



ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO
FACULTAD DE CIENCIAS
CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

**“ESTUDIO COMPARATIVO *IN VIVO* DE LA ACTIVIDAD
ANSIOLÍTICA Y ANTIDEPRESIVA DE UN ACEITE
ENRIQUECIDO EN CANNABIDIOL (CBD) FRENTE A
MEDICAMENTOS DE USO FARMACOTERAPÉUTICO COMÚN
EN RATONES *MUS MUSCULUS*”**

Trabajo de titulación

Tipo: Trabajo Experimental

Presentado para optar al grado académico de:

BIOQUÍMICO FARMACÉUTICO

AUTOR:

JAIRO FERNANDO COPO VACA

Riobamba – Ecuador

2021



ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO

FACULTAD DE CIENCIAS

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

**“ESTUDIO COMPARATIVO *IN VIVO* DE LA ACTIVIDAD
ANSIOLÍTICA Y ANTIDEPRESIVA DE UN ACEITE
ENRIQUECIDO EN CANNABIDIOL (CBD) FRENTE A
MEDICAMENTOS DE USO FARMACOTERAPÉUTICO COMÚN
EN RATONES *MUS MUSCULUS*”**

Trabajo de titulación

Tipo: Trabajo Experimental

Presentado para optar al grado académico de:

BIOQUÍMICO FARMACÉUTICO

AUTOR: JAIRO FERNANDO COPO VACA

DIRECTOR: BQF. DIEGO RENATO VINUEZA TAPIA, M.Sc

Riobamba – Ecuador

2021

©2021, Jairo Fernando Copo Vaca

Se autoriza la reproducción total o parcial, con fines académicos, por cualquier medio o procedimiento, incluyendo la cita bibliográfica del documento, siempre y cuando se reconozca el Derecho de Autor.

Yo, Jairo Fernando Copo Vaca, declaro que el presente trabajo de titulación es de mi autoría y los resultados del mismo son auténticos. Los textos en el documento que provienen de otras fuentes están debidamente citados y referenciados.

Como autor asumo la responsabilidad legal y académica de los contenidos de este trabajo de titulación. El patrimonio intelectual pertenece a la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo.

Riobamba, 28 de mayo de 2021



Jairo Fernando Copo Vaca
C.I. 180511358-4

ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO
FACULTAD DE CIENCIAS
CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

El Tribunal de Trabajo de Titulación certifica que: El trabajo de titulación: Tipo: Trabajo Experimental “**ESTUDIO COMPARATIVO *IN VIVO* DE LA ACTIVIDAD ANSIOLÍTICA Y ANTIDEPRESIVA DE UN ACEITE ENRIQUECIDO EN CANNABIDIOL (CBD) FRENTE A MEDICAMENTOS DE USO FARMACOTERAPÉUTICO COMÚN EN RATONES *MUS MUSCULUS***”, realizado por el señor: **JAIRO FERNANDO COPO VACA**, ha sido minuciosamente revisado por los Miembros del Tribunal del trabajo de titulación, el mismo que cumple con los requisitos científicos, técnicos, legales en tal virtud el Tribunal Autoriza su presentación.

| | FIRMA | FECHA |
|--|---|--------------|
| Lic. Karen Acosta León PRESIDENTE DEL TRIBUNAL |  Firmado electrónicamente por: KAREN LISSETH | 2021-05-28 |
| BQF. Diego Vinueza Tapia DIRECTOR DE TRABAJO DE TITULACIÓN |  Firmado electrónicamente por: DIEGO RENATO VINUEZA TAPIA | 2021-05-28 |
| BQF. Gisela Pilco Bonilla MIEMBRO DEL TRIBUNAL |  Firmado electrónicamente por: GISELA ALEXANDRA PILCO BONILLA | 2021-05-28 |

DEDICATORIA

Dedico esta tesis a Dios por brindarme salud, vida y por guiarme en cada paso que doy, por darme fuerzas y ganas para cumplir cada una de las metas que me propongo. A mis padres Ambrocio Copo e Ilda Vaca, por ser mi pilar fundamental, por brindarme su apoyo, amor, cariño, confianza, gracias por siempre estar ahí dándome palabras de aliento para salir adelante y luchar por mis sueños. A mi hermana Nayeli, por cada uno de sus consejos y apoyo incondicional en todo momento. Esta obra les dedico con todo mi amor

Jairo.

AGRADECIMIENTO

A Dios por ser parte fundamental de mi vida, por guiarme en cada una de las decisiones que tomo y por todas las bendiciones que me regala

A la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, por abrirme sus puertas y permitir formarme como persona y como profesional, dándome la oportunidad de conocer excelentes y valiosas personas a lo largo de mi vida académica.

A BQF. Diego Vinueza, director de esta tesis para mí es un honor haber realizado este trabajo bajo su dirección y tutela, le estaré siempre muy agradecido por haber dedicado su valioso tiempo a ello, y mencionar que además de un profesor he hallado un gran amigo y un ejemplo a seguir como profesional

A la BQF. Gisela Pilco, que ha sido un gran aporte y ayuda durante todo el proceso de la investigación

A mis amigas Vanessa, María José, Clarita, Milka, Cynthia, Paulina, Jasslin que han sido testigos de mis caídas, mis tristezas, mis preocupaciones, así como también de momentos de gozo y felicidad que durante todos estos años de mi vida universitaria me han mostrado su apoyo, cariño, y consuelo, mil gracias amiguitas de mi corazón

Finalmente, una sincera gratitud al BQF. Marco Janeta, el motor de este proyecto, mi amigo, mi guía, mi maestro que me ha mostrado su apoyo incondicional, consejos, conocimientos, y amparo como segunda familia que lo considero, mil gracias ñaño sin ti no hubiese llegado hasta este punto

Jairo.

TABLA DE CONTENIDO

| | |
|-------------------------|------|
| ÍNDICE DE TABLAS..... | x |
| ÍNDICE DE GRÁFICOS..... | xi |
| ÍNDICE DE FIGURAS..... | xii |
| ÍNDICE DE ANEXOS..... | xiii |
| RESUMEN..... | xiv |
| SUMMARY..... | xv |
| INTRODUCCIÓN..... | 1 |

CAPÍTULO I

| | |
|--|-----------|
| 1. MARCO TEÓRICO REFERENCIAL..... | 4 |
| 1.1. Antecedentes de la investigación..... | 4 |
| 1.2. Bases teóricas..... | 5 |
| 1.2.1. Ansiedad..... | 5 |
| 1.2.1.1. <i>Tipos de ansiedad.....</i> | 6 |
| 1.2.1.2. <i>Tratamiento farmacológico.....</i> | 7 |
| 1.2.1.3. <i>Reacciones adversas.....</i> | 8 |
| 1.2.2. Depresión..... | 9 |
| 1.2.2.1. <i>Tratamiento farmacológico.....</i> | 9 |
| 1.2.3. Fitoterapia..... | 11 |
| 1.2.3.1. <i>Aplicación en el tratamiento de trastornos psicológicos.....</i> | 12 |
| 1.2.4. Cannabis sativa (Cáñamo)..... | 12 |
| 1.2.4.1. <i>Clasificación taxonómica.....</i> | 13 |
| 1.2.4.2. <i>Descripción botánica.....</i> | 13 |
| 1.2.4.3. <i>Distribución geográfica y hábitad.....</i> | 13 |
| 1.2.4.4. <i>Composición química.....</i> | 14 |
| 1.2.4.5. <i>Aplicaciones farmacológicas.....</i> | 15 |
| 1.2.4.6. <i>Aceite de CBD.....</i> | 16 |
| 1.2.5. Sistema Endocannabinoide..... | 16 |
| 1.2.5.1. <i>Receptores cannabinoides.....</i> | 17 |

| | |
|---|-----------|
| 1.2.6. Modelos animales | 18 |
| 1.2.6.1. <i>Ratón (Mus musculus)</i> | 18 |
| 1.2.6.2. <i>Los modelos de respuesta condicionada</i> | 19 |
| 1.2.6.3. <i>Modelos de respuesta no condicionada</i> | 19 |

CAPÍTULO II

| | |
|--|-----------|
| 2. MARCO METODOLÓGICO | 21 |
| 2.1. Lugar de investigación | 21 |
| 2.2. Fitofármaco en estudio | 21 |
| 2.3. Material biológico | 21 |
| 2.3.1. <i>Descripción</i> | 21 |
| 2.4. Materiales, equipos y reactivos | 22 |
| 2.5. Técnicas y métodos | 22 |
| 2.5.1. <i>Generación de procesos ansiogénicos y depresivos en los roedores</i> | 23 |
| 2.5.1.1. <i>Conformación de grupos de estudio</i> | 23 |
| 2.5.1.2. <i>Ambientación</i> | 23 |
| 2.5.1.3. <i>Alteración de las condiciones ambientales</i> | 24 |
| 2.5.2. <i>Acondicionamiento del aceite de CBD y controles</i> | 24 |
| 2.5.2.1. <i>Acondicionamiento del aceite de CBD a diferentes dosis</i> | 24 |
| 2.5.2.2. <i>Acondicionamiento del control antidepresivo</i> | 25 |
| 2.5.2.3. <i>Acondicionamiento del control ansiolítico</i> | 26 |
| 2.5.3. <i>Administración a los animales de experimentación</i> | 27 |
| 2.5.4. <i>Evaluación de la actividad ansiolítica</i> | 28 |
| 2.5.4.1. <i>Test de campo claro-campo oscuro</i> | 28 |
| 2.5.4.2. <i>Test de laberinto elevado en cruz</i> | 29 |
| 2.5.3. <i>Evaluación de la actividad antidepresiva</i> | 29 |
| 2.5.3.1. <i>Test de sujeción por cola</i> | 29 |
| 2.5.3.2. <i>Test de natación forzada</i> | 30 |
| 2.5.4. <i>Análisis estadístico</i> | 30 |

CAPÍTULO III

| | |
|--|-----------|
| 3. MARCO DE ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS | 31 |
|--|-----------|

| | | |
|---------------|---|-----------|
| 3.1. | Actividad ansiolítica | 31 |
| 3.1.1. | <i>Campo claro – campo oscuro.....</i> | 31 |
| 3.1.1.1. | <i>Tiempo en campo claro y campo oscuro.....</i> | 31 |
| 3.1.1.2. | <i>Número de transiciones.....</i> | 34 |
| 3.1.2. | <i>Laberinto elevado en cruz.....</i> | 36 |
| 3.1.2.1. | <i>Tiempo en brazos abiertos y cerrados</i> | 36 |
| 3.1.2.2. | <i>Número de transiciones.....</i> | 39 |
| 3.2. | Actividad antidepresiva..... | 42 |
| 3.2.1. | <i>Sujeción por cola.....</i> | 42 |
| 3.2.1.1. | <i>Tiempo de movilidad e inmovilidad</i> | 42 |
| 3.2.2. | <i>Natación forzada.....</i> | 45 |
| 3.2.2.1. | <i>Tiempo de movilidad e inmovilidad</i> | 45 |
| | CONCLUSIONES | 50 |
| | RECOMENDACIONES | 52 |
| | GLOSARIO | |
| | BIBLIOGRAFÍA | |
| | ANEXOS | |

ÍNDICE DE TABLAS

| | |
|---|----|
| Tabla 1-1: Clasificación taxonómica de <i>Cannabis sativa</i> (Cáñamo) | 13 |
| Tabla 1-2: Listado de materiales, equipos y reactivos utilizados | 22 |
| Tabla 1-3: Resultados obtenidos del tiempo en campo claro y oscuro | 31 |
| Tabla 2-3: Test ANOVA para la relación: tiempo campo claro / tiempo campo oscuro | 32 |
| Tabla 3-3: Test post-hoc HSD Tukey de grupos homogéneos para la relación: tiempo campo claro / tiempo campo oscuro | 33 |
| Tabla 4-3: Resultados obtenidos del número de transiciones entre el campo claro y oscuro ... | 34 |
| Tabla 5-3: Test ANOVA para el número de transiciones entre el campo claro y campo oscuro | 35 |
| Tabla 6-3: Test post-hoc HSD Tukey de grupos homogéneos para el número de transiciones entre el campo claro y campo oscuro | 35 |
| Tabla 7-3: Resultados obtenidos del tiempo en brazos abiertos y cerrados | 37 |
| Tabla 8-3: Test ANOVA para la relación: tiempo en brazos abiertos / tiempo en brazos cerrados | 38 |
| Tabla 9-3: Test post-hoc HSD Tukey de grupos homogéneos para la relación: tiempo en brazos abiertos / tiempo en brazos cerrados. | 38 |
| Tabla 10-3: Resultados obtenidos del número de transiciones entre brazos abiertos y brazos cerrados | 40 |
| Tabla 11-3: Test ANOVA para el número de transiciones entre brazos abiertos y brazos cerrados | 41 |
| Tabla 12-3: Test post-hoc HSD Tukey de grupos homogéneos para el número de transiciones entre los brazos abiertos y brazos cerrados..... | 41 |
| Tabla 13-3: Resultados obtenidos de los tiempos de movilidad e inmovilidad..... | 42 |
| Tabla 14-3: Test ANOVA para la relación: tiempo de movilidad / tiempo inmóvil | 44 |
| Tabla 15-3: Test post-hoc HSD Tukey de grupos homogéneos para la relación: tiempo de movilidad / tiempo inmóvil | 44 |
| Tabla 16-3: Resultados obtenidos de los tiempos de movilidad e inmovilidad..... | 46 |
| Tabla 17-3: Test ANOVA para la relación: tiempo de movilidad / tiempo inmóvil | 47 |
| Tabla 18-3: Test post-hoc HSD Tukey de grupos homogéneos para la relación: tiempo de movilidad / tiempo inmóvil | 48 |

ÍNDICE DE GRÁFICOS

| | |
|---|----|
| Gráfico 1-3: Tiempos de permanencia en campo claro y campo oscuro en los diferentes grupos de estudio | 31 |
| Gráfico 2-3: Número de transiciones entre el campo claro y campo oscuro en los diferentes grupos de estudio | 34 |
| Gráfico 3-3: Tiempos de permanencia en brazos abiertos y brazos cerrados en los diferentes grupos de estudio | 37 |
| Gráfico 4-3: Número de transiciones entre los brazos abiertos y cerrados en los diferentes grupos de estudio | 40 |
| Gráfico 5-3: Tiempos de movilidad e inmovilidad en los diferentes grupos de estudio | 43 |
| Gráfico 6-3: Tiempos de movilidad e inmovilidad en los diferentes grupos de estudio | 46 |

ÍNDICE DE FIGURAS

| | |
|--|----|
| Figura 1-1: Trastorno de ansiedad | 6 |
| Figura 2-1: Efectos adversos de las benzodiazepinas | 8 |
| Figura 3-1: Trastornos de depresión | 9 |
| Figura 4-1: <i>Cannabis sativa</i> (Cáñamo)..... | 12 |
| Figura 5-1: Estructura química: CBD y THC..... | 14 |
| Figura 6-1: Sistema Endocannabinoide | 17 |
| Figura 7-1: Receptores Cannabinoides | 18 |
| Figura 8-1: Ratón (<i>Mus musculus</i>) | 19 |
| Figura 2-1: Metodología empleada para evaluación de actividades: ansiolítica y antidepresiva | 22 |
| Figura 2-2: Metodología para acondicionamiento del CBD a una dosis de: 0,429 mg/kg de peso corporal..... | 24 |
| Figura 3-2: Metodología para acondicionamiento del CBD a una dosis de: 0,857 mg/kg de peso corporal..... | 25 |
| Figura 4-2: Metodología para acondicionamiento del control antidepresivo a una dosis de: 0,357 mg/kg de peso corporal | 26 |
| Figura 5-2: Metodología para acondicionamiento del control ansiolítico a una dosis de: 2,679 mg/kg de peso corporal | 27 |

ÍNDICE DE ANEXOS

ANEXO A: Ambientación de ratones (*Mus musculus*) en el Bioterio de la ESPOCH

ANEXO B: Privación de la hidratación

ANEXO C: Manipulación de los animales de experimentación

ANEXO D: Modificación del ciclo circadiano

ANEXO E: Administración de los tratamientos a los ratones (*Mus musculus*)

ANEXO F: Test de Campo Claro – Campo Oscuro

ANEXO G: Test de Laberinto elevado en cruz

ANEXO H: Test de Natación forzada

ANEXO I: Test de sujeción de cola

ANEXO J: Aceite de CBD (500 mg / 25 ml)

ANEXO K: Medicamentos control

RESUMEN

El objetivo de la presente investigación fue evaluar la actividad ansiolítica y antidepresiva *in vivo* de un aceite enriquecido en Cannabidiol (CBD) frente a medicamentos de uso farmacoterapéutico común: Nervinetas® y Amitriptilina; en ratones (*Mus musculus*). En primera instancia se realizó la ambientación de los especímenes, luego la generación de procesos ansiogénicos y depresivos mediante la modificación de una serie de factores ambientales: alimentación, hidratación, manipulación, ciclo circadiano. A continuación, se acondicionó el aceite de CBD, y los controles a las respectivas dosis de estudio mediante diluciones, conformando así cada uno de los tratamientos. Para la evaluación de las actividades ansiolíticas y antidepresivas, se utilizaron 24 ratones machos con un peso aproximado de 25-30 gramos, administrados por vía oral con aceite de CBD en dosis de 0,429 mg/Kg y 0,857 mg/ Kg, vehículo oleoso (cero), Nervinetas® (control ansiolítico), Amitriptilina (control antidepresivo). Los modelos de respuesta no condicionada utilizados para medir la actividad ansiolítica fueron: Campo Claro-Campo Oscuro y Laberinto Elevado en Cruz. Los modelos de respuesta no condicionada utilizados para medir la actividad antidepresiva fueron: Sujeción por cola y Natación forzada. Los datos fueron obtenidos mediante la observación y el registro de 2 parámetros: número de transiciones y tiempos (segundos). Los resultados fueron analizados en el programa IBM SPSS Statistics 25; concluyendo así, que la dosis de aceite de CBD, con mayor actividad tanto ansiolítica como antidepresiva fue la de 0,429 mg/Kg la cual logra una disminución significativa de los síntomas de las patologías. Se recomienda desarrollar equipos y softwares estadísticos que resultarían útiles en la ejecución de los test de: sujeción por cola y natación forzada, para obtener datos más precisos, exactos y fiables.

Palabras clave: <FARMACIA>, <ACTIVIDAD ANSIOLÍTICA>, <ACTIVIDAD ANTIDEPRESIVA>, < CANNABIDIOL (CBD) >, <CAMPO CLARO-CAMPO OSCURO>, <LABERINTO ELEVADO EN CRUZ>, <SUJECIÓN POR COLA>, <NATACIÓN FORZADA>.



Firmado electrónicamente por:

ELIZABETH
FERNANDA
AREVALO
MEDINA



1234-DBRAI-UPT-2021

SUMMARY

The objective of the research was to evaluate the anxiolytic and antidepressant activity *in vivo* of an oil enriched with Cannabidiol (CBD) versus drugs for pharmacotherapeutic use: Nervinetas® and Amitriptyline; apply in mice (*Mus musculus*). In first instance the setting of the specimens was carried out, then, on the generation of anxiety and depressive processes by modifying a number of environmental factors like: nutrition, hydration, manipulation, and the circadian cycle. The CBD oil was then conditioned and control the doses through dilutions for the respective study, to conform each one of the treatments. For the evaluation of anxiolytic and antidepressant activities, 24 male mice weighing approximately 25-30 grams, were administered orally with CBD oil in doses of 0.429 mg/Kg and 0.857 mg/Kg, oleous carrier (zero), Nervinetas® (anxiolytic control), Amitriptyline (antidepressant control). The not conditioned model to measure anxiolytic activity were: Light Field, Dark Field, and a raised cross maze. The not conditioned models to measure antidepressants activities were: Tail hold and forced swimming. The data was collected through observation and recording on 2 parameters: The number of transitions and the time (seconds). Results were analyzed in the IBM SPSS Statistics 25 program; concluding that the dose of CBD oil with the highest activity, both anxiolytic and antidepressant was the 0.429 mg/Kg which help to achieve a significant decrease on the symptoms of pathologies. It is highly recommended to develop a statistical equipment and a software that could be useful on the execution of these tests: Tail hold and forced swimming, to obtain a more precise, exact and reliable data.

Keywords: <PHARMACY>, <ANSIOLYTIC ACTIVITY>, < ANTIDEPRESSIVE ACTIVITY>, <CANNABIDIOL (CBD)>, <LIGHT FIELD - DARK FIELD>, <RAISED CROSS MAZE>, <TAIL HOLD>, <FORCED SWIMMING>.

INTRODUCCIÓN

La salud mental es primordial para el bienestar personal, familiar y social. Sin embargo, existen factores biológicos, psicológicos y contextuales que la afectan, los cuales impactan a la sociedad en su totalidad, se integran de una manera dinámica y están en evolución constante. Los trastornos mentales más comunes corresponden a 2 categorías de diagnóstico principalmente: depresivos y ansiolíticos. Los cuales, constituyen una importante carga económica y social, debido a su frecuencia, coexistencia y comorbilidad, así como por la discapacidad que producen (Centros de Integración Juvenil, 2018, p. 115).

En el 2015, la proporción de la población mundial con trastornos de ansiedad fue de 264 millones, diferentes estudios revelaron que entre el 13.6% y el 28.8% padecerá algún problema a lo largo de su vida. De igual forma en el mismo año, el número total de personas a escala mundial con depresión superó los 300 millones y más del 80% ocurrió en países de ingresos bajos y medianos (Centros de Integración Juvenil, 2018, p. 115).

