



## ***Cannabis sativa como estrategia innovadora frente a biopelículas de Staphylococcus aureus en infecciones crónicas.***

Possa Morant, Paula Martina<sup>1</sup>; Giai, Constanza<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Universidad Nacional de Cuyo, Facultad de Ciencias Médicas.

Correo electrónico de contacto: [constanza.giai@fcm.uncu.edu.ar](mailto:constanza.giai@fcm.uncu.edu.ar)

Recibido: 8 de setiembre de 2025 – Aceptado: 8 de octubre de 2025

**Palabras claves:** Diabetes, Antimicrobiano, CBD, Regulación génica, Fármacos naturales.

**Keywords:** Diabetes, Antimicrobial, CBD, Gene regulation, Natural compounds.

**Introducción:** *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) es un patógeno versátil, responsable de infecciones cutáneas y de tejidos blandos (1). Su impacto clínico es aún mayor en pacientes con comorbilidades como la diabetes mellitus, donde constituye el microorganismo más frecuentemente aislado en úlceras de pie diabético (UPD) (2). Estas infecciones presentan un manejo complejo debido a dos características principales: la creciente resistencia antimicrobiana, incluida la aparición de cepas resistentes a meticilina (MRSA), y la capacidad de formar biopelículas, estructuras que protegen a la comunidad bacteriana tanto frente a antibióticos como al sistema inmune (3).

La plasticidad metabólica y genética de *S. aureus* le permite adaptarse a distintos microambientes, modulando su virulencia de acuerdo con las condiciones locales. En el entorno hiperglucémico característico de las UPD, la bacteria aumenta su capacidad de formar biopelículas mediante la regulación de genes implicados en la virulencia y persistencia (4). Este fenómeno favorece la cronicidad de la infección y dificulta la erradicación bacteriana (4).

La limitada eficacia de la antibioticoterapia convencional frente a biopelículas establece la necesidad de alternativas terapéuticas innovadoras. Entre ellas, compuestos bioactivos de *Cannabis sativa*, como el cannabidiol (CBD), han demostrado propiedades antimicrobianas, antiinflamatorias e inmunomoduladoras (5).

En este marco, el presente trabajo evaluó el efecto de extractos de *C. sativa* ricos en cannabidiol sobre la formación de biopelículas por aislamientos clínicos de *S. aureus* obtenidos de pacientes diabéticos, con el fin de aportar evidencia científica que sustente nuevas estrategias terapéuticas frente a infecciones crónicas.

## Objetivos

**General:** Evaluar el efecto anti biopelícula de extractos de *Cannabis sativa* ricos en cannabidiol sobre aislamientos clínicos de *Staphylococcus aureus* provenientes de úlceras de pie diabético.

**Específicos:**

- Analizar el impacto de extractos de *C. sativa* sobre la formación de biopelículas en un modelo *in vitro* que simula el microambiente de heridas diabéticas.
- Determinar en qué etapas del desarrollo de la biopelícula ejerce su efecto el CBD.

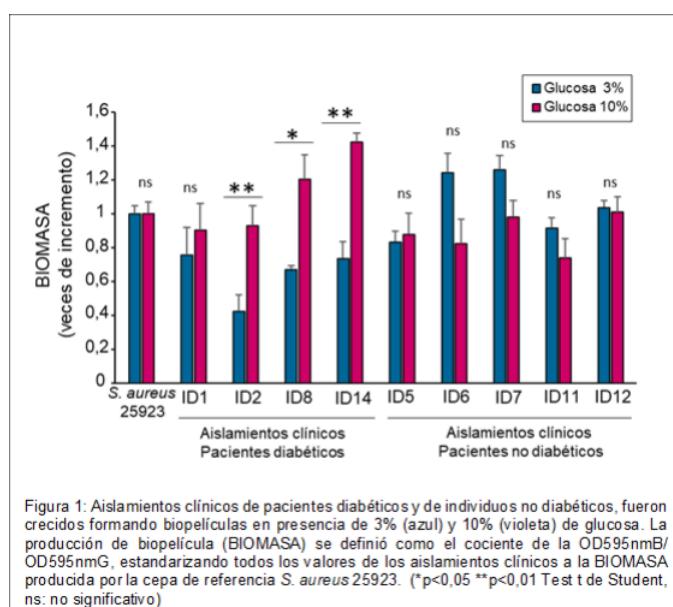
**Metodología:** Se utilizaron aislamientos clínicos de *S. aureus* obtenidos del Hospital Central de Mendoza, junto con la cepa de referencia *S. aureus* 25923 como control positivo de bacteria formadora de biopelícula. Las bacterias se cultivaron en caldo tripteína soya suplementado con 3% o 10% de glucosa, simulando condiciones hiperglucémicas de heridas diabéticas (4). Posteriormente, se inocularon en placas de 96 pocillos e incubaron durante 24 h para inducir la formación de biopelículas.

