UNIVERSIDAD ESTATAL DE BOLÍVAR

Facultad de Ciencias Agropecuarias Recursos Naturales y del Ambiente

Carrera de Medicina Veterinaria

Tema:

"EVALUACIÓN DEL EFECTO DE LA INYECCIÓN INTRATESTICULAR DE CANNABIDIOL (CBD) EN CUYES (*Cavia porcellus)* COMO AGENTE ESTERILIZANTE"

Proyecto de Investigación previo a la obtención del título de Médico Veterinario. Otorgado por la Universidad Estatal de Bolívar a través de la Facultad de Ciencias Agropecuarias, Recursos Naturales y del Ambiente, Carrera de Medicina Veterinaria.

Autora:

Gardenia Yulisa Cabrera Morejón

Tutor:

Dra. Jenny Martínez Moreira MS.c

Guaranda – Ecuador

2025

EVALUACIÓN DEL EFECTO DE LA INYECCION INTRATESTICULAR DE CANNABIDIOL (CBD) EN CUYES (*Cavia porcellus)* COMO AGENTE ESTERILIZANTE

REVISADO Y APROBADO POR:

Dra. Jenny Martínez Moreira MS.c

TUTORA

Dr. Edison Riveliño Ramón MS.c

PAR LECTOR

Dr. Jagger Segura Ochoa Ph.D.

PAR LECTOR

CERTIFICACIÓN DE AUTORIA

Yo, Gardenia Yulisa Cabrera Morejón, con CI 0202408472, declaro que el trabajo y los resultados presentados en este informe, no han sido previamente presentados para ningún grado o calificación profesional; y, que las referencias bibliográficas que se incluyen han sido consultadas y citadas con su respectivo autor(es).

La Universidad Estatal de Bolívar, puede hacer uso de los derechos de publicación correspondientes a este trabajo, según lo establecido por la Ley de Propiedad Intelectual, su Reglamentación y la Normativa Institucional vigente.

Gardenia Yulisa Cabrera Morejon

AUTORA

Dra. Jenny Martínez Moreira MS.c

TUTORA

NOTARIA 2

Dr. Telmo Elías Yánez Olalla
NOTARIO SEGUNDO CANTÓN SAN MIGUEL DE BOLÍVAR

ESCRITURA - NÚMERO: 20250205002P00595

DECLARACION JURAMENTADA

QUE OTORGA: GARDENIA YULISA CABRERA MOREJON

CUANTIA: INDETERMINADA

DI: (2) COPIAS

En San Miguel de Bolívar, en la República del Ecuador, hoy día lunes siete de julio del año dos mil veinticinco. Ante mí **DOCTOR TELMO ELÍAS YÁNEZ OLALLA, NOTARIO SEGUNDO DE ESTE CANTÓN,** comparece con plena capacidad, libertad y conocimiento, la señorita GARDENIA YULISA CABRERA MOREJON, de estado civil soltera, de ocupación estudiante. La compareciente declara ser de nacionalidad ecuatoriana, mayor de edad, domiciliada en el cantón San Miguel de Bolívar, correo electrónico: yulicabreram11@gmail, celular número: cero nueve nueve ocho ocho cero uno cero ocho seis ocho; legalmente capaz para contratar y obligarse, a quien de conocerla doy fe, en virtud de haberme presentado sus respectivos documentos de identidad. Advertida la compareciente por mí el Notario de los efectos y resultados de esta escritura así como examinada que fue de que comparece al otorgamiento de esta escritura sin coacción, amenazas, temor reverencial, ni promesa o seducción, juramentada en debida forma, prevenida de la gravedad del juramento, de las penas del perjurio y de la obligación que tiene de decir la verdad con claridad y exactitud, me pide que eleve a escritura pública la declaración juramentada contenida en los siguientes términos: Previo a la obtención del Título de " **MEDICO VETERINARIO**", que los criterios, ideas y propuestas emitidas en el presente proyecto de investigación, con el tema " **EVALUACIÓN DEL EFECTO DE LA INYECCIÓN INTRATESTICULAR DE CANNABIDIOL(CBD) EN CUYES (Cavia Porcellus) COMO AGENTE ESTERILIZANTE**", son de mi exclusiva responsabilidad en calidad de autora. Declaración que la realizo para los fines legales pertinentes.- HASTA AQUI la declaración juramentada, que la compareciente acepta en todas y cada una de sus partes. Para la celebración de la presente escritura se observaron los preceptos y requisitos previstos en la Ley Notarial; y, leída que le fue a la compareciente por mí el Notario, se ratifica y firma conmigo en unidad de acto quedando incorporado en el protocolo de esta Notaría, de todo cuanto doy fe.-

GARDENIA YULISA CABRERA MOREJON
C.C.0202408472

DOCTOR TELMO ELIAS YANEZ OLALLA
NOTARIO SEGUNDO DEL CANTON SAN MIGUEL DE BOLIVAR

DR. TELMO ELÍAS YÁNEZ OLALLA
Notaría Seg
SAN MIGUEL DE BOLÍVAR

Gardenia Cabrera

CBD-4.pdf

David Silva

David Silva

Universidad Estatal de Bolivar

Detalles del documento

Identificador de la entrega
trn:oid:::3117:471562827

Fecha de entrega
3 jul 2025, 2:54 p.m. GMT-5

Fecha de descarga
3 jul 2025, 5:01 p.m. GMT-5

Nombre de archivo
CBD-4.pdf

Tamaño de archivo
2.4 MB

101 Páginas

19.491 Palabras

103.359 Caracteres

6% Similitud general

El total combinado de todas las coincidencias, incluidas las fuentes superpuestas, para ca...

Filtrado desde el informe

- Trabajos entregados
- Fuentes de Internet

Exclusiones

- N.º de fuentes excluidas

Fuentes principales

0%	Fuentes de Internet
6%	Publicaciones
0%	Trabajos entregados (trabajos del estudiante)

Marcas de integridad

N.º de alertas de integridad para revisión

No se han detectado manipulaciones de texto sospechosas.

Los algoritmos de nuestro sistema analizan un documento en profundidad para buscar inconsistencias que permitirían distinguirlo de una entrega normal. Si advertimos algo extraño, lo marcamos como una alerta para que pueda revisarlo.

Una marca de alerta no es necesariamente un indicador de problemas. Sin embargo, recomendamos que preste atención y la revise.

DEDICATORIA

Primeramente, dedico a Dios este trabajo de investigación pues fue el que me trajo a este momento de mi vida esperado por varios años y que ahora finalmente logre culminarlo.

Dedico este trabajo a mi esposo Cristian quien me apoyo y me ayudo en este duro camino para culminar mi carrera.

A mi madre Emma por estar a mi lado en todo momento dándome ánimos y aconsejándome para hacer de mí una mejor persona.

Finalmente, a mis amigas y amigos, que siempre me han prestado un gran apoyo moral y humano, indispensable en los momentos difíciles de este trabajo y esta profesión.

AGRADECIMIENTO

En primer lugar, quisiera expresar mi gratitud a Dios, por otorgarme la oportunidad y guía para lograr mis objetivos, superando las dificultades que se me ha presentado en el transcurso de este proceso de mi vida.

Mi profundo agradecimiento a la prestigiosa alma mater "Universidad Estatal de Bolívar" por abrirme las puertas para adquirir y enriquecer mis conocimientos, así como también a la Facultad de Ciencias Agropecuarias, Recursos Naturales y del Ambiente con todas sus autoridades, docentes y personal quienes han contribuido para mi formación profesional.

Finalmente, agradecimiento a mi tribunal del trabajo de investigación quienes fueron el complemento perfecto, los cuales con sus enseñanzas e indicaciones hicieron este trabajo posible en especial a mi tutora Dra. Jenny Martínez M.Sc por ser mi guía en el transcurso de esta investigación.

ÍNDICE DE CONTENIDO

CONTENIDO	PAG.
CAPÍTULO I.	1
1.1. INTRODUCCIÓN	1
1.2. PROBLEMA	3
1.3. OBJETIVOS	4
1.3.1. Objetivo general	4
1.3.2. Objetivos específicos	4
1.4. HIPÓTESIS	5
CAPÍTULO II.	6
2. MARCO TEÓRICO	6
2.1. Estructura química del cannabidiol (CBD)	6
2.2. Generalidades del cannabidiol (CBD)	7
2.3. Uso del cannabidiol en la medicina	7
2.3.1. Efecto anticonvulsivante	7
2.3.2. Efecto sedante y ansiolítico	8
2.3.3. Efecto hipnótico	9
2.3.4. Efecto antiinflamatorio	9
2.4. Farmacología del cannabidiol	10
2.5. El cannabidiol en el sistema reproductivo del macho	12
2.5.1. Efecto del CBD sobre el metabolismo celular y enzimático	13
2.5.2. Efecto sobre el sistema endocrino reproductivo	15
2.5.3. Efecto sobre los órganos reproductivos	17
2.5.4. Efecto en los espermatozoides	18
2.6. *Cavia porcellus* (Cuy)	21
2.6.1. Escala zoológica	21

2.7. Aparto reproductor del cuy macho 21
2.7.1. Testículos 22
2.7.2. Epidídimo 23
2.7.3. Uretra 23
2.7.4. El pene 23
2.7.5. El glande 24
2.7.6. Glándulas seminales 24
2.8. Espermatogénesis 24
2.9. Histología de los testículos 25
2.10. Castración 28
2.10.1. Tipos de castración en cuyes 29
2.11. Escala del dolor en roedores 30
2.12. Calidad espermática en cuyes 32
CAPÍTULO III. 33
3. MARCO METODOLÓGICO 33
3.1. Ubicación de la investigación 33
- Localización de la investigación 33
- Situación geográfica y edafoclimática 33
- Zona de vida 33
3.2. Metodología 34
3.2.1. Material en estudio 34
3.2.2. Factores en estudio 34
3.2.3. Tratamientos 34
3.2.4. Tipo de diseño experimental 35
3.2.5. Métodos de evaluación y datos a tomarse 35
3.2.6. Manejo de la investigación 36

CAPÍTULO IV. 39
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN 39
4.1. INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS 39
4.1.1. Peso a la llegada 39
4.1.2. Ganancia de peso neto 41
4.1.3. Longitud de los testículos 43
4.1.4. Diámetro de los testículos 45
4.1.5. Peso de los testículos 47
4.1.6. Estudio histológico de los testículos 49
4.1.7. Estudio de los cambios en la biometría hemática 59
4.1.8. Estudio del dolor post-inyección 61
4.2. COMPROBACIÓN DE HIPÓTESIS 63
CAPÍTULO V 64
5. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES 64
5.1. CONCLUSIONES 64
5.2. RECOMENDACIONES 65
BIBLIOGRAFÍA 66

ÍNDICE DE TABLAS

Nº	DETALLE	PAG.
1.	Efecto del cannabidiol sobre el sistema reproductivo masculino	14
2.	Efecto del cannabidiol sobre el sistema reproductivo masculino	16
3.	Efecto del cannabidiol sobre los órganos sexuales	17
4.	Efecto del cannabidiol sobre los espermatozoides	20
5.	Clasificación zoológica del cuy	21
6.	Escala del dolor en roedores	31
7.	Tratamientos en estudio	34
8.	Características numéricas del experimento	34
9.	Determinación estadística del peso a la llegada	39
10.	Determinación estadística de la ganancia de peso neta	41
11.	Determinación estadística de la longitud (mm) de los testículos	43
12.	Determinación estadística del diámetro (mm) de los testículos	45
14.	Determinación estadística del peso (gr) de los testículos	47
15.	Determinación estadística de los cambios en la biometría hemática	59
16.	Determinación estadística del dolor post-inyección intratesticular de CBD	61

ÍNDICE DE FIGURAS

N°	DETALLE	PAG.
1.	Estructura química del CBD	6
2.	Acción enzimática del CBD sobre la función hormonal	15
3.	Aparato reproductor del cuy	22
4.	Espermatogénesis en los mamíferos	25
5.	Histología del testículo del cuy	27
6.	Túbulo seminífero de un testículo de cuy	28
7.	Promedio del peso (gramos) a la llegada	39
8.	Promedio de la ganancia de peso (gramos)	41
9.	Promedios de la longitud (mm) de los testículos.	43
10.	Promedios del diámetro (mm) de los testículos.	45
11.	Promedios del peso (gr) de los testículos	47
12.	Estudios histológicos del T0 (control) con el T1 (2 mg de CBD) en el primer intervalo de castración (1 semanas post-inyección).	49
13.	Estudios histológicos del T0 (control) con el T2 (4 mg de CBD) en el primer intervalo de castración (1 semanas post-inyección).	50
14.	Estudios histológicos del T0 (control) con el T3 (6 mg de CBD) en el primer intervalo de castración (1 semanas post-inyección).	51
15.	Estudios histológicos del T0 (control) con el T1 (2 mg de CBD) en el segundo intervalo de castración (4 semanas post-inyección).	52
16.	Estudios histológicos del T0 (control) con el T2 (4 mg de CBD) en el segundo intervalo de castración (4 semanas post-inyección).	53
17.	Estudios histológicos del T0 (control) con el T3 (6 mg de CBD) en el segundo intervalo de castración (4 semanas post-inyección).	54
18.	Estudios histológicos del T0 (control) con el T1 (2 mg de CBD) en el tercer intervalo de castración (8 semanas post-inyección).	55

19. Estudios histológicos del T0 (control) con el T2 (4 mg de CBD) en el tercer intervalo de castración (8 semanas post-inyección). 56

20. Estudios histológicos del T0 (control) con el T3 (6 mg de CBD) en el tercer intervalo de castración (8 semanas post-inyección). 57

21. Promedios del dolor post-inyección intratesticular de CBD en cuyes 61

ÍNDICE DE ANEXOS

N^{O} **DETALLE**

1. Lugar de investigación

2. Resultados de la biometría hemática.

3. Base de datos

4. Fotografías de la investigación

5. Glosario de términos

RESUMEN

El objeto de la investigación fue evaluar el efecto de la inyección intratesticular de cannabidiol (CBD) en cuyes (*Cavia porcellus*) como agente esterilizante. La investigación se realizó en las instalaciones de la granja familiar "Cabrera", la misma que está ubicada en el sector Moraspamba. Metodológicamente se establecieron cuatros tratamientos, conformados por; T0: testigo, T1: 2 mg de CBD, T2: 4 mg de CBD y T3: 6 md de CBD, se utilizó CBD cristalizado con un 99% de pureza, el mismo que fue diluido en DMSO, a partir de dicha solución se realizó el alcance de las concentraciones planteadas y se inyectó 0,1 mL en cada testículo, se utilizaron 24 cuyes distribuidos 6 cuyes en cada tratamientos, 2 cuyes en cada repetición conformando un total de 3 repeticiones, además, se midieron el peso de llegada, la ganancia de peso, longitud, diámetros y peso testicular, igualmente, se analizó la condiciones histológicas de los testículos previamente castrados en tres intervalos; 1, 4 y 8 semanas post-inyección. También, clínicamente se analizaron las alteraciones en los parámetros de la biometría hemática de los cuyes en estudio, finalizando con la evaluación del dolor post-inyección del CBD a las 2, 4 y 8 horas. Como resultados se determinó que; inyectar intratesticularmente 2 mg (T1), 4 mg (T2) y 6 mg (T3) de CBD propiciaron diversos grados de esterilidad en los cuyes, asimismo, dicha administración provocó desorganización histológica mediada por; pérdida de la continuidad del tejido intersticial acompañado por hiperplasia de las células intersticiales, degeneración de las células de Leydig, alteraciones en la configuración del epitelio seminífero, azoospermia con ausencia total de espermatozoides maduros, y, en cuanto a las variaciones hematológicas se determinó que la aplicación de CBD intratesticular no provocó alteraciones hematológicas generalizadas, sin embargo, se los hallazgos inflamatorios locales fueron visibles por efecto de la transgresión tisular al momento de la inyección intratesticular. Concluyendo así que la administración intratesticular de CBD es una valiosa alternativa para provocar esterilidad en machos de interés zootécnico.

Palabras Claves: Cuyes, CBD, DMSO, Histología, Dolor, Castración.

SUMMARY

The purpose of the research was to evaluate the effect of intratesticular injection of cannabidiol (CBD) in guinea pigs (Cavia porcellus) as a sterilizing agent. The research was carried out in the facilities of the family farm "Cabrera", which is located in the Moraspamba sector. Methodologically, four treatments were established: T0: control, T1: 2 mg of CBD, T2: 4 mg of CBD and T3: 6 md of CBD: 6 md of CBD, crystallized CBD with 99% purity was used, the same that was diluted in DMSO, from this solution was made the scope of the concentrations proposed and 0.1 mL was injected in each testicle, 24 guinea pigs were used distributed 6 guinea pigs in each treatment, In addition, the arrival weight, weight gain, length, diameters and testicular weight were measured, and the histological conditions of the previously castrated testes were analyzed at three intervals; 1, 4 and 8 weeks post-injection. Also, clinically, the alterations in the parameters of the hematological biometry of the guinea pigs under study were analyzed, ending with the evaluation of the post-injection pain of CBD at 2, 4 and 8 hours. As results, it was determined that intratesticular injection of 2 mg (T1), 4 mg (T2) and 6 mg (T3) of CBD caused different degrees of sterility in the guinea pigs, also, this administration caused histological disorganization mediated by; loss of interstitial tissue continuity accompanied by hyperplasia of interstitial cells, degeneration of Leydig cells, alterations in the configuration of the seminiferous epithelium, azoospermia with total absence of mature spermatozoa, and, as for hematological variations, it was determined that the application of intratesticular CBD did not cause generalized hematological alterations, however, local inflammatory findings were visible due to the effect of tissue transgression at the time of intratesticular injection. Thus concluding that the intratesticular administration of CBD is a valuable alternative to provoke sterility in males of zootechnical interest.

Key words: Guinea pigs, CBD, DMSO, Histology, Pain, Castration.

CAPÍTULO I.

1.1. INTRODUCCIÓN

La planta de cannabis a nivel mundial ha sido estudiada por su gran contiendo de cannabidiol, también conocido como CBD, una sustancia natural diferente al tetrahidrocannabinol (THC), por no tener propiedades psicoactivas ni inducir cambios conductuales. Ampliamente considerado como inofensivo y no adictivo, el CBD ha ganado atención en Latinoamérica debido a sus posibles beneficios medicinales, como alivio del dolor, reducción de la ansiedad, control de la epilepsia y propiedades antiinflamatorias. En los últimos años en el Ecuador, el CBD ha sido objeto de interés tanto en la medicina humana como en la veterinaria, y se encuentra en diversos productos como aceites, tinturas, cápsulas, lociones, galletas y dulces. Aunque su popularidad crece, el estatus legal del CBD sigue siendo cuestionable, y la cantidad de investigación es limitada para comprender completamente sus ventajas y desventajas (Popescu *et al.,* 2023).

Los principales fitocannabinoides informados incluyen terpenos, flavonoides, CBD, ácido cannabidiólico (CBDA) y THC. Dadas sus propiedades hidrofóbicas y liposolubles, los cannabinoides se absorben fácilmente, pero su eliminación presenta desafíos sin una biotransformación significativa. Debido a sus características lipofílicas, es común observar un segundo pico plasmático debido al lento vaciado gástrico, redistribución y diversas ventanas de absorción en el tracto gastrointestinal. Al administrarse por vía oral o intravenosa, se unen a lipoproteínas, albúmina y eritrocitos en el torrente sanguíneo del organismo y se metaboliza en el hígado (Popescu *et al.,* 2023).

Los cannabinoides pueden activar los receptores CB1 y CB2 en el sistema nervioso central (SNC) y el sistema nervioso periférico (SNP), manifestando efectos entre 0.5 y 2 horas después de la administración. Experimentan metabolismo a través de hidroxilación, descarboxilación y conjugación hepática, principalmente mediado por las isoenzimas CYP2C del citocromo P450. También, pueden sufrir metabolismo en tejidos extrahepáticos, como el intestino y los pulmones y la excreción de estos compuestos se da a través de las heces e implica la eliminación biliar, lo que posibilita la recirculación enterohepática (Gamble *et al*., 2018).

La exposición a ciertas sustancias se ha identificado como uno de los factores principales que contribuyen a los trastornos reproductivos, lo que puede conducir a problemas de fertilidad y alteraciones en la estructura y función de las células y determinados órganos implicados en el sistema reproductivo. Estos cambios inducidos por las sustancias pueden surgir tanto por la exposición directa del tejido reproductivo a estas sustancias como por la interferencia indirecta con la regulación hormonal del sistema reproductivo (Oudir *et al.*, 2018).

La evaluación del comportamiento sexual se convierte en un aspecto fundamental en la investigación de la toxicología reproductiva. En el contexto de los cannabinoides, se ha demostrado que los ligandos del receptor de cannabinoides CB1, como la anandamida, actúan como neuromodulador, desencadenando un mecanismo inhibidor en la cópula. considerando que, el comportamiento sexual puede ser facilitado por la acción de las hormonas gonadales en el área preóptica, la región principal que controla el comportamiento copulador masculino. Aparte de su papel en la regulación de los mecanismos conductuales del macho en la reproducción, el sistema endocannabinoide también interviene en otras estructuras del sistema reproductivo masculino, regulando otras condiciones fisiológicas esenciales (Gorzalka & Dang, 2012).

La importancia de encontrar sustancias activas con un impacto mínimo sobre ciertos procesos biológicos en la actualidad se ha convertido en un objetivo investigativo de muchas líneas de experimentación, en el caso de la producción animal también se ha considerado este objetivo investigativo, principalmente donde se incurra en mejorar los índices zootécnicos salvaguardando el bienes y salud animal.

1.2. PROBLEMA

Es fundamental tener en consideración que los cuyes, al alcanzar la madurez sexual, suelen experimentar cambios en su comportamiento. Específicamente, los machos tienden mostrar una mayor propensión a la agresividad hacia otros machos menos jerárquicos. Esto es una limitante para mantener una producción de cuy a nivel intensivo, ya que impide aumentar el proceso de confinamiento de forma eficiente. Esto, a su vez, dificulta la viabilidad de producir exclusivamente machos.

Una alternativa de solución a dicha limitación es la castración, la misma que puede ser quirúrgica o química, considerando que cada una posee desventajas que impactan negativamente a la producción, siendo así que a aplicación de la castración química en cuyes plantea una serie de desafíos. Uno de los aspectos sobresalientes está vinculado a las alteraciones hormonales y metabólicas, ya que puede perturbar el metabolismo y otros procesos biológicos, además, se puede ver afectado de manera negativa el comportamiento de los animales ocasionado por estrés.

Además, surgen inquietudes sobre el bienestar general de los animales en el contexto de la castración química, ya que puede influir sobre la calidad de la carne, por posibles efectos adversos en la textura y el sabor. Estos efectos podrían tener consecuencias negativas en su valor comercial.

Las preocupaciones también se centran en los posibles efectos secundarios de los agentes químicos empleados y su uso repetido de estos agentes podría conducir impactos sobre la salud de los animales. a pesar de que otro punto contraproducente en su aplicación son las consideraciones económicas, ya que los costos asociados incluyen la adquisición de los agentes químicos y la posible ineficacia de estos, sin dejar de lado las inquietudes éticas y de bienestar animal, que podrían restringir su adopción en ciertas localidades.

Por los motivos expuestos en la presente investigación se propone aplicar el cannabidiol (CBD) como producto natural de forma intratesticular y su impacto sobre la histoarquitectura testicular en cuyes (*Cavia porcellus*) como agente esterilizante.

1.3. OBJETIVOS

1.3.1. Objetivo general

Evaluar el efecto de la inyección intratesticular de cannabidiol (CBD) en cuyes (*Cavia porcellus*) como agente esterilizante.

1.3.2. Objetivos específicos

Determinar la efectividad de la inyección intratesticular de cannabidiol como agente esterilizante en cuyes.

Establecer los cambios en la histoarquitectura de los testículos sometidos a CBD.

Evaluar las variaciones hematológicas a partir de la medición de la biometría hemática.

Estimar el grado de dolor de los cuyes sometidos a esterilización.

1.4. HIPÓTESIS

Ho: No existe efecto de la inyección intratesticular de cannabidiol (CBD) en cuyes (*Cavia porcellus*) como agente esterilizante.

Ha: Existe efecto de la inyección intratesticular de cannabidiol (CBD) en cuyes (*Cavia porcellus*) como agente esterilizante.

CAPÍTULO II.

2. MARCO TEÓRICO

2.1. Estructura química del cannabidiol (CBD)

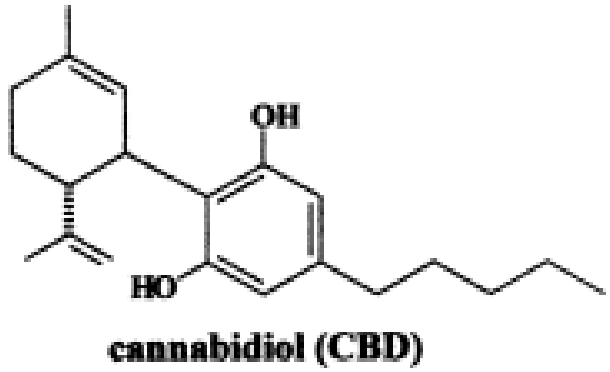
Roger Adams fue el primero en aislar el CBD de la marihuana, mientras que Alexander Todd lo extrajo de las charas, ambos llevaron a cabo este proceso en 1940. Algunos años después, se estableció la estereoquímica absoluta del CBD mediante la conversión de esta sustancia en ácido metanocarboxílico, cuya estereoquímica absoluta estaba bien establecida (Mechoulam & Hanus, 2002).