La ansiedad es una respuesta fisiológica acompañada por cambios físicos y mentales que se presentan como una reacción para adaptarse ante un evento que causa estrés. Una sobre activación de esta respuesta natural puede generar algún trastorno de ansiedad caracterizado por la presencia de preocupación, tensión o temor excesivo que ocasionan malestar y deterioro clínicamente significativo en la funcionalidad y adaptación de la persona.

La depresión se caracteriza por la presencia de sentimientos profundos de tristeza y desesperación, deseos de no seguir viviendo, abandono del aseo personal, culpa, autodevaluación, lentitud de las funciones mentales, pérdida de la concentración, pesimismo y autodesprecio (Centros de Integración Juvenil, 2018, p. 115).

Los tratamientos farmacológicos cumplen la meta terapéutica establecida, pero conllevan severos efectos secundarios. Los benzodiazepinas, los ansiolíticos comúnmente empleados, actúan sobre los receptores de los inhibidores activados directamente por el GABA, pero a la vez deprimen en exceso el sistema nervioso central generando aturdimiento, laxitud, incremento del tiempo de reacción, trastorno de las funciones mentales y motoras, confusión, agitación.

Los antidepresivos tricíclicos impiden la recaptación de Serotonina y Noradrenalina, pero a la vez bloquean los receptores muscarínicos M1, los receptores de histamina H1 y los receptores adrenérgicos alfa-1; lo cual produce: sequedad de boca, sabor amargo o metálico, estreñimiento,

visión borrosa, trastornos miccionales, cefalea, náuseas, tinnitus, insomnio, mareos, taquicardia, palpitaciones y nerviosismo (Luna et al., 2001, pp. 2-15).

Como una alternativa a los tratamientos convencionales existe la fitoterapia. *Cannabis sativa* es una especie que posee 2 principales componentes fitocannabinoides con actividad sobre el sistema nervioso central; como son el tetrahidrocannabinol (THC), responsable de los efectos eufóricos, que alteran la mente, y el cannabidiol (CBD), que no posee propiedades psicoactivas, puede utilizarse de manera libre, a diferencia del THC el cual a nivel nacional se halla bajo estrictos controles legales, pudiendo emplearse para la fabricación de fitofármacos, en una concentración máxima del 1% (Zieba et al., 2019, pp.93-100).

El CBD se halla en una concentración elevada en las hojas y flores de la especie vegetal, por lo cual se emplean distintos métodos de extracción para aislar, preservar y mantener la pureza de la resina medicinal (aceite).

Diversos estudios realizados con CBD han revelado que tiene un amplio perfil farmacológico, e interacciones con varios receptores incluido el endocannabinoide tipo 1 (CB1), un receptor propio del organismo humano, que en varios modelos de miedo no condicionado al activarlo produce efectos ansiolíticos relevantes para los dominios de síntomas de dicho trastorno.

También actúa como un agonista del receptor 5-HT1A que mediante su activación incrementa el tiempo de interacción entre la célula pre y postsináptica, evitando la disminución de los niveles de Serotonina, como mecanismo para el potencial efecto antidepresivo. En dichos procesos el CBD a diferencia de los fármacos sintéticos no interacciona con los receptores responsables de los efectos secundarios de estos (Blessing et al., 2015, pp. 15-30).

Para el análisis de diferentes patologías que afectan el sistema nervioso central, desde la década de 1950 se han empleado diversos modelos animales, pues con ellos se pueden estudiar mecanismos cerebrales subyacentes, principalmente neuroquímicos (Cassano y Argibay 2009). Así los que se implementan con ratones (*Mus musculus*), son de suma importancia para el estudio de trastornos de ansiedad y depresión; debido a que este es un modelo fisiológico-biológico similar al ser humano, que además reúne ciertas características claves en una investigación como: alta performance reproductiva, corto tiempo generacional, y fácil mantenimiento; lo cual permite recolectar información pertinente para extrapolarla al humano como respuestas a los fármacos, efectos secundarios, interacciones, dosis farmacoterapéuticas adecuadas, aspectos toxicológicos entre los más relevantes (Hernández, 2006, pp.252-256).

En esta investigación se plantea si mediante la administración de aceite enriquecido en CBD, en ratones (*Mus musculus*) se podrían conseguir similares actividades tanto ansiolíticas como antidepresivas, frente a medicamentos de uso farmacoterapéutico común como son: Nervinetas® y Amitriptilina.

Objetivos de la investigación

Objetivo general

Evaluar la actividad ansiolítica y antidepresiva *in vivo* de un aceite enriquecido en CBD frente a medicamentos de uso farmacoterapéutico común; como son: Nervinetas® y Amitriptilina; en ratones *Mus musculus*

Objetivos específicos

- Determinar la dosis más eficaz de CBD para el tratamiento tanto de ansiedad y depresión mediante su administración a los especímenes.
- Comparar el efecto ansiolítico de las diferentes dosis de CBD frente a los medicamentos de uso farmacoterapéutico común; mediante el análisis estadístico de los datos obtenidos.
- Comparar el efecto antidepresivo de las diferentes dosis de CBD frente a los medicamentos de uso farmacoterapéutico común; mediante el análisis estadístico de los datos obtenidos.

CAPÍTULO I

1. MARCO TEÓRICO REFERENCIAL

1.1. Antecedentes de la investigación

CBD es un cannabinoide presente en *Cannabis sativa*, que no causa los efectos típicos del componente psicoactivo Δ^9 -tetrahidrocannabinol (THC). El CBD fue aislado de la marihuana en 1940 por Adams *et al* en los Estados Unidos y del hachís egipcio por Jacob y Todd en el Reino Unido. Su estructura se dilucidó en 1963 y su configuración absoluta se estableció en 1967 (Breuer et al., 2016, pp. 15-19).

El CBD a nivel clínico fue empleado por primera vez en 1980 como antiepiléptico en un pequeño ensayo de pacientes adultos y, hoy en día los extractos de plantas con altos niveles de CBD se administran ampliamente a niños epilépticos.

Diversos estudios han reportado resultados positivos de estudios pediátricos clínicos más amplios; por lo cual, el fármaco ha recibido recientemente la designación de huérfano por parte de las agencias reguladoras. Así pues, numerosos estudios preclínicos indican que el CBD ejerce efectos terapéuticos en modelos animales de una amplia gama de trastornos de la salud, incluidas las afecciones neuropsiquiátricas relacionadas a la depresión (Breuer et al., 2016, pp. 15-19).

En un estudio realizado en la Escuela de Ciencias Farmacéuticas de Ribeirão Preto (FCFRP), Universidad de São Paulo (USP) Brasil, se demostró que el CBD inducía efectos similares a los fármacos antidepresivos, en diferentes modelos preclínicos, utilizando especies distintas de roedores enfocándose principalmente en ratas y ratones, así se observó en ratones albinos suizos evaluados con el test de sujeción de cola (TST) donde inyecciones diarias de CBD en dosis de 3 y 30 mg/kg durante 15 días tuvieron un efecto antidepresivo (Pandini et al., 2019, pp.104-116).

También se observaron resultados similares en ratas Wistar machos sometidas al test de natación forzada (FST) donde el tratamiento agudo y crónico durante 14 días con CBD a una dosis de 30 mg/kg fue eficaz, pues aumentó el tiempo de natación en el FST, este comportamiento está relacionado con el aumento del tono serotoninérgico en el cerebro lo que respalda la participación de la transmisión serotoninérgica en los efectos conductuales (Pandini et al., 2019, pp.104-116).

El Instituto de Investigación de Neurociencia, perteneciente a la Universidad de Tasmania, en Australia investigó que la administración conjunta de CBD aumentó los efectos antidepresivos de la fluoxetina, pero no de la desipramina, en el FST. Por lo tanto, sugiere que el CBD puede ser útil para potenciar los efectos terapéuticos de los fármacos antidepresivos serotoninérgicos clínicamente disponibles.

También demostró que el tratamiento subcrónico, pero no agudo, con CBD en el rango de dosis de 3–30 mg/kg atenúa las disfunciones conductuales asociadas con la depresión en ratones diabéticos. Aunque todos los estudios mencionados anteriormente se han llevado a cabo en roedores machos, la nueva evidencia sugiere que los efectos del CBD pueden estar influenciados por el género, demostrando una disminución en la eficacia en ratones hembras (Zieba et al., 2019, pp.93-100).

Los hallazgos iniciales de que el CBD atenúa los efectos psicotomiméticos y ansiogénicos inducidos por altas dosis de THC en humanos llevaron a suponer que este fármaco podría poseer propiedades antipsicóticas y ansiolíticas. El CBD de hecho disminuye los cambios de comportamiento inducidos en los roedores por los agonistas de la dopamina o los antagonistas del receptor de glutamato NMDA (Breuer et al., 2016, pp. 15-19).

Guimarães F. en su estudio titulado “Los efectos ansiolíticos del cannabidiol en ratones con estrés crónico mediados por el sistema endocannabinoide: papel de la neurogénesis y la remodelación dendrítica” determinó que las inyecciones repetidas de CBD, atenúan los efectos ansiogénicos inducidos por el estrés crónico impredecible (CUS).

Los mecanismos específicos involucran la neurogénesis del hipocampo adulto y el reclutamiento de endocannabinoides. Después de 14 días, las inyecciones de CBD a una dosis de 30 mg/kg indujeron respuestas ansiolíticas en animales estresados, quienes fueron evaluados mediante las pruebas de: alimentación elevada y laberinto elevado en cruz, para posteriormente ser bloqueadas por el pretratamiento con un antagonista del receptor CB WAY100635, 0.05 mg/kg (Guimarães, 2018, pp.22-33).

1.2. Bases teóricas

1.2.1. Ansiedad

El trastorno de ansiedad se define como una anticipación de un daño o desgracia que sucederá en un futuro acompañados de sentimientos de disforia y tensión; aquellos, se vuelven intensos

superando la capacidad adaptativa de las personas, causando malestar a nivel psicológico, físico y a nivel conductual. Se caracteriza por la presencia de preocupación excesiva por al menos 6 meses, el mayor tiempo de los días de cada mes, no permite llevar una vida normal, al que lo padece, pues le resulta difícil controlar aquella preocupación; además de la preocupación excesiva y el descontrol de la misma, otros síntomas son inquietud o sensación de estar atrapado, tensión muscular, trastornos de sueño, dificultades para concentrarse, irritabilidad y fatiga (Cjuno y Al, 2020,pp-15-30).



Figura 1-1: Trastorno de ansiedad
Fuente: AS, 2018

1.2.1.1. Tipos de ansiedad

- **Trastorno de ansiedad generalizada**

Se caracteriza por la presencia de ansiedad y preocupaciones de carácter excesivo y persistente durante al menos seis meses. La ansiedad se asocia a tres o más de los siguientes síntomas: inquietud, fatigabilidad fácil, dificultad para concentrarse, irritabilidad, tensión muscular y alteraciones del sueño (Mayra et al., 2011,pp.101-107).

- **Trastorno obsesivo compulsivo**

Se caracteriza por la presencia de obsesiones (pensamientos, impulsos o imágenes recurrentes y persistentes que causan malestar o ansiedad significativos) y de compulsiones que son comportamientos o actos mentales de carácter repetitivo que se realizan para disminuir la ansiedad provocada por la obsesión o para prevenir de algún acontecimiento negativo (Mayra et al., 2011,pp.101-107).

- **Trastorno de ansiedad debido a enfermedad médica**

Se caracteriza por síntomas prominentes de ansiedad que se consideran secundarios a los efectos fisiológicos directos de una enfermedad subyacente (Mayra et al., 2011,pp.101-107).

1.2.1.2. Tratamiento farmacológico

- **Benzodiacepinas**

Los benzodiacepinas (BZD) son un grupo de psicofármacos ampliamente prescritos desde su introducción en la práctica clínica a principios de los años 1960. Estos fármacos cuentan con una alta eficacia terapéutica en el tratamiento de la ansiedad. Su mecanismo de acción sobre el Sistema Nervioso Central a nivel molecular (Gutiérrez, 2013, pp 325-329).

Mecanismo de acción

El ácido γ -aminobutírico (GABA) es el principal neurotransmisor inhibitorio del Sistema Nervioso Central de los mamíferos. El GABA puede activar dos tipos de receptores, uno metabotrópico (GABAB), acoplado a una proteína G con función presináptica y postsináptica, y uno ionotrópico (GABAA) con función sináptica localizado en la membrana postsináptica. El receptor GABAA es el receptor inhibitorio acoplado a un canal iónico más abundante en el Sistema Nervioso Central, su poro conductor es selectivo para iones Cl⁻ y es modulado alostéricamente por diferentes fármacos como las BZD, los barbitúricos y también por el etanol.

El sitio de unión específico a las BZD en el receptor GABAA es llamado sitio de unión benzodiacepínico genera un incremento en la frecuencia de apertura del canal iónico con respecto a cuándo el receptor GABAA se encuentra sólo en presencia del neurotransmisor GABA. En otras palabras, las BZD potencian el efecto del neurotransmisor GABA sobre sus receptores ionotrópicos, lo que permite una mayor entrada del ion cloro a las neuronas favoreciendo la hiperpolarización de su potencial de membrana; la neurona se vuelve menos susceptible a los estímulos activadores (menos excitable) y se produce un estado de inhibición neuronal (Gutiérrez, 2013, pp 325-329).

- **Antagonistas β -adrenérgicos**

Los antagonistas del receptor β -adrenérgico como propranolol, atenolol y pindolol, con frecuencia reducen rápidamente la ansiedad en el trastorno de pánico, fobia social y fobias específicas. Pueden ser beneficiosos en el tratamiento de la ansiedad en pacientes con síntomas cardíacos pronunciados o temblor, ya que la atenuación de los síntomas físicos tiene un efecto calmante en algunos pacientes. La aparición del efecto clínico es rápida y pueden tomarse como monodosis o regularmente. No tienen, por tanto, un efecto directo sobre la ansiedad, pero disminuyen la preocupación de los pacientes sobre su estado físico al reducir el temblor y la respuesta cardíaca a la ansiedad. Esto aumenta la confianza en sí mismos de los pacientes para enfrentarse a situaciones estresantes (Benedí, 2007, pp.12-16).

- **Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina**

A este grupo pertenecen fármacos antidepresivos como fluoxetina, paroxetina, citalopram, sertralina y venlafaxina, que han demostrado eficacia en el tratamiento de diversos cuadros de ansiedad: trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de angustia, fobia social, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno por estrés posttraumático, bulimia nerviosa, anorexia nerviosa y trastornos del control de los impulsos (Benedí, 2007, pp.12-16).

- **Buspirona**

La buspirona y sus análogos --ipsapirona y gepirona-- son potentes agonistas de los receptores serotoninérgicos 5-HT_{1A} y se utilizan en el tratamiento de diversos trastornos de ansiedad. Aunque la buspirona también se une a los receptores de dopamina, su efecto ansiolítico se debe fundamentalmente a su acción serotoninérgica. Parece ser que actúa sobre receptores presinápticos inhibidores, reduciendo la liberación de serotonina y noradrenalina en el *locus coeruleus*. Su efecto ansiolítico tarda varios días o semanas en manifestarse, lo que apunta hacia un mecanismo de acción indirecto y más complejo (Benedí, 2007, pp.12-16).

1.2.1.3. Reacciones adversas

En la mayor parte de los casos, las reacciones adversas son una prolongación de la acción farmacológica y afecta al SNC. Aproximadamente la mitad de los pacientes presentan en mayor o menor grado somnolencia durante los primeros días de tratamiento central generando aturdimiento, laxitud, incremento del tiempo de reacción, trastorno de las funciones mentales y motoras, confusión, agitación. Excepcionalmente pueden producirse caídas que conducen a fracturas, demencia, pancreatitis, empeoramiento respiratorio (Brandt y Leong, 2017, pp. 1-7).



Figura 2-1: Efectos adversos de los benzodiazepinas
Fuente: Ng et al., 2018, pp.83-89

1.2.2. Depresión

Es una condición debilitante caracterizada por síntomas afectivos, cognitivos y somáticos que incluyen la presencia de ánimo bajo, anhedonia, alteraciones en el apetito y peso, alteraciones en el sueño, agitación o retardo psicomotor, fatiga, ideas de minusvalía o culpa, disminución en la capacidad de concentración, e ideas de muerte o suicidas. La presencia de esta sintomatología genera una importante disfunción a nivel social, ocupacional y de otras áreas de la vida diaria (Pérez , 2017, pp. 7-16).



Figura 3-1: Trastornos de depresión
Fuente: Sánchez, 2021

1.2.2.1. Tratamiento farmacológico

- **Antidepresivos tricíclicos**

Tras el descubrimiento de la clorpromazina como tratamiento antipsicótico para pacientes con esquizofrenia, el desarrollo de nuevas moléculas similares en cuanto a su estructura química (tres anillos de benceno) permitió la aparición de la imipramina como el primer antidepresivo de este grupo. Posteriormente aparecieron la desipramina, maprotilina, nortriptilina, amitriptilina y clomipramina.

Los ATC, bloquean la recaptura de serotonina y noradrenalina. Sin embargo, los ATC además tienen acciones farmacológicas de relevancia sobre receptores H1 histaminérgicos, $\alpha 1$ adrenérgicos y canales de sodio sensibles a voltaje, lo que ocasiona efectos secundarios frecuentes y en ocasiones poco tolerados (Pérez , 2017, pp. 7-16).

Mecanismo de acción

Los Antidepresivos tricíclicos ejercen su acción terapéutica a través del bloqueo de las bombas de recaptación de serotonina y de noradrenalina, con mayor o menor potencia de cada una de ellas según el fármaco empleado (Sánchez, 2013).

Reacciones adversas

Producen efectos sedantes, cognitivos, visión borrosa, boca seca, taquicardia, hipotensión ortostática, pueden bajar umbral para convulsiones, en ciertas ocasiones pueden llegar a ser cardio tóxicos generando arritmias (Grosso, 2013, p.23).

- **Inhibidores de recaptura de serotonina y noradrenalina (IRSN)**

Adicional al bloqueo de la serotonina, los IRSN bloquean el transportador de noradrenalina (NAT), razón por la cual son conocidos como antidepresivos “duales”. Esto no sólo incrementa las concentraciones sinápticas de 5-HT y NA, sino que también aumenta las concentraciones de DA a nivel de corteza prefrontal, ya que en esta región la DA es recapturada por el NAT, y no por el transportador de dopamina (DAT). Los IRSN disponibles en la actualidad son venlafaxina, desvenlafaxina, duloxetina y milnacipran (Pérez , 2017, pp. 7-16).

Reacciones adversas

Las náuseas son el problema más importante durante las primeras 2 semanas de tratamiento; ocurren aumentos leves dosis dependientes en la tensión arterial con dosis altas. Cuando el fármaco se interrumpe bruscamente, a menudo aparecen síntomas de abstinencia (p. ej., irritabilidad, ansiedad, náuseas) (Coryell, 2018,p.15).

- **Inhibidores de la recaptura de noradrenalina y dopamina (IRND)**

Este tipo de antidepresivos ejerce su acción a través de la inhibición del NAT y DAT, lo que incrementa las concentraciones sinápticas de NA y DA. Su acción sobre DA le otorga propiedades antidepresivas activantes o estimulantes, mientras que al no actuar directamente sobre 5-HT carece de efectos adversos relacionados como la disfunción sexual. El único fármaco disponible de este grupo es el bupropión o anfebutamona (Pérez , 2017, pp. 7-16).

- **Inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO)**

Este grupo de fármacos fue el primero en aparecer como antidepresivo, a pesar de que su descubrimiento fue producto de serendipia. El primer IMAO, la iproniazida, fue originalmente desarrollado como un tratamiento para la tuberculosis, observándose además que tenía propiedades antidepresivas en los pacientes que lo recibían. Subsecuentemente se desarrollaron otros IMAO con distintas propiedades farmacológicas en relación a su reversibilidad y al subtipo

de enzima que inhiben (selegilina, fenelzina, tranilcipromina). A pesar de su comprobada eficacia como antidepresivos, han caído en desuso por sus potenciales interacciones farmacológicas con agentes simpatomiméticos, anestésicos, agentes serotoninérgicos, tricíclicos y algunos opiáceos (Pérez , 2017, pp. 7-16).

Mecanismo de acción

Estos fármacos inhiben la desaminación oxidativa de las 3 clases de aminas biógenas (noradrenalina, dopamina, 5-HT) y de otras feniletilaminas (Coryell, 2018,p.15).

Reacciones adversas

Los efectos adversos más frecuentes de los IMAO son disfunción eréctil (menos frecuente con tranilcipromina), ansiedad, náuseas, mareos, insomnio, edema de los pies y aumento de peso (Coryell, 2018,p.15).

- **Agonistas de la Melatonina**

Existe evidencia de que la presencia del TDM provoca numerosas alteraciones en las fases del sueño y en la secreción de factores asociados a ciclos circadianos, incluidos el BDNF. El mecanismo de acción de los antidepresivos desarrollados con este principio es, entonces, el agonismo de receptores de melatonina 1 y 2 (MT1 y MT2). Adicionalmente, la agomelatina es un antagonista del receptor 5-HT_{2C}, agregando propiedades antidepresivas (Pérez , 2017, pp. 7-16).

