

<https://doi.org/10.69639/arandu.v12i3.1631>

Uso de cannabidiol como agente reductor de ansiedad en caninos con Hiperapego

Use of cannabidiol as an anxiety-reducing agent in canines with hyperattachment

Erick Johan D'Vries

ejdv78@est.ucacue.edu.ec

Universidad Católica de Cuenca
Cuenca, Ecuador

Manuel Esteban Maldonado Cornejo

mmaldonadoc@ucacue.edu.ec

<https://orcid.org/0000-0002-1507-2280>

Universidad Católica de Cuenca
Cuenca, Ecuador

Artículo recibido: 18 agosto 2025 - Aceptado para publicación: 28 septiembre 2025
Conflictos de intereses: Ninguno que declarar.

RESUMEN

El uso del cannabis en medicina veterinaria ha cobrado interés, siendo el cannabidiol (CBD) uno de los más relevantes por sus efectos ansiolíticos. En ese sentido vale la pena considerar la teoría que indica que este reduce niveles de cortisol y limita conductas relacionadas con el hiperapego; por lo que se realizó un estudio, doble ciego para lo que se administró aceite de cannabidiol a dosis de 1.2mg/kg para compararlo con un placebo neutro compuesto por una solución salina (0,9%), comparando 10 perros sanos que presentaban signos previos de ansiedad con una edad comprendida entre de 2 y 5 años. La ansiedad fue evaluada utilizando la escala de Sheppard & Mills, registrando frecuencia e intensidad de comportamientos ansiosos, mientras que el nivel de estrés fue analizado mediante muestras sanguíneas que fueron analizadas para cuantificar el cortisol plasmático como biomarcador. Además, se evaluó la percepción y el nivel de satisfacción del propietario mediante encuesta aplicada tras cada administración del tratamiento. El análisis de estas variables se realizó mediante las pruebas multifactoriales entre tratamientos y días de tratamiento. Los Resultados mostraron que el Grupo CBD redujo un 33,4% los puntajes de ansiedad en la escala antes mencionada, mientras que el grupo placebo la disminución solo un 25,5%. Con respecto a los niveles de cortisol estos disminuyeron en concordancia con los días de aplicación. Adicionalmente, los propietarios reportaron satisfacción con el tratamiento. Estos hallazgos respaldan el uso de CBD, como compuesto terapéutico en clínica veterinaria, por reducir los síntomas de ansiedad en perros.

Palabras claves: cannabidiol, cortisol, hiperapego, placebo, sheppard & mills

ABSTRACT

The use of cannabis in veterinary medicine has gained increasing interest, with cannabidiol (CBD) being one of the most relevant compounds due to its anxiolytic effects. In this context, it is worth considering the theory suggesting that CBD reduces cortisol levels and limits behaviors related to hyperattachment. Therefore, a double-blind study was conducted in which cannabidiol oil was administered at a dose of 1.2 mg/kg and compared with a neutral placebo composed of a saline solution (0.9%), involving 10 healthy dogs showing previous signs of anxiety, aged between 2 and 5 years. Anxiety was assessed using the Sheppard & Mills scale, recording the frequency and intensity of anxious behaviors, while stress levels were evaluated through blood samples analyzed to quantify plasma cortisol as a biomarker. In addition, owners' perception and satisfaction levels were evaluated through a survey administered after each treatment session. The analysis of these variables was performed using multifactorial tests between treatments and treatment days. The results showed that the CBD group reduced anxiety scores by 33.4% on the aforementioned scale, whereas the placebo group showed only a 25.5% reduction. Regarding cortisol levels, these decreased in accordance with the number of application days. Additionally, owners reported satisfaction with the treatment. These findings support the use of CBD as a therapeutic compound in veterinary practice for reducing anxiety symptoms in dogs.

Keywords: cannabidiol, cortisol, hyperattachment, placebo, sheppard & mills

Todo el contenido de la Revista Científica Internacional Arandu UTIC publicado en este sitio está disponible bajo licencia Creative Commons Attribution 4.0 International. 

INTRODUCCIÓN

Este estudio dirige su atención hacia la salud de las mascotas con el objetivo de enriquecer nuestro entendimiento en el ámbito de la consulta veterinaria. En consonancia con investigaciones de Díaz, (2021), se reconoce que los animales experimentan amplia gama de emociones, entre ellas ansiedad, tristeza y la sensación de separación, factores que pueden tener impacto significativo en la calidad de vida de la mascota a corto como a largo plazo.

El presente estudio, se enfoca en arrojar luz en este contexto para examinar y como la administración del *cannabidiol* (CBD) influye en los niveles de cortisol y actividad conductual de los pacientes a la hora de la consulta veterinaria cuantificando su variación fisiológica y midiendo los resultados de cortisol plasmático, cambios conductuales y la percepción de los propietarios acerca del uso del fármaco para tratar síntomas de estrés en caninos (*Canis lupus familiaris*), pudiendo así beneficiar a propietarios, pacientes y veterinarios quienes a menudo se ven inmersos en niveles elevados de estrés, durante la práctica diaria del veterinario (Christiansen & Clausen, 2024).

Muchos de estos animales experimentan estímulos negativos como el viaje en carro, separación del amo, el ambiente nuevo, olores nuevos, síndrome de bata blanca, síndrome de hiperapego siendo este último el más común entre los animales de compañía (Mota-Rojas et al., 2023) y potencialmente son causantes de muchos ataques a la hora de la consulta, siendo el (CBD) una de las alternativas más seguras a la hora de manejar casos de estrés sin utilizar sedantes, disociativos o anestésicos para controlar el animal y evitar sus efectos secundarios.

La ansiedad es una respuesta biológica adaptativa frente a amenazas o cambios en el ambiente, muchos animales lo suelen demostrar con agresión o pavor, necesarios para afrontar peligros y que a simple vista podemos identificar (Limsuwan et al., 2024; Mentzel, 2006); sin embargo cuando la exposición del estímulo nocivo es constante, eleva mucho los niveles de cortisol, este desbalance no solo compromete el bienestar animal, sino que también interfiere en la relación con sus propietarios, pudiendo derivar en problemas de manejo y/o abandono si no se interviene adecuadamente (Ferrans et al., 2025; Santisteban-Arenas & Betancurt, 2021).

La ansiedad por separación en perros es un trastorno conductual caracterizado por respuestas de miedo y alteraciones autónomas ante la ausencia de su figura de apego, lo que compromete su capacidad de adaptación. Es una de las principales causas de consulta en entornos urbanos y su etiología es multifactorial, incluyendo factores ambientales y de manejo del animal como pueden ser ausencia prolongada del propietario, cambios de rutina o reforzamiento inadecuado de rituales. Neurobiológicamente involucra sistemas serotoninérgicos, noradrenérgicos y dopaminérgicos, así como la activación de eje (HPA), elevando los glucocorticoides y su aumento significativo de cortisol plasmático Clínicamente se manifiesta con síntomas de conductas compulsivas (Mentzel R, 2006).

