ciencias Veterinarias, que ha sido aprobado por el comité particular indicado:

Dr. César Augusto Flores Dueñas
Director de Tesis

Dra. Cristina Pérez Linares
Secretario

MC. Miguel Angel Vega Cazares
Sinodal

Dr. José Carloman Herrera Ramírez
Sinodal

Dr. Sergio Daniel Gómez Gómez
Sinodal

MEXICALI, BAJA CALIFORNIA, MÉXICO

JUNIO DE 2025

AGRADECIMIENTOS

A mi tutor, director de tesis y mentor, Dr. César Flores, le agradezco infinitamente la paciencia y la confianza que ha tenido conmigo. Gracias por motivarme a buscar la excelencia, esto es gracias a su apoyo.

A Andrés Arroyo y a todo el equipo de Waggy's, les agradezco sinceramente por creer en este proyecto desde el inicio y acompañarnos con entusiasmo durante el camino.

Al químico Miguel Vega, que ha sido fundamental en mi aprendizaje y desarrollo profesional en este proyecto, gracias por sus enseñanzas y por siempre estar a la disposición de resolver todas y cada una de mis dudas.

A los maestros de estos últimos años, ha sido un placer conocerlos y aprender de personas tan brillantes como ustedes en esta etapa. En especial mis asesores, Dra. Cristina Pérez, Dr. Carloman Herrera y Dr. Daniel Gómez.

Al Hospital Veterinario de Pequeñas Especies de la UABC y a su maravilloso equipo de académicos y personal administrativo, gracias por permitirme realizar este proyecto y por recibirme siempre con los brazos abiertos.

Al Instituto de Investigaciones en Ciencias Veterinarias y a la Universidad Autónoma de Baja California, que volvieron a recibirme tras una licenciatura y me brindaron esta increíble oportunidad para crecer profesionalmente.

A mi mamá, gracias por ser mi incondicional a través de cada momento de mi vida, lo que he logrado ha sido gracias a ti, a tus sacrificios y a que tengo tu apoyo respaldándome. Este logro también es tuyo, todo te lo debo a ti.

A mi abuelita, que es mi corazón entero, te agradezco siempre ser mi confidente, mi motivación. Espero llenarte de orgullo.

A mi tía, gracias por apoyarme y por creer siempre en mí, aún cuando a mí me cuesta trabajo. Te admiro más de lo que te imaginas.

A mi compañera y amiga, MCV Frida Cruz, gracias por todos tus consejos, por tu apoyo y entusiasmo. Gracias por ser mi guía. Tu amistad es lo más preciado que me llevo de este posgrado.

Y por último pero no menos importante, a mi Chiquita y mi Chichí, mis compañeras fieles que me acompañan en cada momento importante, espero sepan lo feliz que me hace su compañía.

RESUMEN

Con el objetivo de evaluar el efecto del canabidiol (CBD) como analgésico e inmunomodulador de la respuesta inflamatoria de fase aguda en perros sometidos a trauma quirúrgico, se estudiaron 18 perras (1-6 años), mayores a 15 kg, sometidas a ovariectomías (OVH). Se obtuvieron muestras de sangre 3 horas previas a la cirugía, así como a las 6, 18 y 24 horas posteriores. Se determinó cuantitativamente la proteína C reactiva (CRP) mediante inmunoensayo de fluorescencia, y se calculó la relación neutrófilo-linfocito (NLR). El dolor postoperatorio se evaluó utilizando la escala de Glasgow modificada a las 2, 4, 6, 8, 12, 16, 20 y 24 horas. Se formaron 3 grupos: control (meloxicam 0.2 mg/kg inicial, luego 0.1 mg/kg/24h), TX1 (meloxicam + CBD 2 mg/kg/8h) y TX2 (meloxicam + CBD 5 mg/kg/8h). La CRP mostró diferencias entre grupos a las 6 horas ($P=0.0463$), con valores mayores en los grupos tratados con CBD. El NLR no mostró diferencias entre tratamientos ($P>0.05$). El dolor postoperatorio fue significativamente menor en los grupos TX1 y TX2 comparado con el control a las 12 horas ($P=0.0050$), con tamaños del efecto grandes ($r=0.69$ y $r=0.76$ respectivamente). No se observó relación dosis-dependiente entre las dosis de CBD. Los resultados sugieren que el canabidiol es eficaz como coadyuvante en la reducción del dolor postquirúrgico agudo, aunque induce una respuesta inflamatoria inicial paradójica, indicando un posible efecto inmunomodulador complejo.

Palabras clave: canabidiol, proteína C reactiva, dolor postoperatorio, ovariectomía.

ABSTRACT

To evaluate the effect of canabidiol (CBD) as an analgesic and immunomodulator of the acute phase inflammatory response in dogs subjected to surgical trauma, 18 female dogs (1-6 years), over 15 kg, undergoing ovariohysterectomy (OVH) were studied. Blood samples were obtained 3 hours prior to surgery, as well as at 6, 18 and 24 hours postoperatively. C-reactive protein (CRP) was quantitatively determined by fluorescence immunoassay, and the neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) was calculated. Postoperative pain was assessed using the modified Glasgow scale at 2, 4, 6, 8, 12, 16, 20 and 24 hours. Three groups were formed: control (meloxicam 0.2 mg/kg initial, then 0.1 mg/kg/24h), TX1 (meloxicam + CBD 2 mg/kg/8h) and TX2 (meloxicam + CBD 5 mg/kg/8h). CRP showed significant differences between groups at 6 hours ($P=0.0463$), with higher values in CBD-treated groups. NLR showed no significant differences between treatments ($P>0.05$). Postoperative pain was significantly lower in TX1 and TX2 groups compared to control at 12 hours ($P=0.0050$), with large effect sizes ($r=0.69$ and $r=0.76$ respectively). No dose-dependent relationship was observed between CBD doses. The results suggest that canabidiol is effective as an adjuvant in reducing acute postoperative pain, although it induces a paradoxical initial inflammatory response, indicating a possible complex immunomodulatory effect.

Keywords: canabidiol, C-reactive protein, postoperative pain, ovariohysterectomy,

CONTENIDO

	Pág
LISTA DE CUADROS.....	i
LISTA DE FIGURAS.....	ii
INTRODUCCIÓN.....	1
REVISIÓN DE LITERATURA.....	3
Respuesta inflamatoria de fase aguda en trauma quirúrgico.....	3
Respuesta inflamatoria de fase aguda.....	3
Biomarcadores inflamatorios.....	5
Respuesta inflamatoria en trauma quirúrgico.....	8
Manejo del dolor en el trauma quirúrgico.....	10
Dolor y nocicepción.....	10
Dolor en el trauma quirúrgico.....	16
El canabidiol y su potencial terapéutico.....	16
Cannabis.....	16
Sistema endocanabinoide.....	17
Receptores canabinoides.....	19
Canabidiol.....	20
Evidencia clínica del uso de canabidiol.....	21
CBD en respuesta inflamatoria aguda.....	22
CBD en modulación del dolor.....	25
CBD en el manejo de la inflamación y el dolor posquirúrgico	27

MATERIALES Y MÉTODOS.....	30
Localización del estudio.....	30
Duración del estudio.....	30
Criterios de inclusión.....	30
Criterios de exclusión.....	30
Variables a evaluar.....	31
Tratamientos.....	31
Tratamiento control.....	31
Tratamiento 1.....	31
Tratamiento 2.....	32
Recolección de muestras sanguíneas.....	32
Medición de proteína C reactiva (CRP)	32
Cuantificación del dolor postquirúrgico.....	33
Preparación pre-quirúrgica, procedimiento anestésico y técnica quirúrgica.....	33
Monitoreo posquirúrgico.....	34
Análisis estadístico.....	35
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	37
Proteína C reactiva (CRP)	37
Relación neutrófilo-linfocito (NLR)	41
Escala de dolor postoperatorio.....	43
Análisis de evolución longitudinal del dolor.....	44

CONCLUSIONES.....	50
IMPLICACIONES.....	51
LITERATURA CITADA.....	52

LISTA DE CUADROS

Cuadro		Pág.
1	Valores promedio \pm desviación estándar (DE) de CRP, NLR y dolor postoperatorio por grupo y tiempo.....	38
2	Resultados del análisis inferencial de los biomarcadores evaluados con pruebas Kruskal-Wallis y Mann-Whitney U con tamaño del efecto.....	46
3	Resultados del modelo lineal mixto.....	48

LISTA DE FIGURAS

Figura		Pág.
1	Mecanismos inmunológicos para inducir la inflamación.....	6
2	Vías complejas del dolor.....	14
3	Sistema endocanabinoide.....	18
4	Evolución temporal de la CRP (mg/L) postoperatoria.....	40
5	Distribución de la relación neutrófilo-linfocito (NLR) en diferentes tiempos postoperatorios	42
6	Evolución del dolor postoperatorio en perras sometidas a ovariohisterectomía.....	45

INTRODUCCIÓN

La inflamación y el dolor postoperatorio son preocupaciones importantes en medicina veterinaria, ya que afectan al bienestar del animal y pueden complicar la recuperación. Tras una cirugía, un exceso de respuesta inmune innata o un fallo de las respuestas inmunes adaptativas, puede resultar en una elevada morbilidad y mortalidad, como es el caso con el síndrome de respuesta inflamatoria o sepsis (Alazawi et al., 2016).

Acorde a las guías de manejo del dolor de la *American Animal Hospital Association* del 2022, los métodos convencionales y apropiados para manejar el dolor e inflamación postquirúrgica en perros empiezan basándose en el uso de opioides, antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y anestesia local. Aunque son efectivos, tanto los AINES como los opioides pueden estar asociados a efectos adversos en los periodos pre o posquirúrgicos y el uso de estos medicamentos se ve limitado o requiere un monitoreo minucioso (Monteiro-Steagall et al., 2013, Mwangi et al., 2018).

Debido a esto, se ha empezado a explorar el canabidiol (CBD) como alternativa por sus potenciales propiedades analgésicas y antiinflamatorias, sin efectos psicotrópicos típicos o adictivos de otros componentes del cannabis (Yu et al., 2021). Estudios preliminares han demostrado que el CBD puede disminuir citocinas y quimiocinas proinflamatorias tras la inducción de artritis (Hammell et al., 2016), encefalomiелitis autoinmune (Giacoppo et al., 2015) y lesión medular (Li et al., 2018) en modelos roedores. Se ha observado la disminución del dolor

y aumento de la actividad en pacientes caninos con dolor crónico por osteoartritis (Gamble et al.,2018; Verrico et al., 2020). Sin embargo, hay una escasez de estudios clínicos controlados que evalúen su eficacia y seguridad en perros sometidos a procedimientos quirúrgicos.

Por lo tanto se planteó como objetivo evaluar el uso del canabidiol como inmunomodulador y analgésico de la respuesta inflamatoria de fase aguda en perros sometidos a traumatismo quirúrgico.

REVISIÓN DE LITERATURA

Respuesta inflamatoria de fase aguda en trauma quirúrgico

Respuesta inflamatoria de fase aguda: La inflamación es una respuesta adaptativa a los estímulos nocivos externos, como infección o trauma, y así poder detectar y reparar, manteniendo siempre la homeostasis. La inflamación se ha estudiado particularmente con un enfoque en las infecciones, específicamente infecciones bacterianas, pero se ha propuesto una vía inflamatoria genérica para agentes infecciosos o no infecciosos la cual consiste de inductores, sensores, mediadores y efectores (Medzhitov et al., 2008). Los inductores pueden ser organismos infecciosos o estímulos no infecciosos (toxinas, cuerpos extraños, señales de células necróticas, tejidos dañados) que inician la respuesta inflamatoria, los sensores son moléculas especializadas que son activadas por estos inductores y desencadenan la producción de mediadores. Los mediadores son químicos endógenos que inducen la sensación de dolor y pueden promover o inhibir la inflamación y sensación del dolor, y puede activar a los efectores (Varela et al., 2018).

Cuando los receptores de reconocimiento de patrones (PRRs), que son expresados en su mayor parte por células mieloides como monocitos, macrófagos y células dendríticas, identifican ciertas estructuras en patógenos, llamados patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs), o alguna señal interna de estrés, llamados patrones moleculares asociados a daños (DAMPs), se activan los procesos inflamatorios a través de la liberación de citocinas

proinflamatorias y quimiocinas. Entre las citocinas tenemos el factor de necrosis tumoral (TNF) y la interleucina-1b (IL-1b) con efectos autocrinos y paracrinos que llevan a la activación local de macrófagos y neutrófilos así como al aumento de permeabilidad vascular para facilitar la entrada de células inmunes al sitio de la lesión. Cuando estas citocinas son liberadas en grandes cantidades, ejercen efectos endocrinos como la inducción de proteínas de fase aguda en hígado, activación de plaquetas, fiebre, fatiga y anorexia. Las quimiocinas se encargan de reclutar células inmunes adicionales para la fagocitosis y digestión de patógenos, como neutrófilos. En la circulación sanguínea tendremos a los monocitos y neutrófilos activados liberando citocinas, lo cual a su vez estimulará la liberación de prostaglandinas, moléculas que mediarán los signos de la enfermedad al actuar sobre el hipotálamo. Otro aspecto importante será la activación del sistema de complemento, lo cual media la opsonización y muerte microbiana generando péptidos como el C3a y C5a (Netea et al., 2017).