Reacciones adversas

Puede causar dolor de cabeza, náuseas, y diarrea. También puede aumentar los niveles de enzimas hepáticas, y estos niveles deben medirse antes de iniciar el tratamiento y cada 6 semanas a partir de entonces. Está contraindicada en los pacientes con disfunción hepática (Coryell, 2018,p.15).

1.2.3. Fitoterapia

Hace referencia al manejo de plantas medicinales útiles para casi todas las necesidades farmacológicas y fitocosméticas, esta nueva terapia permite resolver los males que aquejan al paciente, trastornos como: Migraña, estrés, ansiedad, depresión, angustia, nerviosismo, dolores musculares, articulaciones, infecciones internas, daño capilar, desordenes metabólicos, trastornos en el tracto digestivo. También es útil para la prevención de enfermedades, permitiendo al cuerpo encontrar un equilibrio corporal saludable a la vida cotidiana y un funcionamiento fisiológico normal (Bueno, 2013, pp. 1-9).

En la actualidad, se identifican tres grupos de medicamentos a base de plantas medicinales, en función de sus características de registro o dispensación:

1. Medicamentos a base de plantas sometidos a prescripción médica
2. Medicamentos a base de plantas susceptibles de publicidad dirigida al público en general. Están sujetos a normativa específica y son destinados y concebidos para su utilización sin la necesidad de intervención de un médico, aunque requieran la intervención de un farmacéutico
3. Los medicamentos tradicionales a base de plantas (MTP), sometidos a registro mediante proceso simplificado. Al igual que los del grupo anterior, están destinados y concebidos para su utilización sin la necesidad de intervención de un médico. Su acción farmacológica y su eficacia terapéutica se pueden deducir de la experiencia en su uso tradicional. (Validada, 2018, p.2).

1.2.3.1. Aplicación en el tratamiento de trastornos psicológicos

Existen muchos compuestos químicos que se dan por sí solos en la naturaleza y tienen actividad biológica, así en los últimos 150 años los químicos y farmacólogos se han dedicado a aislar y purificar los componentes "activos" de estos compuestos, en un intento por producir nuevos fármacos (Salvador et al. 2013) destinados al campo de la psiquiatría se han utilizado en psicosis, depresión, ansiedad, alcoholismo, abuso de sustancias, Alzheimer, síndrome de dolor crónico, disfunción eréctil, trastornos del sueño (Sanabria, 2017, pp.30-38).

1.2.4. Cannabis sativa (Cáñamo)



Figura 4-1: *Cannabis sativa* (Cáñamo)
Fuente: NIH, 2016, p. 8.

1.2.4.1. Clasificación taxonómica

Tabla 1-1: Clasificación taxonómica de *Cannabis sativa* (Cáñamo)

| | |
|-----------------|------------------------|
| Reino | Plantae |
| División | Magnoliophyta |
| Clase | Magnoliopsida |
| Orden | Urticales |
| Familia | Cannabaceae |
| Género | Cannabis |
| Especie | <i>Cannabis sativa</i> |

Fuente: (Ángeles et al., 2014, pp. 1-7)

Realizado por: Copo, Jairo, 2021

1.2.4.2. Descripción botánica

Es una planta herbácea anual de hasta 4 m de alto, dioica, de tallo erecto y hojas palmadas estipuladas, las inferiores opuestas y las superiores alternas. Las hojas se encuentran sobre pecíolos de hasta 7 cm de largo. Cada hoja se compone de entre 3 a 9 folíolos angostos, de ápice agudo, con márgenes serrados y tricomas glandulares recostados sobre el haz y el envés de un color más claro. Los tricomas glandulares producen una resina como una forma de proteger a la planta contra las agresiones externas (López et al., 2014,p.56).

Tiene inflorescencias en las axilas de las hojas superiores o al terminar las ramas, con brácteas herbáceas y glandulosas. Las inflorescencias masculinas son ramificadas, laxas y con muchas flores; mientras que, las femeninas son densas, pero con pocas flores (de 5 a 8). Las flores masculinas son pediceladas, con perianto de 5 tépalos; y las femeninas son sésiles, con perianto entero, membranáceo y pegado al ovario, persistente en el fruto, ovario con un sólo óvulo y 2 estigmas. El fruto es un aquenio, con una sola semilla, ovoide, algo comprimida, blanco o verdoso teñido de púrpura, encerrado en el perianto (Ángeles et al., 2014, pp. 1-7).

1.2.4.3. Distribución geográfica y habitat

Nativa de Asia Central y del Sur. Actualmente se encuentra ampliamente distribuida en regiones templadas y subtropicales por todo el mundo, pues esta especie vegetal prefiere un clima caliente y húmedo, incluso si la planta es muy resistente puede vivir en muchos hábitats, siempre que el pH del suelo oscile entre 5 y 7 (Bissanti, 2017,p. 5).

Esta especie requiere una buena exposición al sol para crecer, de hecho, el cáñamo necesita por lo menos 12 horas de luz para iniciar la floración. El óptimo para la fase vegetativa y para la producción de CBD se produce con períodos de luz de 18 horas (Bissanti, 2017,p. 5).

1.2.4.4. Composición química

La composición química de esta especie se ha estudiado ampliamente. Se han identificado aproximadamente 500 compuestos, entre los que se encuentran cannabinoides, terpenos, flavonoides, alcaloides, estilbenos, amidas fenólicas y lignanamidas son de naturaleza terpenofenólica y se concentran generalmente en la resina producida en los tricomas de la planta, sobre todo en las inflorescencias femeninas. Los cannabinoides son sintetizados y acumulados como ácidos canabinoideos, y no es sino hasta el proceso de secado y almacenaje, que los ácidos se descarboxilan gradualmente hasta alcanzar su forma final, como por ejemplo el THC o el canabidiol (CBD) (Ángeles et al., 2014, pp. 1-7).

También se han identificado alrededor de 120 terpenos en esta especie vegetal. Estos metabolitos son responsables del sabor de las diferentes variedades y determinan la preferencia de los usuarios de las mismas. El óxido de cariofileno, es el principal compuesto aromático y volátil que identifican los perros utilizados para la detección de narcóticos (Ángeles et al., 2014, pp. 1-7).

Los flavonoides son compuestos aromáticos y se pueden encontrar en forma libre o conjugada con un glucósido. Se producen más de 20 de estos metabolitos. La canflavina A y canflavina B, son dos flavonoides que han mostrado actividad farmacológica, inhibiendo la producción de prostaglandina E, mientras que otros estudios sugieren que modulan la acción de los cannabinoides (Ángeles et al., 2014, pp. 1-7).

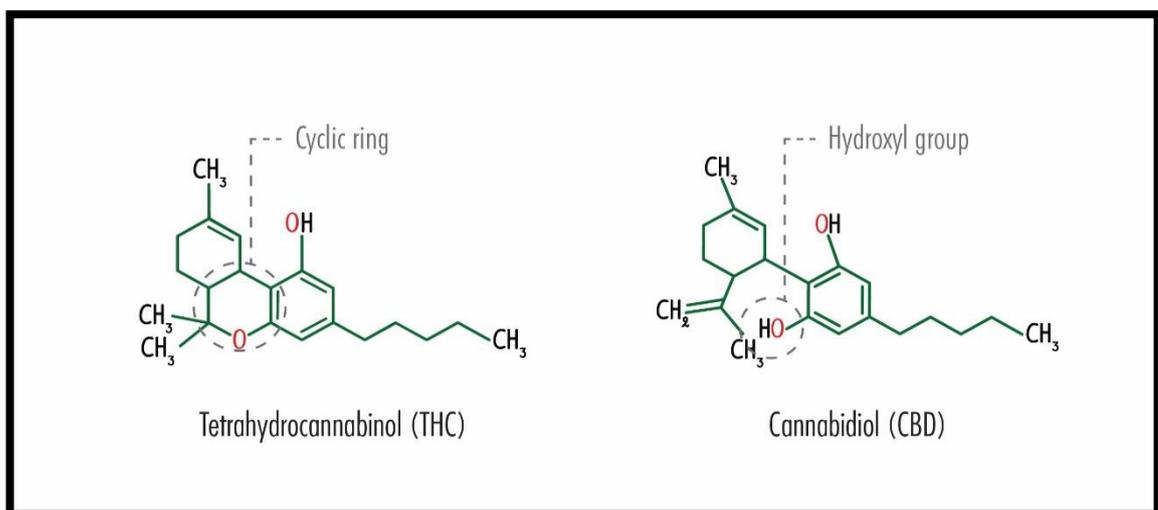


Figura 5-1: Estructura química: CBD y THC

Fuente: Rudd, 2018, pp. 1-5.

1.2.4.5. Aplicaciones farmacológicas

- **Tratamiento del dolor**

Diversas preparaciones que contienen cannabis han sido usadas desde hace miles de años para el alivio del dolor. Hoy en día se sabe que este efecto se debe a que estos compuestos son capaces de bloquear o inhibir la transmisión del impulso nervioso a varios niveles.

Esta actividad farmacológica parece ejercerse a través de la activación de receptores CB1 a nivel del cerebro, la médula espinal y las neuronas 5 sensoriales periféricas. Este dato sería consistente con las altas densidades de receptores CB1 presentes sobre las aferencias nociceptoras primarias, particularmente a nivel de la médula espinal dorsal. Por su parte, los receptores CB2 periféricos están implicados en el control del dolor inflamatorio (Callado, 2010, pp. 1-15).

- **Antiemético**

Una revisión sistemática de los diferentes ensayos clínicos realizados hasta el momento ha evidenciado que los cannabinoides presentan una eficacia ligeramente superior que los antieméticos clásicos en el tratamiento de los vómitos inducidos por quimioterapia.

Además, el CBD ha mostrado también eficacia antinauseosa en modelos experimentales de náusea en animales. Finalmente, la administración simultánea de THC y CBD, junto al antiemético habitual ha mejorado la respuesta en pacientes oncológicos (Callado, 2010, pp. 1-15).

- **Antiespástico**

En diferentes modelos de esclerosis múltiple se ha demostrado que la espasticidad está controlada por el sistema cannabinoide endógeno, así, se ha demostrado que la inhibición de la degradación de los cannabinoides endógenos produce un potente efecto antiespástico.

Por tanto, los compuestos que inhiben esta degradación son candidatos ideales para su utilización como antiespásticos, pues además de su eficacia clínica en la reducción de la espasticidad, no activan directamente los receptores CB1 por lo que carecen de efectos psicoactivos (Callado, 2010, pp. 1-15).

- **Neuroprotección**

Diversos estudios apuntan que los cannabinoides tienen propiedades neuro protectoras enlenteciendo la progresión de varias enfermedades neurodegenerativas. En este sentido se ha descrito una pérdida de receptores CB1 en el núcleo estriado, asociada con el inicio de los síntomas de la enfermedad de Huntington.

Sin embargo, se ha visto que la activación de los receptores restantes por parte de cannabinoides endógenos podría limitar el desarrollo de la enfermedad. Del mismo modo, se ha demostrado que la activación del sistema cannabinoide endógeno puede tener efectos neuro protectores frente a enfermedades inflamatorias del sistema nervioso central como la encefalomiелitis o la uveítis alérgica (Callado, 2010, pp. 1-15).

- **Antitumoral**

Se ha demostrado que diversos cannabinoides tanto vegetales como sintéticos presentan efectos anti proliferativos sobre diversos tipos de células tumorales en cultivo. Además, la administración de cannabinoides frena también el crecimiento de varios tipos de tumores en modelos animales (Callado, 2010, pp. 1-15).

1.2.4.6. Aceite de CBD

Es el producto resinoso y pegajoso que se obtiene al eliminar el solvente de los extractos que contienen los cannabinoides de las flores (cogollos) de la planta y que se preparan con diferentes solventes (butano, alcohol isopropílico, etanol o hexano). Su contenido puede variar según la variedad del vegetal y las condiciones de elaboración. La extracción con etanol es probablemente la técnica más antigua o tradicional (Qu, 2017, pp. 261-263).

En la elaboración del producto deben emplearse buenas prácticas de manufactura (BPM) para evitar:

- Contaminación
- Pérdida de los principios activos por un calentamiento excesivo (Qu 2017).

1.2.5. Sistema Endocannabinoide

Sistema que está comprometido con una amplia gama de funciones fisiológicas en el sistema nervioso central (SNC), el sistema cardiovascular, sistema reproductivo y el metabolismo; de manera similar, está implicado en un número creciente de condiciones fisiopatológicas, tales como la regulación de la ingesta de alimentos, inmunomodulación, inflamación, analgesia, epilepsia, cáncer, comportamiento adictivo entre otros.

Estas acciones son el resultado de la interacción entre los receptores cannabinoides (CB1 y CB2), endocannabinoides (los ligandos naturales) y el conjunto de enzimas que liberan y degradan aquellos compuestos (Mayorga y Torres, 2014, p.3).

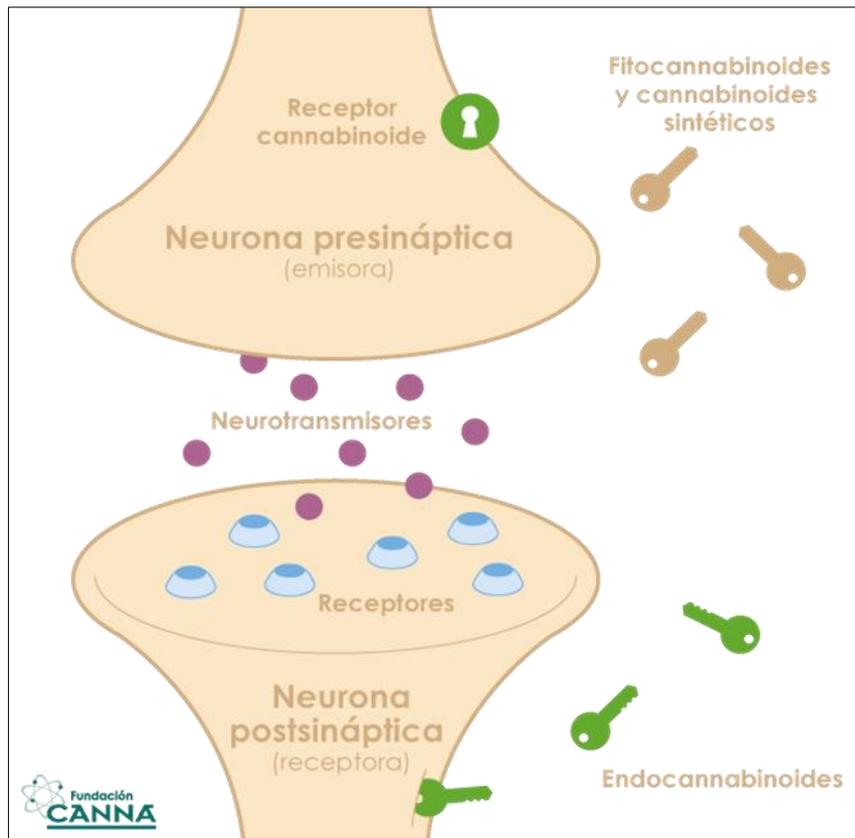


Figura 6-1: Sistema Endocannabinoide

Fuente: El sistema endocannabinoide, 2015, p.3

1.2.5.1. Receptores cannabinoide

- **CB1**

Se encuentran en su mayoría localizados en el SNC. Una distribución detallada de este tipo de receptor se ha propuesto en el cerebro humano y también en el cerebro de los animales. Esto explica, por ejemplo, por qué los cannabinoides producen efectos sobre la cognición y la memoria, en la corteza cerebral y el hipocampo abundan especialmente los sitios de unión de cannabinoides CB1; estas regiones también pueden mediar los efectos de los cannabinoides en la percepción del tiempo, sonido, color y sabor. Los efectos del cannabis sobre la actividad motora y el control postural, posiblemente puedan ser explicados por la presencia de receptores CB1 en los ganglios basales y el cerebelo (Mayorga y Torres, 2014, p.3).

- **CB2**

Están localizados principalmente en la periferia. Por lo tanto, el bazo, amígdala y otros órganos del sistema inmunológico son ricos en esos sitios de unión de cannabinoides. Los efectos inmunosupresores de la marihuana pueden ser explicados debido a la presencia de estos receptores en el sistema inmune (Mayorga y Torres, 2014, p.3).

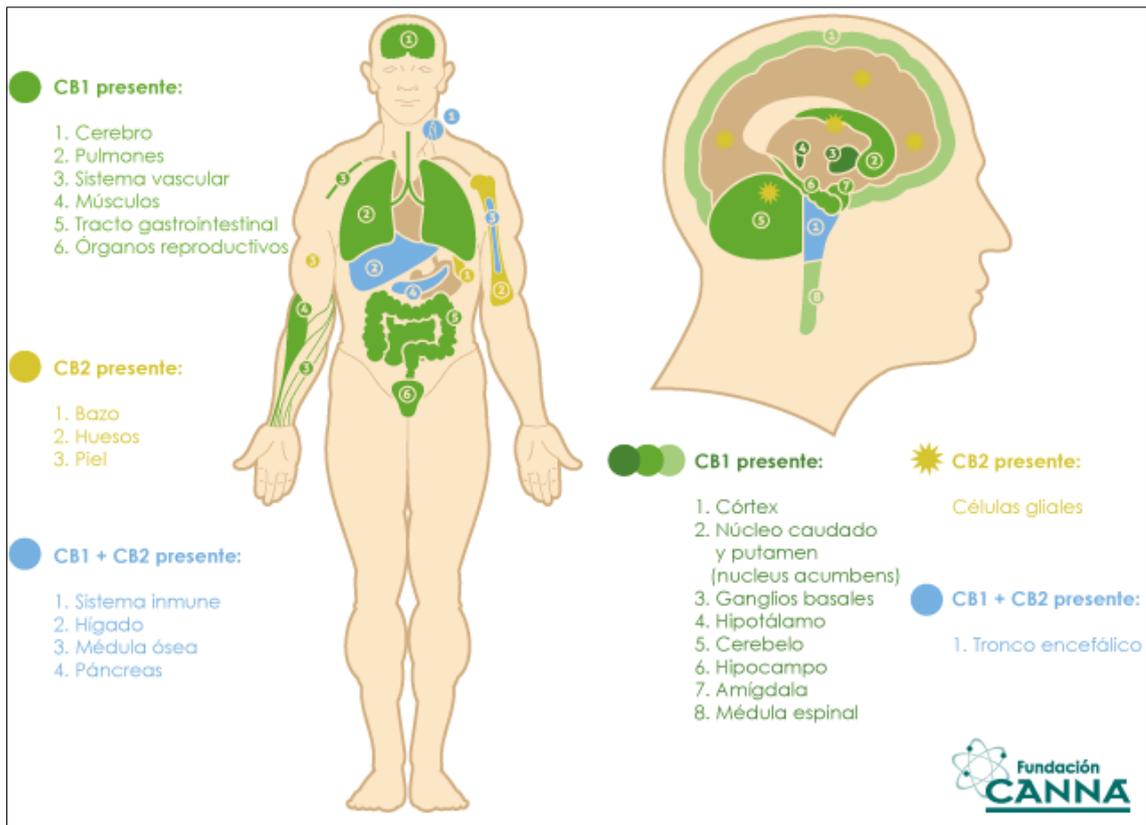


Figura 7-1: Receptores Cannabinoides

Fuente: El sistema endocannabinoide, 2015, p.3

1.2.6. Modelos animales

El uso de animales en experimentación ha ido en paralelo al desarrollo de la biomedicina. Se define como animal de laboratorio a todo aquel ser vivo no humano, vertebrado o invertebrado, usado para la experimentación y otros fines científicos; su uso se basa, fundamentalmente, en la analogía fisiológica con la especie humana.

Entre los animales usados en investigación están los primates no humanos, prosimios, gatos, perros, reptiles, anfibios, ovejas, cerdos, cabras, peces, insectos y roedores, estos últimos son los de mayor uso y, dentro de ellos, las ratas, ratones, conejos y cobayos.

1.2.6.1. Ratón (*Mus musculus*)

Modelo utilizado para estudiar algún aspecto de la fisiología humana o alguna enfermedad, resulta útil porque comparte muchas de las características biológicas de los seres humanos, además de tener más del 80 por ciento de sus componentes genéticos idénticos a los que tiene el Ser Humano. Asimismo, permite identificar qué genes están implicados en diversas patologías, así como para buscar terapias para las mismas (Modelo de ratón, 2015, p.8).

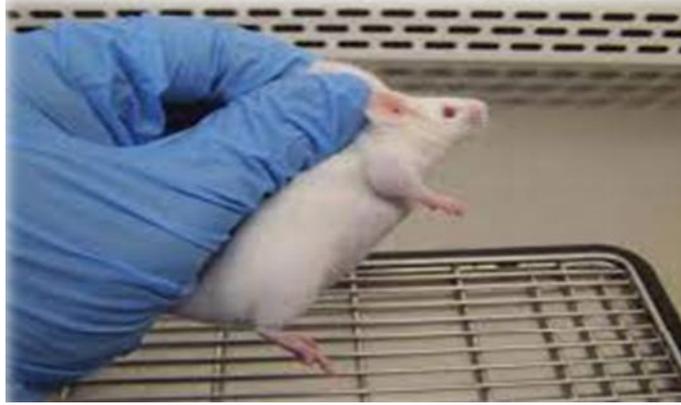


Figura 8-1: Ratón (*Mus musculus*)

Fuente: (Mourelle et al. , 2013, pp. 39-47).