Según el estudio de Caddiell, (2023) la sensibilidad de los caninos (*Canis lupus familiaris*) difiere notablemente de las otras especies y puede estar influida por factores vinculados a la raza (Jung & Pörtl, 2019), como el temperamento y en este estudio el chihuahua presenta características particulares, mostrándose habitualmente reacio o cauteloso ante un estímulo, e incluso evasivo y receloso frente a entornos nuevos; teniendo en cuenta que, en perros con altos niveles de ansiedad, el enfoque veterinario debe adaptarse (Pongrácz & Dobos, 2025). Un manejo excesivamente restrictivo en estos casos puede incrementar la reactividad durante la consulta clínica, lo que subraya de intervenciones ajustadas al estado emocional del paciente para garantizar su bienestar.

Cannabidiol CBD

En la exploración de las propiedades medicinales del cannabis, particularmente del *cannabidiol* (CBD) que es uno de los componentes más abundantes en la *Cannabis sativa*, se ha observado un creciente interés en la aplicación en animales de compañía ya sea por sus propiedades tanto farmacológicas como ansiolíticas, analgésicas, inmunoreguladoras, antiespasmódicas, antiinflamatorias como también alivia algunos síntomas de estrés como por ejemplo, el ladrido excesivo, agresión, temblores, esconderse, comportamientos destructivos y la pérdida de apetito, estas características benefician tanto a veterinarios como a pacientes y a la percepción del propietario a nuevos tratamientos farmacológicos (Blessing et al., 2015; Kogan et al., 2019; Tomsic et al., 2022; Williams, 2025).

Con respecto a la interacción del *cannabidiol* con el Sistema Endocannabinoide no solo se revela como un mecanismo regulador del ánimo, sino que también un moderador eficaz del estrés, siendo modulador alostérico de los receptores CB1 que es receptor de SNC y los CB2 receptor del sistema inmune, pero también influye en otros receptores como TRPV1 que participa en la nocicepción y receptores de serotonina 5-HT1A, implicados en la regulación de la ansiedad y la respuesta conductual del animal; estas interacciones permiten que el CBD reduzca la activación del eje Hipotálamo-pituitaria-Adrenales (HPA) (Cuttler et al., 2024; De Briyne et al., 2021; Di Salvo et al., 2023; Mogi & Fukuyama, 2021).

A pesar de su reconocido potencial terapéutico, el *cannabidiol* (CBD) presenta ciertas limitaciones farmacocinéticas que condicionan su eficacia. Químicamente, es una molécula con absorción variable, cuya biodisponibilidad sistémica oscila entre un 14% y un 20%, dependiendo tanto de la vía de administración como de la fórmula utilizada. Además, se debe considerar que los destilados de CBD contienen tetrahidrocannabinol (THC) en concentraciones residuales, el cual, incluso en dosis mínimas, puede inducir efectos adversos como letargia, desorientación y vómitos. Estos hallazgos subrayan la importancia de una dosificación precisa y de la selección de productos con perfiles estandarizados y control de pureza, para maximizar la seguridad y efectividad del tratamiento en animales (Corsato Alvarenga et al., 2023; Di Salvo et al., 2023; Limsuwan et al., 2024).

Diversos factores pueden influir en la biodisponibilidad y la disposición del *cannabidiol* generando variabilidad de cada organismo (Caplan et al., 2019). Se ha observado que la administración de (CBD) junto con alimentos, especialmente aquellos con alto contenido graso, puede modificar su absorción, incrementando y prolongando su presencia en plasma. Estudios reportan que la concentración plasmática de (CBD) se eleva significativamente cuando es ingerido acompañado por comida, lo que sugiere que la dieta desempeña un papel fundamental en la eficacia del tratamiento (Corsato Alvarenga et al., 2023; Gálvez-Melero et al., 2025).

Cortisol

El cortisol es bien conocido como la hormona del estrés y tiene varios efectos en el cuerpo; esta se genera en la corteza adrenal en respuesta a la estimulación del eje Hipotálamo-Pituitaria-Adrenal (HPA) que va ligado al comportamiento social y reproductivo de especies sensibles y sociales (Mârza et al., 2024); esta es esencial para la respuesta de “lucha o Huida”, funcionando como picos en sangre; pero la exposición constante a altos niveles de esta hormona puede desencadenar alteraciones inmunológicas, debilidad muscular, obesidad mórbida y alteraciones conductuales llegando a manifestarse como inquietud, miedo, agresividad y la poca habilidad para adaptarse a cambios de ambiente (Morrow & Belshaw, 2020).

El estudio del cortisol en medicina veterinaria ha ganado significancia por su relación directa con la salud animal como el síndrome de Cushing's (Mârza et al., 2024) y su potencial para demostrar problemas de agresión o ansiedad, ya que esta hormona sigue un ritmo circadiano en el cual se sincroniza a procesos fisiológicos con el tiempo ambiental; que por lo general tiene un pico en la mañana y se metaboliza durante todo el día; por lo que la actividad diaria y nocturna esta correlacionada con elevados niveles de cortisol, enfatizando en la importancia, del descanso, de la alimentación y de las condiciones en casa (Hancke et al., 2025; Limsuwan et al., 2024; Schmidt et al., 2024).

Mientras que la medición de cortisol en sangre para estudios de comportamiento es considerada el “*gold standard*” para medir la respuesta del eje HPA. Los factores ambientales afectan directamente a la producción de cortisol como también muchos marcadores dentro de la química sanguínea de los pacientes como, por ejemplo, glucosa por estimulación de gluconeogénesis hepática, colesterol y triglicéridos por metabolismo lipídico, enzimas hepáticas (ALT/AST), ACTH por estimulación hipofisiaria constante y alcalofosfatasa (ALP) común en perros con hiperadrenocortisismo (Mârza et al., 2024; Mills et al., 2024).

MATERIALES Y MÉTODOS

El estudio se llevó a cabo en la provincia del Azuay, cantón Cuenca, desarrollándose en dos lugares complementarios. La fase de procesos de muestras se realizó en la Unidad de Ciencias Agropecuarias de la Universidad Católica de Cuenca, donde se dispuso del equipamiento de laboratorio necesario para la cuantificación de cortisol plasmático. Paralelamente, la medición

psicométrica, la toma de muestras y el seguimiento conductual de las mascotas se efectuaron en la clínica veterinaria Hospivet Galarza, asegurando así un entorno controlado y seguro para el desarrollo del experimento.