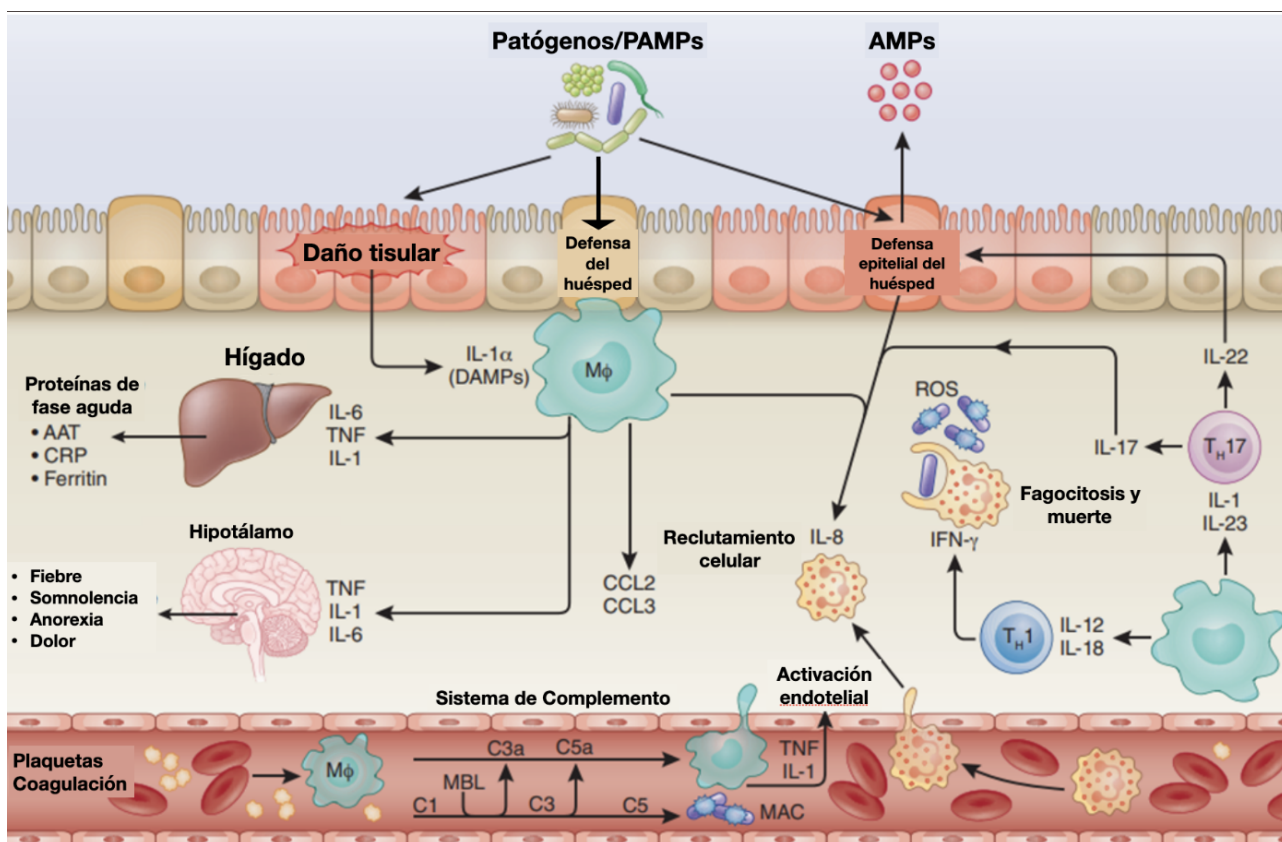
En esta fase de la inflamación, participan plaquetas y granulocitos, como basófilos, mastocitos, neutrófilos y eosinófilos, que producirán mediadores solubles para estimular y regular la respuesta inflamatoria. Los neutrófilos son los mediadores celulares principales de la respuesta inflamatoria aguda; por el contenido de enzimas, péptidos y proteínas en sus gránulos, pueden liberar especies reactivas de oxígeno e inducir el estallido respiratorio o “respiratory burst” para destruir y digerir organismos o material extraño, permitiendo la fagocitosis. Los neutrófilos migran de sangre al sitio de la lesión gracias a la vasodilatación y el aumento de permeabilidad vascular tras la degranulación de

basófilos y mastocitos, activación del complemento o liberación de prostaglandinas y leucotrienos, en un esfuerzo de remover el estímulo inflamatorio o las células dañadas y así poder iniciar la cicatrización, siendo este proceso mediado por citocinas y proteínas de fase aguda (Figura 1) (Germolec et al., 2018).

Biomarcadores inflamatorios: Entre los biomarcadores inflamatorios tenemos a las proteínas de fase aguda (APPs) las cuales son proteínas cuyos niveles en plasma cambian en respuesta a la infección, inflamación o daño tisular. La síntesis de estas proteínas está determinada por varias citocinas proinflamatorias, como la interleucina-6 (IL-6), interleucina 1 β (IL-1 β), factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) y el interferón- γ (IFN- γ) que se encargan de estimular la producción de APPs (Grondman et al., 2020).

La producción de las APPs ocurre primariamente en hígado, y su producción y liberación se da en respuesta a las señales de las citocinas del sitio de inflamación. Estas proteínas alteran la homeostasis para iniciar o apoyar a los procesos de defensa o de adaptación que contribuyen a la cicatrización a corto plazo. Entre las proteínas de fase aguda tenemos la proteína C reactiva (CRP), amiloide A y P, ceruloplasmina, haptoglobina, glicoproteína alfa-1-ácida, pro-2-macroglobulina, componentes del complemento y factores de coagulación como factor V, VIII y fibrinógeno (Germolec et al., 2018).

La CRP es el biomarcador inflamatorio más conocido, aumentando sus niveles hasta 1000 veces en 24-48 horas cuando llega a ser estimulada su



(Netea et al., 2017)

Figura 1. Mecanismos inmunológicos para inducir la inflamación.

producción. Aunque no es específica, es una herramienta útil para distinguir la inflamación de sepsis a síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) en etapas tempranas de las enfermedades o en cuidados intensivos (Grondman et al., 2020).

Las citocinas son mediadores esenciales en el proceso inflamatorio. La interleucina-6 (IL-6) es un mediador de la inflamación que es producida en respuesta a infecciones o daños tisulares, contribuyendo a la defensa del huésped a través de la estimulación de respuestas de fase aguda, hematopoyesis y reacciones inmunes. Tras sintetizarse en la lesión local en la primera etapa de la inflamación, se dirige hacia hígado por circulación sanguínea y ocasiona una inducción rápida de otras APPs como la CRP, proteína amiloide A, fibrinógeno y hepcidina en hepatocitos, mientras inhibe la producción de albúmina. Tiene un rol importante en la respuesta inmune adquirida al estimular la producción de anticuerpos y células T efectoras. Promueve también la diferenciación o proliferación de varias células no-inmunes (Tanaka et al., 2014).

La interleucina 1β cuenta con un rol clave en la progresión de la inflamación, debido a que los macrófagos y monocitos son productores de IL- 1β bajo condiciones inflamatorias. Puede mediar múltiples respuestas inflamatorias como la diferenciación proinflamatoria de células TH17 y producción de proteínas de fase aguda en el hígado. Está involucrada en el desarrollo desarrollo de ciertas enfermedades inflamatorias y autoinmunes (Kanamori et al., 2019).

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF-a), es una citocina con efectos

pleiotrópicos sobre varios tipos celulares, siendo identificada como un regulador importante de las respuestas inflamatorias y se sabe que está involucrada en la patogénesis de algunas enfermedades inflamatorias y autoinmunes. Funcionalmente, es capaz de activar una serie de moléculas inflamatorias incluyendo otras citoquinas y quimiocinas al unirse a dos tipos de receptores (TNFR1 y TNFR2) y transmitiendo señales moleculares para funciones biológicas como la inflamación o la muerte celular (Jang et al., 2021).

El interferón- γ (IFN- γ) es una citocina pleiotrópica con funciones antivirales, antitumorales e inmunomoduladoras, coordinando así tanto respuestas inmunes adaptativas como innatas. Activa la respuesta inmune y estimula la eliminación de patógenos, así como previene la sobre-activación del sistema inmune o daños a los tejidos (Jorgovanovic et al., 2020). Puede potenciar la señalización pro-inflamatoria al preparar a los macrófagos para acciones antimicrobianas, induciendo la producción de óxido nítrico e inhibiendo la activación del inflamasoma. (Kopitar-Jerala, 2017).

Respuesta inflamatoria en trauma quirúrgico: El enfoque de la inflamación es ayudar al organismo a combatir infecciones sin afectar los órganos afectados. Sin embargo, el daño que ocurre en un proceso quirúrgico o traumático también podría desencadenar estos mecanismos de defensa, liberando DAMPs. Estos se unen PRRs como los receptores Toll (TLRs) que son expresados en una variedad de células endoteliales, somáticas y hematopoyéticas para su activación. Las similitudes entre DAMPs y PAMPs sugieren que el daño tisular quirúrgico causa una respuesta inflamatoria

completamente independiente de la presencia o ausencia de infección (Margrat et al., 2020).

Los DAMPs también son conocidos como alarminas, y son moléculas del huésped que se liberan como resultado de una destrucción de tejido, incluyendo las especies reactivas de oxígeno (ROS), ADN mitocondrial y proteínas de shock térmico (Alazawi et al., 2016).

Tras un trauma quirúrgico, las citocinas proinflamatorias que se producirán por parte de los neutrófilos y macrófagos incluyen el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), y varias interleucinas (IL-1, IL-6, IL-8). Estas citocinas inducen la síntesis en hígado de proteínas de fase aguda como CRP, albúmina, ferritina, transferrina y fibrinógeno. La producción de estos reactivos de fase aguda se relaciona directamente con la magnitud de la respuesta al estrés y a la respuesta sistémica inflamatoria (Netea et al., 2017).

A su vez, el sistema nervioso se encargará de activar la respuesta de estrés al enviar impulsos del sitio de la lesión al hipotálamo. Este último disminuirá el tono inhibitorio de la glándula pituitaria o liberará hormonas que estimulan la producción y liberación de hormonas pituitarias. Las hormonas pituitarias actúan en sus respectivos órganos diana al causar la liberación de otras hormonas como el cortisol. La elevación de cortisol junto con el glucagón, las catecolaminas y citoquinas inflamatorias exacerbaban la respuesta de estrés a la cirugía. Las señales eferentes nerviosas del sitio de la lesión y de citoquinas

proinflamatorias tendrán un efecto de aumento en la secreción de hormonas de la glándula pituitaria (Finnerty et al., 2013).

Manejo del dolor en el trauma quirúrgico

Dolor y nocicepción: La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor define el dolor como “una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con un daño tisular real o potencial” (IASP, 2011). Por lo tanto, el dolor es un fenómeno vital para la supervivencia ya que es una alerta al organismo de agresiones hacia el cuerpo y permite evitar al patógeno o estímulo nocivo. Por su parte, la nocicepción se define como la activación fisiológica de las vías neurales por estímulos (nocivos, térmicos, mecánicos o químicos) que son potencialmente o actualmente dañinos. Un estímulo se clasifica como nociceptivo si resulta en una respuesta conductual, de retirada o de escape (Lee y Neumeister, 2020).

Los mecanismos y vías para la percepción del dolor involucran siempre a los sistemas nervioso central y periférico (SNC y SNP respectivamente). El SNP está compuesto por los nervios que comunican a los órganos ajenos al SNC con el mismo. Por su parte, el SNC está compuesto de la médula espinal y del encéfalo, responsables de integrar e interpretar la información que obtiene el SNP y coordinar la respuesta a los estímulos en los órganos efectores. Las neuronas son el componente principal del sistema nervioso que conecta, recibe y procesa la información nociceptiva generada en el SNC y SNP. Existen 3 tipos de neuronas: sensitivas (aférentes), interneuronas y motoras (eferentes); todas son excitables eléctricamente y consisten de las mismas divisiones: soma, axón

y dendritas. Las neuronas forman complejas redes de comunicación mediante conexiones especializadas llamadas sinapsis, por donde circulan señales químicas y eléctricas. Estas señales pueden ser inhibitorias o excitatorias y son recibidas por las dendritas y el soma de otras neuronas. Una vez recibidas, los axones transmiten la información generando impulsos eléctricos breves conocidos como potenciales de acción, que viajan hasta activar nuevas sinapsis y enviar señales a otras neuronas, creando así una cadena de comunicación que lleva la información hasta el cerebro o la médula espinal para su interpretación y respuesta. Sin esta red neuronal, el organismo sería incapaz de reaccionar ante estímulos peligrosos del entorno (Yam et al., 2018).

Se reconocen 4 fases para la nocicepción del dolor: transducción, transmisión, percepción y modulación. La transducción se refiere a la conversión de un estímulo nocivo a actividad eléctrica en las terminales periféricas de las fibras sensitivas nociceptoras, causando apertura de canales de iones (sodio, potasio, calcio) en los nociceptores y creando impulsos eléctricos que se transmiten a la médula espinal, al tronco encefálico, tálamo y corteza. Existen dos tipos primarios de nociceptores: fibras A delta ($A\delta$) y fibras C (Ellison, 2017). Las fibras nerviosas o axones, son los componentes de la neurona que conducen los potenciales de acción a las terminales axónicas o de una neurona a otra. Las fibras $A\delta$ mielinizadas y las fibras C no mielinizadas son los nociceptores aferentes primarios que responden a estímulos nocivos, contando con terminales nerviosas especializadas localizados en piel, músculo, cápsula articular, hueso y otros órganos internos (Yam et al., 2018).