1.2.6.2. Los modelos de respuesta condicionada

Se basan en la capacidad de responder ante un estímulo con la respuesta específica a otro estímulo. Generalmente se presenta un estímulo aversivo, comúnmente un choque eléctrico, aplicado al animal quien debe emitir una respuesta determinada.

Estos modelos permiten un control bastante preciso de los niveles de conducta basal por parte del experimentador, pero casi permanentemente requieren que los sujetos de experimentación sean entrenados y se incluyan en el diseño experimental varios grupos de sujetos control para descartar los efectos no específicos del tratamiento sobre aspectos como el aprendizaje, la memoria, apetito y las funciones motoras y perceptuales (Polanco et al., 2012, pp. 141-148).

1.2.6.3. Modelos de respuesta no condicionada

Miden la respuesta conductual espontánea o psicológica ante estímulos estresantes o nuevos, no se requiere de periodos largos de entrenamiento ciertas ventajas para su utilización: tiene cierta validez ecológica al ser una prueba rápida y sencilla, es económica al no implicar equipos costosos, tiene cierta sensibilidad bidireccional, en cuanto a las manipulaciones de ansiedad-depresión y no se requiere de largos procedimientos de formación que impliquen la privación de alimento/agua, y/o descargas eléctricas (Polanco et al., 2012, pp. 141-148).

- **Laberinto Elevado en Cruz**

Utiliza estímulos naturales, miedo a los espacios abiertos y miedo caminar sobre una plataforma elevada y relativamente estrecha, que inducen ansiedad en los humanos. También se considera que el miedo que genera en los roedores se debe a la falta de estímulos tigmotácticos.

La disminución de la actividad exploratoria es causada por miedo a los espacios abiertos y el uso de compuestos ansiolíticos incrementa esta actividad (Polanco et al., 2012, pp. 141-148).

- **Campo Claro-Campo Oscuro**

La prueba fue concebida inicialmente para ratones el principal factor ansiogénico se fundamenta en el conflicto entre el comportamiento exploratorio del ratón y la aversión natural hacia el área abierta e iluminada (brillante) de esta prueba.

Al comienzo de la prueba, el animal se coloca en el lado brillante de la caja y se observa su conducta, registrándola en un periodo de 5 minutos; un incremento entre el número de transiciones entre el lado oscuro y brillante, o un aumento en el tiempo de permanencia en el lado iluminado, se considera como un indicativo de la reducción en la ansiedad (Polanco et al., 2012, pp. 141-148).

- **Sujeción por cola**

La prueba de suspensión de la cola es un medio fácil de evaluar posibles antidepresivos. La inmovilidad mostrada por los roedores, cuando se somete a un estrés inevitable e inevitable, ha sido hipotetizado para reflejar la desesperación conductual, que a su vez puede reflejar trastornos depresivos en humanos.

Los antidepresivos clínicamente efectivos reducen la inmovilidad que muestran los ratones después de los intentos activos y sin éxito de escapar cuando están suspendidos por la cola (Shoeb et al., 2013, pp. 141-144).

- **Natación forzada**

También conocida como la prueba de "desesperación conductual", fue desarrollada en 1978 por Porsolt se utiliza para evaluar el comportamiento depresivo en modelos animales de trastornos psiquiátrico, así como para predecir la eficacia clínica de los fármacos antidepresivos. La postura típica de inmovilidad se caracteriza por flotar en el agua con solo movimientos necesarios para mantener la nariz sobre la superficie.

El tiempo de inmovilidad y también la latencia al período de inmovilidad inicial son las principales medidas dependientes. Una amplia gama de fármacos antidepresivos inyectados entre los períodos de prueba y prueba disminuye la duración de la inmovilidad en la prueba, es decir, hace que los ratones sean más activos (Bogdanova et al., 2013, pp. 3-4).

CAPÍTULO II

2. MARCO METODOLÓGICO

Se realizó la evaluación de las actividades: ansiolíticas y antidepresivas de un aceite enriquecido en Cannabidiol (CBD) en ratones (*Mus musculus*), mediante el acondicionamiento del mismo para dosis de: 0,429 mg y 0,857 mg por kilogramo de peso corporal. Para lo cual, se ejecutaron los siguientes test: campo claro-campo oscuro; laberinto elevado en cruz, sujeción de cola y natación forzada.

2.1. Lugar de investigación

El acondicionamiento del aceite de CBD a diferentes concentraciones se realizó en el Laboratorio de Tecnología Farmacéutica. La evaluación de las actividades ansiolíticas y antidepresivas se realizaron en el Bioterio de la Facultad de Ciencias de la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo.

2.2. Fitofármaco en estudio

El aceite de CBD, en su presentación (500 mg/25 mL); es producto de años de investigación desarrollados por el Bioquímico Farmacéutico Marco Janeta Saltos, Máster en Neuropsicofarmacología, el cual, por derechos de autor, no pudo revelar los métodos de extracción, purificación o formulación.

2.3. Material biológico

Para la evaluación de las actividades ansiolíticas y antidepresivas se utilizaron 24 ratones (*Mus musculus*), los cuales fueron obtenidos del bioterio de la Facultad de Ciencias de la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo.

2.3.1. Descripción

- **Edad:** 3 meses
- **Sexo:** Machos
- **Peso:** 25-30 g.

2.4. Materiales, equipos y reactivos

Tabla 1-2: Listado de materiales, equipos y reactivos utilizados

| ACONDICIONAMIENTO DEL ACEITE DE CBD Y MEDICAMENTOS CONTROL | | |
|---|-------------------------------------|--------------------------------------|
| MATERIALES | EQUIPOS | REACTIVOS |
| Pipetas automáticas | Balanza analítica | Aceite de CBD |
| Espátula | | Blíster de comprimidos amitriptilina |
| Mortero | | Blíster de comprimidos Nervinetas® |
| Pesa muestras | | Vehículo oleoso |
| Pistilo | | |
| Puntas de pipeta | | |
| Frascos ámbar de 50 mL | | |
| Matraces de aforo de 50 mL | | |
| ADMINISTRACIÓN A LOS ROEDORES | | |
| MATERIALES | EQUIPOS | REACTIVOS |
| Jeringas 1 ml | | Alcohol desinfectante al 70 % |
| Cánulas | | |
| EJECUCIÓN DE LOS TEST | | |
| MATERIALES | EQUIPOS | REACTIVOS |
| Soporte y pinza universal | Equipo de laberinto elevado en cruz | Agua a 37 °C |
| Contenedor de vidrio rectangular de 10 L | Equipo de campo claro-campo oscuro | Alcohol al 96 % |
| Algodón | Cronometro | |
| Termómetro | Equipo de audio y video | |
| Recipiente metálico de 10 L | Reverbero | |

Realizado por: Copo Jairo, 2021

2.5. Técnicas y métodos

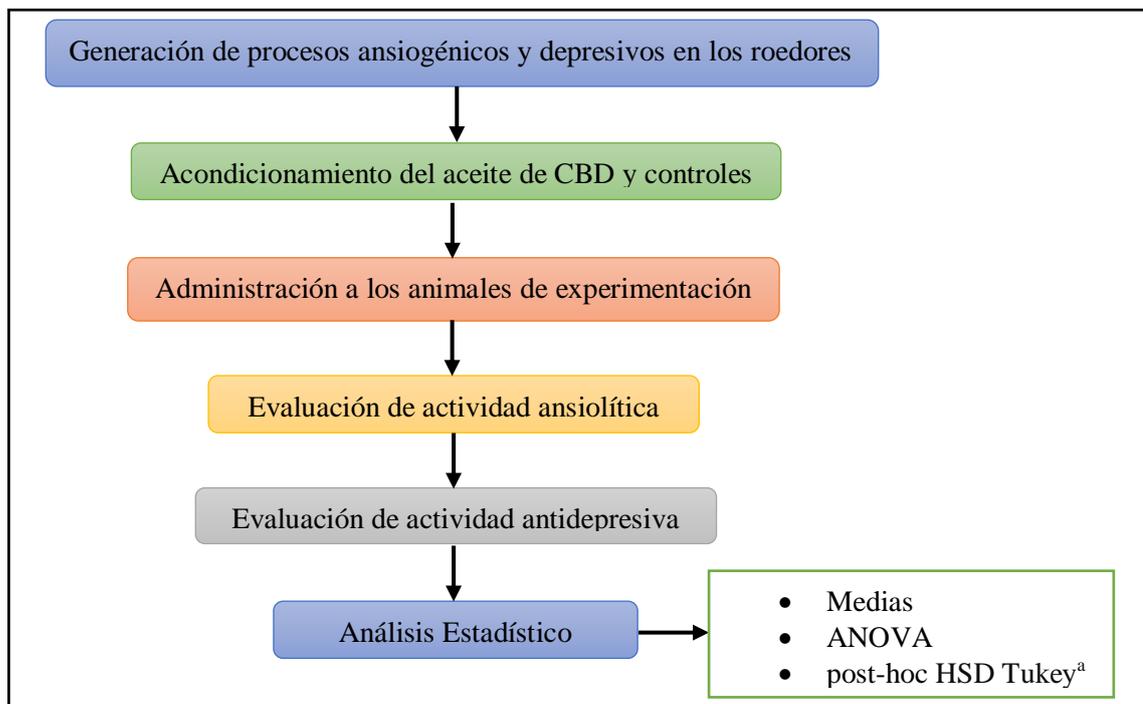


Figura 1-2: Metodología empleada para evaluación de actividades: ansiolítica y antidepresiva

Realizado por: Copo Jairo, 2021

2.5.1. Generación de procesos ansiogénicos y depresivos en los roedores

2.5.1.1. Conformación de grupos de estudio

Seleccionar 24 ratones y formar los siguientes grupos de estudio:

Blanco: 4 ratones, que no fueron administrados con ningún tipo de tratamiento ni sometidos a procesos de ansiedad y depresión.

Cero: 4 ratones sometidos a procesos de ansiedad y depresión, con administración por vía oral del vehículo oleoso.

Tratamiento 1: 4 ratones sometidos a procesos que generan ansiedad y depresión, administrados vía oral con aceite de CBD a una dosis de 0,429 mg/kg de peso corporal.

Tratamiento 2: 4 ratones sometidos a procesos que generan ansiedad y depresión, administrados vía oral con aceite de CBD a una dosis de 0,857 mg/kg de peso corporal.

Control Antidepresivo: 4 ratones sometidos a procesos que generan ansiedad y depresión, administrados vía oral con Amitriptilina a una dosis de 0,357 mg/kg de peso corporal.

Control Ansiolítico: 4 ratones sometidos a procesos que generan ansiedad y depresión, administrados vía oral con Nervinetas a una dosis de 2,679 mg/kg de peso corporal.

2.5.1.2. Ambientación

Una vez obtenidos los roedores, se procedió a ubicarlos en sus respectivas cajas plásticas, para su ambientación, manteniendo durante 15 días las siguientes condiciones constantes:

- **Alimentación:** 5 gramos de balanceado al día
- **Hidratación:** agua potable clorada
- **Cama:** tamo de arroz esterilizado
- **Iluminación:** 12 horas de luz- 12 horas de oscuridad

2.5.1.3. Alteración de las condiciones ambientales

Luego de finalizada la ambientación de los especímenes, para desencadenar trastornos a nivel del sistema nervioso central (ansiedad y depresión), se procedió durante 21 días, a la alteración de las condiciones ambientales a las cuales los roedores estaban acostumbrados, implementado condiciones de supervivencias más estrictas, así:

- **Alimentación:** 5 gramos de balanceado cada 36 horas
- **Hidratación:** era privatizada durante 8 horas al día
- **Modificación ciclo circadiano:** 20 horas de oscuridad y 4 horas de luz
- **Manipulación:** 1 vez al día durante 5 minutos
- **Higiene:** cambio del tamo de arroz para eliminar orina y heces cada 3 días

Nota: El grupo “Blanco”, mantuvo sus condiciones ambientales normales

2.5.2. Acondicionamiento del aceite de CBD y controles

2.5.2.1. Acondicionamiento del aceite de CBD a diferentes dosis

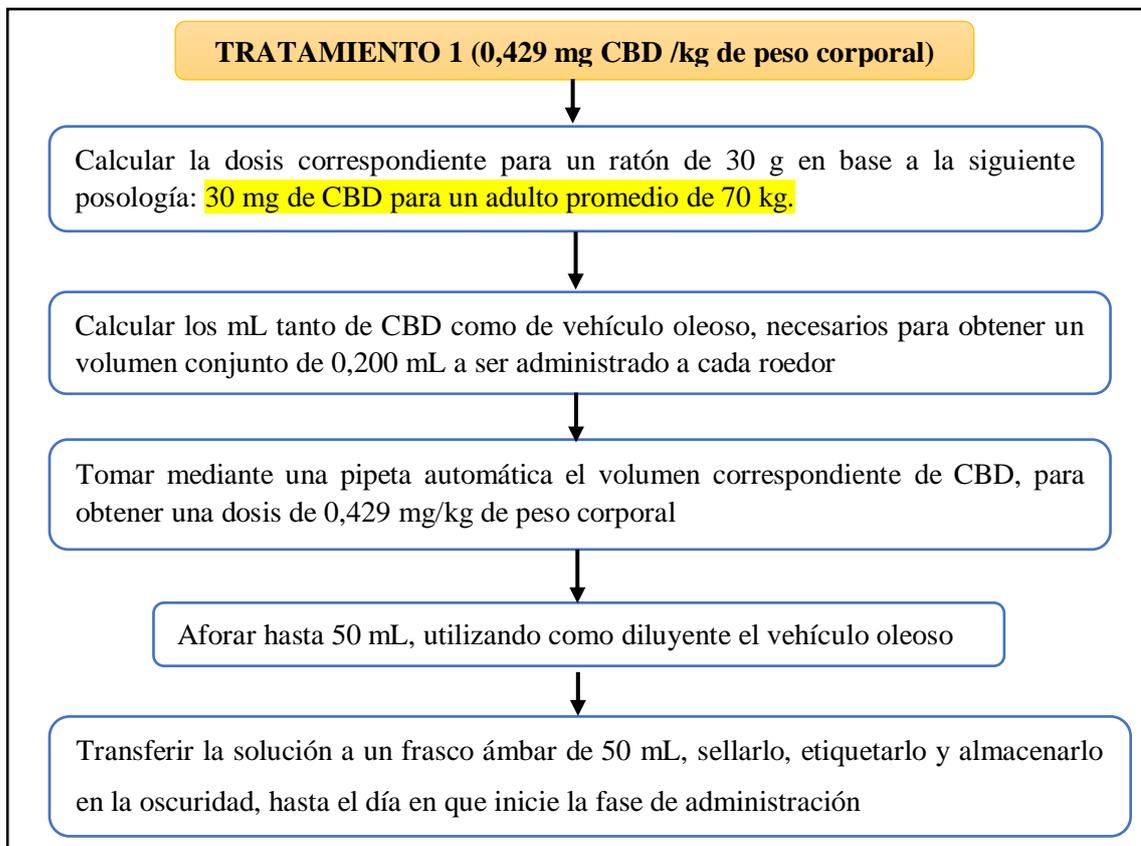


Figura 2-2: Metodología para acondicionamiento del CBD a una dosis de: 0,429 mg/kg de peso corporal

Realizado por: Copo Jairo, 2021

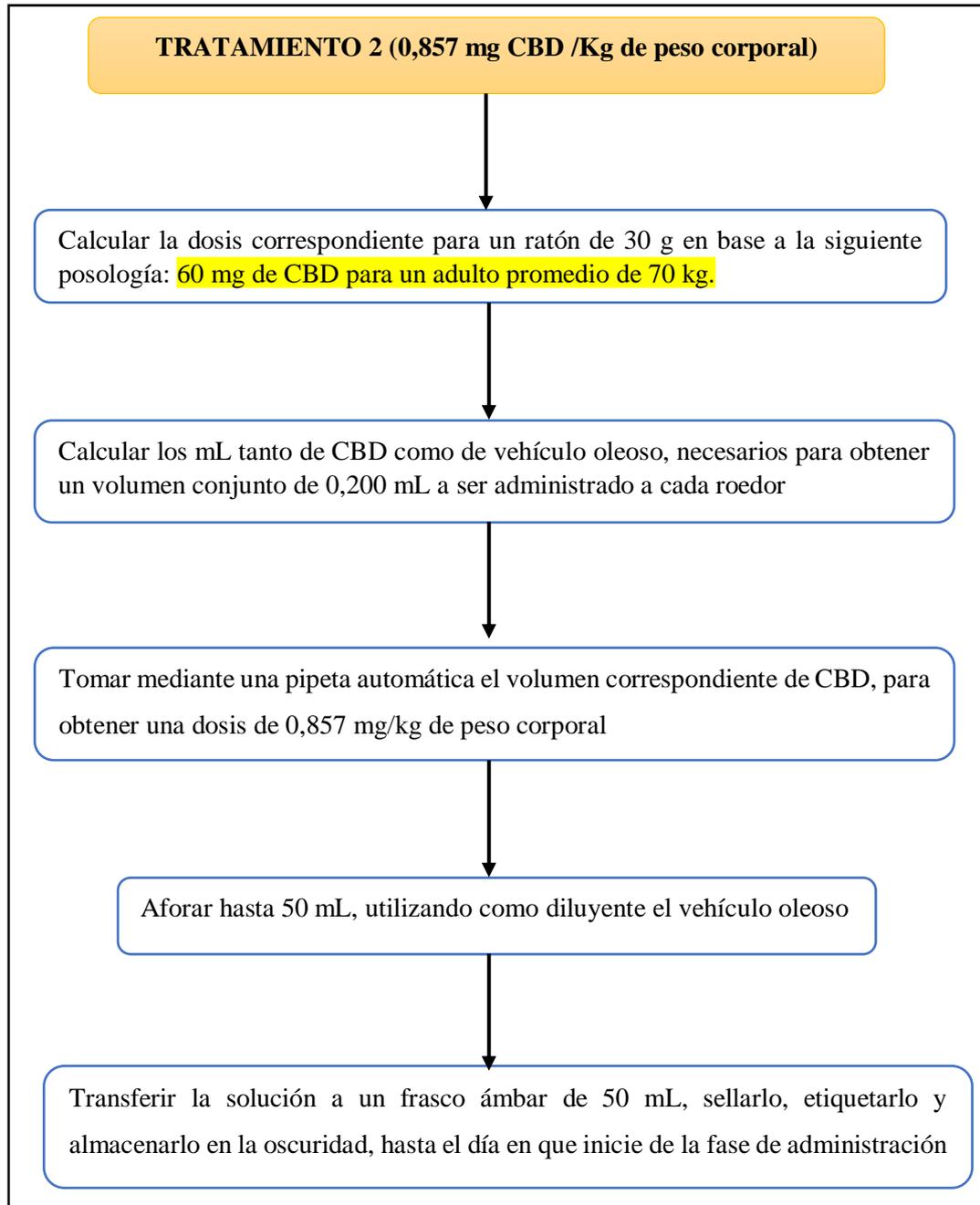


Figura 3-2: Metodología para acondicionamiento del CBD a una dosis de: 0,857 mg/kg de peso corporal
Realizado por: Copo Jairo, 2021

2.5.2.2. Acondicionamiento del control antidepresivo

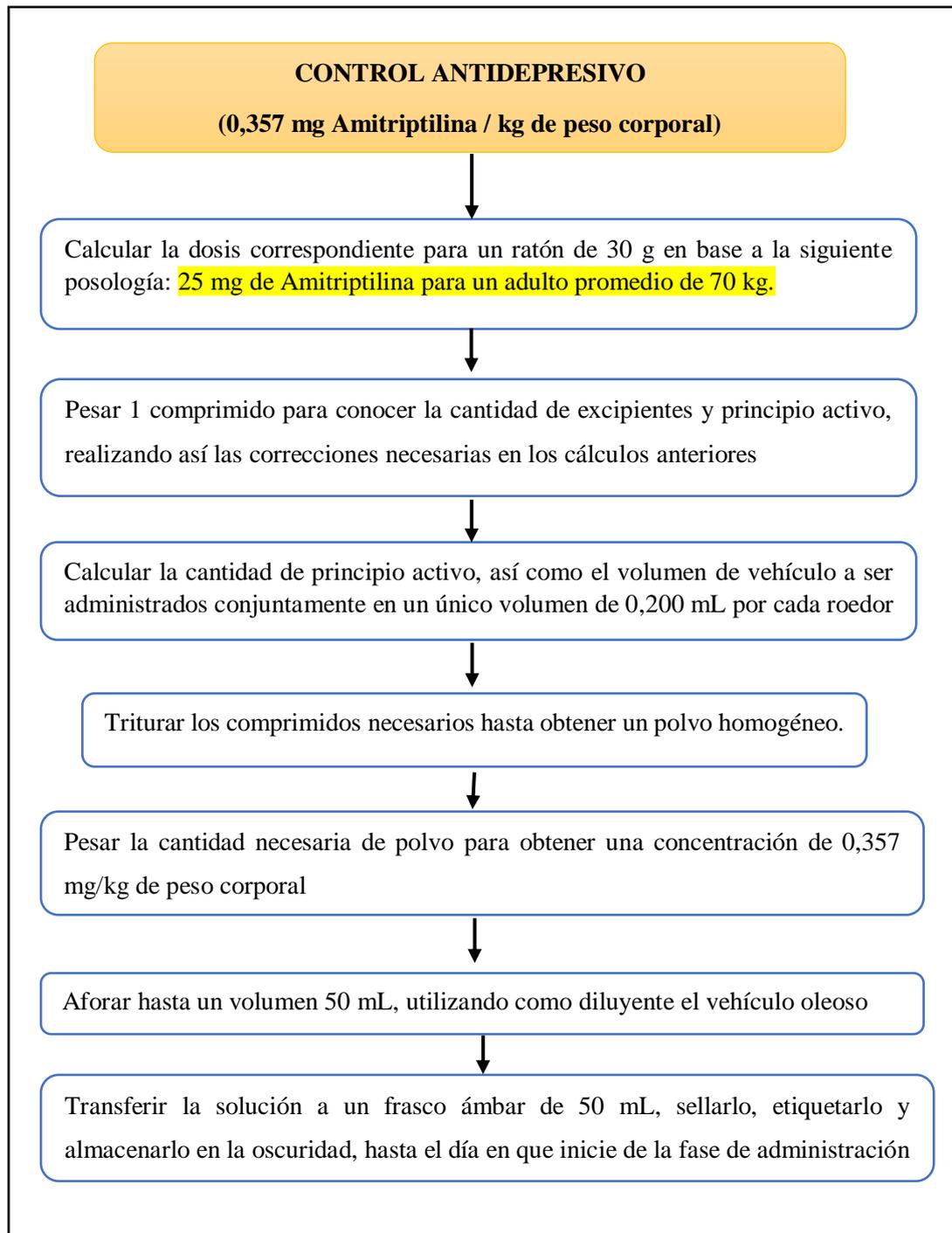


Figura 4-2: Metodología para acondicionamiento del control antidepresivo a una dosis de: 0,357 mg/kg de peso corporal

