

Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco

División de Ciencias Biológicas de la Salud

INFORME DE CONCLUSIÓN DE SERVICIO SOCIAL:

Los efectos antiinflamatorios de una formulación tópica de CBD
evaluado en un modelo de edema inducido por aceite de croton

Alumno:

Isak Alberto Gutierrez Cordova

Matricula:

2213021902

Licenciatura:

Química Farmacéutica Biológica

Periodo de realización:

18/07/2025-19/01/2026

Asesores Internos:

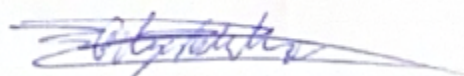
Dr. Luis Alfonso Moreno Rocha

No. Económico: 35135



Dra. Lucia Ortega Cabello

No. Económico: 36083



INTRODUCCIÓN

La inflamación, derivada del latín *inflammare*, representa un mecanismo biológico esencial para la reparación de tejidos y la restauración de la homeostasis. Se caracteriza por signos clásicos como enrojecimiento, aumento de temperatura, dolor e hinchazón, los cuales son fundamentales para la protección del organismo frente a lesiones o infecciones (*Panigrahy et al., 2021*).

El cannabis es una planta que ha generado controversia debido a sus efectos negativos, principalmente asociados al abuso de sus componentes psicoactivos. Estos efectos han sido ampliamente estudiados, demostrando una alta toxicidad en adolescentes y adultos por su respectivo abuso. Sin embargo, estos efectos ocurren debido al tetrahidrocannabinol (THC), una molécula con actividad psicoactiva que ha demostrado en estudios recientes disminuir la producción del factor de crecimiento neuronal (*Dhein, 2020*). No obstante, el cannabis también cuenta con sustancias que favorecen a la salud, como es el caso del cannabidiol (CBD), que posee una gran cantidad de efectos terapéuticos: tratamiento para la epilepsia, mejora de la actividad motora, alivio de síntomas depresivos, capacidad para reducir la ansiedad y, uno de los más importantes, su capacidad antiinflamatoria (*De Almeida & Devi, 2020*).

El cannabidiol (CBD) ejerce su efecto antiinflamatorio principalmente a través de su interacción con los receptores de potencial transitorio tipo vaniloide (TRPV). Su acción como agonista parcial en estos receptores induce una desensibilización que limita la liberación de neuropéptidos y citocinas proinflamatorias (como TNF- α e IL-6), disminuyendo así la respuesta inflamatoria. Adicionalmente, puede interactuar con el receptor CB2, aunque con baja afinidad, contribuyendo a su perfil terapéutico (*Britch et al., 2021*).

Este estudio se llevó a cabo empleando un modelo murino de inflamación auricular inducida mediante la aplicación tópica de una solución al 10% de aceite de crotón, el cual actúa como agente irritante. Este procedimiento se desarrolló en ratones (*Mus musculus*), siguiendo rigurosamente las directrices bioéticas y técnicas establecidas por la Norma Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999 para asegurar el bienestar animal y la validez científica del experimento (*Zhang et al., 2022*).

OBJETIVO GENERAL

Determinar la actividad antiinflamatoria de una formulación tópica de cannabidiol (CBD) utilizando un modelo murino de inflamación inducida por aceite de croton.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Capacitarse en el manejo y manipulación de roedores conforme a la NOM-062-ZOO-1999.
- Estandarizar la preparación de formulaciones con CBD para uso tópico.
- Identificar la dosis y concentración de CBD con mayor efecto antiinflamatorio en el modelo evaluado.
- Determinar la eficacia del CBD midiendo la diferencia de peso entre orejas tratadas y no tratadas.
- Comparar el efecto del CBD con la indometacina para evaluar diferencias significativas.

METODOLOGÍA UTILIZADA

Se llevó a cabo un estudio experimental preclínico en ratones macho de la especie *Mus musculus* con un peso de 25 a 30 g. Los animales fueron alojados y manejados de acuerdo con la NOM-062-ZOO-1999, y el protocolo experimental fue aprobado por el Comité de Ética de la UAM-X. Para inducir edema auricular, se aplicaron 20 µL de una solución al 10% de aceite de croton en la oreja derecha de cada animal cada 30 minutos durante un periodo total de 2 horas. Posteriormente, se administraron los tratamientos según el grupo experimental:

- Grupo 1 (Indometacina tópica): Recibió Indometacina a una dosis de 20 mg/kg por vía tópica.
- Grupo 2 (Indometacina IP): Recibió Indometacina a una dosis de 20 mg/kg por vía intraperitoneal.
- Grupo 3 (Control negativo): Recibió únicamente el irritante (20 µl de aceite de croton al 10% por vía tópica cada 30 minutos durante el periodo total de 2 horas), sin tratamiento antiinflamatorio.