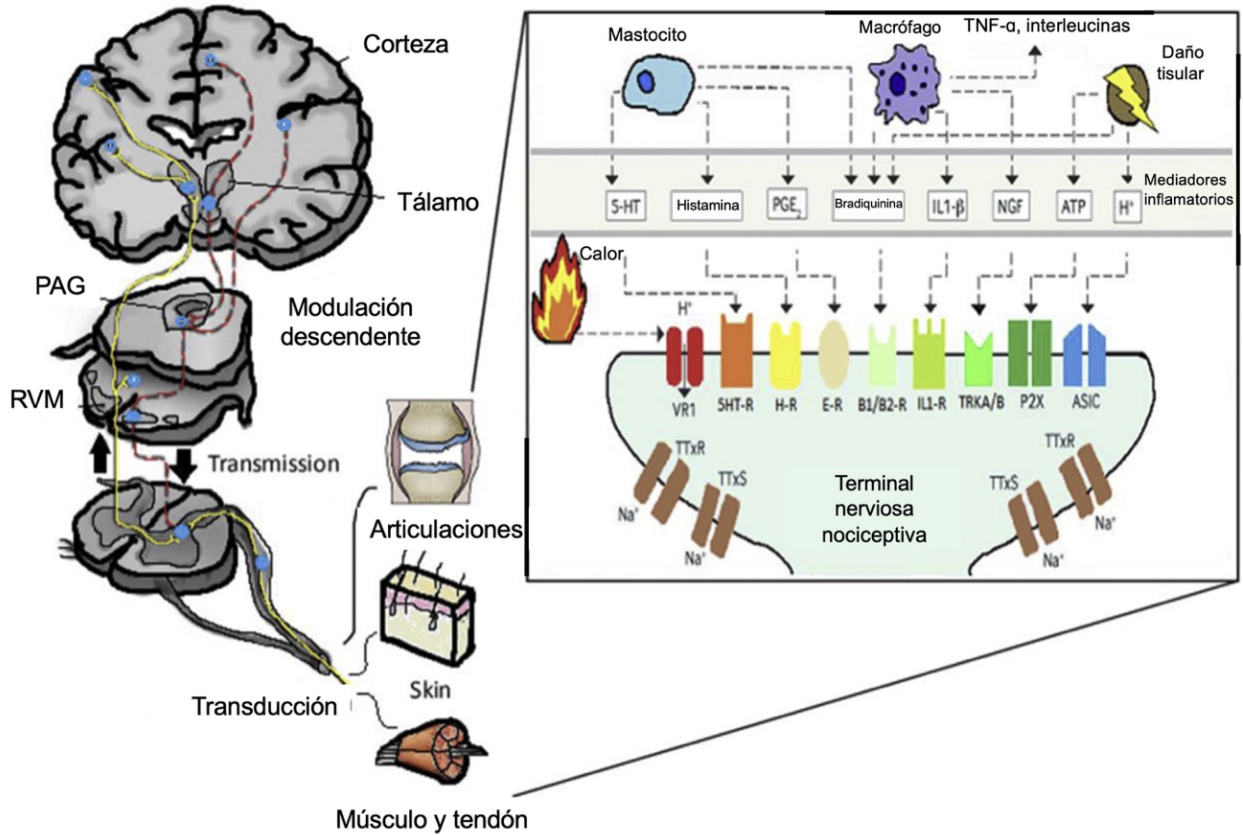
La transmisión es el segundo paso de la nocicepción, refiriéndose al paso de potenciales de acción de las terminales periféricas hacia el SNC, donde la conducción de los estímulos ocurre a lo largo de las fibras A δ y C, hacia la asta dorsal de la médula espinal, donde se forman sinapsis con interneuronas excitatorias o inhibitorias en la sustancia gelatinosa de la asta dorsal (Ellison, 2017).

La percepción es el tercer proceso involucrado en la nocicepción, refiriéndose a la interpretación de la información en el cerebro para tener una experiencia sensitiva específica. Para llevar a cabo la percepción del dolor, la transmisión continúa hacia el sistema nervioso central vía tracto espinotalámico lateral y medial. El tracto lateral proyecta hacia el núcleo posterolateral ventral del tálamo para informar al cerebro de las características del dolor (duración, localización, e intensidad), mientras que el tracto medial proyecta al tálamo medial y se lleva a cabo la percepción emocional, autonómica y desagradable del dolor (Lee y Neumeister, 2020).

La modulación, el último proceso en la nocicepción, se refiere a la alteración (aumentar o suprimir) de la información sensitiva. Aquí, la modulación de los estímulos dolorosos antes de la percepción del dolor ocurre mediante inhibición o potenciación a través de influencias supraespinales que surgen del tronco encefálico, médula oblongada o mesencéfalo. La inhibición o estimulación supraespinal conduce a la liberación de neurotransmisores, pudiendo ser influenciada por vías descendentes del cerebro o vías ascendentes de la médula espinal. Dependiendo de cuál vía prevalezca, se incrementa lo que el individuo

recibe cognitivamente (Ellison, 2017). La modulación nociceptiva es procesada por el ganglio de la raíz dorsal (GRD) transportado al cerebro por los tractos espinotalámicos o el ganglio trigémino de la cabeza. Cada tracto asciende a varias áreas cerebrales, incluyendo la formación reticular, sustancia gris periacueductal (PAG), sistema límbico, hipotálamo, ganglios basales, entre otros. El cerebro puede ejercer control descendente sobre el dolor, específicamente la activación de áreas de mesencéfalo y medulares para reducir la nocicepción. En particular, la PAG recibe información de otras zonas del cerebro y puede ejercer un efecto analgésico profundo. Adicionalmente, la médula rostral ventromedial (RVM) puede inhibir la información nociceptiva y tiene un rol importante en el control de los procesos descendentes del dolor. En la figura 2, se puede observar como la PAG y la RVM tienen gran influencia sobre el dolor y la nocicepción, mediado por áreas corticales y subcorticales, lo cual permite que disminuyan la intensidad (Sneddon et al., 2017; Lee y Neumeister, 2020).

La PAG y la RVM tendrán papeles cruciales en el circuito de modulación del dolor del cerebro. La PAG recibe información de varias regiones de los hemisferios cerebrales que son responsables del estado de ánimo, atención, estrés, control ejecutivo, entre otros. Luego, transmite esta información a la RVM, que envía señales hacia la asta dorsal espinal y del trigémino, lo que genera cambios en la forma en que se procesa el dolor y afecta las funciones cognitivas relacionadas con el dolor (Heinricher, 2016). También se encuentra la corteza cíngulada anterior (ACC), la cual es un componente crucial en una red interconectada de regiones del encéfalo involucradas en la percepción del dolor,



(Lee y Neumeister, 2020)

Figura 2. Vías complejas del dolor

estrés o ansiedad. Las neuronas del ACC conectan con varias regiones importantes para el procesamiento del dolor y el papel que cumple el ACC rostral (rACC) en la nocicepción ha sido confirmado en roedores y primates (Genaro et al., 2021).

Dolor en trauma quirúrgico: Cuando el cuerpo experimenta dolor por algún trauma agudo, sea accidental o quirúrgico, se activa una respuesta de estrés. Esta respuesta engloba varios cambios fisiológicos para mantener la homeostasis y, aunque ayuda a la cicatrización y a lidiar con los daños, puede llegar a afectar las funciones normales cuando es una respuesta muy prolongada o excesiva. La anestesia general tiene un papel importante en el manejo del dolor quirúrgico, bloqueando la percepción del dolor por la corteza cerebral, sin embargo, las señales o la activación de la nocicepción persisten aún con la anestesia general por lo que es esencial considerar atenuar el proceso de nocicepción mediante el uso de analgésicos (Ko, 2025).

El canabidiol y su potencial terapéutico

Cannabis: La planta *Cannabis sativa* se reconoce como parte del género *Cannabis*, de la familia Cannabaceae, orden Urticales. Ha sido dispersada y cultivada por humanos en la mayor parte del mundo y la evidencia arqueológica indica que el cultivo del cannabis se originó en China y subsecuentemente se esparció al Medio Este, Europa y Sudamérica durante el siglo XVI. El cannabis se ha utilizado como hierba terapéutica natural con registros desde el siglo VI a.C. (Chandra et al., 2013).

El cannabis es la planta ilícita más consumida a nivel mundial y a su vez, es una planta medicinal prometedora con una efectividad comprobada para distintos síntomas, como estimulante del apetito, analgésico para el alivio del dolor neuropático o crónico y en diversas aplicaciones clínicas para el tratamiento de ciertos tipos de cáncer, epilepsia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington's, diabetes y síndrome de Tourette (Aizpurua-Olaizola et al., 2016).

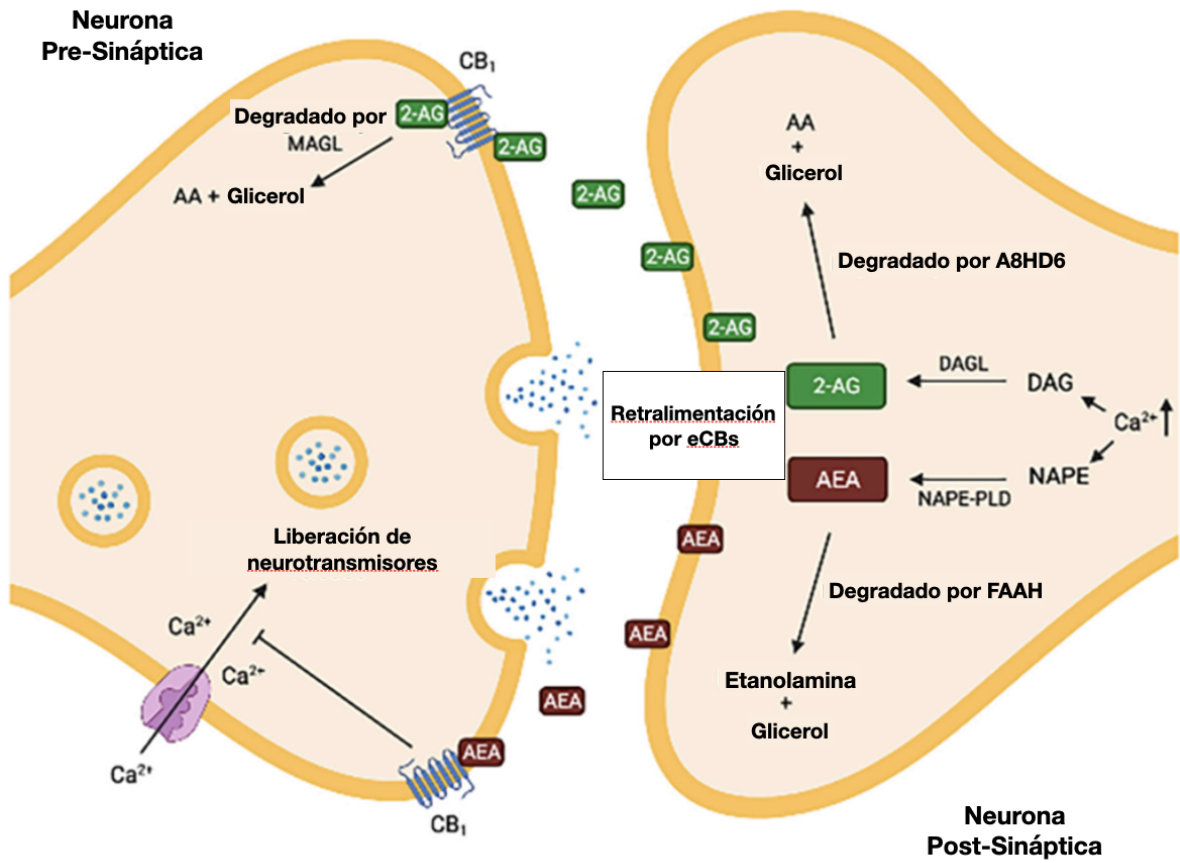
Hasta la fecha, se han reportado 545 compuestos identificados en el cannabis, clasificándose en cannabinoides y no cannabinoides. El término *canabinoides* se refiere tanto a las sustancias químicas aisladas de la *C. sativa* que exhiben el esqueleto terpenofenólico típico C₂₁ y a productos derivados y transformados, dando el nombre de *fitocannabinoides* a esos que son originarios de la planta. Los cannabinoides se clasifican en 11 tipos: delta-9-*trans*-tetrahidrocannabinol (Δ^9 -THC), delta-8-*trans*-tetrahidrocannabinol (Δ^8 -THC), cannabigerol (CBG), cannabicromeno (CBC), canabidiol (CBD), cannabinodiol (CBND), cannabielsoin (CBE), cannabiciolol (CBL), cannabinol (CBN), cannabitriol (CBT), y cannabinoides de tipo misceláneo (EISohly et al., 2014).

Los cannabinoides son una clase de neurotransmisores que se une a sus receptores y modula los neurotransmisores liberados en el cerebro. Los cannabinoides pueden unirse a los receptores cannabinoides acoplados a proteína G tipo 1 (CBR1), altamente expresados en terminales pre y post sinápticas en cerebro y médula espinal, así como receptores cannabinoides acoplados a proteínas G tipo 2 (CBR2), que se encuentran predominantemente en sistema inmune. La activación del CBR1 y CBR2 inhibe la formación de adenosín

monofosfato cíclico (AMPc) intracelular, llevando a una reducción del efecto excitatorio en las neuronas. Además, la activación de CBR2 puede prevenir la degranulación y liberación de mediadores proinflamatorios, llevando a la reducción drástica y efectiva de la sensación del dolor (Yam et al., 2018).

Sistema endocanabinoide: El sistema endocanabinoide (SEC) es una red neuromoduladora involucrada en el sistema nervioso central y tiene un rol importante en varios procesos cognitivos y psicológicos, encargándose de modular la actividad neuronal y una adecuada comunicación entre sistemas. Se compone de endocannabinoides (eCBs), receptores cannabinoides y las proteínas que transportan, sintetizan y degradan a los eCBs (Figura 3) (Lu et al., 2020).