Realizado por: Copo Jairo, 2021

2.5.2.3. Acondicionamiento del control ansiolítico

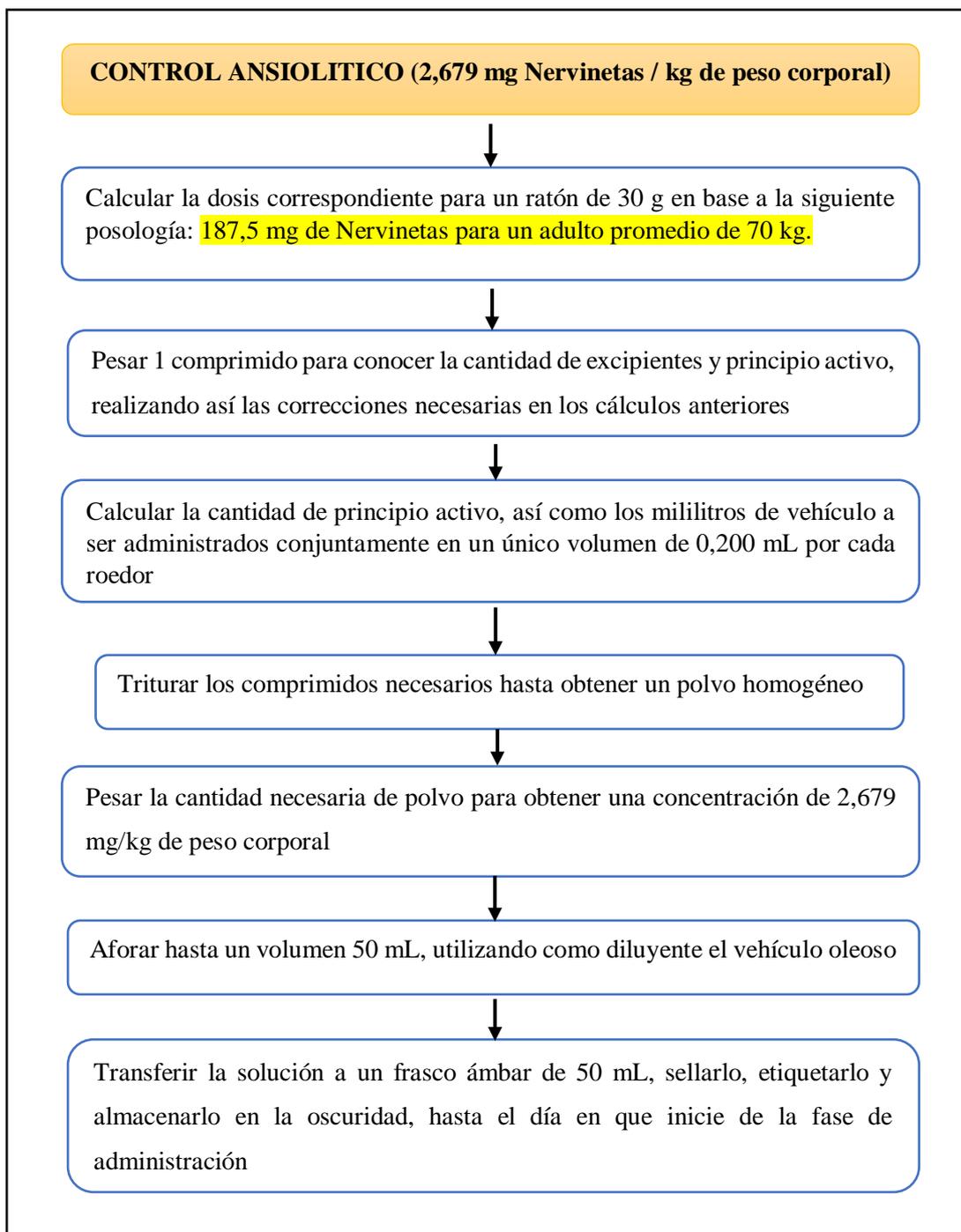


Figura 5-2: Metodología para acondicionamiento del control ansiolítico a una dosis de: 2,679 mg/kg de peso corporal

Realizado por: Copo Jairo, 2021

2.5.3. Administración a los animales de experimentación

Administrar vía oral de acuerdo a los grupos de estudio, el correspondiente fármaco, en un volumen de 0,200 mL diarios (8 de la mañana), durante 21 días, en base al siguiente protocolo:

- 1.- Sujetar el ratón de modo que su cabeza y el cuerpo estén en una línea recta, vertical. Esto endereza el esófago, lo que permite un paso más fácil de la cánula
 - 2.-Insertar la punta de la cánula en la boca del animal, sobre la lengua. Una vez que la cánula está en su lugar, llevar esta y la jeringa hacia arriba, presionando suavemente contra el paladar, por lo que la nariz del animal permanece en dirección al techo
 - 3.- Continuar pasando la cánula hasta que la distancia predeterminada es alcanzada. Esta debe pasar con facilidad, y el animal no debe jadear o ahogarse
 - 4.-Administrar el medicamento, e inmediatamente, con cuidado sin lastimar las paredes del esófago o el paladar, sacar la cánula en su totalidad
- 5.- Desinfectar con alcohol antiséptico al 70%, secar muy bien y proceder con el siguiente espécimen. (Machholz et al. , 2012, pp.23-25).

2.5.4. Evaluación de la actividad ansiolítica

2.5.4.1. Test de campo claro-campo oscuro

- **Equipo**

El equipo, está compuesto de polipropileno con dimensiones de (24cm x 21cm x 21cm); consta de 2 compartimentos, uno claro y otro oscuro; estos se encuentran separados por una pared, la cual posee una pequeña abertura por la cual el roedor puede entrar o salir (López et al., 2009, pp. 4).

- **Desarrollo**

Para realizar el ensayo se utilizó el siguiente protocolo:

- 1.- Administrar al roedor el correspondiente tratamiento, esperar 30 minutos a que el principio activo ejerza su efecto farmacológico.
- 2.- Colocar el animal en el compartimento blanco e iluminado con dirección a la parte oscura
- 3.- Iniciar el conteo del cronómetro
- 4.- Observar durante 5 minutos, registrar los siguientes parámetros:
 - Número de transiciones a través del túnel, (se considera 1 transición cuando el animal pasa con sus 4 patas de una zona a otra)
 - Tiempo en segundos que permanece el ratón tanto en el compartimento claro, como oscuro (Cardoso, 2009, pp. 325-327).
- 5.- Retirar el ratón y regresarlo a su habitad

2.5.4.2. *Test de laberinto elevado en cruz*

- **Equipo**

El equipo está fabricado a partir de polipropileno, compuesto de 2 brazos abiertos, con dimensiones (30cm x 10cm) y 2 brazos cerrados con dimensiones (30 cm x 10 cm x 20 cm), de color negro; ubicados de manera opuesta, que a la vez se hallan conectados entre sí: ubicados a una altura de 40 cm del suelo.

- **Desarrollo**

Para realizar el ensayo se utilizó el siguiente protocolo:

- 1.- Administrar al roedor el correspondiente tratamiento, esperar 30 minutos a que el principio activo ejerza su efecto farmacológico.
- 2.- Colocar en el centro al ratón con su nariz en la dirección hacia uno de los brazos cerrados.
- 3.- Iniciar el conteo del cronómetro
- 4.- Observar durante 5 minutos, registrar los siguientes parámetros:
 - Número de transiciones entre los brazos abiertos y cerrados (se considera 1 transición cuando el animal pasa con sus 4 patas de una zona a otra)
 - Tiempo (en segundos) que permanece el animal tanto en los brazos abiertos como cerrados (López et al., 2009, pp. 4).
- 5.- Retirar el ratón y regresarlo a su habitad

2.5.3. *Evaluación de la actividad antidepressiva*

2.5.3.1. *Test de sujeción por cola*

Al ser la primera vez que se ejecutó este test en la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, se adaptaron materiales y equipos de laboratorio, específicamente una pinza y soporte universal para recrear las condiciones óptimas y obtener datos precisos y exactos. Así se ejecutó el siguiente protocolo:

- 1.- Administrar al roedor el correspondiente tratamiento, esperar 30 minutos a que el principio activo ejerza su efecto farmacológico.
- 2.- Envolver la cola del animal con algodón
- 3.- Abrir la pinza universal, insertar la cola del roedor, y cerrarla
- 4.- Una vez que el animal está suspendido a una altura de 50 centímetros, iniciar el conteo del cronómetro
- 5.- Observar durante 5 minutos, registrando el tiempo (segundos) que permanece inmóvil, (se considera inmóvil cuando los intentos activos de escape cesan)
- 6.- Retirar el espécimen, y regresarlo a su habitad (Shoeb et al. , 2013, pp. 141-144).

2.5.3.2. *Test de natación forzada*

Para realizar este test es necesario utilizar un contenedor de vidrio rectangular con una capacidad de 10 L, en el cual se halle agua a una temperatura de 37 °C, lleno hasta las $\frac{3}{4}$ partes de su capacidad (Shoeb et al. , 2013, pp. 141-144). Así se ejecutó el siguiente protocolo:

- 1.- Administrar al roedor el correspondiente tratamiento, esperar 30 minutos a que el principio activo ejerza su efecto farmacológico.
- 2.- Sujetar al roedor, sumergirlo en el centro del contenedor, asegurando que su nariz quede fuera del agua.
- 3.- Una vez que el animal se halle en el agua, iniciar el conteo del cronómetro
- 4.- Observar durante 5 minutos, registrando el tiempo (segundos) que permanece inmóvil (flota) o a su vez realiza mínimos movimientos indispensables para mantener su cabeza sobre la superficie del agua.
- 5.- Extraer el ratón del agua, secarlo completamente y regresarlo a su habitad (Kędzińska et al. 2016)

2.5.4. *Análisis estadístico*

El análisis estadístico de los datos, se lo ejecutó en el programa IBM SPSS Statistics 25, para proceder al análisis de las actividades ansiolíticas y antidepresivas, se analizaron los resultados, para los cuales se aplica en primera instancia, el cálculo de las medias de parámetros en cada grupo de estudio.

A continuación, la prueba de Levene, para establecer la igualdad de varianzas, los datos deben ser mayores al nivel de significancia 0,05 para posteriormente ser aplicados en la prueba de ANOVA de un solo factor. Se ejecutó ANOVA (prueba paramétrica de hipótesis) estableciendo que:

- **Hipótesis Nula (H₀):** Las medias de los parámetros en los diferentes tratamientos son iguales
- **Hipótesis Alternativa (H_a):** Existe al menos una pareja de medias de parámetros que son diferentes

Los resultados del test ANOVA, en los 6 tratamientos establece que el nivel de significancia es inferior al establecido, es decir existen diferencias significativas en cada uno de los parámetros estudiados. Para establecer cuáles son los parámetros con medias diferentes se aplicó el test post-hoc HSD Tukey^a, mediante el cual se determina la formación de subgrupos homogéneos, en base a esta información se estableció las probabilidades de eficacia de los tratamientos

CAPÍTULO III

3. MARCO DE ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

3.1. Actividad ansiolítica

3.1.1. Campo claro – campo oscuro

3.1.1.1. Tiempo en campo claro y campo oscuro

- **Análisis de medias**

Tabla 1-3: Resultados obtenidos del tiempo en campo claro y oscuro

| GRUPOS | TIEMPO EN EL CAMPO CLARO (segundos) | TIEMPO EN EL CAMPO OSCURO (segundos) |
|-----------------------|--|--|
| Blanco | 263,67 | 36,33 |
| Cero | 95,5 | 204,5 |
| Tratamiento 1 | 247 | 53 |
| Tratamiento 2 | 192 | 108 |
| Control Antidepresivo | 143,25 | 156,75 |
| Control Ansiolítico | 253,5 | 46,5 |

Realizado por: Copo Jairo,2021

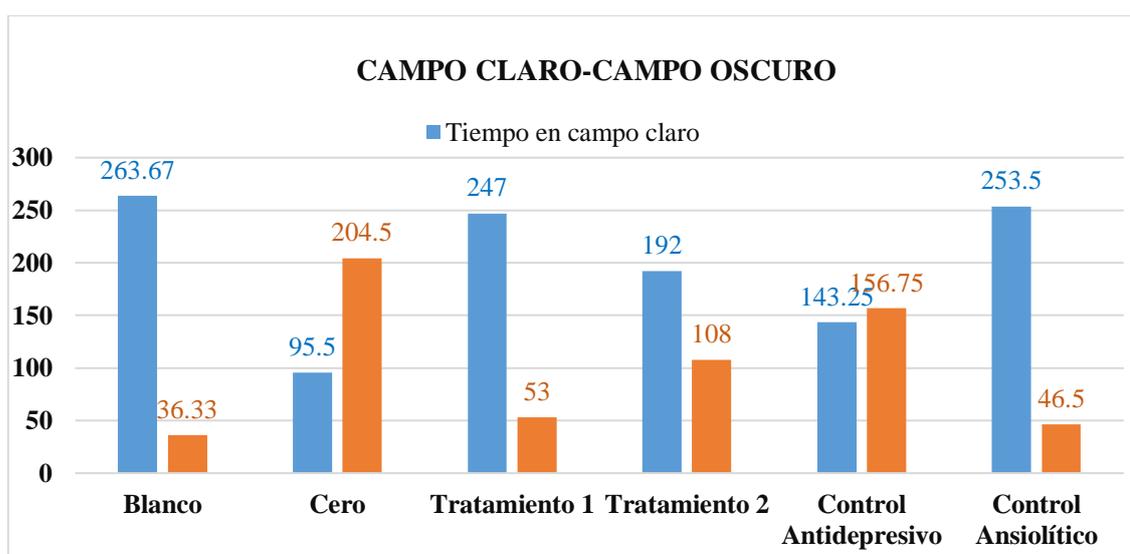


Gráfico 1-3: Tiempos de permanencia en campo claro y campo oscuro en los diferentes grupos de estudio

Realizado por: Copo Jairo,2021

Se observa en el Gráfico 1-3, el tiempo (segundos) que permanece el roedor en cada uno de los campos del equipo: claro-oscuro, así pues, en base a que, al exponer a un animal a un lugar nuevo se produce un conflicto entre la tendencia hacia la exploración del lugar y la tendencia natural para evitar lo desconocido (neofobia), en este caso acentuado por la aversión a la luz de los roedores.

La actividad exploratoria resultante refleja la combinación de ambas tendencias en nuevas situaciones, en este contexto si la administración de un compuesto aumenta la actividad exploratoria y por ende el tiempo de permanencia en el campo claro, se puede mencionar que presenta propiedades farmacológicas para tratar la ansiedad. Se puede apreciar que el Blanco tiene el mayor tiempo de permanencia dentro del campo claro con 263,67 segundos, lo cual es lógico al tratarse del grupo conformado por ratones, fisiológicamente normales.

En cuanto a los tratamientos administrados, el control ansiolítico tiene el mayor tiempo de permanencia en el campo claro, con 253,5 segundos, seguido por el tratamiento 1 con 247 segundos, así los resultados indican que estos contribuyen en la disminución de los niveles de ansiedad. En el campo oscuro los valores más elevados y por ende los tratamientos menos efectivos corresponden al control antidepresivo con 156,75 segundos y al cero con 204,5 segundos

- **ANOVA de un solo factor**

Tabla 2-3: Test ANOVA para la relación: tiempo campo claro / tiempo campo oscuro

| ANOVA | | | | | |
|---|--------------------------|-----------|-------------------------|----------|-------------|
| RELACIÓN: TIEMPO CAMPO CLARO / TIEMPO CAMPO OSCURO | | | | | |
| | Suma de cuadrados | gl | Media cuadrática | F | Sig. |
| Entre grupos | 155,244 | 5 | 31,049 | 174,068 | 0,000 |
| Dentro de grupos | 3,211 | 18 | 0,178 | | |
| Total | 158,455 | 23 | | | |

Realizado por: Copo Jairo, 2021

Para el análisis estadístico, se correlacionaron las variables dependientes: tiempo en el campo claro / tiempo en el campo oscuro, convirtiéndose en una sola, la cual es adimensional (s/s).

Los p-valores obtenidos en el test ANOVA para las relaciones entre el tiempo en el campo claro / tiempo en el campo oscuro, son inferiores al nivel de significancia ($p > 0,05$) lo que significa que existen diferencias significativas entre los tratamientos administrados a los roedores

- **HSD Tukey^a**

Tabla 3-3: Test post-hoc HSD Tukey de grupos homogéneos para la relación: tiempo campo claro / tiempo campo oscuro

| HSD Tukey^a | | | | | |
|--|----------|-------------------------------------|----------|----------|----------|
| RELACIÓN: TIEMPO CAMPO CLARO / TIEMPO CAMPO OSCURO | | | | | |
| TRATAMIENTO | N | Subconjunto para alfa = 0.05 | | | |
| | | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Cero | 4 | 0,4674 | | | |
| Control Antidepresivo | 4 | 0,9150 | 0,9150 | | |
| Tratamiento 2 | 4 | | 1,7775 | | |
| Tratamiento 1 | 4 | | | 4,6806 | |
| Control Ansiolítico | 4 | | | 5,4850 | |
| Blanco | 4 | | | | 7,3277 |
| Sig. | | 0,669 | 0,088 | 0,125 | 1,000 |
| Se visualizan las medias para los grupos en los subconjuntos homogéneos. | | | | | |
| a. Utiliza el tamaño de la muestra de la media armónica = 4,000. | | | | | |

Realizado por: Copo Jairo, 2021

En la Tabla 3-3 se puede observar el test post-hoc HSD Tukey^a. Se forman 4 grupos homogéneos, el subconjunto 1 abarca al **Cero y Control Antidepresivo**, que representan a los tratamientos con menos eficacia para combatir la ansiedad, lo cual es lógico debido a que el vehículo oleoso (ausente de principio activo), así como el control antidepresivo (con escaso espectro de acción para esta patología), tienen las más bajas tasas de eficacia.

El subconjunto 2 formado por el **Control Antidepresivo y el Tratamiento 2** sugiere que poseen una leve actividad ansiolítica, el Tratamiento 2 el cual fue administrado a una dosis de 0,857 mg de CBD/kg de peso corporal, evidencia la interacción del compuesto químico con los receptores endocannabinoides propios del roedor lo que produce efectos ansiolíticos sobre el espécimen, que a la par disminuyen por los efectos adversos al tratarse de una dosis elevada. Es interesante resaltar que el control antidepresivo también se ubica en este subconjunto sugiriendo que pudiese tener leves actividades ansiolíticas.

En el subconjunto 3 se encuentra formado por el **Tratamiento 1** y el **Control Ansiolítico**, los cuales no presentan diferencias significativas entre si lo cual permite afirmar, que los 2 presentan las mayores actividades ansiolíticas, que a la vez son equiparables entre sí, cada uno por un diferente mecanismo de acción logra la meta fármaco terapéutica esperada. El subconjunto 4 se halla compuesto únicamente por el **Blanco**, lo cual indica que ningún tratamiento, incluso aquellos con las mejores actividades ansiolíticas, logran el total restablecimiento de las funciones fisiológicas normales de los especímenes.