Se identificaron dos variaciones independientes de esta molécula, que se distinguen principalmente por la configuración de la cadena lateral de pentilo. El anillo aromático y el anillo terpénico muestran una orientación casi perpendicular entre sí. Los dos conformeros están conectados mediante enlaces de hidrógeno presentes en los grupos hidroxilo (Mechoulam & Hanus, 2002).

La designación química del CBD presenta variaciones en comparación con la del THC, mientras que este último contiene un anillo de pirano que dicta su numeración, el CBD carece de un anillo heterocíclico, y su numeración se deriva del anillo de terpeno. Esta particularidad técnica, un tanto desafortunada, conduce a que un mismo átomo de carbono sea numerado de manera distinta en el CBD y el THC (Mechoulam & Hanus, 2002).

Figura 1.

Estructura química del CBD



Fuente: (Mechoulam & Hanus, 2002)

2.2. Generalidades del cannabidiol (CBD)

La marihuana (*Cannabis sativa*) contiene numerosas sustancias químicas producidas a través de su metabolismo secundario, que incluyen no solo cannabinoides, sino también terpenos y compuestos fenólicos, cada uno con posibles propiedades biológicas intrigantes. Se han identificado más de 90 cannabinoides conocidos, aunque algunos se generan a partir de reacciones de descomposición. En la actualidad, la comunidad científica utiliza el término "cannabinoide" para referirse a terpenofenoles derivados de *Cannabis sativa*, así como a compuestos sintéticos con la capacidad de interactuar directa o indirectamente con los receptores de cannabinoides (Sideris & Doan, 2024).

El componente principal de la planta *Cannabis sativa* es el delta-9-tetrahidrocannabinol (Δ 9 -THC), el cual fue el primer cannabinoide descubierto y estudiado, siendo conocido por sus efectos psicoactivos. Además, la planta ha proporcionado otros fitocannabinoides significativos, tales como el CBD (descubierto por Mechoulam & Shvo, 1963), el cannabicromeno (CBC) (descubierto por Gaoni & Mechoulam, 1966), el cannabigerol (CBG) (descubierto por Gaoni & Mechoulam, 1964), junto con la cannabidivarina (CBDV) y la tetrahidrocannabivarina (THCV), aunque estos compuestos tienen estructuras químicas, pueden diferentes acciones farmacológicas (Pisanti *et al*., 2017).

Las características farmacológicas de estas sustancias se basan en su interacción con elementos clave del sistema endocannabinoide, como los receptores de cannabinoides y las enzimas responsables de la síntesis y degradación de endocannabinoides (Pisanti *et al*., 2017).

2.3. Uso del cannabidiol en la medicina

2.3.1. Efecto anticonvulsivante

A principios de los años 70, diversos equipos de investigación encontraron que el CBD demostraba actividad al reducir o inhibir las convulsiones en animales. Los efectos observados con el CBD eran similares a los de la difenilhidratoína (DPH) y otros medicamentos clínicamente eficaces en el tratamiento de convulsiones. Además, se descubrió que el CBD mejoraba la eficacia anticonvulsiva de la difenilhidratoína (DPH) y el fenobarbital (Lazarini *et al*., 2020).

Los primeros estudios preclínicos sobre agentes anticonvulsivos han sido exhaustivamente examinados. En una revisión más reciente sugiere que el CBD muestra principalmente una falta de actividad en modelos animales de crisis de ausencia generadas por electroshock o quimioshock. Sin embargo, se ha observado su efectividad contra convulsiones focales corticales inducidas por la aplicación tópica de agentes convulsivos metálicos, así como en las convulsiones límbicas originadas por estimulación eléctrica o encendido. Además, el CBD ha demostrado ser activo en convulsiones máximas generalizadas (tónico-clónicas) causadas por electroshock o fármacos inhibidores de GABA (Lazarini *et al*., 2020).

La farmacocinética del CBD presenta una complejidad considerable. Después de la administración intravenosa, el CBD se distribuye rápidamente, seguido de una eliminación prolongada con una vida media terminal de 9 horas. En el caso de la administración oral, la absorción del CBD es mínima, con una biodisponibilidad que varía entre el 13% y el 19%, posiblemente debido a un efecto de primer paso (Lazarini *et al.,* 2020).

2.3.2. Efecto sedante y ansiolítico

En los primeros años de la década de 1980, diversos equipos de investigación descubrieron de manera independiente que el CBD exhibe propiedades sedantes y ansiolíticas, aunque se requerían dosis más elevadas en comparación con los medicamentos clínicamente utilizados en esa época. Se realizaron pruebas en ratones administrando THC y CBD junto con clorpromazina por vía oral, y se observó que la potencia sedante (SD50) era de 1,06 mg/kg para el THC, 1,26 mg/kg para la clorpromazina y 4,72 mg/kg para el CBD (Peng *et al*., 2022).

Un equipo de investigadores brasileños, inspirados en estudios preliminares en ratas (algunos lamentablemente publicados en portugués y no ampliamente accesibles), llevó a cabo una investigación sobre el impacto del CBD en la ansiedad y otros efectos inducidos por el THC en individuos sanos. Sus hallazgos revelaron que el CBD inhibe la ansiedad provocada por el THC (Sholler *et al*., 2020).

Un equipo de investigadores brasileños, inspirados en estudios preliminares en ratas (algunos lamentablemente publicados en portugués y no ampliamente accesibles),

llevó a cabo una investigación sobre el impacto del CBD en la ansiedad y otros efectos inducidos por el THC en individuos sanos (Sholler *et al*., 2020).

2.3.3. Efecto hipnótico

Se ha informado que dosis únicas de 20 mg/kg de CBD disminuyeron la latencia del sueño de ondas lentas en ratas, pero dosis más altas provocaron un aumento. Sin embargo, la vigilia disminuyó. Este es otro ejemplo de la acción bifásica del CBD. También informaron que dosis relativamente altas de CBD (160 mg) provocaban un sueño significativamente más prolongado en las personas insomnes que en las que tomaban placebo (Gusho & Court, 2020).

2.3.4. Efecto antiinflamatorio

La patogénesis involucrada en las respuestas inflamatorias es complicada y multifacética. Es desencadenada y mantenida por diversos mediadores intercelulares, siendo las citocinas un ejemplo. Entre estas citocinas, el factor de necrosis tumoral (TNF) desempeña un papel crucial al iniciar una cascada de otras citocinas que también participan en el proceso inflamatorio. Se ha establecido de manera sólida la relación entre el aumento del TNF y su implicación en diversas manifestaciones patológicas. Recientemente, se han reportado resultados muy prometedores mediante el uso de terapia anti-TNF para tratar enfermedades como la artritis reumatoide y la colitis, evidenciando una potente supresión de las manifestaciones clínicas de estas enfermedades crónicas (Seltzet *et al*., 2020).

Es ampliamente conocido que la estimulación induce un estallido respiratorio en los fagocitos, manifestado por un significativo aumento en la absorción de oxígeno. Este proceso da lugar a la formación de intermediarios reactivos del oxígeno (IRO), cuya actividad antimicrobiana y antitumoral resulta crucial para salvaguardar los sistemas corporales (Peyravian *et al*., 2022).

Existe una extensa literatura que documenta los efectos inmunomoduladores de los cannabinoides, principalmente del THC, tanto in vivo como in vitro. Algunos de los efectos in vitro del THC comprenden la inhibición de las respuestas proliferativas de los linfocitos T, la reducción de la actividad citotóxica de las células T, la supresión de la función de los macrófagos y la presentación de antígenos, así como la inhibición de la producción de óxido nítrico por parte de los

macrófagos. Se ha observado que el CBD modula la producción de TNF, IL-1 e IFN-γ por las células mononucleares de sangre periférica humana, y también suprime la producción de quimiocinas por una línea celular B humana. Dada la posible naturaleza antiinflamatoria del CBD, junto con la ausencia de efectos psicotrópicos y su baja toxicidad, exploraron el potencial terapéutico del CBD en la artritis inducida por colágeno (CIA), el CBD se administró después de la aparición de los síntomas clínicos y, en ambos modelos de artritis, el tratamiento bloqueó la progresión de la enfermedad, CBD mostró una producción disminuida de IFN-γ, así como una menor liberación de TNF por las células sinoviales de la rodilla (Sklenárová *et al*., 2023).

Los efectos in vitro del CBD incluyeron la inhibición de la proliferación de linfocitos de manera dependiente de la dosis, así como la obstrucción de la generación de ráfagas de oxígeno reactivo desencadenadas por Zymosan en los granulocitos peritoneales. Además, el CBD redujo de manera significativa la producción in vitro de TNF y oxido nitrico por parte de los macrófagos peritoneales. También reprimió las respuestas de los linfocitos de ratón a los mitógenos y a los estímulos alogénicos, y bloqueó el aumento inducido por lipopolisacáridos en los niveles de TNF sérico en ratones (Mlost *et al*., 2020).

En particular, estudios más recientes sugieren que el CBD sólo puede producir efectos analgésicos sobre el dolor establecido o durante los estados inflamatorios. Existen varias limitaciones con estos estudios en animales, incluido el riesgo de sesgo y los modelos que no pueden recapitular completamente el dolor clínico multidimensional. Las condiciones dolorosas caracterizadas por una inflamación significativa pueden ser particularmente susceptibles al tratamiento con CBD, con mecanismos de acción tanto periféricos como centrales (Mlost *et al*., 2020).

2.4. Farmacología del cannabidiol

La evidencia más temprana de la utilización de cannabis se remonta a unos 6000 años atrás en Asia, donde los chinos lo cultivaban para la producción de fibras destinadas a la fabricación de cuerdas, telas y papel. Además, las semillas eran empleadas como alimento, y se mencionaba su uso medicinal en la farmacopea China. A finales del siglo XIX, el uso terapéutico se hizo muy popular en Occidente.

En aquel momento se estaba analizando el principal componente psicoactivo de la marihuana, el THC (Schaiquevich *et al*., 2020).

Esta situación contrasta marcadamente con la del THC, que imita en muchas de sus actividades a los cannabinoides endógenos. Los receptores cannabinoides en el cerebro y la periferia se unen al THC pero ignoran al CBD. Los antagonistas sintéticos bloquean la acción del THC (y de los endocannabinoides). No existe ninguno para los efectos del CBD. Sin embargo, algunas observaciones recientes pueden representar una apertura hacia el esclarecimiento de los mecanismos de acción del CDB (Brunetti *et al*., 2020).

Se asumió que las acciones del CBD no son estereoespecíficas. Datos recientes muestran que este no es el caso, al menos en lo que respecta a la unión a los receptores cannabinoides. El CBD no actúa a través de los receptores cannabinoides conocidos, pero la estereoespecificidad observada puede indicar acción a través de algún sistema bioquímico. Se ha sugerido la existencia de numerosos receptores cannabinoides nuevos no caracterizados (Brunetti *et al.,* 2020).

La comprensión de la farmacocinética se ha mejorado principalmente a través de estudios que involucran al THC. Usualmente, se consume este compuesto mediante cápsulas, líquidos o alimentos, o bien, se inhala mediante el acto de fumar. Otras modalidades incluyen el uso de aerosoles o la inhalación a través de vaporizadores (con el objetivo de evitar los riesgos asociados con el tabaquismo) y la aplicación de gotas oftálmicas para reducir la presión intraocular. Se han explorado diversas formas y vías de administración con propósitos terapéuticos (Brunetti *et al*., 2020).

La vía rectal con supositorios se ha aplicado en algunos pacientes y la vía dérmica, sublingual, parenteral, intravenosa e intramuscular se emplean en estudios de laboratorio o en ejemplos aislados de uso terapéutico. algunos fitocannabinoides se detectan en el plasma en cuestión de segundos, con concentraciones plasmáticas máximas en 3 a 10 minutos. La absorción oral es lenta y errática, lo que da como resultado concentraciones plasmáticas máximas después de 60 a 120 minutos, pero también se han observado 4 y 6 horas después del uso oral. Aunque una gran parte de la absorción del fitocannabinoide Δ9-THC se produce en la región superior del intestino delgado (90%-95%), en promedio sólo el 6% estará biodisponible debido

a la extensa biotransformación hepática resultante del efecto de primer paso en el hígado. Además, parte de la dosis de Δ9-THC sufre degradación tanto en el estómago, por su acidez, como en el intestino (Schaiquevich *et al*., 2020).

Alrededor del 90% de los cannabinoides exógenos se distribuyen en el plasma y el 10% en los glóbulos rojos. En plasma, la fracción unida de cannabinoides es del 95% al 99%, estando principalmente unidos a lipoproteínas. El metabolismo se produce principalmente en el hígado a través de la hidroxilación microsomal y la oxidación catalizada por enzimas del complejo citocromo P-450, pero otros tejidos también pueden metabolizar los fitocannabinoides, incluidos el corazón y los pulmones, pero en menor grado (Nachnani *et al*., 2020).

La eliminación se produce principalmente como metabolitos ácidos y se detectó durante 3,5 días después de una dosis baja y 6,3 días después de fumar en una dosis alta. La razón principal del largo período de eliminación plasmática es la redistribución prolongada de la grasa corporal y otros tejidos a la sangre. La vida media de eliminación de los metabolitos es más larga que la vida media de eliminación de la molécula original en plasma. Alrededor del 65% al 80% se elimina en las heces y del 20% al 35% en la orina. Después de 3 días se puede observar una tasa de excreción global de aproximadamente el 65% después de la administración oral y aproximadamente el 45% después de la administración intravenosa (Landmark & Brandl, 2020).

2.5. El cannabidiol en el sistema reproductivo del macho

En los últimos años, se ha destacado la relevancia de los efectos farmacológicos del CBD, impulsados principalmente por el descubrimiento de sus propiedades antiepilépticas, antioxidantes, antiinflamatorias y neuroprotectoras. Este reconocimiento ha propiciado un aumento en la cantidad de investigaciones y una creciente base de evidencia acerca de las acciones del CBD. Estudios previos han explorado las conexiones entre el CBD y la fisiología endocrina, especialmente en relación con la fisiología reproductiva. EL CBD tiene efectos sobre el sistema reproductor masculino, ya que altera el metabolismo celular y enzimático, el sistema endocrino reproductivo, órganos reproductivos, espermatogénesis y morfología espermática, comportamiento sexual y fertilidad (Carvalho *et al*., 2020).

2.5.1. Efecto del CBD sobre el metabolismo celular y enzimático

El sistema oxidativo dependiente del citocromo P-450 es responsable del metabolismo hepático de hormonas esteroides como la testosterona. Este sistema enzimático desempeña un papel crucial al convertir sustancias lipófilas, incluidos los andrógenos, en productos más solubles en agua, lo que facilita su eliminación del organismo. Estas transformaciones suelen clasificarse en dos tipos de metabolismo, conocidos como fase I y fase II (Jarocka *et al*., 2020).

Las reacciones de fase I generalmente implican la conversión del esteroide mediante procesos enzimáticos catalizados. Los estudios in vivo e in vitro también mostraron interacciones del CBD en la actividad de las enzimas del citocromo P-450, implicadas en la degradación hepática de los esteroides gonadales (Carvalho *et al*., 2020).

También se demostraron los efectos del CBD sobre la síntesis de proteínas y las isoenzimas esterasas en los testículos de ratas tratadas in vitro con CBD en tejidos testiculares de ratas y se encontró una disminución en la síntesis de nucleótidos de adenina (Martinez *et al*., 2023).

Los datos también indicaron que la concentración total de difosfato de adenosina y rifosfato de adenosina (ATP) en el tejido testicular disminuyó. Según los autores, estos hallazgos sugieren un posible mecanismo por el cual el CBD puede interferir directamente en el proceso de síntesis celular (Gęgotek *et al*., 2021).

En este sentido, la reducción de la concentración de ATP puede estar relacionada con la reducción de precursores de ácidos nucleicos y, en consecuencia, con la disminución de la síntesis de proteínas. En otro estudio, las ratas tratadas con CBD mostraron una reducción en una de las isoenzimas esterasas presentes en las células de Leydig (Carvalho *et al*., 2020).

Correlacionaron este efecto con una reducción en la secreción de la hormona luteinizante (LH) promovida por el tratamiento, ya que el desarrollo y mantenimiento de las células de Leydig dependen de la LH. Sin embargo, también es posible que el CBD interfiera directamente con la actividad enzimática, tal como lo hizo en la síntesis de proteínas (Carvalho *et al*., 2020).

Tabla 1.

Efecto del cannabidiol sobre el sistema reproductivo masculino.

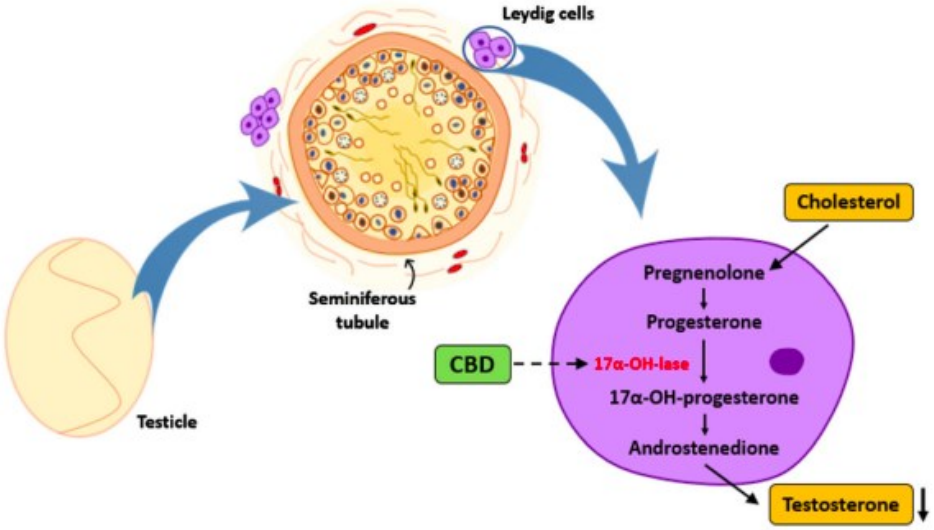
Especie	Condiciones de expo.			Efecto	Referencia
	Con. (mg/kg)	Tiem.	Vía		
Ratas	2-10	6 h-10 días	i.p	Microsomas de los testículos: dosis única (10 mg/kg) deprimió la formación de testosterona. Microsoma hepáticos: hidroxilación de testosterona elevada en dosis única (2 a 10 mg/kg) y repetida (2 mg/kg durante 10 días); la dosis repetida redujo el contenido de citocromo P-450.	List et al. (1997)
Ratas	10,100, 100 µm	20 min.	Incu.	Microsomas de los testículos: la actividad de la progesterona 17α-hidroxilasa fue inhibida por concentraciones más altas. Microsomas hepáticos: inhiben la hidroxilación de testosterona hepática en las posiciones 6β y 16α y la formación de androstenediona.	Watanabe et al. (2005)
Ratón	1, 10, 50, 100, 200, 300µm	2 min.	Incu	Microsomas: la actividad de la progesterona 17α-hidroxilasa se inhibió en concentraciones superiores a 100 µM.	Funahashi et al. (2005)

Fuente: (Carvalho *et al.,* 2020).

En microsomas testiculares, el tratamiento con una dosis única de CBD promovió una reducción en la producción de testosterona. Los estudios in vitro también han demostrado los efectos del CBD sobre la actividad de la enzima progesterona 17α-hidroxilasa (una de las enzimas esteroidogénicas). Los autores observaron que dosis superiores a 100 µM inhibían la actividad enzimática y reducían la conversión de progesterona en 17α-hidroxiprogesterona (Funahashi *et al.*, 2005)

Figura 2.

Acción enzimática del CBD sobre la función hormonal.



Fuente: (Carvalho et al., 2020).

2.5.2. Efecto sobre el sistema endocrino reproductivo

Aparte de las variaciones en el metabolismo androgénico, varios investigadores han reportado alteraciones en las concentraciones de hormonas sexuales como consecuencia de la exposición al cannabidiol (CBD). La exposición in vitro de células de Leydig de ratas resultó en una disminución de las concentraciones de testosterona. En otra investigación in vitro, la incubación de la próstata ventral de ratas con CBD (la dosis no fue especificada) reveló una disminución en la unión de la dihidrotestosterona a su recepto (Meah *et al*., 2022).

A pesar de que los estudios realizados en ratas evidenciaron una modificación en la concentración de testosterona, es relevante notar que este efecto se manifestó únicamente tras una única administración intraperitoneal, utilizando una dosis que fue cinco veces mayor en comparación con las administraciones repetidas. Este factor diferencial en la dosificación podría haber contribuido a las variaciones observadas. La administración intratesticular (in vivo) y la incubación de tejido testicular (in vitro) con CBD en ratones demostraron que una única administración intratesticular y la exposición in vitro resultaron en un aumento de las concentraciones de testosterona (Borowska *et al*., 2018).

Tabla 2.

Efecto del cannabidiol sobre el sistema reproductivo masculino.

Especie	Condiciones de expo.			Efecto	Referencia
	Con. (mg/kg)	Tiem.	Vía		
Ratas	2-10	6 h-10 días	i.p	La testosterona se redujo con una dosis única de 10 mg/kg.	List et al. (1997)
Ratas	2-10	24 h-10 días	i.p		Harclerode et al. (1979)
Raton	15-30	34 días	oral	La testosterona se redujo con una dosis más alta.	Carvalho et al. (2018)

Fuente: (Carvalho et al., 2020).

Conforme se señaló anteriormente, el CBD puede tener un impacto directo sobre los microsomas testiculares y hepáticos de roedores, modulando las enzimas involucradas en el metabolismo de la testosterona, lo que conlleva a un aumento o disminución de las concentraciones de andrógenos. No obstante, también podrían estar en juego acciones indirectas a través del eje HPG. La interacción entre la producción de hormonas sexuales y el sistema endocannabinoide, ya que sus constituyentes (receptores y enzimas) se encuentran ampliamente en las estructuras del eje HPG (Borowska *et al*., 2018).

Existe la posibilidad de que el CBD tenga un efecto directo sobre las células somáticas al disminuir las concentraciones de inhibina testicular y perturbar la retroalimentación negativa entre los testículos y la hipófisis. Esta situación podría ser significativa dada la importancia de las células de Sertoli en la producción de esperma y el riesgo de que alteraciones en estas células comprometan el proceso de espermatogénesis (Meah *et al*., 2022).

2.5.3. Efecto sobre los órganos reproductivos

Tabla 3.

Efecto del cannabidiol sobre los órganos sexuales

Especie	Condiciones de expo.			Efecto	Referencia
	Con. (mg/kg)	**Tiem.**	**Vía**		
Ratas	2	10 días	i.p	Se redujo el peso de los testículos.	Goldstein et al. (1977)
Ratas	0.6, 0.8, 1.2	17 días	Inhalación	El peso de los testículos se redujo con una dosis alta.	Rosenkrantz & Hayden, (1979)
Raton	15-30	34 días	oral	Sin efectos en testículos, epidídimo y vesícula seminal.	Carvalho *et al.* (2018)

Fuente: (Carvalho *et al*., 2020).

La administración de CBD en ratas y ratones generó cambios en el peso de los órganos reproductivos. Se ha señalado que la exposición al CBD ocasiona una disminución en la actividad de las isoenzimas esterasas presentes en las células de Leydig, lo que podría resultar en una reducción de los niveles de testosterona y, consecuentemente, en una pérdida de peso testicular. Esto se atribuye al conocimiento de que la diferenciación de los órganos sexuales está regulada por la acción de la testosterona, subrayando la importancia de este andrógeno en el mantenimiento de los tejidos reproductivos (Meah *et al*., 2022).

El análisis in vitro realizado en los conductos deferentes de ratones reveló que el CBD incrementaba la amplitud de las contracciones mediadas por ATP y demostraba una acción antagonista respecto a la norepinefrina y el cannabinoide

sobre los agonistas de los receptores de los conductos deferentes. Este tejido, encargado del transporte de espermatozoides a través de contracciones musculares, es primordialmente regulado por la liberación de neurotransmisores contráctiles, siendo ATP y noradrenalina los principales mediadores. La noradrenalina controla el componente tónico (lento) de la contracción, mientras que el ATP regula el componente fásico. La activación de los receptores cannabinoides en los conductos deferentes modula la acción de estos neurotransmisores al inhibir su liberación (Martinez *et al*., 2023).

2.5.4. Efecto en los espermatozoides

Estas investigaciones han evidenciado cambios en las células testiculares, que incluyen aquellas del intersticio, las somáticas y las germinativas, todas ellas cruciales en el proceso de espermatogénesis. En lo que respecta a las células intersticiales, la administración oral de dosis de CBD a ratones en un entorno in vivo resultó en un incremento del área nuclear en las células de Leydig que están adyacentes al túbulo en el estadio VII (Carvalho et al., 2020).