- Grupo 4 (CBD oral 15 mg/kg): Tratado con CBD disuelto en aceite de oliva a una dosis de 15 mg/kg.
- Grupo 5 (CBD oral 30 mg/kg): Tratado con CBD disuelto en aceite de oliva a una dosis de 30 mg/kg.
- Grupo 6 (CBD oral 38 mg/kg): Tratado con CBD disuelto en aceite de oliva a una dosis de 38 mg/kg.
- Grupo 7 (CBD tópico 2%): Recibió una aplicación local de un emulgel con CBD al 2%.
- Grupo 8 (CBD tópico 5%): Recibió una aplicación local de un emulgel con CBD al 5%.

Veinte minutos después de la administración de las dosis, los animales fueron sacrificados conforme a la NOM-062-ZOO-1999 y se recolectaron muestras de tejido auricular de ambas orejas mediante un sacabocados, las cuales fueron pesadas para evaluar el grado de edema. Los datos obtenidos se analizaron mediante un ANOVA de una vía, seguido de la prueba post-hoc de Fisher (LSD), utilizando los softwares Minitab 2019 y Excel, con un nivel de significancia estadística establecido en $p < 0.05$.

ACTIVIDADES REALIZADAS

1. Revisión bibliográfica

Como primera fase de la revisión, se analizó la NOM-062-ZOO-1999 con el fin de comprender las especificaciones técnicas establecidas para la producción, cuidado y uso de animales de laboratorio. Posteriormente, se examinaron diversos artículos científicos con una antigüedad no mayor a cinco años, con el objetivo de conocer tanto los efectos derivados del abuso del CBD como sus potenciales beneficios terapéuticos. Asimismo, se estudió el mecanismo del proceso inflamatorio y la posible acción del CBD sobre esta respuesta biológica.

2. Elaboración de soluciones

- a. Aceite de Croton 10%
- b. CBD en aceite de oliva
- c. CBD emulgel
- d. Indometacina

3. Pesaje de sujetos

Cada sujeto fue pesado en una balanza electrónica, dando pesos de entre 25-30 gramos, y posteriormente se les asignó un tratamiento.

4. Clasificación de grupos

Después del pesaje de los sujetos se les clasificó de la siguiente manera, dependiendo el tratamiento asignado:

- a. Indometacina tópica
- b. Indometacina IP
- c. Control negativo (solo irritante)
- d. CBD en aceite de oliva por dosis:
 - i. 15 mg/Kg
 - ii. 30 mg/Kg
 - iii. 38 mg/Kg
- e. Porcentaje de CBD en Emulgel:
 - i. 2%
 - ii. 5%

5. Sacrificio de los sujetos y obtención de muestras para registro de datos

- a. Los sujetos fueron sacrificados conforme a los lineamientos establecidos en la NOM-062-ZOO-1999. Posteriormente, mediante el uso de un sacabocados, se obtuvo una muestra de tejido de un diámetro específico de ambas orejas para su pesaje. El resultado se determinó con base en la diferencia de peso entre ambas orejas y se registró en el programa estadístico Minitab 19.

6. Análisis de resultados estadísticos en programa estadístico

- a. En esta actividad, con el apoyo del programa estadístico Minitab 19, se determinaron las similitudes o diferencias significativas, utilizando el Análisis de Varianza de una vía entre grupos.

METAS ALCANZADAS

1. Capacitación en el manejo y manipulación de roedores (NOM-062-ZOO-1999)

- Se logró la lectura y comprensión de la normativa oficial.
- Se cumplieron los lineamientos de la NOM-062-ZOO-1999 para la manipulación ética y segura de los sujetos de estudio (roedores).

2. Estandarización de formulaciones con CBD para uso tópico

- Se realizó el pesaje y extracción precisa de sustancias.
- Se prepararon dosis de CBD en aceite de oliva.
- Se prepararon emulgeles con CBD al 2% y al 5%.
- Se prepararon dosis de indometacina para el estudio.

