

UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA

FACULTAD DE VETERINARIA

**“USO DEL CANNABIDIOL (CBD) EN LA RESPUESTA DE ESTRÉS DEL
TRANSPORTE EN PERROS”**

“por”

GONZÁLEZ CAMP, María Rocío

MESSANO ACOSTA, Dariana

REVETRIA NIETO, Sofía

TESIS DE GRADO presentada como uno
de los requisitos para obtener el título de
Doctor en Ciencias Veterinarias.

Orientación: Medicina.

MODALIDAD: Ensayo Experimental.

MONTEVIDEO,

URUGUAY

2025

PÁGINA DE APROBACIÓN

Tesis de grado aprobada por:

Presidente de la mesa:



Dra. Erica Matías

Segundo miembro (tutor):



Dr. Juan Pablo Damián

Tercer miembro:



Dra. Patricia Lindiman

Cuarto miembro (co-tutor):



Dra. Nadia Crosignani

Cuarto miembro (co-tutor):



Dra. Melania Elgue

Fecha: 26 de noviembre de 2025

Autores



Br. Maria Rocío González Camp



Br. Dariana Messano Acosta



Br. Sofia Revetria Nieto

AGRADECIMIENTOS:

Queremos brindar nuestros más sinceros agradecimientos al Dr. Juan Pablo Damián y a la Dra. Melania Elgue, por toda la paciencia, el apoyo y acompañamiento brindado a lo largo de todo el camino. A la Dra. Nadia Crosignani por su profesionalismo, disposición y apoyo durante la ejecución de este proyecto.

A nuestra querida Facultad de Veterinaria, que nos vio crecer y que luego de tantos años se convirtió en nuestra segunda casa.

A los tutores de los perros participantes por su confianza, colaboración y disposición para que este proyecto se pudiera desarrollar.

A los choferes de las camionetas, por garantizar un transporte seguro para los animales.

Al Aux. Farm. Gonzalo García, del Laboratorio de Bioquímica de la Facultad de Veterinaria, por su apoyo en el procesamiento de las muestras y su profesionalismo.

A la Lic. Claudia Meneses, del Laboratorio de Análisis Clínico, Endocrinología y Metabolismo Animal de la Facultad de Veterinaria por su colaboración en el procesamiento de las muestras.

A Alejandra, de la Sección de Referencias del Departamento de Documentación y Biblioteca por toda su ayuda.

A nuestras queridas mascotas, grandes compañeras de horas de lecturas y escrituras, por su constante compañía y afecto.

Por último, pero más importante, a nuestra familia y amigos, por su acompañamiento, apoyo y motivación siempre.

¡A todos, muchas gracias!

TABLA DE CONTENIDO

PÁGINA DE APROBACIÓN	2
AGRADECIMIENTOS	3
LISTA DE TABLAS Y FIGURAS	7
RESUMEN	9
SUMMARY	10
1. INTRODUCCIÓN	11
2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	14
2.1. El vínculo humano-animal y el transporte en perros.....	14
2.2. Estrés agudo y ansiedad en perros: causas, manifestaciones y evaluación.....	14
2.2.1. Estrés y respuesta de estrés agudo.....	14
2.2.2. Ansiedad.....	15
2.2.3. Estrés del transporte.....	16
2.3. Indicadores fisiológicos.....	17
2.3.1. Frecuencia cardíaca y frecuencia respiratoria.....	17
2.3.2. Temperatura superficial.....	17
2.4. Indicadores hormonales.....	18
2.4.1. Cortisol sérico.....	18
2.5. Indicadores bioquímicos.....	19
2.5.1. Glucosa.....	19
2.5.2. Albúmina y proteínas totales.....	19
2.5.3. Globulinas.....	20
2.6. Indicadores conductuales: signos y comportamientos causados por el estrés del transporte.....	20
2.7. Cannabis y sistema endocannabinoide.....	20

2.7.1. Planta y sus características: origen y características del CBD y THC.....	20
2.7.2. Sistema endocannabinoide: receptores CB1 y CB2.....	21
2.7.3. Endocannabinoides: anandamida y 2-AG.....	23
2.7.4. Enzimas degradadoras del sistema endocannabinoide.....	23
2.7.5 Farmacocinética del CBD en perros.....	24
2.7.6. Presencia del sistema endocannabinoide en mamíferos.....	25
2.7.7. Rol del CBD en la modulación del estrés, la ansiedad y otros procesos fisiológicos.....	25
2.8 Aplicaciones clínicas y efectos del CBD en la respuesta al estrés.....	26
2.9 Efectos secundarios, tolerancia e implicaciones toxicológicas del CBD.....	28
2.9.1. Efectos adversos y tolerancia.....	28
2.9.2. Intoxicaciones.....	28
3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS GENERALES Y ESPECÍFICOS	30
3.1. Hipótesis.....	30
3.2. Objetivos.....	30
3.2.1. Objetivo general.....	30
3.2.2. Objetivos específicos.....	30
4. MATERIALES Y MÉTODOS	31
4.1. Animales.....	31
4.2. Diseño experimental.....	31
4.3. Transporte.....	35
4.4. Análisis y procesamiento de las muestras.....	35
4.5. Análisis estadístico.....	36
5. RESULTADOS	37
6. DISCUSIÓN.....	42

7. CONCLUSIONES47
8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....48

LISTA DE TABLAS Y FIGURAS

Figura 1 - Eje hipotálamo-hipófiso-adrenal en perros. Imagen elaborada por la autora con asistencia de IA (Chat GPT, OpenAI, 2025).

Figura 2 - (a) Fórmula Nettapet al 5%, del laboratorio RammPharma. (b) Vehículo de este medicamento (un aceite de triglicéridos de cadena media teñido con espinaca en polvo).

Figura 3 - Registro de parámetros fisiológicos. (a) frecuencia cardíaca mediante auscultación con estetoscopio (Littmann Veterinary). (b) Temperatura del canto medial del ojo mediante termografía (Marca: Flir, Modelo: C3-X). (c) Temperatura perianal con termómetro infrarrojo (Marca: Testboy, Modelo: TV323). (d) Temperatura en el pabellón auricular (Marca: Testboy, Modelo: TV323).

Figura 4 - Colocación y fijación del catéter en la vena cefálica. Extracción de muestra de sangre para posterior procesamiento y determinación de parámetros hormonales (cortisol) y bioquímicos (glicemia, proteínas totales, albúmina y globulinas).

Figura 5 - Línea de tiempo: representación del procedimiento realizado con cada perro. Se incluye el momento de la administración del respectivo tratamiento, la duración del transporte y los momentos de registro de los parámetros fisiológicos y extracción de sangre.

Figura 6 - Transporte de los animales en caja transportadora, ubicada en la caja de una camioneta doble cabina de la Facultad de Veterinaria (Marca: GWM, Modelo: Wingle 7 Luxury, del año 2022).

Figura 7 - Variación en la concentración de cortisol sanguíneo en función del tiempo. Diferentes letras difieren significativamente entre los distintos tiempos ($p < 0,05$). Asterisco indica diferencias entre grupos para un mismo tiempo que difieren significativamente con $p < 0,01$. El área sombreada indica el momento del transporte.

Figura 8 - Variación de la Frecuencia cardíaca (latidos/min) en función del tiempo en el grupo tratado con CBD y el grupo control. Diferentes letras difieren significativamente entre los distintos tiempos ($p < 0,05$). El área sombreada indica el momento del transporte.

Figura 9 - Variación de la frecuencia respiratoria (respiraciones/min) en función del tiempo en el grupo tratado con CBD y el grupo control. Diferentes letras difieren significativamente entre los distintos tiempos ($p < 0,05$). El área sombreada indica el momento del transporte.

Tabla 1 - Tabla de resultados de medición de las temperaturas. T° (temperatura °C). Diferentes letras indican diferencia significativa ($p < 0,05$). Letra t y t* indican tendencia ($p = 0,05-0,1$).

Tabla 2 - Parámetros sanguíneos en el grupo tratado con CBD y el grupo control. Gli (Glicemia mg/dL), PT (Proteínas totales mg/mL), Alb (Albumina mg/mL) y Glob (Globulinas mg/mL).

Tabla 3 - Variación de los parámetros sanguíneos del grupo tratado con CBD y el grupo control a lo largo del tiempo. Gli (Glicemia mg/dL), PT (Proteínas totales mg/mL), Alb (Albumina mg/mL) y Glob (Globulinas mg/mL).

RESUMEN

El estrecho relacionamiento entre los humanos y sus animales de compañía en el mundo actual ha provocado que participen más en la rutina diaria de los tutores y en consecuencia estén más expuestos a situaciones estresantes, como lo es el transporte en vehículo. Se han empleado diferentes tratamientos y herramientas para mitigar la respuesta al estrés en perros, entre ellos, el uso de cannabidiol (CBD). El objetivo de este trabajo fue determinar si la administración oral de una solución con CBD al 5% influye en la respuesta de estrés generada por el transporte terrestre en perros. Se utilizaron 24 perros adultos, distribuidos aleatoriamente en dos grupos: un grupo tratado con una única dosis de CBD de 2 mg/kg y un grupo control que recibió una única dosis del vehículo (aceite). El tratamiento se administró por vía oral, en ayunas, una hora antes de realizar un traslado en camioneta de 20 minutos de duración. La respuesta al transporte se evaluó mediante indicadores hormonales (cortisol sérico), fisiológicos (frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria y temperatura superficial) y bioquímicos (glucosa, albúmina, globulinas y proteínas totales), registrándose en distintos momentos antes y después del viaje. Los resultados mostraron que los perros tratados con CBD presentaron un menor incremento en la concentración sérica de cortisol, así como aumentos más atenuados en la frecuencia cardíaca y la temperatura perianal en comparación con el grupo control, mientras que no se observaron diferencias significativas en los parámetros bioquímicos analizados. En conclusión, este trabajo constituye el primer reporte en demostrar que la administración oral de 2 mg/kg de cannabidiol (CBD), administrado en ayunas una hora antes de un traslado terrestre breve (20 minutos), contribuyó a mitigar la respuesta de estrés inducida por el transporte, lo que sugiere un potencial beneficio para el bienestar de los perros expuestos a estas situaciones cotidianas.

SUMMARY

The close relationship between humans and their companion animals in today's world has led to their greater involvement in the daily routines of owners and, consequently, to increased exposure to stressful situations such as transportation by vehicle. Different treatments and tools have been used to mitigate the stress response in dogs, including the use of cannabidiol (CBD). The aim of this study was to determine whether oral administration of a 5% CBD solution influences the stress reaction triggered by ground transportation in dogs. Twenty-four adult dogs were randomly assigned to two groups: one treated with a single oral dose of CBD at 2 mg/kg, and a control group that received a single dose of the vehicle (oil). Treatments were administered orally, under fasting conditions, one hour before a 20-minutes van transport. The transport response was assessed using hormonal level (serum cortisol), physiological (heart rate, respiratory rate, and surface temperature), and biochemical (glucose, albumin, globulins, and total proteins) indicators, recorded at different time points before and after the journey. Results showed that dogs treated with CBD had a smaller increase in serum cortisol concentration, as well as attenuated rises in heart rate and perianal temperature compared to the control group, while no significant differences were observed in the biochemical parameters analyzed. In conclusion, this study provides the first report demonstrating that oral administration of 2 mg/kg of cannabidiol (CBD), given under fasting conditions one hour before a short ground transport (20 minutes), helped to mitigate the stress response induced by transportation, suggesting a potential benefit for the welfare of dogs exposed to such routine situations.

1. INTRODUCCIÓN

En la sociedad moderna, los perros domésticos se consideran cada vez más miembros integrales de la familia, lo que marca una transición de lo que antiguamente eran considerados animales principalmente de trabajo a compañeros de vida. Esta evolución pone en manifiesto la naturaleza dinámica y duradera de la relación entre humanos y perros (Fallahi, 2024). El creciente vínculo entre humanos y perros se manifiesta en una mayor inclusión de los animales de compañía en las rutinas cotidianas de sus tutores, lo que se ha visto reflejado en un aumento de los momentos compartidos, entre ellos, los traslados en vehículos (Kent & Mulley, 2017). Si bien algunos perros toleran adecuadamente el transporte, otros manifiestan signos evidentes de estrés frente a este tipo de situaciones (Flint et al., 2024; Herbel et al., 2020).

Se define estrés como una respuesta fisiológica, conductual e inmunológica compleja que se desencadena cuando un organismo enfrenta estímulos físicos o psicológicos que percibe como amenazantes o desafiantes, superando su capacidad de adaptación y alterando su homeostasis (Chu et al., 2024). Diversos factores pueden actuar como estresores durante el transporte, incluyendo el movimiento del vehículo, los ruidos intensos, la falta de familiaridad con el entorno y la restricción de movimiento (Flint et al., 2024; Herbel et al., 2020). Frente a estos estímulos, los animales pueden presentar alteraciones fisiológicas como aumento de la frecuencia cardíaca y respiratoria, elevación de la concentración sérica de cortisol, así como cambios en parámetros bioquímicos como glucosa, proteínas totales y albúmina (Liang et al., 2018; Hunt et al., 2023).

A su vez, los perros pueden manifestar estrés y ansiedad mediante conductas comportamentales tales como temblores, jadeo, vocalizaciones, bostezos y salivación (Herbel et al., 2020). Un estudio sobre la respuesta al estrés se realizó en perros sometidos a transporte repetido de corta distancia, en el cual se cuantificaron indicadores fisiológicos y de comportamiento, revelando que el transporte generaba un incremento en los niveles de cortisol tanto en saliva como en plasma, así como también variaciones en la frecuencia cardíaca (Herbel et al., 2020). Estas manifestaciones conductuales y fisiológicas pueden tener un impacto negativo tanto en el bienestar de los animales como en la experiencia de los tutores en ese momento, quienes, al observar estos signos de estrés, pueden experimentar preocupación y, en consecuencia, optar por cancelar la actividad planificada (Flint et al., 2024).

Ante las situaciones que generan estrés agudo, algunos tutores pueden mostrarse reticentes a administrar medicamentos debido a preocupaciones sobre posibles efectos adversos, creencias personales contrarias al uso de fármacos o por cuestiones económicas. Este contexto ha impulsado un interés creciente en explorar el uso de productos naturales como alternativa para abordar conductas relacionadas con el estrés, por esta razón, se han buscado diferentes protocolos terapéuticos para mitigar el estrés y la ansiedad, entre ellas, el uso del cannabidiol (CBD) (Flint et al., 2024; Morris et al., 2020).

La planta *Cannabis sativa*, perteneciente a la familia de las Cannabáceas, contiene diferentes fitocannabinoides, entre los cuales destacamos como principales responsables de sus efectos terapéuticos al Tetrahidrocannabinol (THC) que es el componente

psicotrópico y al CBD que es un componente psicoactivo, pero no psicotrópico. Se ha comprobado que el cannabis tiene una amplia gama de acciones terapéuticas en un cierto número de afecciones clínicas como el dolor, la inflamación, epilepsia, trastornos de ansiedad, náuseas, emesis y anorexia, entre otras (Della Rocca & Di Salvo, 2020).

El sistema endocannabinoide se ha descrito en diversas especies animales y representa un papel crucial en la regulación de múltiples funciones fisiológicas, entre ellas la modulación de respuesta al estrés y a la ansiedad (Silver, 2019). Parece estar implicado en la memoria, el aprendizaje y en la coordinación de funciones motoras, así como en la actividad analgésica, antiinflamatoria, hipotensora, antiemética y antioxidante (Della Rocca & Di Salvo, 2020). Este sistema está compuesto por ligandos endógenos llamados endocannabinoides (anandamida y 2-araquidonil glicerol), receptores acoplados a proteínas G (CB1 y CB2) y enzimas que degradan los endocannabinoides (Silver, 2019). Los receptores CB1 se expresan mayormente en el sistema nervioso central y sistema nervioso periférico, y en menor medida en tejido cardiovascular, gastrointestinal y reproductivo; los receptores CB2 se expresan en las células del sistema inmunológico donde median la liberación de citoquinas, y en otros tejidos como sistema óseo (Howlett et al., 2002).

El CBD ha demostrado tener un efecto ansiolítico significativo en modelos animales preclínicos (ratas y ratones), principalmente debido a la activación de los receptores serotonina 5-HT_{1A}, que están involucrados en la regulación de la ansiedad, así como a la inhibición de la enzima FAAH, lo que prolonga la actividad del endocannabinoide anandamida en el sistema nervioso, también redujo conductas asociadas con la ansiedad al influir en regiones cerebrales clave como el córtex prefrontal y la amígdala (Melas et al., 2021). Además, el CBD interactúa con otros receptores, como el receptor tipo 1 de cannabinoide (CB_{1R}) y el receptor de potencial transitorio tipo vaniloide 1 (TRPV1), conocidos por regular comportamientos relacionados con el miedo y la ansiedad, lo que refuerza su potencial terapéutico en el tratamiento de trastornos de ansiedad. En base a estos hallazgos es posible sugerir que el CBD pueda ser utilizado como una herramienta eficaz para mitigar los efectos del estrés y la ansiedad en diversas especies animales (Blessing et al., 2015). La literatura científica disponible sobre la utilización del CBD como herramienta para mitigar los síntomas de estrés y ansiedad durante el transporte en perros es limitada. Aunque en los últimos años se han realizado estudios sobre el tema, la información necesaria para desarrollar un protocolo práctico que permita mitigar la sintomatología en los animales de compañía aún no está del todo dilucidada.

