



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA**



Características biológicas de *Cannabis sativa* y sus principales aplicaciones en la clínica de pequeñas especies

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA**

PRESENTA

Erick Daniel Regalado Manríquez

Asesor: Dr. Carlos Ignacio Soto Zárate

Cuautitlán Izcalli, Estado de México.

2023.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Índice

	Página
Resumen	1
Introducción	3
1. Clasificación y descripción botánica	3
2. Historia	3
3. Posiciones prohibicionistas	5
4. Compuestos químicos presentes en <i>Cannabis</i>	6
5. Compuestos derivados de Cannabis	8
6. Justificación	10
Objetivos	11
Objetivo General	11
Objetivos particulares	11
Metodología	12
Resultados	13
I.Sistema endocannabinoide	13
II. La marihuana en la medicina humana	16
1. Aplicaciones médicas en humano	16
1.1. Tratamiento analgésico en pacientes con cáncer	16
1.2. Tratamiento del dolor crónico	18
1.2.1 Mecanismo de acción de la analgesia	18
1.3. Tratamiento antineoplásico	19
1.3.2 Angiogénesis	21
1.3.3 Invasión y metástasis	22
1.4.1 Tratamiento de desórdenes neurodegenerativos	25
1.4.2 Tratamiento anticonvulsivo	28
1.5. Tratamiento de trastornos del sueño	29
1.6. Tratamiento de trastornos articulares	30
1.7 Tratamiento antiemético	33
2. Seguridad y efectos adversos en humanos	34
III. La marihuana en la medicina de pequeñas especies	35
1.Localización anatómica de los receptores cannabinoides en perros	35

1.1. Receptor cannabinoide 1	35
1.2. Receptor cannabinoide 2	35
2. Farmacocinética y dosificación en perros	36
3. Principales aplicaciones en la clínica de pequeñas especies	40
3.1. Tratamiento antineoplásico	40
3.2. Tratamiento en osteoartritis	42
3.3. Tratamiento antiepiléptico	44
3.4 Ansiedad y estrés por viaje	47
3.5 Diabetes y tratamiento orexico.	47
3.6 Asma felino	47
3.7 Mielopatía degenerativa canina	48
3.8 Retinitis	49
4. Seguridad en caninos	49
5 Perspectivas a futuro:	53
Bibliografía	54

Resumen

Cannabis sativa L. es una planta anual que pertenece a la familia Cannabaceae, y los cannabinoides son los metabolitos más abundantes y exclusivos de esta especie. Las propiedades médicas de la marihuana se conocen desde hace mucho tiempo, sin embargo, su uso se ha estigmatizado por sus propiedades psicoactivas. Para entender cabalmente su actividad biológica se debe tener un conocimiento sólido del sistema endocannabinoide, el cual está presente en una gran diversidad de especies, incluyendo mamíferos, consta de tres partes; ligandos endógenos, receptores asociados a una proteína G (RAPGs) y, enzimas que degradan y reciclan los ligandos. Los ligandos internos (endocannabinoides) suelen funcionar como neuromoduladores, inmunomoduladores y como mensajeros sinápticos retrógrados. Este sistema juega un papel fundamental, pues al interactuar con el cannabinoide (CBD, THC o cualquier otro análogo), induce sus efectos terapéuticos, como; analgesia (pacientes con dolores crónicos o con dolores asociados al cáncer), antineoplásico (acción antiproliferativa, proapoptótica, promoción de la autofagia, bloqueo de la angiogénesis y antimetastásico), en trastornos articulares (actividad condroprotectora y antiinflamatoria), en trastornos neurodegenerativos (efecto neuroprotector, por su capacidad para reducir la excitotoxicidad, el estrés oxidativo y la activación glial, promover la autofagia, eliminar los agregados de proteínas y mejorar el apoyo metabólico y neurotrófico), anticonvulsivo, en trastornos del sueño, antiemético y antiinflamatorio. En los últimos años, el estudio de las propiedades terapéuticas de los cannabinoides ha avanzado a grandes pasos gracias a la despenalización del uso médico de la marihuana. A pesar de que esto se ha dado principalmente en medicina humana, existen suficientes evidencias que avalan el uso clínico de los cannabinoides en pequeñas especies. En este momento es importante realizar estudios clínicos que permitan determinar los diferentes aspectos involucrados (dosis, ruta de administración, compuestos comerciales, resultados clínicos.) pues, a la fecha, la mayoría de las evidencias han sido obtenidas en estudios *in vitro* (cultivo celular) y/o modelos animales (rata y ratón, principalmente). Este trabajo es un compendio de información que busca difundir el conocimiento actual en el área ya que resulta fundamental que alumnos y médicos

veterinarios tengan una posición informada y tomar las decisiones correctas sobre el uso médico de la marihuana y en qué padecimientos es factible su aplicación.

Introducción

1. Clasificación y descripción botánica

Cannabis sativa L. es una planta anual que pertenece a la familia Cannabaceae, fue clasificada botánicamente por primera vez en 1753 por Carl Linnaeus. Posteriormente, en 1785, Jean Baptiste Lamarck descubre otra especie a la cual denomina *C. indica*. Actualmente, el Jardín Botánico de Missouri reconoce trece especies, incluidas *C. sativa* y *C. indica*: *C. americana*, *C. chinensis*, *C. erratica*, *C. faetens*, *C. generalis*, *C. gigantea*, *C. intersita*, *C. kafiristanica*, *C. lupulus*, *C. macrosperma* y *C. ruderalis*; además de una serie de variedades para las especies *C. sativa* y *C. indica* (Massi P- solinas 2013).

C. sativa es una planta herbácea anual de hasta 4 m de alto, dioica, de tallo erecto y hojas palmadas estipuladas, las inferiores opuestas y las superiores alternas. Las hojas se encuentran sobre pecíolos de hasta 7 cm de largo. Cada hoja se compone de entre 3 a 9 foliolos angostos, de ápice agudo, con márgenes serrados y tricomas glandulares recostados sobre el haz y el envés de un color más claro. Estos producen una resina como una forma de proteger a la planta contra las agresiones externas. Tiene inflorescencias en las axilas de las hojas superiores o al terminar las ramas, con brácteas herbáceas y glandulosas. Las inflorescencias masculinas son ramificadas, laxas y con muchas flores; mientras que, las femeninas son densas pero con pocas flores (de 5 a 8). Las flores masculinas son pediceladas, con perianto de 5 tépalos; y las femeninas son sésiles, con perianto entero, membranáceo y pegado al ovario, persistente en el fruto, ovario con un sólo óvulo y 2 estigmas. El fruto es un aquenio, con una sola semilla, ovoide, algo comprimida, blanco o verdoso teñido de púrpura, encerrado en el perianto (Angeles Lopez 2014).