3. Identificación de la concentración con mayor efecto antiinflamatorio

- Se administraron concentraciones de CBD según el protocolo.
- Se ajustaron dosis en busca del mejor efecto.
- Se registraron los datos obtenidos de manera sistemática.

4. Comparación del efecto del CBD con indometacina

- Se administraron concentraciones de indometacina en los grupos correspondientes.
- Se registraron datos comparativos.
- Se identificaron posibles diferencias significativas entre tratamientos.

5. Determinación de la eficacia del CBD

- Se registraron y organizaron datos en Excel y Minitab 2019.
- Se realizaron análisis estadísticos para identificar diferencias significativas entre orejas tratadas y no tratadas.
- Se logró evaluar la eficacia del CBD a través de la diferencia de peso entre orejas.

Meta general alcanzada:

Se cumplió con el protocolo experimental, se adquirieron habilidades técnicas y de manejo de animales de laboratorio, se estandarizaron formulaciones, se aplicaron tratamientos, se recolectaron y analizaron datos estadísticamente, y se evaluó la eficacia del CBD en comparación con un fármaco de referencia (indometacina).

RESULTADOS

Se evaluó el efecto antiinflamatorio de diferentes formulaciones y vías de administración de cannabidiol (CBD) en un modelo murino de edema auricular inducido por aceite de croton. La respuesta inflamatoria se cuantificó mediante la diferencia de peso (mg) entre la oreja tratada (derecha) y la oreja no tratada (izquierda). Los datos se analizaron mediante un ANOVA de una vía, seguido de la prueba de comparaciones múltiples post-hoc de Fisher (LSD) con un nivel de confianza del 95%.

En la Tabla 1 se presentan los valores de la media, desviación estándar (DE) y el tamaño muestral (n) para cada uno de los ocho grupos experimentales, así como la agrupación de significancia estadística derivada de la prueba de Fisher.

Tabla 1. Efecto de los diferentes tratamientos sobre el edema auricular inducido por aceite de croton.

Grupo Experimental	(n)	Diferencias de peso (mg) (Media $\pm$ DE)	Agrupación
Control Negativo (solo irritante)	9	4.74 $\pm$ 3.42	A
CBD Oral 15mg/Kg	7	5.29 $\pm$ 1.67	A
CBD Oral 30mg/Kg	7	2.24 $\pm$ 0.94	C
CBD Oral 38mg/Kg	7	2.87 $\pm$ 1.18	B, C
Emulgel CBD 2%	8	2.88 $\pm$ 2.41	B, C
Emulgel CBD 5%	8	1.94 $\pm$ 0.83	C
Indometacina IP	15	2.89 $\pm$ 1.98	B, C
Indometacina Tópica	11	2.32 $\pm$ 1.75	C

*Letras diferentes indican diferencias estadísticamente significativas (prueba de Fisher, $p < 0.05$). El análisis ANOVA mostró diferencias significativas entre los grupos ($F(7, 64) = 4.56, p < 0.001$).

El grupo control negativo, el cual recibió únicamente el irritante sin tratamiento antiinflamatorio, presentó una diferencia de peso de 4.74 ± 3.42 mg ($n=9$), lo que confirma la inducción exitosa del edema inflamatorio en el modelo experimental.

Al evaluar la administración oral de CBD disuelto en aceite de oliva, se observó un efecto dependiente de la dosis. El grupo tratado con CBD a 15 mg/kg presentó la media más alta de inflamación entre todos los grupos (5.29 ± 1.67 mg, $n=7$), ubicándose en el grupo de significancia A junto con el control negativo. Esto indica una falta de efecto antiinflamatorio a esta dosis. En contraste, las dosis de 30 mg/kg y 38 mg/kg redujeron marcadamente el edema a 2.24 ± 0.94 mg ($n=7$) y 2.87 ± 1.18 mg ($n=7$), respectivamente. Ambos tratamientos se agruparon en los niveles de significancia C (CBD 30 mg/kg) y B, C (CBD 38 mg/kg), mostrando una reducción significativa de la inflamación en comparación con el control negativo y el grupo de 15 mg/kg.