Un estudio realizado en 2020 evaluó la farmacocinética y seguridad de distintas dosis orales de cannabinoides con una relación THC:CBD de 1:20 (Chicoine et al., 2020). El estudio se realizó en un entorno controlado, sin condiciones específicas de estrés. Se administraron dosis bajas (2 mg/kg), medias (5 mg/kg) y altas (10 mg/kg) de la formulación vía oral, observándose signos neurológicos clínicamente significativos en los perros que recibieron la dosis alta, de forma ocasional en aquellos con la dosis media y raramente en los que recibieron la dosis baja (Chicoine et al., 2020). Estos signos aparecieron aproximadamente 2 horas después de la administración y se correlacionaron con las concentraciones plasmáticas de cannabinoides (Chicoine et al., 2020). En otro estudio se determinó el efecto de una dosis única de CBD en el estrés agudo en perros

sometidos a situaciones estresantes, como la separación de sus cuidadores y el transporte cuyos resultados indicaron que la administración de 4 mg/kg de CBD vía oral, en comparación con un placebo, fue eficaz para reducir las concentraciones de cortisol sérico y mejorar ciertos comportamientos relacionados con el estrés (Hunt et al., 2023). Estos hallazgos son relevantes para comprender el impacto que tiene el transporte en el bienestar animal y podrían influir en el diseño de protocolos para minimizar el estrés en contextos de transporte (Herbel et al., 2020). Łebkowska-Wieruszewska et al., 2019) evaluaron cómo el estado de ayuno o alimentación influye en la farmacocinética del THC y otros compuestos de un extracto oleoso de cannabis (Bedrocan®) en perros. Los resultados mostraron que el THC presentó una mayor biodisponibilidad en los perros en ayuno en comparación con aquellos que habían sido alimentados antes de la administración del extracto (Łebkowska-Wieruszewska et al. (2019), lo que sugiere que el momento de administración del aceite en relación a la ingesta de alimento podría influir en la absorción, y por lo tanto es un factor a considerar también en la biodisponibilidad del CBD.

Esta investigación es generada ante la necesidad de aportar mayor evidencia científica sobre el uso de cannabidiol en situaciones de estrés agudo en perros, específicamente durante el transporte. El objetivo es contribuir al desarrollo de un protocolo de administración seguro, eficaz y sencillo, que pueda ser implementado por profesionales veterinarios y aplicado por tutores en su vida cotidiana. Para ello, se evaluaron los efectos ansiolíticos de la administración oral de una formulación aceitosa que contiene CBD en perros, antes del transporte, analizando sus posibles repercusiones en parámetros bioquímicos y fisiológicos.

2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

2.1. *El vínculo humano-animal y el transporte en perros*

En las últimas décadas, los perros han dejado de ocupar exclusivamente un rol funcional como animales de trabajo para convertirse en miembros integrales de las familias interespecie. Este cambio en la percepción social ha generado una transformación en el tipo de interacción y en las actividades que comparten tutores y animales de compañía (Fallahi, 2024). Este fortalecimiento del vínculo humano-animal se ve reflejado en una creciente inclusión de los perros en rutinas cotidianas, tales como paseos, vacaciones y visitas a diferentes entornos urbanos y rurales. Como consecuencia directa de esta mayor integración, se ha registrado un incremento en la frecuencia con la que los perros son transportados en vehículos particulares (Flint et al., 2024). Mientras que algunos animales se adaptan con facilidad a estas situaciones, para otros el transporte constituye un estímulo estresante. Esta variabilidad en la respuesta está influida por factores como el grado de socialización del animal, su historial de experiencias previas, el entorno físico del traslado y las condiciones específicas del transporte (Flint et al., 2024; Herbel et al., 2020).

Además del impacto directo sobre el bienestar animal, las respuestas negativas que pueden manifestar los perros durante el transporte también afectan a sus tutores. Flint et al. (2024) señalan que, en muchos casos, la preocupación por la aparición de signos de estrés puede llevar a los cuidadores a evitar o cancelar actividades, lo que evidencia cómo el estrés del animal, repercute también en la dinámica humana.

2.2. *Estrés agudo y ansiedad en perros: causas, manifestaciones y evaluación*

2.2.1 Estrés y respuesta de estrés agudo

El estrés puede definirse como una respuesta fisiológica y conductual compleja que se desencadena cuando un organismo enfrenta estímulos físicos o psicológicos que percibe como amenazantes o desafiantes, superando su capacidad de adaptación y alterando su homeostasis (Chu et al., 2024). Estos estímulos, denominados estresores, generan una serie de cambios en el organismo mediante la activación de sistemas reguladores clave como el eje simpático-adreno-medular (SAM) y el eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA) (Chu et al., 2024). Desde la neurobiología, el concepto de alostasis permite entender cómo el cuerpo mantiene la estabilidad a través del cambio, ajustando su funcionamiento fisiológico ante situaciones demandantes (McEwen, 2022). Sin embargo, cuando la exposición a estresores es prolongada o repetitiva, se acumula una carga alostática, que representa el costo fisiológico del esfuerzo por mantener el equilibrio, pudiendo desencadenar disfunciones metabólicas, inmunológicas y cardiovasculares (McEwen, 2022). En animales, esta respuesta no solo implica alteraciones internas, sino también manifestaciones conductuales que pueden afectar negativamente su bienestar, especialmente cuando la intensidad o duración del estrés supera la capacidad de afrontamiento del individuo (Le Brech, 2013). Por lo tanto, aunque inicialmente adaptativa, la respuesta al estrés puede volverse perjudicial si no se regula adecuadamente (Le Brech, 2013; McEwen, 2022). El estrés, en sí mismo, no es algo indeseable, sino que son sus consecuencias las que pueden ser positivas o negativas para el organismo. Considerar el estrés como un concepto complementario al bienestar,

ayuda a comprender los mecanismos subyacentes para ser más objetivos al momento de evaluar la calidad de vida de los animales (Koscinczuk, 2016). Los niveles de cortisol en perros fluctúan según la naturaleza del estímulo estresante, ya sea este de corta duración (agudo) o prolongado (crónico). Durante episodios de estrés agudo, se produce un aumento rápido de cortisol que facilita la movilización de reservas energéticas, inhibe funciones no prioritarias como la digestión y potencia la concentración ante amenazas inmediatas (Márza et al., 2024).

El estrés agudo activa el sistema nervioso autónomo y el sistema endócrino, lo que conduce a cambios fisiológicos temporales, la liberación de adrenalina con su consecuente aumento de frecuencia cardíaca y la preparación del organismo para enfrentar el desafío. En determinadas circunstancias, el estrés agudo, puede desempeñar un papel adaptativo al facilitar una respuesta rápida frente a situaciones amenazantes. No obstante, generalmente se considera que sus efectos son transitorios y que, en la mayoría de los casos, no se asocian a consecuencias negativas a largo plazo (McEwen, 2022).

2.2.2 Ansiedad

La ansiedad es la anticipación aprensiva de un estímulo o situación que el animal percibe como impredecible o peligrosa, adoptando una conducta de preparación y respuesta ante la situación o estímulo que podría ocurrir (Beata et al., 2006, citado por Ibáñez Talegón, 2011). La ansiedad se considera patológica cuando es persistente o crece de forma endógena sin que existan condiciones ambientales que la justifiquen, volviéndose incontrolable para el perro (Ibáñez Talegón & Anzola Delgado, 2011). Este tipo de ansiedad, que se manifiesta en trastornos como la fobia y la ansiedad por separación, y que a menudo se acompaña de reacciones de miedo, puede inducir al perro a un círculo de autoestimulación que le impide alcanzar un estado de calma y homeostasis (Ibáñez Talegón & Anzola Delgado, 2011). Además, puede requerir tratamiento farmacológico, ya que, de no abordarse adecuadamente, puede provocar el agravamiento de los comportamientos asociados e incluso derivar en cuadros depresivos en humanos (Ibáñez Talegón & Anzola Delgado, 2011).

Las investigaciones más recientes en el ámbito del tratamiento del estrés canino, particularmente en situaciones de separación o durante el transporte, han centrado su atención en la evaluación de la eficacia de las intervenciones farmacológicas, ya sea aplicadas de manera individual o combinadas con estrategias de modificación conductual (Hunt et al., 2023). Mentzel (2006) señala que la ansiedad por separación en perros involucra factores etiopatogénicos y mecanismos fisiopatológicos complejos, cuyos síntomas más frecuentes incluyen destructividad, vocalización excesiva y eliminación inadecuada.

Entre los diferentes estresores en perros y gatos, el estrés causado por el transporte es frecuente. Sin embargo, en animales de compañía como perros y gatos, la investigación sobre el estrés y la ansiedad durante los viajes en automóvil es limitada. En ciertos casos, estos animales requieren sedación para facilitar el transporte, y tradicionalmente los veterinarios han recurrido a la acepromazina, un medicamento perteneciente al grupo de las fenotiazinas (Frank et al., 2006). Este fármaco está aprobado para su uso en perros, y se emplea comúnmente por su efecto tranquilizante,

sin embargo, las fenotiazinas no son consideradas la mejor opción para tratar conductas relacionadas con miedo o fobias, ya que presentan una baja eficacia ansiolítica y suelen provocar una sedación intensa (Frank et al., 2006). Dentro de los tratamientos farmacológicos utilizados para la ansiedad por separación en perros, la fluoxetina se ha mostrado eficaz para reducir los comportamientos relacionados con este trastorno (Erikson et al., 2021). Otras opciones farmacológicas incluyen la gabapentina, la trazodona y el alprazolam. Si bien estos fármacos pueden ser efectivos en el manejo de la ansiedad, su uso en ocasiones, está asociado con una variedad de efectos adversos como sedación, vómitos, ataxia o hipersalivación, entre otros, dependiendo del principio activo utilizado (Erikson et al., 2021). Por esta razón, algunos tutores de animales de compañía prefieren limitar su uso y considerar alternativas naturales para el manejo de la ansiedad (Morris et al., 2020). Las sustancias a base de feromonas también están disponibles comercialmente, se consideran seguras y convenientes, y se ha demostrado que reducen algunos signos de estrés en perros durante los viajes en automóvil y durante los períodos de separación, aunque estas respuestas no son uniformes en todos los individuos (Hunt et al., 2023). En Europa, se comenzó a utilizar la feromona de apaciguamiento para perros, sintetizada a partir de las glándulas sebáceas presentes en la línea intermamaria de la perra durante la lactancia, que intervienen en el establecimiento del lazo de apego de los cachorros hacia la madre (Mentzel, 2006). El producto se administra por medio de un difusor ambiental para una superficie de 50 a 70 m², lo cual previene y controla las manifestaciones de ansiedad en el cachorro y el perro adulto (Mentzel, 2006).

Una estrategia que ha cobrado creciente relevancia es la administración de CBD, probablemente como resultado de su consideración como un tratamiento natural entre los propietarios de mascotas (Banach & Ferrero, 2023; Kogan et al., 2019). Además, diversos estudios han demostrado su efecto ansiolítico en distintas especies animales, lo que refuerza su potencial terapéutico (Flint et al., 2024; Hunt et al., 2023). La planta *Cannabis sativa* (Magnoliopsida:Cannabácea), perteneciente a la familia de las Cannabáceas, contiene diferentes fitocannabinoides, entre los cuales destacamos como principales responsables de sus efectos terapéuticos al Tetrahidrocannabinol (THC) que es el componente psicotrópico (efecto variable que incluye euforia y relajación, entre otros) y al cannabidiol (CBD) que es el componente no psicotrópico, pero sí psicoactivo (ansiolisis). Se ha comprobado que el cannabis tiene una amplia gama de acciones terapéuticas en un cierto número de afecciones clínicas como el dolor, la inflamación, epilepsia, trastornos de ansiedad, náuseas, emesis y anorexia (Della Rocca & Di Salvo, 2020).

2.2.3 Estrés del transporte

Una situación común que puede generar estrés en los perros y dar lugar a respuestas emocionales negativas es el transporte en vehículo. La mayoría de los perros experimentan viajes en coche a lo largo de su vida, aunque la frecuencia de dichos viajes dependerá del estilo de vida de los tutores, factores demográficos y la distancia geográfica a lugares como parques, clínicas veterinarias y otros establecimientos relacionados con el cuidado y manejo de los perros, tales como peluquerías, residencias caninas o guarderías. El transporte en vehículo resulta particularmente estresante para algunos animales debido a la exposición a una intensa combinación de estímulos visuales

y auditivos generados por el movimiento del vehículo (Hunt et al., 2023). El transporte en vehículos puede generar una importante respuesta de estrés en algunos perros, mientras que otros se muestran más tranquilos ante esta situación. Son diversos los estresores implicados en el traslado, como el movimiento del vehículo, la exposición a ruidos fuertes, la falta de familiaridad con el entorno y la restricción de movimiento, entre otros (Flint et al., 2024; Herbel et al., 2020). La restricción del movimiento y la falta de estimulación ambiental generan efectos psicofisiológicos diferenciados en los perros. Las limitaciones en la movilidad afectan principalmente los sistemas musculoesquelético y autonómico, y suelen asociarse a un incremento en los niveles de estrés, como consecuencia del confinamiento espacial y la disminución de la actividad física (Mârza et al., 2024). Los factores estresantes del transporte comprenden estímulos físicos como las variaciones térmicas abruptas, inmovilización, agresiones, entre otros, también comprende la percepción del entorno y los factores psicosociales como el contacto visual con un congénere dominante, el miedo, entre otros. La intensidad y naturaleza de la respuesta al estrés dependen de múltiples variables individuales, incluyendo edad, predisposición genética, sexo, estado fisiológico (gestación, lactancia), historial de experiencias, personalidad, estructura social y posición jerárquica (Koscinczuk, 2016). Entre los factores ambientales que pueden actuar como estresores se incluyen también los olores, la iluminación, los sonidos fuertes o persistentes, las condiciones de temperatura y humedad, así como las características de la superficie de confinamiento, que pueden afectar la comodidad, y la expresión de comportamientos naturales (Koscinczuk, 2016).

2.3. Indicadores fisiológicos.

2.3.1 Frecuencia cardíaca y frecuencia respiratoria.

Ante un evento estresante, el Sistema Nervioso Simpático se activa rápidamente, generando la liberación de catecolaminas (adrenalina y noradrenalina), lo que incrementa la frecuencia cardíaca (FC) y respiratoria (FR). Estas respuestas son adaptativas y buscan preparar al organismo para una posible acción inmediata (respuesta de lucha o huida) (Herbel et al., 2020; Liang et al., 2018). El incremento en la frecuencia cardíaca suele estar asociado a la activación del sistema nervioso simpático, una de las ramas del sistema nervioso autónomo. La variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC), que representa los cambios a corto plazo entre los latidos del corazón, surge de la interacción oscilante entre la actividad simpática y parasimpática sobre el nodo sinoauricular. Esta variabilidad permite evaluar el grado de predominio entre ambos sistemas (Von Borell et al., 2007).

2.3.2. Temperatura superficial.

La utilización de la termografía infrarroja para registrar la temperatura en regiones como los ojos, orejas y nariz ha sido aplicada con frecuencia en la evaluación del estrés en perros (Hunt et al., 2023). Varios autores fueron los que encontraron una relación entre el incremento de la temperatura y el estrés, dada la respuesta del eje HPA a los factores estresantes, junto con la vasodilatación periférica, debido a la activación parasimpática que sigue a la respuesta simpática inicial, lo cual puede producir un aumento en la temperatura ocular (King et al., 2022; Travain et al., 2014, Travain et al., 2016).