Los eCBs son químicos naturales de los cuáles son más estudiados la anandamida (AEA) y el 2-araquidonilglicerol (2-AG) que se encuentran en los animales, y cuyas funciones básicas se describen como “relajarse, comer, dormir, olvidar y proteger” (Russo et al., 2013). Se encuentran en el sistema nervioso central y periférico, plasma y tejidos periféricos. Exhiben diferentes propiedades de unión y actividad intrínseca en receptores CB1 y CB2. La anandamida se comporta como un agonista parcial en ambos receptores con mayor afinidad por el CBR1. El 2-araquidonilglicerol es un agonista completo en ambos receptores y exhibe menor afinidad que la anandamida por el CBR1 y CBR2 (Silver, 2021). Se producen por enzimas localizadas en la membrana celular estimulada por la elevación intracelular de los iones de calcio secundarios a la despolarización neuronal. Los niveles constitutivos de endocannabinoides se denominan como “Tono Endocanabinoide”, y ese nivel va a variar basado en el tejido específico



(Yu et al., 2021)

Figura 3. Sistema endocanabinoide

donde se encuentre, dependiendo de la tasa de producción y la degradación enzimática. La amida hidrolasa de ácidos grasos (FAAH) y la lipasa monoacilglicerol (MAGL) son las enzimas específicas involucradas en la modulación del tono endocanabinoide (Silver, 2019).

Receptores canabinoides: Se reconocen dos tipos de receptores principales en el SEC, el receptor canabinoide tipo 1 (CB1R) y receptor canabinoide tipo 2 (CB2R). Cada uno de estos receptores canabinoides tiene distribución espacial anatómica única con ciertas variaciones individuales por especie. Tanto CB1R como CB2R están presentes en algunos de los mismos tejidos simultáneamente pero proveen distintos efectos sinérgicos (Silver, 2021).

Los CBRs están ampliamente distribuidos en todo el cuerpo, son producidos por varios tejidos, incluidas las células del sistema inmunitario y el SNC, generando un amplio rango de efectos biológicos. La evidencia emergente sugiere que los CBRs pueden trabajar en conjunto, de forma competitiva o en direcciones opuestas, para la modulación de efectos fisiológicos. Esta interacción entre receptores puede ser dependiente de la localización y distribución de dichos receptores, siendo esto vital para poder determinar sus roles funcionales (Joshi et al., 2019).

Los CB1R están bastante distribuidos en algunas áreas del cerebro como ganglios basales, cerebelo, hipocampo y córtex, mientras que se encuentran en otras áreas en menor cantidad como en tallo cerebral, intestino, hígado, tejido adiposo y células del sistema inmune (Mastinu et al., 2018). La distribución de

este receptor en el sistema nervioso central muestra su correlación con el control de las funciones motoras, cognición, memoria y analgesia. Se encuentra en las terminaciones de neuronas centrales y periféricas, donde es mediador de la inhibición de liberación de neurotransmisores, así como modulación de la transmisión sináptica y plasticidad en los astrocitos (Howlett et al., 2017).

Los CB2R tienen mayores concentraciones en los sistemas inmunológico y hematopoyético y exhiben un patrón de expresión más definido que los CB1R en cerebro (Kendall et al., 2017). Los CB2R parecen tener efectos inmunosupresores, incluyendo inhibición de la producción de citoquinas proinflamatorias (Mastinu et al., 2018). Este receptor es expresado en su mayoría en órganos periféricos con alguna función inmune, incluyendo bazo, tonsilas y timo, así como en pulmones y testículos (Howlett et al., 2017).

Canabidiol: Canabinoide lipídico no-psicoactivo proveniente de la *Cannabis sativa*, que se ha utilizado en la medicina humana para tratar la ansiedad, mejorar el apetito, aliviar las náuseas, controlar ciertos tipos de convulsiones y asistir en el manejo de desórdenes del sueño (Debryne et al., 2021). Tiene alta afinidad a una serie de receptores, incluyendo los CB1R y CB2R. Sin embargo, no se une al sitio de unión ortostático de los receptores, sino que ocurre una actividad de unión alostérica en estos receptores (Peng et al., 2022).

El CBD inhibe a las citocinas IL-6, TNF α , IL-8 y MIP-1 α y MIP-1 β . Suprime a la IL-2 y al IFN- γ y sus factores críticos de transcripción por mecanismos

independientes de los receptores CB1 y CB2, mientras promueve la expresión de IL-10. Esto lleva a efectos estimulantes de células T reguladoras mientras ejerce efecto anti proliferativos de las células T CD4, atenuando la respuesta, presentación de antígeno y trans migración de leucocitos. El CBD también promueve efectos antioxidantes por la inhibición de la producción de óxido nítrico (de Lorimier et al., 2021)

Evidencia clínica del uso del canabidiol

En la medicina veterinaria, los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) son los analgésicos más utilizados. Al ser inhibidores sobre la ciclooxigenasa (COX)-2, se popularizaron por sus efectos antiinflamatorios, antipiréticos y analgésicos pero pueden inhibir ambas isoformas de COX en diversos grados, causando efectos adversos como irritación gástrica, diarrea, melena, daño renal, tiempo de sangrado prolongado y/o desarrollo de enteropatías perdedoras de proteínas. Los AINES son esenciales para controlar el dolor agudo en los pacientes caninos, como es el caso del periodo perioperatorio, pero por los efectos adversos que se llegan a presentar al utilizar AINES, continuamente hay investigaciones buscando mejores protocolos para el manejo del dolor y la modulación inflamatoria con menores efectos adversos (Monteiro-Steagall et al., 2013).

La respuesta del sistema inmunitario para combatir los patógenos y para la reparación de tejidos implica al estrés oxidativo causado por la sobreproducción de especies reactivas de oxígeno (ROS). Si bien esto es

esencial, también puede tener consecuencias negativas, exacerbando ciertas enfermedades debido a los cambios metabólicos que resultan de la sobreproducción de ROS. Las investigaciones nos llevan a creer que el sistema endocanabinoide, que consta de receptores acoplados a proteínas G y sus ligandos lipídicos endógenos, puede ayudar a regular terapéuticamente el estrés oxidativo en diversas enfermedades. Por lo tanto, el CBD, que puede interactuar con el sistema endocanabinoide, tiene un gran potencial como agente farmacológico por sus efectos antiinflamatorios y antioxidantes así como su ausencia de efectos psicotrópicos, siendo considerado el CBD el fitocanabinoide más prometedor hasta el momento. (Atalay et al., 2019).

CBD en respuesta inflamatoria aguda: Los ECBs y CBRs tienen un rol importante en la inmunomodulación e inflamación, al ser demostrado que ciertos agentes farmacológicos actúan en diferentes compuestos del SEC, ejerciendo efectos antiinflamatorios al bloquear producción de citoquinas y quimiocinas, inhibiendo la proliferación de células T y B e induciendo apoptosis por células T y células dendríticas, induciendo a su vez inmunosupresión (Mastinu et al., 2018)

Henshaw et al (2021) realizaron un estudio donde las citoquinas más relevantes en el proceso inflamatorio se vieron influenciadas tras la administración del CBD, aumentando los niveles de IL-10 y disminuyendo los niveles de TNF- α , IL-1 β e IL6; en comparación, no se obtienen resultados relevantes antiinflamatorios al administrar THC, e incluso llega a haber aumento de citoquinas proinflamatorias.

El CBD llega a actuar directamente sobre el inflamasoma, que es un complejo multimolecular mejor conocido por la capacidad de controlar la activación de enzimas proteolíticas caspasa-1, que regulan la maduración proteolítica de IL-1b e IL-18, así como una forma de muerte celular rápida, nociva e inflamatoria denominada piroptosis (Rathinam et al., 2016).

En modelos murinos recientes, se han inducido de manera experimental diferentes enfermedades y condiciones inflamatorias como esclerosis múltiple (Giacoppo et al., 2015), artritis (Hammel et al., 2016) y lesión medular (Li et al., 2018). En el caso de Giacoppo et al (2015), desarrollaron un estudio con ratas donde se les indujo encefalomiелitis autoinmune de manera experimental (EAE), el modelo más utilizado para estudios de esclerosis múltiple, y se les aplicó de forma tópica una formulación de crema densa básica de propilenglicol con 1% de CBD puro en ambos miembros posteriores, con resultados que mostraban efectos neuroprotectores contra la EAE, disminuyendo los signos clínicos como la recuperación de sensibilidad de miembros pélvicos y también aminorando los signos histológicos típicos de la enfermedad en tejidos espinales. Esta crema también ayudó a contrarrestar el daño inducido por la EAE reduciendo la liberación de células CD4 y CD8 y la expresión de citoquinas proinflamatorias así como otros marcadores inflamatorios (p-selectina, IL-10, GFAP, Foxp3, TGF- β , IFN- γ), de daño oxidativo y apoptosis. Esto asienta bases para sugerir al CBD como auxiliar para el tratamiento de esclerosis múltiple y sus síntomas asociados.

En otro estudio desarrollado por Hammel et al (2016) examinaron la eficacia de la aplicación transdérmica de CBD en 54 ratas, para medir la

reducción de inflamación y dolor en artritis inducida por sustancias adyuvantes (21 ratas como grupo control y 23 sometidas a la inducción de artritis). Se aplicaron geles de CBD (0.6, 3.1, 6.2 o 62.3 mg/día) por 4 días consecutivos tras la inducción de artritis y se midieron tanto la circunferencia de las articulaciones como la invasión por células inmunológicas en cortes histológicos para evaluar el nivel de inflamación. Los resultados muestran una disminución de la inflamación de articulaciones y de los biomarcadores de inflamación, lo cual puede ser un potencial terapéutico para el alivio de dolor e inflamación por artritis y sin efectos secundarios evidentes.

Por su parte, Li et al (2018) evaluaron los efectos del CBD en la respuesta inflamatoria y recuperación de función tras lesión medular en ratones hembras después de exponerlos a lesión por contusión de la médula espinal y administrar placebo o CBD (1.5 mg/kg) vía intraperitoneal por 10 semanas posteriores a la lesión. La inflamación fue evaluada a través de pruebas con PCR en tiempo real y citometría de flujo y se estuvo monitoreando función locomotora y urinaria y cambios en sensibilidad térmica y mecánica en miembros pélvicos. Observándose una disminución significativa en las citoquinas y quimiocinas proinflamatorias asociadas con la diferenciación e invasión de células T en el grupo al que se le administró CBD, con un mayor porcentaje de ratones del grupo placebo que desarrollaron signos moderados a severos que el grupo tratado con CBD (70% del grupo placebo y 20% del grupo control). Los autores concluyeron que el tratamiento de CBD atenuó el desarrollo de sensibilidad térmica tras la lesión, llegando a proteger contra la invasión por parte de células T.

Gugliandolo et al (2021) realizaron un estudio para evaluar su efecto antiinflamatorio agudo en modelo *ex vivo* de muestras de sangre de 6 perros sanos, la cual fue estimulada con lipopolisacáridos (LPS) a 100 ng/ml en presencia o ausencia de CBD a dosis de 50 y 100 µg/mL y posteriormente, fue evaluada a las 24 horas. Los autores observaron reducciones de las citoquinas proinflamatorias IL-6 y TNF- α en el grupo tratado con CBD, así como reducción en el factor nuclear kappa B (Nf-kB) y la expresión de COX-2 en este mismo grupo. Aunque hay gran interés por demostrar cambios en la IL-10 siendo esta una citoquina proinflamatoria y de la cual se espera que haya un aumento en niveles plasmáticos, no se vio afectada en este estudio.

CBD en modulación del dolor: Se ha comprobado que tanto la PAG, como la RVM y el ACC pueden ser influenciados por receptores canabinoides y por ende, ser alterados con la administración de un fitocanabinoide, como el CBD y por tanto, ser capaces de modular las dimensiones sensoriales y afectivas del dolor (Genaro et al., 2021).

Se ha comprobado la eficacia del CBD como auxiliar en el manejo del dolor crónico en perros, siendo la vía de administración oral la más implementada ya sea en aceite o en tabletas de diferentes dosis, con el propósito de aliviar el dolor inducido principalmente por osteoartritis (OA) y mejorar la calidad de vida de los pacientes (Gamble et al., 2018; Martello et al., 2019).

Martello et al (2019) realizaron un estudio para evaluar la eficacia de un suplemento alimenticio para reducir el dolor crónico y mejorar la movilidad en un

grupo de 10 perros con OA. Los sujetos de estudio recibieron tabletas con una preparación de ingredientes naturales que incluía CBD, Casperome® (extracto de resina de *Boswellia serrata*) y pulpa y jugo de melón. Se administró una dosis acorde a las instrucciones del fabricante del suplemento, que indican un aproximado de 2.4 mg por cada 15 kg. Se realizaron evaluaciones veterinarias y por parte de los propietarios se realizaron cuestionarios basados en la valoración del dolor (Helsinki Chronic Pain Index - HCPI) tres veces a lo largo del estudio. Con los resultados obtenidos, observaron que había efectos benéficos del nuevo suplemento alimenticio para el manejo del dolor y de la movilidad de pacientes con OA al observar una diferencia significativa ($P < 0.01$) en comparación a los valores iniciales. Los investigadores reportaron que el suplemento presentaba buena tolerabilidad, fácil y seguro de administrar así como tener una buena palatabilidad, recomendando su uso como auxiliar en el manejo crónico de pacientes con OA.

Gamble et al (2018) evaluaron la eficacia analgésica de un aceite con CBD para pacientes caninos con OA. Se seleccionaron 16 perros con OA para que se les administrara uno de dos tratamientos: aceite con CBD (2 mg/kg) o aceite placebo cada 12 horas por 4 semanas. Se realizaron evaluaciones clínicas y cuestionarios a los propietarios así como hematología y química sanguínea. Los resultados mostraron una disminución en el dolor y un aumento en la actividad ($P < 0.01$) con el aceite de CBD a comparación de los pacientes que recibieron el placebo. No se reportaron efectos secundarios por parte de los propietarios pero si se observó un aumento en la fosfatasa alcalina durante el tratamiento con CBD,

concluyendo que son necesarios los estudios a largo plazo para evaluar la seguridad de los efectos del CBD, pero por lo pronto los efectos a corto plazo se mantienen seguros y positivos.