Se elaboró un libro de campo para el seguimiento de diez caninos (*Canis lupus familiaris*) de raza chihuahua, seleccionándolos mediante un proceso de asignación aleatoria asistido por software, bajo un diseño experimental doble ciego placebo controlado.

Los participantes fueron perros jóvenes adultos, con edades entre 2 y 5 años, relativamente sanos, sin tratamientos médicos en curso, dietas especiales ni antecedentes de enfermedades crónicas; así mismo, se excluyeron hembras gestantes o en periodo de celo. Las mascotas elegidas compartían características conductuales de temperamento difícil, mostrando comportamientos agresivos, elevados niveles de ansiedad y una interacción social limitada; catalogados como “poco amigables” por sus propietarios.

El grupo experimental recibió el tratamiento con aceite de *cannabidiol* CBD, mientras que el grupo de control se le administró una solución salina de NaCl al 0.9% como placebo.

Inicialmente, se llevó a cabo una evaluación diagnóstica para identificar señales de ansiedad en las mascotas utilizando la escala psicométrica de Sheppard & Mills (Sheppard & Mills, 2002). Esta escala consta de seis preguntas que permiten valorar la frecuencia e intensidad de los comportamientos asociados a la ansiedad por separación, sirviendo como parámetro de inclusión para el estudio. Los animales que alcanzaron un puntaje basal igual o mayor a 17 fueron considerados aptos para participar en la investigación.

Se procedió a la recolección de la muestra sanguínea utilizando tubo Vacutainer de tapa roja, los cuales contienen dióxido de silicio (SiO₂) como activador de proceso de coagulación. La extracción se realizó de la vena cefálica mediante la colocación de catéter intravenoso, obteniéndose así la primera muestra destinada a la medición de niveles de cortisol, la cual sirvió como referencia inicial antes de aplicar el tratamiento.

Se administró por vía oral a una dosis de 1,2mg/kg, calculando de acuerdo al peso individual de cada perro incluido en el grupo experimental. Posteriormente, cada animal permaneció en la jaula durante un periodo de 30 a 50 minutos, sin acceso a agua ni alimento, con el fin de asegurar una correcta absorción del compuesto antes de continuar con el procedimiento.

Una vez transcurrido el tiempo establecido tras la administración del tratamiento, se realizó nuevamente una evaluación psicométrica junto con la segunda toma de muestras sanguíneas. Este procedimiento permitió analizar de manera conjunta la respuesta inmediata de los caninos (*Canis lupus familiaris*) al *cannabidiol*, relacionando los cambios conductuales observados con las variaciones en niveles de cortisol plasmático.

Se informó detalladamente a los propietarios sobre la forma correcta de administrar el fármaco, indicando la cantidad exacta de gotas que se debían suministrar a sus mascotas. En caso de que el animal rechazara la dosis directa, se le recomendó impregnar una croqueta con CBD

para facilitar su ingesta. Asimismo, se les instruyó para que, una vez en casa, administraran la dosis correspondiente durante los momentos de alimentación del perro, repitiendo el procedimiento en cada comida según lo indicado en el tratamiento.

Considerando el horario en que se realizó la muestra de control, generalmente entre las 8:30am y 11:30am, los propietarios regresaron a las 48 horas para efectuar la tercera extracción de sangre junto con su evaluación psicométrica. Pasadas otras 48 horas se llevó a cabo una cuarta y última toma de muestras repitiendo nuevamente la medición psicométrica con su escala. En el grupo de control, este mismo procedimiento fue replicado de manera idéntica para asegurar la homogeneidad del estudio.

Las muestras fueron trasladadas desde la clínica veterinaria hasta la Unidad Académica de Ciencias Agropecuarias, garantizando su adecuada conservación.

En el laboratorio de la unidad, se empleó un analizador BIONOTE Vcheck (Bionote, 2025b) para realizar los inmunoensayos por fluorescencia, lo que permitió de manera precisa obtener niveles de cortisol plasmático de cada uno de los animales del estudio.

Las muestras fueron sometidas a centrifugación a 3200rpm durante diez minutos para separar el suero sanguíneo.

Posteriormente se tomó una alícuota de 50µl de suero utilizando micropipeta y se depositó en un tubo eppendorf con el diluyente proporcionado en el kit de diagnóstico cCortisol (Bionote, 2025a). Tras mezclar la solución de seis a siete veces, se dejó incubar durante diez minutos a temperatura ambiente. Luego el dispositivo de análisis se colocó en la ranura del equipo Vcheck, el cual reconoce automáticamente el tipo de prueba mediante un código QR presente en la tira reactiva. Finalmente, se transfirieron 100µl de la muestra incubada al orificio del dispositivo, donde la tira realizó la reacción y generó el resultado en un lapso de diez minutos.

Al finalizar cada semana de tratamiento, se aplicó a los propietarios una encuesta estructurada con seis preguntas diseñadas bajo el formato de Likert. Este cuestionario tiene como objetivo evaluar su percepción sobre los efectos del *cannabidiol* sobre sus mascotas, así como medir el nivel de satisfacción en general con el tratamiento administrado, permitiendo recopilar información cualitativa complementaria a los resultados clínicos y conductuales observados.

En total se obtuvieron cuarenta muestras sanguíneas, de las cuales veinte pertenecían a grupo tratado con CBD y veinte restantes correspondían al grupo de control. A partir de todas ellas se separó el suero, destinado posteriormente su análisis y evaluación.

Para el análisis estadístico se empleó la prueba de Kurskal-Wallis ($p < 0,05$). Esta prueba permitió evaluar la existencia de diferencias significativas en distribuciones de los grupos comparados, construyendo una herramienta robusta cuando los datos no cumplen con los supuestos de normalidad requeridos por otros métodos paramétricos.

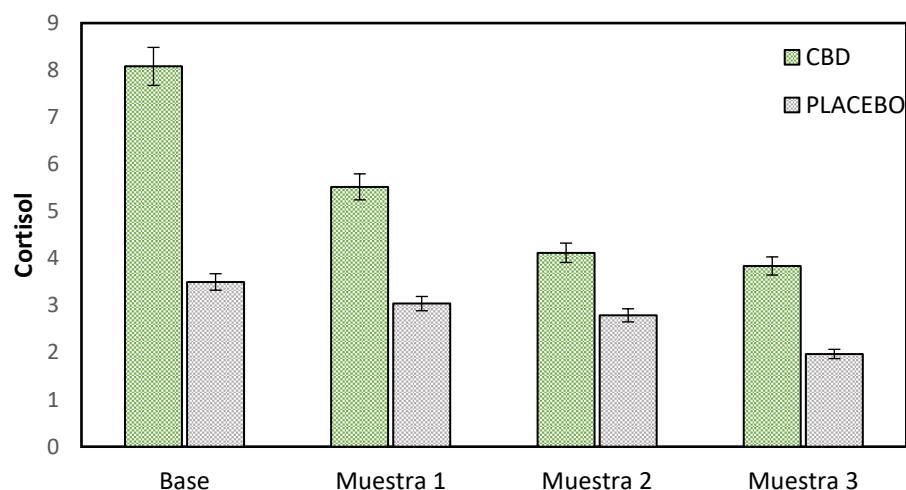
RESULTADOS

Evaluación de niveles de cortisol

Los niveles de cortisol evaluados en animales se registran en la Figura 1.