2.4. Indicadores hormonales

2.4.1. Cortisol sérico

El cortisol es el principal glucocorticoide sintetizado por las glándulas adrenales en los perros y cumple una función clave en la modulación de respuestas fisiológicas y metabólicas (Bowland et al., 2020). Su secreción supera en cantidad a la de otros glucocorticoides, como la corticosterona, y posee una alta eficacia biológica (Mârza et al., 2024). Este compuesto actúa sobre diversos sistemas del organismo, regulando el metabolismo de la glucosa, modulando la actividad del sistema inmune y facilitando la adaptación frente a estímulos estresantes (Bowland et al., 2020; Mârza et al., 2024). El cortisol es producido en la corteza adrenal, específicamente en la zona fasciculada, como respuesta a la activación del eje HPA. Esta activación comienza cuando el hipotálamo libera la hormona liberadora de corticotropina (CRH), la cual estimula a la glándula pituitaria para secretar la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) que posteriormente actúa sobre las glándulas adrenales, desencadenando la liberación de cortisol hacia la circulación sanguínea (Mârza et al., 2024). El cortisol es uno de los principales biomarcadores hormonales del estrés agudo en animales y puede estar determinado por una combinación de factores genéticos, ambientales, sanitarios y sociales (Kaszycka et al., 2025). Aumenta en respuesta a estímulos estresantes y cumple funciones esenciales como la movilización de reservas energéticas, la regulación del sistema inmune y la modulación del metabolismo. Su cuantificación en sangre es ampliamente utilizada para evaluar el grado de activación del eje HHA (Hunt et al., 2023; Flint et al., 2024). Su cuantificación, especialmente cuando se complementa con la evaluación del comportamiento, constituye una herramienta valiosa para estimar el grado de estrés y el estado general de bienestar en los individuos (Kaszycka et al., 2025). Tanto en traslados breves como prolongados, los perros tienden a presentar un incremento en la concentración de glucocorticoides y catecolaminas. Aunque los estudios disponibles son limitados, coinciden en que el cortisol se eleva durante el transporte, siendo este un indicador comúnmente utilizado para evaluar la respuesta de estrés (Tateo et al., 2022).

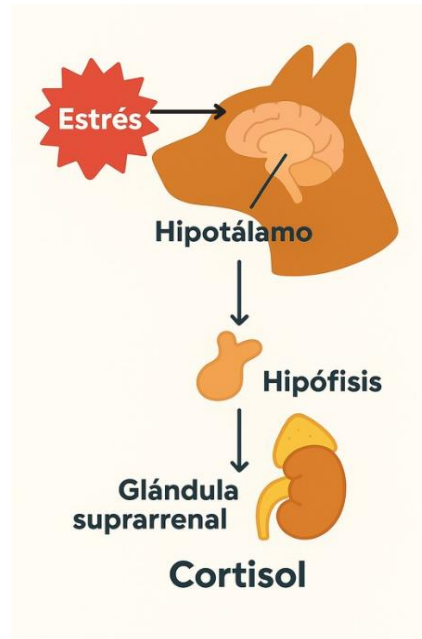


Figura 1 - Eje hipotálamo-hipófiso-adrenal en perros. Imagen elaborada por la autora con asistencia de IA (Chat GPT, OpenAI, 2025).

2.5. Indicadores bioquímicos

2.5.1. Glucosa

Durante una situación de estrés agudo, la médula adrenal libera adrenalina y noradrenalina, lo que desencadena una activación masiva del sistema nervioso simpático en gran parte del organismo. Esta respuesta induce una serie de adaptaciones fisiológicas, entre las que se destacan el aumento de la glicemia y la intensificación de la glucólisis en tejidos como el hígado y los músculos (Chu et al., 2024). De forma complementaria, el eje hipotálamo-hipófiso-adrenal también participa en esta respuesta a través de la liberación de cortisol, hormona que estimula la gluconeogénesis hepática y favorece la movilización de glucosa hacia el torrente sanguíneo, garantizando así la disponibilidad energética ante el estresor. Es por todo esto que, en situaciones de estrés agudo, es común observar una elevación en la concentración de glucosa sanguínea (Liang et al., 2018).

2.5.2. Albúmina y proteínas totales.

Ambos parámetros son sintetizados mayoritariamente en el hígado. En condiciones de estrés, especialmente cuando los estresores son intensos o prolongados, la elevación de glucocorticoides puede comprometer la función hepática y la síntesis proteica, lo que se traduce en una disminución de los niveles séricos de albúmina y proteínas totales. Sin embargo, estas alteraciones no son uniformes, ya que, dependiendo de la naturaleza e intensidad del estímulo estresante las concentraciones sanguíneas de dichas proteínas pueden variar. Asimismo, estas modificaciones pueden

estar asociadas a cambios en la permeabilidad vascular o a la redistribución de fluidos inducida por el estrés (Liang et al., 2018).

2.5.3. Globulinas.

Aunque su comportamiento puede variar según el tipo e intensidad del estrés, se consideran relevantes como parte del perfil proteico total. Su cuantificación permite evaluar si existe una respuesta de fase aguda, una alteración inmunológica o una modificación en la homeostasis proteica asociada al estímulo estresante (Cray et al., 2009).

2.6. Indicadores conductuales: Signos y comportamientos causados por el estrés del transporte.

Los indicadores fisiológicos asociados a la ansiedad pueden manifestarse como aumento de la frecuencia cardíaca y respiratoria, alteraciones en la circulación periférica, temblores o rigidez muscular, salivación excesiva, sudoración, pérdida del apetito y trastornos digestivos, además, pueden observarse conductas como la inmovilidad, el deambular repetitivo, girar sobre sí mismo o mostrar un estado general de agitación (Sherman y Mills, 2008). Una alternativa metodológica para analizar los efectos del transporte por carretera en los perros es obtener información mediante encuestas dirigidas a sus propietarios (Tateo et al., 2022). Este enfoque fue aplicado por Cannas et al. (2010), quienes llevaron a cabo entrevistas a los cuidadores de 151 perros, tanto machos como hembras, con edades que iban desde los 6 meses hasta los 12 años, con el propósito de determinar la frecuencia de la ansiedad y los episodios de náuseas durante el transporte. El formulario fue distribuido en distintos sitios como clínicas veterinarias, centros dedicados a problemas conductuales, consultas privadas y entre estudiantes de veterinaria. Se recopiló información sobre la condición general del animal, su comportamiento durante el viaje y las características del transporte. Más del 40 % de los participantes señalaron la presencia de signos conductuales como jadeo, inquietud y vocalización durante los traslados en coche, mientras que un 29 % mencionó que sus perros vomitaron durante el trayecto. Cabe destacar que gran parte de estas respuestas provinieron de consultas especializadas en conducta animal y de estudiantes de veterinaria. Por otro lado, aproximadamente la mitad de los tutores de perros con dificultades durante el transporte señalaron que recurren a objetos como mantas, juguetes u otros animales para proporcionarles consuelo (Cannas et al., 2010).

2.7. Cannabis y sistema endocannabinoide

2.7.1 Planta y sus características. Origen y características del CBD y el THC.

El cannabis ha sido usado con fines médicos desde hace miles de años. En el siglo XIX fue común en la medicina occidental, pero su uso disminuyó con la aparición de nuevos medicamentos y regulaciones (American Veterinary Medical Association, 2020). En EE.UU., fue restringido por leyes como la de 1937, y eliminado de la farmacopea en 1941. Sin embargo, descubrimientos como la síntesis del THC y CBD, la identificación de receptores cannabinoides y de los endocannabinoides reavivaron el interés científico. El cannabis es la sustancia de uso recreativo ilegal más utilizada en el mundo (United Nations Office on Drugs and Crime [UNODC], 2017). En 2017, se estimó que un 3,8 % de los adultos a nivel global lo consumieron al menos una vez (Panorama mundial sobre

la demanda y el suministro de drogas. Viena: Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito, 2017). En Uruguay, según la VI Encuesta Nacional en Hogares sobre Consumo de Drogas, ocupa el cuarto lugar entre las drogas más consumidas, después del alcohol, el tabaco y los tranquilizantes, con o sin prescripción médica. En 2014, con la aprobación de la Ley 19.172, Uruguay se convirtió en el primer país en regular legalmente todo el ciclo del cannabis, desde su producción hasta su venta al público (Uruguay, 2014). Tres años más tarde, en 2017, se habilitó su comercialización a través de farmacias (Mondino et al., 2019).

La planta *Cannabis sativa* pertenece a la familia *Cannabaceae* (Ndlovu et al., 2024). Es una planta originaria de Asia, anual, dioica (flores macho y hembra se encuentran en distintas plantas) aunque pueden existir ejemplares hermafroditas (Mondino et al., 2019). La altura de la planta puede variar de 0,2 a 6 m, pero generalmente miden de 1 a 3 m. Posee tallos erectos, estriados longitudinalmente, ramificados, con interior leñoso. Las hojas son palmeadas, con 7 lóbulos, con borde aserrado, de color verde y con presencia de tricomas (Mondino et al., 2019).

En los últimos años ha aumentado el interés en el uso farmacológico de compuestos derivados de extractos de *Cannabis sativa*, ya que se caracteriza por su compleja composición química, con más de 500 compuestos identificados. Entre ellos, destacan por su actividad biológica los fitocannabinoides, los terpenos y los compuestos fenólicos, así como flavonoides, aminoácidos, ácidos grasos, vitaminas y diversos macro y micro elementos (André et al., 2016; Della Rocca & Di Salvo, 2020). Dentro de los fitocannabinoides, los más relevantes en cuanto a efectos terapéuticos son el Δ^9 -tetrahidrocannabinol (THC), responsable también de los efectos psicotrópicos, y el CBD, que carece de acción psicoactiva y parece contrarrestar los efectos del THC. Además, algunos estudios sugieren que otros fitocannabinoides, junto con terpenos y flavonoides, podrían contribuir a la eficacia terapéutica general del THC y CBD (Della Rocca & Di Salvo, 2020).

El CBD, un compuesto natural no psicoactivo presente en la planta *Cannabis sativa* L., ha ganado interés como posible alternativa a tratamientos tradicionales en perros y gatos. Aunque la mayoría de los estudios sobre sus mecanismos se han realizado en modelos murinos y en sistemas celulares, se ha identificado su capacidad para influir en diversos receptores como CB1, CB2, 5-HT, GPR y los opioides. En medicina veterinaria, el CBD muestra una absorción adecuada y un perfil de seguridad favorable cuando se administra en dosis terapéuticas, con mínimos efectos adversos. Investigaciones realizadas en perros sugieren que el CBD puede contribuir a aliviar síntomas relacionados con enfermedades como la osteoartritis, la epilepsia y el prurito (Alvarenga et al., 2023).

2.7.2. Sistema endocannabinoide, Receptores CB1 y CB2

El sistema endocannabinoide está presente en casi todas las especies animales y representa un papel crucial en la regulación de múltiples funciones fisiológicas, entre ellas la modulación de respuesta al estrés y a la ansiedad (Silver, 2019). Parece estar implicado en la memoria, el aprendizaje y en la coordinación de funciones motoras, así como en la actividad analgésica, antiinflamatoria, hipotensora, antiemética y antioxidante

(Della Rocca & Di Salvo, 2020). Este sistema está compuesto por ligandos endógenos llamados endocannabinoides (anandamida y 2-araquidonil glicerol), receptores acoplados a proteínas G (CB1 y CB2) y enzimas que degradan los endocannabinoides (Silver, 2019).

Hasta la fecha se han identificado dos tipos principales de receptores cannabinoides: CB1, descubierto en 1990, y CB2, en 1993, estos receptores se diferencian por su estructura proteica, mecanismos de señalización, localización en los tejidos y afinidad por diferentes ligandos. Comparten un 48% de similitud en su secuencia de aminoácidos y ambos están acoplados a proteínas G, interviniendo en la regulación de enzimas como la adenilil ciclasa y la MAP quinasa (Howlett et al., 2002). El receptor CB1 se encuentra principalmente en el sistema nervioso central y periférico, donde regula la liberación de neurotransmisores, actuando como mensajero retrógrado, y en menor medida en el tejido cardiovascular, gastrointestinal y reproductivo (Alvarenga et al., 2023; Howlett et al., 2002). En cambio, CB2 se localiza principalmente en células del sistema inmunológico, aunque también se expresa en menor medida CB1, participando ambos en la modulación de respuestas inmunes como la liberación de citocinas (Alvarenga et al., 2023; Howlett et al., 2002).

2.7.3. Endocannabinoides: anandamida y 2-AG.

Los endocannabinoides son pequeñas moléculas lipídicas que desempeñan un papel crucial en la proliferación y función celular. Se producen localmente y sus concentraciones se controlan a través del sistema endocannabinoide (Tanaka et al, 2025). Las importantes funciones celulares de los endocannabinoides los han convertido, junto con las proteínas que modulan su expresión, en dianas terapéuticas de gran interés para diversas enfermedades (Tanaka et al, 2025). Entre los ligandos endógenos más relevantes se encuentran la anandamida, el 2-araquidonilglicerol y el éter 2-araquidonilglicerílico (Howlett et al., 2002). Sin embargo, aún no se ha determinado si estos son los únicos o los principales agonistas naturales, por lo que no se considera adecuado renombrar los receptores basándose en ellos. Aunque existen indicios de la posible existencia de otros tipos de receptores cannabinoides, aún se requiere mayor evidencia científica para confirmarlo (Howlett et al., 2002).

El CBD ha demostrado tener un efecto ansiolítico significativo en modelos animales - ratas y ratones - , principalmente debido a la activación de los receptores 5-HT_{1A}, que están involucrados en la regulación de la ansiedad, así como a la inhibición de la enzima FAAH, lo que prolonga la actividad del endocannabinoide anandamida en el sistema nervioso, también reduce conductas asociadas con la ansiedad al influir en regiones cerebrales clave como el córtex prefrontal y la amígdala (Melas et al., 2021).

Además, el CBD interactúa con otros receptores, como el receptor tipo 1 de cannabinoide (CB₁R) y el receptor de potencial transitorio tipo vaniloide 1 (TRPV1), conocidos por regular comportamientos relacionados con el miedo y la ansiedad, lo que refuerza su potencial terapéutico en el tratamiento de trastornos de ansiedad (Blessing et al., 2015). En base a estos hallazgos, es posible sugerir que el CBD pueda ser utilizado como una herramienta segura y eficaz para mitigar los efectos del estrés y la ansiedad en diversas especies animales (Blessing et al., 2015).

2.7.4. Enzimas y ligandos del sistema endocannabinoide.

Los endocannabinoides (EC) más investigados y con mayor actividad biológica son la anandamida y el 2-araquidonoilglicerol. Estas moléculas presentan distintas afinidades por los receptores cannabinoides y se sintetizan de manera localizada y bajo demanda por enzimas situadas en las membranas postsinápticas de las neuronas. Su vida media es breve, ya que son rápidamente degradadas por enzimas específicas, principalmente la amida hidrolasa de ácidos grasos y la monoacilglicerol lipasa (Alvarenga et al., 2023).

La producción de los principales endocannabinoides, 2-AG (2-araquidonilglicerol) y AEA (N-araquidonoiletanolamida), involucra enzimas específicas que actúan sobre precursores lipídicos. El 2-AG se sintetiza principalmente mediante la acción secuencial de la fosfolipasa C, que libera diacilgliceroles, y la diacilglicerol lipasa (DAGL), que convierte estos en 2-AG (Gamage & Lichtman, 2011).

Gamage y Lichtman (2011) describen que la biosíntesis de AEA es más compleja. Aunque inicialmente se atribuyó a la fosfolipasa D específica de NAPE (NAPE-PLD), se ha demostrado que existen vías alternativas. Estas incluyen la participación de ABHD4, que convierte NAPE en liso-NAPE, seguido por su transformación en AEA mediante lisofosfolipasa D o a través de un proceso adicional que involucra la glicerofosfodiesterasa 1 (GDE1). La evidencia sugiere que otras enzimas aún no identificadas también estarían involucradas.

La degradación de los endocannabinoides se produce tras su recaptación, mediada por un mecanismo aún no completamente caracterizado (Gamage & Lichtman, 2011). El endocannabinoide AEA es degradado principalmente por FAAH, mientras que el 2-AG lo es por MAGL en menor medida, ABHD6 y ABHD12 también participan en la hidrólisis de 2-AG. Además, enzimas oxidativas como COX-2 y las lipoxigenasas 12 y 15 pueden metabolizar ambos endocannabinoides, generando compuestos bioactivos adicionales (Gamage & Lichtman, 2011).

2.7.5 Farmacocinética del CBD en perros

La farmacocinética estudia cómo un fármaco es absorbido, distribuido, metabolizado y eliminado por el organismo. En medicina veterinaria, el CBD se administra mayormente por vía oral, siendo absorbido principalmente a nivel bucal y del intestino delgado, donde la amplia superficie favorece su entrada al organismo. Las investigaciones que evalúan la seguridad y tolerancia del CBD en animales de compañía indican que las dosis únicas rara vez generan efectos adversos. A corto plazo, dosis de hasta 4 mg/kg/día se consideran bien toleradas, mientras que en cantidades superiores a 10 mg/kg/día pueden presentarse efectos gastrointestinales leves, como vómitos o heces blandas (Alvarenga et al., 2023).

Chicoine et al (2020) evaluaron la farmacocinética y seguridad de diversas dosis orales (2, 5 o 10 mg de CBD y 0.1, 0.25 o 0.5 mg de THC por kg de peso corporal) de extractos de cannabis en perros. En plasma se cuantificaron los niveles de los cannabinoides CBD, THC, y de metabolitos de los mismos. Tanto el CBD como el THC mostraron una rápida absorción, alcanzando un tiempo máximo de concentración (Tmax) promedio entre 1,9 y 2,3 horas, seguido por una eliminación inicial rápida, con una vida

media promedio para el CBD de entre 2,3 y 2,6 horas. Posteriormente, se detectó una fase de eliminación más prolongada, con una vida media que osciló entre 13,3 y 24,4 horas. Las concentraciones plasmáticas de CBD y THC se incrementaron en función de la dosis, aunque de manera no lineal, evidenciando una exposición a cannabinoides que aumentó desproporcionadamente en comparación con el incremento de la dosis administrada (Chicoine et al., 2020).