2. Historia

El cannabis, también conocido como marihuana, entre otros muchos nombres, es una hierba (*Cannabis sativa*) originaria del Asia, durante más de 5000 años ha sido utilizada por distintas culturas del mundo con fines religiosos, alimenticios y medicinales. En el siglo XVI era parte habitual de cualquier botiquín médico, principalmente, por sus efectos analgésicos y antiinflamatorios. Las cualidades psicoactivas de la planta fueron conocidas por los europeos en el siglo XIX (Leon Cam 2017).

Debido a que desde sus orígenes ha sido un tema controversial, es de suma importancia dar a conocer, cómo ha sido el impacto social de su prohibición y el debate sobre su despenalización.

El producto psicoactivo obtenido de esta planta también se conoce como cannabis o marihuana y su consumo durante mucho tiempo puede producir adicción. Entre el 9% y el 30% de las personas que lo consumen pueden presentar síntomas de abstinencia al tratar de dejarla. Debido a la preocupación por sus riesgos potenciales, el uso del cannabis comenzó a penalizarse en varios países y, en 1937, Estados Unidos (EU) prohibió la producción de cáñamo y marihuana. En 1942 se eliminó el cannabis de la Farmacopea estadounidense y en 1951 se la incluyó entre las drogas narcóticas. En la mayor parte del mundo, se empezó a considerar ilegal el uso, posesión y venta de sus preparados. La Asociación Médica estadounidense consideró que las pruebas usadas para demostrar sus efectos nocivos eran insuficientes y que la ley evitaría que se investigara más a fondo su valor medicinal. **(Leon Cam 2017).**

Décadas después, nuevamente fue considerada una planta de valor terapéutico al encontrarle propiedades útiles para aliviar los síntomas de algunas dolencias (epilepsia, glaucoma, esclerosis múltiple, fibromialgia, cáncer, etc.) que no responden adecuadamente a los medicamentos convencionales. Así, en los últimos tiempos hemos visto cómo las creencias y actitudes hacia la marihuana han ido cambiando hacia su despenalización. Aunque, el consumo de marihuana sigue siendo ilegal en gran parte del mundo, muchos gobiernos son cada vez más tolerantes con su uso. Varios países de Europa y América, Australia y varios Estados de EU han legalizado su uso medicinal y, en algunos casos, incluso su uso recreativo. La regulación legal es diferente en cada país y existen tanto detractores como defensores de su despenalización **(Leon Cam 2017).**

La Cámara de Diputados aprueba el uso medicinal de la marihuana el 13 de diciembre del 2016 con 300 votos a favor, eliminándose la prohibición y penalización de su uso medicinal. Queda a cargo de la Secretaría de Salud la regularización del cultivo y obtención de la planta. Desde la perspectiva de la sociedad científica los cambios a la legislación son importantes pues permiten explorar el potencial médico de las moléculas del cannabis. El mayor temor es que la permisividad potencie el consumo, el cual se ha incrementado en los últimos años. **(N Covarrubias-Torres 59)**

3. Posiciones prohibicionistas

La construcción histórica de las políticas de control y posterior criminalización de un conjunto de drogas psicoactivas (proceso conocido como “prohibicionismo”) se dio a principios del siglo XX con las primeras conferencias diplomáticas realizadas en Shanghái (1909), La Haya (1912) y Ginebra (1926). Las principales drogas psicoactivas consideradas en las primeras conferencias internacionales sobre el tema fueron el opio y sus derivados, como la morfina y la heroína, que constituían un potente mercado mundial. En las décadas de 1920 y 1930, otras drogas, como la cocaína y la marihuana, fueron incluidas en los documentos internacionales y en las legislaciones penales nacionales. El papel de los Estados Unidos fue fundamental para impulsar esas convenciones, mientras en su propio territorio, la combinación de rechazo moral, racismo, fortalecimiento del control estatal sobre la clase médica y xenofobia agitaba las primeras leyes contra drogas psicoactivas. **(Rodríguez T. Caiuby 2019).**

Aunque el prohibicionismo se consolidó internacionalmente bajo el rol protagónico de EU, la adhesión de los países que pasaron a ser signatarios de los tratados antidrogas desde 1910 no fue efecto de una simple imposición estadounidense. Cada país que se ha adherido al régimen prohibicionista lo ha hecho a partir de modos específicos de lidiar con la cuestión de las drogas psicoactivas en sus respectivas dinámicas locales. En México, por ejemplo, en los mismos años iniciales del prohibicionismo en EU, se dio una versión local que conjugó valores antidrogas y políticas higienistas, conceptos como *orden* y *evolución* de las razas y sociedades, *progreso social* y *degradación física y moral*.

El primer nivel del *narcoanálisis* es el del *rechazo moral* al hábito de intoxicarse con sustancias psicoactivas. El prejuicio contra el uso de ciertas drogas, asociado al racismo y la xenofobia, constituye el nivel más básico para fundamentar el prohibicionismo, al considerar a las drogas y a ciertos grupos sociales vinculados, como amenazas a la *seguridad moral* de las sociedades. El nivel moral incluye tres dimensiones: 1) el rechazo moral al uso de psicoactivos, 2) el racismo y la xenofobia asociados a estereotipos de consumo de psicoactivos, y 3) una cultura del castigo que demanda condena a los criminales/descarriados morales, considerándolos amenazas a las costumbres y al orden social. **(Rodríguez T. Caiuby 2019).**

El segundo nivel -el de la *seguridad sanitaria*- es el del control y la prohibición de algunas sustancias psicoactivas en las legislaciones nacionales guiadas por compromisos internacionales. Ese punto se justifica cuando algunas drogas pasan a ser clasificadas como amenazas a la salud colectiva e individual. Tal clasificación fue un proceso que antecedió a la formulación de la legislación penal sobre la producción, el comercio y el uso de algunas de esas sustancias (cocaína, heroína y marihuana). Cuando las legislaciones penales fueron aprobadas, una nueva modalidad de crimen -el del narcotráfico- apareció e inauguró otro nivel, llamada *seguridad pública* (el tercer nivel de seguridad).