3.1.1.2. Número de transiciones

- **Análisis de medias**

Tabla 4-3: Resultados obtenidos del número de transiciones entre el campo claro y oscuro

| GRUPOS | NÚMERO DE TRANSICIONES |
|-----------------------|------------------------|
| Blanco | 16,5 |
| Cero | 5 |
| Tratamiento 1 | 17 |
| Tratamiento 2 | 13,25 |
| Control Antidepresivo | 10,75 |
| Control Ansiolítico | 14,5 |

Realizado por: Copo Jairo, 2021

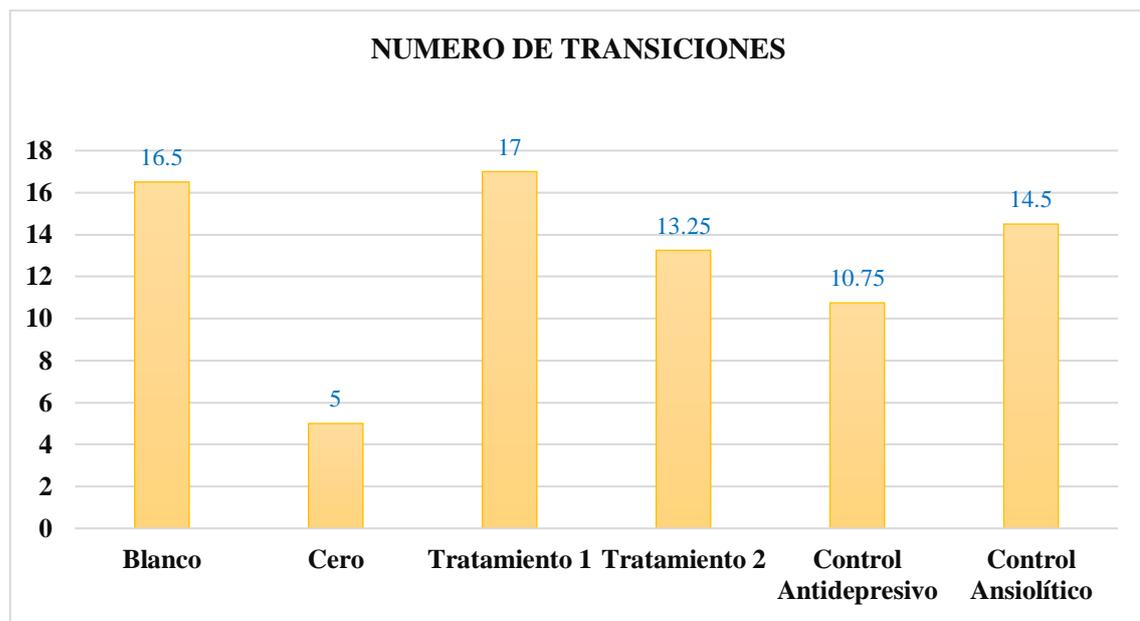


Gráfico 2-3: Número de transiciones entre el campo claro y campo oscuro en los diferentes grupos de estudio

Realizado por: Copo Jairo, 2021

Se observa en el gráfico el número de transiciones de los roedores de una zona a otra, así pues, esto está directamente relacionado con la actividad exploratoria y la locomoción del animal, el cual, en su afán de investigar nuevos sitios, realiza múltiples cruces. Así durante la ejecución del test se consideró (3 patas en el lado contrario= 1 transición).

El tratamiento 1 presenta el mayor número de transiciones con 17, superando ligeramente al blanco con 16,5 luego el control ansiolítico con 14,5 y el tratamiento 2 con 13,25 luego aparecen los grupos en los cuales su actividad exploratoria y movilidad se ve drásticamente reducida como son control antidepresivo con 10,75 y finalmente el blanco con apenas 5 transiciones.

- **ANOVA de un solo factor**

Tabla 5-3: Test ANOVA para el número de transiciones entre el campo claro y campo oscuro

| ANOVA | | | | | |
|-------------------------------|--------------------------|-----------|-------------------------|----------|-------------|
| NÚMERO DE TRANSICIONES | | | | | |
| | Suma de cuadrados | gl | Media cuadrática | F | Sig. |
| Entre grupos | 397,833 | 5 | 79,567 | 73,446 | 0,000 |
| Dentro de grupos | 19,500 | 18 | 1,083 | | |
| Total | 417,333 | 23 | | | |

Realizado por: Copo Jairo, 2021

Los p-valores obtenidos en el test ANOVA para el Número de transiciones entre los campos: claro-oscuro son inferiores al nivel de significancia ($p > 0,05$) lo que significa que existen diferencias significativas entre los tratamientos administrados a los roedores

- **HSD Tukey^a**

Tabla 6-3: Test post-hoc HSD Tukey de grupos homogéneos para el número de transiciones entre el campo claro y campo oscuro

| NÚMERO DE TRANSICIONES | | | | | | |
|-------------------------------|----------|-------------------------------------|----------|----------|----------|----------|
| HSD Tukey^a | | | | | | |
| TRATAMIENTO | N | Subconjunto para alfa = 0.05 | | | | |
| | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Cero | 4 | 5,0000 | | | | |

| | | | | | | |
|--|---|-------|---------|---------|---------|---------|
| Control Antidepresivo | 4 | | 10,7500 | | | |
| Tratamiento 2 | 4 | | | 13,2500 | | |
| Control Ansiolítico | 4 | | | 14,5000 | 14,5000 | |
| Blanco | 4 | | | | 16,5000 | 16,5000 |
| Tratamiento 1 | 4 | | | | | 17,0000 |
| Sig. | | 1,000 | 1,000 | 0,550 | 0,120 | 0,982 |
| Se visualizan las medias para los grupos en los subconjuntos homogéneos. | | | | | | |
| a. Utiliza el tamaño de la muestra de la media armónica = 4,000. | | | | | | |

Realizado por: Copo Jairo, 2021

En la tabla se puede observar el test post-hoc HSD Tukey^a. Se forman 5 grupos homogéneos. El subconjunto 1 formado por el **Cero** y el subconjunto 2 formado por el **Control Antidepresivo**, representan los tratamientos menos efectivos para restaurar la locomoción y disminuir el miedo de explorar, debido a que en primera instancia no se administra ningún principio activo y en el segundo caso, al ser un fármaco que apenas posee ligeras acciones para combatir la patología.

El subconjunto 3 formado por el **Tratamiento 2** y el **Control ansiolítico**, el subconjunto 4 formado por el **Control ansiolítico** y el **Blanco** y el subconjunto 5 compuesto por el **Blanco** y el **Tratamiento 1**, representan aquellos que poseen las mayores actividades ansiolíticas. Así el tratamiento 2 es equiparable al control ansiolítico, lo cual indica que al administrar aceite de CBD 0,857 mg/kg, genera un incremento en la locomoción equiparable a Nervinetas en una dosis de 2,679 mg/kg.

También al administrar Nervinetas a la dosis estipulada, los niveles de ansiedad disminuyen y restauran la actividad locomotora equiparable a la de roedores fisiológicamente sanos. El tratamiento 1 compuesto por 0,429 mg/kg de CBD logra la total recuperación de la locomoción aunado a la desaparición total del temor a la exploración en el espécimen.

3.1.2. *Laberinto elevado en cruz*

3.1.2.1. *Tiempo en brazos abiertos y cerrados*

- **Análisis de medias**

Tabla 7-3: Resultados obtenidos del tiempo en brazos abiertos y cerrados

| GRUPOS | TIEMPO EN BRAZOS ABIERTOS (segundos) | TIEMPO EN BRAZOS CERRADOS (segundos) |
|-----------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| Blanco | 248,67 | 51,33 |
| Cero | 79 | 221 |
| Tratamiento 1 | 229,5 | 70,5 |
| Tratamiento 2 | 177,75 | 122,25 |
| Control Antidepresivo | 133,5 | 166,50 |
| Control Ansiolítico | 235,25 | 64,75 |

Realizado por: Copo Jairo, 2021

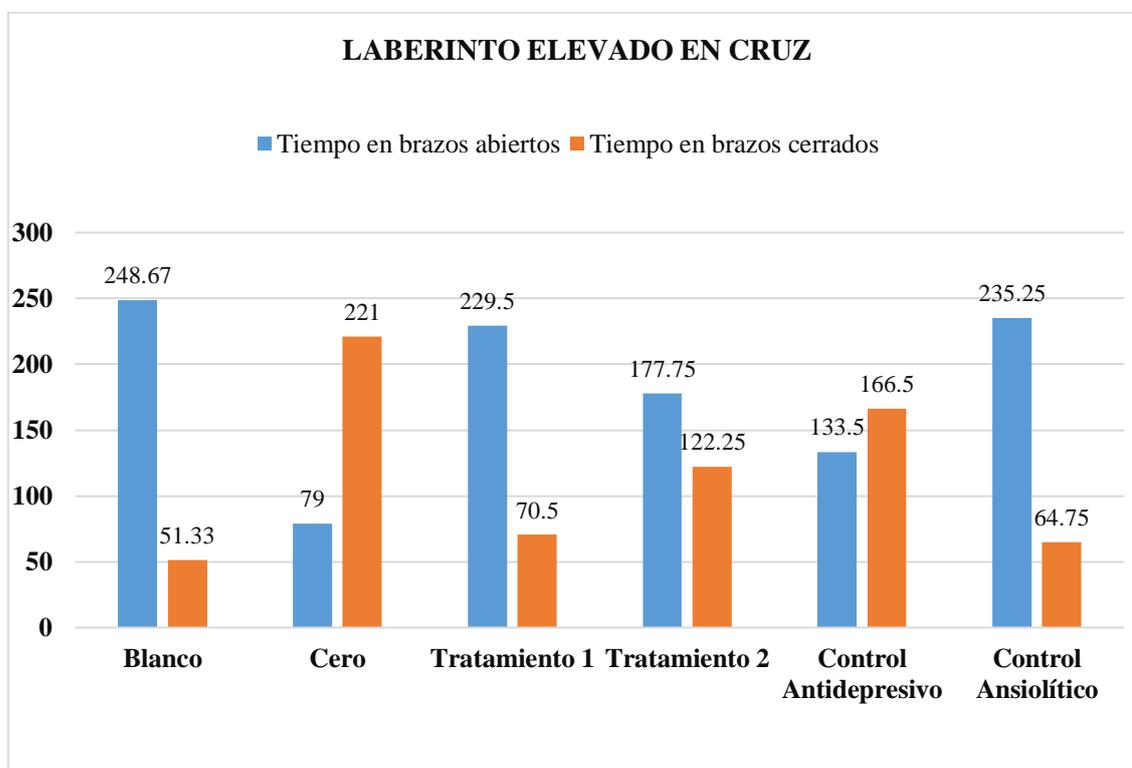


Gráfico 3-3: Tiempos de permanencia en brazos abiertos y brazos cerrados en los diferentes grupos de estudio

Realizado por: Copo Jairo, 2021

Se observa en el gráfico, el tiempo (segundos) que permanece el roedor tanto en los brazos abiertos, como en los cerrados, en base a la aversión que muestran los ratones sometidos a estrés hacia la altura y los espacios abiertos, en este contexto si la administración de un compuesto aumenta la actividad exploratoria y por ende el tiempo de permanencia en los brazos abiertos, se puede mencionar que presenta propiedades farmacológicas útiles contra la ansiedad.

Se puede apreciar que el Blanco tiene el mayor tiempo de permanencia dentro de los brazos abiertos con 248,67 segundos, lo cual es lógico al tratarse del grupo conformado por ratones, fisiológicamente normales, en los cuales es innato su sentido de exploración, después se halla el control ansiolítico con 235,25 segundos, seguido por el tratamiento 1 con 229,5 segundos, así los resultados indican que estos contribuyen de manera significativa, en la disminución de los niveles de ansiedad. En los brazos cerrados los valores más elevados y por ende los tratamientos menos efectivos corresponden al control antidepresivo con 166,5 segundos y el cero con 221 segundos

- **ANOVA de un solo factor**

Tabla 8-3: Test ANOVA para la relación: tiempo en brazos abiertos / tiempo en brazos cerrados

| ANOVA | | | | | |
|--|--------------------------|-----------|-------------------------|----------|-------------|
| RELACIÓN: TIEMPO BRAZOS ABIERTOS / TIEMPO BRAZOS CERRADOS | | | | | |
| | Suma de cuadrados | gl | Media cuadrática | F | Sig. |
| Entre grupos | 64,969 | 5 | 12,994 | 437,929 | 0,000 |
| Dentro de grupos | 0,534 | 18 | 0,030 | | |
| Total | 65,503 | 23 | | | |

Realizado por: Copo Jairo, 2021

Para el análisis estadístico, se correlacionaron las variables dependientes: tiempo en los brazos abiertos / tiempo en los brazos cerrados, convirtiéndose en una sola, la cual es adimensional (s/s).

Los p-valores obtenidos en el test ANOVA para las relaciones entre el tiempo en los brazos abiertos / tiempo en brazos cerrados, son inferiores al nivel de significancia ($p > 0,05$) lo que establece que existen diferencias significativas entre los tratamientos administrados a los roedores.

- **HSD Tukey^a**

Tabla 9-3: Test post-hoc HSD Tukey de grupos homogéneos para la relación: tiempo en brazos abiertos / tiempo en brazos cerrados.

| HSD Tukey^a | | | | | | |
|--|----------|-------------------------------------|---|---|---|---|
| RELACIÓN: TIEMPO BRAZOS ABIERTOS / TIEMPO BRAZOS CERRADOS | | | | | | |
| TRATAMIENTO | N | Subconjunto para alfa = 0.05 | | | | |
| | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| | | | | | | |

| | | | | | | |
|--|---|--------|--------|--------|--------|--------|
| Cero | 4 | 0,3576 | | | | |
| Control Antidepresivo | 4 | | 0,8021 | | | |
| Tratamiento 2 | 4 | | | 1,4552 | | |
| Tratamiento 1 | 4 | | | | 3,2607 | |
| Control Ansiolítico | 4 | | | | 3,6401 | |
| Blanco | 4 | | | | | 4,9192 |
| Sig. | | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 0,057 | 1,000 |
| Se visualizan las medias para los grupos en los subconjuntos homogéneos. | | | | | | |
| a. Utiliza el tamaño de la muestra de la media armónica = 4,000. | | | | | | |

Realizado por: Copo Jairo, 2021

En la tabla se puede observar el test post-hoc HSD Tukey^a. Se forman 5 grupos homogéneos, el subconjunto 1 abarca al **Cero**, el cual representa el menos eficaz, lo cual es lógico pues corresponde a los roedores en los cuales no se administraron ningún principio activo, solo el vehículo oleoso. Continuando en orden ascendente, se halla el subconjunto 2 conformado por el **Control Antidepresivo** (amitriptilina); el cual es un fármaco no específico para esta patología, que posee leves actividades ansiolíticas.

A continuación, el subconjunto 3, correspondiente al **Tratamiento 2**, presenta moderadas actividades ansiolíticas, pues el CBD administrado a una dosis de 0,857 mg/kg, interacciona con los receptores endocannabinoides del organismo, incrementando el tiempo de transmisión de señales neuroquímicas, traducida a una disminución del estrés y ansiedad. En el subconjunto 4 se encuentran el **Tratamiento 1** y el **Control Ansiolítico**, lo cual indica que no existen diferencias significativas entre los 2, es decir que el CBD administrado a una dosis de 0,429 mg/kg consigue el mismo efecto ansiolítico que Nervinetas®, disminuyendo significativamente los niveles de ansiedad y preocupación en los roedores.

El subconjunto 4 se halla compuesto únicamente por el **Blanco**, lo cual indica que ninguno de los grupos anteriores, incluso aquellos en los cuales se evidenciaron las mayores actividades ansiolíticas, logran el total restablecimiento de las funciones fisiológicas normales de los especímenes.

3.1.2.2. *Número de transiciones*

- **Análisis de medias**

Tabla 10-3: Resultados obtenidos del número de transiciones entre brazos abiertos y brazos cerrados

| GRUPOS | NÚMERO DE TRANSICIONES |
|-----------------------|------------------------|
| Blanco | 26,25 |
| Cero | 9,25 |
| Tratamiento 1 | 26,5 |
| Tratamiento 2 | 21,5 |
| Control Antidepresivo | 16,5 |
| Control Ansiolítico | 24,75 |

Realizado por: Copo Jairo,2021

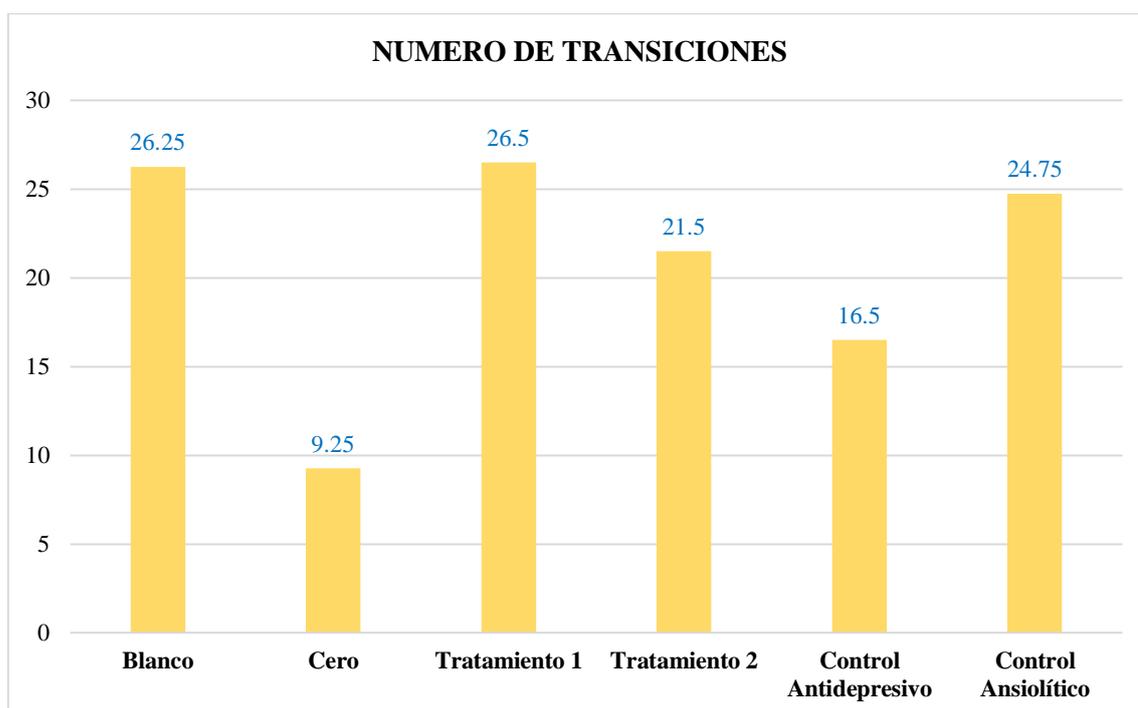


Gráfico 4-3: Número de transiciones entre los brazos abiertos y cerrados en los diferentes grupos de estudio

Realizado por: Copo Jairo,2021

Se observa en el gráfico el número de transiciones de los roedores de una zona a otra, así pues, este valor se halla directamente relacionado con la actividad exploratoria y la locomoción del animal, el cual, en su afán de investigar nuevos sitios, realiza múltiples cruces. Así durante la ejecución del test se consideró (3 patas en el lado contrario, es equivalente a 1 transición).

El tratamiento 1 presenta el mayor número de transiciones con 26,5, superando ligeramente al blanco con 26,25 luego el control ansiolítico con 24,75 y el tratamiento 2 con 21,5 luego aparecen los grupos en los cuales su actividad exploratoria y movilidad se ve drásticamente reducida como son control antidepresivo con 16,75 y finalmente el blanco con apenas 9,25 transiciones.

- **ANOVA de un solo factor**

Tabla 11-3: Test ANOVA para el número de transiciones entre brazos abiertos y brazos cerrados

| ANOVA | | | | | |
|-------------------------|-------------------|----|------------------|--------|-------|
| NÚMERO DE TRANSICIONES | | | | | |
| | Suma de cuadrados | gl | Media cuadrática | F | Sig. |
| Entre grupos | 920,708 | 5 | 184,142 | 76,637 | 0,000 |
| Dentro de grupos | 43,250 | 18 | 2,403 | | |
| Total | 963,958 | 23 | | | |

Realizado por: Copo Jairo,2021

Los p-valores obtenidos en el test ANOVA para el Número de transiciones entre los brazos abiertos y cerrados son inferiores al nivel de significancia ($p > 0,05$) lo que significa que existen diferencias significativas entre los tratamientos administrados a los roedores.

- **HSD Tukey^a**

Tabla 12-3: Test post-hoc HSD Tukey de grupos homogéneos para el número de transiciones entre los brazos abiertos y brazos cerrados

| HSD Tukey ^a | | | | | |
|--|---|------------------------------|---------|---------|---------|
| NÚMERO DE TRANSICIONES | | | | | |
| TRATAMIENTO | N | Subconjunto para alfa = 0.05 | | | |
| | | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Cero | 4 | 9,2500 | | | |
| Control Antidepresivo | 4 | | 16,5000 | | |
| Tratamiento 2 | 4 | | | 21,5000 | |
| Control Ansiolítico | 4 | | | 24,7500 | 24,7500 |
| Blanco | 4 | | | | 26,2500 |
| Tratamiento 1 | 4 | | | | 26,5000 |
| Sig. | | 1,000 | 1,000 | 0,076 | 0,611 |
| Se visualizan las medias para los grupos en los subconjuntos homogéneos. | | | | | |
| a. Utiliza el tamaño de la muestra de la media armónica = 4,000. | | | | | |

Realizado por: Copo Jairo,2021

En la Tabla 12-3 se puede observar el test post-hoc HSD Tukey^a. Se forman 4 grupos homogéneos, el subconjunto 1 corresponde al **Cero** representa el tratamiento menos efectivo para

restaurar la locomoción y disminuir el miedo de exploración debido a que el vehículo oleoso, carece de principios activos, que actúen a nivel del SNC y puedan contribuir en la disminución de los síntomas de ansiedad.