Otros estudios destacan la importancia de factores como la administración con o sin alimento. Łebkowska-Wieruszewska et al. (2019) evaluaron cómo el estado de ayuno o alimentación influye en la farmacocinética del THC y otros compuestos de un extracto oleoso de cannabis (Bedrocan®) en perros. Los resultados mostraron una variabilidad considerable en las concentraciones de THC en sangre entre los perros. Se observó que el THC presentó una mayor biodisponibilidad en los perros en ayuno en comparación con aquellos que habían sido alimentados antes de la administración del extracto (Łebkowska-Wieruszewska et al., 2019). En este estudio, se administraron dosis de 1,5 mg/kg de THC y 0,037 mg/kg de CBD. Los resultados indicaron que los perros alimentados mostraron una fase de absorción más prolongada, con un tiempo hasta alcanzar la concentración máxima plasmática (T_{max}) de 5 horas, en contraste con las 1,25 horas observadas en los perros en ayunas. Asimismo, la concentración máxima (C_{max}) fue significativamente menor en el grupo alimentado (7,1 ng/mL) en comparación con el grupo en ayunas (24 ng/mL) (Łebkowska-Wieruszewska et al., 2019). Estos hallazgos sugieren que el momento de administración del aceite en relación a la ingesta de alimento podría influir en la absorción, y por lo tanto es un factor a considerar también en la biodisponibilidad del CBD. La absorción de los cannabinoides aumenta significativamente cuando se administran junto con sustancias lipídicas, como aceites, grasas o solventes polares como el etanol, debido a su naturaleza altamente lipofílica (MacCallum & Russo, 2018 citado por Mondino et al., 2019).

En un estudio realizado por Rooney et al. (2022), se evaluó la farmacocinética del cannabidiol (CBD) y del ácido cannabidiólico (CBDA) administrados por vía oral en conejos domésticos (*Oryctolagus cuniculus*), con el objetivo de comparar su comportamiento en condiciones de ayuno y postprandiales. Para ello, se realizaron dos fases experimentales con una dosis única de 15 mg/kg de CBD y 16,4 mg/kg de CBDA. En la fase 1 (sin alimento), se observó una mayor concentración plasmática máxima (C_{max}) y una vida media terminal ($t_{1/2}$) más prolongada tanto para el CBD como para el CBDA, en comparación con la fase 2 (con alimento) (Rooney et al., 2022). Estos hallazgos sugieren que la administración en ayunas favorece una mayor absorción y una mayor exposición sistémica a estos compuestos.

Kitts-Morgan et al. (2025) observaron que la biodisponibilidad sistémica y el metabolismo hepático del cannabidiol (CBD) y del $\Delta 9$ -tetrahidrocannabinol ($\Delta 9$ -THC) están influenciados por la administración simultánea de alimento, en este caso comida húmeda para perros. Por lo tanto, para optimizar la eficacia y las concentraciones plasmáticas de CBD y $\Delta 9$ -THC, es fundamental considerar el impacto del alimento en el diseño de protocolos de dosificación oral en perros (Kitts-Morgan et al. 2025).

2.7.6. Presencia del sistema endocannabinoide en mamíferos.

El sistema endocannabinoide (SEC) ha sido identificado como un componente ampliamente conservado en especies de mamíferos, y su presencia ubicua en la mayoría de los miembros del Reino *Animalia* ha permitido ampliar significativamente la comprensión de su papel en la fisiología animal. Este conocimiento ha abierto nuevas posibilidades terapéuticas en medicina veterinaria, orientadas al manejo del dolor, la modulación de trastornos neurológicos, la reducción del estrés y la ansiedad, así como al tratamiento del cáncer y diversas enfermedades inflamatorias. Tanto los endocannabinoides endógenos como los fitocannabinoides exógenos pueden actuar como ligandos directos de los receptores del SEC o bien influir en su actividad de manera indirecta (Silver, 2019).

El SEC está formado por endocannabinoides, receptores específicos acoplados a proteínas G, denominados receptores cannabinoides tipo 1 (CB1) y tipo 2 (CB2), así como por las enzimas responsables de su degradación y reciclaje (Alvarenga et al., 2023). Fue identificado hace aproximadamente treinta años, y desde entonces, la investigación en torno a él no ha dejado de crecer. Se sabe que está compuesto por receptores específicos y por moléculas naturales del cuerpo llamadas endocannabinoides. El reconocimiento de cómo el THC interactúa con uno de estos receptores clave coincidió con el descubrimiento de los receptores de opioides, lo que permitió establecer la existencia del sistema cannabinoide propio del organismo. Este sistema tiene un papel crucial como modulador en el sistema nervioso central, influyendo en la flexibilidad de las conexiones sinápticas y en la forma en que el cuerpo responde a estímulos internos y externos. Además, se le atribuye un rol relevante en la protección del sistema nervioso (American Veterinary Medical Association, 2020).

2.7.7 Rol del CBD en la modulación del estrés, la ansiedad y otros procesos fisiológicos.

El sistema endocannabinoide juega un papel fundamental en la modulación de la respuesta al estrés. Sustancias endocannabinoides como la N-araquidonoiletanolamina (AEA) y el 2-araquidonoilglicerol (2-AG), son esenciales para controlar la reacción al estrés y mantener el equilibrio interno del organismo (Alvarenga et al., 2023, Finn, 2009). Ante una situación estresante, el núcleo paraventricular del hipotálamo (NPV) libera la hormona liberadora de corticotropina (CRH), que se une a su receptor tipo 1 (CRHR1) en distintas zonas del cerebro, como la amígdala, el hipocampo, la corteza prefrontal medial (CPFm), el propio NPV, entre otras regiones, esta liberación de CRH incrementa la actividad de la amida hidrolasa de ácidos grasos (FAAH) en muchas áreas cerebrales, disminuyendo los niveles de anandamida (AEA) (Lookfong et al., 2022). La reducción de AEA elimina su efecto inhibitorio sobre el eje HPA, favoreciendo así su activación. El cortisol también promueve la síntesis de 2-araquidonoil glicerol (2-AG) en la amígdala, el hipocampo y la CPFm. Este endocannabinoide se une a los receptores cannabinoides tipo 1 (CB1) y tipo 2 (CB2) presentes en neuronas glutamatérgicas y GABAérgicas (Lookfong et al., 2022). Esta interacción reduce la actividad de la amígdala, mientras potencia la del hipocampo y la CPFm, lo que contribuye a la regulación negativa del eje HPA a través del NPV (Lookfong et al., 2022). En este contexto, el cannabidiol (CBD) atenúa las respuestas fisiológicas y conductuales al estrés al reducir la activación del eje HPA y las respuestas cardiovasculares asociadas, mediante el bloqueo de la activación

del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal y la activación del receptor serotoninérgico 5-HT_{1A}, lo que ayuda a mitigar la ansiedad y el estrés por inmovilización (García-Gutiérrez et al., 2020).

A nivel sináptico, el CBD interfiere en la degradación de los endocannabinoides AEA y 2-AG al competir con las enzimas FAAH y MAGL, respectivamente. Esto provoca un aumento en la concentración de estos endocannabinoides, lo que favorece la activación de los receptores CB₁ y CB₂ en la terminal presináptica, disminuyendo la liberación de neurotransmisores (Lookfong et al., 2022). Además, el CBD puede interactuar con los receptores TRPV₁, generando su desensibilización y aumentando la concentración intracelular de calcio (Ca²⁺), lo que también contribuye a su efecto ansiolítico (Lookfong et al., 2022).

2.8. Aplicaciones clínicas y efectos del CBD en la respuesta al estrés

Entre las aplicaciones terapéuticas más destacadas del cannabis en medicina veterinaria se encuentran el manejo del dolor crónico asociado a la osteoartritis, el control de convulsiones, y su uso como tratamiento complementario en pacientes oncológicos. Además, se ha explorado su utilidad en casos de ansiedad, gracias a sus propiedades ansiolíticas, así como por sus efectos antiinflamatorios, analgésicos y potencial para abordar alteraciones del comportamiento (Alvarenga et al., 2023). La literatura científica disponible sobre la utilización del CBD como herramienta para mitigar los síntomas de estrés y ansiedad durante el transporte en perros es limitada, pero sus aplicaciones son muy diversas.

En 2020, Gamble et al (2018), analizaron farmacocinética, seguridad y eficacia clínica del tratamiento con cannabidiol a dos dosis (2 y 8 mg/kg) en perros con osteoartritis. La farmacocinética reveló una vida media de eliminación de 4,2 horas para ambas dosis, sin observarse efectos secundarios. A nivel clínico, los puntajes del *Canine Brief Pain Inventory* y de la escala de actividad de Hudson mostraron una disminución significativa del dolor y un aumento en la actividad con el uso de aceite de CBD (Gamble et al., 2018). La evaluación veterinaria también evidenció una reducción del dolor durante el tratamiento con CBD, no fueron reportados por parte de los propietarios efectos adversos; sin embargo, los análisis de química sérica mostraron un aumento en la fosfatasa alcalina durante el tratamiento con CBD (Gamble et al., 2018).

Brioschi et al. (2020) realizaron un estudio en el que evaluaron la eficacia del aceite de cannabidiol (CBD) administrado por vía transmucosa oral (2 mg/kg cada 12 horas) en perros con osteoartritis, como parte de un enfoque farmacológico multimodal y sus efectos sobre el alivio del dolor y la mejora de la calidad de vida. Según los puntajes del *Canine Brief Pain Inventory* (CBPI), informados por los propietarios, se logró un control satisfactorio del dolor y una mejora en la calidad de vida. La combinación de CBD con un antiinflamatorio, gabapentina y amitriptilina, potenció el alivio del dolor y permitió reducir la dosis de los otros fármacos, disminuyendo así la incidencia y gravedad de efectos adversos. La buena tolerancia, la facilidad de administración y la baja frecuencia de reacciones adversas posicionan al CBD como una opción terapéutica prometedora para tratamientos prolongados (Brioschi et al., 2020).

En 2021, Crosetti et al evaluaron el impacto del cannabidiol (CBD) sobre el comportamiento en perros. La administración de CBD a intervalos de 24 horas mostró una posible disminución en la manifestación de comportamientos agresivos (Corsetti et al., 2021). Los autores destacan la necesidad de realizar investigaciones complementarias que incluyan un mayor número de animales y que integren estrategias de modificación conductual junto con la administración de CBD. Estos hallazgos preliminares contribuyen a fundamentar futuras investigaciones en el ámbito del comportamiento y la medicina veterinaria, con el fin de determinar si el CBD podría constituir una herramienta terapéutica efectiva en el tratamiento de trastornos conductuales en perros (Corsetti et al., 2021).

Numerosas investigaciones indican que el uso de cannabinoides podría ofrecer beneficios terapéuticos frente a enfermedades neurodegenerativas, tanto en el ámbito de la medicina humana como en la veterinaria (Giacoppo & Mazzon, 2016; Mondino et al., 2020). Furtado de Álava, A. (2019) llevó a cabo un estudio con un canino Labrador Retriever de 10 años, con dolor crónico osteoarticular en el codo derecho, al cual se le administró Epifractán® 5% en solución gotas, que contiene 5 µg de cannabidiol (CBD) por cada 100 ml y menos de 0,2% de tetrahidrocannabinol (THC) y ácido tetrahidrocannabinólico (THC), a una dosis de 1 mg/kg cada 12 horas. El medicamento fue bien tolerado, mostrando una mejora clínica significativa en analgesia y calidad de vida sin efectos secundarios adversos (Furtado de Álava, 2019). Piccardo (2023) describió la administración oral de una formulación oleosa con 3,2% de THC y 7,35% de CBD, a una dosis de 0,5 mg/kg de CBD dos veces al día, como monoterapia para el dolor crónico en un perro con osteoartritis. Este tratamiento también fue bien tolerado y reportó mejoras en la calidad de vida y en las escalas de dolor, constituyendo el primer caso documentado sobre el uso combinado de CBD y THC en caninos para este fin (Piccardo Olivera, 2023).

Existen escasos estudios científicos que aborden de manera sistemática la eficacia del cannabidiol (CBD) en la reducción de respuestas de estrés y ansiedad en perros sometidos a situaciones de transporte. Aunque en los últimos años se han realizado estudios sobre el tema, la información necesaria para desarrollar un protocolo práctico que permita mitigar la sintomatología en los animales de compañía aún no está del todo dilucidada (Chicoine et al., 2020).

Hunt et al (2023) determinaron el efecto de una dosis única de CBD en el estrés agudo en perros sometidos a situaciones estresantes, como la separación de sus cuidadores y el transporte, cuyos resultados indicaron que la administración de 4 mg/kg de CBD, en comparación con un placebo, fue eficaz para reducir las concentraciones de cortisol sérico y mejorar ciertos comportamientos relacionados con el estrés (Hunt et al., 2023). Estos hallazgos son relevantes para comprender el impacto que tiene el transporte en el bienestar animal y podrían influir en el diseño de protocolos para minimizar el estrés en contextos de transporte (Herbel et al., 2020).

2.9 Efectos secundarios, tolerancia e implicaciones toxicológicas del CBD

2.9.1 Efectos adversos y tolerancia.

McGrath et al. (2018) evaluaron la tolerancia al CBD en 30 perros Beagle sanos, asignados aleatoriamente a tres formas de administración: cápsulas, aceite y crema transdérmica, en dosis de 10 o 20 mg/kg/día durante seis semanas. Se realizaron controles clínicos mediante hemograma, perfil bioquímico, urianálisis y medición de ácidos biliares. Algunos animales presentaron elevaciones en la fosfatasa alcalina (ALP), sin alteraciones significativas en otras enzimas hepáticas. Todos los perros desarrollaron diarrea, sin correlación con la formulación ni la dosis administrada (McGrath et al., 2018). Los autores concluyeron que el CBD fue bien tolerado, aunque recomiendan estudios adicionales para evaluar posibles efectos adversos (McGrath et al., 2018).

Chicoine et al. (2020) evaluaron la farmacocinética y seguridad con varias dosis orales de un extracto herbario de Cannabis (CHE) que contiene 1:20 de THC:CBD. En su estudio experimental, en perros que recibieron las dosis altas de CBD y THC, se observaron signos neurológicos, como hiperestesia o déficits propioceptivos, mientras que estos síntomas se observaron de forma esporádica o poco frecuente en los grupos de dosis media y baja, respectivamente. La aparición y severidad de dichos signos clínicos estuvieron relacionadas con las concentraciones plasmáticas de los cannabinoides. Tras la administración repetida de múltiples dosis, los perros mostraron indicios de desarrollar tolerancia a los efectos cannabinoides, reflejado en una menor frecuencia de signos neurológicos después de la quinta dosis en comparación con la primera (Chicoine et al., 2020). Además, no se detectaron alteraciones clínicamente relevantes en los análisis hematológicos ni en los parámetros bioquímicos luego del tratamiento múltiple con CHE (Chicoine et al., 2020).

En una investigación preliminar, Vaughn, Kulpa y Paulionis (2019) evaluaron la seguridad de la administración oral de dosis crecientes de diferentes formulaciones de cannabinoides en perros clínicamente sanos. El estudio comparó aceites con predominio de cannabidiol (CBD), tetrahidrocannabinol (THC), una combinación de ambos y un placebo. Los resultados indicaron que el aceite con mayor contenido de CBD fue bien tolerado, sin efectos adversos relevantes, mostrando un perfil de seguridad comparable al del placebo. En contraste, las formulaciones que contenían THC provocaron efectos neurológicos leves a moderados, como ataxia e hipotermia. No se observaron alteraciones clínicas significativas en los parámetros hematológicos y bioquímicos (Vaughn et al., 2020). Estos hallazgos sugieren que el CBD, incluso en dosis elevadas, puede considerarse seguro en perros sanos, mientras que el uso de THC requiere mayor precaución (Vaughn et al., 2020).

2.9.2. Intoxicaciones

El cannabis figura entre las sustancias psicoactivas con mayor consumo a nivel global, y Uruguay se posiciona como el décimo país con mayor consumo per cápita en humanos (Mondino et al., 2019). En este contexto, debido a la regulación legal del mercado y del uso tanto recreativo como medicinal del cannabis en el país, y al hecho de que es posible adquirir productos medicinales y flores de cannabis en farmacias locales,

es probable que aumente la probabilidad de exposiciones accidentales en animales domésticos. Además, la legalización fomenta que los dueños de mascotas se sientan más cómodos admitiendo que sus animales podrían haber estado en contacto con productos derivados del cannabis (Mondino et al., 2019).