Figura 1

Parámetros de cortisol vs placebo



*esta tabla recoge las medias (desviación estándar) de cortisol en cada grupo que señalan comparaciones múltiples entre los tiempos dentro del tratamiento.

Los resultados del análisis de varianza multifactorial, expresados en microgramos por decilitro ($\mu\text{g/dl}$), evidenciaron un efecto global estadísticamente significativo ($F(7,32)=2,75; p=0,0235$). De manera particular, el factor “tratamiento” mostró una influencia significativa sobre los niveles de cortisol ($F(1,32)=4,31; p=0,0460$). En contraste, la interacción entre tratamiento y replica no alcanzó significancia estadística ($F(3,32)=0,89; p=0,4591$), lo que sugiere que el efecto del tratamiento se mantuvo constante a lo largo de las repeticiones.

El grupo tratado con CBD se observó una disminución progresiva y marcada de los niveles, partiendo de un valor inicial de 8,08 y descendiendo de forma continua hasta alcanzar 3,84 $\mu\text{g/dl}$ en la tercera medición. En cambio, lo que transita de la categoría “a” a “ab”, indica que la reducción global con respecto a la línea de base es estadísticamente significativa, al compartir el grupo “a” con “ab” pero no en “b”. cabe destacar que, aunque al inicio el grupo “CBD” presentó valores significativamente más altos, lo que sugiere un mayor nivel de ansiedad basal, el tratamiento logró una reducción sostenida a lo largo del tiempo.

Por su parte, el grupo “placebo” presentó valores iniciales más bajos y una disminución del cortisol más moderada, pasando de 3,50 a 1,97 $\mu\text{g/dl}$. La variación entre las primeras mediciones fue mínima, evidenciando que la mejora estadísticamente significativa con este tratamiento solo se manifestó a la tercera muestra con la línea base.

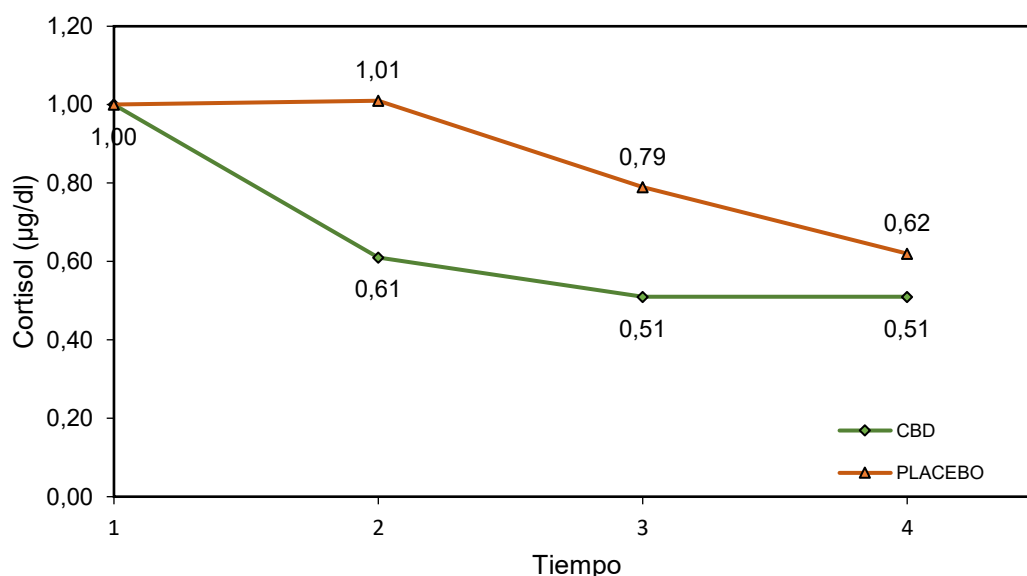
Si bien ambos grupos evidenciaron una disminución en los niveles de cortisol, la magnitud del descenso fue notablemente distinta: el grupo tratado con CBD mostró una reducción promedio de -4,24 puntos, frente a los -1,25 puntos del grupo Placebo. Estos efectos reflejan que el CBD ejerce un efecto más acelerado, de mayor intensidad y con duración prolongada, mientras que el grupo la mejoría fue más lenta y de menor alcance.

Evaluación de niveles de ansiedad

En la Figura 2 se presenta como actúa el CBD y el Placebo frente al cortisol en sangre.

Figura 2

Cuantificación del cortisol plasmático y su acción a través del tiempo



*Esta grafica de líneas muestra la evolución promedio de los niveles de ansiedad en dos grupos CBD vs Placebo a lo largo de una semana.