El subconjunto 2 abarca el **Control Antidepresivo**, el cual al ser un fármaco con espectro de acción para otra patología. tampoco resulta factible y eficaz a manera de un tratamiento ansiolítico.

En el subconjunto 3 se ubican tanto el **Tratamiento 2** como el **Control Ansiolítico**, en los cuales, al no existir diferencias significativas entre sí, poseen la misma efectividad en la recuperación de la locomoción y actividad exploratoria, lo cual se traduce en la obtención de resultados equiparables entre la dosis de CBD 0,857 mg/kg, con Nervinetas 2,679 mg/kg.

Control Ansiolítico, Blanco, Tratamiento 1, se enmarcan en el subconjunto 4, que son los tratamientos más eficaces, resulta interesante que estos restauran la actividad locomotora, hasta un nivel equiparable a la de roedores fisiológicamente sanos.

3.2. Actividad antidepresiva

3.2.1. Sujeción por cola

3.2.1.1. Tiempo de movilidad e inmovilidad

- **Análisis de medias**

Tabla 13-3: Resultados obtenidos de los tiempos de movilidad e inmovilidad

| GRUPOS | TIEMPO DE MOVILIDAD (segundos) | TIEMPO INMÓVIL (segundos) |
|------------------------------|---|--------------------------------------|
| Blanco | 269,67 | 30,33 |
| Cero | 83,50 | 216,50 |
| Tratamiento 1 | 243,25 | 56,75 |
| Tratamiento 2 | 190,25 | 109,75 |
| Control Antidepresivo | 252,25 | 47,75 |
| Control Ansiolítico | 153,75 | 146,25 |

Realizado por: Copo Jairo, 2021

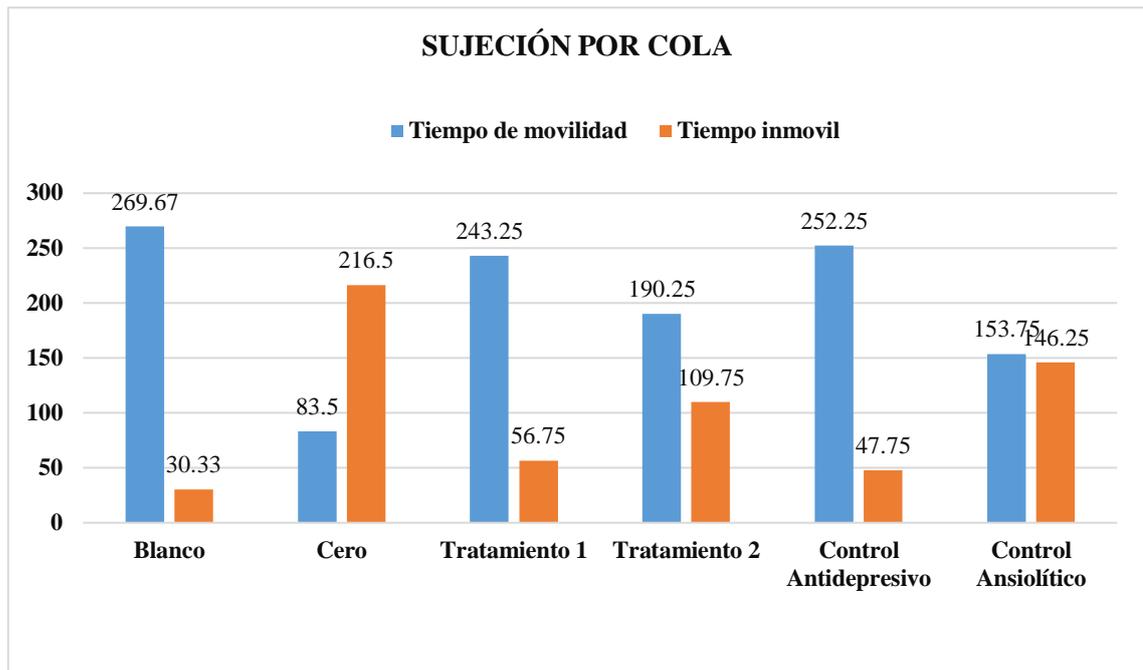


Gráfico 5-3: Tiempos de movilidad e inmovilidad en los diferentes grupos de estudio
Realizado por: Copo Jairo, 2021

Se observa en el gráfico, el tiempo (segundos) que el roedor permanece moviéndose, así pues, al colocar al animal suspendido por su cola, mientras más tiempo realice toda clase de movimientos necesarios para tratar de liberarse y por ende escapar, este un indicativo de que los niveles de depresión, son bajos o nulos, pues existe el deseo y los ánimos de sobrevivir en el individuo.

Así pues, si la administración de un compuesto químico evidencia un tiempo prolongado se puede mencionar que presenta propiedades farmacológicas útiles para tratar el trastorno de depresión.

Se aprecia que el Blanco, tiene el mayor tiempo de movilidad con 269,67 segundos lo cual es lógico al tratarse del grupo conformado por ratones, fisiológicamente normales, que carecen de la patología, después se halla el control antidepresivo con 252,25 segundos; seguido del tratamiento 1 con 243,25 segundos, así los resultados indican que estos contribuyen de manera significativa, en la disminución de los niveles de depresión, recobrando en cierta medida el ímpetu y energía en los especímenes.

En el panorama contrario se observa el control ansiolítico con 146,25 segundos de completa inmovilidad y al cero, el cual presenta el tiempo más prolongado de inmovilidad con 216,5 segundos como los, tratamientos menos efectivos para combatir la depresión.

- **ANOVA de un solo factor**

Tabla 14-3: Test ANOVA para la relación: tiempo de movilidad / tiempo inmóvil

| ANOVA | | | | | |
|---|--------------------------|-----------|-------------------------|----------|-------------|
| RELACIÓN: TIEMPO DE MOVILIDAD / TIEMPO INMÓVIL | | | | | |
| | Suma de cuadrados | gl | Media cuadrática | F | Sig. |
| Entre grupos | 210,291 | 5 | 42,058 | 379,000 | 0,000 |
| Dentro de grupos | 1,997 | 18 | 0,111 | | |
| Total | 212,288 | 23 | | | |

Realizado por: Copo Jairo, 2021

Para el respectivo análisis estadístico, se correlacionaron las variables dependientes: tiempo de movilidad / tiempo inmóvil, convirtiéndose en una sola, la cual es adimensional (s/s).

Los p-valores obtenidos en el test ANOVA para las relaciones entre tiempo de movilidad / tiempo inmóvil, son inferiores al nivel de significancia ($p > 0,05$) lo que establece que existen diferencias significativas entre los tratamientos administrados a los roedores.

- **HSD Tukey^a**

Tabla 15-3: Test post-hoc HSD Tukey de grupos homogéneos para la relación: tiempo de movilidad / tiempo inmóvil

| HSD Tukey^a | | | | | | |
|---|----------|-------------------------------------|----------|----------|----------|----------|
| RELACIÓN: TIEMPO DE MOVILIDAD / TIEMPO INMÓVIL | | | | | | |
| TRATAMIENTO | N | Subconjunto para alfa = 0.05 | | | | |
| | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Cero | 4 | 0,3859 | | | | |
| Control Ansiolítico | 4 | 1,0520 | 1,0520 | | | |
| Tratamiento 2 | 4 | | 1,7351 | | | |
| Tratamiento 1 | 4 | | | 4,2975 | | |
| Control Antidepresivo | 4 | | | | 5,2983 | |
| Blanco | 4 | | | | | 8,9763 |
| Sig. | | 0,098 | 0,086 | 1,000 | 1,000 | 1,000 |

Se visualizan las medias para los grupos en los subconjuntos homogéneos.

a. Utiliza el tamaño de la muestra de la media armónica = 4,000.

Realizado por: Copo Jairo, 2021

En la tabla se puede observar el test post-hoc HSD Tukey^a. Se forman 5 grupos homogéneos, el subconjunto 1 abarca al **Cero**, y el **Control Ansiolítico**, entre los cuales no parece existir diferencias significativas, que a la vez representan los menos eficaces en el tratamiento de procesos depresivos, lo cual es lógico pues corresponde a los roedores en los cuales no se administraron ningún principio activo, solo el vehículo oleoso, a la par que Nervientas es un fármaco desarrollado para tratar ansiedad, miedo, nerviosismo.

El subconjunto 2 engloba al **Control Ansiolítico** y el **Tratamiento 2**, en los cuales, al no existir diferencias significativas, señala que administrar CBD a una dosis de 0,857 mg/kg, consigue el mismo efecto antidepresivo, que Nervinetas® es decir leve, logrando una difusa recuperación del ímpetu y ganas de vivir en los animales pertenecientes a estos grupos de estudio.

El subconjunto 3 comprende el **Tratamiento 1**, el cual posee moderadas propiedades antidepresivas, y al analizar su mecanismo de acción como un agonista del receptor 5-HT1A que mediante su activación incrementa el tiempo de interacción entre la célula pre y postsináptica, evitando la disminución de los niveles de serotonina, el cual no es equiparable al subconjunto 4 compuesto por el **Control Antidepresivo** (Amitriptilina), el cual actúa como un inhibidor de recaptación de serotonina, así pues al comparar la concentración del neurotransmisor en el subconjunto 3 esta presumiblemente es menor que el subconjunto 4; lo cual reafirma las menores actividades antidepresivas en comparación al control.

El subconjunto 5 se halla compuesto únicamente por el **Blanco**, lo cual indica que ninguno de los grupos anteriores, incluso aquellos en los cuales se evidenciaron las mayores actividades antidepresivas, logran el total restablecimiento de las funciones fisiológicas normales de los especímenes, lo cual sugiere que ninguno consigue eliminar total grado de desesperanza existente en los individuos.

3.2.2. Natación forzada

3.2.2.1. Tiempo de movilidad e inmovilidad

- **Análisis de medias**

Tabla 16-3: Resultados obtenidos de los tiempos de movilidad e inmovilidad

| GRUPOS | TIEMPO DE MOVILIDAD (segundos) | TIEMPO INMÓVIL (segundos) |
|--------------------------|-----------------------------------|------------------------------|
| Blanco | 286,67 | 13,33 |
| Cero | 104,75 | 195,25 |
| Tratamiento 1 | 251 | 49 |
| Tratamiento 2 | 199,25 | 100,75 |
| Control Antidepresivo | 261 | 39 |
| Control Ansiolítico | 140,25 | 159,75 |

Realizado por: Copo Jairo, 2021

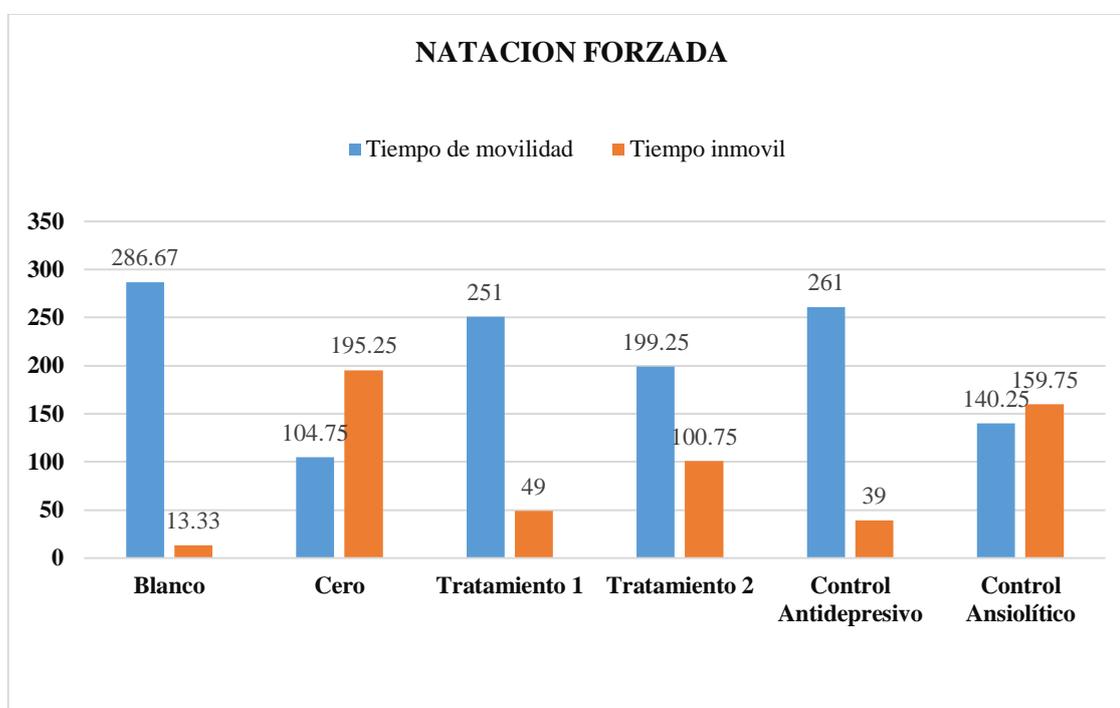


Gráfico 6-3: Tiempos de movilidad e inmovilidad en los diferentes grupos de estudio

Realizado por: Copo Jairo, 2021

Se observa en el gráfico, el tiempo (segundos) que el roedor permanece moviéndose, así pues, al colocar al animal en un contenedor con agua, mientras más tiempo realice toda clase de movimientos necesarios para tratar de liberarse y por ende escapar, este un indicativo de que los niveles de depresión, son bajos o nulos, pues existe el deseo y los ánimos de sobrevivir en el individuo. Así pues, si la administración de un compuesto químico evidencia un tiempo prolongado se puede mencionar que presenta propiedades farmacológicas útiles para tratar el trastorno de depresión.

Se aprecia que el Blanco, tiene el mayor tiempo de movilidad con 286,67 segundos lo cual es lógico al tratarse del grupo conformado por ratones, fisiológicamente normales, que carecen de la patología, después se halla el control antidepresivo con 261 segundos; seguido del tratamiento 1 con 251 segundos, así los resultados indican que estos contribuyen de manera significativa, en la disminución de los niveles de depresión, recobrando en cierta medida el ímpetu y energía en los especímenes.

En el panorama contrario se observa el control ansiolítico con 159,75 segundos de completa inmovilidad y al cero, el cual presenta el tiempo más prolongado de inmovilidad con 195,25 segundos como los, tratamientos menos efectivos para combatir la depresión.

Nota: Es imprescindible mencionar que en este test el término “inmovilidad”, hace referencia ya sea a la carencia total de locomoción o a su vez a los mínimos movimientos posibles que realiza roedor para mantenerse a flote con su cabeza fuera del agua.

- **ANOVA de un solo factor**

Tabla 17-3: Test ANOVA para la relación: tiempo de movilidad / tiempo inmóvil

| ANOVA | | | | | |
|---|--------------------------|-----------|-------------------------|----------|-------------|
| RELACIÓN: TIEMPO DE MOVILIDAD / TIEMPO INMÓVIL | | | | | |
| | Suma de cuadrados | Gl | Media cuadrática | F | Sig. |
| Entre grupos | 1366,946 | 5 | 273,389 | 69,663 | 0,000 |
| Dentro de grupos | 70,640 | 18 | 3,924 | | |
| Total | 1437,586 | 23 | | | |

Realizado por: Copo Jairo, 2021

Para el respectivo análisis estadístico, se correlacionaron las variables dependientes: tiempo de movilidad / tiempo inmóvil, convirtiéndose en una sola, la cual es adimensional (s/s).

Los p-valores obtenidos en el test ANOVA para las relaciones entre tiempo de movilidad / tiempo inmóvil, son inferiores al nivel de significancia ($p > 0,05$) lo que establece que existen diferencias significativas entre los tratamientos administrados a los roedores.

- HSD Tukey^a

Tabla 18-3: Test post-hoc HSD Tukey de grupos homogéneos para la relación: tiempo de movilidad / tiempo inmóvil

| HSD Tukey^a | | | | | |
|---|----------|-------------------------------------|----------|----------|----------|
| RELACIÓN: TIEMPO DE MOVILIDAD / TIEMPO INMÓVIL | | | | | |
| TRATAMIENTO | N | Subconjunto para alfa = 0.05 | | | |
| | | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Cero | 4 | 0,5375 | | | |
| Control Ansiolítico | 4 | 0,8800 | 0,8800 | | |
| Tratamiento 2 | 4 | 1,9800 | 1,9800 | | |
| Tratamiento 1 | 4 | | 5,1400 | 5,1400 | |
| Control Antidepresivo | 4 | | | 6,7250 | |
| Blanco | 4 | | | | 22,3925 |
| Sig. | | 0,902 | 0,065 | 0,862 | 1,000 |
| Se visualizan las medias para los grupos en los subconjuntos homogéneos. | | | | | |
| a. Utiliza el tamaño de la muestra de la media armónica = 4,000. | | | | | |

Realizado por: Copo Jairo, 2021

En la tabla se puede observar el test post-hoc HSD Tukey^a. Se forman 4 grupos homogéneos. En el subconjunto 1 se ubican el **Cero**, **Control Ansiolítico** y **Tratamiento 2** entre los cuales no parece existir diferencias significativas, que a la vez representan los menos eficaces en el tratamiento de procesos depresivos, lo cual es lógico pues corresponde a los roedores en los cuales no se administraron ningún principio activo, solo el vehículo oleoso, a la par que Nervinetas® es un fármaco desarrollado para tratar ansiedad, y el CBD a la dosis estipulada no parece ejercer acción farmacológica eficiente.

El subconjunto 2 abarca el **Control Ansiolítico**, **Tratamiento 2**, grupos compartidos igualmente con el subconjunto 1, pero también aparece ya el **Tratamiento 1**, el cual probablemente presenta actividades ansiolíticas más eficaces.

En el subconjunto 3 se halla el **Tratamiento 1** compartido igualmente con el subconjunto 2, pero también aquí se ubica el **Control Antidepresivo**, en los cuales al no existir diferencias

significativas. probablemente poseen actividades antidepresivas equiparables entre sí. CBD a una dosis de 0,429 mg de CBD/kg mediante su acción como un agonista del receptor 5-HT1A que incrementa el tiempo de interacción entre la célula pre y postsináptica, evitando la disminución de los niveles de serotonina, así como Amitriptilina en una dosis de 0,357 mg/kg el cual actúa como un inhibidor de recaptación de serotonina, logran el mismo efecto.

El subconjunto 4 se halla compuesto únicamente por el **Blanco**, lo cual indica que ninguno de los grupos anteriores, incluso aquellos en los cuales se evidenciaron las mayores actividades antidepresivas, logran el total restablecimiento de las funciones fisiológicas normales de los especímenes, lo cual sugiere que ninguno consigue eliminar total grado de desesperanza existente en los individuos.

CONCLUSIONES

- Se determinó que la dosis más eficaz de CBD, que resulta útil en el tratamiento tanto de ansiedad como depresión corresponde a 0,429 mg/kg, la cual logra una disminución significativa de los síntomas de las patologías, debido a que forma subconjuntos con los controles, en casi todos los parámetros analizados, con 2 excepciones a saber: Número de transiciones (campo claro-oscuro), en el cual forma subgrupo con el Blanco, y en la relación tiempo moviéndose/tiempo inmóvil, (sujeción por cola) en el cual se ubica un subgrupo por debajo del control, cabe resaltar que en el primer caso demuestra una mayor eficacia que el control ansiolítico y en el segundo se ubica exactamente por debajo del control antidepresivo, sin ser superado por otro grupo, por lo cual se reafirma su mayor potencial en el tratamiento de los 2 trastornos.
- El CBD administrado a una dosis de 0,857 mg/kg de peso corporal, al realizar su análisis estadístico, en los parámetros: relación tiempo campo claro / tiempo campo oscuro, así como relación tiempo brazos abiertos / tiempo brazos cerrados; no forma subconjuntos con el control ansiolítico, pero al analizar el número de transiciones referente a los 2 test, estos si comparten subconjuntos con el grupo control, lo cual significa que este tratamiento posee mínimas actividades ansiolíticas, para reducir el temor y estrés, pero contribuye en la recuperación de la locomoción y restauración de los instintos de exploración en los roedores. El CBD administrado a una dosis de 0,429 mg / kg de peso corporal, al realizar su análisis estadístico, en los parámetros: relación tiempo campo claro / tiempo campo oscuro, así como relación tiempo brazos abiertos / tiempo brazos cerrados; forma subconjuntos con el control ansiolítico, también al analizar el número de transiciones referente a los 2 test, en el campo claro-campo oscuro forma subconjunto con el control y en el laberinto elevado en cruz forma subconjunto con el blanco (ratones fisiológicamente normales), lo cual significa que con este tratamiento se obtienen respuestas farmacológicas ansiolíticas equiparables a Nervinetas®, y además probablemente aumenta el nivel de locomoción así como el instinto de exploración en los especímenes.
- El CBD administrado a una dosis de 0,857 mg/kg de peso corporal, al realizar su análisis estadístico, en los parámetros: relación tiempo de movilidad / tiempo inmóvil, aplicado a los test de sujeción por cola y natación forzada; no forma subconjuntos con el control antidepresivo, lo cual significa que este tratamiento no posee actividades antidepresivas, por ende, no resulta útil para combatir la patología. A su vez el CBD administrado a una dosis de

0,429 mg/kg de peso corporal, al ejecutar el mismo análisis estadístico en el test de sujeción por cola, no forma subconjunto con el control antidepresivo, pero se ubica exactamente por debajo de este grupo, en cambio en el test de natación forzada si forma un subconjunto con el control antidepresivo, lo cual significa que con este tratamiento se obtienen respuestas farmacológicas antidepresivas casi equiparables, y probablemente con una eficacia ligeramente menor que el medicamento sintético Amitriptilina.