La vía más común de exposición accidental al cannabis en animales de compañía es la ingestión, aunque algunos pueden estar expuestos por inhalación de humo de segunda mano o incluso por humo intencionalmente soplado en su rostro (Brutlag & Hommerding, 2018). Las principales fuentes de intoxicación incluyen el consumo de flores de cannabis, alimentos preparados con la planta (como brownies o galletas), cigarrillos de marihuana, resina (hachís) y productos medicinales (Mondino et al., 2019). No obstante, establecer una dosis tóxica precisa es complejo debido a la variabilidad en el contenido de cannabinoides entre las diferentes variedades de la planta (Mondino et al., 2019).

La ingestión o inhalación de THC en perros presenta una alta morbilidad, pero baja mortalidad (Brutlag & Hommerding, 2018). Los signos clínicos más comunes incluyen letargo, depresión del sistema nervioso central, ataxia, vómitos (especialmente si se ingirió material vegetal), incontinencia urinaria, mayor sensibilidad a estímulos como el movimiento o el sonido, midriasis, hiperestesia, salivación excesiva y bradicardia (Brutlag & Hommerding, 2018). También pueden presentarse, con menor frecuencia, agitación, agresividad, bradipnea, hipotensión, taquicardia y nistagmo. En casos raros se han reportado convulsiones o estados comatosos, aunque estas pueden deberse también a la ingestión simultánea de otras sustancias, como chocolate (Brutlag & Hommerding, 2018).

Se han reportado muy pocos casos de muerte asociados a la intoxicación por cannabis en pequeños animales. En un estudio de 125 casos, solo dos resultaron fatales, y en ambos hubo ingestión simultánea de chocolate, lo que sugiere una posible toxicidad combinada entre cannabis y metilxantinas (Meola et al., 2012). Aunque no se ha determinado una dosis letal 50 (DL50) específica para perros y gatos, se ha observado que dosis orales de THC entre 3 y 9 g/kg en perros resultan seguras, con recuperación completa dentro de las 24 horas posteriores a la ingestión (Thompson et al., 1973 citado por Mondino et al., 2019).

En un estudio realizado en 2018 sobre la susceptibilidad a convulsiones provocadas por cannabis en ratas y perros, no se registraron convulsiones en perros que recibieron de forma oral y diaria durante 56 semanas extractos de cannabis con una concentración de hasta 27 mg/kg de THC junto con 25 mg/kg de CBD (con una proporción de THC:CBD de 1.08:1). Sin embargo, sí se observaron otros signos relacionados con el sistema nervioso central, como ataxia, temblores y disminución de la actividad (Whalley et al., 2019). Como los perros no fueron tratados con extractos que contenían únicamente THC, no fue posible evaluar el efecto específico del alto nivel de CBD presente en la formulación (Whalley et al., 2019).

3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS GENERALES Y ESPECÍFICOS

3.1. HIPÓTESIS

El uso de cannabidiol (CBD) en perros administrado por vía oral en una formulación en base a aceite de triglicéridos de cadena media disminuye la respuesta aguda del estrés del transporte.

3.2. OBJETIVOS GENERALES Y ESPECÍFICOS

3.2.1. Objetivo general

Determinar si la administración de cannabidiol (CBD) por vía oral en perros afecta la respuesta de estrés durante el transporte terrestre.

3.2.2. Objetivos específicos

1. Comparar mediante un indicador hormonal (cortisol) la respuesta de estrés generado por el transporte en perros tratados con CBD y perros tratados con el vehículo del medicamento.
2. Comparar mediante indicadores bioquímicos (glucosa, albúmina, globulinas y proteínas totales) la respuesta de estrés generados por el transporte en perros tratados con CBD y perros tratados con el vehículo del medicamento.
3. Comparar mediante indicadores fisiológicos (frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria y temperatura superficial) la respuesta de estrés generados por el transporte, en perros tratados con CBD y perros tratados con el vehículo del medicamento.

4. MATERIALES Y MÉTODOS

4.1. Animales

Para este estudio prospectivo, randomizado, doble ciego, se seleccionaron 24 perros clínicamente sanos, 13 hembras (12 castradas y 1 entera) y 11 machos (8 castrados y 3 enteros), con edades comprendidas entre 1 y 10 años. Los ejemplares pertenecieron a diversas razas, incluyendo Pastor Alemán, Golden Retriever, Labrador Retriever, Basset Hound, Jack Russell Terrier, Vizsla, Whippet, así como perros sin raza definida. Todos los animales provienen de distintos núcleos familiares y tienen experiencia previa en el transporte.

4.2. Diseño Experimental

Este estudio contó con la aprobación de la Comisión de Ética en el uso de animales de Facultad de Veterinaria, UdelaR, CEUA/FVET 1453/22, así como del Instituto de Regulación y Control del Cannabis (IRCCA). Se llevó a cabo entre octubre y diciembre de 2022 y se analizó un perro por día, en el horario de la mañana, intercalando animales de cada grupo. La elección de este intervalo temporal tuvo como objetivo garantizar condiciones ambientales homogéneas, con temperaturas y niveles de humedad similares para todos los animales, evitando así posibles variaciones debidas a diferencias en el momento del día. Se realizó un estudio ciego y los animales se asignaron a dos grupos homogéneos, considerando variantes como la edad, sexo y estado reproductivo (enteros o castrados). A los animales pertenecientes al grupo tratado se les administró en ayunas una dosis de 2 mg/kg por vía oral de CBD (Nettapet al 5%), del laboratorio RammPharma, registrado en el Ministerio de Ganadería, Agricultura y Pesca (MGAP) bajo la categoría de medicamento, 60 minutos previos al momento del transporte. A los animales pertenecientes al grupo control se les administró en ayunas un volumen de aceite equivalente al utilizado en el grupo tratado, utilizando un vehículo con polvo de espinaca para darle una coloración similar al producto farmacéutico.



Figura 2 - (a) Fórmula Nettapet al 5%, del laboratorio RammPharma. (b) Vehículo de este medicamento (un aceite de triglicéridos de cadena media teñido con espinaca en polvo).

A todos los animales se les evaluaron los siguientes parámetros: frecuencia cardíaca y frecuencia respiratoria mediante auscultación con estetoscopio (Littmann Veterinary), temperatura superficial en el pabellón auricular y zona perianal con un termómetro infrarrojo (Marca: Testboy, Modelo: TV323) y se registró la temperatura del canto medial del ojo mediante termografía (Marca: Flir, Modelo: C3-X). También se registró la temperatura ambiente y la humedad al momento del transporte.

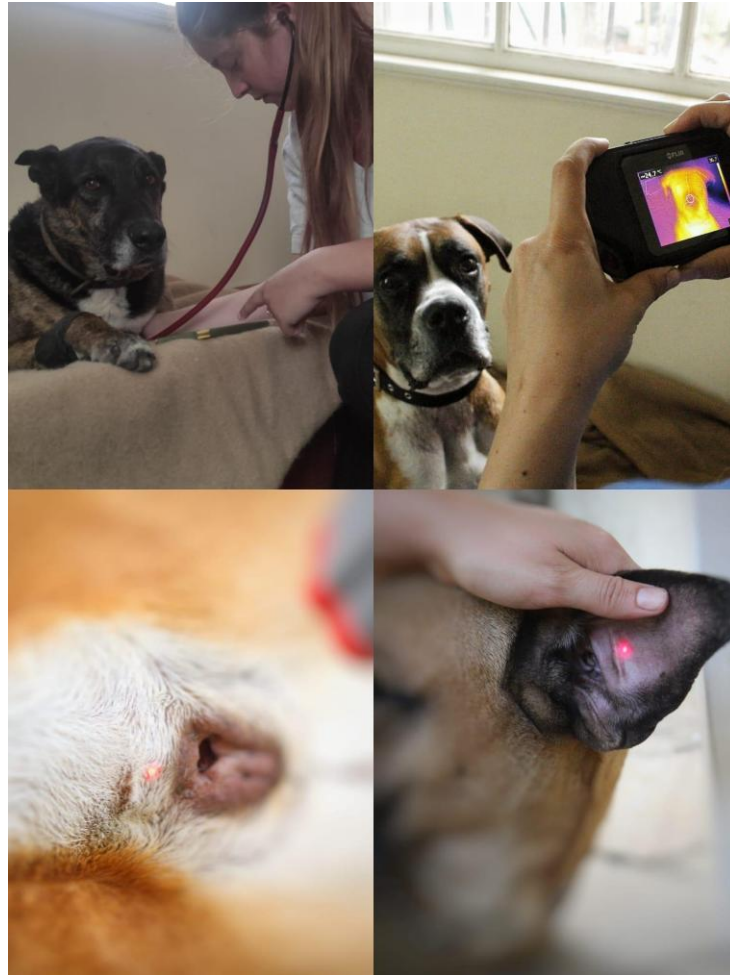


Figura 3 - Registro de parámetros fisiológicos. (a) frecuencia cardíaca mediante auscultación con estetoscopio (Littmann Veterinary). (b) Temperatura del canto medial del ojo mediante termografía (Marca: Flir, Modelo: C3-X). (c) Temperatura perianal con termómetro infrarrojo (Marca: Testboy, Modelo: TV323). (d) Temperatura en el pabellón auricular (Marca: Testboy, Modelo: TV323).

Posteriormente a la administración, se colocó y fijó un catéter acorde al tamaño del perro (20G o 22G) en la vena cefálica con el fin de poder realizar las posteriores extracciones seriadas de muestras de sangre. Se obtuvieron muestras de sangre de 5 mL en cada una de las 5 instancias de extracción en cada animal: previo al transporte (T0), después del transporte (T25) y luego a los 40 (T40), 60 (T60) y 90 (T90) minutos posteriores al transporte.



Figura 4 - Colocación y fijación del catéter en la vena cefálica. Extracción de muestra de sangre para posterior procesamiento y determinación de parámetros hormonales (cortisol) y bioquímicos (glicemia, proteínas totales, albúmina y globulinas).

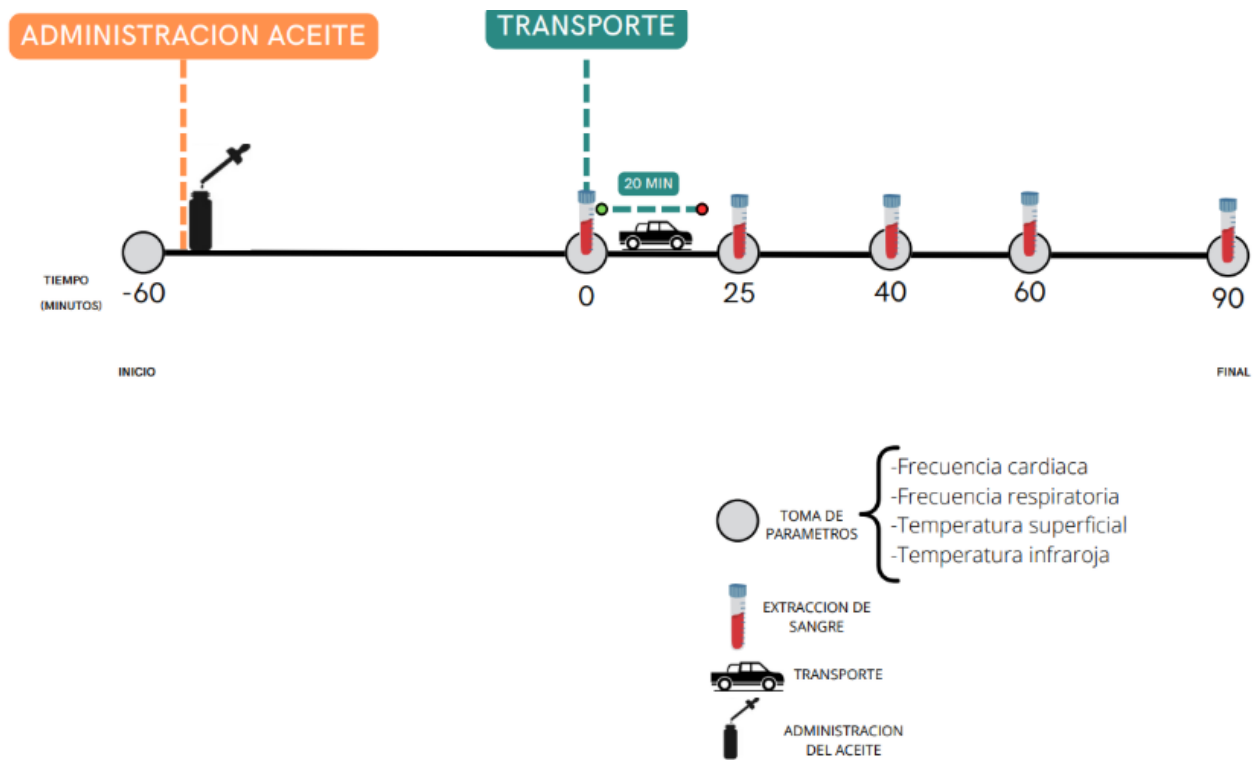


Figura 5 - Línea de tiempo: representación del procedimiento realizado con cada perro. Se incluye el momento de la administración del respectivo tratamiento, la duración del transporte y los momentos de registro de los parámetros fisiológicos y extracción de sangre.

4.3. Transporte

Durante el transporte, los animales permanecieron dentro de cajas transportadoras (Atlas 50 Pro, 810*555*580 mm y Atlas 60 Pro 910*610*665 mm) seleccionadas según el tamaño de cada animal. Las cajas transportadoras fueron colocadas en la caja de una camioneta doble cabina (Marca: GWM, Modelo: Wingle 7 Luxury, del año 2022). El trayecto tuvo una duración de 20 minutos y se realizó a una velocidad constante de 15 a 20 km/h en rutas cercanas al área de residencia de cada animal.



Figura 6 - Transporte de los animales en caja transportadora, ubicada en la caja de una camioneta doble cabina de la Facultad de Veterinaria (Marca: GWM, Modelo: Wingle 7 Luxury, del año 2022).

4.4. Análisis y procesamiento de las muestras

Las muestras de sangre de cada animal fueron colocadas en un tubo seco para la cuantificación de cortisol, albúmina, globulinas y proteínas totales y en otro tubo con Heparina-iodoacetato para medir glicemia. Los tubos fueron correctamente identificados con los datos de cada animal, nombre, tiempo de extracción y fecha en que se realizó el estudio. Se colocaron en una caja térmica con refrigerantes para su correcta preservación hasta finalizar las 5 extracciones del animal en estudio y posteriormente fueron trasladadas al Laboratorio de Bioquímica de la Facultad de Veterinaria. Allí se centrifugaron a 3000 G durante 15 minutos y el plasma o suero obtenidos se colocaron en tubos Eppendorf rotulados con el nombre del animal, tiempo de extracción y fecha correspondiente. Se almacenaron en un freezer a -20°C para su posterior análisis.

El cortisol sérico fue cuantificado en el Laboratorio de Análisis Clínicos, Endocrinología y Metabolismo Animal de Facultad de Veterinaria, mediante la técnica de ELISA utilizando el kit del Laboratorio Neo Gen. Las determinaciones de Glucosa, Albúmina y Proteínas totales se realizaron en el Laboratorio de Bioquímica de la Facultad de Veterinaria. La determinación de Glucosa se realizó en muestras de plasma, mediante la utilización del kit comercial de Bio Systems y se midió a 500 nm en el espectrofotómetro (Marca: Shimatzu, Modelo: UV-1800). La determinación de Albúmina y de proteínas totales se realizó en muestras de suero obtenido por centrifugación, mediante la utilización del kit comercial de Bio Systems, se midieron a 630 nm y a 540 nm, respectivamente, en el espectrofotómetro (Marca: Shimatzu, Modelo: UV-1800).

4.5. Análisis estadístico

Los datos fueron analizados por ANOVA para medidas repetidas mediante el procedimiento GLIMMIX de SAS (SAS Studio, OnDemand Academics). El modelo incluyó los efectos fijos del tratamiento, tiempo y la interacción entre ellos, y la temperatura ambiente fue incluida como covariable. El animal fue considerado como efecto aleatorio para las mediciones repetidas en el tiempo. Los datos son expresados como la media \pm EEM. Se consideró significativo un alfa al 5% y tendencia entre el 5 y 10%.

5. RESULTADOS

1. Cortisol:

La concentración sérica de cortisol se vio afectada por el tratamiento, presentando niveles significativamente menores en el grupo tratado con CBD en comparación al grupo control ($4,34 \pm 0,91$ ng/mL vs $7,96 \pm 0,90$ ng/mL, $p=0,0243$, respectivamente). Hubo una tendencia en la interacción entre el tratamiento y el tiempo ($p=0,076$), siendo que en el momento de iniciar el transporte no hubo diferencia significativa entre los dos grupos, mientras que para todos los otros tiempos la concentración de cortisol fue menor en el grupo tratado con CBD respecto al grupo control ($p<0,05$). Para ambos grupos la concentración sérica de cortisol cambió significativamente con el tiempo ($p<0,0001$), siendo mayor a los 25 minutos respecto al resto de los tiempos ($p<0,0001$). Posteriormente, la concentración de cortisol disminuyó paulatinamente hasta llegar a los 90 min a niveles basales, es decir a concentraciones similares al tiempo 0 min (Figura - 7).