Por otro lado, las formulaciones tópicas en emulgel también demostraron actividad antiinflamatoria. El emulgel con CBD al 2% redujo el edema a 2.88 ± 2.41 mg ($n=8$), mientras que el emulgel con CBD al 5% registró la media más baja de todo el estudio, con 1.94 ± 0.83 mg ($n=8$). El emulgel al 5% se agrupó exclusivamente en el nivel de significancia C, siendo estadísticamente similar a la indometacina local, al CBD de 30 mg/kg y al CBD de 38 mg/kg, pero significativamente más efectivo que el control negativo y el CBD de 15 mg/kg.

En cuanto a los controles con el fármaco de referencia, la indometacina administrada por vía intraperitoneal redujo la inflamación a 2.89 ± 1.98 mg ($n=15$), y la indometacina por vía tópica a 2.32 ± 1.75 mg ($n=11$). Ambos tratamientos con indometacina se ubicaron en los niveles de significancia B, C y C respectivamente, sin diferencias estadísticamente significativas entre sí, y con un efecto comparable al observado con las formulaciones de CBD a dosis de 30 mg/kg, 38 mg/kg y al emulgel al 5%.

En conjunto, estos resultados indican que tanto la administración oral de CBD a dosis de 30 mg/kg y 38 mg/kg, como la aplicación tópica de emulgel de CBD al 5%, ejercen un efecto antiinflamatorio significativo en el modelo de edema auricular inducido por aceite de crotón, siendo comparables al efecto del fármaco de referencia, indometacina.

CONCLUSIONES

En el presente estudio se evaluó la actividad antiinflamatoria del cannabidiol (CBD) administrado por vía oral y tópica en un modelo murino de edema auricular inducido por aceite de crotón, empleando la indometacina como fármaco de referencia.

Los resultados obtenidos permiten concluir que:

1. La administración oral de CBD mostró un efecto dependiente de la dosis. La dosis de 15 mg/kg no resultó efectiva para reducir el edema, presentando un comportamiento estadísticamente similar al control negativo. En contraste, las dosis de 30 mg/kg y 38 mg/kg redujeron significativamente la inflamación, con efectos comparables entre sí y con la indometacina.
2. La formulación tópica en emulgel con CBD al 5% demostró ser la más efectiva de todas las evaluadas, registrando la media más baja de inflamación (1.94 ± 0.83 mg). Su efecto fue estadísticamente similar al de la indometacina (por ambas vías) y al de las dosis orales de 30 y 38 mg/kg de CBD, lo que sugiere que la vía tópica es una alternativa viable y potencialmente menos invasiva para el tratamiento de procesos inflamatorios localizados.
3. El emulgel con CBD al 2%, si bien redujo el edema en comparación con el control negativo, presentó una mayor variabilidad en la respuesta y no alcanzó el mismo nivel de eficacia que la formulación al 5%, lo que sugiere que la concentración del 2% podría ser insuficiente para obtener un efecto antiinflamatorio óptimo bajo las condiciones experimentales probadas.
4. El efecto antiinflamatorio del CBD a dosis de 30 mg/kg, 38 mg/kg y en emulgel al 5% fue comparable al de la indometacina, un antiinflamatorio no esteroideo de uso común. Este hallazgo posiciona al CBD como una alternativa terapéutica prometedora con un mecanismo de acción diferente (posiblemente mediado por receptores TRPV y CB2), que podría ser de utilidad en contextos donde los AINEs están contraindicados o se busca evitar sus efectos adversos.

En conjunto, los resultados de este estudio de servicio social contribuyen al entendimiento de las propiedades antiinflamatorias del CBD y sientan las bases para futuras investigaciones orientadas a optimizar las formulaciones, evaluar la seguridad a largo plazo y explorar su potencial aplicación en modelos de inflamación crónica.

RECOMENDACIONES

A partir de la experiencia adquirida durante la realización del presente estudio de servicio social, así como del análisis de los resultados obtenidos, se plantean las siguientes recomendaciones para investigaciones futuras:

- 1. Estandarizar el tamaño muestral y considerar el sexo de los animales:**

Si bien los tamaños de muestra utilizados ($n=7$ a 15) fueron estadísticamente válidos, se recomienda homogenizar el número de sujetos por grupo para futuros estudios. Asimismo, dado que durante el experimento se presentaron problemas de agresividad entre los machos, que derivaron en lesiones y estrés, se sugiere trabajar con un solo sexo para reducir la variabilidad. En caso de usar machos, implementar estrategias de enriquecimiento ambiental y alojamiento individual temporal para minimizar la agresividad. Si se usan hembras, se debe considerar y controlar la fase del ciclo estral, ya que puede influir en la respuesta inflamatoria.