Décadas después de los primeros movimientos político-sociales prohibicionistas, ante el aumento de los flujos internacionales y del consumo de drogas ilícitas en países del Norte y del Sur, el narcotráfico pasó a ser considerado una amenaza a la *seguridad nacional* de muchos Estados. Eso se dió luego de la declaración de guerra a las drogas (*war on drugs*) del presidente estadounidense Richard Nixon, en 1971 (Rodríguez T. Caiuby 2019).

En los últimos años se ha generado en la sociedad una gran expectativa sobre la posible utilidad terapéutica de compuestos derivados de la planta de cannabis. Es bien conocido que están siendo utilizados en el tratamiento de diversas afecciones, ya sea por prescripción médica o por autoadministración. En un extremo de las opiniones están quienes consideran que es una droga dañina y peligrosa, mientras otros mantienen que es la panacea. No obstante, el simple hecho de que exista un sistema endocannabinoide en el cerebro obliga a estudiarlo en todas sus dimensiones y derivaciones. Se espera que, en el marco de la nueva ley, se puedan dilucidar las controversias y los vacíos del conocimiento. Independientemente de los efectos terapéuticos demostrados o por demostrar, aunque ya se están vislumbrando severas restricciones al uso de compuestos cannabinoides, similares a las que existen actualmente para acceder a los opioides (De Vito E L 2017).

4. Compuestos químicos presentes en *Cannabis*

Los fitocannabinoides son los metabolitos más abundantes y exclusivos de esta especie. Se conocen alrededor de 70, de los cuales el tetra-hidro-cannabinol (THC) es el más estudiado. Son los de mayor importancia debido a que son capaces de interactuar con todo un sistema de receptores endógenos (sistema cannabinoide endógeno). Además, son de naturaleza terpenofenólica y se concentran generalmente en la resina producida en los

tricomas de la planta, sobre todo en las inflorescencias femeninas. Los cannabinoides son sintetizados y acumulados como ácidos cannabinoideos, y no es sino hasta el proceso de secado y almacenaje, que los ácidos se descarboxilan gradualmente hasta alcanzar su forma final, como por ejemplo el tetrahidrocannabinol (THC) o el canabidiol (CBD). (Calderon Jodar 2018).

El efecto psicotrópico del THC se encuentra bien documentado, aunque, en el ámbito médico se le ha dado más importancia al CBD, pues, se le han atribuido otros efectos farmacológicos, tales como: antinociceptivo, antiepiléptico, antialérgico, inmunosupresivo, antiemético, estimulante del apetito, antimicrobiano, antiinflamatorio, neuroprotector y efectos positivos en síndromes psiquiátricos, tales como depresión, ansiedad y desórdenes del sueño (Calderon Jodar 2018).

También se han identificado alrededor de 120 terpenos en esta especie vegetal. Estos metabolitos son responsables del sabor de las diferentes variedades y determinan la preferencia de los usuarios. El óxido de cariofileno, es el principal compuesto aromático y volátil que identifican los perros utilizados para la detección de narcóticos. Estos compuestos se extraen fácilmente a través de una destilación por arrastre de vapor, para obtener el aceite esencial. El rendimiento depende de cada especie y variedad; además de otras variables como si la planta se encuentra fresca o seca, o si son hojas, tallos o inflorescencias. Mediavilla y Steinemann (1997), mencionan que se pueden obtener alrededor de 1.3 litros de aceite esencial por tonelada métrica de material vegetal recién cosechado. Algunos de estos terpenos son farmacológicamente activos y podrían producir efectos sinérgicos con los cannabinoides (McDougal V. Steinemann 1997).

Los flavonoides son compuestos aromáticos y se pueden encontrar en forma libre o conjugada con un glucósido. Se producen más de 20 de estos metabolitos, que se encuentran principalmente en las hojas. La canflavina A y canflavina B, son dos flavonoides que han mostrado actividad farmacológica, inhibiendo la producción de prostaglandina E, mientras que otros estudios sugieren que modulan la acción de los endocannabinoides (Angeles Lopez 2014)..

5. Compuestos derivados de Cannabis

Marihuana es un término general que típicamente se refiere a la planta o partes de la planta *Cannabis sativa* y/o *Cannabis indica*, las cuales son usadas por sus efectos farmacológicos. En *C. sativa* se han identificado más de 500 compuestos químicos y 100 cannabinoides, también denominados fitocannabinoides. De estos, el THC es el cannabinoide primario psicoactivo y sobre el cual se basa la potencia de los productos de la marihuana. (Brutlag A. 2018)

El cáñamo, es un cultivo de *Cannabis sativa*, del cual se obtiene fibra, semillas, aceite, biocombustible. En los EUA, el “cañamo industrial” no puede tener más de 0.3% de THC en base seca. Algunas plantas de cañamo están siendo cultivadas para tener concentraciones mayores de CBD y puede ser referida como “cañamo medicinal” (Brutlag A. 2018)

Los términos marihuana médica o cannabis médica son sinónimos y pueden ser usados para describir cualquier formulación legal de cannabis con propósitos médicos, contenga o no THC. La definición legal de cannabis médica varía ampliamente entre los estados con respecto a los compuestos permitidos, formulaciones y condiciones de salud. Varios estados permiten que el THC sea usado médicamente mientras que otros restringen el uso médico a compuestos como CBD, el cual no tiene propiedades psicoactivas (Brutlag A. 2018).

La otra categoría son los concentrados, los cuales son productos con altas concentraciones de THC (>80-90%). Estos se pueden usar para fines recreacionales o médicos y como su descripción implica, requiere dosis más pequeñas para alcanzar efectos más fuertes y de mayor duración. Los concentrados vienen en varias formulaciones y composiciones; algunas veces viene triturado, otras son concentrados obtenidos con extracciones base seca o agua, o bien procesos basados en solventes y CO₂.