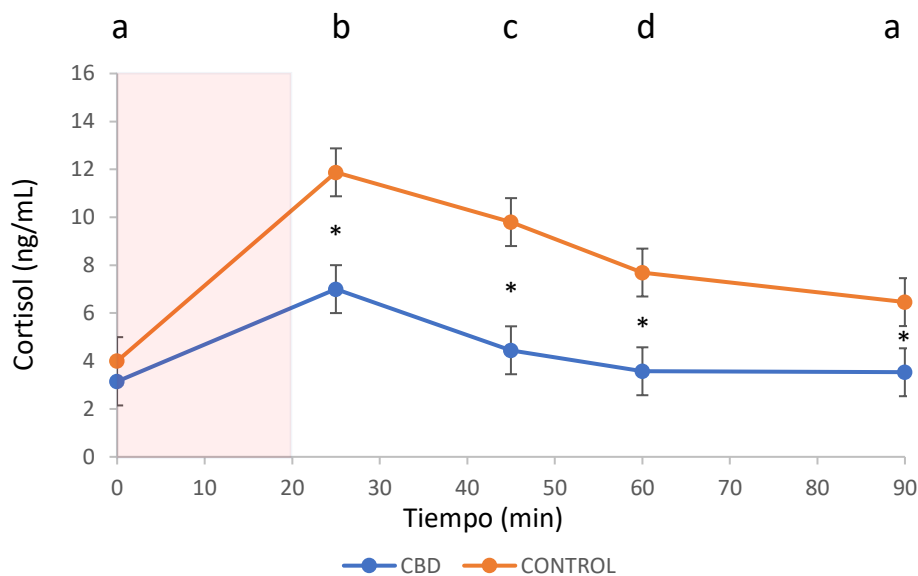


Figura 7 - Variación en la concentración de cortisol sanguíneo en función del tiempo. Diferentes letras difieren significativamente entre los distintos tiempos ($p<0,05$). Asterisco indica diferencias entre grupos para un mismo tiempo que difieren significativamente con $p<0,01$. El área sombreada indica el momento del transporte.

2. Indicadores fisiológicos:

Frecuencia cardíaca (FC):

La FC en los perros del grupo tratado con CBD tendió a ser menor respecto a los perros pertenecientes al grupo control ($75,32 \pm 4,23$ latidos/min y $86,26 \pm 4,23$ latidos/min, respectivamente, $p=0,082$). No se reportó interacción entre el tratamiento y el tiempo ($p=0,166$). La FC varió con el tiempo ($p<0,0001$), evidenciándose a los 25 min el mayor valor respecto al resto de los tiempos, tanto en el grupo tratado con CBD ($87,07 \pm 5,20$ latidos/min) como en el grupo control ($107,93 \pm 5,20$ latidos/min, $p<0,0001$) (Figura - 8).

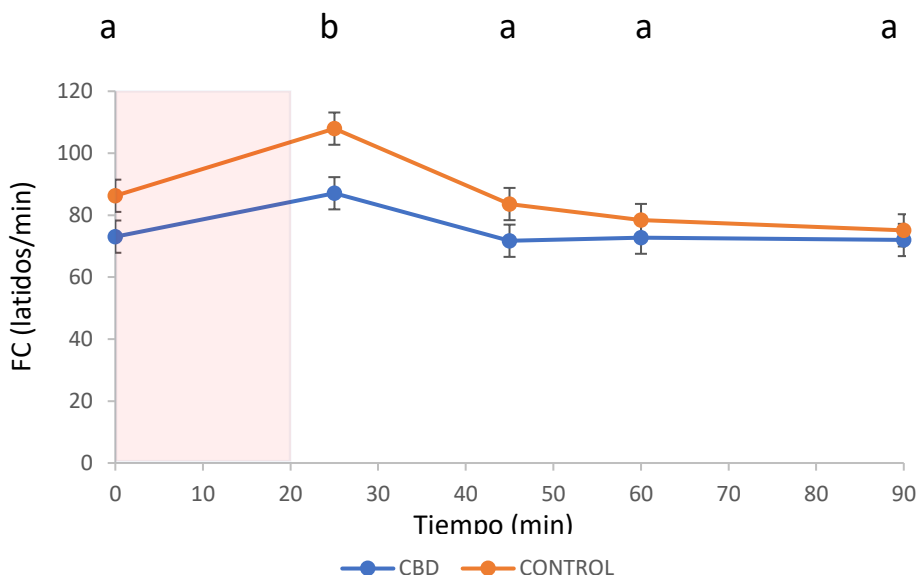


Figura 8 - Variación de la Frecuencia cardíaca (latidos/min) en función del tiempo en el grupo tratado con CBD y el grupo control. Diferentes letras difieren significativamente entre los distintos tiempos ($p<0,05$). El área sombreada indica el momento del transporte.

Frecuencia respiratoria (FR):

Los resultados obtenidos para este indicador no mostraron una diferencia significativa entre el grupo control ($54,8 \pm 7,63$) y el grupo tratado con CBD ($64,03 \pm 7,63$), ($p=0,403$), ni interacción entre las variables tratamiento y tiempo ($p=0,798$). El tiempo afectó la frecuencia respiratoria, reportándose valores mayores a los 25 min de iniciado el transporte respecto al resto de los tiempos, tanto en el grupo tratado con CBD ($89,5 \pm 11,51$) como en el grupo control ($92,84 \pm 11,51$), ($p<0,0001$), (Figura - 9).

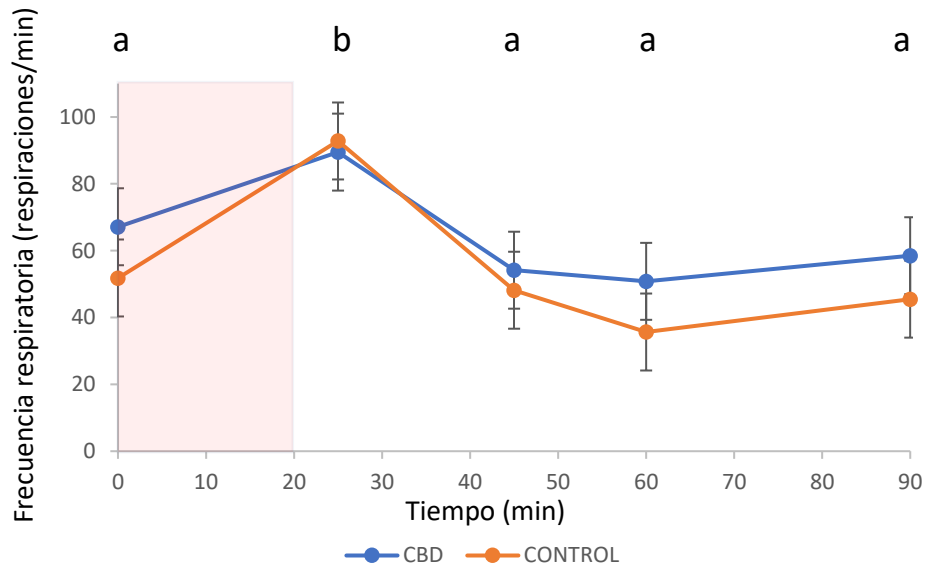


Figura 9 - Variación de la frecuencia respiratoria (respiraciones/min) en función del tiempo en el grupo tratado con CBD y el grupo control. Diferentes letras difieren significativamente entre los distintos tiempos ($p<0,05$). El área sombreada indica el momento del transporte.

Temperaturas:

Tanto la temperatura medida en oreja, como la ocular no fueron afectadas por el tratamiento ($p=0,484$ y $p=0,962$, respectivamente). La temperatura perianal tendió a ser menor en el grupo tratado con CBD respecto al grupo control ($35,31 \pm 0,27$ vs $35,99 \pm 0,27$, $p=0,086$). No hubo interacción entre el tratamiento y el tiempo en ninguna de las temperaturas medidas (oreja, ocular y perianal, $p=0,378$, $p=0,364$ y $p=0,981$, respectivamente).

La temperatura medida en la oreja mostró efecto tiempo, siendo mayor a los 25 minutos de iniciado el transporte que en el momento del inicio del transporte y que a los 90 min ($p=0,021$) y tendió a ser mayor a los 45 min que al inicio ($p=0,0543$) y que a los 90 min ($p=0,0963$). La temperatura ocular no mostró efecto tiempo ($p=0,573$).

La temperatura perianal fue significativamente mayor a los 25 min de iniciado el transporte que al inicio y que a los 45 min de iniciado el transporte ($p=0,002$) y tendió a ser mayor que a los 90 min de iniciado el transporte ($p=0,054$), también se observó que a los 60 min de iniciado el transporte tendió a ser mayor que al momento de iniciar el transporte ($p=0,061$). (Tabla 1).

Tabla 1 - Tabla de resultados de medición de las temperaturas. T° (temperatura °C). Diferentes letras indican diferencia significativa ($p<0,05$).

Tiempo	T° en oreja (media \pm EEM)	T° ocular (media \pm EEM)	T° perianal (media \pm EEM)
T0	34,90 \pm 0,41 a	34,55 \pm 0,29 a	35,11 \pm 0,31 a
T25	36,09 \pm 0,41 b	34,91 \pm 0,29 a	36,32 \pm 0,31 b
T45	35,80 \pm 0,41 ab	35,10 \pm 0,29 a	35,40 \pm 0,31 a
T60	35,41 \pm 0,41 ab	35,11 \pm 0,29 a	35,92 \pm 0,31 ab
T90	35,02 \pm 0,41 a	35,16 \pm 0,29 a	35,49 \pm 0,31 a

3. Indicadores bioquímicos:

Los niveles de glucosa en plasma, y de proteínas totales, albúmina y globulinas en suero obtenidos en este estudio no mostraron diferencias entre el grupo tratado con CBD con respecto al grupo control ($p=0.91$, $p=0.75$, $p=0.69$ y $p=0.816$, respectivamente, Tabla 2). Tampoco hubo interacción entre el tratamiento y tiempo ($p=0.12$, $p=0.502$, $p=0.112$ y $p=0.734$, respectivamente), ni efecto tiempo ($p=0.643$, $p=0.258$, $p=0.119$ y $p=0.215$, respectivamente, Tabla 3).

Tabla 2 - Parámetros sanguíneos en el grupo tratado con CBD y el grupo control. Gli (Glicemia mg/dL), PT (Proteínas totales mg/mL), Alb (Albúmina mg/mL) y Glob (Globulinas mg/mL).

Grupo	Gli. (media \pm EEM)	PT (media \pm EEM)	Alb.(media \pm EEM)	Glob. (media \pm EEM)
CBD	80,81 \pm 2,90	63,87 \pm 1,83	31,65 \pm 1,04	31,86 \pm 1,41
Control	81,33 \pm 2,87	63,02 \pm 1,81	31,06 \pm 1,03	31,39 \pm 1,39

Tabla 3 - Variación de los parámetros sanguíneos del grupo tratado con CBD y el grupo control a lo largo del tiempo. Gli (Glicemia mg/dL), PT (Proteínas totales mg/mL), Alb (Albúmina mg/mL) y Glob (Globulinas mg/mL).

Tiempo	Glicemia (media \pm EEM)	PT (media \pm EEM)	Alb. (media \pm EEM)	Glob. (media \pm EEM)
T0	82,96 \pm 2,97	66,32 \pm 2,08	32,37 \pm 1,12	33,94 \pm 1,90
T25	82,89 \pm 2,97	65,24 \pm 2,08	33,38 \pm 1,12	31,86 \pm 1,90
T45	79,67 \pm 2,97	64,32 \pm 2,08	30,52 \pm 1,12	33,79 \pm 1,90
T60	81,32 \pm 3,02	60,44 \pm 2,12	30,46 \pm 1,14	29,78 \pm 1,94
T90	78,61 \pm 3,03	60,93 \pm 2,13	30,05 \pm 1,14	28,76 \pm 1,94

6. DISCUSIÓN

El objetivo de este estudio fue determinar si la administración oral de CBD en perros afecta la respuesta de estrés durante el transporte terrestre. Para ello, se evaluaron indicadores bioquímicos (glucosa, albúmina, globulinas y proteínas totales), hormonales (cortisol) y fisiológicos (frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria y temperatura superficial) con el fin de comparar la respuesta al estrés entre perros tratados con CBD y perros que recibieron únicamente el vehículo del aceite. Este diseño permitió analizar de manera integral los efectos del CBD sobre los diferentes sistemas que participan en la respuesta al estrés agudo por transporte. Los perros pertenecientes a ambos grupos manifestaron una respuesta de estrés agudo al transporte, evidenciada principalmente por los cambios observados en los indicadores fisiológicos (frecuencia cardíaca y respiratoria y de la temperatura en la oreja y perianal), y hormonal (cortisol), los cuales se incrementaron luego del transporte. Sin embargo, no se observaron cambios en los indicadores bioquímicos ni en la temperatura ocular en ningún momento. Este estudio demostró por primera vez que la administración oral de cannabidiol (CBD) en gotas vía oral, una hora antes de un traslado terrestre breve, redujo la respuesta de estrés en perros. El efecto se evidenció por un menor incremento en cortisol sérico, frecuencia cardíaca y temperatura perianal en el grupo tratado, lo que indica que el CBD contribuye a mitigar el estrés del transporte y favorecer el bienestar animal.

El incremento de la concentración sérica de cortisol inmediatamente después del transporte fue un hallazgo consistente con lo descrito previamente en la caracterización de la respuesta de estrés en perros (D'Angelo et al., 2021; Herbel et al., 2020; Hunt et al., 2023; McEwen et al., 2022). El perfil temporal de la respuesta hormonal observado en nuestra investigación coincide con la dinámica descrita por McEwen (2023) para el estrés agudo, caracterizada por la activación transitoria del eje neuroendocrino y del sistema nervioso autónomo, sin implicar necesariamente efectos adversos a largo plazo. En conjunto, estos hallazgos refuerzan que el transporte vehicular es un factor reconocido por inducir estrés agudo en perros (Herbel et al., 2020), manifestado principalmente por un incremento en la concentración sérica de cortisol (Kaszycka et al., 2025). Estudios previos muestran resultados similares, D'Angelo et al. (2021) evaluaron perros de refugio y reportaron aumentos significativos en los niveles de cortisol salival tras el transporte al lugar de intervención, evidenciando el impacto fisiológico de este procedimiento. De manera similar, Frank et al. (2006) documentaron que el transporte terrestre elevó la concentración sérica de cortisol independientemente de la administración a corto plazo de clomipramina o placebo, confirmando que el transporte constituye un estímulo estresante por sí mismo. Durante este estudio, el aumento de cortisol sérico fue menor en el grupo que recibió tratamiento con CBD en comparación con el grupo control, que solo recibió el aceite vehículo del medicamento. Este resultado sugiere que el CBD ejerce un efecto modulador sobre la activación del eje HHA frente a estímulos estresantes agudos como el transporte. Hunt et al. (2023) observaron menores concentraciones séricas de cortisol tras una única administración de CBD en situaciones de separación temporal de sus tutores y transporte vehicular. En dicho trabajo, el CBD se administró junto con el alimento a una dosis de 4 mg/kg, mientras que en nuestro estudio la administración se realizó en ayuno a una dosis de 2 mg/kg. En nuestro estudio, la concentración sérica de cortisol alcanzó su pico máximo a los 25 minutos de iniciado el

transporte, seguido de una disminución progresiva hasta valores cercanos a los basales como al inicio del transporte, a los 90 min de iniciado el transporte. Este patrón de respuesta temporal es consistente con lo reportado por Herbel et al. (2019) en perros Beagle sin experiencia previa en traslados, quienes observaron incrementos agudos de cortisol ante transporte por carretera, confirmando que se trata de un estímulo estresante de carácter transitorio. La magnitud reducida del incremento en el grupo tratado con CBD es coherente con lo observado por Flint et al. (2024), quienes reportaron niveles séricos de cortisol más bajos en perros que recibieron dosis diarias de CBD durante viajes repetidos en automóvil, en comparación con el placebo. En dicho estudio, se administraron 4 mg/kg diarios de CBD con el alimento durante un período de 6 meses a un total de 19 perros, de los cuales 10 conformaron el grupo placebo y el resto recibieron el tratamiento. El transporte se realizó 2 horas después de la administración del aceite y consistió en un viaje de 10 minutos de duración. En contraste, en el presente trabajo la administración fue mediante una monodosis de 2 mg/kg administrada en forma de aceite en ayunas, y el transporte se llevó a cabo una hora después de la administración, con 20 minutos de duración. De forma concordante, Puttharaksa et al. (2025) demostraron que la administración oral diaria de CBD (4 mg/kg, en aceite o gel) durante 14 días redujo significativamente el cortisol posterior al estrés en perros de refugio sometidos a confinamiento solitario. Sin embargo, a diferencia de estos trabajos, en nuestro estudio la administración de CBD fue una dosis única y exclusivamente en formulación oleosa, lo que resalta que incluso una dosis puntual de esta forma de presentación podría atenuar la respuesta neuroendocrina frente al transporte. En conjunto, estos estudios respaldan el potencial efecto ansiolítico y modulador del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal del CBD en situaciones de estrés agudo. Este conjunto de evidencias, junto con el presente estudio destaca la importancia de estrategias como la administración de CBD, que podrían atenuar la respuesta hormonal al estrés agudo generado por el transporte en perros.