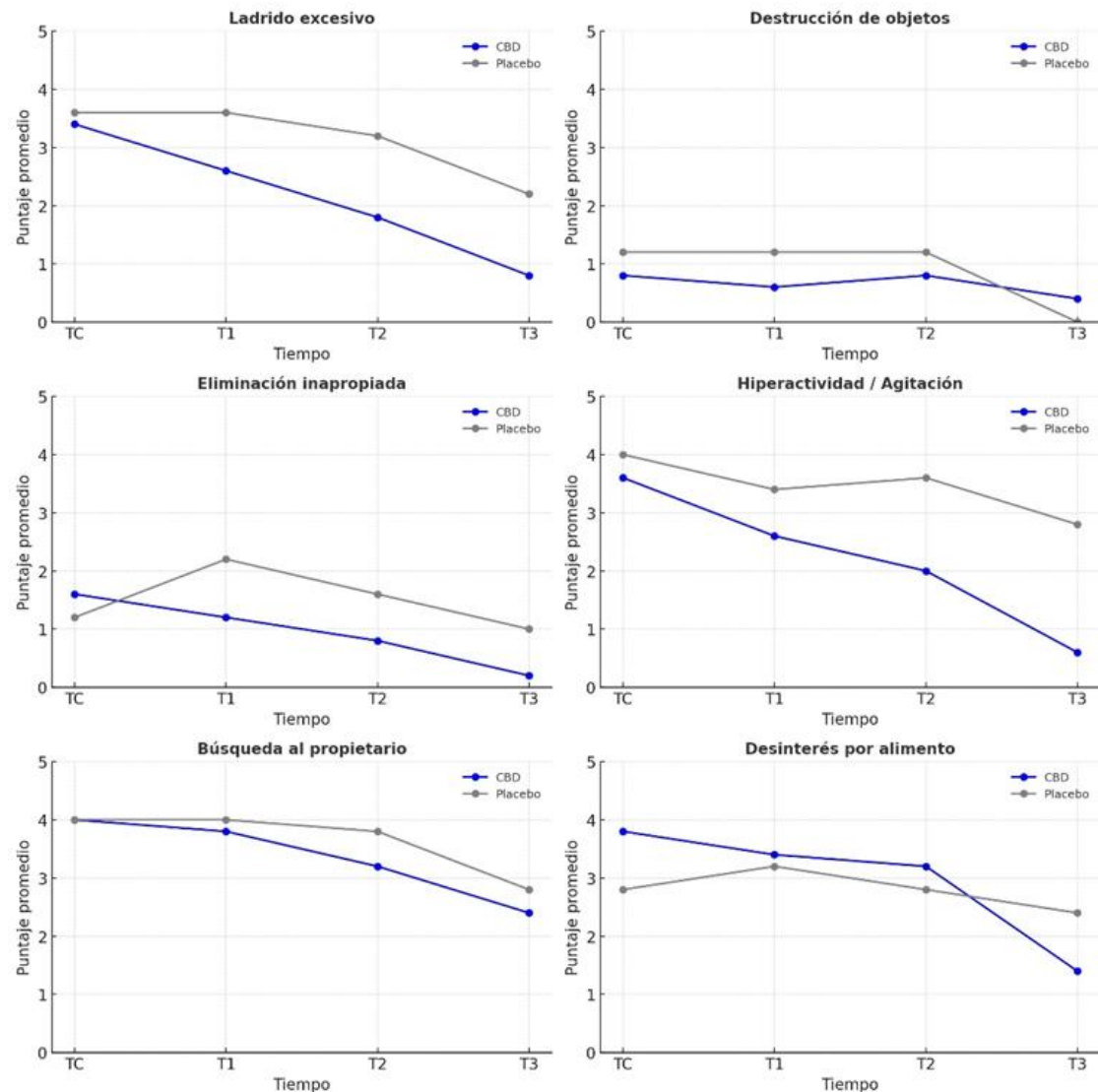
Tras la normalización de los datos en función de sus valores mínimo y máximo, y partiendo ambos grupos de un punto inicial idéntico, el grupo tratado con CBD mostró una respuesta inmediata positiva, reduciendo los niveles de cortisol en un 39%, mientras que el grupo placebo permaneció con variaciones. Para la tercera medición, el efecto del CBD se consolidó, alcanzando una disminución del 49% a través del tiempo, en tanto que el placebo comenzó a evidenciar una mejora más moderada, con una reducción del 21%. En la cuarta medición, los niveles de cortisol en el grupo “CBD” se estabilizaron en 0,51, sugiriendo la llegada al nivel basal del cortisol, mientras que el grupo “Placebo” la reducción total alcanzó un 38%.

Evaluación cualitativa conductual

Los niveles de ansiedad también fueron medidos, los valores obtenidos durante el seguimiento se presentan en la Figura 3.

Figura 3

Evolución comparativa de conductas de ansiedad basadas en la escala Sheppard & Mills



*set comparativo entre los distintos ítems de la escala de ansiedad y su visualización de la tendencia de los cambios conductuales.

Las gráficas comparativas evidencian que los perros tratados con CBD presentaron una reducción más marcada y constante a las conductas asociadas a la ansiedad en comparación con el grupo placebo. En particular, comportamientos como el ladrado excesivo, la destrucción de objetos y la hiperactividad mostraron una disminución sostenida hasta niveles cercanos a la basal. Así mismo, la eliminación inapropiada y el desinterés por el alimento tendieron a resolverse de manera más rápida en animales bajo el tratamiento, en conjunto, los resultados sugieren que el CBD contribuye a una mejor modulación de la ansiedad, con impacto más claro y uniforme que el observado en el Placebo.

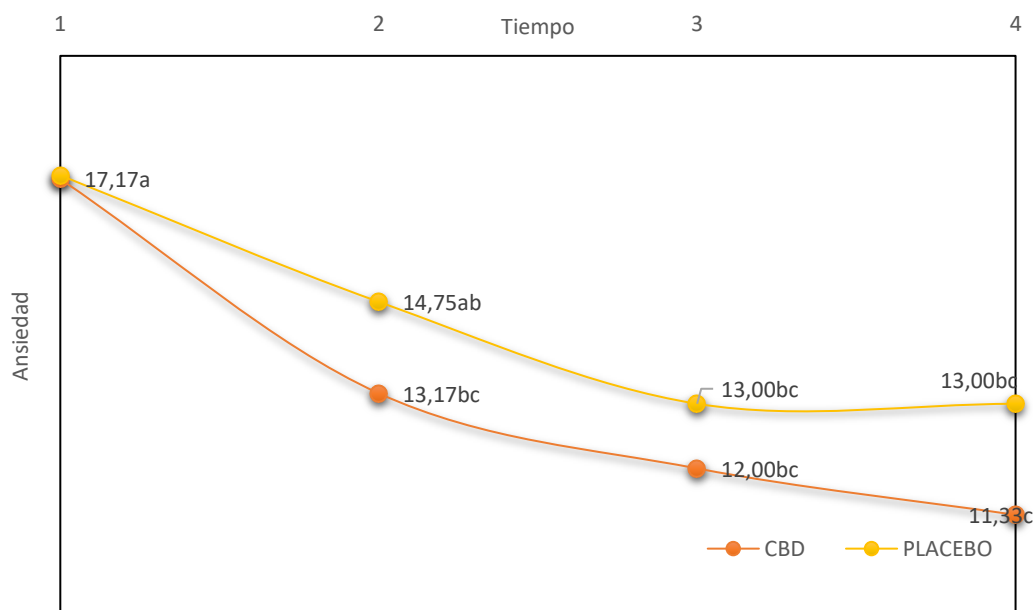
Los propietarios no registraron efectos adversos como somnolencia o letargo además que mantuvieron su rutina habitual. Entre las conductas mejor reportadas destacó la disminución del ladrado excesivo, una menor reactividad frente a otros perros durante paseos y mayor calma al

viajar en carro. Sin embargo, se presentó dificultad recurrente en la administración del fármaco, muchos animales rechazaron la preparación, lo que complicó su suministro junto con las croquetas.

De manera complementaria los niveles de ansiedad agrupados en conjuntos también fueron medidos y sus valores obtenidos se presentan en la figura 4.