Hashís es una resina pegajosa colectada de las flores que puede ser integrada en pasteles, bolas, barras o palanquetas. El aceite de hash es líquido o semisólido con una mayor concentración de THC que el hashís. Los concentrados basados en solventes son cada vez más comunes y se obtienen sumergiendo partes de la planta en diversos solventes, los cuales son entonces concentrados por ebullición. Tales productos son llamados R-S-O como un homenaje a la persona que popularizó la técnica. Además de contener THC, los

concentrados pueden estar contaminados con altas concentraciones de solventes, pesticidas y otros químicos (Brutlag A. 2018)

Patología sobre la que actúa	Cannabinoides
Desarrollo y progresión de tumores en el cáncer.	Cannabidiol
Náuseas y vómito como consecuencia de la quimioterapia en el cáncer.	Dronabinol, Nabilona, THC.
Trastornos de ansiedad, insomnio y epilepsia.	Cannabidiol
Esclerosis múltiple	Cannabidiol, Sativex®, Δ ⁹ THC, Δ ⁸ THC, HU-211, ácido ajulémico.
Anorexia, dolor y caquexia asociada a VIH.	Cannabis fumado
Prestión intraocular, Glaucoma.	Abn-CBD, CBG-DMH, WIN 55,212-2, Δ ⁹ THC, Cannabidiol, HU-211, CP-55940.
Dolor crónico y condiciones terminales.	THC, Nabilona, Cannabidiol, ácido ajulémico.
Isquemia cerebral	WIN 55,212-2, CP55940, HU-211, Cannabidiol.
Enfermedad de Huntington	WIN 55,212-2, Δ ⁹ THC, Cannabidiol, Sativex®

(Andrés Felipe Casadiego 2014)

Dos productos comerciales: Nabiximol y Epidiolex.

Nabiximol (Sativex®)

El nabiximol es un extracto de la planta de cannabis que ha demostrado grandes beneficios en el tratamiento de dolor por espasmos en esclerosis múltiple, cáncer y otros dolores crónicos. Es un spray cannabinoide usado en oromucosas, contiene una proporción 1:1 de THC/CBD, el componente de THC actúa como un agonista parcial de los receptores CBR₁ y CBR₂. La adición de CBD al THC ha mostrado potenciar los efectos benéficos de THC mientras que atenúa algunos de los efectos adversos e incluso reduce el riesgo de dependencia. El nabiximol, además de su uso para la esclerosis múltiple, ha demostrado efectos benéficos para mejorar el sueño y la reducción de la incontinencia urinaria (Fernandez Trapero 2020).

El uso de THC/CBD en spray bucal también ha sido considerado como tratamiento para pacientes con dolor crónico no canceroso, como dolor neuropático debido a disfunción o lesión de los nervios o la médula espinal, inflamación causada por diversas condiciones artríticas y migraña (Fernandez Trapero 2020)..

Epidiolex

La solución oral “Epidiolex” que está disponible en Estados Unidos está indicada para el tratamiento de la epilepsia refractaria y también ofrece alivio terapéutico para el dolor crónico. Es una solución líquida preparada a una concentración de 100 mg/ml de CBD. Debido a la potencial hepatotoxicidad, se recomienda monitorizar los niveles de transaminasas y considerar reducir las dosis de Epidiolex en pacientes con otros agentes asociados con daño hepatocelular. El CBD puede elevar la enzimas del hígado ALT y se metaboliza a través de las mismas vías hepáticas en las cuales se metabolizan otros medicamentos. (Urits i. Borchart 2019)

6. Justificación

Las propiedades médicas de la marihuana se conocen desde hace mucho tiempo, sin embargo, su uso se ha estigmatizado por sus propiedades psicoactivas y existen pocos reportes serios o bien documentados de su uso clínico tanto en medicina humana como en medicina veterinaria. Adicionalmente, esta estigmatización ha provocado que los médicos tengan poco conocimiento de la misma y que adicionalmente muestren poco interés.

La próxima liberalización de la marihuana para uso médico hace urgente realizar estudios clínicos que permitan dar luz sobre los diferentes aspectos involucrados (dosis, ruta de administración, compuestos comerciales, resultados clínicos.), pues la mayoría de los ensayos realizados a la fecha han sido a nivel de cultivo celular o bien en animales experimentales (rata y ratón, principalmente). También, resulta fundamental que la población médica esté informada para que pueda tomar las decisiones correctas y tener una posición informada sobre el uso médico de la marihuana y en qué padecimientos es factible su aplicación.

La justificación más importante para la realización de este trabajo se refiere a la oportunidad de brindar a estudiantes y profesionales de la medicina veterinaria la información publicada hasta este momento sobre este tema.

Objetivos

Objetivo General

Conocer los compuestos químicos con actividad biológica presentes en la marihuana y sus principales aplicaciones terapéuticas en medicina humana y veterinaria.

Objetivos Particulares

- a. Describir las bases fisiológicas que sustentan el uso de la marihuana como medicamento.
- b. Especificar la toxicología del uso del CBD en la clínica para tener un mejor manejo de seguridad.
- c. Explicar las principales aplicaciones médicas en el humano.
- d. Establecer las principales aplicaciones en la clínica de pequeñas especies.

Metodología

Con el fin de desarrollar este trabajo de tesis se realizaron los siguientes pasos:

1. Se realizó una búsqueda exhaustiva en las principales bases de datos hemerográficas (Science direct, pubmed, Medline, Scielo, Willey) en la que se abarcó; artículos, resúmenes, libros especializados y notas, que trataban sobre composición química, compuestos derivados, uso medicinal, aplicaciones medicas, farmacocinética, toxicología y seguridad de la utilización de CBD en la clínica de pequeñas especies.
2. También se hizo la búsqueda específica del uso de la marihuana en pequeñas especies y, de manera particular, fueron de especial interés los reportes de lo realizado en el país e Iberoamérica.
3. Se elaboraron fichas bibliográficas de cada uno de los documentos consultados y se ordenaron por temas específicos, incluyendo principalmente el tratamiento y uso clínico del CBD.
4. Finalmente se organizó el material recopilado y se realizó el trabajo escrito.

Resultados

I. Sistema endocannabinoide

Se ha demostrado que este sistema está presente en mamíferos, aunque también, se ha descrito en invertebrados y especies primitivas como la hydra. Aparentemente, los insectos carecen de éste. Se ha definido que el sistema endocannabinoide consta de tres partes que incluyen: ligandos endógenos, receptores asociados a una proteína G (RAPGs) y, enzimas que degradan y reciclan los ligandos (Silver RJ. 2019).

El descubrimiento de los receptores cannabinoides fue seguido por la demostración de que algunos tejidos de mamíferos pueden producir agonistas endógenos para estos receptores. Los más investigados de estos endocannabinoides han sido la araquidonil-etanolamida (anandamida, ADA) y el 2-araquidonilglicerol (2-AG). Estos endocannabinoides junto con los receptores cannabinoides constituyen lo que se conoce como el sistema endocannabinoide, que suele funcionar como neuromodulador, inmunomodulador y como mensajeros sinápticos retrógrados (Valdovino Rosales 2019).