Este resultado sugiere que las células intersticiales experimentaron una mayor actividad celular o sufrieron daño debido a la acción del CBD, lo que posiblemente se refleje en la síntesis de esteroides testiculares. En consecuencia, las modificaciones en la síntesis de hormonas gonadales podrían afectar la dinámica de la espermatogénesis, ya que tanto la producción como la maduración de los espermatozoides son procesos que dependen de la presencia de andrógenos (Martinez *et al*., 2023).

Una disminución de estas células se observó en el estadio XII de la espermatogénesis. Se tiene conocimiento de que las células somáticas poseen receptores cannabinoides (CB1 y CB2), así como receptores TRPV1, y se reconoce que la anandamida puede ejercer su acción a través de estos receptores para inducir la apoptosis en dichas células. Así, se propuso que el CBD promovía la reducción de las células somáticas en la etapa XII de la espermatogénesis mediante la inhibición de la enzima FAAH, lo que llevaba a la acumulación de anandamida en los receptores cannabinoides y/o TRPV1. Conjuntamente, se ha observado que el

CBD puede interferir con la actividad metabólica de las células de Sertoli, ocasionando apoptosis de las mismas (Jarocka *et al*., 2020).

Los ratones fueron tratados mediante inhalación de CBD durante 17 días. Los resultados mostraron degeneración de los túbulos seminíferos y deterioro de la maduración de los espermatozoides. Se observó la aparición de células gigantes multinucleares entre las capas circunferenciales de espermátidas, junto con una disminución de las espermatogonias de tipo A en los estadios mitóticos (I, II, IX y XI), así como de espermatozoides en el estadio VII del ciclo espermatogénico. Múltiples túbulos seminíferos experimentaron contracción y atrofia, manifestando la formación de vacuolas en la periferia. Se registró un incremento en el área de la luz, así como descamación y acumulación de células germinales en el interior de la luz (Peyravian *et al*., 2022).

En otra investigación realizada in vivo, se evidenciaron cambios en los túbulos seminíferos de ratones sometidos a tratamiento crónico con CBD. En este estudio, se notó un incremento en los estadios mitóticos (I-VI), acompañado de una disminución en la espermiación (VII-VIII) y los estadios meióticos (XII). No obstante, los investigadores señalaron que los túbulos seminíferos en las etapas de esperma presentaron un aumento en el diámetro, circunferencia y altura del epitelio seminífero, indicando un incremento de las células germinales en esta fase. Como los animales de este estudio fueron sacrificados el día 90 posnatal, es decir, 35 días después de completar el tratamiento, se puede proponer que la reducción de células germinales inducida por el CBD puede ser reversible (Gęgotek *et al*., 2021).

En resumen, los resultados obtenidos de estos estudios sugieren que el CBD ejerce una acción gonadotóxica en la espermatogénesis de mamíferos, mediada por diversos mecanismos. Uno de los aspectos destacados es la interacción con el sistema endocannabinoide, lo que resulta en citotoxicidad en las células testiculares. La diferenciación de los espermatozoides es un proceso que implica la colaboración de células funcionales, somáticas e intersticiales. Aún no se ha esclarecido si las alteraciones en la espermatogénesis son el resultado directo de la acción del CBD sobre el epitelio seminífero o si son secundarias a una perturbación en el entorno hormonal testicular (Carvalho *et al*., 2020).

Tabla 4.

Efecto del cannabidiol sobre los espermatozoides

Especie	Condiciones de expo.			Efecto	Referencia
	Con. (mg/kg)	Tiem.	Vía		
Ratón	0.6, 0.8, 1.2	17 días	Inhalatoria	Promovió la degeneración de los túbulos seminíferos y la inhibición de la maduración de los espermatozoides.	Rosenkrantz & Hayden, (1979)
Ratón	0.8, 1.6, 3.1 µg/mL	48 h	Incubación	La dosis más alta estimuló la producción de lactato por las células de sertoli cultivado en medios que contienen suero.	Newton et al. (1993)
Ratón	15, 30	34 días	oral	Células de sertoli: reducido en estadios XII por dosis más altas. Túbulos seminíferos: estadios I-VI aumentados y estadios VII-VIII y XII reducidos; el epitelio seminífero.	Carvalho *et al*. (2018)

Fuente: (Carvalho *et al*., 2020).

De hecho, las alteraciones observadas en las células de Leydig podrían afectar la adecuada provisión de andrógenos en el microambiente testicular. Además, se plantea otra consideración relacionada con la actividad metabólica de las células de Sertoli. Dado que la acción del CBD ha estimulado la producción de lactato, es plausible que también se incremente la producción de la proteína transportadora de andrógenos por parte de las células de Sertoli. Cambios en la producción de esta proteína podrían reducir localmente la proporción de hormona libre disponible para el mantenimiento de la espermatogénesis (Gusho & Court, 2020).

2.6. *Cavia porcellus* (Cuy)

El cuy (*Cavia porcellus*) es un mamífero roedor que es autóctono de las regiones andinas de Perú, Ecuador, Colombia y Bolivia. Es una especie herbívora con un breve ciclo reproductivo que se adapta fácilmente a diversas condiciones climáticas y sistemas ecológicos y tiene una amplia gama de dietas (Jurado *et al*., 2020).

2.6.1. Escala zoológica

Tabla 5.

Clasificación zoológica del cuy.

Reino	Animal
Clase	Mamíferos
Subclase	Placentarios
Orden	Roedores
Familia	Cavidae
Genero	*Cavia*
Especie	*porcellus*

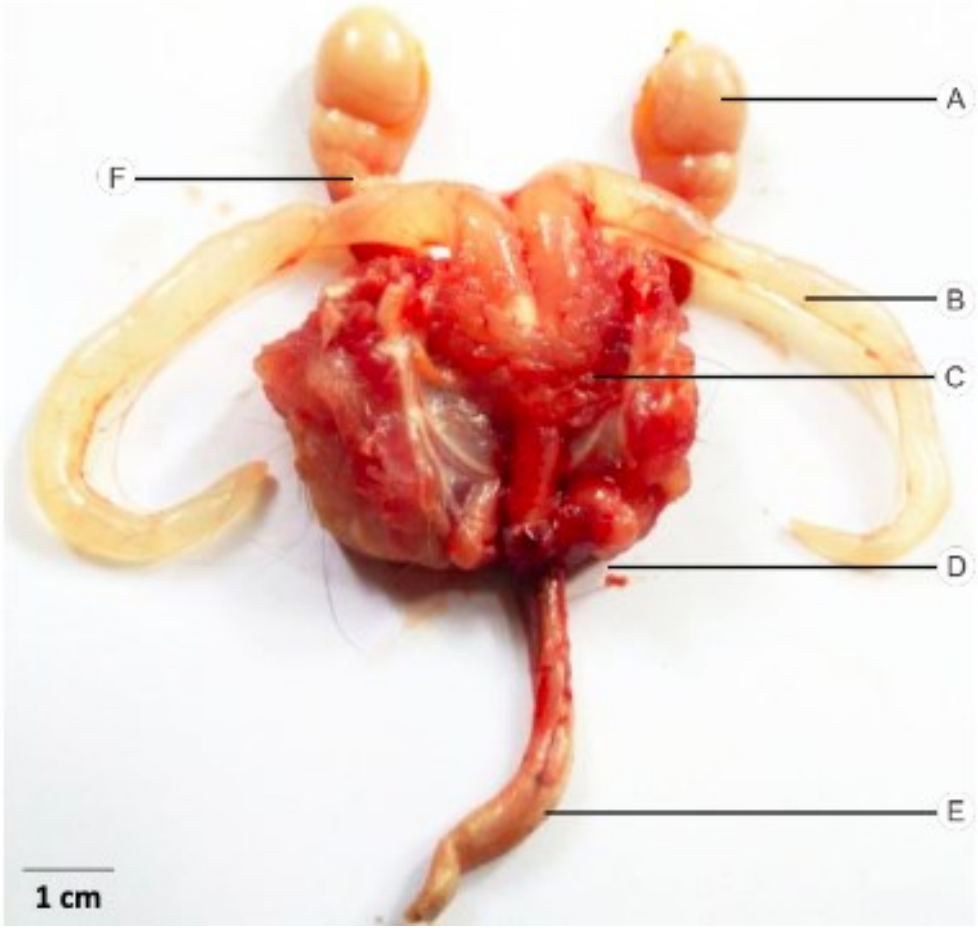
Fuente: (Aliaga, 2002).

2.7. Aparto reproductor del cuy macho

El sistema reproductor masculino consta de órganos reproductores, conductos genitales y glándulas accesorias.

Figura 3.

Aparato reproductor del cuy.



Fuente: (Androma & Khasanh, 2017). A: Testículos, B: Vesícula seminal, C: Glándulas prostáticas, D: Glándulas bulbouretrales, E: Pene, F: Epidídimo.

2.7.1. Testículos

En los machos de cobayas, el anillo inguinal permanece abierto de forma continua a lo largo de la vida del animal, permitiendo que los testículos puedan descender al escroto, permanecer en la posición inguinal o ascender a la posición abdominal. Tras la castración, se observa una rápida disminución en los niveles de andrógenos; sin embargo, el comportamiento sexual de monta puede persistir durante varias semanas (Jurado *et al*., 2020).

Cada testículo se segmenta en 200-300 compartimentos que albergan túbulos seminíferos enrollados, los cuales se extienden hacia el epidídimo y el conducto

deferente. Estos túbulos seminíferos constituyen aproximadamente el 85% del volumen testicular, cada uno está delimitado por una base de membrana y contiene una única capa de células de Sertoli, entremezcladas con células germinales en diversas fases de desarrollo, así como células de Leydig que se encuentran dispuestas en el tejido conectivo entre los túbulos seminíferos (Márquez *et al*., 2019).

2.7.2. Epidídimo

El epidídimo es una estructura tubular enrollada ubicada en la parte posterior de cada testículo en el sistema reproductor masculino, durante el proceso de maduración, el epidídimo elimina las células no funcionales y los espermatozoides defectuosos. Está conectado al extremo superior del testículo y se compone de tres partes principales: la cabeza, el cuerpo y la cola (Jurado *et al*., 2020).

- Cabeza: Recibe los túbulos seminíferos del testículo, proporcionar un lugar para que los espermatozoides recién formados maduren y se almacenen.
- Cuerpo: Proporciona un medio propicio para la maduración continua de los espermatozoides, en esta región, los espermatozoides adquieren la capacidad de moverse y fertilizar.
- Cola: Conduce al conducto deferente. Almacena los espermatozoides maduros antes de ser transportados fuera del epidídimo (Jurado *et al*., 2020).

2.7.3. Uretra

En el macho, el orificio uretral se encuentra en la posición más craneal, protegido por la piel plegada del prepucio. Su función principal es facilitar el transporte tanto de una considerable cantidad de líquido seminal como de la orina del mismo (Sharkey *et al.,* 2021).

2.7.4. El pene

El pene es un órgano reproductor masculino y una parte integral del sistema reproductor. Está involucrado en la transferencia de esperma durante la cópula y también desempeña un papel en la excreción de orina. en los cuyes se encuentra en la región ventral del abdomen, cerca del ano, es similar a otros mamíferos, el pene

de los cuyes consta de una base o raíz, un cuerpo alargado y una extremidad distal o glande (Márquez *et al*., 2019).

2.7.5. El glande

El glande es la parte terminal y más distal del pene en los cuyes y otro mamífero, es la parte que se introduce en la vagina durante la copulación, el glande es introducido en la vagina de la hembra para permitir la transferencia de esperma (Seltzet *et al*., 2020).

2.7.6. Glándulas seminales

Los cuyes, como otros mamíferos machos, tienen glándulas seminales accesorias que desempeñan un papel importante en la producción y composición del semen, se encuentran en la región cercana a la base de la vejiga y están conectadas al conducto deferente, que transporta los espermatozoides desde los testículos. Este líquido incluye nutrientes, fluidos alcalinos y otras sustancias que nutren y protegen a los espermatozoides (Márquez et al., 2019).

2.8. Espermatogénesis

La espermatogénesis es el proceso responsable de la generación de espermatozoides, constituyendo la gametogénesis en los machos, esta actividad tiene lugar en las gónadas. Para que los testículos puedan generar espermatozoides, deben aguardar hasta la etapa de la pubertad, momento en el cual alcanzan un desarrollo suficiente (Márquez et al., 2019).

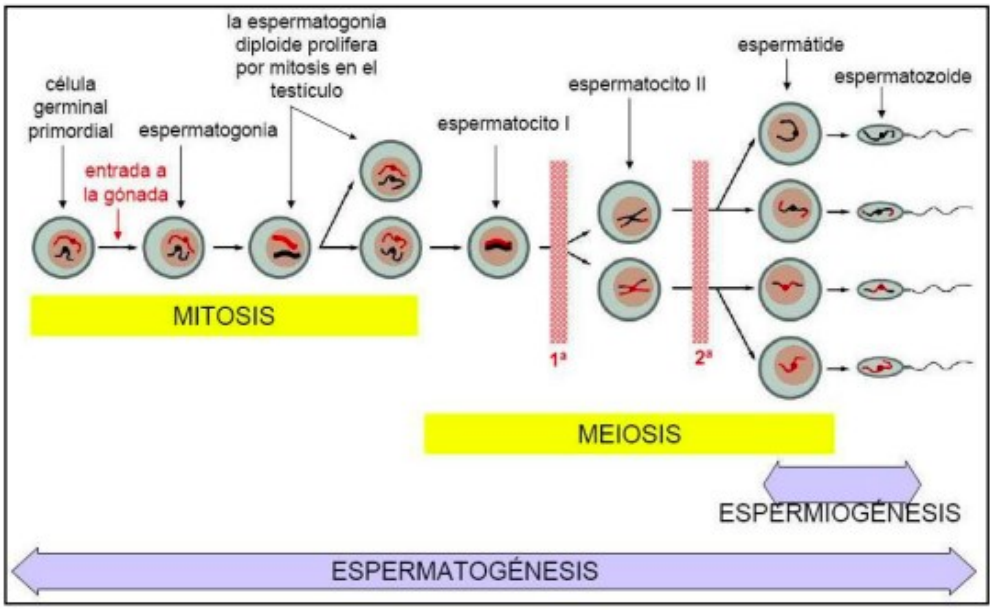
La espermatogénesis en los seres humanos inicia con la proliferación de las células germinales en los túbulos seminíferos de los testículos, dando origen a células denominadas espermatogonias. Durante la madurez sexual, estas espermatogonias experimentan un aumento de tamaño y se convierten en espermatocitos de primer orden. En estas células, tiene lugar la meiosis, donde la meiosis I da origen a dos espermatocitos de segundo orden, y después de la meiosis II, se generan cuatro espermátidas. A través de la meiosis, una célula diploide da lugar a cuatro células haploides, que son los gametos (Piscoya *et al*., 2021).

La testosterona, una hormona esteroide fundamental, se sintetiza principalmente en los testículos masculinos, específicamente en las células de Leydig. Esta hormona

desempeña un papel crucial en una variedad de funciones fisiológicas y características sexuales secundarias en los machos, siendo esencial para el mantenimiento de la salud y el desarrollo del macho (Navarro, 2018).

Figura 4.

Espermatogénesis en los mamíferos



Fuente: (Navarro, 2018).

2.9. Histología de los testículos

Los testículos son glándulas tubulares complejas que desempeñan funciones tanto exocrinas, relacionadas con la espermatogénesis, como endocrinas, involucradas en la producción de hormonas. Están situados en el escroto, suspendidos en la túnica vaginal y rodeados por una cápsula de tejido conectivo denso conocida como túnica albugínea. La capa vascular de esta túnica albugínea es superficial y ocasionalmente contiene fibras de músculo liso. Esta cápsula se extiende hasta el mediastino, envolviendo la red testicular (Sharkey *et al.,* 2021).

Los lóbulos testiculares se componen de túbulos seminíferos contorneados, recubiertos por un epitelio estratificado especializado que alberga dos tipos principales de células: las células de Sertoli, que brindan apoyo físico al desarrollo de los espermatozoides, y las células espermatogénicas. El espacio intersticial entre

los túbulos seminíferos contiene tejido conectivo, vasos sanguíneos y linfáticos, así como células de Leydig (intersticiales), que desempeñan un papel crucial en la producción de andrógenos testiculares, estimulados por la hormona luteinizante (LH) (Meah *et al*., 2022).

Desde una perspectiva citológica, se suele observar una población pleomórfica que abarca espermatozoides y células precursoras (como espermatogonias, espermatocitos y espermátidas), células de Sertoli, células de Leydig y células mesenquimales (Gusho & Court, 2020).

Identificar las espermatogonias resulta desafiante, ya que se presentan como células de tamaño intermedio con forma redonda, portando un núcleo ovalado que muestra ocasionalmente un patrón de cromatina semilunar. Además, su citoplasma es escaso y tiñe de manera más clara en comparación con las células (Sharkey *et al*., 2021).

Los espermatocitos, que son los precursores más grandes de los espermatozoides, se presentan como células redondas, ocasionalmente multinucleadas. Su núcleo, redondo, exhibe un patrón de cromatina grueso, el cual varía según la fase de la meiosis (Zapata, 2019).

Las espermátidas en sus primeras etapas son ligeramente más pequeñas que los espermatocitos y presentan citoplasma basófilo pálido con una o múltiples vacuolas perinucleares incoloras en cantidades variables. Estas espermátidas muestran un núcleo redondo u ovalado, a menudo multinucleadas, y a veces contienen un único nucléolo apenas visible. En las etapas posteriores, las espermátidas exhiben un núcleo alargado característico con cromatina agrupada y condensada (Jurado *et al*., 2020).

Los espermatozoides maduros son células pequeñas con un núcleo pequeño, ovalado y condensado y una cola larga y delgada (Sharkey et al., 2021).

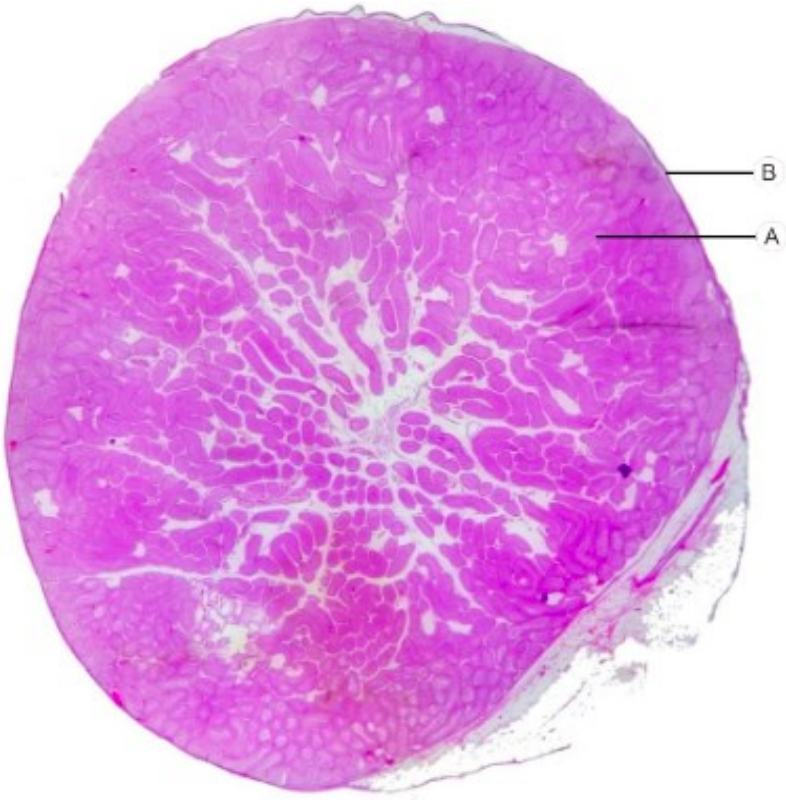
Las células de Sertoli son redondas u ovaladas, con bordes citoplasmáticos diferenciados, abundante citoplasma basófilo pálido y un núcleo redondo y excéntrico con cromatina finamente punteada y un único nucléolo redondo y prominente (Sharkey *et al*., 2021).

Las células de Leydig son raras y pueden disponerse en láminas de tamaños variables. Estas células son redondas con abundante citoplasma basófilo pálido que frecuentemente contiene varias vacuolas discretas de tamaño variable. Se observan células mesenquimales raras con forma de huso que parecen individualizadas, con un citoplasma escaso, basófilo pálido y tenue y un núcleo central con cromatina finamente punteada (Andromа & Khasanh, 2017).

Tres partes del epidídimo están marcadas en la estructura histológica, concretamente en el epitelio y el lumen. El epitelio columnar alto es un carácter de la cabeza del epidídimo, el tamaño columnar medio es del cuerpo y el columnar bajo es de la cola. El conducto del epidídimo tiene un tipo de célula columnar diferente en cada parte. La función de las células epiteliales columnares es regular el estado del medio ambiente para la maduración de los espermatozoides (Andromа & Khasanh, 2017).

Figura 5.

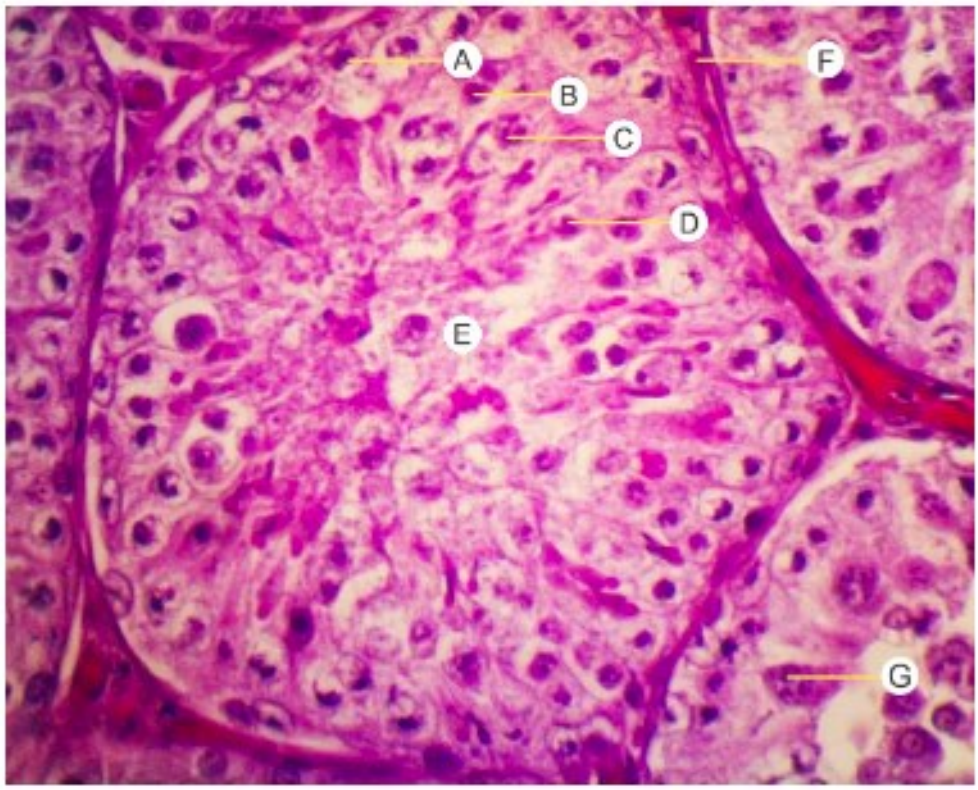
Histología del testículo del cuy



Fuente: (Andromа & Khasanh, 2017). A: Túbulo seminífero, B: túnica albugínea. Tinción hematoxilina-eosina, 10x.

Figura 6.

Túbulo seminífero de un testículo de cuy



Fuente: (Andromа & Khasanh, 2017). A: espermatogonio, B: espermatocito, C: espermátida, D: esperma, E: lumento, F: célula mioide plana, G: célula de Sertoli. Tinción H&E, 400x.

2.10. Castración

La castración en cuyes es un procedimiento comúnmente realizado para diversos propósitos, aunque no tan extendido como en otras especies de animales domésticos. Se realiza principalmente para controlar la reproducción, mejorar el temperamento y la convivencia en grupos de cuyes machos, así como para evitar problemas de consanguinidad y reducir la agresividad (Piscoya *et al*., 2021).

Técnicamente, existen diferentes métodos de castración. Uno de los más utilizados es la orquiectomía, que consiste en la extirpación quirúrgica de los testículos. Este procedimiento se realiza generalmente cuando los cuyes son jóvenes para minimizar el estrés y los riesgos asociados con la cirugía. Se realiza bajo anestesia y con técnicas asépticas para reducir el riesgo de infecciones. Otra técnica menos

común es la castración química, que utiliza productos químicos para suprimir la función testicular en animales (Carcalho et al., 2018).

La castración en cuyes ofrece ciertas ventajas, como la reducción de comportamientos agresivos y territoriales entre machos, lo que facilita la convivencia en grupos. Además, al evitar la reproducción no deseada, se controla la población y se previenen problemas relacionados con la consanguinidad (Pico *et al*., 2023).