La frecuencia cardíaca (FC) aumentó durante el transporte en ambos grupos, aunque el incremento fue menor en los perros que recibieron CBD en comparación con el grupo control. Herbel et al. (2019), reportaron un aumento de la FC en perros Beagle al inicio del transporte, independientemente de la familiaridad con la situación, interpretando esta respuesta como parte de la activación fisiológica frente a un estímulo estresante. En contextos de estrés agudo, se ha observado una correlación entre el incremento de cortisol y el aumento de la FC, como lo reportado por Beerda et al. (1997), quienes registraron simultáneamente la concentración de cortisol en saliva y la FC durante exposiciones controladas a estímulos aversivos, encontrando respuestas simultáneas consistentes con la activación del sistema nervioso simpático (incremento de FC) y del eje HHA (aumento de cortisol) en perros sometidos a estrés agudo. En otro estudio se evaluó a perros en una sala de espera veterinaria y se encontró que el grupo expuesto presentó niveles significativamente más altos de cortisol plasmático y FC que los perros que esperaban al aire libre, evidenciando la relación fisiológica entre estas dos variables (Perego et al., 2014). En nuestro trabajo, la tendencia hacia una menor FC en el grupo tratado con CBD podría sugerir un posible efecto modulador sobre la respuesta cardíaca al estrés, hallazgo que se alinea parcialmente con lo reportado por Flint et al. (2024). Estos autores evaluaron el efecto del CBD sobre la respuesta al estrés en perros durante transporte y separación, midiendo frecuencia cardíaca (FC) y variabilidad de la

FC. Sus resultados mostraron un aumento significativo de la FC y una disminución de la VFC en ambos grupos, aunque el incremento de la FC fue menor en los perros tratados con CBD, especialmente durante el transporte en automóvil, y las diferencias no alcanzaron significancia estadística. Cabe destacar que en este estudio la administración de CBD fue diaria durante seis meses a una dosis de 4 mg/kg con alimento. En nuestro estudio, por el contrario, se administró una dosis de 2 mg/kg en ayunas 60 minutos antes del transporte. A pesar de estas diferencias en el régimen de administración, los resultados coinciden en que el transporte provocó un aumento de la FC en todos los perros, pero el grupo tratado con CBD presentó un incremento menos pronunciado que el grupo control, sugiriendo un efecto atenuante del CBD sobre la respuesta cardíaca al estrés agudo por transporte.

La frecuencia respiratoria (FR), no mostró diferencias significativas entre el grupo control y el grupo tratado con CBD. El aumento de la FR inmediatamente luego del transporte, probablemente se deba a la activación aguda del sistema nervioso simpático frente al inicio de un estímulo estresante. Beerda et al. (1997) destacan que la FR puede aumentar como respuesta general de activación fisiológica en perros ante estímulos agudos, aunque su especificidad como indicador de estrés es limitada si no se interpreta junto con otros parámetros. Tal como señalan los mismos autores, este tipo de parámetros fisiológicos puede verse afectado por múltiples factores ambientales o individuales, lo cual limita su utilidad como biomarcador aislado del estrés en este tipo de ensayos (Hunt et al., 2023). Estudios en contextos similares han demostrado un aumento notable de la FR como respuesta al estrés por transporte o entornos nuevos. Bragg et al. (2015) observaron que el 63 % jadeaba tras el traslado a una clínica veterinaria, frente al 17 % en su hogar. Asimismo, Perry et al. (2017) documentaron en perros de trabajo transportados en helicóptero respuestas tales como jadeo y aumento de temperatura corporal (Perry et al., 2017), reflejando una activación simpática aguda. En conclusión, los resultados obtenidos permiten afirmar que, si bien la FR constituye un parámetro sensible a la activación simpática inmediata asociada al transporte, no se observaron diferencias atribuibles a la administración de CBD. Esto respalda la idea de que la FR, considerada de forma aislada, presenta un valor limitado como biomarcador específico de estrés en perros, dada su susceptibilidad a múltiples factores contextuales y ambientales. No obstante, su aumento transitorio tras el transporte confirma la ocurrencia de una respuesta fisiológica aguda, que, al ser interpretada en conjunto con otras variables fisiológicas, bioquímicas y comportamentales, contribuye a la caracterización del transporte como un agente estresor en perros.

La administración de CBD no produjo cambios significativos en la temperatura auricular ni ocular. En cuanto a la temperatura perianal, si bien la diferencia entre grupos no alcanzó significancia estadística, se observó una tendencia hacia valores menores en los perros tratados con CBD. Este hallazgo, aunque no concluyente, aporta un indicio en el mismo sentido que las demás variables analizadas, sugiriendo un posible efecto atenuante del CBD. La literatura especializada indica que la temperatura superficial medida mediante termografía infrarroja en perros puede reflejar cambios fisiológicos inducidos por estrés (Hunt et al., 2023). Travain et al. (2016) demostraron que las variaciones en temperatura ocular y nasal pueden asociarse con estados emocionales, mientras que Riemer et al. (2016) observaron cambios en la temperatura auricular

durante un test de separación. De manera complementaria, estudios como el de Kwon & Brundage (2019) sugieren que algunas regiones, como la inguinal o la mucosa oral, ofrecen una mejor correlación con la temperatura corporal central y menor estrés asociado al método. Zanghi (2016) confirmaron que la temperatura ocular y auricular se correlacionan adecuadamente con la temperatura rectal en perros en reposo o tras ejercicio. Hunt et al. (2023) señalan que las mediciones de temperatura superficial podrían no constituir una herramienta suficientemente sensible o fiable para evaluar el estrés en perros, salvo en contextos experimentales altamente controlados. Asimismo, la precisión de la termografía infrarroja puede verse alterada por múltiples factores ambientales y fisiológicos: las características físicas asociadas con el individuo como longitud, color y forma del pelaje, son posibles variables a considerar (Kwon & Brundage (2019). En este contexto, si bien los resultados obtenidos en nuestro estudio no permiten afirmar un efecto concluyente del CBD sobre la temperatura corporal superficial, la tendencia observada podría ser indicativa de una modulación fisiológica, en línea con un efecto ansiolítico o regulador.

No se evidenciaron variaciones en los niveles de glicemia en ninguno de los dos grupos. Este hallazgo sugiere que, si bien el transporte fue un estímulo suficiente para aumentar el cortisol, dicha activación no alcanzó la magnitud o duración necesarias para inducir cambios detectables en la glicemia. En perros, la hiperglicemia inducida por estrés suele estar mediada por la activación del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (HPA) y del sistema nervioso simpático-adrenomedular (SAM), los cuales estimulan la glucogenólisis y la gluconeogénesis hepática. Estos mecanismos permiten movilizar energía de rápida disponibilidad, incrementando además el consumo de oxígeno y la termogénesis como parte de la respuesta de adaptación frente al estrés (Chu et al., 2024). Resultados similares fueron descritos por Hunt et al. (2023), quienes evaluaron el efecto de una dosis única de CBD en perros sometidos a situaciones de separación y transporte en vehículo. A pesar de observar un efecto positivo del compuesto sobre otros indicadores de estrés, tampoco detectaron variaciones significativas en la glicemia, concluyendo que, en estas circunstancias, no sería un parámetro adecuado para este tipo de situaciones. De este modo, nuestros resultados coinciden con lo reportado en ese trabajo. Por otra parte, Radisavljević et al. (2015) evaluaron los efectos del transporte y el alojamiento en un nuevo entorno sobre parámetros fisiológicos de estrés en 40 perras callejeras. Observaron un aumento significativo de la glicemia inmediatamente después del transporte, que retornó a valores basales tras 24 horas de adaptación. Esto refuerza la idea de que la respuesta glucémica al estrés puede depender de factores como el tipo de población estudiada, el tiempo de muestreo y la magnitud del estresor. Los autores concluyeron que el transporte genera una respuesta fisiológica de estrés. Gamble et al. (2018) evaluaron la farmacocinética, seguridad y eficacia clínica del cannabidiol en perros con osteoartritis utilizando una administración oral de aceite de CBD en dosis repetidas (2 mg/kg cada 12 horas durante 4 semanas), en un estudio cruzado y controlado con placebo. En dicho estudio, al igual que en el nuestro, no se observó un incremento significativo de la glicemia, a pesar de las diferencias metodológicas. Entre las principales diferencias se encuentran el esquema de administración del tratamiento, que fue cada 12 horas, la duración del mismo (4 semanas) y las características de la población estudiada, compuesta por pacientes con diagnóstico de osteoartrosis

En este estudio no se observaron variaciones significativas en las proteínas totales, albúmina y globulinas tras una única administración de CBD asociada al transporte. Esto es coincidente con lo reportado por Puttharaksa et al. (2025), que evaluaron la administración oral de CBD en perros de refugio durante 14 días y reportaron que las proteínas totales, albúmina, globulinas y otros parámetros bioquímicos permanecieron sin cambios, concluyendo que el CBD no tuvo efecto sobre los parámetros proteicos séricos. Sin embargo, la literatura en perros indica que, bajo ciertas condiciones de estrés o enfermedad, se pueden observar alteraciones en proteínas séricas, aunque su comportamiento puede variar dependiendo de la naturaleza e intensidad del estímulo estresante (Liang et al., 2018). En comparación con otras especies, estudios en caballos sometidos a transporte, han reportado una disminución de la concentración sérica de albúmina, una alteración en la relación albúmina/globulina y un aumento de las fracciones globulínicas α_1 , α_2 y β_2 , aunque las proteínas totales no se modificaron significativamente (Arfuso et al., 2023). Esto sugiere que, si bien el transporte es un estresor común, la respuesta bioquímica puede existir, así como variar entre especies ante la exposición a un evento estresante.

En conjunto, los resultados de nuestro estudio muestran que el transporte terrestre constituye un estímulo estresante agudo para los perros, evidenciado por aumentos en indicadores fisiológicos (frecuencia cardíaca) y hormonales (cortisol), mientras que los parámetros bioquímicos, la temperatura ocular y la glicemia permanecieron estables. La administración oral de CBD mediante gotas, una hora antes del transporte y en dosis única, atenuó la respuesta al estrés, reflejándose en un menor incremento del cortisol sérico, así como en la frecuencia cardíaca y la temperatura perianal, sin afectar la frecuencia respiratoria. Estos hallazgos coinciden con estudios previos que reportaron aumentos agudos de cortisol y FC ante transporte (Beerda et al., 1997; D'Angelo et al., 2021; Herbel et al., 2020) y sugieren que el CBD puede modular la activación del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal y del sistema nervioso simpático en situaciones de estrés agudo, incluso tras una única administración puntual. Comparando con Flint et al. (2024), quienes utilizaron un régimen de administración prolongado de CBD (4 mg/kg diarios durante seis meses con alimento), nuestros resultados muestran que dosis únicas en ayunas de 2 mg/kg también pueden ejercer un efecto atenuante sobre la FC y el cortisol, aunque con menor duración y magnitud. Estos hallazgos respaldan el potencial ansiolítico del CBD y su utilidad como estrategia para reducir el impacto fisiológico del estrés inducido por transporte en perros, contribuyendo al bienestar animal sin alterar parámetros bioquímicos ni homeostáticos esenciales.

Este estudio es el primero en demostrar que la administración oral mediante el empleo de gota conteniendo CBD en forma de aceite, a una dosis de 2 mg/kg, una hora antes del viaje en vehículo terrestre y por tiempo corto (20 min) mitigó la respuesta de estrés del transporte en perros. Este efecto se evidenció a nivel hormonal por el menor incremento en la concentración sérica de cortisol en el grupo tratado con CBD, así como también en los indicadores fisiológicos, por el menor incremento en la frecuencia cardíaca y de la temperatura perianal en el grupo tratado con CBD. Por lo tanto, el CBD mitiga el estrés del transporte en perros, contribuyendo al bienestar animal.

7. CONCLUSIONES

La administración de una dosis de 2 mg/kg de CBD a perros en ayuno, 60 minutos antes de ser sometidos al evento estresante, disminuyó la respuesta al estrés provocado por el transporte en vehículo.

El cortisol y la FC fueron afectados por el tratamiento. Esto se evidenció por un menor aumento de ambos parámetros en el grupo tratado con CBD con respecto al grupo control.

Los parámetros fisiológicos (FR, temperatura en oreja y ocular) no fueron influenciados por el tratamiento con CBD. Sin embargo, la temperatura perianal tendió a ser menor en el grupo tratado con CBD en comparación al grupo control.

Los parámetros bioquímicos (glucosa, albúmina, globulinas y proteínas totales) no presentaron diferencias significativas entre los perros tratados con CBD y los que recibieron el vehículo del aceite.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alvarenga, I. C., Panickar, K. S., Hess, H., & McGrath, S. (2023). Scientific validation of cannabidiol for management of dog and cat diseases. *Annual Review of Animal Biosciences*, 11(1), 227–246. <https://doi.org/10.1146/annurev-animal-081122-070236>
- American Veterinary Medical Association. (2020). *Cannabis in veterinary medicine*. AVMA. www.avma.org/sites/default/files/2025-04/aph-cannabis-resources-report-v4-2025.pdf
- Andre, C. M., Hausman, J.-F., & Guerriero, G. (2016). Cannabis sativa: The plant of the thousand and one molecules. *Frontiers in Plant Science*, 7, 19. <https://doi.org/10.3389/fpls.2016.00019>
- Arfuso, F., Rizzo, M., Giannetto, C., Giudice, E., Piccione, G., Fazio, F., Cirincione, R., Cassata, G., & Cicero, L. (2023). Inflammatory-like status and acute stress response in horses after road transport. *Scientific Reports*, 13(1), 9858. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-37069-1>
- Banach, D., & Ferrero, P. (2023). Cannabis and pathologies in dogs and cats: First survey of phytocannabinoid use in veterinary medicine in Argentina. *Journal of Cannabis Research*, 5(1). <https://doi.org/10.1186/s42238-023-00209-5>
- Beerda, B., Schilder, M. B. H., van Hooff, J. A. R. A. M., & de Vries, H. W. (1997). Manifestations of chronic and acute stress in dogs. *Applied Animal Behaviour Science*, 52(3–4), 307–319. [https://doi.org/10.1016/S0168-1591\(96\)01131-8](https://doi.org/10.1016/S0168-1591(96)01131-8)
- Blessing, E. M., Steenkamp, M. M., Manzanares, J., & Marmar, C. R. (2015). Cannabidiol as a Potential Treatment for Anxiety Disorders. *Neurotherapeutics: the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, 12(4), 825–836. <https://doi.org/10.1007/s13311-015-0387-1>
- Bowland, G. B., Bernstein, R. M., Koster, J., Fiorello, C., Brenn-White, M., Liu, J., Schwartz, L., Campbell, A., Von Stade, D., Beagley, J., Pomerantz, J., González, A., Quick, M., McKinnon, K., Aghaian, A., Sparks, C., & Gross, J. B. (2020). Fur color and nutritional status predict hair cortisol concentrations of dogs in Nicaragua. *Frontiers in Veterinary Science*, 7. <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.565346>
- Bragg, R. F., Bennett, J. S., Cummings, A., & Quimby, J. M. (2015). Evaluation of the effects of hospital visit stress on pulse rate, rectal temperature, respiratory rate, and systolic arterial blood pressure in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 246(2), 212–216. <https://doi.org/10.2460/javma.246.2.212>