En 1990, en el Instituto Nacional sobre el Abuso de Drogas en Bethesda, Maryland, clonaron el receptor asociado a proteína G que es el blanco de los ligandos cannabinoides endógenos, y lo llamaron, Receptor de Cannabinoides 1 (RCB1). Este receptor pertenece a la familia de rodopsina clase A de los Receptores Acoplados a Proteínas G (RAPG). Unos años más tarde, se clonó el segundo RAPG, Receptor Cannabinoide 2 (RCB2) (Silver RJ. 2019).

El sistema endocannabinoide lo comprenden fundamentalmente los receptores tipo 1 y 2 para cannabinoides (RCB1 y RCB2), sus agonistas endógenos; la ADA y el 2-AG, y las enzimas responsables de su formación y degradación. Los endocannabinoides ADA y 2-AG, son biosintetizados a partir de los fosfolípidos de la membrana plasmática. La ADA se une con mayor afinidad al RCB1 que a RCB2. En tanto, que el 2-AG se une casi con la misma afinidad a ambos receptores. Luego de ejercer su acción, la ADA es degradada específicamente por la enzima Ácido Graso Amido Hidrolasa (AGAH), mientras que el 2-AG es inactivado por la enzima Monoacilglicerol Lipasa (MAGL). (Silver RJ. 2019).

Mediante un mecanismo en el que interviene una proteína transportadora los endocannabinoides retrógrados pasan desde las membranas celulares postsinápticas para

unirse a los receptores cannabinoides que se encuentran en la membrana presináptica. Este mecanismo de transporte luego devuelve los endocannabinoides a la membrana postsináptica donde son degradados por las enzimas previamente mencionadas (AGAH y MAGL) (Silver RJ. 2019)..

Inicialmente, los receptores RCB1 y RCB2, fueron descubiertos como blancos moleculares del Δ^9 -tetrahidrocannabinol (THC), el componente psicotrópico de *Cannabis sativa*. Estos receptores participan en la modulación de varias funciones del sistema nervioso central (SNC) y de diversos tejidos periféricos al ser activados por sus agonistas endógenos. El RCB1 se expresa tanto a nivel central (SNC) como periférico (tracto gastrointestinal, hígado, páncreas, músculo esquelético, tejido adiposo, etc.); en tanto que el RCB2 se expresa principalmente en las células del sistema hematopoyético e inmune (Valenzuela C. Castillo 2014).

Se ha descubierto que el RCB1, es el RAPG más común en el cerebro humano y en muchos otros órganos. Hasta la fecha, estas ubicaciones anatómicas para el RCB1 incluyen; corazón, vasos sanguíneos, hígado, pulmones, aparato digestivo, grasas y espermatozoides (Silver RJ. 2019).

Una variación importante entre especies es la ubicación anatómica de los RCB1. Se ha determinado la cantidad de receptores RCB1 en estructuras del cerebro posterior (cerebelo, tallo encefálico y médula oblonga) y en el perro superan con creces a los encontrados en el humano. Así, la ataxia estática, es una reacción neurológica única al THC en el perro y se explica por esta alta concentración de receptores RCB1 en el cerebelo. La ataxia estática fue descrita por primera vez en 1899 por Dixon en su estudio farmacológico del cáñamo indio (*Cannabis* con alto contenido de THC) en una variedad de especies, incluida la humana. Otras ubicaciones para este receptor cannabinoide incluyen el sistema nervioso periférico, así como; sistema cardiovascular, sistema inmunológico, aparato gastrointestinal y órganos reproductivos (Silver RJ. 2019).

En los últimos años se ha descrito la presencia de RCB2 en cerebro y en tejidos periféricos tales como páncreas e hígado jugando un rol importante en la funcionalidad de estos órganos (Valenzuela C. Castillo 2014). Aunque el RCB2 se ha encontrado principalmente en células del sistema inmunológico y bazo (Silver RJ. 2019). Los RCB2 representan los principales reguladores de la respuesta inflamatoria y participan también en la regulación del proceso nociceptivo (De Petrocellis 1998). Así que algunos autores sugieren que los

RCB2 espinales pueden tener un papel en la modulación del procesamiento nociceptivo en modelos de dolor neuropático, así como en modelos del dolor de cáncer y artritis (Angeles Lopez 2014). Además, el aumento de la expresión del RCB2 reduce comportamientos relacionados con la depresión a través de un mecanismo que difiere del modo de acción de la mayoría de los antidepresivos utilizados en la actualidad (Valdovino Rosales 2019).

La estructura tridimensional de los RCB1 y RCB2 es bastante similar, a pesar de sus diferentes ubicaciones anatómicas. Además de que la estructura del RCB1 sigue siendo similar en todas las especies de mamíferos. Se han identificado diferencias en las secuencias de aminoácidos del RCB2 en humanos, ratas y caninos. Asimismo, se ha determinado la afinidad del ligando endógeno por el RCB2 canino y resulta ser aproximadamente 30 veces menor que para los RCB2 de humano y rata. Adicionalmente, la función del RCB2 depende de su nivel de expresión en las membranas celulares y del tipo de señalización de las vías involucradas (Silver R.J. 2019).

II. La marihuana en la medicina humana

1. Aplicaciones médicas en humanos

1.1. Tratamiento analgésico en pacientes con cáncer

El dolor en los pacientes con cáncer es una manifestación clínica importante que resulta en una expectativa de vida baja y un pobre pronóstico, en pacientes con cáncer por lo general el dolor se debe a que el crecimiento tumoral afecta los tejidos adyacentes, la presencia de metástasis e, inclusive, al propio tratamiento, como pueden ser; biopsias o aspirados terapéuticos, cirugía, quimioterapia y radioterapia. El dolor de cáncer es un término utilizado para referirse al dolor de varios orígenes que puede estar o no relacionado al tumor primario o con la metástasis (Urits i. Borchart 2019).