Sin embargo, como cualquier procedimiento quirúrgico, la castración conlleva riesgos y complicaciones potenciales. Estos incluyen la posibilidad de infecciones, hemorragias, reacciones adversas a la anestesia y una recuperación prolongada si no se siguen los cuidados postoperatorios adecuados. Además, la castración debe realizarse por personal capacitado para minimizar riesgos (Piscoya et al., 2021).

Es importante tener en cuenta que la decisión de castrar cuyes debe tomarse considerando los beneficios y riesgos, así como el propósito específico para el cual se realiza el procedimiento (Pico *et al*., 2023).

2.10.1. Tipos de castración en cuyes

La castración en cuyes, aunque menos común que en otras especies, puede realizarse por diferentes métodos, cada uno con sus ventajas, desventajas y consideraciones técnicas específicas (Bautista, 2017).

- Castración Quirúrgica: La orquiectomía es el método quirúrgico más empleado. Se realiza bajo anestesia general o local, y consiste en la extirpación de los testículos. La técnica involucra una incisión escrotal, la exposición y eliminación de los testículos, y el cierre cuidadoso de la herida. Es fundamental mantener condiciones de asepsia para minimizar las infecciones (Zapata, 2019).
- Castración química: Este método utiliza agentes químicos para suprimir la función testicular. Los compuestos aplicados mediante inyección de intratesticular pueden inhibir la producción de hormonas masculinas y detener la espermatogénesis. Sin embargo, este procedimiento puede ser menos común debido a los riesgos asociados con la administración de productos que ocasiona severa interacción histológica (Bautista, 2017).

- Castración por aplastamiento: Es un procedimiento comúnmente utilizado en la industria ganadera para controlar la reproducción y mejorar la calidad de la carne. Este método implica el uso de un dispositivo que aplica presión controlada en los testículos del cuy, provocando su ruptura y evitando la capacidad reproductiva del animal. Aunque puede generar controversias debido a la percepción de crueldad, se argumenta que el procedimiento es rápido y menos invasivo en comparación con otras técnicas (Bautista, 2017).

Cada método de castración tiene sus propias implicaciones en términos de efectividad, riesgos, bienestar animal y necesidades de manejo postoperatorio. La elección del método dependerá de factores como la edad de los animales, la experiencia del operador, la disponibilidad de equipo médico adecuado y el objetivo de la castración (Zapata, 2019).

Es crucial considerar que cualquier procedimiento de castración conlleva riesgos, incluyendo infecciones, hemorragias, problemas postoperatorios y malestar. Por lo tanto, es esencial realizar la castración bajo condiciones higiénicas adecuadas y por personal capacitado. Se recomienda buscar orientación veterinaria especializada para determinar el método más apropiado y para llevar a cabo el procedimiento de manera ética, minimizando el estrés y el dolor para los cuyes (Castañeda, 2023).

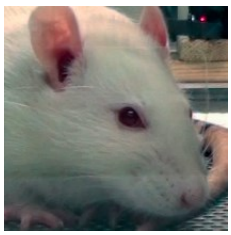
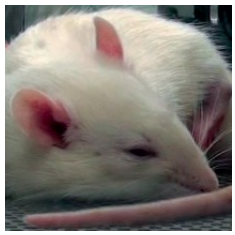
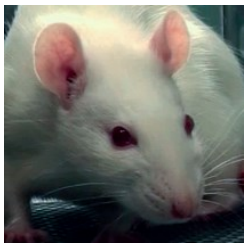
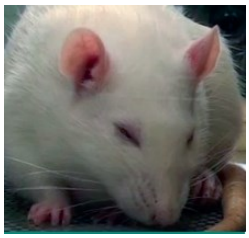
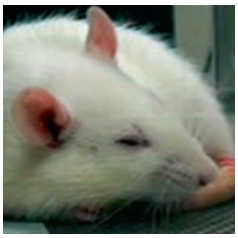
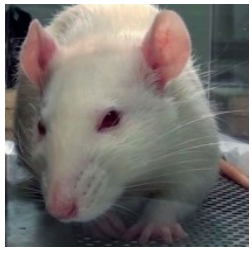
2.11. Escala del dolor en roedores

La investigación ha demostrado que los cambios en la expresión facial proporcionan un medio para evaluar el dolor en roedores. Estas unidades de acción aumentan en intensidad en respuesta al dolor posprocedimiento y pueden usarse como parte de una evaluación clínica (Langford et al., 2010).

La expresión facial se utiliza ampliamente como medida del dolor en los bebés; nunca se ha evaluado sistemáticamente si los animales muestran tales expresiones de dolor. Desarrollamos la escala de muecas de ratón (MGS), un sistema de codificación de comportamiento estandarizado con alta precisión y confiabilidad; Los ensayos que implican estímulos nocivos de duración moderada van acompañados de expresiones faciales de dolor. Esta medida del dolor emitido espontáneamente puede proporcionar información sobre la experiencia subjetiva de dolor de los ratones (Orrego, 2022).

Tabla 6.

Escala del dolor en roedores

THE RAT GRIMACE SCALE			
Concepto	**No presenta (o)**	**Moderadamente presente (1)**	**Obviamente presente (2)**
Aspecto de la Orbita: Cierre del parpado			
Aspecto de la nariz y mejillas: El puente de la nariz y mejillas se aplanan.			
Aspecto de las orejas: Toman una dirección hacia adelante, aumenta el espacio			
Aspectos en los bigotes: Rígidos y se disponen a lo largo de la cara			

Fuente: (Sotocinal et al., 2011).

2.12. Calidad espermática en cuyes

La calidad espermática en cuyes es un indicador clave de su fertilidad y se evalúa a través de varios parámetros, como la concentración espermática, motilidad, morfología y viabilidad de los espermatozoides. Factores como la genética, la nutrición, el manejo ambiental y el estado de salud del animal influyen significativamente en la calidad del semen. Una buena calidad espermática se asocia con altos índices de fertilización y éxito reproductivo, mientras que alteraciones en estos parámetros pueden reducir la capacidad reproductiva, afectando tanto la producción en criaderos como en programas de conservación de la especie. Evaluaciones periódicas de la calidad del semen son esenciales para optimizar la eficiencia reproductiva en cuyes (Castañeda, 2023).

La concentración espermática en cuyes es un parámetro crucial que mide la cantidad de espermatozoides presentes en un mililitro de semen. Este valor es fundamental para evaluar la fertilidad del macho, ya que una alta concentración espermática suele estar asociada con una mayor probabilidad de éxito en la fertilización. La concentración espermática en cuyes varía, pero generalmente se sitúa en un rango de 1.5 a 4.5 mil millones de espermatozoides por mililitro de semen. Este valor puede fluctuar según factores como la edad del animal, su estado nutricional y las condiciones de manejo. Para obtener resultados precisos, es importante realizar un análisis de semen utilizando técnicas apropiadas en un entorno controlado (Taday, 2022).

En cuyes, los parámetros normales de motilidad y morfología espermática son fundamentales para la fertilidad. La motilidad espermática adecuada implica que un alto porcentaje de los espermatozoides, generalmente más del 70%, exhiban un movimiento progresivo y vigoroso, lo que les permite desplazarse de manera eficiente hacia el óvulo. En cuanto a la morfología, los espermatozoides normales tienen una cabeza ovalada, bien definida, y una cola larga y recta que facilita el movimiento. Alteraciones en la morfología, como cabezas malformadas, colas dobles o enrolladas, pueden comprometer la capacidad fecundante del esperma, afectando negativamente la fertilidad en cuyes. Mantener estos parámetros dentro de los rangos normales es crucial para el éxito reproductivo (Orrego, 2022).

CAPÍTULO III.

3. MARCO METODOLÓGICO

3.1. Ubicación de la investigación

- **Localización de la investigación**

La investigación se realizó en las instalaciones de la granja familiar "Cabrera", la misma que se ubicó en el sector Moraspamba, perteneciente a la parroquia San Pablo de Atenas, del cantón San Miguel, de la provincia Bolívar. Los análisis histológicos se realizaron en Instituto de Patología IPath, el mismo que se encuentra ubicado en la ciudad de Quito, provincia de Pichincha.

- **Situación geográfica y edafoclimática**

Coordenadas geográficos y climáticos

Altitud	2500 m.s.n.m
Latitud	1°42'07" S
Longitud	79°02'06" W
Temperatura máxima	22 ºC
Temperatura mínima	8 ºC
Temperatura media	15 ºC
Precipitación media anual	900 mm^3
Humedad relativa (%)	50%

Fuente*:* (Instituto Nacional de Meteorología e Hidrología, 2021).

- **Zona de vida**

La sistematización del Geólogo Leslie Holdridge permite establecer al cantón San Miguel como Formación Bosque Húmedo Montano Bajo (Holdridge, 1971).

3.2. Metodología

3.2.1. Material en estudio

- 24 cuyes

3.2.2. Factores en estudio

Factor A: Cuyes

Factor B: Cannabidiol (CBD) intratesticular

b1: 2 mg de Cannabidiol (CBD) intratesticular.

b2: 4 mg de Cannabidiol (CBD) intratesticular.

b3: 6 mg de Cannabidiol (CBD) intratesticular

3.2.3. Tratamientos

Tabla 7.

Tratamientos en estudio.

Tratamiento	Descripción
0	Cuyes + Testigo.
1	Cuyes + 2 mg de Cannabidiol (CBD) intratesticular
2	Cuyes + 4 mg de Cannabidiol (CBD) intratesticular
3	Cuyes + 6 mg de Cannabidiol (CBD) intratesticular

Tabla 8.

Características numéricas del experimento.

Tratamientos	4
Repeticiones	3
Número de animales por repetición	2
Número total de animales	24

3.2.4. Tipo de diseño experimental

Se aplicó un Diseño Completamente al azar (DCA), para medir la interacción del CBD intratesticular en cuyes sobre la histología gonadal y los parámetros zootécnicos, además, se realizó una comparación de los promedios mediante Duncan con un 5% de significancia.

3.2.5. Métodos de evaluación y datos a tomarse

- **Peso a la llegada**: se realizó mediante la toma del peso corporal de los cuyes al momento de la distribución aleatoriamente de los cuyes en cada uno de los tratamientos, datos de la variable registrados por medio de una balanza y su valor fue expresado en gramos.

- **Ganancia de peso:** dato que se obtuvo mediante la estimación de la diferencia entre el peso final (8 semanas después) y el peso a la llegada de los cuyes, valor que fue expresado en gramos.

- **Longitud testicular:** dato obtenido con la ayuda de un calibrador de Vernier, para lo que se consideró la medición desde el polo craneal al polo caudal de cada testículo, su valor fue expresado en milímetros.

- **Diámetro testicular:** dato que se obtuvo con la ayuda de un calibrador de Vernier, para lo cual se tomó la medida del mediastino testicular, y su valor fue expresado en milímetros.

- **Peso testicular**: dato que se obtuvo por medio de la toma del peso de los testículos una vez que los cuyes de cada tratamiento fueron castrados, su registro fue con la ayuda de una balanza y su valor fue expresado en gramos.

- **Estudio histológico testicular**: variable que se determinó en función al tiempo de castración, estratificando en 3 intervalos, los estudios se realizaron a las 1, 4 y 8 semanas después de la inyección intratesticular del cannabidiol (CBD), se estudió descriptivamente las condiciones celulares de cortes histológicos trasversales de mediastino testicular.

- **Biometría hemática pre-castración**: dato obtenido mediante la toma de muestras de sanguíneas de la vena yugular de los cuyes de cada uno de los tratamientos, el muestreo fue realizado en paralelo a los intervalos del estudió histológico, y se registró valores de la línea roja, línea blanca y plaquetas.

- **Escala del dolor**: dato obtenido mediante la observación de los cuyes en cada uno de los tratamientos en estudio, en donde se inspeccionó las características faciales de los cuyes en intervalos 2, 4 y 8 horas post-inyección, considerando paciente sin dolor con una puntuación < 5 puntos y pacientes con dolor ≥ 5 puntos según The Rat Grimace Escale (Sotocinal *et al*., 2011).

3.2.6. Manejo de la investigación

- **Adecuación de las instalaciones**:

Las instalaciones fueron adecuadas mediante una limpieza y desinfección profunda, a base de amonio cuaternario e hipoclorito, los cuyes fueron alojados en jaulas mixtas individuales (madera y malla metálica) con una dimensión de 0.28 m^2 (0.53 metros de largo x 0.53 metros de ancho) según las recomendaciones de Cáceres *et al*. (2004).

- **Distribución de las unidades experimentales**:

En cada uno de los tratamientos en estudio fueron asignados 3 repeticiones con 2 cuyes por cada repetición conformando un total de 6 cuyes por tratamiento, por lo tanto, se consideraron un total de 24 cuyes.

- **Alimentación de los cuyes**:

Los cuyes fueron alimentados a una razón de 30 g de concentrado y se incluyó forraje verde a una razón del 30% del peso vivo, la alimentación se realizó dos veces al día, una por la mañana y otra en la tarde, dicha alimentación permitió cubrir las necesidades nutricionales de los cuyes.

- **Protocolo de anestesia:**

Metodológicamente se utilizó Ketamina a una dosis 40 mg/Kg y Xilazina a una dosis 5 mg/Kg via intraperitoneal, además, para mejor la analgesia en los procedimientos de castración se infiltrará en los testículos con Lidocaina al 2% a una dosis de 0,01-0,1 mL.

- **Castración de los cuyes:**

Las unidades experimentales fueron sujetas a un protocolo de anestesia descrito previamente, el cual permitió garantizar el bienestar animal, el procedimiento de orquiectomía se desarrolló siguiendo los lineamientos de una técnica abierta, que permitió la extirpación de los testículos, para su efecto en primera instancia se ligó el cordón espermático mediante una ligadura convencional y se finalizó con una síntesis del tejido cutáneo.

- **Inyección intratesticular del CBD**:

El cannabidiol (CBD) se adquirirá en forma cristalina (polvo) con un 99% de pureza, dicha cantidad de CBD se diluyó en 1 ml de DMSO al 99% de pureza, la dosis que se inyectó de dicha dilución fue de 0.1 ml por cada testículo en estudio, independientemente de la concentración de CBD a experimentar. La concentración de CBD fue ajustada mediante una balanza analítica, la cual permitió cotejar la cantidad de miligramos (mg), para los tratamientos en base a la siguiente configuración; T1:2 mg, T2: 4 mg y T3:6 mg de CBD al 99% según las recomendaciones de (Carvalho *et al*., 2020).

- **Estudio morfométrico e histológico de los testículos**:

Una que se cumplió con los procedimientos de castración, los testículos fueron examinados para determinar su longitud, diámetros y peso, a su vez, se remitieron al Instituto de Patología IPath para su procesamiento histológico, empleando la técnica coloración de hematoxilina y eosina (H&E), posteriormente se interpretaron los hallazgos histológicos en función a la configuración y organización citológica en cada placa de estudiada.

- **Biometría hemática**:

La muestra de sangre fue colectada de la vena yugular, este procedimiento fue realizado antes de la castración de los cuyes, el muestreo se realizó en función de los intervalos de 1, 4, y 8 semanas después de la inyección intratesticular, en este ensayo se realizó el análisis del recuento de glóbulos blancos, recuento de granulocitos, recuento de linfocitos, recuento de monocitos, recuento de glóbulos rojos y recuento de plaquetas.

- **Evaluación del dolor postinyeccción:**

Este procedimiento se realizó en tres intervalos de evaluación; 2 horas, 4 horas y 8 horas, después de la administración intratesticular del CBD, donde se efectuó la observación de los aspectos faciales de los cuyes, y se adjudicó una calificación según la escala The Rat Grimace Escale, y se consideró que un animal cursaba con dolor cuando expresan un puntaje mayor o igual 5 puntos.

- **Análisis de datos**

Los datos fueron analizados mediante un paquete estadístico SPSS ver 25, el mismo que permitió determinar la significancia de los tratamientos sobre las variables planteadas en la investigación.

CAPÍTULO IV

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

4.1.1. Peso a la llegada

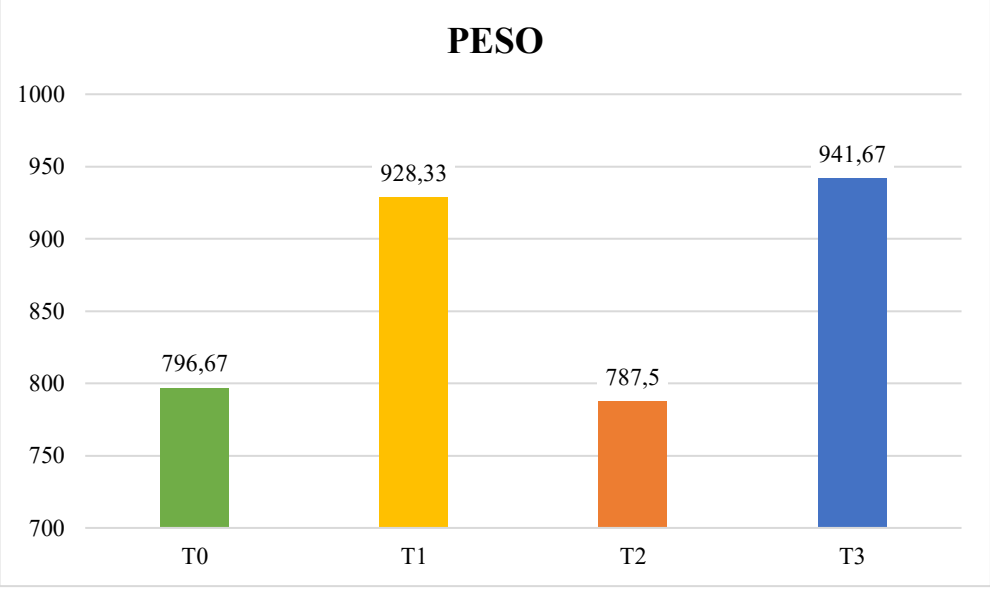
Tabla 9.

Determinación estadística del peso a la llegada

F	P	Tratamientos	Promedio
1,39	0,2739	T0 (Control)	796,67 A
		T1 (2 mg de CBD)	928,33 A
		T2 (4 mg de CBD)	787,50 A
		T3 (6 mg de CBD)	941,67 A

Figura 7.

Promedio del peso (gramos) a la llegada



El peso de las unidades experimentales a la llegada del proceso investigativo no exhibió diferencias estadísticas entre los grupos experimentales. Acotando que, en la comparación de promedios en a base Duncan 5%, estos fueron estadísticamente similares, aunque, destacablemente los cuyes del T3 (6mg) fueron más pesados con un promedio de 941.67 gramos, destacándose con una diferencia de 13.34 gramos sobre el promedio del T1, con 145 gramos sobre el T0 y 154,17 gramos sobre el T2. Siendo estos valores ajustados en dependencia del rango crítico de la prueba.

Bayas & Fuentes (2024) evaluaron el efecto de inyectar manitol de forma intratesticular en cuyes y su influencia en los parámetros productivos, los autores establecieron dos tratamientos y un testigo, siendo los animales del testigo lo que no se les aplicó ningún reactivo, los del T1 los que una dosis de manitol y los del T2 recibieron dos dosis de manitol. Productivamente observaron un peso inicial de 613,87 gr en el T1, 599,92 gr en el T2 y 544,60 gr en el testigo.

Los pesos a la llegada de la fuente referenciada son inferiores a los de esta investigación, dichas diferencias fueron observadas porque los animales de este estudio fueron de mayor edad y consecuentemente mayor peso.

4.1.2. Ganancia de peso neto

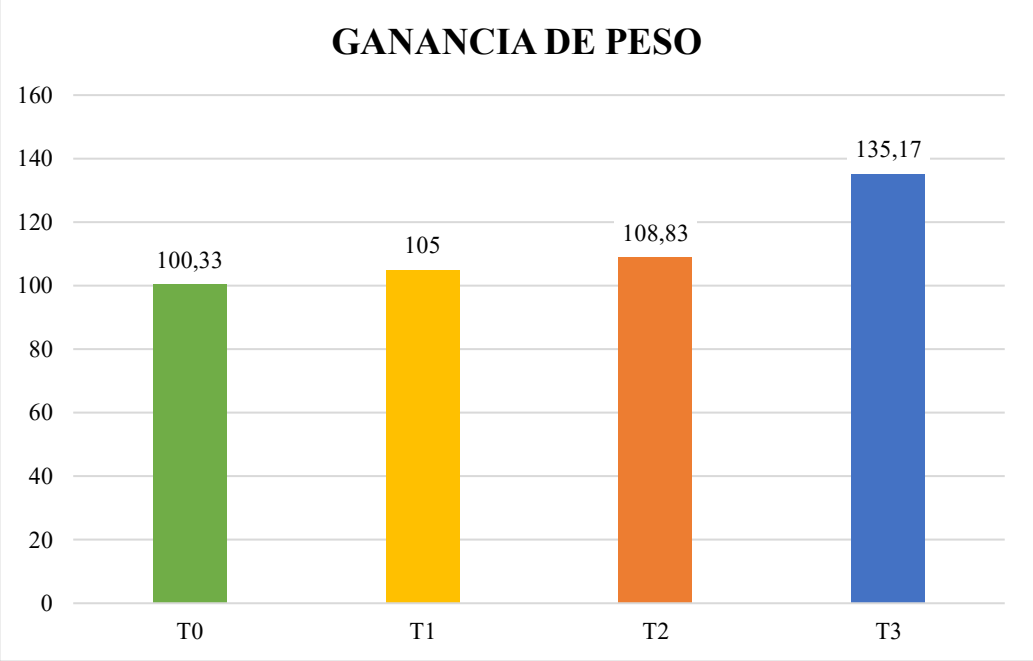
Tabla 10.

Determinación estadística de la ganancia de peso neta

F	P	Tratamientos	Promedio
		T0 (Control)	100,33 B
		T1 (2 mg de CBD)	105,00 A B
2,09	0,1343	T2 (4 mg de CBD)	108,83 A B
		T3 (6 mg de CBD)	135,17 A
		General	112,33

Figura 8.

Promedio de la ganancia de peso (gramos)



Nota. T0; grupo control, T1; 2 mg de CBD, T2; 4 mg de CBD, T3; 6 mg de CBD

La ganancia de peso de las unidades experimentales del proceso investigativo no exhibió diferencias estadísticas entre los grupos experimentales. Acotando que, en la comparación de promedios en a base Duncan 5%, estos fueron estadísticamente similares al compartir agrupación de rangos entre sí, aunque, destacablemente los cuyes del T3 ganaron más peso, con un promedio de ganancia de 135,17 gramos, sobresaliendo con una diferencia de 26,34 gramos sobre el promedio del T2, con 30,17 gramos sobre el T1 y 34,84 gramos sobre el promedio del grupo testigo. Siendo estos valores ajustados en dependencia de los rangos críticos de la prueba.

Piscoya *et al*. (2021) estudiaron efecto de la castración inmunológica, química y quirúrgica sobre la actividad sexual en cuyes machos y su rendimiento productivo, y como resultados encontraron que la ganancia de peso del testigo fue de 96,25 gramos, los cuyes a los que se les realizó le extirpación de las espículas del pene expresaron una ganancia de 300,63 gramos, al grupo que se aplicó la inmunocastración consiguieron una ganancia de peso de 154,38 gramos y el grupo de cuyes que fueron sometidos a castración química ostentaron de una ganancia de peso de 264,38 gramos.

Las ganancias de pesos de la fuente referenciada son superiores a las de esta investigación, dichas diferencias fueron observadas a causa de la diversidad en los planes de alimentación, además, las diversas situaciones estresantes durante los procedimientos quirúrgicos para la obtención de la muestra con destino al estudio histopatológico y la recuperación de las unidades experimentales ante este evento.

4.1.3. Longitud de los testículos

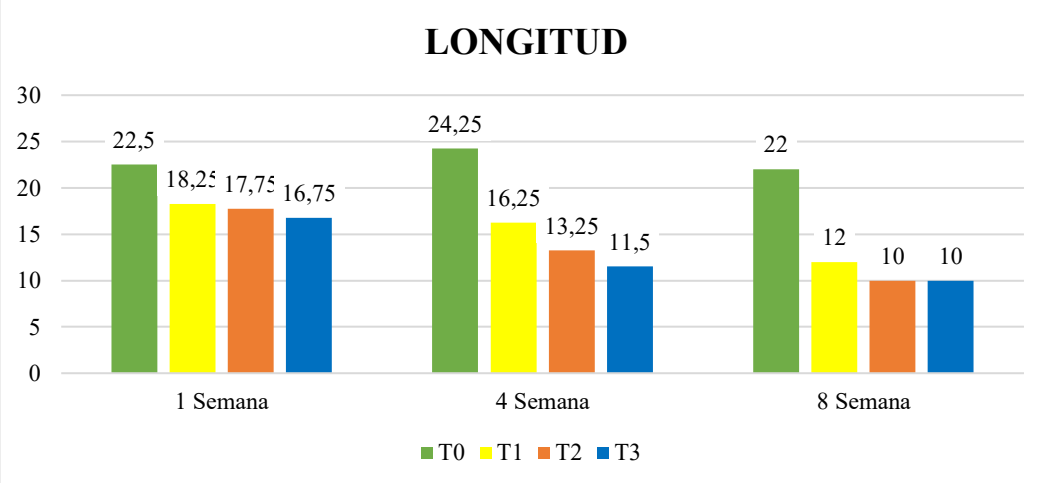
Tabla 11.