Figura 4

Niveles de ansiedad a lo largo del tiempo entre grupo CBD/Placebo



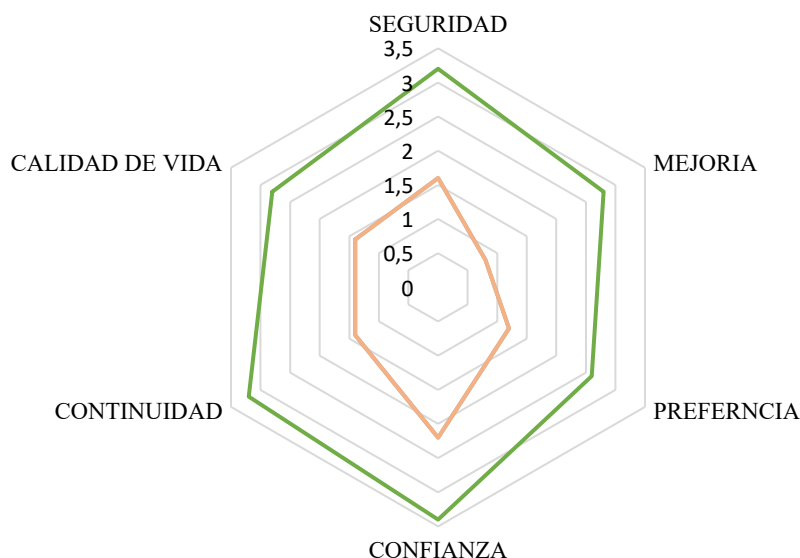
La grafica de líneas ilustra la evolución de los niveles medios de ansiedad en los dos grupos -CBD y Placebo- a lo largo de las cuatro mediciones, indicando con letras los conjuntos de medias que no presentan diferencias estadísticas significativas entre sí. Ambos grupos inician con un valor de 17,17, clasificando como “a”; posteriormente el grupo CBD defiende a 13,17 (“bc”) y el placebo a 14,75 (“ab”). En la tercera medición, el CBD continua su reducción hasta 12,00 (“bc”), mientras que el placebo disminuye a 13,00 (“bc”). Finalmente, el grupo (CBD) alcanza 11,33 (“c”), en tanto que el placebo se mantiene en 13,00 (“bc”), evidenciando una mayor reducción sostenida en el grupo tratado con *cannabidiol*.

Evaluación de percepción

A continuación, en la figura 5, se presentan los resultados cualitativos del comportamiento de los caninos en el estudio en base a la encuesta al propietario al fin de cada tratamiento.

Figura 5

Interpretación de la tabla cualitativa conductual sobre percepción del propietario



*esta tabla cualitativa de seguimiento compara valoraciones globales y por dominio en perros tratados con CBD y Placebo con estadística descriptiva, los resultados se basan en la mediana del valor total.

En todos los dominios el grupo “CBD” obtuvo puntuaciones notablemente mayores que el grupo placebo; la variabilidad es algo mayor en el grupo CBD para ciertos ítems, lo que sugiere heterogeneidad en la respuesta individual, pero no solapa las puntuaciones del placebo; refleja respuestas individuales variables, pero siempre mejores al placebo.

El test de comparaciones múltiples de Tukey, aplicado con un nivel de confianza del 95%, arrojó una diferencia mínima significativa de 0,193; por tanto, únicamente aquellas diferencias de medias que superen este umbral pueden considerarse estadísticamente distintas.

DISCUSIÓN

Cuantificación de niveles de cortisol

Los resultados de este estudio muestran que el *cannabidiol* (CBD) indujo una disminución significativa y sostenida en los niveles plasmáticos de cortisol, con una reducción promedio de $-4,24\mu\text{g/dl}$, en contraste con la respuesta más moderada observada en el grupo placebo ($-1,25\mu\text{g/dl}$). Este hallazgo coincide con lo reportado por (Corsato Alvarenga et al., 2023; Cuttler et al., 2024), quienes señalaron que el CBD ejerce un efecto ansiolítico asociado con la modulación del eje Hipotálamo-Pituitaria-Adrenales (HPA), favoreciendo una menor secreción de glucocorticoides bajo condiciones de estrés.

El hecho que el grupo tratado con CBD partiera de valores basales más elevados que aun así, alcanzara niveles significativamente inferiores en la tercera medición, sugiere que el compuesto tiene la capacidad de normalizar respuestas de hiperactivación del eje HPA. Resultados Similares han sido documentados en modelos animales por (Caddiell, Cunningham,

et al., 2023; Limsuwan et al., 2024; Mills et al., 2024), quienes observaron que el CBD reducía tanto la activación fisiológica como las conductas relacionadas con la ansiedad.

En comparación, el placebo produjo una mejoría más lenta y de menor magnitud, lo cual podría relacionarse con un efecto psicológico en los propietarios y el contexto clínico de manejo, como se ha descrito previamente en estudios de comportamiento canino (Kogan et al., 2019; Mota-Rojas et al., 2023). No obstante, la magnitud del efecto observado con CBD y su persistencia a lo largo del tiempo, sugiere que el resultado no puede atribuirse únicamente a este factor.

En conjunto, los datos respaldan que el CBD ejerce un efecto ansiolítico medible a través de la reducción del cortisol, con un mecanismo posiblemente a la modulación de receptores 5-HT1A y CB1, como se ha discutido en revisiones recientes (Caplan et al., 2019; Mota-Rojas et al., 2023; Weller et al., 2024). Estos resultados fortalecen la evidencia de su potencial aplicación clínica como coadyuvante en el manejo de trastornos de ansiedad y estrés en medicina veterinaria.

Evaluación de niveles de ansiedad

Tras la normalización de los datos, ambos grupos partieron de un grupo inicial idéntico, lo que permitió evaluar la magnitud relativa de la respuesta al tratamiento. El grupo tratado con CBD mostró un efecto inmediato, reduciendo los niveles de cortisol en un 39% desde la primera medición, mientras que el placebo permaneció estable. Este resultado coincide por lo descrito por (Blessing et al., 2015; Cuttler et al., 2024; Mogi & Fukuyama, 2021; Santisteban-Arenas & Betancurt, 2021).

Debido a que la disminución en los niveles de ansiedad del grupo tratado con CBD se consolidó en reductores de casi el 50% en la tercera evaluación alcanzando niveles basales y el placebo apenas presenta una reducción global mucho más moderada y no se alcanza el estado basal y el placebo apenas presenta una reducción global mucho más moderada y no se alcanza el nivel basal lo que demuestra que el CBD no solo se limita a efectos contextuales, sino que implica un mecanismo biológico sostenido, lo anterior concuerda con lo presentado por (Morrow & Belshaw, 2020; Vaughn et al., 2020). En estudios preclínicos.