Se estima que el dolor se presenta en un 25 a 50% de pacientes con cáncer en etapas tempranas, en un 33 a 80% en pacientes que están a medio tratamiento y de un 55 a 100% en pacientes con cáncer terminal. (Maldonado J. Alvarez 2010)

De acuerdo con varios estudios, en más del 60% de pacientes diagnosticados con cáncer el dolor ocurre por la metástasis, infiltración en tumores de hueso, compresión nerviosa o crecimiento neoplásico extensivo que involucra tejidos adyacentes. (Maldonado J. Alvarez 2010)

Algunos mecanismos referidos al dolor incluyen la activación concomitante de los osteoclastos por las células tumorales y de nociceptores por ligandos como las prostaglandinas y citocinas inflamatorias. La actividad osteoclástica excesiva es esencial para la iniciación y perpetuación de la osteolisis y dolor asociado al cáncer de hueso. (Maldonado J. Alvarez 2010)

Las diferentes formas clásicas de percepción del dolor son: dolor extenso de causa inexplicable, evidencia de déficit sensorial, dolor tipo ardor o corriente, dolor que se presenta con un ligero roce en la piel y crisis de dolor independientes de estímulo (Maldonado J. Alvarez 2010).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha propuesto algunas guías para el tratamiento del dolor. El uso de estas recomendaciones incluye los antiinflamatorios no esteroideos (AINES). La adición de algunos opioides débiles tales como la codeína y el tramadol son

recomendados como protocolo terapéutico para el control de un dolor moderado. Si el dolor no es controlado con esta combinación de medicamentos se indica la utilización de opioides más potentes. Los anticonvulsivos tales como la gabapentina y antidepresivos tricíclicos que incluyen a la amitriptilina pueden ser utilizados sinérgicamente como terapia analgésica en pacientes con neuropatías y dolor crónico debido al cáncer. (Urits i. Borchart 2019).

El cannabis y sus derivados son capaces de bloquear o inhibir la transmisión del impulso nervioso a varios niveles. Esta actividad farmacológica parece ejercerse a través de la activación de receptores RCB1 a nivel de cerebro, médula espinal y neuronas sensoriales periféricas. Se describe que los receptores cannabinoides están acoplados a proteínas G inhibitoras (Gi), que inhiben la activación de la adenilato ciclasa, desencadenan la entrada de calcio al interior de la célula y favorecen la salida de potasio. La consecuencia es que disminuyen la excitabilidad de la membrana y la actividad neuronal, por lo tanto, el resultado final es una reducción de la liberación de neurotransmisores (Urits i. Borchart 2019).

El dolor neuropático, (el cual se define como el resultado de una lesión y alteración de la transmisión de la información nociceptiva a nivel del sistema nervioso central o periférico, y, una de sus características es la presencia de alodinia, que es la aparición de dolor frente a estímulos que habitualmente no son dolorosos.) supone la manifestación de un trastorno en las vías de transmisión sensorial del dolor. Cannabis y sus derivados han mostrado ser altamente efectivos en contra del dolor neuropático debido a que actúan, principalmente, inhibiendo o liberando una serie de moduladores (tales como los bloqueadores del canal de sodio) desde las neuronas y/o tejidos no neuronales. Es por esto que su efecto analgésico es más rápido e intenso en tejidos lesionados o inflamados, donde dichos moduladores, sustancias proinflamatorias (factor de necrosis tumoral TNF – α) y proalgésicas (leucotrienos, bradikinas y iones potasio), se encuentran en mayor cantidad. Estas sustancias que mantienen y potencian la transmisión dolorosa, son responsables de la cronicidad y amplificación del dolor. Al respecto, se evaluaron los efectos de la planta de cannabis en forma de cigarrillo o vaporizada en comparación con un placebo, y, se observaron efectos analgésicos bastante prometedores, principalmente en aquellos preparados con mayor concentración de THC (9,6%). El problema de este estudio, es que solo se incluye una pequeña muestra de pacientes y los cigarrillos empleados contenían distintas concentraciones de THC (Avello IM 2017).

Estudios recientes han demostrado un efecto analgésico sinérgico entre los cannabinoides y opioides, lo que sugiere que estos dos actúan por diferentes vías y receptores. En un estudio que abarcó a 359 pacientes con cáncer se observó que una suplementación analgésica con nabiximol por cinco semanas resultó en una reducción considerable del dolor y una mejora en la calidad del sueño. (Maldonado J. Alvarez 2010)

El dolor de origen neuropático es muy común en pacientes con cáncer. Estudios experimentales con roedores han demostrado que los cannabinoides pueden ser más efectivos suprimiendo el dolor periférico neuropático inducido por la quimioterapia con vincristina al ser comparado con el tratamiento con opioides (Maldonado J. Alvarez 2010).

En comparación, en algunos estudios hechos con la utilización de gabapentinoides, se concluyó que la Gabapentina en dosis de 1800mg a 3600mg diarios podía proporcionar buenos niveles de alivio del dolor a algunas personas con neuralgia postherpética y neuropatía diabética periférica. La evidencia para otros tipos de dolor neuropático es mínima. Los estudios sobre las posibles interacciones entre el CBD y la Gabapentina no son concluyentes. Aunque el CBD no interactúa con la Gabapentina en el hígado, puede hacerlo en el torrente sanguíneo (como se ha comentado en la sección anterior). Por lo tanto, mezclar los dos compuestos químicos puede no ser 100% seguro. (E A Carlini 1981)

A diferencia de, por ejemplo, la utilización de AINES que, Generalmente no se considera que sean eficaces para tratar el dolor neuropático y generan problemas digestivos (diarrea, úlceras pépticas) y el riesgo de desarrollar trastornos renales. (E A Carlini 1981)

1.2. Tratamiento del dolor crónico

En 2011, una revisión sistemática de 18 ensayos con controles aleatorios bien diseñados donde evaluaron a los cannabinoides como tratamiento del dolor crónico no canceroso en 925 pacientes inscritos, demostró que el 83% de los ensayos confirmaron que los cannabinoides tuvieron efectos analgésicos positivos estadísticamente significativos. Otros estudios que mostraron resultados positivos incluyeron dolor neuropático, fibromialgia, artritis reumatoide y dolor crónico mixto (Urits i. Borchart 2019).

1.2.1 Mecanismo de acción de la analgesia

Originalmente se pensaba que era a través del agonismo indirecto de los receptores RCB1 y RCB2 supraespinales, el CBD ha demostrado que tiene actividad agonista directa en

muchos receptores de la superficie celular, incluido el receptor de serotonina 1A (5-HT_{1A}), el receptor de adenosina A_{2A} y el receptor peroxisoma gamma activado por proliferador (PPAR- γ), los cuales están asociados con vías antiinflamatorias (Urits i. Borchart 2019).