Determinación estadística de la longitud (mm) de los testículos

Intervalo de castración	Tratamientos	Promedio	F	P
1 semana	T0 (Control)	22,50^{A}	11,33	0,0008
	T1 (2 mg de CBD)	18,25^{B}		
	T2 (4 mg de CBD)	17,75^{B}		
	T3 (6 mg de CBD)	16,75^{B}		
4 semana	T0 (Control)	24,25^{A}	115,38	<,0001
	T1 (1 mg de CBD)	16,25^{B}		
	T2 (4 mg de CBD)	13,25^{C}		
	T3 (6 mg de CBD)	11,50^{D}		
8 semana	T0 (Control)	22,00^{A}	198	<,0001
	T1 (2 mg de CBD)	12,00^{B}		
	T2 (4 mg de CBD)	10,00^{C}		
	T3 (6 mg de CBD)	10,00^{C}		

Figura 9.

Promedios de la longitud (mm) de los testículos



En el análisis de la longitud testicular de acuerdo con los periodos de castración considerados a partir de la inyección intratesticular de CBD, se determinó diferencias estadísticas ($P < 0.05$) de carácter altamente significativo en la longitud de los testículos de los cuyes castrados en las semanas 1, 4 y 8 en lo concerniente a la variable en estudio entre grupos experimentales (dosis de CBD).

En la evaluación de Duncan se observó que, durante el primer periodo de castración hubo diferencias estadísticas entre los promedios del grupo T0 (control) con respecto a los otros ensayos, los cuales compartieron características estadísticas, siendo el T0 el que expresó el mayor promedio en la longitud de los testículos con 22,50 mm, siguiéndole el T1, T2 y T3 con 18,25 mm, 17,75 mm y 16,75 mm respectivamente.

Durante el segundo periodo de castración se definieron diferencias estadísticas entre los promedios de cada grupo en experimentación, en donde, el T0 (control) fue el grupo cuyo promedio longitudinal fue mayor en relación con los otros grupos, con 24,25 mm, siguiéndole el T1, T2 y T3 con 16,25 mm, 13,25 mm y 11,50 mm respectivamente.

En el último periodo de evaluación de la longitud testicular (a las 8 semanas) se observó diferencias estadísticas y un efecto similar en cuanto a la comparación de promedios, donde el T0 (control) se destacó sobre los otros ensayos experimentales, con 22,00 mm de longitud, a este promedio le siguió el T1, T2 y T3 con 12,00 mm, 10,00 mm y 10 mm de forma respectiva.

Bayas & Fuentes (2024) quienes evaluaron el efecto esterilizante de la inyección intratesticular de manitol, determinaron que, inyectar dos veces manitol con un intervalo de 15 días reduce la longitud de los testículos a 8,87 mm al compararse con 17,93mm de longitud observada en el grupo testigo

Al equiparar los resultados de los autores citados se observan diferencias a los encontrados en la investigación, sin embargo, el comportamiento de los tratamientos a partir de la evidencia estadística se corroboró que la aplicación intratesticular de CBD provocó una disminución significativa de la longitud testicular entre los grupos de estudio en relación con las dosis experimentales probadas y los periodos de castración considerados.

4.1.4. Diámetro de los testículos

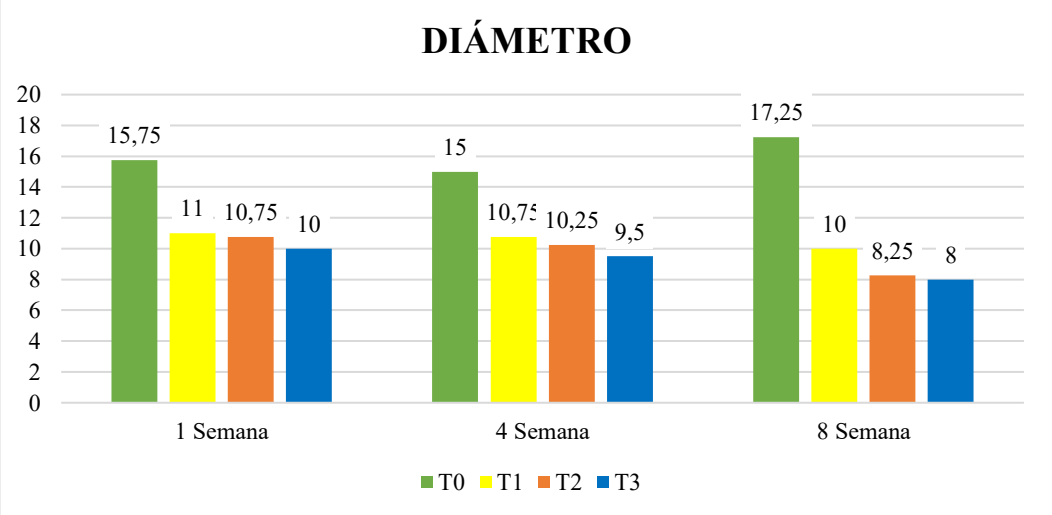
Tabla 12.

Determinación estadística del diámetro (mm) de los testículos

Intervalo de castración	Tratamientos	Promedio	F	P
1 semana	T0 (Control)	15,75 A	14,00	0,0003
	T1 (2 mg de CBD)	11,00 B		
	T2 (4mg de CBD)	10,75 B		
	T3 (6 mg de CBD)	10,00 B		
4 semana	T0 (Control)	15,00 A	34,47	<,0001
	T1 (2mg de CBD)	10,75 B		
	T2 (4 mg de CBD)	10,25 B		
	T3 (6 mg de CBD)	9,500 B		
8 semana	T0 (Control)	17,25 A	67,04	<,0001
	T1 (2 mg de CBD)	10,00 B		
	T2 (4 mg de CBD)	8,25 C		
	T3 (6 mg de CBD)	8,00 C		

Figura 10.

Promedios del diámetro (mm) de los testículos



En el análisis del diámetro testicular de acuerdo con los periodos de castración considerados a partir de la inyección intratesticular de CBD se determinó diferencias estadísticas ($P < 0.05$) de carácter altamente significativo en el diámetro de los testículos de los cuyes castrados en las semanas 1, 4 y 8 en lo concerniente a la variable en estudio entre grupos experimentales (dosis de CBD).

En el análisis de Duncan se observó que, durante el primer periodo de castración hubo diferencias estadísticas entre los promedios del grupo T0 (control) con respecto a los otros ensayos, los cuales compartieron características estadísticas, siendo el T0 el que se destacó con el mayor promedio con 15,75 mm en el diámetro de los testículos, siguiéndole el T1, T2 y T3 con 11 mm, 10,75 mm y 10,00 mm respectivamente.

Durante el segundo periodo de castración se definieron diferencias estadísticas entre los promedios de cada grupo en experimentación, en donde, el T0 (control) fue el grupo cuyo promedio de diámetro fue el mayor con 15,00 mm en relación con los otros grupos, los cuales se ordenaron de mayor a menor en el orden de; T1, T2 y T3 con 10,75 mm, 10,25 mm y 9,50 mm respectivamente.

En el último periodo de evaluación del diámetro testicular (a las 8 semanas) se observó diferencias estadísticas y un efecto similar en cuanto a la comparación de promedios entre el T3 y T2, sin embargo, el T0 (control) se destacó sobre los otros ensayos experimentales, con 17,25 mm de diámetro, a este promedio le siguió el T1, T2 y T3 con 10,00 mm, 8,25 mm y 8 mm de forma respectiva.

Pico *et al*. (2023) evaluaron la agresividad y morfometría testicular en cuyes sometidos a tres métodos de esterilización reproductiva, el T1; aplicación de tintura de yodo al 1,3%, T2; aplicación de ácido láctico al 10% y T3; extirpación de los procesos estiloides, y observaron que solo el T1 consiguió la mayor reducción con un diámetro en promedio inicial de 23 mm y finalizó con un diámetro de 19 mm, mientras que los otros tratamientos no provocaron atrofia testicular.

Al equiparar los resultados de esta investigación con los de los autores citados se observan diferencias entre estos, ya que la aplicación intratesticular de CBD provocó una reducción significativa en el diámetro testicular de los cuyes en mayor medida que los autores referenciados.

4.1.5. Peso de los testículos

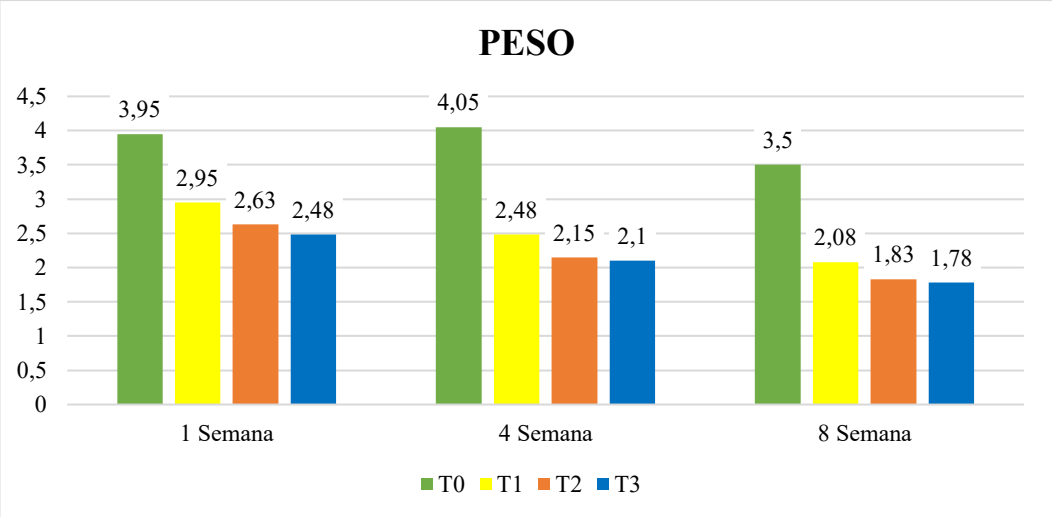
Tabla 13.

Determinación estadística del peso (gr) de los testículos

Intervalo de castración	Tratamientos	Promedio	F	P
1 semana	T0 (Control)	3,950 A	22,61	<,0001
	T1 (2 mg de CBD)	2,950 B		
	T2 (4 mg de CBD)	2,630 BC		
	T3 (6 mg de CBD)	2,480 C		
4 semana	T0 (Control)	4,050 A	118,14	<,0001
	T1 (2mg de CBD)	2,480 B		
	T2 (4 mg de CBD)	2,150 C		
	T3 (6 mg de CBD)	2,100 C		
8 semana	T0 (Control)	3,500 A	51,19	<,0001
	T1 (2 mg de CBD)	2,080 B		
	T2 (4 mg de CBD)	1,830 B		
	T3 (6 mg de CBD)	1,780 B		

Figura 11.

Promedios del peso (gr) de los testículos



En el análisis del peso testicular de acuerdo con los periodos de castración considerados a partir de la inyección intratesticular de CBD se determinó diferencias estadísticas ($P < 0.05$) de carácter altamente significativo en el peso de los testículos de los cuyes castrados en las semanas 1, 4 y 8 entre grupos experimentales (dosis de CBD).

En el análisis de Duncan se observó que, durante el primer periodo de castración hubo diferencias estadísticas entre los promedios del grupo T0 (control) con respecto a los otros ensayos, los cuales compartieron características estadísticas, siendo el T0 el que se destacó con el mayor promedio en el peso de los testículos con 3,950 gr, siguiéndole el T1, T2 y T3 con 2,950 gr, 2,630 gr y 2,480 gr respectivamente.

Durante el segundo periodo de castración se definieron diferencias estadísticas entre los promedios de cada grupo en experimentación, en donde, el T0 (control) fue el grupo cuyo promedio de diámetro fue el mayor con 4,05 gr en relación con los otros grupos, los cuales se ordenaron de mayor a menor en el orden de; T1, T2 y T3 con 2,480 gr, 2,150 gr y 2,100 gr respectivamente.

En el último periodo de evaluación del peso testicular (a las 8 semanas) se observó diferencias estadísticas y un efecto similar en cuanto a la comparación de promedios entre el T0 (control) y los demás grupos de estudio, siendo el grupo control el que se destacó sobre los otros ensayos experimentales, con 3,500 gr de peso, a este promedio le siguieron los del T1, T2 y T3 con 2,080 gr, 1,830 gr, 1,780 gr de forma respectiva.

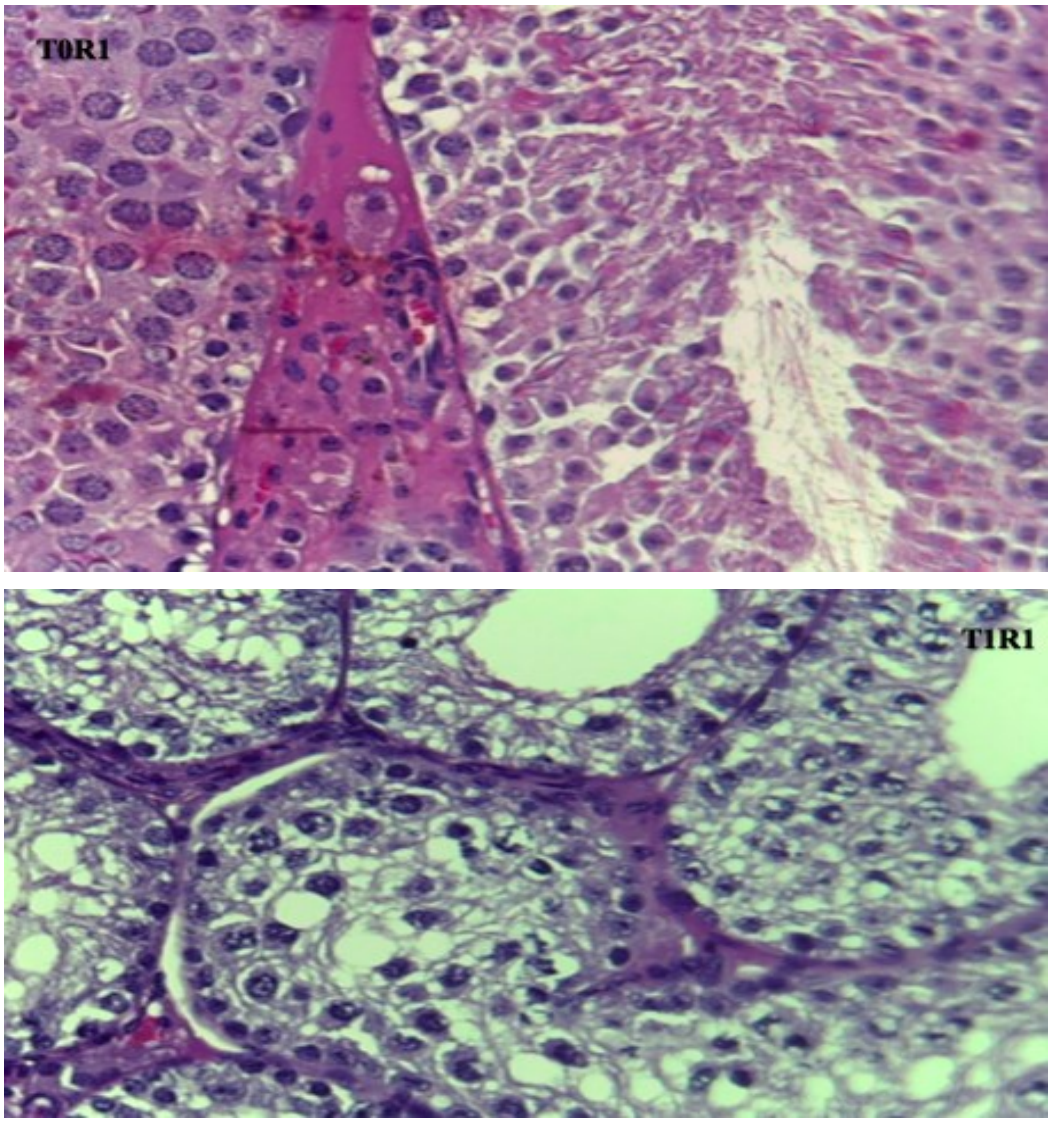
Bayas & Fuentes (2024) quienes evaluaron el efecto esterilizante de la inyección intratesticular de manitol, determinaron que, inyectar dos veces manitol con un intervalo de 15 días impacta significativamente en el peso de los testículos con 1,81 gr al compararse con 3 gr observada en el grupo testigo

Al equiparar los resultados de los autores citados se observan similitud en los resultados encontrados en esta investigación, adicionalmente, manifestamos que la inyección de 6 mg de CBD (T3) promovió una reducción superior a la reportada por los autores citados.

4.1.6. Estudio histológico de los testículos

Figura 12.

Estudios histológicos del T0 (control) con el T1 (2 mg de CBD) en el primer intervalo de castración (1 semanas post-inyección).

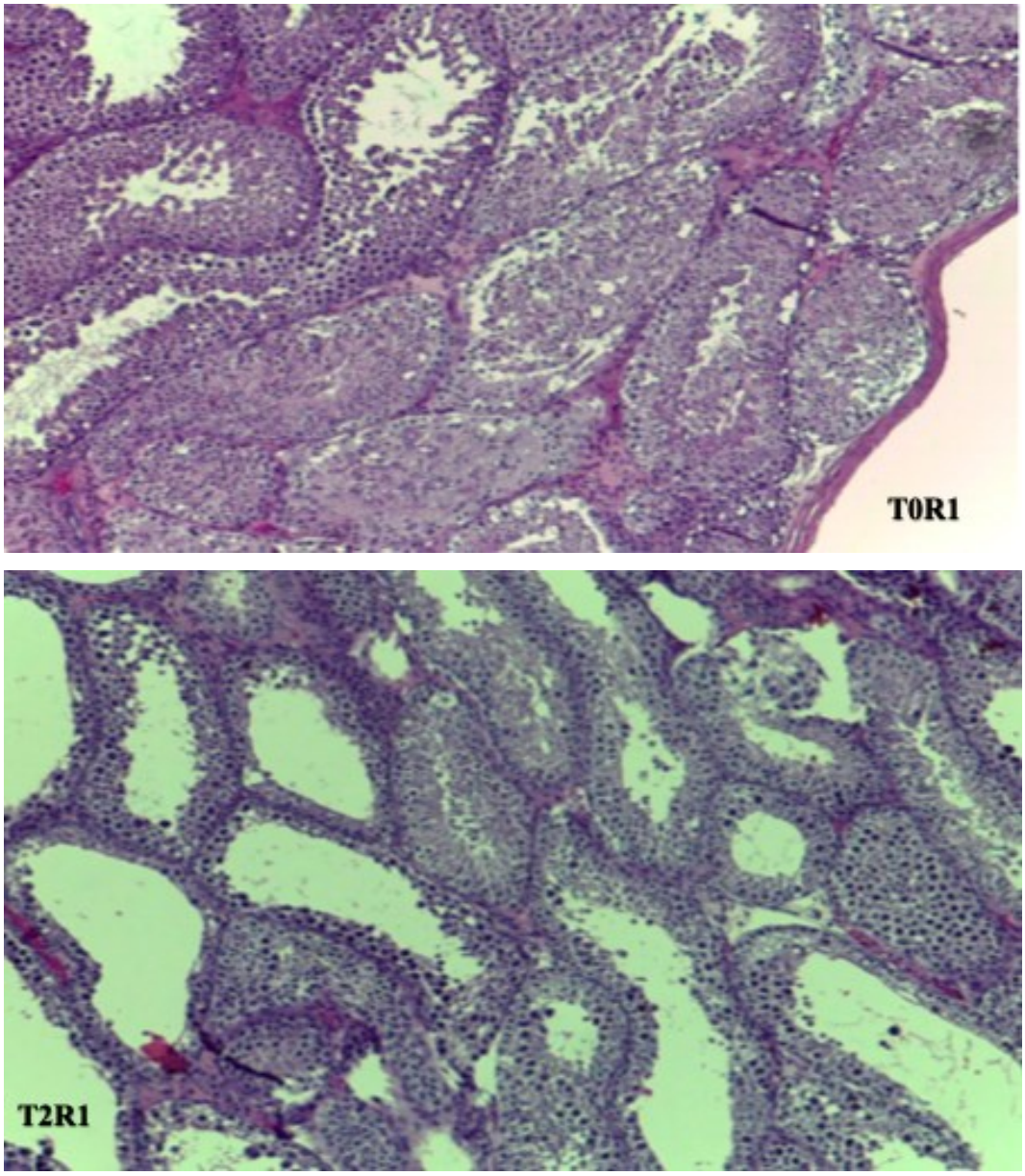


Nota. Micrografía de un corte transversal de testículo.

Dentro de las características comparativas determinadas en las dos microfotografías de un corte trasversal de los testículos de las unidades experimentales del T0 y T1, se evidenció una reducción notable en el número de las células de Leydig, adicionalmente, se observó un impacto en la organización de la espermatogénesis, con hallazgos de ausencia de espermatozoides maduros en la luz del túbulo seminífero especialmente en el corte del T1 al primer procedimiento histológico evaluativo.

Figura 13.

Estudios histológicos del T0 (control) con el T2 (4 mg de CBD) en el primer intervalo de castración (1 semanas post-inyección).

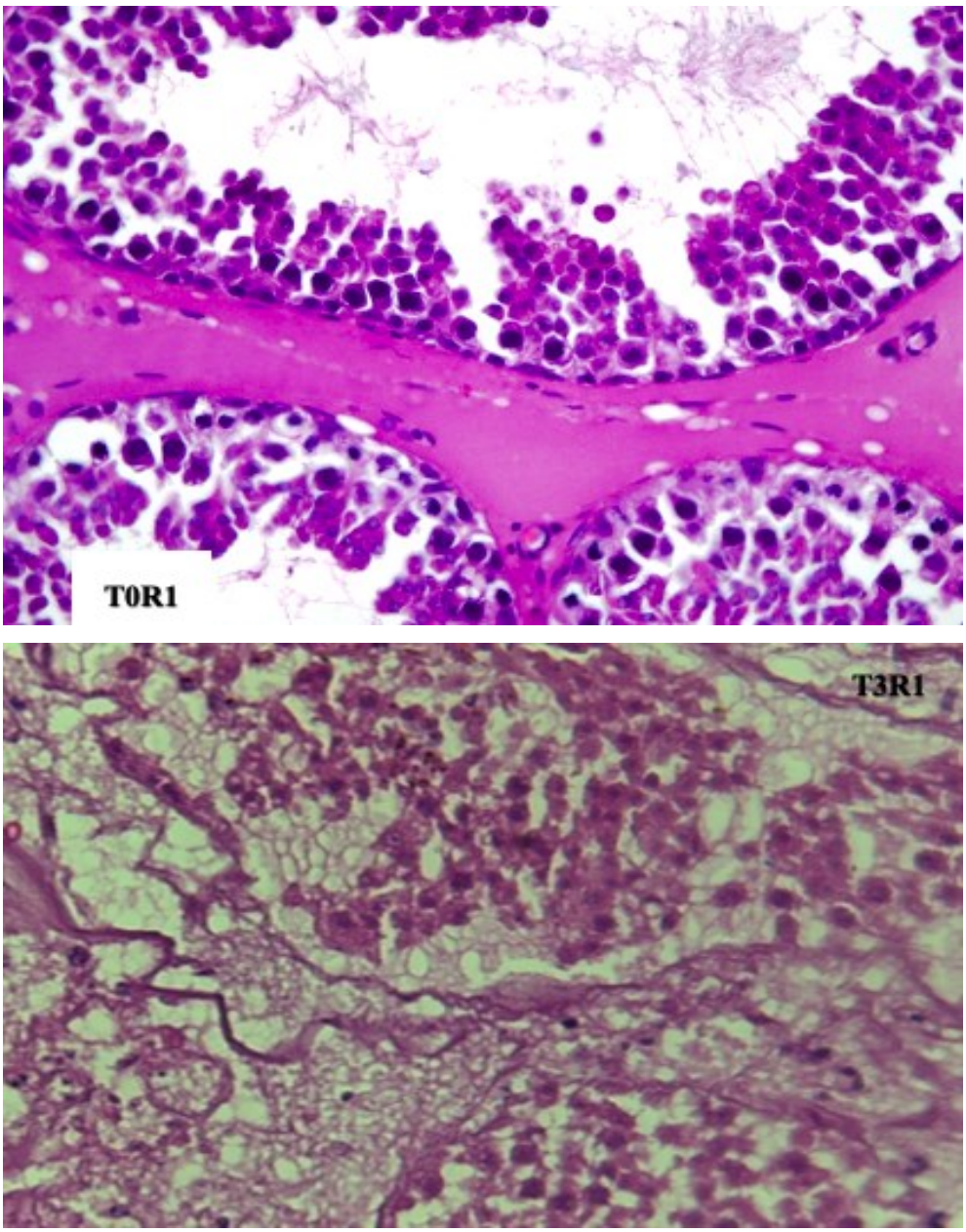


Nota. Micrografía de un corte transversal de testículo.