En términos conductuales, ambos grupos iniciaron con valores equivalentes (17,17; categoría “a”), pero el CBD generó una disminución progresiva y significativa hasta alcanzar 11,33 (categoría “c”), mientras que el placebo se mantuvo en 13,00 (categoría “bc”). Esta diferencia entre letras confirma que, aunque ambos tratamientos redijeron la ansiedad percibida, la magnitud y consistencia del descenso fueron mayores en el grupo tratado con CBD. Resultados comparables se han observado en perros con ansiedad por separación, donde la reducción de conductas ansiosas fue más marcada bajo la administración de CBD que con placebo (Mentzel R, 2006; Mota-Rojas et al., 2023; Santisteban-Arenas & Betancurt, 2021; Vaughn et al., 2020).

En conjunto, los hallazgos evidencian que el CBD ejerce un efecto temprano, sostenido y de mayor intensidad en la reducción tanto del cortisol plasmático como de los puntajes

conductuales, apoyando su potencial aplicación clínica como coadyuvante en el manejo de trastornos de ansiedad en caninos.

Evaluación cualitativa conductual

En todos los dominios evaluados, el grupo tratado con CBD alcanzo puntuaciones significativamente superiores a las del grupo placebo. Si bien se observó una mayor variabilidad en algunos ítems dentro del grupo CBD, esta heterogeneidad refleja diferencias individuales en la magnitud de la respuesta al tratamiento, sin que llegara a solaparse con los valores obtenidos por el placebo. Este patrón coincide con los descrito por (Cobb & Jiménez, n.d.; Corsato Alvarenga et al., 2023; Ferrans et al., 2025; Prykhodchenko et al., 2024; Wojtaś et al., 2022; Ziegerhofer et al., 2025), quienes señalan que la biodisponibilidad del *cannabidiol* puede inferir entre individuos debido a factores metabólicos, sin comprometer la eficacia global del tratamiento.

El análisis post hoc mediante la prueba de Tukey, con un nivel de confianza del 95% y una diferencia mínima significativa (DMS) de 0,193, confirmó que únicamente las comparaciones que superaron este umbral pueden considerarse estadísticamente distintas. Bajo este criterio, las puntuaciones del grupo CBD se mantuvieron consistentemente diferenciadas respecto al placebo, lo que refuerza la solidez de los resultados y descarta que las mejoras observadas sean atribuibles al azar.

CONCLUSIONES

Este estudio piloto, llevado a cabo en diez caninos (*canis lupus familiaris*) voluntarios, ofrece evidencia sólida sobre la eficacia del *cannabidiol* (CBD) en la reducción del estrés y la ansiedad derivados del hiperapego. Los resultados revelaron disminución significativa en los niveles de cortisol y una notoria reducción en las conductas ansiosas en chihuahuas, lo que favoreció la cooperación de los pacientes durante la consulta veterinaria y se reflejó una alta satisfacción por parte de los propietarios. Sin embargo, el reducido número de participantes limitan la extrapolación de los resultados a poblaciones más diversas. No obstante, para fortalecer y ampliar estas conclusiones, se recomienda que en futuras investigaciones se amplie el número de sujetos e incluir a perros de diferentes razas, tamaños y edades, con el fin de evaluar posibles variaciones farmacodinámicas y ferrocinéticas, así como analizar, los efectos del CBD a largo plazo y determinar la estabilidad de su acción ansiolítica. Aun con estas limitaciones los hallazgos obtenidos respaldan que el tratamiento con CBD ejerce un efecto real y consistente en la reducción del estrés en la consulta veterinaria, favoreciendo la cooperación del paciente y contribuyendo a mejorar su bienestar.

REFERENCIAS

- Bionote. (2025a). *Specific Clinical Application A Closer Look: cCortisol*.
- Bionote. (2025b). *V200 VCheck*.
- Blessing, E. M., Steenkamp, M. M., Manzanares, J., & Marmar, C. R. (2015). Cannabidiol as a Potential Treatment for Anxiety Disorders. In *Neurotherapeutics* (Vol. 12, Issue 4, pp. 825–836). Springer New York LLC. <https://doi.org/10.1007/s13311-015-0387-1>
- Caddiell, R. M. P., Cunningham, R. M., White, P. A., Lascelles, B. D. X., & Gruen, M. E. (2023). Pain sensitivity differs between dog breeds but not in the way veterinarians believe. *Frontiers in Pain Research*, 4. <https://doi.org/10.3389/fpain.2023.1165340>
- Caddiell, R. M. P., White, P., Lascelles, B. D. X., Royal, K., Ange-van Heugten, K., & Gruen, M. E. (2023). Veterinary education and experience shape beliefs about dog breeds Part 1: Pain sensitivity. *Scientific Reports*, 13(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-023-40671-y>
- Caplan, D., Dixon, M., & Zheng, Y. (2019). Increasing inflorescence dry weight and cannabinoid content in medical cannabis using controlled drought stress. *HortScience*, 54(5), 964–969. <https://doi.org/10.21273/HORTSCI13510-18>
- Christiansen, S. V., & Clausen, T. (2024). Combinations of job demands are associated with increased risk of depression in clinical veterinary practice: a cross-sectional study. *Irish Veterinary Journal*, 77(1). <https://doi.org/10.1186/s13620-024-00284-x>
- Cobb, M. L., & Jiménez, A. G. (n.d.). *Beyond Cortisol! Physiological Indicators of Welfare for Dogs: Deficits, Misunderstandings and Opportunities*. <https://orcid.org/0000-0001-9586-2866>
- Corsato Alvarenga, I., Gustafson, D., Banks, K., Wilson, K., & McGrath, S. (2023). Cannabidiol plasma determination and pharmacokinetics conducted at beginning, middle and end of long-term supplementation of a broad-spectrum hemp oil to healthy adult dogs. *Frontiers in Veterinary Science*, 10. <https://doi.org/10.3389/fvets.2023.1279926>
- Cuttler, C., Stueber, A., Cooper, Z. D., & Russo, E. (2024). Acute effects of cannabigerol on anxiety, stress, and mood: a double-blind, placebo-controlled, crossover, field trial. *Scientific Reports*, 14(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-024-66879-0>
- De Briyne, N., Holmes, D., Sandler, I., Stiles, E., Szymanski, D., Moody, S., Neumann, S., & Anadón, A. (2021). Cannabis, cannabidiol oils and tetrahydrocannabinol—what do veterinarians need to know? In *Animals* (Vol. 11, Issue 3, pp. 1–19). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ani11030892>
- Di Salvo, A., Conti, M. B., & della Rocca, G. (2023). Pharmacokinetics, efficacy, and safety of cannabidiol in dogs: an update of current knowledge. *Frontiers in Veterinary Science*, 10. <https://doi.org/10.3389/fvets.2023.1204526>