Se definieron cuatro etapas de desarrollo: T0 (bacterias planctónicas), T4 (adhesión inicial), T8 (formación de microcolonias) y T24 (biopelícula madura) (6). En cada etapa, los cultivos fueron tratados con extractos de *C. sativa* enriquecidos en CBD. La biomasa de la biopelícula se cuantificó a las 24 h posteriores mediante tinción con cristal violeta y lectura espectrofotométrica.

El análisis estadístico se realizó mediante test *t de Student*, donde  $p<0,05$  se considera estadísticamente significativo.

**Resultados:** En la primera etapa del estudio se observó que los aislamientos clínicos de *S. aureus* provenientes de pacientes diabéticos presentaron una mayor capacidad de formar biopelículas en comparación con los aislados de individuos no diabéticos. Esta diferencia fue particularmente significativa en condiciones hiperglucémicas (Figura 1).

Tras determinar la capacidad de formación de biopelículas de los aislamientos clínicos,



se evaluó el potencial inhibitorio de los extractos de *C. sativa*. Para ello, los aislamientos ID8 e ID1 fueron expuestos a extractos enriquecidos en cannabidiol (1, 2 y 4 µg/ml de CBD) (Figura 2). 24 horas posteriores, la formación de biopelículas se cuantificó mediante tinción con cristal violeta. Los resultados demostraron que *C. sativa* redujo de manera significativa la formación de biopelículas, observándose un efecto inhibitorio dependiente de la concentración (Figura 2).