Las características morfocelulares del T2 expresaron una afectación significativa en el espacio intersticial donde se encuentran las células de Leydig, además, la aplicación de 4 mg de CDB provocó afectación en la espermatogénesis que propició ausencia de espermatozoides maduros, además, vasos sanguíneos congestivos, mientras que el grupo control se denotó una configuración adecuada para un cuy fértil.

Figura 14.

Estudios histológicos del T0 (control) con el T3 (6 mg de CBD) en el primer intervalo de castración (1 semanas post-inyección).

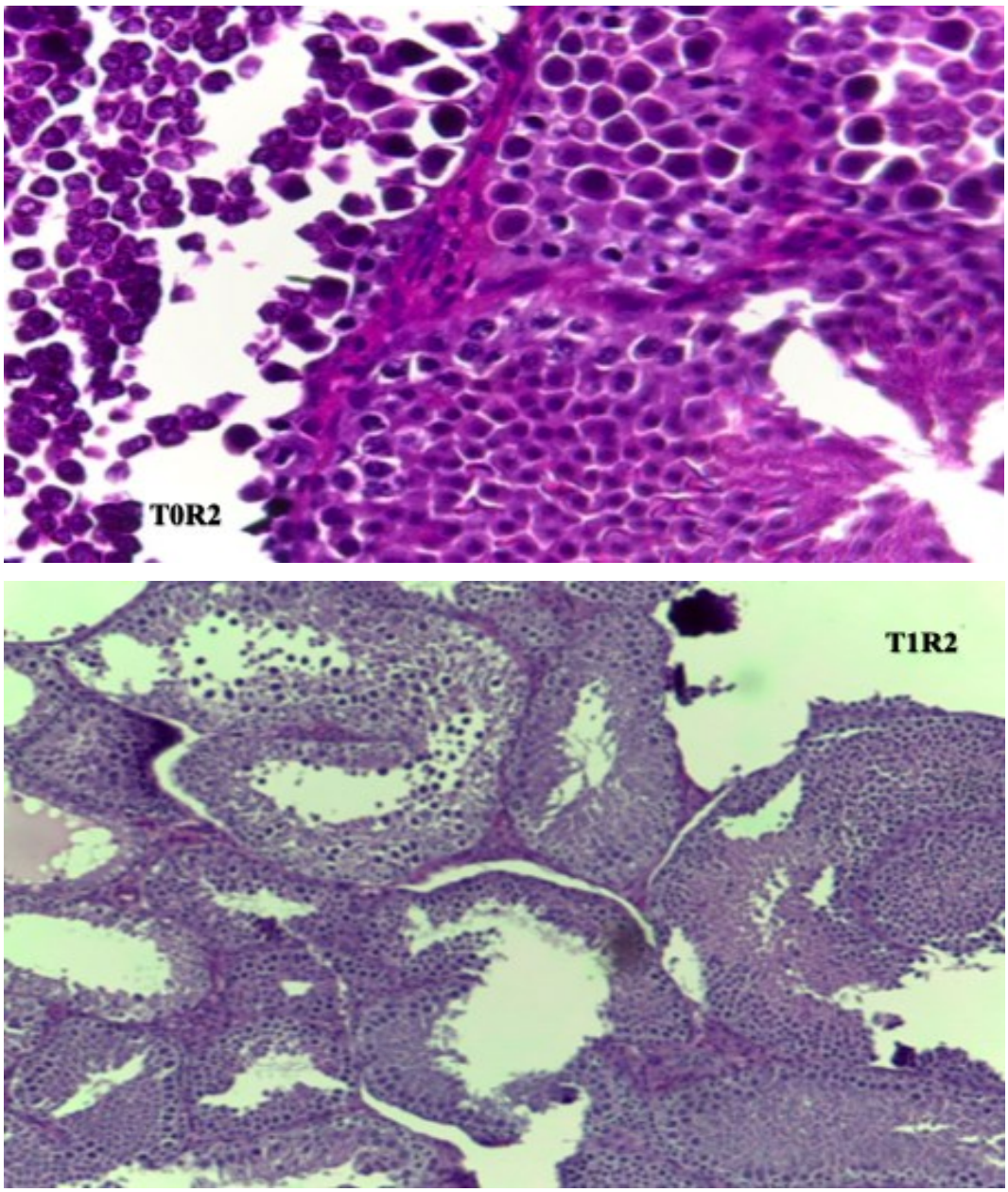


Nota. Micrografía de un corte transversal de testículo.

La aplicación de 6 mg de CBD (T3) en el testículo en el primer intervalo de castración reveló una afectación significativa en las células de Leydig, además proporcionó una desorganización en la espermatogénesis, con evidencia de tejido necrotizante, siendo este tratamiento considerado el de mayor impacto en relación a los daños celulares respecto a los otros grupos experimentales.

Figura 15.

Estudios histológicos del T0 (control) con el T1 (2 mg de CBD) en el segundo intervalo de castración (4 semanas post-inyección).

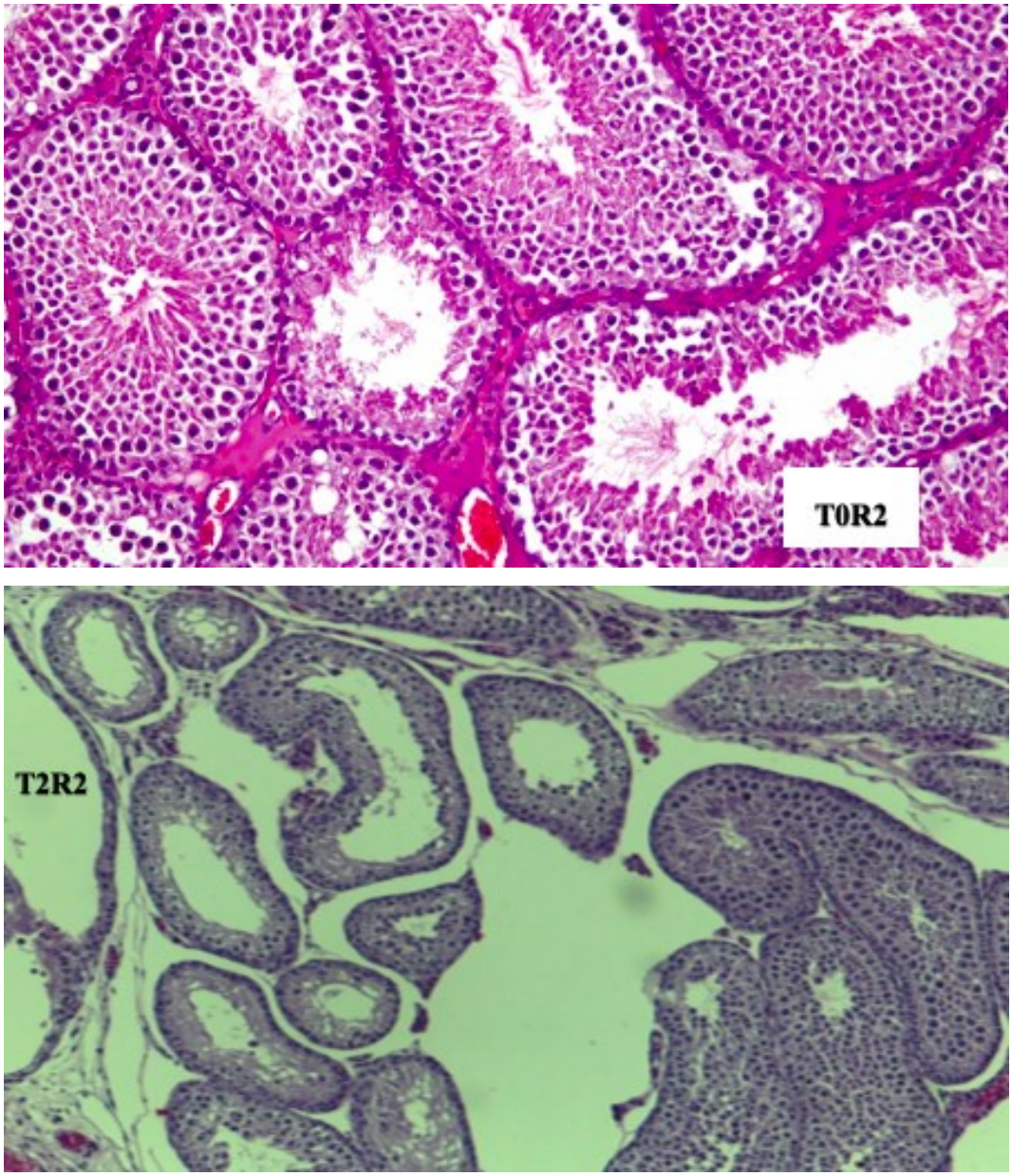


Nota. Micrografía de un corte transversal de testículo.

En las condiciones histológicas de los testículos del T1 en el segundo intervalo de castración se observó hiperplasia celular en el espacio intersticial, además, desorganización de la espermatogénesis, con hallazgos de espermatogonias en la luz tubular y tejido necrotizante, también, una reducción severa de la perfusión sanguínea afectando el aporte de oxígeno y nutrientes a las células circundantes.

Figura 16.

Estudios histológicos del T0 (control) con el T2 (4 mg de CBD) en el segundo intervalo de castración (4 semanas post-inyección).

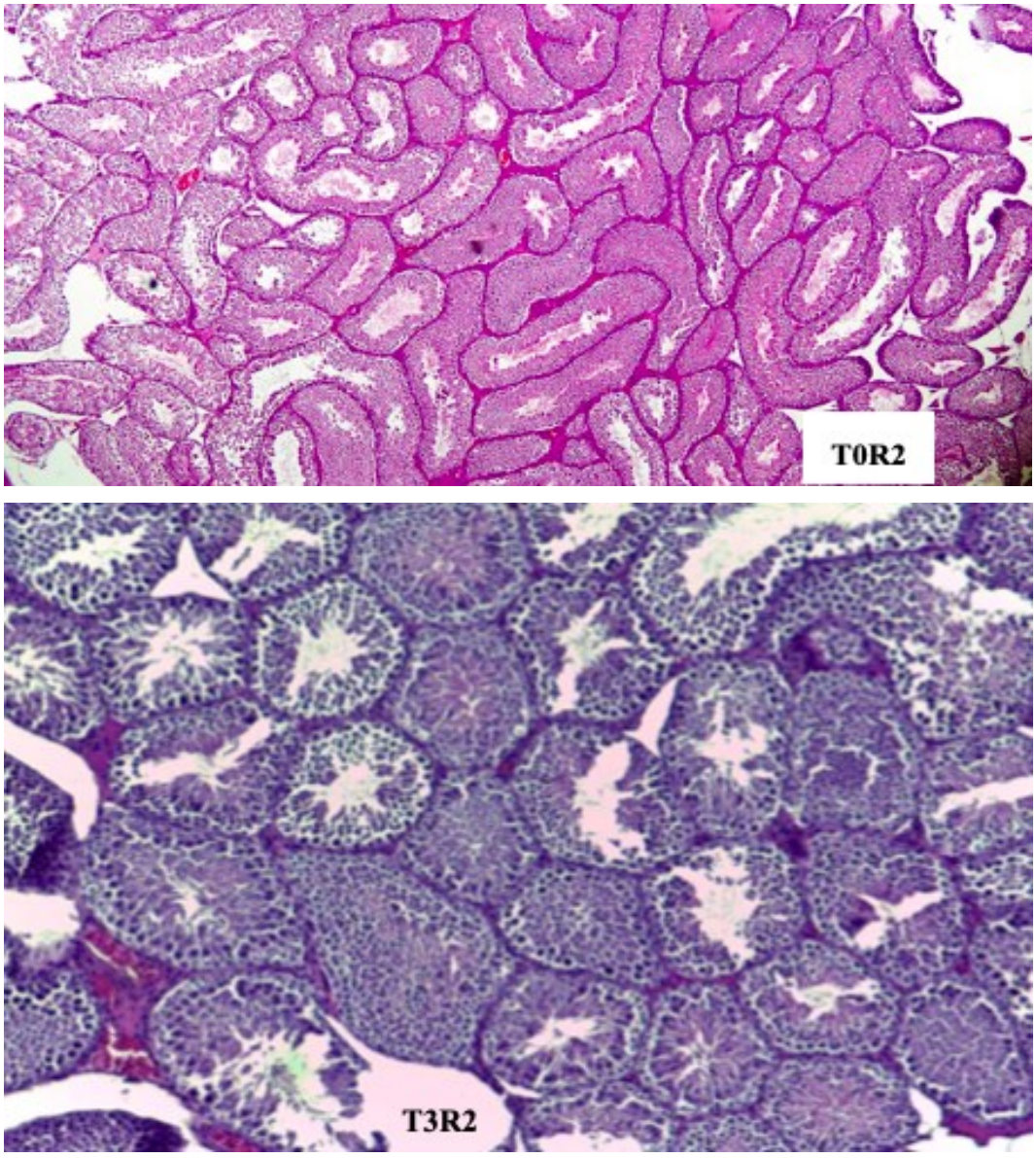


Nota. Micrografía de un corte transversal de testículo.

El análisis histológico del T2 en el segundo intervalo de castración reveló un severo edema y pérdida de la celularidad del espacio intersticial, impacto significativo en el diámetro de los vasos sanguíneo, importante disminución de las células de Leydig, a nivel de las espermatogénesis se evidenció ausencia de los espermatocitos primarios con hallazgos de tejido necrotizante en la luz del túbulo seminífero.

Figura 17.

Estudios histológicos del T0 (control) con el T3 (6 mg de CBD) en el segundo intervalo de castración (4 semanas post-inyección).

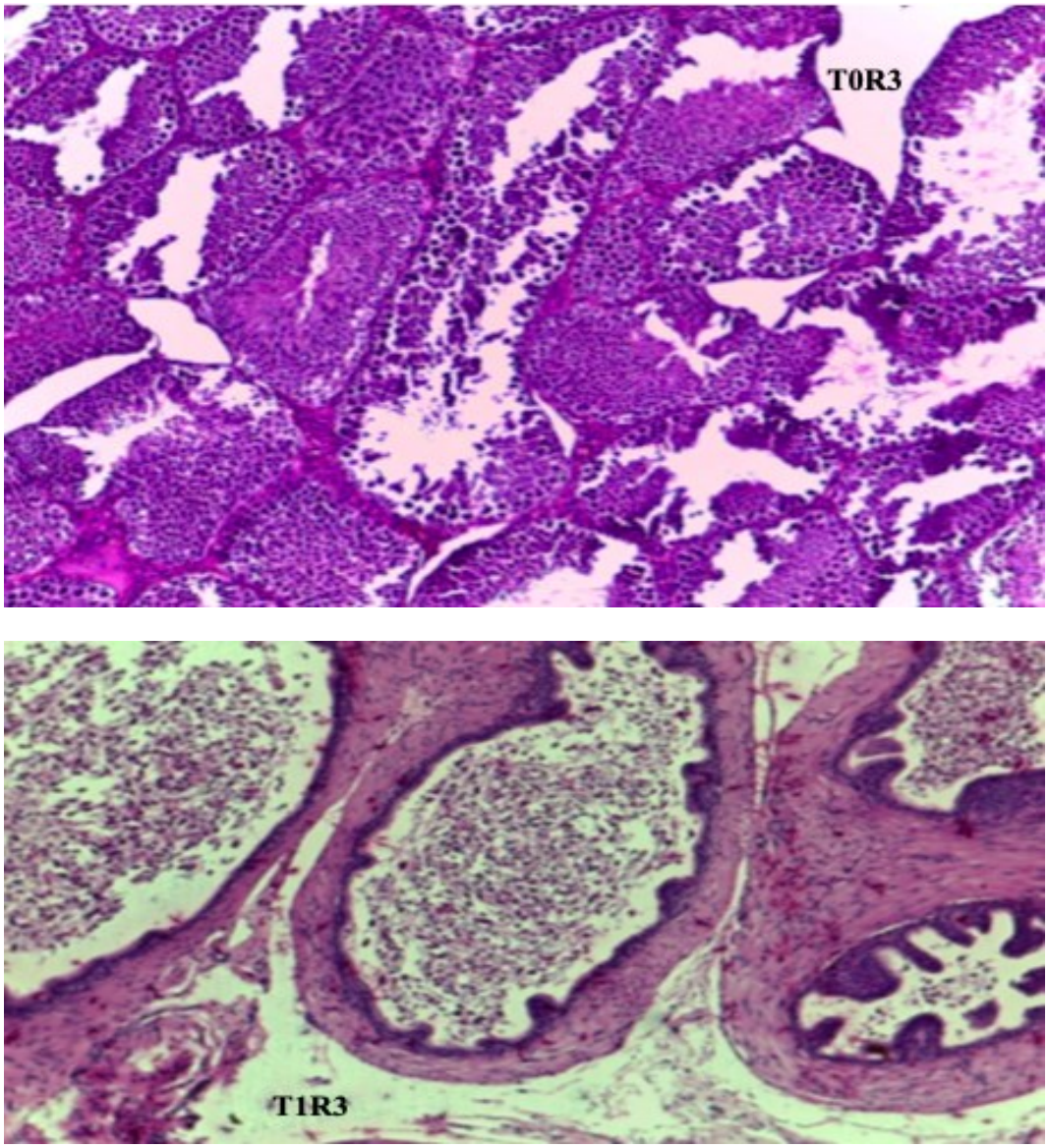


Nota. Micrografía de un corte transversal de testículo.

El estudio histopatológico del T3 en el segundo intervalo de castración reveló que la administración de 6 mg de CBD intratesticular, promovió una hiperplasia de las espermatogonias, presencia de tejido necrotizante, discontinuidad del intersticio acompañado de la ausencia abrupta de las células de Leydig, además, los hallazgos permitieron identificar diversos grados de azoospermia con pérdida definitiva de la luz del túbulo seminífero.

Figura 18.

Estudios histológicos del T0 (control) con el T1 (2 mg de CBD) en el tercer intervalo de castración (8 semanas post-inyección).

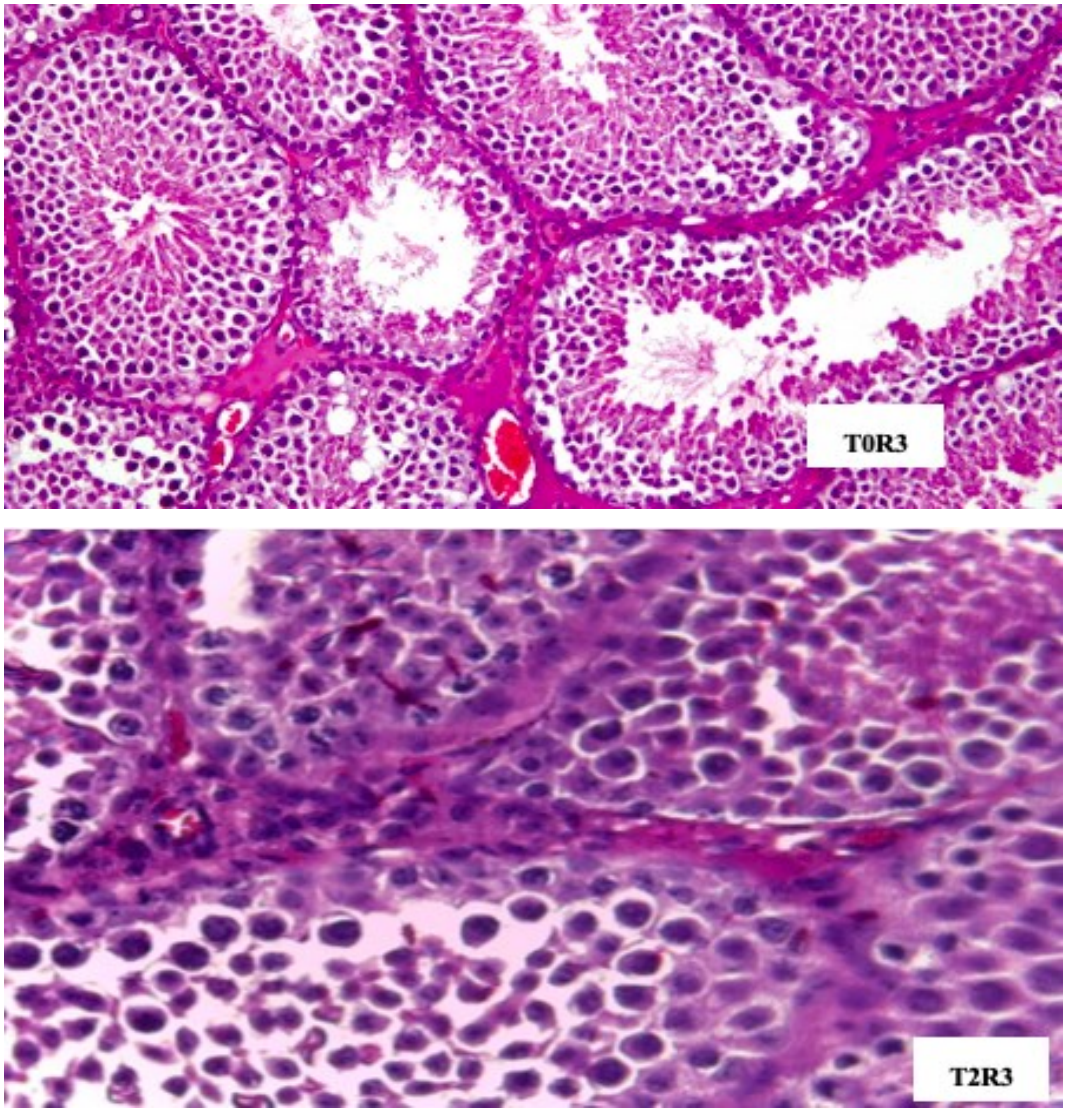


Nota. Micrografía de un corte transversal de testículo

Después de 8 semanas desde la administración de CBD a razón de 2 mg (T1), se logró identificar una considerable afectación en la espermatogénesis, ya que las espermatogonias se observaron desprendidas del tejido epitelial del túbulo seminífero, además, se evidenció hiperplasia de las células de Leydig, siendo hallazgos patológicos en relación con el grupo control, que presenta un histoarquitectura normal.

Figura 19.

Estudios histológicos del T0 (control) con el T2 (4 mg de CBD) en el tercer intervalo de castración (8 semanas post-inyección).

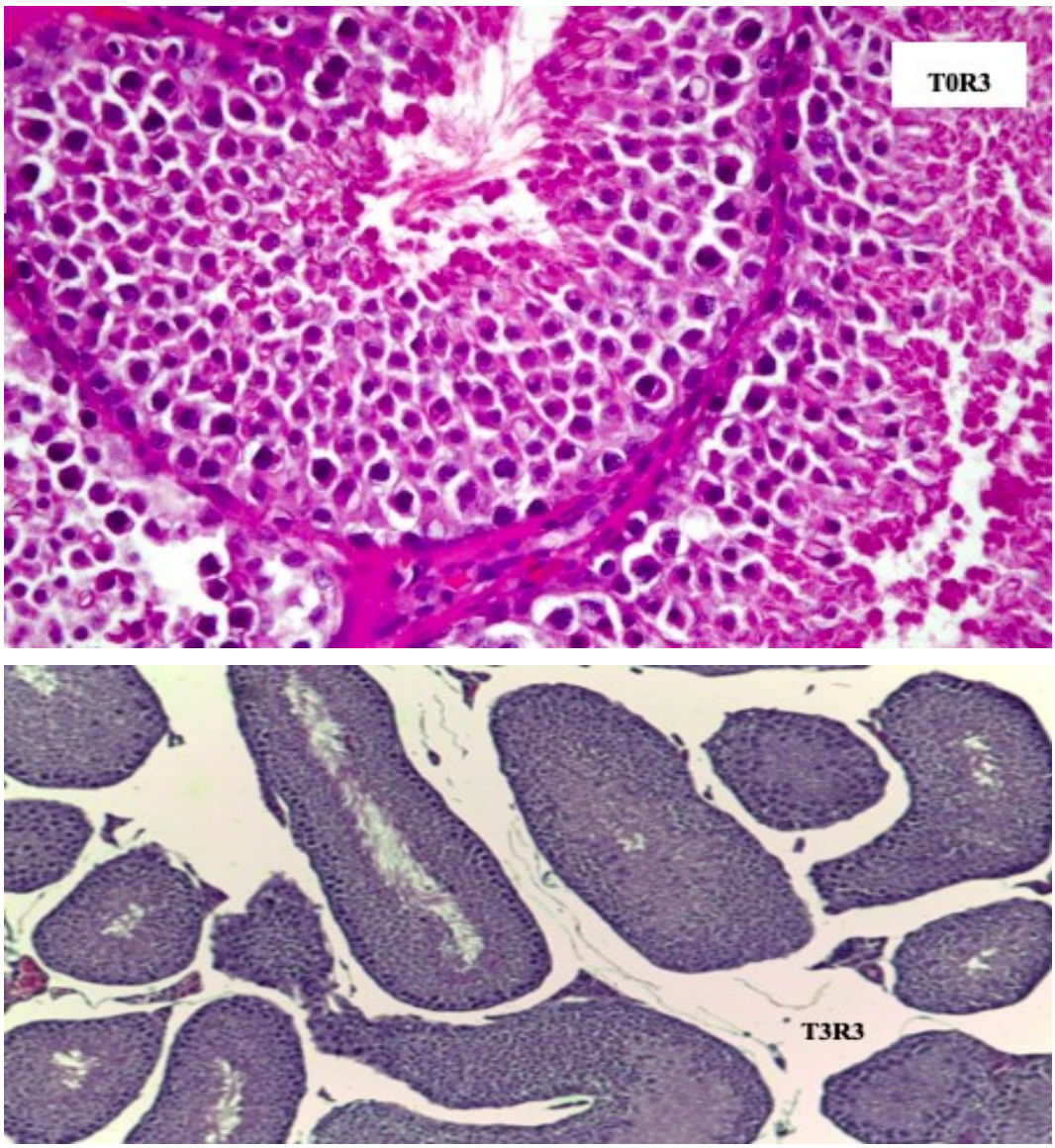


Nota. Micrografía de un corte transversal de testículo

Los cambios histológicos de la exposición a la dosis de 4 mg de CBD (T2) durante 8 semanas revelaron que la administración intratesticular provocó afectación severa a nivel de las células de Leydig, reducción del calibre de los vasos sanguíneos, además, desencadenó un proceso de apoptosis de las espermatogonias y espermatocitos de primer orden, observándose células hiperplásicas, con desorden en la división celular, sin evidencia de procesos regenerativos compensatorios en el testículo.