- 2. Explorar un rango más amplio de concentraciones de CBD en emulgel:**

Dado que la formulación con CBD al 5% mostró uno de los mejores efectos antiinflamatorios, sería pertinente para futuros estudios evaluar concentraciones adicionales (como 3% y 4%) con el fin de establecer con mayor precisión la concentración mínima efectiva y la posible existencia de una meseta en la respuesta terapéutica. La selección inicial de los porcentajes al 2% y 5% se basó en los rangos reportados en la bibliografía consultada y en las formulaciones de uso común; sin embargo, los resultados obtenidos abren la posibilidad de afinar la ventana terapéutica en investigaciones posteriores.

3. **Incorporar variables adicionales de evaluación:** Si bien la diferencia de peso entre orejas es un método ampliamente validado en la bibliografía para cuantificar el edema, se sugiere complementar el análisis con la medición del grosor auricular (mediante un micrómetro) y la observación sistemática de signos macroscópicos, como la presencia de ampollas, enrojecimiento o irritación. En este estudio se observó que los grupos con mayor peso presentaban ampollas que llegaban a romperse al tomar la muestra, un dato cualitativo que podría sistematizarse en futuras investigaciones.
4. **Evaluar el comportamiento de acicalamiento posterior a la aplicación:** Se observó que los animales tendían a lamerse las patas y rascarse la oreja tratada, especialmente después de la aplicación del aceite de crotón. Sin embargo, esta conducta disminuía notablemente en algunos grupos tratados con CBD. Para futuros estudios, se recomienda registrar sistemáticamente este comportamiento, ya que podría ser un indicador adicional del efecto terapéutico (reducción del dolor o la irritación) y permitiría evaluar posibles interferencias por ingesta del producto aplicado tópicamente.
5. **Controlar las condiciones ambientales y el estado previo de los animales:** La variabilidad observada en grupos como el control negativo y el emulgel al 2% podría estar relacionada con diferencias en el peso corporal, el estrés previo o lesiones ocasionadas por peleas entre los sujetos. Se recomienda, en la medida de lo posible, asegurar un período de adaptación al bioterio con condiciones ambientales enriquecidas que mantengan a los animales en un estado relajado, así como llevar un registro detallado del estado de salud previo de cada sujeto antes de iniciar los tratamientos.
6. **Continuar con la exploración de la vía tópica:** Dado el prometedor resultado del emulgel con CBD al 5% y la facilidad de preparación de estas formulaciones (proporcionadas por el laboratorio de tecnología farmacéutica sin problemas de descomposición), se recomienda profundizar en el estudio de esta vía de administración. Sería valioso evaluar la penetración cutánea del CBD mediante estudios in vitro (con celdas de Franz) para correlacionar la liberación del fármaco desde el emulgel con el efecto in vivo observado, así como su efecto en modelos de inflamación crónica o con aplicaciones repetidas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Britch, S. C., Babalonis, S., & Walsh, S. L. (2021). Cannabidiol: Pharmacology and therapeutic targets. *Psychopharmacology*, 238(1), 9-28. <https://doi.org/10.1007/s00213-020-05712-8>
- De Almeida, D. L., & Devi, L. A. (2020). Diversity of molecular targets and signaling pathways for CBD. *Pharmacology Research & Perspectives*, 8(6), e00682. <https://doi.org/10.1002/prp2.682>
- Dhein, S. (2020). Different Effects of Cannabis Abuse on Adolescent and Adult Brain. *Pharmacology*, 105(11-12), 609-617. <https://doi.org/10.1159/000509377>
- Fernandes, Q., Inchakalody, V. P., Bedhiafi, T., Mestiri, S., Taib, N., Uddin, S., Merhi, M., & Dermime, S. (2024). Chronic inflammation and cancer; the two sides of a coin. *Life Sciences*, 338, 122390. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2023.122390>
- Kapoor, G., Prakash, S., Jaiswal, V., & Singh, A. K. (2025). Chronic Inflammation and Cancer: Key Pathways and Targeted Therapies. *Cancer Investigation*, 43(1), 1-23. <https://doi.org/10.1080/07357907.2024.2437614>
- Mao, G., Douglas, D., Prajapati, M., Janardhanam Raghavendra Rao, T., Zheng, H., Zhao, C., & Billack, B. (2024). Investigation of inflammatory mechanisms induced by croton oil in mouse ear. *Current Research in Toxicology*, 7, 100184. <https://doi.org/10.1016/j.crttox.2024.100184>
- O'Brien, K. (2022). Cannabidiol (CBD) in Cancer Management. *Cancers*, 14(4), 885. <https://doi.org/10.3390/cancers14040885>
- Panigrahy, D., Gilligan, M. M., Serhan, C. N., & Kashfi, K. (2021). Resolution of inflammation: An organizing principle in biology and medicine. *Pharmacology & Therapeutics*, 227, 107879. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2021.107879>
- Singh, C., Rao, K., Yadav, N., Vashist, Y., Chugh, P., Bansal, N., & Minocha, N. (2023). Current Cannabidiol Safety: A Review. *Current Drug Safety*, 18(4), 465-473. <https://doi.org/10.2174/1574886317666220902100511>
- Wandel, K. (2023). Cannabidiol (CBD) & The Confused Consumer: How a Lack of Leadership and Education is Stunting CBD Growth.
- Zhang, H., Zhang, M., Wang, Y., Zheng, Q., Tang, K., Liu, R., Li, X., Fang, R., & Sun, Q. (2022). Murine models of rosacea: A review. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 21(3), 905-909. <https://doi.org/10.1111/jocd.14164>