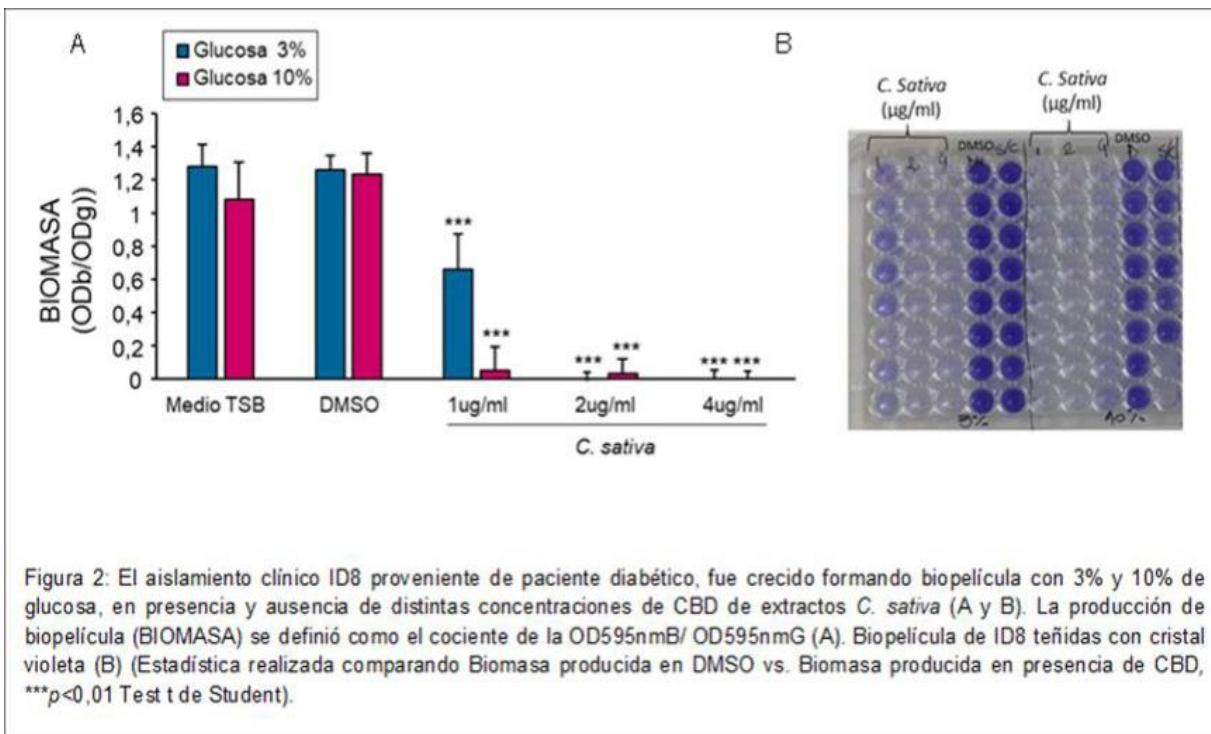


Figura 2: El aislamiento clínico ID8 proveniente de paciente diabético, fue crecido formando biopelícula con 3% y 10% de glucosa, en presencia y ausencia de distintas concentraciones de CBD de extractos *C. sativa* (A y B). La producción de biopelícula (BIOMASA) se definió como el cociente de la OD<sub>595nmB</sub>/ OD<sub>595nmG</sub> (A). Biopelícula de ID8 teñidas con cristal violeta (B) (Estadística realizada comparando Biomasa producida en DMSO vs. Biomasa producida en presencia de CBD, \*\*\*p<0,01 Test t de Student).

Posteriormente, se evaluó en qué etapa del desarrollo de la biopelícula ejercen su acción los extractos de *Cannabis sativa*. Para ello, los aislamientos clínicos ID8 e ID1 fueron expuestos a 1 µg/ml de CBD en diferentes fases de formación de la biopelícula, y su biomasa se cuantificó mediante tinción con cristal violeta a las 24 h. El tratamiento con extractos ricos en cannabidiol produjo una inhibición marcada desde las etapas iniciales (T0, T4 y T8), con una reducción significativa de la biomasa en comparación con los controles tratados con DMSO (Figura 3).