- Brioschi, F. A., Di Cesare, F., Gioeni, D., Rabbogliatti, V., Ferrari, F., D'Urso, E. S., Amari, M., & Ravasio, G. (2020). Oral transmucosal cannabidiol oil formulation as part of a multimodal analgesic regimen: Effects on pain relief and quality of life improvement in dogs affected by spontaneous osteoarthritis. *Animals*, 10(9), 1505. <https://doi.org/10.3390/ani10091505>
- Brutlag, A. & Hommerding, H. (2018) Toxicology of Marijuana, Synthetic Cannabinoids, and Cannabidiol in Dogs and Cats. *Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice*, 48(6), 1087 - 1102. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2018.07.008>
- Cannas, S., Evangelista, M., Accorsi, P. A., & Michelazzi, M. (2010). An epidemiology study on travel anxiety and motion sickness. *Journal of Veterinary Behavior*, 5(1), 25–26.
- Chicoine, A., Illing, K., Vuong, S., Pinto, K. R., Alcorn, J., & Cosford, K. (2020). Pharmacokinetic and safety evaluation of various oral doses of a novel 1:20 THC:CBD cannabis herbal extract in dogs. *Frontiers in Veterinary Science*, 7. <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.583404>
- Chu, B., Marwaha, K., Sanvictores, T., Awosika, A. O., & Ayers, D. (2024, mayo 7). *Physiology, stress reaction*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541120/>
- Corsetti, S., Borruso, S., Malandrucchio, L., Spallucci, V., Maragliano, L., Perino, R., D'Agostino, P., & Natoli, E. (2021). Cannabis sativa L. may reduce aggressive behaviour towards humans in shelter dogs. *Scientific Reports*, 11(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-82439-2>
- Cray, C., Zaias, J., & Altman, N. H. (2009). Acute phase response in animals: A review. *Comparative Medicine*, 59(6), 517–526. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2798837/>
- D'Angelo, D., D'Ingeo, S., Ciani, F., Visone, M., Sacchettino, L., Avallone, L., & Quaranta, A. (2021). Cortisol levels of shelter dogs in animal assisted interventions in a prison: An exploratory study. *Animals*, 11(2), 345. <https://doi.org/10.3390/ani11020345>
- Della Rocca, G., & Di Salvo, A. (2020). Hemp in veterinary medicine: From feed to drug. *Frontiers in Veterinary Science*, 7. <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.00387>
- Erickson, A., Harbin, K., MacPherson, J., Rundle, K., & Overall, K. L. (2021). A review of pre-appointment medications to reduce fear and anxiety in dogs and cats at veterinary visits. *Canadian Veterinary Journal*, 62, 952–960. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8360309/>

- Fallahi, M., Masoudi, A. A., Váez Torshizi, R., & Maghsoudi, A. (2024). Socio-economic evaluation of human–dog coexistence: A 40,000 years history. *Veterinary Medicine and Science*, *10*(6), e70012. <https://doi.org/10.1002/vms3.70012>
- Finn, D. P. (2009). Endocannabinoid-mediated modulation of stress responses: Physiological and pathophysiological significance. *Immunobiology*, *215*(8), 629–646. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2009.05.011>
- Flint, H. E., Hunt, A. B. G., Logan, D. W., & King, T. (2024). Daily dosing of cannabidiol (CBD) demonstrates a positive effect on measures of stress in dogs during repeated exposure to car travel. *Journal of Animal Science*, *102*, 1–14. <https://doi.org/10.1093/jas/skad414>
- Frank, D., Gauthier, A., & Bergeron, R. (2006). Placebo-controlled double-blind clomipramine trial for the treatment of anxiety or fear in beagles during ground transport. *Canadian Veterinary Journal*, *47*(11), 1102–1108. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1624927/>
- Furtado de Álava, A. (2019). *Cannabis de uso medicinal para el tratamiento de dolor crónico de un Labrador Retriever con osteoartritis: relato de caso* [Tesis de grado, Facultad de Veterinaria, Universidad de la República]. Colibrí. <https://www.colibri.udelar.edu.uy/jspui/bitstream/20.500.12008/25439/1/FV-33920.pdf>
- Gamage, T. F., & Lichtman, A. H. (2011). The endocannabinoid system: Role in energy regulation. *Pediatric Blood & Cancer*, *58*(1), 144–148. <https://doi.org/10.1002/pbc.23367>
- Gamble, L., Boesch, J. M., Frye, C. W., Schwark, W. S., Mann, S., Wolfe, L., Brown, H., Berthelsen, E. S., & Wakshlag, J. J. (2018). Pharmacokinetics, safety, and clinical efficacy of cannabidiol treatment in osteoarthritic dogs. *Frontiers in Veterinary Science*, *5*. <https://doi.org/10.3389/fvets.2018.00165>
- García-Gutiérrez, M. S., Navarrete, F., Gasparyan, A., Austrich-Olivares, A., Sala, F., & Manzanares, J. (2020). Cannabidiol: A potential new alternative for the treatment of anxiety, depression, and psychotic disorders. *Biomolecules*, *10*(11), 1575. <https://doi.org/10.3390/biom10111575>
- Giacoppo, S., & Mazzon, E. (2016). Can cannabinoids be a potential therapeutic tool in amyotrophic lateral sclerosis? *Neural Regeneration Research*, *11*(12), 1896–1899. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.197125>
- Herbel, J., Aurich, J., Gautier, C., Melchert, M., & Aurich, C. (2020). Stress response of beagle dogs to repeated short-distance road transport. *Animals*, *10*(11), 2131. <https://doi.org/10.3390/ani10112114>

- Howlett, A. C., Barth, F., Bonner, T. I., Cabral, G., Casellas, P., Devane, W. A., Felder, C. C., Herkenham, M., Mackie, K., Martin, B. R., Mechoulam, R., & Pertwee, R. G. (2002). International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors. *Pharmacological Reviews*, 54(2), 161-202. <https://doi.org/10.1124/pr.54.2.161>
- Hunt, A. B. G., Flint, H. E., Logan, D. W., & King, T. (2023). A single dose of cannabidiol (CBD) positively influences stress measures in dogs during separation and car travel. *Frontiers in Veterinary Science*, 10, 1112604. <https://doi.org/10.3389/fvets.2023.1112604>
- Ibáñez Talegón, M., & Anzola Delgado, B. (2011). Anxiety disorders in dogs. En V.V. Kalinin (Ed.), *Anxiety Disorders*. IntexhOpen. <https://www.intechopen.com/books/510>
- Kaszycka, K., Goleman, M., & Krupa, W. (2025). Testing the level of cortisol in dogs. *Animals*, 15(9), 1197. <https://doi.org/10.3390/ani15091197>
- Kent, J. L., & Mulley, C. (2017). Riding with dogs in cars: What can it teach us about transport practices and policy? *Transportation Research Part A: Policy and Practice*, 106, 278–287. <https://doi.org/10.1016/j.tra.2017.09.014>
- King, T., Flint, H. E., Hunt, A. B. G., Werzowa, W. T., & Logan, D. W. (2022). Effect of music on stress parameters in dogs during a mock veterinary visit. *Animals*, 12(2), 187. <https://doi.org/10.3390/ani12020187>
- Kitts-Morgan, S. E., Sams, R. A., & Muir, W. W. (2025). Pharmacokinetics of cannabidiol, (-)-trans- Δ^9 -tetrahydrocannabinol, and their oxidative metabolites after intravenous and oral administration of a cannabidiol-dominant full-spectrum hemp product to beagle dogs. *Frontiers in Veterinary Science*, 12. <https://doi.org/10.3389/fvets.2025.1556975>
- Kogan, L. R., Hellyer, P. W., Silcox, S., & Schoenfeld-Tacher, R. (2019). Canadian dog owners' use and perceptions of cannabis products. *Canadian Veterinary Journal*, 60(7), 749–755. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6563876/>
- Koscinczuk, P. (2016). Ambiente, adaptación y estrés. *Revista Veterinaria*, 25(1), 67–76. <https://doi.org/10.30972/vet.251555>
- Kwon, C. J., & Brundage, C. M. (2019). Quantifying body surface temperature differences in canine coat types using infrared thermography. *Journal of Thermal Biology*, 82, 18–22. <https://doi.org/10.1016/j.jtherbio.2019.03.004>
- Le Brech, S. (2013). *Diferencias individuales en comportamiento y respuesta de estrés en perros* [Tesis doctoral, Universidad Autónoma de Barcelona]. TDX. <https://www.tdx.cat/handle/10803/129092>

- Łebkowska-Wieruszewska, B., Stefanelli, F., Chericoni, S., Owen, H., Poapolathep, A., Lisowski, A., & Giorgi, M. (2019). Pharmacokinetics of Bedrocan®, a cannabis oil extract, in fasting and fed dogs: An explorative study. *Research in Veterinary Science*, 123, 26–28. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2018.12.003>
- Liang, W., Zeng, L.-Y., Yu, C.-X., Gao, X.-X., Fu, L.-D., & Wang, X. (2018). Effect of flight transport stress on blood parameters in Beagles and the anti-stress effect of dangshen. *Animal Medicine and Experimental Therapeutics*, 120(6), Article 12018. <https://doi.org/10.1002/ame2.12018>
- Lookfong, N. A., Raup-Konsavage, W. M., & Silberman, Y. (2022). Potential utility of cannabidiol in stress-related disorders. *Cannabis and Cannabinoid Research*, 8(2). <https://doi.org/10.1089/can.2022.0130>
- Mârza, S. M., et al. (2024). Behavioral, physiological, and pathological approaches of stress in dogs: A review. *Animals*, 14(23), 3536. <https://doi.org/10.3390/ani14233536>
- McEwen 2022_McEwen, C. A. (2022). Connecting the biology of stress, allostatic load and epigenetics to social structures and processes. *Neurobiology of Stress*, 17, 100426. <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2022.100426>
- McGrath, S., Bartner, L. R., Rao, S., Kogan, L. R., & Hellyer, P. W. (2018). A report of adverse effects associated with the administration of cannabidiol in healthy dogs. *American Holistic Veterinary Medical Association*, 52, 34–38. <https://www.ahvma.org/wp-content/uploads/AHVMA-2018-V52-CannabisAdverseEffects.pdf>
- Melas, P. A., Scherma, M., Fratta, W., Cifani, C., & Fadda, P. (2021). Cannabidiol as a potential treatment for anxiety and mood disorders: Molecular targets and epigenetic insights from preclinical research. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(4), 1863. <https://doi.org/10.3390/ijms22041863>
- Mentzel, R. E. (2006). Fisiopatología, diagnóstico y tratamiento de la ansiedad por separación en el perro. *Clínica Veterinaria de Pequeños Animales*, 26(4), 329–334.
- Meola, S. D., Fitzgerald, S. D., & Bronstein, D. (2012). Evaluation of trends in marijuana toxicosis in dogs living in a state with legalized medical marijuana: 125 dogs (2005–2010). *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 22(6), 690–696. <https://doi.org/10.1111/j.1476-4431.2012.00788.x>

- Mondino, A., Sosa, S., Santiestéban, R., & Bentancurt, J. (2020). Potencialidad del cannabis en el tratamiento de la disfunción cognitiva canina. *REMEVET*, 2020(1), 7–9. [https://www.researchgate.net/publication/343821147 Potencialidad del Cannabis en el tratamiento de la disfuncion cognitiva canina](https://www.researchgate.net/publication/343821147_Potencialidad_del_Cannabis_en_el_tratamiento_de_la_disfuncion_cognitiva_canina)
- Mondino, A., Sosa, S., Zeinsteger, P., & García y Santos, C. (2019). Intoxicación por cannabis en pequeños animales: Revisión. *Veterinaria (Montevideo)*, 55(212), 86–95. <https://doi.org/10.29155/VET.55.212.7>
- Morris, E. M., Kitts-Morgan, S. E., Spangler, D. M., McLeod, K. R., Costa, J. H. C., & Harmon, D. L. (2020). The impact of feeding cannabidiol (CBD) containing treats on canine response to a noise-induced fear response test. *Frontiers in Veterinary Science*, 7. <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.569565>
- Ndlovu, S., Naidoo, D., Van Staden, J., & Gebashe, F. (2024). A systematic review of Cannabis sativa L. cultivation techniques: A comprehensive overview of tissue culture innovations and growth optimization. *Industrial Crops and Products*, 222, 119539. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2024.119539>
- Perego, R., Proverbio, D., & Spada, E. (2014). Increases in heart rate and serum cortisol concentrations in healthy dogs are positively correlated with an indoor waiting-room environment. *Veterinary Clinical Pathology*, 43(1), 67–71. <https://doi.org/10.1111/vcp.12118>
- Perry, E., Gulson, N., Liu Cross, T.-W., & Swanson, K. S. (2017). Physiological effects of stress related to helicopter travel in Federal Emergency Management Agency search-and-rescue canines. *Journal of Nutritional Science*, 6, e28. <https://doi.org/10.1017/jns.2017.25>
- Piccardo Olivera, H. A. (2023). *Uso de una formulación de fitocannabinoides (THC 3,2% - CBD 7,35%) para el tratamiento de dolor crónico en un perro con osteoartritis: relato de caso* [Tesis de grado, Facultad de Veterinaria, Universidad de la República]. Colibrí. <https://hdl.handle.net/20.500.12008/42336>
- Puttharaksa, W., Charoensook, R., Tungtrakanpoung, R., Hoidokhom, N., Rungchang, S., Brenig, B., & Numthuam, S. (2025). A preliminary evaluation of the comparative efficacy of gel-based and oil-based CBD on hematologic and biochemical responses in dogs. *Veterinary Sciences*, 12(4), 342. <https://doi.org/10.3390/vetsci12040342>
- Riemer, S., Assis, L., & Rizzo, M. (2016). Dynamic changes in ear temperature in relation to separation distress in dogs. *Journal of Thermal Biology*, 58, 23–27. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2016.09.002>

- Rooney, T. A., Carpenter, J. W., KuKanich, B., Gardhouse, S. M., Magnin, G. C., & Tully, T. N. (2022). Feeding decreases the oral bioavailability of cannabidiol and cannabidiolic acid in hemp oil in New Zealand White rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). *American Journal of Veterinary Research*, 83(10). <https://doi.org/10.2460/ajvr.22.01.0006>
- Sherman, B. L., & Mills, D. S. (2008). Canine anxieties and phobias: An update on separation anxiety and noise aversions. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 38(5), 1081–1106. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2008.04.012>
- Silver, R. J. (2019). The endocannabinoid system of animals. *Animals*, 9(9), 686. <https://doi.org/10.3390/ani9090686>
- Radisavljević, K., Vučinić, M., Becskei, Z., Stanojković, A., & Ostović, M. (2015). Comparison of stress level indicators in blood of free-roaming dogs after transportation and housing in the new environment. *Journal of Applied Animal Research*, 45(1), 1–4. <https://doi.org/10.1080/09712119.2015.1091338>
- Tanaka, K., Amoako, A. A., Mortlock, S., Rogers, P. A., Holdsworth-Carson, S. J., Donoghue, J. F., Teh, W.T., Montgomery, G.W., & McKinnon, B. (2025). The influence of genetics on the endocannabinoid system gene expression and relevance for targeting reproductive conditions. *Journal of Cannabis Research*, 7(1), 29. <https://doi.org/10.1186/s42238-025-00275-x>
- Tateo, A., Nanni Costa, L., & Padalino, B. (2022). The welfare of dogs and cats during transport in Europe: A literature review. *Italian Journal of Animal Science*, 21(1), 539–550. <https://doi.org/10.1080/1828051X.2022.2043194>
- Travain, T., Colombo, E. S., Grandi, L. C., Heinzl, E., Pelosi, A., Prato Previde, E., & Valsecchi, P. (2016). How good is this food? A study on dogs' emotional responses to a potentially pleasant event using infrared thermography. *Physiology & behavior*, 159, 80–87. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0031938416301056>
- Travain, T., Colombo, E. S., Heinzl, E., Bellucci, D., Prato Previde, E., & Valsecchi, P. (2015). Hot dogs: Thermography in the assessment of stress in dogs (*Canis familiaris*)—A pilot study. *Journal of Veterinary Behavior*, 10(1), 17-23. <https://doi.org/10.1016/j.jveb.2014.11.003>
- United Nations Office on Drugs and Crime. (2017). *Drug demand and supply*. UNODC. <https://www.unodc.org/wdr2017/en/drug-demand-and-supply.html>
- Uruguay. (2014, enero 7). Ley N° 17.972: Regulación y control del cannabis. <https://www.impo.com.uy/bases/leyes/19172-2013>

- Vaughn, D., Kulpa, J., & Paulionis, L. (2020). Preliminary investigation of the safety of escalating cannabinoid doses in healthy dogs. *Frontiers in Veterinary Science*, 7, 51. <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.00051>
- Von Borell, E., Langbein, J., Després, G., Hansen, S., Leterrier, C., Marchant, J., Marchant-Forde, R., Minero, M., Mohr, E., Prunier, A., Valance, D., & Veissier, I. (2007). Heart rate variability as a measure of autonomic regulation of cardiac activity for assessing stress and welfare in farm animals — a review. *Physiology & Behavior*, 92(3), 293–316. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2007.01.007>
- Whalley, B. J., Lin, H., Bell, L., Hill, T., Patel, A., Gray, R. A., Roberts, C. E., Devinsky, O., Bazelot, M., Williams, C. M., & Stephens, G. J. (2019). Species-specific susceptibility to cannabis-induced convulsions. *British Journal of Pharmacology*, 176(10), 1506-1523. <https://doi.org/10.1111/bph.14165>
- Zanghi, B. M. (2016). Eye and ear temperature using infrared thermography are related to rectal temperature in dogs at rest or with exercise. *Frontiers in Veterinary Science*, 3, 111. <https://doi.org/10.3389/fvets.2016.00111>