ANEXOS

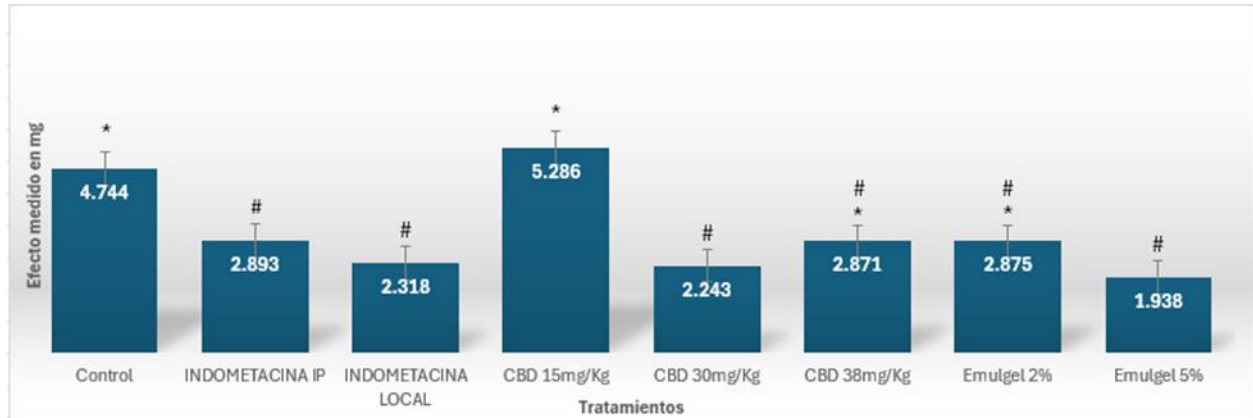


Figura 1: Promedio de diferencia de pesos de muestra de cada grupo
 (*) No se encuentra una diferencia significativa $p > 0.05$
 (#) No se encuentra una diferencia significativa $p > 0.05$

Agrupar información utilizando el método LSD de Fisher y una confianza de 95%				
Factor	N	Media	Agrupación	
CBD 15mg/Kg	7	5.286	A	
Control positivo	9	4.74	A	B
INDOMETACINA IP	15	2.893		C
EMULGEL 2%	8	2.875	B	C
CBD 38mg/Kg	7	2.871	B	C
INDOMETACINA LOCAL	11	2.318		C
CBD 30mg/Kg	7	2.243		C
EMULGEL 5%	8	1.938		C

Las medias que no comparten una letra son significativamente diferentes.

Figura 2: Efecto de diferentes tratamientos con CBD sobre el edema auricular inducido por aceite de crotón en ratones de acuerdo con el programa Minitab-15

Análisis de Varianza	
Valor F	Valor p
2.95	0.010

Figura 3 Resultados F y P de ANOVA correspondiente a la figura 2 proporcionado por el programa Minitab-15