CBD en el manejo de la inflamación y el dolor postquirúrgico: Todavía no se cuenta con la información suficiente para llegar a una conclusión precisa sobre si el uso de cannabinoides en dolor agudo postoperatorio tiene un efecto deseable sobre los pacientes, ya que, aunque existe mucha evidencia sobre la relación obvia entre el sistema endocanabinoide y el sistema opioide endógeno, no conocemos los detalles exactos de esta relación y la involucración que tenga el sistema endocanabinoide con la modulación (Meeker et al., 2020).

Alaia et al. (2022) estudiaron el efecto analgésico del CBD tras reparación artroscópica del manguito rotador (ARCR) en humanos, donde a 99 pacientes de 18 a 75 años que iban a ser sometidos a la ARCR se les clasificó en 1 de 2 grupos; el primer grupo recibió CBD en forma de tabletas de 25 o 50 mg, dependiendo del peso del paciente, para ser absorbidas vía oral cada 8 horas por 14 días postquirúrgicos, el 2do grupo recibió un placebo idéntico. Fueron evaluados en los días 1, 2, 7 y 14 por una escala analógica visual (VAS) para clasificación del dolor, consumo de opioides y satisfacción sobre el manejo del dolor. En los días 7 y 14 se evaluaron enzimas hepáticas, así como un monitoreo continuo de presencia o ausencia de náuseas. En el día 1, la VAS fue significativamente menor en el grupo con CBD que en el control ($P < 0.04$), aunque esto no continuó hacia el día 2. Ambos días hubo mayor satisfacción de los pacientes en el grupo con CBD en cuanto al manejo del dolor. En las

evaluaciones posteriores de los días 7 y 14 no hubo diferencias en cuanto a puntajes VAS, consumo de opioides o satisfacción de los pacientes ($P > 0.05$). En este caso, no hubo diferencias en las evaluaciones de la función hepática ($P > 0.05$). Observaron que hay un perfil aceptable de seguridad para utilizar el CBD, con una prometedora reducción del dolor agudo en el periodo perioperatorio tras la ARCR comparado con el control.

Los mismos autores realizaron una evaluación de seguimiento un año después a los pacientes, logrando evaluar a 83 de los 99 pacientes originales. Tras un año, no hubo diferencias entre el VAS de los grupos control y quienes recibieron CBD ($P = 0.38$), entre otras escalas evaluadas donde no hubo diferencias ($P > 0.05$). Concluyen los autores que el uso perioperatorio del CBD para el manejo del dolor en pacientes que se les realizará una ARCR no resulta en déficits significativos en dolor, satisfacción o reportes de parte de los pacientes hasta un año postoperatorio en comparación de un grupo placebo; estos hallazgos sugieren que el CBD podría considerarse en un manejo multimodal del dolor posquirúrgico sin efectos perjudiciales en los resultados (Alaia et al., 2024).

En un estudio controlado aleatorizado realizado por Klatzkow et al. (2023), se incluyeron 44 perros a los que se les realizó una osteotomía de nivelación de meseta tibial. Se les suministró vía oral AINES por 5 días post-quirúrgico y un tratamiento a base de CBD/CBDA a 2-2.5 mg/kg vía oral cada 12 horas, y otro grupo al cual se le suplementó un placebo por 4 semanas tras la cirugía. Fueron evaluadas diferentes variables en la semana 0 (previo a la cirugía), semanas 2 y semanas 4 posteriores a la cirugía. Estas variables incluyeron una escala

veterinaria estandarizada para evaluación del dolor, evaluación ortopédica en dinámica y estática, escala de severidad del dolor y una química sanguínea completa. No hubo diferencias entre el grupo placebo y CBD/CBDA en ningún punto de la evaluación. Se observó que los pacientes con CBD tuvieron una elevación de la fosfatasa alcalina (FA) a comparación del valor basal tras el tratamiento. Una diferencia importante fue notada a las 2 semanas postquirúrgico con 4 pacientes en el grupo placebo que necesitaron trazodona para facilitar las actividades diarias. Finalmente los autores mencionan que es posible una asociación del CBD/CBDA y una reducción de la ansiedad postquirúrgica.

Por otra parte, Wright et al. (2022) realizaron en un estudio en 20 perros que fueron sometidos a cirugía de hernia de discos intervertebrales, con el objetivo de evaluar dosis de 5mg/kg en cápsulas de aceite de CBD o cápsulas placebo cada 8 horas vía oral. En conjunto se les administraron gabapentina vía oral como auxiliar analgésico. Tras la cirugía se les aplicó metadona de forma inyectable y posteriormente se iniciaron los tratamientos orales. Se calificaron a los pacientes con la escala modificada de Glasgow cada 2 horas por 24 horas y cada 4 horas por las 24 horas posteriores. No hubo diferencias entre los tratamientos en la evaluación del dolor con la escala de Glasgow por 48 horas ($P=0.0535$). A pesar de que no se encontraron diferencias, hay una tendencia de importancia en los grupos que se les administró CBD, confirmando que es un área que necesita ser especialmente estudiada por su potencial y su perfil seguro para utilizarse en conjunto con otros medicamentos como gabapentina u opioides.

MATERIALES Y MÉTODOS

Localización del área de estudio

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

Duración del estudio

El trabajo experimental comprendió los meses de febrero de 2024 a mayo del año 2025.

Criterios de inclusión

Se evaluaron 18 perras sin exclusión de raza, de entre 1 y 6 años, con un peso mayor a 15 kg y una condición corporal ideal de 3/5 en una escala del 1 al 5 según la American Animal Hospital Association (Cline et al., 2021).

Fueron considerados pacientes clínicamente sanos y aptos para ser sometidos a ovariectomías a aquellos que después de la evaluación y exploración física, hemograma y bioquímica sanguínea no presentaron signos de enfermedad y, solamente de aquellos propietarios que firmaron un consentimiento informado. El estudio fue validado por el Comité de Ética del Instituto de Investigaciones en Ciencias Veterinarias.

Criterios de exclusión

Se excluyeron aquellas perras menores a 1 año o mayores a 6 años, con peso menor a 15 kg, que tuvieran alguna condición concurrente que pudiera influenciar biomarcadores inflamatorios, incluidas hipersensibilidades, enfermedades, infecciones, con presencia de ectoparásitos, que estuvieran bajo

algún tratamiento o medicación aparte de medicamentos profilácticos contra ectoparásitos, con vacunación reciente, en celo o gestantes o que hubieran sido sometidas a cualquier procedimiento quirúrgico reciente (menor a 1 mes) (Gautier et al., 2020).

Variables a evaluar

Las variables evaluadas en este estudio fueron la concentración de proteína C reactiva, dolor postoperatorio, relación neutrófilo-linfocito y variables del hemograma (hematocrito, eritrocitos, hemoglobina, VGM, CGMH, leucocitos, neutrófilos maduros, neutrófilos banda, linfocitos, monocitos, eosinófilos, basófilos, reticulocitos, plaquetas, sólidos totales) y de la bioquímica sanguínea (glucosa, urea, creatinina, colesterol, bilirrubina, ALT, AST, FA, GGT, amilasa, CK, triglicéridos, proteínas totales, albúmina, globulinas, relación A/G, fósforo, calcio).

Tratamientos

Tratamiento control: Pacientes que fueron sometidas al procedimiento quirúrgico a los que se les administró meloxicam 0.2 mg/kg vía oral el primer día, posteriormente 0.1 mg/kg cada 24 horas posquirúrgico y que no recibieron suplementación con aceite de CBD aislado.

Tratamiento 1: Pacientes que fueron sometidas al procedimiento quirúrgico a los que se les administró meloxicam 0.2 mg/kg vía oral el primer día y posteriormente 0.1 mg/kg cada 24 horas posquirúrgico y aceite de CBD aislado

a dosis de 2 mg/kg vía oral (Klatzkow et al., 2023), iniciando 4 horas previo a la inducción anestésica y continuando cada 8 horas posteriores a la cirugía.

Tratamiento 2: Pacientes que fueron sometidas al procedimiento quirúrgico a los que se les administró meloxicam 0.2 mg/kg vía oral el primer día y posteriormente 0.1 mg/kg cada 24 horas posquirúrgico y aceite de CBD aislado a dosis de 5 mg/kg vía oral (Wright et al., 2022), iniciando 4 horas previo a la inducción anestésica y continuando cada 8 horas posteriores a la cirugía.

Recolección de muestras sanguíneas

Para los estudios de hemograma y bioquímica sanguínea, se tomó una muestra sanguínea de 2 mL en un tubo con ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) y 2 mL en un tubo sin anticoagulante, previo al tratamiento y a los 7 días postquirúrgicos bajo la metodología descrita por Hernández-Avalos (2020).

Para la evaluación de CRP, las muestras sanguíneas se colectaron en tubos sin anticoagulante a partir de la vena yugular, 3 horas previas al procedimiento quirúrgico, a las 6, 18 y 24 horas posteriores. Se permitió su coagulación y se centrifugaron a 3,500 rpm durante 10 minutos a fin de separar el suero, el cual fue conservado a -80° hasta la medición de la CRP.

Medición de proteína C reactiva (CRP)

Se midió la concentración de proteína C reactiva (CRP) por medio de los kits de prueba de diagnóstico *in vitro* Vcheck Canine CRP 2.0® (Bionote®, Animal Genetics®, Provincia de Gyenggi-do, Corea del Sur) para la medición cuantitativa

de la concentración de CRP en plasma. Se realizó utilizó el equipo Vcheck® (Bionote®, Provincia de Gyenggi-do, Corea del Sur) con el cual se realizó la evaluación por inmunoensayo de fluorescencia para la determinación cuantitativa de la concentración de CRP canina.

Cuantificación del dolor postquirúrgico

Se utilizó la escala de dolor de Glasgow modificada para la evaluación postquirúrgica del dolor y la actividad durante la hospitalización a las 2, 4, 6, 8, 12, 16, 20 y 24 horas posteriores a la cirugía (Hernández-Avalos, 2020).

Preparación pre-quirúrgica, procedimiento anestésico y técnica quirúrgica

Los pacientes tuvieron un ayuno de 12 horas previo al procedimiento quirúrgico. Los pacientes del grupo 1 y 2 recibieron aceite de CBD (2 mg/kg y 5 mg/kg respectivamente) por vía oral, 2 horas antes de la cirugía. Todos los pacientes recibieron meloxicam (0.2 mg/kg) 3 horas previo a la inducción anestésica.

Para la inducción anestésica se preparó una solución inyectable de 250 mg de Tiletamina y 250 mg de Zolazepam con 5 ml de Xilacina a 100 mg/ml como diluyente, obteniendo una concentración final de 50 mg/ml de Tiletamina, 50 mg/ml de Zolazepam y 100 mg/ml de Xilacina. La dosis utilizada de la combinación fue de 1 ml/30 kg o 0.033 ml/kg, vía intramuscular. Se mantuvieron bajo la profundidad anestésica adecuada mediante Sevoflurano (Svofast Baxter) [5-7% en oxígeno al 100% para inducción y 2-4% en oxígeno al 100% para

mantenimiento]. El procedimiento quirúrgico se llevo a cabo en un periodo de entre 30-45 minutos y los pacientes se mantuvieron en un plano anestésico adecuado durante todo el manejo.

Se preparó el área rasurando y preparando abdomen ventral desde xifoides a pubis. Se utilizó un abordaje por línea media, realizando una incisión de 4 a 8 cm, caudal al obliquo en el tercio craneal de abdomen caudal para exponer línea alba. Tras realizar la incisión en línea alba hacia cavidad abdominal, se identificaron las estructuras anatómicas del cuerno uterino. Se colocaron dos pinzas proximales a cada ovario para auxiliar sujetando el pedículo ovárico y realizar una ranura para ligar con suturas absorbibles de Vicryl 2-0, cortando transversalmente y retirando cada ovario. Posteriormente, se realizó una ventana en el ligamento ancho adyacente al cuerpo, arteria y vena uterinas para poder suturar de cada lado. Después, se colocó una ligadura en el cuerpo uterino craneal al cérvix, para su posterior transección. Finalmente, tras retirar ovarios, cuernos y útero, se cerró la cavidad abdominal dividiendo en tres secciones; tejido muscular y tejido subcutáneo fueron cerrados con un patrón continuo con sutura Vicryl 2-0 mientras que piel fue cerrado con puntos simples y sutura Nylon 2-0. Se realizó la ovariectomía a todas los pacientes por el mismo cirujano y anestesista en el Hospital Veterinario de Pequeñas Especies de la UABC.

Monitoreo posquirúrgico

Posterior al procedimiento, continuó cada paciente con su respectivo tratamiento y se añadió a la orden clínica amoxicilina con ácido clavulánico a una

dosis de 20 mg/kg cada 12 horas.

Se mantuvieron en observación durante 24 horas y se estuvieron realizando constantes exámenes físicos para poder observar cambios en el comportamiento y sus conductas en general, incluyendo nivel de actividad, ánimo, micción, defecación o cualquier otro signo de malestar o alteración clínica.

Análisis estadístico

Los resultados obtenidos de cada variable fueron capturados en una base de datos utilizando Excel. El análisis estadístico se realizó utilizando el software R versión 4.3.2 (R Foundation for Statistical Computing, Viena, Austria). La normalidad de los datos se evaluó mediante la prueba de Shapiro–Wilk, y la homogeneidad de varianzas con la prueba de Levene. Dado que varias variables no cumplieron los supuestos de normalidad, se optó por pruebas no paramétricas como estrategia principal.

Las concentraciones de proteína C reactiva (CRP), la relación neutrófilo-linfocito (NLR) y los puntajes de dolor fueron comparados entre los tres grupos de tratamiento (control, TX 1, TX 2) utilizando la prueba de Kruskal–Wallis para cada punto de tiempo. Cuando se observaron diferencias significativas ($P < 0.05$), se realizaron comparaciones múltiples entre pares mediante la prueba de Mann–Whitney U, con corrección de Bonferroni para controlar el error tipo I. Ésta corrección ajustó el umbral de significancia a $\alpha = 0.0167$ para las tres comparaciones entre pares.