El CBD demostró reducir el dolor neuropático inducido en ratas por la quimioterapia. Un efecto que resultó ser reversible a través de la administración de un antagonista del receptor de serotonina. Por el contrario, la adición de antagonistas de los receptores RCB1 o RCB2 no produjo una reducción del efecto analgésico. Los autores concluyeron que el mecanismo de CBD para producir analgesia está relacionado con el agonismo serotoninérgico en la médula espinal rostroventral y que esta acción es más probablemente extrínseca a la vía de los receptores de cannabinoides (Silver R.J. 2019).

Uno de los objetivos bien documentados del CBD es la superfamilia de canales de cationes potenciales del receptor transitorio (TRP), cuyos miembros son receptores que se encuentran en las fibras nociceptivas (Urits i. Borchart 2019).

Además, el CBD puede reducir también la actividad de la prostaglandina E₂ y de la ciclooxigenasa (COX). Por tanto, la acción de los cannabinoides resulta beneficiosa en aquellas situaciones de inflamación aguda y crónica en las cuales genera una disminución de las citoquinas pro-inflamatorias tipo Th1 (células t) junto con un aumento de las anti-inflamatorias tipo Th2. Los efectos inmunosupresores mediados por los cannabinoides son la inhibición de la proliferación de los leucocitos, la inducción de la apoptosis de células T y macrófagos y la reducción de la secreción de citoquinas pro-inflamatorias (Valeria Katchan 2016)

1.3. Tratamiento antineoplásico

El crecimiento neoplásico se define como una proliferación autónoma y progresiva de las células propias de un individuo, que en la mayoría de los casos se correlaciona con la aparición de una masa o tumor (Liu D. Xiong 2014).

El sistema endocannabinoide se ha convertido en un objetivo importante para el tratamiento de diversas enfermedades. Además de los efectos paliativos de los cannabinoides en la terapia contra el cáncer, han atraído la atención; los fitocannabinoides, los compuestos cannabinoides sintéticos y los inhibidores de la degradación endocannabinoide, como posibles medicamentos sistémicos contra el cáncer. Los resultados que surgen de estudios

preclínicos sugieren que los cannabinoides provocan efectos a diferentes niveles de la progresión del cáncer, incluidos; inhibición de la proliferación, neovascularización, invasión y quimiorresistencia, inducción de apoptosis y autofagia, así como una mejora de la vigilancia inmune tumoral. Aunque el uso clínico de los ligandos de los receptores cannabinoides está limitado por su psicoactividad, los compuestos no psicoactivos, como el cannabidiol (CBD), han ganado atención debido a las propiedades anticancerígenas previamente señaladas y a un perfil más favorable de riesgo-beneficio. Por lo tanto, los cannabinoides pueden complementar la colección, actualmente utilizada, de agentes quimioterapéuticos, como una opción ampliamente diversificada para el tratamiento del cáncer (mastocitoma, pulmonar, colon, glioblastoma por citar ejemplos), al tiempo que contrarrestan algunos de sus efectos secundarios graves (dolor crónico, náuseas) (Hinz B. Ramer 2019),(Ligresti A. 2003). Este espectro de acción del CBD se complementa con su propiedad de aumentar la susceptibilidad de las células cancerosas resistentes a los agentes quimioterapéuticos e inhibir la angiogénesis (Massi P. Solinas 2013).

Crecimiento y viabilidad de las células tumorales

El primer estudio donde se monitorearon los efectos de los fitocannabinoides en la regresión del cáncer en experimentos con animales fue publicado por Munson y cols. (1975), quienes mostraron la supresión del crecimiento tumoral por Δ^8 -tetrahidrocannabinol, Δ^9 -tetrahidrocannabinol (THC) y cannabinol, mucho antes del descubrimiento de los receptores cannabinoides y endocannabinoides. Durante las últimas décadas, se ha acumulado una gran cantidad de evidencia que sugiere que los endocannabinoides, fitocannabinoides y cannabinoides sintéticos, ejercen un efecto inhibitorio sobre el crecimiento del cáncer a través del bloqueo de la proliferación celular (regulación de los genes p21, c-myb) y la inducción de apoptosis (inducción positiva). A finales de la década de 1990, abordando el papel de los receptores cannabinoides en la acción inhibitoria del crecimiento de varios compuestos cannabinoides, informaron que AEA reduce la proliferación de líneas celulares de cáncer de mama a través de un mecanismo dependiente del receptor RCB1 (Bifulco M. Laezza 2001).

En cuanto a los mecanismos intracelulares de las acciones antiproliferativas de los cannabinoides, varios estudios han demostrado que los compuestos cannabinoides modulan los puntos de control del ciclo celular. Así, varios estudios han informado que los cannabinoides inducen un paro del ciclo celular en la transición G1-S, otro estudio con

células de cáncer de mama, mostró que THC detuvo la transición G2-M, a través de la regulación a la baja de la cinasa dependiente de ciclina 1 (CDK1/ciclo de división celular (Cdc) 2) y la inducción de p21, un inhibidor de CDK (Calfarel MM. 2006).

Un panel de investigaciones informó sobre la alteración de la viabilidad de las células cancerosas inducida por cannabinoides a través de mecanismos que evitan la activación de los receptores cannabinoides. Por ejemplo, CP55940, JW015 y el inhibidor de FAAH, N-araquidonoil serotonina (AA-5HT), inhibieron la proliferación de células de glioma de rata independientemente de los receptores RCB y de la activación del canal TRPV1. En la misma investigación, sin embargo, AEA y 2-AG ejercieron acciones antiproliferativas a través del estrés oxidativo dependiente del receptor cannabinoide y dependiente de TRPV1 y de la activación de la calpaína. En particular, los informes sobre los efectos anticancerígenos del CBD, revelaron efectos proapoptóticos, sin activación del receptor RCB. Por lo tanto, el CBD suprimió la proliferación de células de glioma a través de la disminución de la actividad y el contenido de la 5-lipoxigenasa (Massi P. Solinas 2013).