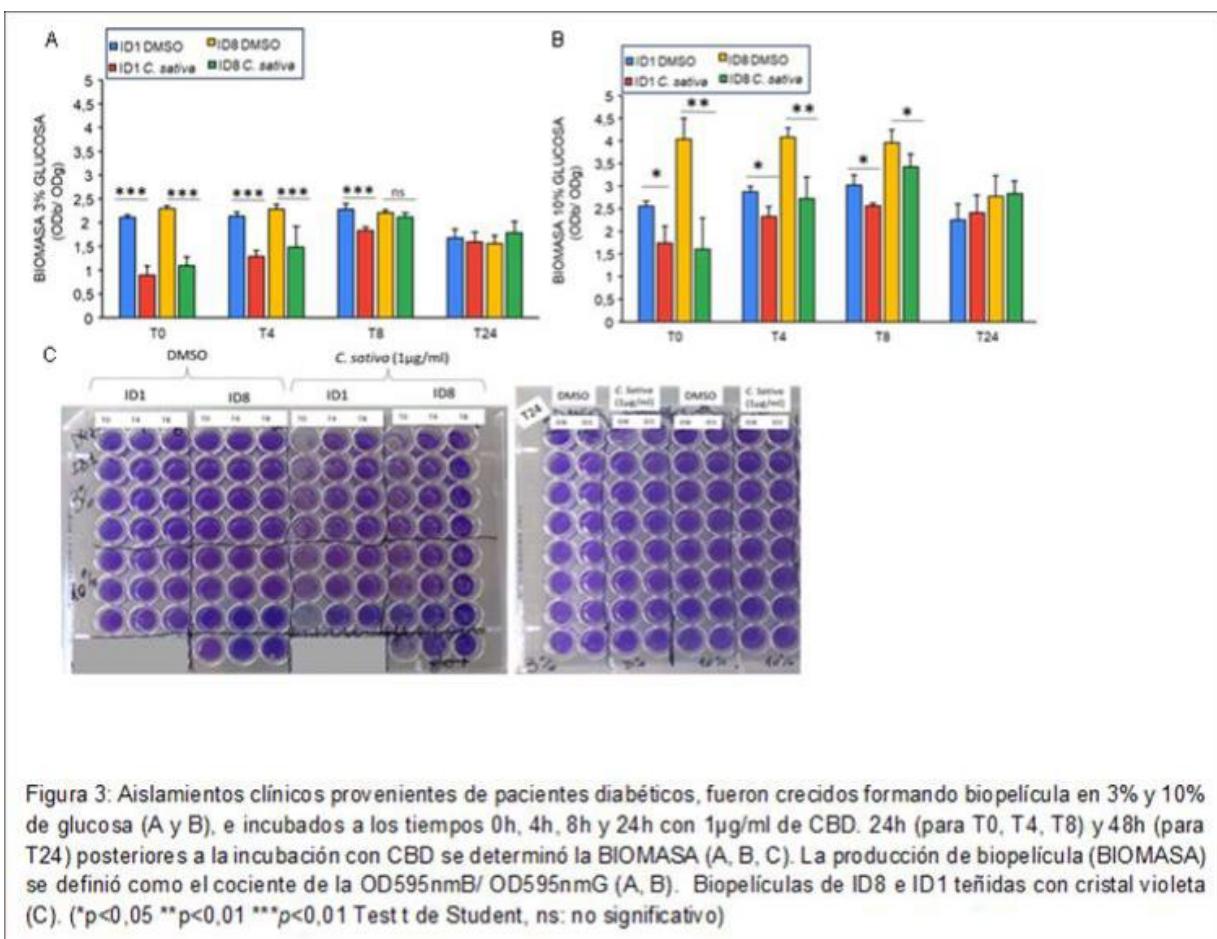


Figura 3: Aislamientos clínicos provenientes de pacientes diabéticos, fueron crecidos formando biopelícula en 3% y 10% de glucosa (A y B), e incubados a los tiempos 0h, 4h, 8h y 24h con 1 $\mu$ g/ml de CBD. 24h (para T0, T4, T8) y 48h (para T24) posteriores a la incubación con CBD se determinó la BIOMASA (A, B, C). La producción de biopelícula (BIOMASA) se definió como el cociente de la OD<sub>595nmB</sub>/ OD<sub>595nmG</sub> (A, B). Biopelículas de ID8 e ID1 teñidas con cristal violeta (C). (\*p<0.05 \*\*p<0.01 \*\*\*p<0.01 Test t de Student, ns: no significativo)

**Discusión:** Los resultados obtenidos respaldan la hipótesis de que *Cannabis sativa*, a través de sus extractos ricos en cannabidiol (CBD), ejerce un efecto anti biopelícula sobre *Staphylococcus aureus*, especialmente durante las fases iniciales de desarrollo de la biopelícula. La inhibición temprana de este proceso constituye un hallazgo de gran relevancia, dado que la formación de la biopelícula es uno de los principales mecanismos que favorecen la persistencia y resistencia del patógeno frente a la antibioticoterapia convencional (7). Prevenir la consolidación de estas estructuras podría, por lo tanto, mejorar el pronóstico clínico y potenciar la eficacia de los antimicrobianos actualmente disponibles. Asimismo, estos hallazgos coinciden con investigaciones previas que resaltan el potencial de los compuestos naturales como agentes innovadores frente a la resistencia bacteriana. En este contexto, el CBD se perfila no solo como modulador de la formación de biopelículas, sino también como un candidato prometedor en estrategias terapéuticas combinadas, en las que fitocompuestos y antibióticos actúen de manera sinérgica para contrarrestar los mecanismos de evasión de *S. aureus*.



**Conclusión:** El presente estudio demuestra que los extractos de *C. sativa* inhiben de manera significativa la formación de biopelículas por aislamientos clínicos de *S. aureus* provenientes de úlceras de pie diabético, con una eficacia particularmente marcada cuando se aplican en fases tempranas del proceso. Esta propiedad confiere a *C. sativa* un notable potencial como agente coadyuvante en el tratamiento de infecciones persistentes, aportando un enfoque innovador a la medicina antimicrobiana basada en compuestos naturales. La relevancia de estos hallazgos radica en su aplicabilidad en contextos donde la antibioticoterapia convencional resulta limitada, como sucede en pacientes diabéticos con infecciones crónicas.

### Bibliografía

1. Miller LS, Cho JS. 2011. Immunity against *Staphylococcus aureus* cutaneous infections. *Nature Reviews Immunology* 2011;11:8 11:505–518.
2. Shettigar K, Murali TS. 2020. Virulence factors and clonal diversity of *Staphylococcus aureus* in colonization and wound infection with emphasis on diabetic foot infection. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 39:2235–2246.
3. Otto M. 2013. Staphylococcal infections: Mechanisms of biofilm maturation and detachment as critical determinants of pathogenicity. *Annu Rev Med* 64:175–188.
4. Gehrke AKE, Giai C, Gómez MI. 2023. *Staphylococcus aureus* Adaptation to the Skin in Health and Persistent/Recurrent Infections. *Antibiotics* 12:1–26.
5. Schofs L, Sparo MD, Sánchez Bruni SF. 2021. The antimicrobial effect behind *Cannabis sativa*. *Pharmacol Res Perspect* 9:1–17.
6. Jordana-Lluch E, Garcia V, Kingdon ADH, Singh N, Alexander C, Williams P, Hardie KR. 2020. A Simple Polymicrobial Biofilm Keratinocyte Colonization Model for Exploring Interactions Between Commensals, Pathogens and Antimicrobials. *Front Microbiol* 11:1–12.
7. Archer NK, Mazaitis MJ, William Costerton J, Leid JG, Powers ME, Shirtliff ME. 2011. *Staphylococcus aureus* biofilms. *Virulence* 2:445–459.