Para estimar la magnitud de las diferencias, se calcularon los tamaños del efecto de Cohen (r), donde las diferencias clínicamente significativas pueden no alcanzar valores de P estadísticamente significativos. Los valores de r se interpretaron según los criterios de Cohen: pequeño (0.1), mediano (0.3) y grande (≥ 0.5). Adicionalmente, los puntajes de dolor se categorizaron clínicamente como: leve (0–3), moderado (4–6) y severo (7–10), lo cual permitió un análisis clínico complementario mediante tablas de contingencia.

Para modelar la evolución temporal del dolor postoperatorio, se aplicó un modelo lineal mixto con estructura de medidas repetidas, incorporando el identificador del paciente como efecto aleatorio para controlar la correlación intraindividual. El modelo incluyó efectos fijos para el grupo de tratamiento, el tiempo y su interacción (grupo \times tiempo). Se reportaron los coeficientes estimados con sus intervalos de confianza al 95%, el log-likelihood, el AIC del modelo y la varianza explicada (R^2 marginal y condicional). Los términos de interacción se interpretaron con base en su dirección, magnitud y relevancia clínica.

En todos los análisis se estableció un umbral de significancia estadística de $P < 0.05$. La interpretación de resultados se realizó considerando tanto la significancia estadística como la relevancia clínica, reconociendo que en estudios con tamaño muestral limitado pueden presentarse efectos clínicos importantes sin alcanzar umbrales convencionales de significancia.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En la evaluación descriptiva de los datos se observa un incremento progresivo de CRP y NLR a las 18 y 24 horas postoperatorias, especialmente en los grupos tratados, siendo TX 2 el que muestra mayor variabilidad. En cuanto al dolor, los puntajes fueron más altos en el grupo control durante las primeras horas, mientras que los grupos TX 1 y TX 2 mostraron una disminución sostenida, alcanzando niveles bajos en H12 (Cuadro 1).

Proteína C reactiva (CRP)

A las 6 horas postoperatorias (H6), se identificó una diferencia en los niveles plasmáticos de CRP entre los tres grupos (Kruskal–Wallis, $\chi^2 = 6.15$, $P = 0.0463$). Las comparaciones post hoc mediante la prueba de Mann–Whitney U, con corrección de Bonferroni ($\alpha = 0.0167$), no alcanzaron significancia individual: control vs TX 1 ($P = 0.0284$), control vs TX 2 ($P = 0.0284$), y TX 1 vs TX 2 ($P = 0.8068$).

Los valores promedio de CRP en H6 fueron: control (10.0 ± 0.0 mg/L), TX 1 (29.25 ± 21.02 mg/L) y TX 2 (24.72 ± 24.18 mg/L). Los tamaños del efecto entre el grupo control y los grupos tratados fueron grandes ($r > 0.6$), lo cual sugiere diferencias clínicamente relevantes que no alcanzaron significancia bajo un umbral conservador.

Se observa un incremento progresivo en los niveles de CRP a las 18 y 24 horas postoperatorias en los grupos tratados con canabidiol (TX 1 y TX 2), en contraste con el grupo control que permaneció con niveles bajos. La diferencia

Cuadro 1. Valores promedio \pm desviación estándar (DE) de CRP, NLR y dolor postoperatorio por grupo y tiempo

Variable	Tiempo	Control (n=6)	TX1 (n=6)	TX2 (n=6)
CRP (mg/L)	H6	10.0 \pm 0.0	29.3 \pm 21.0	24.7 \pm 24.2
	H18	41.8 \pm 0.0	84.0 \pm 36.4	99.0 \pm 58.1
	H24	43.5 \pm 0.0	95.7 \pm 42.0	103.0 \pm 62.7
NLR	H6	19.6 \pm 14.4	16.0 \pm 9.3	26.6 \pm 35.0
	H18	16.4 \pm 21.0	14.8 \pm 8.2	34.1 \pm 61.1
	H24	7.4 \pm 4.4	7.5 \pm 5.7	6.8 \pm 3.0
Dolor	H2	4.0 \pm 3.6	1.8 \pm 1.3	2.5 \pm 1.4
	H12	1.5 \pm 0.5	0.3 \pm 0.5	0.2 \pm 0.4

CRP: proteína C reactiva; NLR: relación neutrófilo-linfocito; TX: tratamiento; H: hora.

entre grupos fue significativa a las 6 horas ($P = 0.0463$), aunque las comparaciones por pares no alcanzaron significancia tras corrección de Bonferroni (Figura 4).

Gugliandolo et al. (2021) reportaron reducciones significativas de IL-6 y TNF- α en sangre canina estimulada *ex vivo* con lipopolisacáridos. Aunado a esto, en los estudios de Hammell et al. (2016) y Li et al. (2018) reportaron disminución de marcadores inflamatorios en modelos murinos de artritis y lesión medular, respectivamente. Por lo tanto, este incremento es un hallazgo inesperado, contrastando marcadamente con la literatura previa que consistentemente reporta efectos antiinflamatorios del CBD.

Esta contradicción podría explicarse por las diferencias fundamentales entre los modelos experimentales. Los estudios previos utilizaron modelos de inflamación inducida artificialmente (LPS, adyuvantes) o patológica (artritis, lesión medular), mientras que en el presente estudio se evaluó la respuesta inflamatoria fisiológica al trauma quirúrgico. El proceso inflamatorio postquirúrgico es esencial para la cicatrización adecuada, y una supresión excesiva podría ser contraproducente.

Una hipótesis alternativa es que el CBD no actúe como un simple antiinflamatorio, sino como inmunomodulador que redirige la respuesta inflamatoria hacia un perfil más regulatorio. Henshaw et al. (2021) sugieren que el CBD puede aumentar los niveles de IL-10 (citoquina antiinflamatoria) mientras reduce las proinflamatorias. El CBD podría ejercer su acción analgésica a través

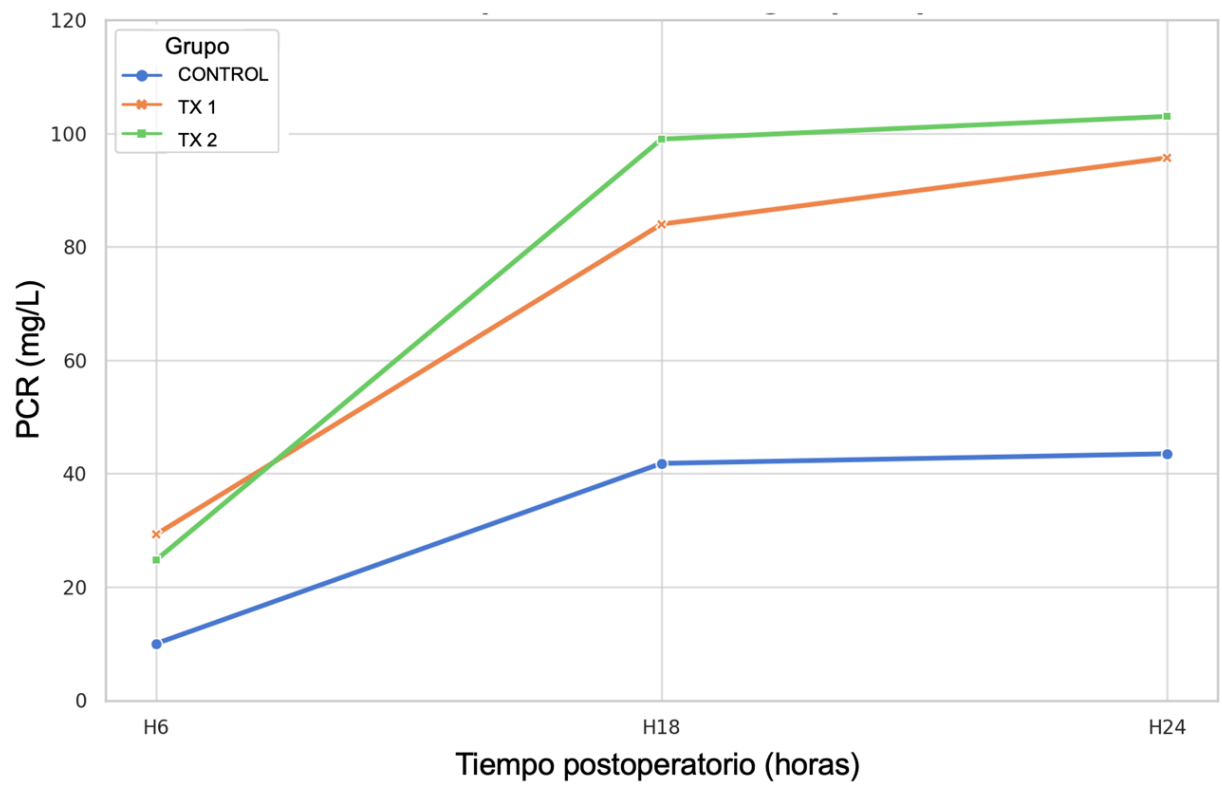


Figura 4. Evolución temporal de la CRP (mg/L) postoperatoria

de mecanismos centrales, independientes de su potencial antiinflamatorio periférico. Esta observación es consistente con el conocimiento actual del sistema endocanabinoide, donde los receptores CB1 (predominantes en sistema nervioso central) median principalmente efectos analgésicos, mientras que los receptores CB2 (abundantes en tejido inmune) modulan la respuesta inflamatoria.

En este contexto, el aumento inicial de CRP podría representar una respuesta adaptativa modificada que, aunque cuantitativamente mayor, podría ser cualitativamente diferente y más favorable para la resolución de la inflamación

Relación Neutrófilo-Linfocito (NLR)

No se detectaron diferencias entre grupos en la relación NLR (Kruskal–Wallis; $H_6: \chi^2 = 0.01$, $P = 0.9942$). Las comparaciones por pares mediante la prueba de Mann–Whitney U confirmaron la ausencia de diferencias (todos los valores $P > 0.93$). Los tamaños del efecto fueron pequeños en todas las comparaciones ($r < 0.35$).

No obstante, se observó una disminución progresiva del NLR con el tiempo en todos los grupos, consistente con la resolución fisiológica del proceso inflamatorio postquirúrgico. En el grupo control, los valores promedio descendieron de 19.41 (H6) a 16.44 (H18) y 7.40 (H24). En TX 1, se registraron valores de 12.08 (H18) y 7.14 (H24). En el grupo TX 2, el NLR fue inicialmente más alto (26.91 en H6), pero disminuyó de forma marcada a 9.93 (H18) y 6.77 (H24). Esta evolución temporal fue concordante con el comportamiento observado en los niveles de CRP (Figura 5).

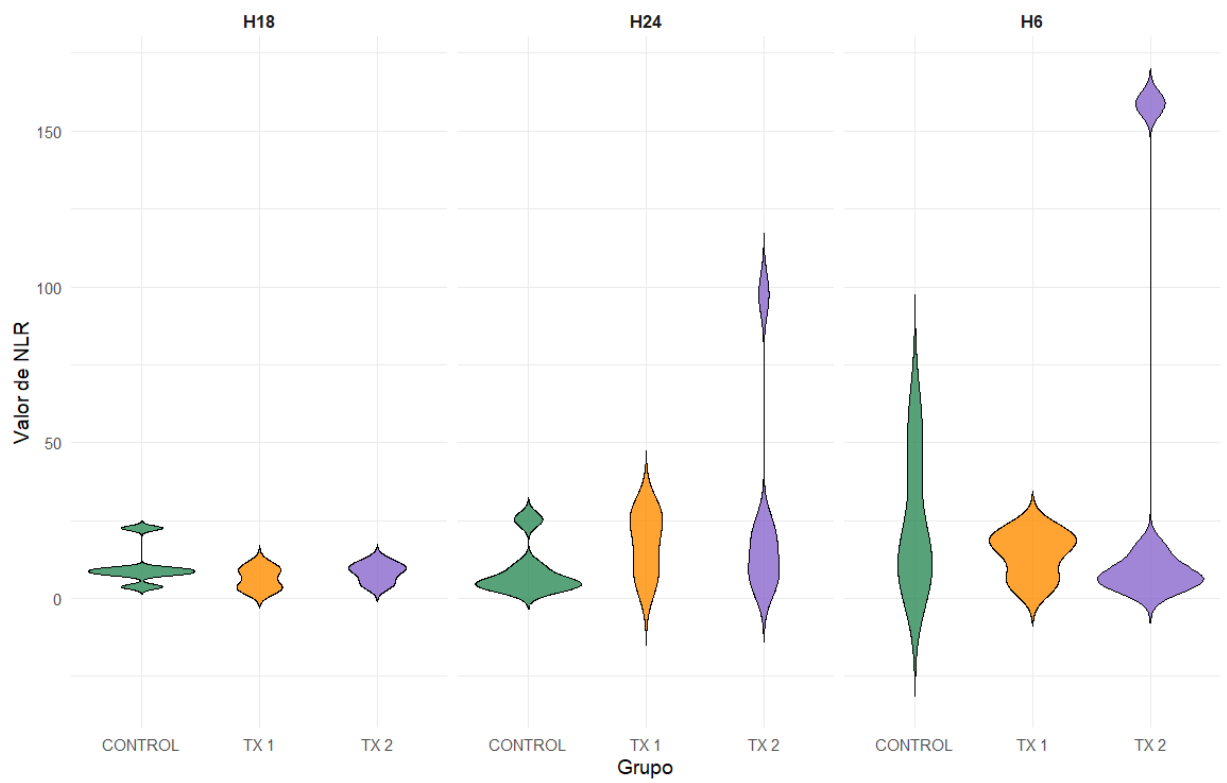


Figura 5. Distribución de la relación neutrófilo-linfocito (NLR) en diferentes tiempos postoperatorios

La ausencia de diferencias en el NLR entre grupos sugiere que el CBD no altera sustancialmente la respuesta celular inflamatoria sistémica en el contexto postquirúrgico. Aunque el grupo TX2 mostró mayor variabilidad en este parámetro, especialmente a las 6 y 18 horas, todos los grupos exhibieron una disminución progresiva del NLR consistente con la resolución normal del proceso inflamatorio postoperatorio.