Figura 20.

Estudios histológicos del T0 (control) con el T3 (6 mg de CBD) en el tercer intervalo de castración (8 semanas post-inyección).



Nota. Micrografía de un corte transversal de testículo

La dosis de 6 mg de CBD (T3) intratesticular fue la dosis más alta probada, esta dosis impactó significativamente la configuración del espacio intersticial, ya que provocó pérdida del tejido epitelial, ausencia de las células de Leydig, reducción significativa del calibre de los vasos sanguíneos comprometiendo la perfusión sanguínea, a nivel de la espermatogénesis se evidenció procesos degenerativos irreversibles con hallazgos de tejido necrotizante y tejido hialino a la luz tubular, además, ausencia y desorganización en el proceso de espermatogénesis.

Cameron *et al*. (2025) estudiaron el impacto del CBD en la reproducción, y lograron establecer que su metabolismo es principalmente hepático a partir de procesos de hidroxilación y oxidación de C-7, seguida de una hidroxilación adicional en los grupos pentilo y propenilo para producir derivados del ácido CBD-7-oico, el cual provoca degeneración de los túbulos seminíferos, depleción parcial de células germinales y desorganización histológica del epitelio seminífero, junto con una disminución de las concentraciones de espermatozoides, afectación de la motilidad espermática y bajos niveles de testosterona.

Mobisson *et al*. (2022) valoraron la calidad del esperma en varias especies animales expuestas al THC, a través de diversas vías de exposición, y demostraron que, este afecta la capacitación espermática y puede disminuir la motilidad, la cinemática y el recuento espermático, desde el punto de vista mecanístico, además, demostraron que el cannabis/CBC altera la metilación del ADN en espermatozoides lo que compromete significativamente su fertilidad.

Los hallazgos científicos de Cameron y colaborados, así como los de Mabisson y colaboradores son concurrentes con los hallazgos obtenidos en esta investigación, ya que la administración de diferentes dosis de CBD intratesticular en los cuyes provocó hiperplasia de las células intersticiales, degeneración de las células de Leydig, desorganización histológica del epitelio seminífero, ausencia total de espermatozoides maduros por compromiso significativo de la división celular por efecto de la alteración de la metilación del ADN espermático que deriva en diversos grados de azoospermia y compromiso severo de la capacidad fecundante de los espermatozoides.

4.1.7. Estudio de los cambios en la biometría hemática

Tabla 14.

Determinación estadística de los cambios en la biometría hemática

Analito	Tratamientos					
	T0	T1	T2	T3	F	P
[1]WBC	11,52^{A}	13,78^{A}	14,43^{A}	14,50^{A}	3,37	0,1355
Lyn#	8,80^{B}	8,18^{AB}	5,95^{BC}	5,42^{C}	6,89	0,0500
Gran#	6,06^{A}	7,69^{A}	7,52^{A}	7,43^{A}	3,39	0,1348
Mid#	0,2550^{C}	0,3150^{B}	0,280^{BC}	0,270^{A}	0,24	0,8615
RCB	5,18^{A}	4,89^{A}	4,59^{A}	5,08^{A}	2,62	0,1873
PLT	626,50^{A}	570,00^{A}	454,00^{A}	369,50^{A}	2,46	0,2024
[2]WBC	8,66^{B}	12,53^{A}	12,42^{A}	12,92^{A}	8,30	0,0342*
Lyn#	7,60^{B}	8,29^{A}	8,75^{A}	6,47^{C}	44,29	0,0016*
Gran#	6,96^{A}	6,65^{A}	6,43^{A}	5,36^{B}	7,03	0,0400*
Mid#	0,35^{A}	0,26^{A}	0,23^{A}	0,29^{A}	2,06	0,2845
RCB	4,47^{A}	4,48^{A}	5,09^{A}	5,49^{A}	2,44	0,2046
PLT	569,00^{A}	637,50^{A}	533,00^{A}	443,50^{A}	7,01	0,0442
[3]WBC	9,27^{B}	11,02^{AB}	11,03^{AB}	12,67^{A}	6,77	0,0500
Lyn#	6,54^{A}	4,47^{C}	5,44^{B}	5,21^{B}	23,19	0,0054*
Gran#	6,42^{AB}	5,88^{AB}	5,16^{B}	6,54^{A}	3,50	0,1290
Mid#	0,42^{A}	0,44^{A}	0,32^{B}	0,34^{B}	8,88	0,0306*
RCB	4,35^{B}	4,33^{B}	5,32^{A}	5,21^{A}	22,01	0,0060*
PLT	516,00^{A}	626,00^{A}	495,00^{A}	499,50^{A}	1,61	0,3209

Nota. 1: primer intervalo de castración (1 semana). 2: segundo intervalo de castración (4 semanas). 3: tercer intervalo de castración (8 semanas). Rangos de referencia; WBC: 3,00 - 13,50 10^9/L. Lym#; 3,20-9,00 10^9/L, Gran#; 2,00-7,50 10^9/L, Mid#; 0,10-0,60 10^9/L, RCB; 3,40-6,50 10^12/L, PLT; 100-1250 10^9/L.

En el análisis de los parámetros hematológico en el primer intervalo, las diferencias estadísticas no fueron significativas en los analitos de recuento de glóbulos blancos (WBC), recuento de linfocitos (Lyn#), granulocitos (Gran#) y monocitos (Mid#), infiriendo en un comportamiento biológico similar entre los tratamientos que recibieron las dosis de CBD y el grupo control, de igual forma, a nivel de glóbulos rojos (RCB) y plaquetas (PLT) no existieron diferencias significativas.

En el segundo intervalo de castración se observaron diferencias estadísticas significativas ($p < 0,05$) a nivel del recuento de glóbulos blancos (WBC), recuento de linfocitos (Lyn#) y recuentos de granulocitos (Gran#) a causa de la exposición a las diferentes dosis de CBD intratesticular, recalcando que, estos analitos se encontraban dentro del rango referencial, permitiendo establecer la inexistencia de un proceso inflamatorio significativo, de igual manera, a nivel de glóbulos rojos (RCB) y plaquetas (PLT) no existieron diferencias significativas.

Finalmente, en los hallazgos de la tercera intervención se determinaron diferencias estadísticas ($p <0,05$) significativas en el recuento de linfocitos (Lyn#), recuento de monocitos (Mid#) y recuento de glóbulos rojos (RCB), que al valorarse clínicamente se estableció que estos se mantuvieron dentro del rango referencial. Así mismo, a nivel de los analitos WBC, Gran# y plaquetas (PLT) no se identificaron diferencias estadísticas significativas.

Puttharaksa *et al*. (2025) realizaron una evaluación preliminar del efecto de CBD vía oral sobre la respuesta hematológica en animales, y determinaron que la mayoría de los parámetros hematológicos y bioquímicos se mantuvieron dentro de los rangos de referencia, además, no se evidenció alteraciones en el recuento de glóbulos blancos, recuento de eritrocitos y recuento de plaquetas.

Comparativamente el criterio de Puttharaksa y colaboradores es concurrente con lo evidenciado en esta investigación, ya que la aplicación de CBD intratesticular no propició alteraciones hematológicas generalizadas, sin embargo, los hallazgos inflamatorios visualizados son por efecto de la inflamación local a causa de la transgresión tisular en el momento de la administración intratesticular.

4.1.8. Estudio del dolor post-inyección

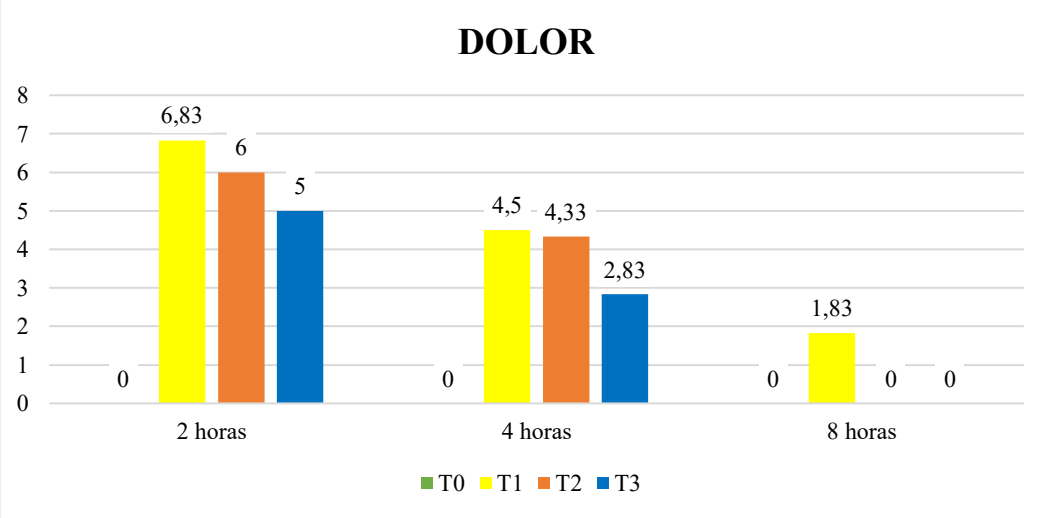
Tabla 15.

Determinación estadística del dolor post-inyección intratesticular de CBD en cuyes

Intervalo	Tratamientos	Promedio	F	P
2 horas	T0 (Control)	0,00 D	233,28	<.0001
	T1 (2 mg de CBD)	6,83 A		
	T2 (4 mg de CBD)	6,00 B		
	T3 (6mg de CBD)	5,00 C		
4 horas	T0 (Control)	0,00 D	33,26	<.0001
	T1 (2mg de CBD)	4,50 A		
	T2 (4 mg de CBD)	4,33 B		
	T3 (6 mg de CBD)	2,83 C		
8 horas	T0 (Control)	0,00 B	14,76	<.0001
	T1 (2mg de CBD)	1,83 A		
	T2 (4 mg de CBD)	0,00 B		
	T3 (6 mg de CBD)	0,00 B		

Figura 21.

Promedios del dolor post-inyección intratesticular de CBD en cuyes



En el análisis del dolor post-inyección intratesticular de CBD en cuyes las diferencias estadísticas fueron significativas en los parámetros de evaluación a las 2, 4 y 8 horas en cuanto a la adjudicación del puntaje de dolor en base a la escala de dolor en roedores (The Rat Grimace Scale) entre los tratamientos estudiados.

En la comparación de promedios de Duncan se observó que durante el primer periodo de evaluación (2 horas) los promedios fueron estadísticamente diferentes, considerando que, el mayor promedio del puntaje en la escala de dolor fue observado en el grupo T1 con 6,83 puntos, siguiéndole el T2 y T3 con 6,00 y 5,00 puntos respectivamente, determinando que esta adjudicación permitió inferir que los pacientes se encontraban con dolor a causa de la inyección intratesticular de CBD.

En lo concerniente a los otros 2 intervalos de evaluación del dolor postinyección, los promedios fueron estadísticamente diferentes entre grupos, sin embargo, el comportamiento en cada periodo (4 y 8 horas) fue similar, ya que en ambos intervalos de evaluación, el grupo T1 exhibió los mayores puntajes en la adjudicación del dolor con 4,50 puntos a las 4 horas y 1,83 puntos a las 8 horas, recalcando que el dolor presentó una tendencia a la disminución dependiente de las dosis todos los periodos de puntuación.

Bayas & Fuentes (2024) quienes evaluaron el efecto esterilizante de la inyección intratesticular de manitol, determinaron que, la administración de manitol no provocó dolor en los animales en estudio, ya que presentaron una puntuación menor a 5 puntos en lo referente a las características faciales y postulares.

Los resultados de Bayas & Fuentes, se contrastan con lo observado en esta investigación, sin embargo, se considera que, debido al tipo de mecanismos de acción del CBD, el efecto analgésico y antiinflamatorio se evidenció a partir de las 4 horas de evaluación, considerando al CBD como una nueva y valiosa alternativa para la aplicación intratesticular en cuyes que promueve la infertilidad bajo condiciones menos dolorosas que otros agentes esterilizantes y métodos de castración convencionales.

4.2. COMPROBACIÓN DE HIPÓTESIS

De acuerdo con los resultados del estudio histopatológico de los testículos de los cuyes se estableció que, el CBD proporciona afectación irreversible en la organización histológica de los testículos inyectados, por tal motivo, se rechaza la hipótesis nula y se acepta la hipótesis alterna la misma que refiere que; Existe efecto de la inyección intratesticular de cannabidiol (CBD) en cuyes (*Cavia porcellus*) como agente esterilizante.

CAPÍTULO V

5. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1. CONCLUSIONES

Las administraciones de inyecciones intratesticulares de 2 mg (T1), 4 mg (T2) y 6 mg (T3) de CBD propiciaron diversos grados de esterilidad en los cuyes en estudio, adicionalmente, en la evaluación histológica en los tres intervalos de evaluación (1, 4 y 8 semanas post-inyección) se observó un importante compromiso en la organización histológica testicular, el cual aumentó conforme a la dosis.

La administración del CBD en diferentes dosis de aplicación intratesticular en los cuyes en estudio, provocaron cambios histológicos, los cuales están mediados por; pérdida de la continuidad del tejido intersticial acompañado por hiperplasia de las células intersticiales, degeneración de las células de Leydig, alteraciones en la configuración del epitelio seminífero, azoospermia, con un importante compromiso de los procesos de división celular con repercusiones severas de la capacidad fecundante de los espermatozoides.

El estudio de las variaciones hematológicas reveló que la aplicación de CBD intratesticular no propició alteraciones hematológicas generalizadas, por tal motivo su aplicación es segura, sin embargo, se observaron hallazgos inflamatorios locales visualizados por efecto de la transgresión tisular al momento de la inyección intratesticular.

En la adjudicación del dolor después de la inyección intratesticular de las diferentes dosis de CBD, se observaron que durante el primer análisis (2 horas) los cuyes del T1, T2 y T3 experimentaron un grado variable de dolor, mientras que en el segundo y tercer análisis (4 y 8 horas), los cuyes no manifestaron dolor con una adjudicación menor a 5 puntos, estos resultados son coincidentes con el efecto analgésico y antiinflamatorio del CBD.

5.2. RECOMENDACIONES

Aplicar 6mg de CBD (T3) de forma intratesticular a cuyes como agente fitoesterilizante para provocar una esterilidad en machos.

Realizar investigaciones sobre los cambios histológicos a nivel de los testículos en cuyes en etapa reproductiva con aplicaciones de CBD oral versus intratesticular.

Determinar el efecto de la administración de CBD en el rendimiento productivo y reproductivo en cobayas durante el ciclo productivo.

Estudiar las características organolépticas de la canal de los cuyes suplementados CBD en diferentes dosis.

BIBLIOGRAFÍA

Andromа, E., & Khasanh, L. (2017). Anatomy And Histology Of Reprodutive Organ Of Male Guinea Pig As A Souce Of Lerning. *Proc. Internat. Conf. Sci. Engin*., 1, Pp. 9-18.

Bayas, C., & Fuentes, F. (2024). Evaluación Del Efecto Del Manitol Intratesticular En Cuyes (Cavia Porcellus) Y Su Influencia En Los Parámetros Zootécnicos. *Tesis De Pregrado. Universidad Estatal De Bolívar.*

Borowska, M., Czarnywojtek, A., Sawicka, N., Woliński, K., Plazińska, T., Mikolajczak, P., & Ruchala, M. (2018). The Effects Of Cannabinoids On The Endocrine System. *Prace Poglądowe*, 69(6), Pp. 705-720.

Brunetti, P., Faro, A., Pirani, F., Berretta, P., Pacifici, R., Pichini, S., & Busardo, F. (2020). Pharmacology And Legal Status Of Cannabidiol. *Ann Ist Super Sanità*, 56(3), Pp. 285-291.

Cáceres, F., Jiménez, R., Ara, M., Huamán, H., & Huamán, A. (2004). Evaluación Del Espacio Vital De Cuyes Criados En Pozas. *Revista De Investigaciones Veterinarias Del Perú*, 15(2), Pp. 100-112.

Cameron, R., Perono, G., Natale, C., Petrik, J., Holloway, A., & Hardy, D. (2025). The Impact Of Cannabinoids On Reproductive Function. *Reproduction*, 169(E240369), 1-13.

Carcalho, R., Santos, M., Souza, M., Rocha, T., Guimarães, F., Anselmo, F., & Mazaro, R. (2018). Chronic Exposure To Cannabidiol Induces Reproductive Toxicity In Male Swiss Micre. *Journal Of Applied Toxicology*, 38(9), Pp. 1215.

Carvalho, R., Andersen, M., & Mazoro, R. (2020). The Effects Of Cannabidiol On Male Reproductive System: A Literature Review. *Journal Of Applied Toxicology*, 40(1), 132-150.

Carvalho, R., Souza, M., Santos, M., Guimarães, F. P., Andersen, M., & Mazaro, C. (2018). Chronic Cannabidiol Exposure Promotes Functional Impairment In Sexual Behavior And Fertility Of Male Mice. *Reproductive Toxicology*, 81, Pp. 34.

Castañeda, M. (2023). Influencia De La Criopreservación Sobre La Calidad Espermática Post - Descongelamiento En Cuyes (*Cavia porcellus L.*) En La Región Amazonas. Tesis De Pregrado. Universidad Nacional Toribio Rodríguez De Mendoza De Amazonas.

Funahashi, T., Ikeuchi, H., Yamaori, S., Kimura, T., Yamamoto, I., & Watanabe, K. (2005). In Vitro Inhibitory Effects Of Cannabinoids On Progesterone 17 A-Hydroxylase Activity In Rat Testis Microsomes. *Journal Of Health Science*, 51(3), Pp. 369 - 375.

Gamble, L.-J., Boesch, J., Frye, C., Schwark, W., Mann, S., Wolfe, L., Wakshlag, J. (2018). Pharmacokinetics, Safety, And Clinical Efficacy Of Cannabidiol Treatment In Osteoarthritic Dogs. *Frontiers In Veterinary Science, Sec. Veterinary Surgery*, Pp. 165.

Gęgotek, A., Atalay, S., Rogowska, A., & Skrzydlewska, E. (2021). The Effect Of Cannabidiol On Uv-Induced Changes In Intracellular Signaling Od 3d-Cultured Skin Keratinocytes. *Int. J. Mol. Sci,* 22(3), Pp. 1501.

Goldstein, H., Harderode, J., & Nyquist, S. (1977). Effects Of Chronic Administration Of Delta-9-Tetrahydrocannabidiol And Cannabidiol On Rate Testicular Esterase Isozyme. *Life Sciences*, 20(6), Pp. 951-954.

Gorzalka, B., & Dang, S. (2012). Minireview: Endocannabinoids And Gonadal Hormones: Bidirectional Interactions In Physiology And Behavior. *Endocrinology*, 153(3), Pp. 1016-1024.

Gusho, C., & Court, T. (2020). Cannabidiol: A Brief Review Of Its Therapeutic And Pharmacologic Efficacy In The Management Of Joint Disease. *Cureus*, 12(3), Pp. E7375.

Harclerode, J., Nyquist, S., Nazar, B., & Lowe, D. (1979). Effects Of Cannabis On Sex Hormones And Testicular Enzymes Of The Rodent. En G. Nahas, & D. Paton, Marihuana Biological Effects: Analysis Metabolism, Celular *Responses, Reproduction And Brain. Paris: Pergamon Press*. Pp. 395-405.

Jarocka, I., Biernacki, M., Weoński, A., Gęgotek, A., & Skrzydlewska, E. (2020). Cannabidiol Effects On Phospholipid Metabolism In Keratinocytes From Patients With Psoriasis Vulgaris. *Biomolecules*, 10(3), Pp. 367.

Jurado, H., Zambrano, E., & Chávez, C. (2020). Efecto Del Suministro In Vivo De Lactobacillus Casei En La Alimentación De *Cavia porcellus*. *Biotecnología En El Sector Agropecuario Y Agroindustrial,* 18(2), Pp. 156.

Landmark, C., & Brandl, U. (2020). Pharmacology And Drug Interactions Of Cannabinoids. *Epileptic Disorders*, 22(1), Pp. S16-S22.

Langford, D. B.-R.-F. (2010). Coging Of Facial Expressions Of Pain In The Laboratory Mouse. *Nature Methds*, 7(6), Pp. 477-449.

Lazarini, W., Da-Silva, D., Da-Silva, R., Leite, J., & Garcia, N. (2020). The Anticonvulsant Effects Of Cannabidiol In Experimental Models Of Epileptic Seizures: From Behavior And Mechanisms To Clinical Insights. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 111, Pp. 166-182.

List, A., Nazar, B., Nyquist, S., & Harclerode, J. (1977). The Effects Of 9 - Tetrahydrocannabinol And Cannabidiol On The Metabolism Of Gonadal Steroids In The Rat. *Drug Metabolism And Disposition*, 5(4), Pp. 268-272.

Márquez, N., Valencia, R., Chauca, L., & Verde, Z. (2019). Estudio Anatómico Del Glande Del Cuy (Cavia Porcellus) De La Raza Perú. *Revista De Investigaciones Veterinarias Del Perú*, 30(3), Pp. 995-1002.

Martinez, N., Kelly, J., Corna, G., Golino, M., Abbate, A., & Toldo, S. (2023). Molecular And Cellular Mechanisms Of Action Of Cannabidiol. *Molecules*, 28(16), Pp. 5980.

Meah, F., Lundholm, M., Emanuele, N., Amjed, H., Poku, C., Agrawal, L., & Emanuele, M. (2022). The Effects Of Cannabis And Cannabinoids On The Endocrine System. *Reviews In Endocrine And Metabolic Disorders*, 23(3), Pp. 401-420.

Mechoulam, R., & Hanus, L. (2002). Cannabidiol: An Overview Of Some Chemical And Pharmacological Aspects. Part I: Chemical Aspects. *Chemistry And Physics Of Lipids*, 121, Pp. 35-43.

Mlost, J., Bryk, M., & Starowicz, K. (2020). Cannabidiol For Pain Treatment: Docus On Pharmacology And Mechanism Of Action. *Int. J. Mol. Sc,* 21(22), Pp. 8870.

Mobisson, S., Ikpi, D., Wopara, I., & Obembe, A. (2022). Cannabis Sativa Exacerbate Testicular Function By Increased Oxidative Stress, Altered Male Reproductive Hormones, Sperm Quality/Quantity And Cellular Architecture Of The Testis. *Firts International Journal Of Andrology Andrologia*, 8(2), 10-16.

Nachnani, R., Raup-Konsavage, W., & Vrana, K. (2021). The Pharmacological Case For Cannabigerol. *The Journal Of Pharmacology And Experimental Therapeutics*, 376, Pp. 204-212.

Navarro, C. (2018). Gametogénesis I: Espermatogénesis. *Tesis de pregrado. Universidad De Valéncia*, Pp. 1-50.

Newton, S., Murphy, L., & Bartke, A. (1993). In Vitro Effects Of Psychoactive And Non-Psychoative Cannabinoids On Immature Rats Sertoli Cell Function. *Life Science*, 53(18), Pp. 1429-1437.

Orrego, F. (2022). Características Espermáticas Y Testiculares En Dos Edades Y Tres Razas De Cuyes. *Tesis De Pregrado. Universidad Nacional Agraria La Molina*.

Orrego, F. (2022). Características Espermáticas Y Testiculares En Dos Edades Y Tres Razas De Cuyes. *Tesis De Pregrado. Universidad Nacional Agraria La Molina*.

Oudir, M., Chader, H., Bouzid, B., Bendisari, K., Latreche, B., Boudalia, S., & Iguer-Ouada, M. (2018). Male Rat Exposure To Low Dose Of Di (2-Ethylhexyl) Phthalate During Pre-Pubertal, Pubertal And Post-Pubertal Periods: Impact On Sperm Count, Gonad Histology And Testosterone Secretion. *Reproductive Toxicology*, 75, Pp. 33-39.