- Diaz Rincon Daniela. (2021). *SINDROME DE ANSIEDAD POR SEPARACIÓN CANINA (ASC) DANIELA DIAZ RINCÓN UNIVERSIDAD ANTONIO NARIÑO FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA PROGRAMA MEDICINA VETERINARIA POPAYÁN 2021*.
- Ferrans, M., Salomons, H., Moore, K., White, P., Hare, B., & Gruen, M. E. (2025). Salivary cortisol is an unreliable correlate of serum cortisol in adult pet dogs and assistance dog puppies. *Scientific Reports*, 15(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-025-00425-4>
- Gálvez-Melero, L., Beruete-Fresnillo, I., Ledesma-Corvi, S., & García-Fuster, M. J. (2025). Adolescent cannabidiol treatment produces antidepressant-like effects without compromising long-term cognition in rats. *Pharmacological Reports*. <https://doi.org/10.1007/s43440-025-00750-5>
- Hancke, L., Engelhardt, L. J., Spies, C., Rubarth, K., Mewes, D., Borchers, F., Schmidt, S., Wernecke, K.-D., & Luetz, A. (2025). *Effect of a modified ICU environment on circadian cortisol rhythms in critically ill patients*. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-7013082/v1>
- Jung, C., & Pörtl, D. (2019). How old are (Pet) Dog Breeds? *Pet Behaviour Science*, 7, 29–37. <https://doi.org/10.21071/pbs.v0i7.11494>
- Kogan, L., Schoenfeld-Tacher, R., Hellyer, P., & Rishniw, M. (2019). US veterinarians' knowledge, experience, and perception regarding the use of cannabidiol for canine medical conditions. *Frontiers in Veterinary Science*, 5(JAN). <https://doi.org/10.3389/fvets.2018.00338>
- Limsuwan, S., Phonsatta, N., Panya, A., Asasutjarit, R., & Tansakul, N. (2024). Pharmacokinetics behavior of four cannabidiol preparations following single oral administration in dogs. *Frontiers in Veterinary Science*, 11. <https://doi.org/10.3389/fvets.2024.1389810>
- Mârza, S. M., Munteanu, C., Papuc, I., Radu, L., Diana, P., & Purdoi, R. C. (2024). Behavioral, Physiological, and Pathological Approaches of Cortisol in Dogs. In *Animals* (Vol. 14, Issue 23). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/ani14233536>
- Mentzel R, E. (2006). fisiopatologia ansiedad separacion en perro. *Clinica Veterinaria Pequeños Animales* , 26, 329–334.
- Mills, T., Myers, S., Hughes, D., & Wakshlag, J. (2024). Tolerability of 2 and 4 mg/kg Dosing Every 12 Hour of a Cannabidiol- and Cannabidiolic Acid-Rich Hemp Extract on Mixed-Breed Dogs Utilized for Teaching in a Closed Colony. *Animals*, 14(13). <https://doi.org/10.3390/ani14131863>
- Mogi, C., & Fukuyama, T. (2021). *Potential Clinical Impact of Cannabidiol (CBD) in Canine and Feline Behavior: An Open-label Clinical Trial*.
- Morrow, L., & Belshaw, Z. (2020). Does the addition of cannabidiol to conventional antiepileptic drug treatment reduce seizure frequency in dogs with epilepsy? In *Veterinary Record* (Vol.

- 186, Issue 15, pp. 492–493). British Veterinary Association.
<https://doi.org/10.1136/vr.m1593>
- Mota-Rojas, D., Alvarado, A. C., King, T., Hunt, A. B. G., Flint, H. E., & Logan, D. W. (2023). *A single dose of cannabidiol (CBD) positively influences measures of stress in dogs during separation and car travel.*
- Pongrácz, P., & Dobos, P. (2025). Behavioural differences and similarities between dog breeds: proposing an ecologically valid approach for canine behavioural research. *Biological Reviews*, 100(1), 68–84. <https://doi.org/10.1111/brv.13128>
- Prykhodchenko, V. O., Hladka, N. I., Denysova, O. M., Moiseienko, Yu. O., Yakymenko, T. I., Zhukova, I. O., & Zhegunov, G. F. (2024). Analysis of key indicators of chronic stress in cats and dogs. *Journal for Veterinary Medicine, Biotechnology and Biosafety*, 10(3), 17–21. <https://doi.org/10.36016/jvmbbs-2024-10-3-3>
- Santisteban-Arenas Rafael, & Betancurt R Jhon J. (2021). Preoperative administration of cannabidiol(CBD) in healthy dogs undergoing elective surgery in colombia 16 cases. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 35(6), 2943–3204. <https://doi.org/10.1111/jvim.16220>
- Schmidt, S., Heinrich, M., Wernecke, K. D., Spies, C., Hancke, L., Mueller, A., & Luetz, A. (2024). Modification in ICU design may influence circadian serum cholinesterase activities: a proof-of-concept pilot study. *Intensive Care Medicine Experimental*, 12(1). <https://doi.org/10.1186/s40635-024-00709-5>
- Sheppard, G., & Mills, D. S. (2002). The Development of a Psychometric Scale for the Evaluation of the Emotional Predispositions of Pet Dogs. *International Journal of Comparative Psychology*, 15(2). <https://doi.org/10.46867/c4g30w>
- Tomšič, K., Rakinič, K., & Seliškar, A. (2022). Slovenian Pet Owners' Experience, Attitudes, and Predictors Regarding Cannabinoid Use in Dogs and Cats. *Frontiers in Veterinary Science*, 8. <https://doi.org/10.3389/fvets.2021.796673>
- Vaughn, D., Kulpa, J., & Paulionis, L. (2020). Preliminary Investigation of the Safety of Escalating Cannabinoid Doses in Healthy Dogs. *Frontiers in Veterinary Science*, 7. <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.00051>
- Weller, J. E., Flint, H. E., Hunt, A. B. G., Ellerby, Z., & King, T. (2024). Investigating the effect a single dose of cannabidiol has on measures of stress in cats when being transported in a carrier and meeting a novel person in an unfamiliar environment. *Frontiers in Veterinary Science*, 11. <https://doi.org/10.3389/fvets.2024.1476296>
- Williams, R. (2025). How the cost of veterinary care impacts the wellbeing, learning and practice of early career vets. *Veterinary Record*, 196(2). <https://doi.org/10.1002/vetr.4597>
- Wojtaś, J., Garbiec, A., Karpiński, M., Skowronek, P., & Strachecka, A. (2022). Are Hair Cortisol Levels of Humans, Cats, and Dogs from the Same Household Correlated? *Animals*, 12(11). <https://doi.org/10.3390/ani12111472>

Ziegerhofer, C., Tichy, A., Kleiter, M., Wolfesberger, B., & Palme, R. (2025). Assessment of Stress in Dogs Under Cancer Therapy via Faecal Cortisol Metabolite Analysis: A Pilot Study. *Animals*, 15(12). <https://doi.org/10.3390/ani15121809>