Este patrón difiere de lo reportado por Li et al. (2018), quienes observaron una disminución significativa en la infiltración de células T en médula espinal de ratones tratados con CBD. Sin embargo, las diferencias en el modelo (lesión medular traumática vs. cirugía electiva), la especie y el compartimento evaluado (local vs. sistémico) podrían explicar esta discrepancia.

Escala de dolor postoperatorio

Los puntajes de dolor mostraron una disminución progresiva en todos los grupos conforme avanzaron las horas postoperatorias. En HR2, no se detectaron diferencias entre grupos (Kruskal–Wallis, $\chi^2 = 1.81$, $P = 0.4054$). Las comparaciones por pares no alcanzaron significancia (todos los valores $P > 0.24$), con tamaños del efecto pequeños a moderados ($r < 0.35$).

En HR12, se identificaron diferencias entre grupos (Kruskal–Wallis, $\chi^2 = 10.61$, $P = 0.0050$). Las comparaciones control vs TX 1 ($P = 0.0134$) y control vs TX 2 ($P = 0.0063$) fueron significativas tras corrección de Bonferroni ($\alpha = 0.0167$). Los tamaños del efecto fueron grandes: $r = 0.69$ (control vs TX 1) y $r = 0.76$

(control vs TX 2), lo que respalda una reducción clínicamente relevante del dolor en ambos grupos tratados (Figura 6).

La categorización clínica de los puntajes refuerza esta interpretación: todos los pacientes en TX 1 y TX 2 presentaron dolor leve (0–3) en HR12, mientras que en el grupo control se registraron casos de dolor moderado y severo.

En el cuadro 2, se presentan los resultados del análisis inferencial de los biomarcadores evaluados con pruebas Kruskal-Wallis y Mann-Whitney U con tamaño del efecto, para comparar niveles de proteína C reactiva (CRP), relación neutrófilo-linfocito (NLR) y puntajes del dolor entre los grupos de tratamiento. Hubo diferencias significativas en niveles de CRP a las 6 horas ($P=0.0463$) y en puntajes de dolor a las 12 horas postoperatorias ($P=0.0050$), con tamaños del efecto grandes, mientras que no se observaron diferencias en los valores de NLR ($P=0.9942$) ni en el dolor a las 2 horas ($P=0.4054$).

Análisis de evolución longitudinal del dolor

En la evolución temporal del dolor postoperatorio se observó que el grupo TX 1 presentó una disminución significativa del dolor en comparación con el grupo control (coeficiente = -1.64 ; IC 95%: -2.81 a -0.47 ; $P=0.006$). En el grupo TX 2, se observó una tendencia a la reducción del dolor (coeficiente = -0.92), aunque no alcanzó significancia estadística ($P=0.104$). La interacción grupo \times tiempo no fue estadísticamente significativa ($P>0.22$), aunque se observó una tendencia a mayor reducción del dolor con el tiempo en el grupo TX 2. El modelo

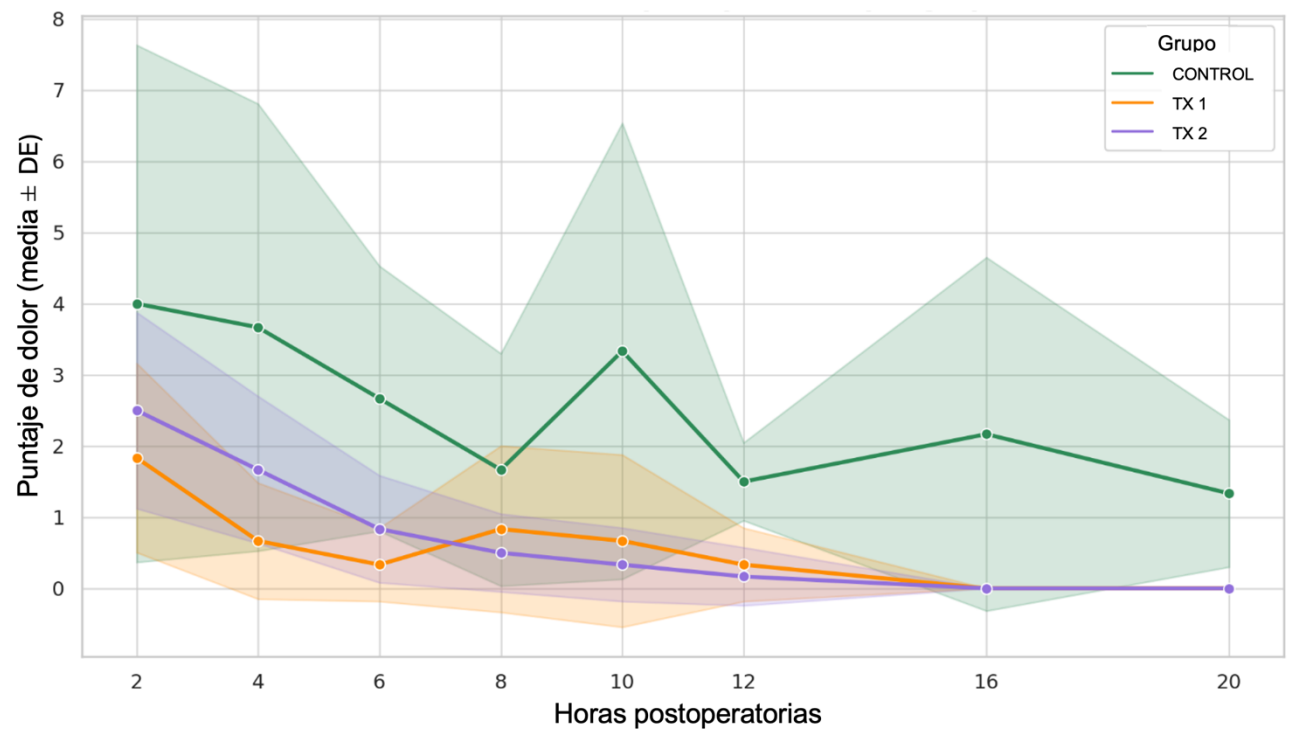


Figura 6. Evolución del dolor postoperatorio en perras sometidas a ovariectomía.

Cuadro 2. Resultados del análisis inferencial de los biomarcadores evaluados con pruebas de Kruskal-Wallis y Mann-Whitney U con tamaño del efecto

Variable	Tiempo	χ^2 , Kruskal-Wallis)	P	Comparaciones pares (P)	Efecto (r)
CRP	H6	6.15	0.0463	C vs TX1 (0.0284) C vs TX2 (0.0284)	0.61 (grande)
NLR	H6	0.01	0.9942	Todas <0.93	<0.35 (pequeño)
Dolor	H2	1.81	0.4054	No significativas	<0.35 (pequeño a moderado)
	H12	10.61	0.0050	C vs TX1 (0.0134) C vs TX2 (0.0063)	0.69-0.76 (grande)

C=control; TX1=tratamiento 1; TX2=tratamiento 2; CRP=proteína C reactiva; NLR=relación neutrófilo-linfocito; H=hora. Los valores $P < 0.05$ se consideran estadísticamente significativos

explicó un 45% de la varianza por efectos fijos (R^2 marginal = 0.45) y un 78% al incorporar los efectos aleatorios del paciente (R^2 condicional = 0.78), lo que indica que tanto el tratamiento como la variabilidad individual jugaron un papel relevante en la evolución del dolor postquirúrgico (Cuadro 3).

La reducción significativa del dolor observada en ambos grupos tratados con CBD (TX1: 2 mg/kg; TX2: 5 mg/kg) a las 12 horas postoperatorias, con tamaños del efecto grandes ($r = 0.69$ y $r = 0.76$ respectivamente), concuerda con los hallazgos previos en la literatura. Wright et al. (2022) reportaron una tendencia hacia la reducción del dolor ($P=0.054$) en perros tratados con 5 mg/kg de CBD tras cirugía de hernia discal intervertebral. La diferencia en la significancia estadística entre ambos estudios podría atribuirse a varios factores, incluyendo el tipo de procedimiento quirúrgico, el tamaño muestral y la frecuencia de administración.

Es particularmente relevante que los resultados del presente estudio en modelo canino sean consistentes con los reportados por Alaia et al. (2022) en pacientes humanos, quienes observaron reducción significativa del dolor ($P=0.04$) y mayor satisfacción con el manejo analgésico en el primer día postoperatorio tras reparación artroscópica. Esta concordancia entre especies sugiere que los mecanismos analgésicos del CBD podrían ser conservados evolutivamente, lo que refuerza el potencial traslacional de estos hallazgos.

La modulación del dolor por CBD podría ocurrir principalmente a nivel del sistema nervioso central. Genaro et al. (2021) demostraron que estructuras clave

Cuadro 3. Resultados del modelo lineal mixto

Término	Coef.	IC 95%	P	Interpretación
Intercepto (control)	2.316	1.534-3.098	<0.001	Nivel base de dolor en control
TX 1	-1.640	-2.813- -0.467	0.006	Reducción significativa vs. control
TX 2	-0.917	-2.023- -0.189	0.104	Tendencia no significativa
Tiempo	-0.045	-0.120-0.030	0.238	Sin efecto temporal significativo
TX1 x tiempo	-0.002	-0.114-0.110	0.972	Sin interacción temporal significativa
TX 2 x tiempo	-0.065	-0.171-0.041	0.228	Tendencia a reducción progresiva

TX=tratamiento; IC=intervalo de confianza. Los valores $P < 0.05$ se consideran estadísticamente significativos. Los coeficientes negativos indican reducción en el nivel del dolor comparado con el grupo control o con el tiempo inicial.

en el procesamiento del dolor como la sustancia gris periacueductal (PAG) y la médula rostral ventromedial (RVM) contienen receptores cannabinoides. Adicionalmente, el CBD podría actuar sobre otros receptores involucrados en la percepción del dolor, incluyendo receptores serotoninérgicos (5-HT1A), vanilloides (TRPV1) y opioides.

La ausencia de una relación dosis-dependiente clara entre los grupos TX1 y TX2 merece especial atención. Al respecto, Gamble et al. (2018) demostraron eficacia con 2 mg/kg cada 12 horas en dolor crónico por osteoartritis, en el presente estudio se sugiere que esta misma dosis es igualmente efectiva que 5 mg/kg para el dolor agudo postquirúrgico. Este fenómeno podría explicarse por la existencia de un efecto techo en la analgesia mediada por CBD, donde dosis superiores a 2 mg/kg no proporcionan beneficio adicional en el contexto del dolor agudo.

CONCLUSIONES

El canabidiol administrado a dosis de 2 a 5 mg/kg cada 8 horas resultó ser efectivo como coadyuvante analgésico en el manejo del dolor postoperatorio agudo en perros sometidos a ovariectomía, con reducción clínicamente significativa ($P=0.006$) del dolor a las 12 horas post-cirugía.

No se observó una relación dosis-dependiente clara entre 2 mg/kg y 5 mg/kg, sugiriendo que la dosis menor podría ser suficiente para obtener el efecto analgésico deseado en el dolor agudo postquirúrgico.

Se observó una respuesta inflamatoria que sugiere un efecto inmunomodulador complejo con una elevación inicial de la proteína C reactiva.

Durante todo el período de observación, no hubo evidencia de efectos adversos clínicamente significativos, lo que respalda su uso como alternativa o complemento a los analgésicos convencionales.

IMPLICACIONES

Este estudio presenta varias limitaciones que deben considerarse al interpretar los resultados. El tamaño muestral pequeño (n=6) limita la capacidad de identificar efectos aún más sutiles o interacciones complejas. El periodo de seguimiento de 24 horas no permite conclusiones sobre la evolución a mediano plazo o efectos sobre la cicatrización. La administración concomitante de meloxicam impide determinar el efecto aislado del CBD. La evaluación del dolor mediante escalas subjetivas introduce variabilidad inherente.

Sin embargo, a pesar de estas limitaciones, se obtuvieron resultados que sugieren que el CBD puede integrarse en protocolos multimodales de analgesia postoperatoria.

Futuras investigaciones deberían enfocarse en: (1) estudios con mayores tamaños muestrales y períodos de seguimiento prolongados; (2) evaluación de diferentes esquemas de dosificación y vías de administración; (3) caracterización detallada del perfil de citoquinas para comprender mejor los efectos inmunomoduladores; (4) estudios comparativos directos con protocolos analgésicos estándar; y (5) evaluación de efectos sobre la cicatrización y recuperación funcional a largo plazo.

LITERATURA CITADA

Aizpurua-Olaizola O., U. Soydaner , E. Öztürk, D. Schibano, Y. Simsir, P. Navarro P, N. Etxebarria and A. Usobiaga. 2016. Evolution of the cannabinoid and terpene content during the growth of *Cannabis sativa* plants from different chemotypes. J Nat Prod.79:324-31.

Alaia M.J., E.T. Hurley, K. Vasavada, D.H. Markus, B. Britton, G. Gonzalez-Lomas G, A.S. Rokito, L.M. Jazrawi and K. Kaplan. 2022. Buccally absorbed cannabidiol shows significantly superior pain control and improved satisfaction immediately after arthroscopic rotator cuff repair: A placebo-controlled, double-blinded, randomized trial. Am J Sports Med. 50:3056-63.