Peng, J., Fan, M., An, C., Ni, F., Huang, W., & Luo, J. (2022). A Narrative Review Of Molecular Mechanism Andtherapeutic Effect Of Cannabidiol (Cbd). *Basic Clin Pharmacol Toxicol,* 130, Pp. 439–456.

Peyravian, N., Sylvia, S., & Jimenez, J. (2022). The Anti-Inflammatory Effects Of Cannabidiol (Cbd) On Acne. *Journal Of Inflammation Research*, 15, Pp. 2795-2801.

Pico, J., Shagñay, S., Moncayo, L., Roche, G., & Silva, V. (2023). Evaluación De La Agresividad Y Morfometría Testicular En Cuyes (Cavia Porcellus) Sometidos Tres Métodos De Esterilización Reproductiva. *Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar*, 7(3), 1-17.

Pisanti, S., Malfitano, A., Ciaglia, E., Lamberti, A., Ranier, R., Cuomo, G., Bifulco, M. (2017). Cannabidiol: State Of The Art And New Challenges For Therapeutic Applications. *Pharmacology & Therapeutics*, 175, Pp. 133-150.

Piscoya, C., Zapata, M., Vílchez, J., & Díaz, M. (2021). Castración Inmunológica, Química Y Quirúrgica Sobre La Actividad Sexual En Cuyes Machos (Cavia Porcellus) Y Su Rendimiento Productivo. *Revista Ciencia Y Sociedad*, 1, 29-40.

Popescu, A., Dreanca, A., Sarpataki, O., Cernea, M., Jourdan, A., & Marcus, I. (2023). Cannabidiol, From Past To Present: A Review. *Veterinary Drug/Medicamentul Veterinar,* 17(1).

Puttharaksa, W., Charoensook, R., Tungtrakanpoung, R., Hoidokthom, N., Rungchang, S., Brenig, B., & Numthuam, S. (2025). A Preliminary Evaluation Of The Comparative Efficacy Of Gel-Based And Oil-Based Cbd On Hematologic And Biochemical Responses In Dogs. *Vet. Sci*., 12(4), 342.

Rosenkrantz, H., & Esber, H. (1980). Cannabinoid-Induced Hormone Changes In Monkeys And Rats. *Journal Of Toxicology And Environmental Health*, 6(2), Pp. 297-313.

Rosenkrantz, H., & Hayden, D. (1979). Acute And Subacute Inhalation Toxicity Of Turkish Marihuana, Cannabichromene, And Cannabidiol In Rats. *Toxicology And Applied Pharmacology*, 48(3), Pp. 375-386.

Schaiquevich, P., Riva, N., Maldonado, C., Vázquez, M., & Cáceres, P. (2020). Clinical Pharmacology Of Cannabidiol In Refractory Epilepsyfarmacología Clínica De Cannabidiol En Epilepsias Refractarias. *Farmacia Hospitalara*, 44(5), Pp. 222-229.

Seltzer, E., Watters, A., Mackenzie, D., Granat, L., & Zhang, D. (2020). Cannabidiol (Cbd) As A Promising Anti-Cancer Drug. *Cancers*, 12(11), Pp. 3203.

Sharkey, L., Radin, J., & Seelig, D. (2021). *Veterinary Cytology* (Vol. This Edition First Published). Usa: John Wiley & Sons, Inc.

Sholler, D., Schoene, L., & Spindle, T. (2020). Therapeutic Efficacy Of Cannabidiol (Cbd): A Review Of The Evidence From Clinical Trials And Human Laboratory Studies. *Current Addiction Reports*, 7(3), Pp. 405-412.

Sideris, A., & Doan, L. (2024). An Overview Of Cannabidiol. *Regional Anesthesia And Acute Pain Medicine*, 138(1), Pp. 54-68.

Sklenárová, M., Šima, M., & Slanař, O. (2023). Effects Of Cannabidiol In Inflammation: A Review Of Pre-Clinical And Clinical Findings. *Prague Medical Report*, 124(3), Pp. 216-229.

Sotocinal, S., Sorge, R., Zaloum, A., Tuttle, A., Martin, L., Wieskopf, J., Mogil, J. (2011). The Rat Grimace Scale: A Partially Automated Method For Quantifying Pain In The Laboratory Rat Via Facial Expressions. *Molecular Pain*, 7(55), Pp. 1-10.

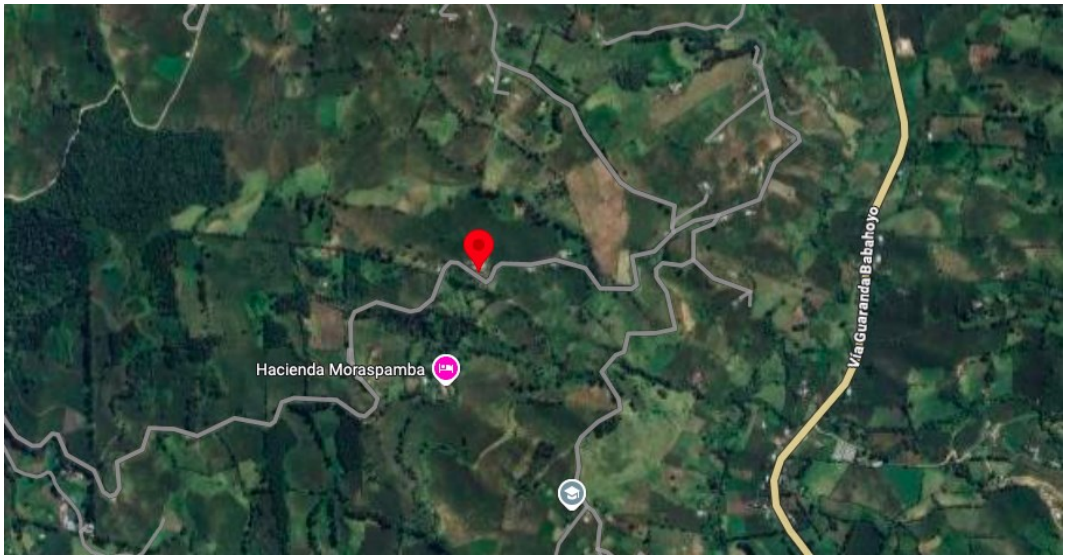
Taday, D. (2022). Valoración Microscópica De La Calidad Del Semen De Cuy". *Tesis De Pregrado. Escuela Superior Politécnica De Chimborazo* .

Watanabe, K., Motoya, E., Mastsuzawa, N., Funahashi, T., Kimura, T., Matsunaga, T., & Yomamoto, I. (2005). Marijuana Extracts Possess The Effects Linke The Andocrine Disrupting Chemicals. *Toxicology*, 206(3), Pp. 471-478.

Zapata, M. (2019). Efecto De Castración Quirúrgica, Química E Inmunológica En El Comprotamiento Sexual Y Productivo En Cuyes Machos (*Cavia Porcellus*).

ANEXOS

Anexo 1. *Lugar de investigación*



Fuente: (Google maps, 2025)

Anexo 2. *Resultados de la biometría hemática.*

T0R1; Biometría hemática en el primer intervalo de castración.

INFORME DE ANALISIS DE HEMOGRAMA

Nombre del paciente: T0R1 | ID de muestra: 020525 | Especie: Cobayo

Nombre del propietario: Gardenia Cabrera | Hist.clín. N.º: 020525 | Género: Macho

Hora de análisis: 02/05/2025 10:32 | Diagnóstico: | Edad: 6 Mes

Parám.	Resultado		Rango de ref.	Unidad
1 **WBC**	10,12		**3,00-13,50**	**10^9/L**
2 Lym%	0,438		0,352-0,756	
3 Gran%	0,529		0,200-0,600	
4 Mid%	0,033		0,025-0,060	
5 Lym#	8,68		3,20-9,00	10*9/L
6 Gran#	5,30		2,00-7,50	10*9/L
7 Mid#	0,23		0,10-0,60	10*9/L
8 RBC	**5,49**		**3,40-6,50**	**10^12/L**
9 HGB	166	↑	80-140	g/L
10 HCT	0,449	↑	0,250-0,420	
11 MCV	81,8	↑	60,0-80,0	fL
12 MCH	30,3	↑	19,0-25,0	pg
13 MCHC	370	↑	300-360	g/L
14 RDW-CV	0,134		0,105-0,220	
15 RDW-SD	38,0		28,0-65,0	fL
16 PLT	**566**		**100-1250**	**10^9/L**
17 MPV	6,7		4,0-7,8	fL
18 PDW	6,6		0,1-30,0	fL
19 PCT	3,81		0,00-8,00	mL/L

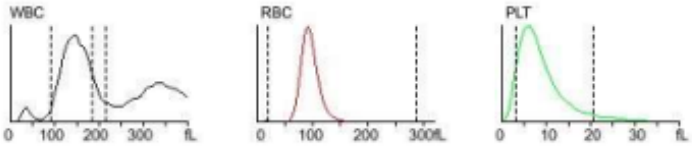
Mensaje WBC

Leucocitosis
Neutrofilia
Linfocitosis

Mensaje RBC

Mensaje PLT

Mensaje Other



T1R1; Biometría hemática en el primer intervalo de castración.

INFORME DE ANALISIS DE HEMOGRAMA

Nombre del paciente: T1R1 | ID de muestra: 020525 | Especie: Cobaya

Nombre del propietario: Gardenia Cabrera | Hist.clín. Nº: 020525 | Género: Macho

Hora de análisis: 02/05/2025 10:23 | Diagnóstico: | Edad: 6 Mes

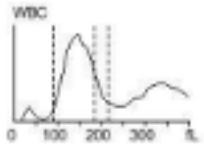
	Parám.	Resultado	Rango de ref.	Unidad
1	**WBC**	13,67	**3,50-13,50**	**10^9/L**
2	Lym%	0,469	0,352-0,756	
3	Gran%	0,471	0,200-0,600	
4	Mid%	0,060	0,025-0,060	
5	Lym#	8,05	3,20-9,00	10^9/L
6	Gran#	7,92	2,00-7,50	10^9/L
7	Mid#	0,34	0,10-0,60	10^9/L
8	**RBC**	4,96	**3,40-6,50**	**10^12/L**
9	HGB	155	80-140	g/L
10	HCT	0,412	0,250-0,420	
11	MCV	83,1	60,0-83,0	fL
12	MCH	26,0	19,0-25,0	pg
13	MCHC	376	300-360	g/L
14	RDW-CV	0,144	0,105-0,220	
15	RDW-SD	41,2	28,0-65,0	fL
16	**PLT**	[illegible]	**100-1259**	**10^9/L**
17	MPV	5,9	4,6-7,8	fL
18	PDW	4,8	0,1-30,0	fL
19	PCT	3,29	0,00-8,00	mL/L

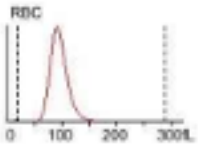
Mensaje WBC

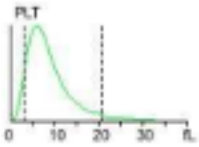
Mensaje RBC

Mensaje PLT

Mensaje Other







T2R1; Biometría hemática en el primer intervalo de castración.

INFORME DE ANALISIS DE HEMOGRAMA

Nombre del paciente: T2R1 | ID de muestra: 020525 | Especie: Cobayo

Nombre del propietario: Gardenia Cabrera | Hist.clín. N.º: 020525 | Género: Macho

Hora de análisis: 02/05/2025 10:28 | Diagnóstico: | Edad: 6 Mes

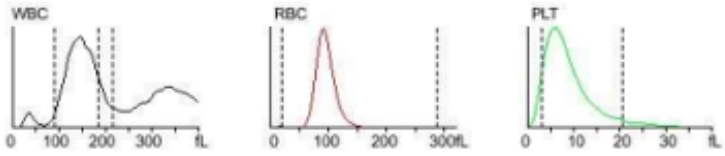
Parám.	Resultado	Rango de ref.	Unidad
1 WBC	14.03	**3,00-13,50**	**10^9/L**
2 Lym%	0,445	0,352-0,756	
3 Gran%	0,438	0,200-0,600	
4 Mid%	0.059	0,025-0,060	
5 Lym#	5,4	3,20-9,00	10^9/L
6 Gran#	7,65	2,00-7,50	10^9/L
7 Mid#	0,23	0,10-0,60	10^9/L
8 RBC	4.53	**3,40-6,50**	**10^12/L**
9 HGB	162	80-140	g/L
10 HCT	0,416	0,250-0,420	
11 MCV	83,3	60,0-80,0	fL
12 MCH	26,8	19,0-25,0	pg
13 MCHC	396	300-360	g/L
14 RDW-CV	0,132	0,105-0,220	
15 RDW-SD	46.1	28,0-65,0	fL
16 PLT	587	**100-1250**	**10^9/L**
17 MPV	5,5	4,0-7,8	fL
18 PDW	4,2	0,1-30,0	fL
19 PCT	3,10	0,00-8,00	mL/L

Mensaje WBC

Mensaje RBC

Mensaje PLT

Mensaje Other



T1R1; Biometría hemática en el primer intervalo de castración.

INFORME DE ANALISIS DE HEMOGRAMA

Nombre del paciente: T3R1 | ID de muestra: 020525 | Especie: Cobayo

Nombre del propietario: Gardenia Cabrera | Hist.clín. N.º: 020525 | Género: Macho

Hora de análisis: 02/05/2025 10:38 | Diagnóstico: | Edad: 6 Mes

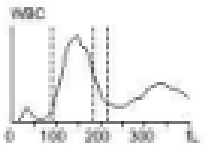
Param.	Resultado	Rango de ref.	Unidad
1 **WBC**	14,05	**3,00-15,50**	**10^9/L**
2 Lym%	0,557	0,352-0,756	
3 Gran%	0,384	0,208-0,600	
4 Mid%	0,059	0,025-0,060	
5 Lym#	8,30	3,20-9,00	10^9/L
6 Gran#	7,55	2,00-7,50	10^9/L
7 Mid#	0,21	0,10-0,60	10^9/L
8 **RBC**	5,06	**3,40-6,50**	**10^12/L**
9 HGB	160	80-160	g/L
10 HCT	0,401	0,258-0,420	
11 MCV	79,2	60,0-80,0	fL
12 MCH	31,5	19,0-25,0	pg
13 MCHC	398	300-360	g/L
14 RDW-CV	0,129	0,105-0,220	
15 RDW-SD	35,6	28,0-65,0	fL
16 **PLT**	385	**100-1250**	**10^9/L**
17 MPV	6,9	4,0-7,8	fL
18 PDW	7,5	0,1-30,0	fL
19 PCT	2,66	0,00-8,00	mL/L

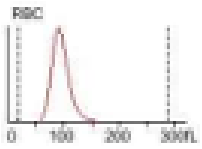
Mensaje WBC

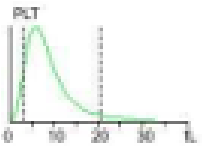
Mensaje RBC

Mensaje PLT

Mensaje Other







Anexo 3. *Base de datos*

	Peso semanal								
Detalle	0	1	2	3	4	5	6	7	8
R1T0	850	840	845	870	880	900	910	920	936
R1T0	1000	950	960	989	1010	1033	1059	1074	1094
R2T0	630	660	670	710	690	718	744	769	732
R2T0	855	869	900	925	900	929	952	980	980
R3T0	605	635	650	683	700	726	751	777	720
R3T0	840	796	800	810	830	850	860	880	920
R1T1	1290	1200	1220	1240	1260	1281	1299	1319	1370
R1T1	895	810	830	855	886	905	928	947	995
R2T1	870	876	880	900	890	912	921	940	970
R2T1	825	854	860	899	870	900	925	949	950
R3T1	920	950	955	990	1010	1938	1955	976	1000
R3T1	770	800	805	838	868	893	916	940	915
R1T2	1010	990	910	941	965	988	910	934	1080
R1T2	895	820	825	849	876	900	929	955	960
R2T2	620	630	636	671	650	678	695	720	738
R2T2	675	690	696	725	701	724	756	780	784
R3T2	995	1000	1043	1088	1090	1110	1131	1158	1142
R3T2	830	860	873	900	910	939	961	983	974
R1T3	1145	1100	1135	1166	1180	1200	1229	1260	1280
R1T3	1060	1000	1032	1057	1090	1116	1138	1163	1187
R2T3	720	735	760	791	740	764	790	812	834
R2T3	690	700	743	777	750	780	803	825	845
R3T3	935	950	965	1000	1040	1067	1099	1119	1110
R3T3	1100	1120	1128	1160	1178	1195	1209	1232	1209

Medicion testicular Diametro mm											
Testigo	T. I	T. D	T: 2mg	T. I	T. D	T2: 4mg	T. I	T. D	T3: 6mg	T. I	T. D
R1	15	14	R1	13	12	R1	11	10	R1	10	10
R1	16	18	R1	10	9	R1	10	12	R1	11	9
R2	15	15	R2	11	11	R2	9	11	R2	9	11
R2	14	16	R2	10	11	R2	10	11	R2	9	9
R3	18	19	R3	10	11	R3	9	8	R3	9	8
R3	15	17	R3	10	9	R3	8	8	R3	7	8

Medicion testicular Longitud											
Testigo	Valor Izquierd	Valor derecho	T: 2mg	Valor izquierdo	Valor derecho	T2: 4mg	Valor izauierdo	Valor derecho	T3: 6mg	Valor izquierdo	Valor Derecho
R1	20	21	R1	17	19	R1	18	19	R1	18	17
R1	24	25	R1	18	19	R1	17	17	R1	15	17
R2	24	24	R2	17	17	R2	13	15	R2	11	12
R2	25	24	R2	15	16	R2	11	14	R2	11	12
R3	23	22	R3	13	12	R3	10	9	R3	11	9
R3	22	21	R3	12	11	R3	11	10	R3	10	10

Peso testicular											
Testigo	T. I	T. D	T1: 2mg	T. I	T. D	T2: 4mg	T. I	T. D	T3: 6mg	T. I	T. D
R1	3,3	3,8	R1	2,9	2,8	R1	2,7	2,7	R1	2,7	2,4
R1	4,3	4,4	R1	3	3,1	R1	2,6	2,5	R1	2,3	2,5
R2	4	3,9	R2	2,8	2,6	R2	2,1	2,2	R2	2,2	2,1
R2	4,1	4,2	R2	2,2	2,3	R2	2,03	2,1	R2	2,3	2
R3	3,9	3,8	R3	2,1	2	R3	1,8	1,9	R3	1,9	1,6
R3	3,2	3,1	R3	2,2	2	R3	1,9	1,7	R3	1,9	1,7

Escala de dolor 2 horas							
Testigo	Valor	T: 2mg	Valor	T2: 4mg	Valor	T3: 6mg	Valor
R1	0	R1	7	R1	7	R1	5
R1	0	R1	6	R1	6	R1	5
R2	0	R2	7	R2	5	R2	5
R2	0	R2	6	R2	6	R2	5
R3	0	R3	7	R3	6	R3	5
R3	0	R3	8	R3	6	R3	5

Escala de dolor 4 horas							
Testigo	Valor	T: 2mg	Valor	T2: 4mg	Valor	T3: 6mg	Valor
R1	0	R1	5	R1	5	R1	2
R1	0	R1	6	R1	3	R1	4
R2	0	R2	5	R2	5	R2	2
R2	0	R2	3	R2	5	R2	4
R3	0	R3	5	R3	4	R3	2
R3	0	R3	3	R3	4	R3	3

Escala de dolor 8 horas							
Testigo	Valor	T: 2mg	Valor	T2: 4mg	Valor	T3: 6mg	Valor
R1	0	R1	2	R1	0	R1	0
R1	0	R1	2	R1	0	R1	0
R2	0	R2	0	R2	0	R2	0
R2	0	R2	1	R2	0	R2	0
R3	0	R3	3	R3	0	R3	0
R3	0	R3	3	R3	0	R3	0

Valores del Recuento de Células Blancas					
Analitos	Repetición	T0	T1	T2	T3
WBC 10^9/L	1	10,12	13,67	14,03	14,05
	1	12,91	13,9	14,83	14,96
	2	9,89	13,03	12,8	12,9
	2	7,43	12,03	12,03	12,93
	3	10,32	11,01	11,02	12,84
	3	8,21	11,03	11,03	12,5
Lym 10^9/L	1	8,68	8,05	5,4	4,3
	1	8,93	8,31	6,5	6,54
	2	7,65	8,04	8,9	6,5
	2	7,54	8,54	8,6	6,43
	3	6,54	4,37	5,18	4,98
	3	6,54	4,56	5,7	5,43
Gran# 10^9/L	1	5,3	7,92	7,65	7,55
	1	6,82	7,45	7,38	7,32
	2	7,01	6,98	6,03	5,4
	2	6,9	6,32	6,83	5,32
	3	5,8	5,86	5,43	6,54
	3	7,03	5,9	4,89	6,54
Mid# 10^9/L	1	0,23	0,24	0,23	0,21
	1	0,28	0,39	0,32	0,32
	2	0,38	0,28	0,22	0,34
	2	0,32	0,26	0,23	0,23
	3	0,38	0,43	0,32	0,32
	3	0,45	0,44	0,32	0,35

Valores del Recuento de Células Rojas y Plaquetas					
Analitos	Repetición	T0	T1	T2	T3
RBC 10^12/L	1	5,49	4,96	4,53	5,06
	1	4,87	4,83	4,64	5,09
	2	4,39	4,92	5,05	5,04
	2	4,55	4,03	5,12	5,94
	3	4,38	4,35	5,32	5,43
	3	4,31	4,31	5,32	4,98
PLT 10^9/L	1	566	562	587	385
	1	687	578	321	354
	2	589	632	590	450
	2	549	643	476	437
	3	543	709	490	543
	3	489	543	500	456

Anexo 4. *Fotografías de la investigación*

Foto 1: Los cuyes en las jaulas

Foto 2: Los cuyes en las jaulas

Foto 3: Toma de las variables de los cuyes

Foto 4: Inyección del CBD intratesticular

Foto 5: Inyección del CBD intratesticular

Foto 6: Inyección del CBD intratesticular

Foto 7: Castración de los cuyes

Foto 8: Toma de las variables del testículo de los cuyes castrados.

Foto 9. Castración de los cuyes, bajo protocolos de anestesia.

Foto 10. Castración de los cuyes, bajo protocolos de anestesia.

Foto 11. Muestra de los testículos enviadas al laboratorio histopatológico.

Foto 12. Visita de campo.

Anexo 5. *Glosario de términos*

Apoptosis: es una vía de destrucción o muerte celular programada o provocada por el propio organismo, con el fin de controlar su desarrollo y crecimiento, que puede ser de naturaleza fisiológica y está desencadenada por señales celulares controladas genéticamente.

Atrofia testicular: La atrofia testicular es una afección médica en la que uno o ambos testículos disminuyen de tamaño y puede ir acompañada de una función testicular reducida.

Azooespermia: Afección por la que no hay espermatozoides en el semen que eyacula un hombre.

Cannabinoide: es un compuesto orgánico perteneciente al grupo de los terpenofenoles, que se une a los receptores cannabinoides en el organismo humano.

CBD: El cannabidiol (CBD) es uno de los 113 cannabinoides que se encuentran en Cannabis sativa.Es un cannabinoide exógeno, el cual puede ser administrado desde el exterior para interactuar con los receptores cannabinoides del sistema endocannabinoide.

Células de Leydig: son un tipo de células presentes únicamente en el hombre y se encuentran en los testículos. La función de las células de Leydig es la producción de testosterona.

Células de Sertoli: Célula que sirve de soporte para el desarrollo de las espermatogonias en el testículo.

Edema: Hinchazón blanda de una parte del cuerpo, que cede a la presión y es ocasionada por la serosidad infiltrada en el tejido celular.

El tetrahidrocannabinol: también conocido como delta-9-tetrahidrocannabinol y con la Denominación común internacional "dronabinol", es el principal constituyente psicoactivo del cannabis. La denominación común internacional del delta-9-tetrahidrocannabinol es dronabino.

Epitelio germinativo: también seminífero forma la pared del túbulo. Es estratificado y está formado por células germinales en los distintos estados de la

espermatogénesis, que comprende la meiosis y la espermiogénesis (diferentes etapas de diferenciación de los espermatozoides).

Espermatogénesis: La espermatogénesis es el proceso de formación de las células sexuales masculinas, desde las más inmaduras, las espermatogonias, hasta las más maduras, los espermatozoides.

Histopatología: es el examen microscópico del tejido para estudiar las manifestaciones de la enfermedad.

Infertilidad: La infertilidad masculina se debe a una baja producción de esperma, a anomalías en la función del esperma o a obstrucciones que impiden su salida. Las enfermedades, las lesiones, los problemas de salud crónicos, las elecciones de estilo de vida y otros factores pueden contribuir a la infertilidad masculina.

Microscopía: es el conjunto de técnicas y métodos destinados a hacer visible los objetos de estudio que por su pequeñez están fuera del rango de resolución del ojo normal.

Tinción hematoxilina-eosina: es uno de los métodos más populares de tinción utilizado en histología y medicina diagnóstica.