RECOMENDACIONES

- Para la realización de futuras investigaciones en roedores sobre depresión, se recomienda desarrollar equipos y softwares estadísticos que resultarían útiles en la ejecución de los test de: sujeción por cola y natación forzada, para obtener datos más precisos, exactos y fiables.
- Realizar próximos estudios con otras actividades farmacológicas, ya que el CBD al interactuar con el sistema endocannabinoide, activa una serie de diversos neurotransmisores de comunicación pre sináptica y post sináptica, lo que desencadena diversas respuestas químicas y fisiológicas en el organismo.

GLOSARIO

Ansiogénico: Dícese de los elementos o situaciones que generan ansiedad en el individuo. (Psicolink,2019).

Bienestar animal: Se refiere a todo lo relativo al confort animal y que está más allá de la mera falta de enfermedad, abarcando el complejo estado de bienestar físico. Es la realidad que considera al animal en un estado de armonía en su ambiente y la forma por la cual reacciona frente a los problemas del medio, tomando en cuenta su confort, su alojamiento, trato, cuidado, nutrición, prevención de enfermedades, cuidado responsable, manejo y eutanasia humanitaria cuando corresponda (INTA, 2013, pp. 1-90).

Comorbilidad: Término que se aplica cuando una persona sufre dos o más trastornos o enfermedades, que pueden presentarse al mismo tiempo o uno después del otro. A la vez también implica cierta interacción entre las enfermedades, la cual puede hacer que ambas empeoren (NIDA, 2019, pp. 1-4).

Ciclo Circadiano: Proceso fisiológico y de comportamiento con una periodicidad recurrente de aproximadamente 24 hrs el cual es generado por un marcapasos biológico endógeno, el cual, controla una variedad de procesos biológicos tales como, ciclo sueño-vigilia, temperatura corporal, alimentación, secreción hormonal y regulación del ciclo celular (De León, 2018, p.5).

Dosis: Cantidad de medicamento que hay que administrar para producir el efecto deseado. Es la cantidad de medicamento a administrar una sola vez (García , 2009, pp. 1-11).

Fitocannabinoides: Corresponde a una clase de compuestos formados por 21 átomos de carbono que aparecen únicamente en la naturaleza en la planta de *Cannabis sativa* caracterizados como eicosanoides conjuntamente con terpenos, flavonoides, así como restos de sustancias que le proporcionan las propiedades biológicas demostradas y peculiaridades de esta especie vegetal. son reconocidas 10 familias entre las cuales sobresalen CBD, TCH, delta-8-tetrahidrocannabinol (Δ^8 -THC), cannabigerol (CBG), cannabitriol (CBT) (Ramón et al. , 2017, pp. 5-9).

Norepinefrina: Llamada también noradrenalina es un neurotransmisor derivado del aminoácido tirosina, presente tanto en el sistema nervioso central como en el periférico. Esta sustancia química es la responsable y está involucrada en diversas funciones fisiológicas tales como: vasodilatación de las arterias del corazón, glucogenólisis, control del dolor, transición sueño-vigilia, control de temperatura, excitación sexual, memoria (plasticidad sináptica), nivel de excitabilidad/ansiedad (Cuevas et al. , 2019, p.2).

Receptor de la histamina H1: Receptor que desempeña un papel importante en la reacción alérgica y se distribuye extensamente en el sistema nervioso periférico, determinado el músculo liso, donde su activación causa la vasoconstricción. La activación del receptor H1 también causa la dilatación del vaso sanguíneo, la permeabilidad creciente del buque, el estímulo de nervios sensoriales en las aerovías y la broncoconstricción. Activado una vez en la corteza cerebral, el receptor H1 puede inhibir los canales del potasio en las membranas celulares neuronales, despolarizando las neuronas y aumentando la excitación neuronal (Sally, 2015, pp. 3-5).

Receptor muscarínico M1: Receptor que está involucrado en funciones relacionadas con: aprendizaje, memoria, comportamiento, control del movimiento, plasticidad neuronal del prosencéfalo y regulación de la dopamina a nivel central lo que explicaría su rol en trastornos cognitivos, síntomas esquizofrénicos y trastornos asociados al movimiento (Sanabria, 2017, p. 5).

Serotonina: Neurotransmisor que se crea mediante un proceso de conversión bioquímica que combina triptófano, un componente de las proteínas, con triptófano hidroxilasa, un reactor químico. Transmite señales entre las células nerviosas o neuronas para regular la intensidad, desempeñando un papel clave en el sistema nervioso central (SNC) pues en el cerebro, afecta los niveles de humor, ansiedad y estado de ánimo en general. Además, los estudios han encontrado vínculos entre la serotonina y el metabolismo óseo, la producción de leche materna, la regeneración del hígado y la división celular (Rose, 2018, pp. 1-2).

BIBLIOGRAFÍA

ÁNGELES, G.; et al. "Cannabis sativa L., a singular plant". *Ciencias Farmacéuticas* [en línea], 2014, (México) 45(4), pp. 1-7. [Consulta: 01 marzo 2021]. ISSN: 1870-0195. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=57940028004>.

AS, D. 6 motivos sorprendentes que pueden desencadenar ansiedad. [en línea], 2018. [Consulta: 17 marzo 2021]. Disponible en: https://as.com/deporteyvida/2018/05/15/portada/1526394147_185549.html.

BENEDÍ, J. *Ansiedad*. 2007, pp. 12-16.

BISSANTI, G. *Cannabis sativa: Sistematica, Etimologia, Habitat ed utilizzi*. [en línea]. 2017, p. 5. [Consulta: 30 julio 2020]. Disponible en: <https://antropostene.it/es/2017/07/30/cannabis-sativa/>.

BLESSING, E.; et al. *Cannabidiol as a Potential Treatment for Anxiety Disorders*. New York- Estados Unidos, 2015, pp.15-30.

BOGDANOVA, O. ; et al. "Factors influencing behavior in the forced swim test". Elsevier Inc [en línea]. 2013, pp. 3-4. [Consulta: 18 julio 2020]. Disponible en: </pmc/articles/PMC5609482/?report=abstract>.

BRANDT, J. & LEONG, C. "Benzodiazepines and Z-Drugs: An Updated Review of Major Adverse Outcomes Reported on in Epidemiologic Research" Springer International Publishing. [en línea]. 2017, (México), pp. 1-7. [Consulta: 15 julio 2020]. Disponible en: </pmc/articles/PMC5694420/?report=abstract>.

BREUER, A. ; et al. "Fluorinated cannabidiol derivatives: Enhancement of activity in mice models predictive of anxiolytic, antidepressant and antipsychotic effects." *PLoS ONE* [en línea], 2016, (Italia) 11(7), pp. 15-19. [Consulta: 6 julio 2020]. ISSN 19326203. Disponible en: </pmc/articles/PMC4945002/?report=abstract>.

BUENO M. *La fitoterapia. Instituto De Medicina Biológica Y Antienvjecimiento* [en línea], 2013, pp. 1-9. [Consulta: 30 julio 2020]. Disponible en: <http://www.medicosecuador.com/espanol/articulos/fitoterapia.html>.

CALLADO, L. "Cuestiones de interés en torno a los usos terapéuticos del Cannabis". Red De Saled Mental (Cibersam) [en línea], 2010, pp. 1-15. [Consulta: 30 julio 2020]. Disponible en: http://www.ararteko.net/RecursosWeb/DOCUMENTOS/1/0_2561_1.pdf.

CARDOSO F. ; et al. . "Anxiolytic-like effect of *Sonchus oleraceus* L. in mice". Journal of Ethnopharmacology. vol. 124, n°. 2 (2009), pp. 325-327. ISSN 03788741.

CASSANO, P. & ARGIBAY, P. "La enfermedad depresiva y sus modelos animales". Revista del Hospital Italiano de Buenos Aires [en línea], 2009, 29, pp. 117-120. [Consulta: 30 julio 2020]. Disponible en: http://www.hiba.org.ar/archivos/noticias_attachs/47/documentos/7485_117-120-cassano.pdf.

CENTROS DE INTEGRACIÓN JUVENIL. "Ansiedad y depresión como factores de riesgo en el inicio temprano del consumo de tabaco, alcohol y otras drogas". Centros de Integración Juvenil, A.C. [en línea], 2018, p. 115. [Consulta: 17 marzo 2021]. Disponible en: <http://www.biblioteca.cij.gob.mx/publicaciones/prevencion/libro2.pdf>.

CJUNO, J.; & AL, S. *Síntomas de ansiedad y abuso de medicamentos en pacientes con migraña crónica de Trujillo*, Trujillo-Perú: 2020, pp. 127-139.

CORYELL, W. Tratamiento farmacológico de la depresión - Trastornos psiquiátricos - Manual MSD versión para profesionales. [en línea]. 2018, p.15 [Consulta: 31 julio 2020]. Disponible en: <https://www.msmanuals.com/es/professional/trastornos-psiquiátricos/trastornos-del-estado-de-ánimo/tratamiento-farmacológico-de-la-depresión>.

CUEVAS, R. ; et al. Las mil y una funciones de la norepinefrina. 2019, p.2

DE LEÓN, R. "Sueño, ciclos circadianos y obesidad Sleep, Circadian Cycles and Obesity". Medicina Familiar. 2018, p. 5

El sistema endocannabinoide. Investigación y análisis de Cannabis. [en línea], 2015, p. 3. [Consulta: 18 marzo 2021]. Disponible en: <https://www.fundacion-canna.es/sistema-endocannabinoide>.

GARCÍA, E. *Dosificación farmacológica*. [en línea], 2009, pp. 1-11. [Consulta: 18 marzo 2021]. Disponible en: [https://www.salusplay.com/como-calculiar-la-dosis-de-administracion-de-un-](https://www.salusplay.com/como-calculiar-la-dosis-de-administracion-de-un)

farmaco/descargar/13.

GROSSO, P. "Farmacología en Depresión". Escuela Universitaria de Tecnología Médica. 2013. p. 23.

GUIMARÃES, F. "The anxiolytic effects of cannabidiol in chronically stressed mice are mediated by the endocannabinoid system: Role of neurogenesis and dendritic remodeling". *Neuropharmacology* [en línea], 2016, (Brasil) 135(1), pp. 22-33. [Consulta: 01 marzo 2021] ISSN 0028-3908. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2018.03.001>.

GUTIÉRREZ, R. ; et al. "Mecanismo celular y molecular de la adicción a benzodiazepinas". vol. 36, n°. 4 (2013), pp. 325-329.

HERNÁNDEZ, S. "El modelo animal en las investigaciones biomédicas". *Biomedicina* [en línea], 2006, (Uruguay), 2(3), pp. 252-256. [Consulta: 01 marzo 2021]. ISSN 1510-9747. Disponible en: <http://www.um.edu.uy/docs/revistabiomedicina/2-3/Ao2 N3 Dic2006.pdf#page=52>.

INTA. "Guía para cuidado y uso de animales de experimentación". Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria [en línea], 2013, pp. 1-90. [Consulta: 22 julio 2020]. Disponible en: http://inta.gov.ar/sites/default/files/script-tmp-inta-_gua_cuidado_y_uso_de_animales.pdf.

KĘDZIERSKA, E. . et al. "Antidepressant and anxiolytic-like activity of sodium selenite after acute treatment in mice". *Pharmacological Reports* [en línea], 2016, pp. 5-8. ISSN 1734-1140. [Consulta: 22 julio 2020]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pharep.2016.11.005>.

LÓPEZ, L.; . et al. "Efecto Ansiogénico Y Supresión Motora Inducidos Por Dosis Altas De Cafeína : Estudio En Modelos Animales". *Jornades de Foment de la Investigació* [en línea], 2009, p. 4. [Consulta: 26 julio 2020]. Disponible en: http://repositori.uji.es/xmlui/bitstream/handle/10234/77686/forum_2009_23.pdf?sequence=1.

LÓPEZ, G. et al. "Cannabis sativa L., una planta singular". *Revista Mexicana de Ciencias Farmaceuticas*. vol. 45, n°. 4 (2014), p. 56. ISSN 10273956.

LUNA, M. ; et al. "Ansiedad y Depresión". *Archivos venezolanos de farmacología y terapéutica*. [en línea], 2001 (Venezuela) 20(2), pp. 2-15. [Consulta: 27 mayo 2020]. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0798-

02642001000200002&lng=es&nrm=iso&tlng=es.

MACHHOLZ, E. et al. "Manual restraint and common compound administration routes in mice and rats". *Journal of Visualized Experiments*. n°. 67 (2012), pp. 23-25. ISSN 1940087X.

MAYORGA, F. & TORRES, G. "LOS ENDOCANNABINOIDES COMO UNA FUTURA HERRAMIENTA PARA EL TRATAMIENTO DE CÁNCER" *Rev Venez Oncol*. 2014, p.3

MAYRA, D. ; et al. "Trastornos de ansiedad". vol. 44, n°. 154 (2011), pp. 101-107.

MODELO DE RATÓN. NHGRI. [en línea], 2015, p. 8, [Consulta: 18 julio 2020]. Disponible en: <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Modelo-de-raton>.

MOURELLE, C. ; et al. "Recomendaciones para manipulación y sujeción de ratas y ratones de laboratorio". *Spei Domus*. vol. 9, n°. 19 (2013), pp. 39-47. ISSN 1794-7928. [Consulta: 18 julio 2020]. Disponible en: 10.16925/sp.v9i19.708.

MP. Información dirigida a los profesionales de la salud Colegio De Farmacéuticos De La Provincia De Santa Fe. [en línea], 2019 pp. 20-29. [Consulta: 22 julio 2020]. Disponible en: https://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2019_south/en/.

NG, W. ; et al. "The relationship between excessive daytime sleepiness, disability, and mortality, and implications for life expectancy". *Sleep Medicine* [en línea], 2018, (Estados Unidos), 43(2), pp. 83-89. [Consulta: 01 marzo 2021]. ISSN 18785506. DOI 10.1016/j.sleep.2017.11.1132.

NIDA. "Comorbilidad: los trastornos por consumo de drogas y otras enfermedades mentales". *Mayo clinic* [en línea], 2019, pp. 1-4. [Consulta: 01 marzo 2021]. Disponible en: <https://www.drugabuse.gov/sites/default/files/drugfacts-comorbidity-sp.pdf>.

NIH. "¿La marihuana es adictiva?". *National Institute on Drug Abuse (NIDA)*. [en línea]. 2016, p. 8. [Consulta: 26 julio 2020]. Disponible en: <https://www.drugabuse.gov/es/publicaciones/drugfacts/la-marihuana>.

PANDINI, G. ; et al. "Emerging evidence for the antidepressant effect of cannabidiol and the underlying molecular mechanisms". *Journal of Chemical Neuroanatomy* [en línea], 2019, (Peru) 98 (2), pp. 104-116. [Consulta: 6 julio 2020]. ISSN 0891-0618. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2019.04.006>.

PÉREZ R., "Tratamiento farmacológico de la depresión: actualidades y futuras direcciones". Revista de la Facultad de Medicina, vol. 60, n°. 5 (2017), (México), pp. 7-16. ISSN 0026-1742.

POLANCO, L. ; et al. . " Modelos animales: Una revisión desde tres pruebas utilizadas en ansiedad". Suma Psicológica. vol. 18, n°. 2 (2012), pp. 141-148. ISSN 21459797.

PSICOLINK. *Ansiogénico - Psicolink.* [blog], Madrid, 2019. [Consulta: 23 marzo 2021]. Disponible en: <https://psicolink.es/glosario/ansioygenico/>.

QU, R. "El Aceite De Cannabis". Revista de la Sociedad Química del Perú, vol. 83, n°. 3 (2017), pp. 261-263. ISSN 1810-634X.

RAMÓN, C.; et al. "Breve reseña sobre la farmacología de los cannabinoides Brief review on the pharmacology of cannabinoids". MEDISAN. 2017, pp. 5-9

ROSE, W. Serotonina: Datos, usos, MIRSs, y fuentes. [en línea].2018, pp. 1-2 [Consulta: 21 julio 2020]. Disponible en: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/291259#que-es-la-serotonina>.

RUDD, J. "CBD vs THC – What are the Main Differences? Analytical Cannabis". Analytical Cannabis [en línea], 2018, pp. 1-5. [Consulta: 18 marzo 2021]. Disponible en: <https://www.analyticalcannabis.com/articles/cbd-vs-thc-what-are-the-main-differences-297486>.

SALLY B. "Mecanismo de la Histamina". news medical life sciences [en línea]. 2015, pp. 3-5 [Consulta: 21 julio 2020]. Disponible en: [https://www.news-medical.net/health/Histamine-Mechanism-\(Spanish\).aspx](https://www.news-medical.net/health/Histamine-Mechanism-(Spanish).aspx).

SALVADOR, A; et al. "Farmacovigilancia de fitofármacos y apifármacos en Cuba durante 2006-2010". Revista Cubana de Plantas Medicinales [en línea], 2013, 18 (2), pp. 173-186. ISSN 10284796. [Consulta: 21 julio 2020]. Disponible en: http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-47962013000200002&lng=es&nrm=iso.

SANABRIA, A., ; et al. Neurotransmisión Colinérgica Central: Aspectos Moleculares Central Cholinergic Transmission: Molecular Aspects Revisión. 2017. p. 5.

SANABRIA, W. Utilización de plantas medicinales en la práctica psiquiátrica use of herbal medicines in the treatment of psychiatric disorders. vol. 5 n°. 3 (2017), pp. 30-38.

SÁNCHEZ, A. *PSICOFARMACOLOGÍA DE LA DEPRESIÓN*. [en línea]. 2013. [Consulta: 21 julio 2021]. Disponible en: http://www.psicobioquimica.org/cancer_depresion_1.html.

SÁNCHEZ, M. *¿En qué consiste la equinoterapia?* [Blog]. Madrid: 2021 [Consulta: 18 marzo 2021]. Disponible en: <https://www.psicologosmadridcapital.com/blog/que-consiste-depresion/>.

SHOEB, A. ; et al. "Evaluation of antidepressant activity of vanillin in mice". Indian Journal of Pharmacology [en línea], (2013) 45(2), pp. 141-144. [Consulta: 15 julio 2020]. ISSN 02537613. Disponible en: </pmc/articles/PMC3660925/?report=abstract>.

VALIDADA, O. "La Fitoterapia en manos de expertos". Infito [en línea], 2018, p. 2. [Consulta: 18 julio 2020]. Disponible en: <http://www.infito.com/wp-content/uploads/2018/12/Consenso-plantas-medicinales-ok.pdf>.

ZIEBA, J. ; et al. "Cannabidiol (CBD) reduces anxiety-related behavior in mice via an FMRP-independent mechanism." Pharmacology Biochemistry and Behavior [en línea], 2019, (Perú) 181(1), pp. 93-100. [Consulta: 30 marzo 2021]. ISSN 18735177. Disponible en: [10.1016/j.pbb.2019.05.002](https://doi.org/10.1016/j.pbb.2019.05.002). Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2019.05.002>.

ANEXOS

Anexo A. Ambientación de ratones (*Mus musculus*) en el Bioterio de la ESPOCH



Gráfico 1A: Selección y pesaje de los especímenes



Gráfico 2A: Período de ambientación de los especímenes

Anexo B. Privación de la hidratación



Gráfico 1B: Retiro de los bebederos durante 8 horas al día

Anexo C. Manipulación de los animales de experimentación



Gráfico 1C: Manipulación de los animales de experimentación

Anexo D. Modificación del ciclo circadiano



Gráfico 1D: Recubrimiento con sábanas negras, evitando el paso de luz

Anexo E. Administración de los tratamientos a los ratones (*Mus musculus*)



Gráfico 1E: Sujeción del roedor



Gráfico 2E: Acercamiento de la jeringa con la cánula



Gráfico 3E: Introducción de la cánula y administración del tratamiento



Gráfico 4E: Retiro de la cánula

Anexo F. Test de Campo Claro – Campo Oscuro



Gráfico 1F: Equipo



Gráfico 2F: Ejecución del Test

Anexo G. Test de Laberinto elevado en cruz



Gráfico 1G: Equipo



Gráfico 1G: Ejecución del Test

Anexo H. Test de Natación forzada



Gráfico 1H: Recipiente plástico



Gráfico 2H: Ejecución del Test

Anexo I. Test de sujeción de cola



Gráfico 1I: Roedor colgado de su cola

Anexo J. Aceite de CBD (500 mg / 25 ml)



Gráfico 1J: Aceite de CBD (500 mg / 25 ml)

Anexo K. Medicamentos control



Gráfico 1K: Control antidepresivo



Gráfico 2K: Control ansiolítico



ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE
CHIMBORAZO

DIRECCIÓN DE BIBLIOTECAS Y RECURSOS DEL
APRENDIZAJE



UNIDAD DE PROCESOS TÉCNICOS
REVISIÓN DE NORMAS TÉCNICAS, RESUMEN Y BIBLIOGRAFÍA

Fecha de entrega: 04/06/2021

| |
|--|
| INFORMACIÓN DEL AUTOR |
| Nombres – Apellidos: JAIRO FERNANDO COPO VACA |
| INFORMACIÓN INSTITUCIONAL |
| Facultad: CIENCIAS |
| Carrera: BIOQUÍMICA Y FARMACIA |
| Título a optar: BIOQUÍMICO FARMACÉUTICO |
| f. Analista de Biblioteca responsable: |