Alaia M.J., Z. Li, I. Chalem, E.T. Hurley, K. Vasavada, G. Gonzalez-Lomas, A. S. Rokito, L.M. Jazrawi and K. Kaplan. 2024. Cannabidiol for Postoperative Pain Control After Arthroscopic Rotator Cuff Repair Demonstrates No Deficits in Patient-Reported Outcomes Versus Placebo: 1-Year Follow-up of a Randomized Controlled Trial. Orthop J Sports Med. 12(2), 23259671231222265.

Alazawi W., N. Pirmadjid. R. Lahiri and S. Bhattacharya. 2016. Inflammatory and immune responses to surgery and their clinical impact. Ann Surg. 264:73-80.

- Atalay S., I. Jarocka-Karpowicz and E. Skrzydlewska. 2020. Antioxidative and anti-inflammatory properties of cannabidiol. *Antioxidants*. 9:21.
- Chandra S., H. Lata, I.A. Khan and M.A. ElSohly. 2017. *Cannabis sativa L.*: Botany and horticulture. In: Chandra S, Lata H, ElSohly MA, editors. *Cannabis sativa L. - Botany and biotechnology*. Cham: Springer International Publishing. Pp. 79-100.
- Cline M.G., K.M. Burns, J.B. Coe, R. Downing, T. Durzi, M. Murphy and V. Parker. 2021. 2021 AAHA nutrition and weight management guidelines for dogs and cats. *J Am Anim Hosp Assoc*. 57:153-78.
- Deabold K.A., W.S. Schwark, L. Wolf and J.J. Wakshlag. 2019. Single-dose pharmacokinetics and preliminary safety assessment with use of CBD-rich hemp nutraceutical in healthy dogs and cats. *Animals*. 9:832.
- DeBriyne, N., D. Holmes, I. Sandler, E. Stiles, D. Szymanski, S. Moody, S. Neumann, y A. Anadón. 2021. Cannabis, Cannabidiol Oils and Tetrahydrocannabinol—What Do Veterinarians Need to Know? *Animals*: 11. 892.
- Ellison, D.L. 2017. Physiology of Pain. *Crit Car Nurs Clin N Am*. 29:397-406.
- ElSohly, M. A. y W. Gul. 2014. *Constituents of cannabis sativa*. In Roger Pertwee (Ed.) *Handbook of Cannabis*. Pp 3-21. Oxford University Press. Aberdeen, UK.

- Finnerty, C. C., N.T. Mabvuure, A. Ali, R.A. Kozar y D.N. Herndon. 2013. The Surgically Induced Stress Response. *J. Parenter. Enteral. Nutr.* 37: 21–29.
- Gamble, L.-J., J.M. Boesch, C.W. Frye, W.S. Schwark, S. Mann, L. Wolfe, H. Brown, E.S. Berthelsen y J.J. Wakshlag. 2018. Pharmacokinetics, safety, and clinical efficacy of cannabidiol treatment in osteoarthritic dogs. *Front. Vet. Sci.* 5, 165.
- Gautier, A., E.C. Graff, L. Bacek, E.J. Fish, A. White, L. Palmer y K. Kuo. 2020. Effects of Ovariohysterectomy and Hyperbaric Oxygen Therapy on Systemic Inflammation and Oxidation in Dogs. *Front. Vet. Sci.* 6:506.
- Genaro, K. y W.A. Prado. 2021. The role of the anterior pretectal nucleus in pain modulation: A comprehensive review. *Eur J Neurosci.* 54: 4358-4380
- Germolec, D. R., K.A. Shipkowsk, R.P. Frawley and E. Evans. 2018. Markers of Inflammation. *Methods Mol. Biol.* 1803: 57–79.
- Giacoppo, S., M. Galuppo, F. Pollastro, G. Grassi, P. Bramanti y E. Mazzon. 2015. A new formulation of cannabidiol in cream shows therapeutic effects in a mouse model of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Daru* 21:23-48.
- Grondman, I., A. Pirvu, A. Riza, M. Ioana y M.G. Netea. 2020. Biomarkers of inflammation and the etiology of sepsis. *Biochem. Soc. Trans.* 48: 1–14.

- Gruen, M. E., B. D. X. Lascelles, E. Colleran, A. Gottlieb, J. Johnson, P. Lotsikas, D. Marcellin-Little y B. Wright. 2022. 2022 AAHA Pain Management Guidelines for Dogs and Cats. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 58: 55–76.
- Gugliandolo, E., P. Licata, A.F. Peritore, R. Siracusa, R. D'Amico, M. Cordaro, R. Fusco, D. Impellizzeri, R. Di Paola y S. Cuzzocrea. 2021. Effect of Cannabidiol (CBD) on Canine Inflammatory Response: An Ex Vivo Study on LPS Stimulated Whole Blood. *Vet. Sci.* 8: 185.
- Hammell D.C., L.P. Zhang, F. Ma, S.M. Abshire, S.L. McIlwrath, A.L. Stinchcomb y K.N. Westlund. 2016. Transdermal cannabidiol reduces inflammation and pain-related behaviours in a rat model of arthritis. *Eur. J. Pain.* 20: 936-948.
- Heinricher M. M. 2016. Pain Modulation and the Transition from Acute to Chronic Pain. *Adv. Exp. Med. Biol.* 904: 105–115.
- Henshaw F.R., L.S. Dewsbury, C.K. Lim y G.Z. Steiner. 2021. The Effects of Cannabinoids on Pro- and Anti-Inflammatory Cytokines: A Systematic Review of In Vivo Studies. *Cannabis Cannabinoid Res*, 6:177-195.
- Hernández-Avalos, I., A. Valverde, J.A. Ibanovichi-Camarillo, P. Sánchez-Aparicio, S. Recillas-Morales, J. Osorio-Avalos, D. Rodríguez-Velázquez y A.E. Miranda Cortés. 2020. Clinical evaluation of postoperative analgesia, cardiorespiratory parameters and changes in liver and renal function tests

of paracetamol compared to meloxicam and carprofen in dogs undergoing ovariohysterectomy. PLoS One. 15(2).

Howlett, A. C. y M. E. Abood. 2017. CB1 and CB2 Receptor Pharmacology. Adv. Pharmacol. 80: 169–206.

IASP, 2011. International Association for the Study of Pain. Resources: Terminology. Disponible en: <https://www.iasp-pain.org/resources/terminology/#pain>. Recuperado en: 3 de Junio, 2025.

Jang, D. I., A.H. Lee, H.Y. Shin, H.R. Song, J.H. Park, T.B. Kang, S.R. Lee y S.H. Yang. 2021. The Role of Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- α) in Autoimmune Disease and Current TNF- α Inhibitors in Therapeutics. Int. J. Mol. Sci. 22: 2719.

Jorgovanovic D., M. Song, L. Wang y Y. Zhang. 2020. Roles of IFN- γ in tumor progression and regression: a review. Biomark Res. 8:49.

Joshi, N. y E.S. Onaivi. 2019. Endocannabinoid System Components: Overview and Tissue Distribution. In: Bukiya, A. (eds) Recent Advances in Cannabinoid Physiology and Pathology. Adv. Exp. Med. Biol. 1162:1-12.

Kanamori, Y., M. Murakami, M. Sugiyama, O. Hashimoto, T. Matsui y M. Funaba. 2019. Hepcidin and IL-1 β . Vitam. Horm. 110. 143-156.

Kendall, D.A. y G.A. Yudowski. 2017. Cannabinoid Receptors in the Central Nervous System: Their Signaling and Roles in Disease. Front. Cell. Neurosci. 10:294.

- Klatzkow S., G. Davis, J. Shmalberg, A. Gallastegui, E. Miscioscia, J. Tarricone, L. Elam, M.D. Johnson, K.M. Leonard y J.J. Wakshlag. 2023. 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.* 9:1036056.
- Ko J.C.. *Small animal anesthesia and pain management: A color handbook*. 3rd ed. Boca Raton: CRC Press; 2025.
- Kopitar-Jerala, N. 2017. The Role of Interferons in Inflammation and Inflammasome Activation. *Front. Immunol.* 8: 873.
- Lee, G. I. y M.W. Neumeister. 2020. Pain: Pathways and Physiology. *Clin. Plast. Surg.* 47: 173-180.
- Li H., W. Kong, C.R. Chambers, D. Yu, D. Ganea, R.F. Tuma, S.J. Ward. 2018. The non-psychoactive phytocannabinoid cannabidiol (CBD) attenuates pro-inflammatory mediators, T cell infiltration, and thermal sensitivity following spinal cord injury in mice. *Cell. Immunol.* 329: 1-9.
- de Lorimier, L.-P., T. Hazzah, E. Amazonas y S. Cital. 2021. Cannabinoids in Oncology and Immune Response. In: S. Cital et al. (eds.) *Cannabis Therapy in Veterinary Medicine: A Complete Guide*. Pp 231-269. Springer International Publishing. Cham, Switzerland.
- Lu, H.-C. and K. Mackie. 2021. Review of the Endocannabinoid System. *Biol. Psychiatry.* 6:607-615.

- Margraf, A., N. Ludwig, A. Zarbock y J. Rossaint. 2020. Systemic Inflammatory Response Syndrome After Surgery: Mechanisms and Protection. *Anesth. Analg.* 131: 1693-1707.
- Martello, E., M. Bigliati, D. Bisanzio, E. Biasibetti, F. Dosio, D. Pastorino, M. De-Nardi y N. Bruni. 2019. Effects on pain and mobility of a new diet supplement in dogs with osteoarthritis: a pilot study. *Ann. Clin. Lab. Res.* 7: 304-308.
- Mastinu, A., M. Premoli, G. Ferrari-Toninelli, S. Tambaro, G. Maccarinelli, M. Memo y S. A. Bonini. 2018. Cannabinoids in health and disease: pharmacological potential in metabolic syndrome and neuroinflammation. *Horm. Mol. Biol. Clin. Investig.*, 36(2).
- Medzhitov, R. 2008. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature.* 454(7203): 428-35.
- Meeker, J. D., E. Ayrian y E.R. Mariano. 2020. Daring discourse – no: cannabinoids should not be used for acute postoperative pain management. *Reg. Anesth. Pain Med.* 45: 520-523.
- Monteiro-Steagall, B. P., P. V. M. Steagall y B.D.X. Lascelles. 2013. Systematic Review of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug-Induced Adverse Effects in Dogs. *J. Vet. Intern. Med.* 27: 1011–1019.

- Mwangi, W.E., E.M Mogo, J.N. Mwangi, P.G. Mbuthia y S.W. Mbugua. 2018. A systematic review of analgesia practices in dogs undergoing ovariohysterectomy. *Veterinary World*. 11(12): 1725-1735.
- Netea, M. G., F. Balkwill, M. Chonchol, F. Cominelli, M.Y. Donath, E.J. Giamarellos-Bourboulis, D. Golenbock, M.S. Gresnigt, M.T. Heneka, H.M. Hoffman, R. Hotchkiss, L.A.B. Joosten, D.L. Kastner, M. Korte, E. Latz, P. Libby, T. Mandrup-Poulsen, A. Mantovani, K.H.G. Mills, K.L. Nowak L.A. O'Neill, P. Pickkers, T. van der Poll, P.M. Ridker, J. Schalkwijk, D.A. Schwartz, B. Sigmund, C.J. Steer, H. Tilg, J.W.M. van der Meer, F.L. van de Veerdonk y C.A. Dinarello. 2017. A guiding map for inflammation. *Nat. Immunol*. 18: 826–831.
- Peng, J., M. Fan, C. An, F. Ni, W. Huang y J. Luo. 2022. A narrative review of molecular mechanism and therapeutic effect of cannabidiol (CBD). *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol*.130: 439–456.
- Rathinam, V. A. K. y K.A. Fitzgerald. 2016. Inflammasome Complexes: Emerging Mechanisms and Effector Functions. *Cell*. 165: 792–800.
- Russo, E. B. and A.G. Hohmann. 2013. Role of Cannabinoids in Pain Management, In: *Comprehensive Treatment of Chronic Pain by Medical, Interventional, and Integrative Approaches*. Pp 181–197.
- Silver, R.J., 2019. The endocannabinoid system of animals. *Animals* 9 (9), 686.

- Silver, R. 2021. The Endocannabinoid System and Endocannabinoidome. In: Cital, S., Kramer, K, Hughston L y Gaynor J. (Eds.) Cannabis Therapy in Veterinary Medicine. Springer Cham, Suiza.
- Sneddon L. U. 2018. Comparative Physiology of Nociception and Pain. Physiology (Bethesda). 33: 63–73.
- Tanaka, T., M. Narazaki y T. Kishimoto. 2014. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. Cold Spring Harb. Perspect. Biol. 6: 1-16
- Varela, M. L., M. Mogildea, I. Moreno y A. Lopes. 2018. Acute Inflammation and Metabolism. Inflammation. 41: 1115–1127.
- Verrico, C.D., S. Wesson, V. Konduri, C.J. Hofferek, J. Vazquez-Perez, E. Blair, K. Dunner Jr, P. Salimpour, W.K. Decker y M. M. Halpert. 2020. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of daily cannabidiol for the treatment of canine osteoarthritis pain. Pain. 161(9): 2191-2202.
- Wright, H.L. 2021. Evaluating the Benefits of Cannabidiol Following Surgical Intervention for Intervertebral Disc Herniation in Dogs: A Randomized Double Blinded Controlled Study. M.S. thesis. Washington State University, Washington.
- Yam, M., Y. Loh, C. Tan, S. Khadijah Adam, N. Abdul Manan y R. Basir. 2018. General Pathways of Pain Sensation and the Major Neurotransmitters Involved in Pain Regulation. Int. J. Mol. Sci. 19: 2164.

Yu, C. H. J. y H.P.V. Rupasinghe. 2021. Cannabidiol-based natural health products for companion animals: Recent advances in the management of anxiety, pain, and inflammation. *Res. Vet. Sci.* 140: 38–46.