Una investigación adicional que aborda la inhibición del crecimiento de células madre de glioma demostró que el CBD es un potencial "terapéutico redox" que inhibe la supervivencia de las células madre del glioma, asociada con la fosforilación de Akt a través de la activación de la vía MAPK p38 (Oesch S. 2009). La acción antineoplásica del CBD fue demostrada en la inhibición del crecimiento y la propagación de las células de cáncer de mama a través del daño mitocondrial y el aumento de los niveles de especies reactivas de oxígeno (ROS). En las células de cáncer de mama, el CBD indujo apoptosis intrínseca asociada con vías autofágicas (Gamble LJ. 2018).

Investigaciones recientes sobre la inducción de la muerte de las células cancerosas se han centrado en la autofagia como un mecanismo subyacente de la acción antineoplásica inducida por cannabinoides (Torres S. 2011).

1.3.2 Angiogénesis

La neovascularización tumoral es otro sello distintivo importante de la progresión del cáncer que se observó que se suprimía mediante el tratamiento con cannabinoides. En este contexto, los datos obtenidos de experimentos con animales sugieren claramente que el impacto antiangiogénico de los cannabinoides es un mecanismo antineoplásico general de

este grupo de sustancias. En particular, los resultados *in vivo* mostraron que la inhibición de la vascularización tumoral inducida por cannabinoides se asoció con una menor expresión de los factores proangiogénicos; factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), factor de crecimiento placentario y angiopoyetina-2 (Massi P. Solinas 2013).

La enzima inducible ciclooxigenasa-2 (COX-2) es un importante mediador de la angiogénesis y el crecimiento tumoral. La expresión de COX-2 ocurre en una amplia gama de condiciones preneoplásicas y malignas; y la enzima se ha localizado en las células neoplásicas, células endoteliales, células inmunitarias y fibroblastos del estroma dentro de los tumores. (Stephen Gately 2004)

Otro estudio reveló que las concentraciones nanomolares de AEA estimularon la proliferación inducida por el factor de crecimiento básico de fibroblastos de células endoteliales, sin afectar la proliferación de células endoteliales inactivas (Pisanti S. 2011). Por lo tanto, algunos cannabinoides pueden inducir, en lugar de inhibir, la angiogénesis a concentraciones más bajas, farmacológicamente relevantes, a través de la interacción directa con las células endoteliales. Esta noción, sin embargo, contrasta con numerosos estudios que informaron uniformemente la inhibición de la vascularización tumoral por compuestos cannabinoides *in vivo*. Investigaciones recientes sugieren que los compuestos cannabinoides inhiben específicamente los procesos angiogénicos en sitios microambientales de tejido maligno. De acuerdo con esta suposición, se encontró que los medios condicionados de las células de cáncer de mama tratadas con AEA inhiben la proliferación de células endoteliales relacionadas con una menor expresión de los factores relacionados con la angiogénesis, como VEGF, leptina, interferón- γ y trombopoyetina (Picardi P. 2014).

1.3.3 Invasión y metástasis

Cuando un alto porcentaje de progresiones fatales del cáncer resulta de la metástasis de las células cancerosas, destaca la importancia de nuevos medicamentos que bloqueen eficientemente este proceso de las células neoplásicas malignas. En vista del gran número de estudios en animales que demuestran que los compuestos cannabinoides ejercen efectos antimetastáticos, estas sustancias pueden servir como opciones adicionales factibles para los citostáticos utilizados actualmente. Esto se ve corroborado por una serie

de investigaciones preclínicas que proporcionan evidencia de la acción sinérgica beneficiosa de los cannabinoides combinados con fármacos quimioterapéuticos. Sin embargo, las posibles interacciones adversas con los medicamentos deben evaluarse cuidadosamente en futuros estudios (Hinz B. Ramer 2019).

En el primer informe sobre efectos antimetastásicos de los cannabinoides encontraron que la activación del receptor RCB1 por 2-AG, inhibió la invasión de células de cáncer de próstata.

En otros estudios, la menor expresión de metaloproteasa de la matriz-2 (MMP-2), se asoció con una disminución de la invasión de células de glioma tratadas con THC. En estudios con células de cáncer de pulmón se encontró la regulación a la baja del inhibidor del activador del plasminógeno-1 a través de la activación de los receptores RCB y los canales TRPV1, que es una vía adicional que involucra la acción antiinvasiva del CBD. Un estudio reciente postuló además la heterodimerización del receptor de la quimiocina CXCR4 con el receptor RCB2, lo que contribuye a la atenuación de la invasión celular del cáncer de mama. En conjunto, los cannabinoides, así como los inhibidores de la degradación endocannabinoide, en virtud de sus capacidades para modular la regulación de las MMPs, pueden presentar opciones para suprimir específicamente la propagación de las células cancerosas (Hinz B. Ramer 2019).

La regulación positiva del inhibidor tisular de metaloproteasas de la matriz extracelular-1 (TIMP-1), fue causalmente vinculado al potencial antiinvasivo de CBD y, posteriormente, el efecto antiinvasivo fue confirmado en células de cáncer de cuello uterino y de pulmón (Hinz B. Ramer 2019).

En conjunto, el uso farmacológico de los receptores cannabinoides y otros componentes del sistema endocannabinoide, representa una opción atractiva para la terapia contra el cáncer, al menos a nivel preclínico. De hecho, el sistema endocannabinoide ofrece un amplio espectro de objetivos que influyen en el destino de las células cancerosas. El espectro de acción regresiva sobre el cáncer del CBD se complementa con su propiedad de mejorar la susceptibilidad de las células cancerosas resistentes a los agentes quimioterapéuticos e inhibir la angiogénesis (Massi P. Solinas 2013)..

Como una opción de tratamiento adicional para la terapia sistémica del cáncer, la modulación de las enzimas degradadoras de endocannabinoides ha ganado un interés

considerable. Existe una línea consistente de evidencia que sugiere que los inhibidores de la FAAH ejercen acciones supresoras del cáncer, al tiempo que evitan los efectos psicoactivos (Schlosburg JE 2009). En una investigación se encontró que la inhibición dual de FAAH y MAGL, imitaba los efectos de los agonistas directos del receptor RCB1, como el THC (Long JZ 2019).

Sin embargo, en la actualidad, no hay datos disponibles de ensayos grandes, multicéntricos, doble ciego y controlados con placebo con respecto al efecto anticancerígeno de los cannabinoides. Por ejemplo, en un ensayo clínico exploratorio, de fase II, aleatorizado, controlado con placebo recientemente anunciado con pacientes con glioblastoma multiforme recurrente proporciona una señal de la eficacia potencial de los cannabinoides como medicamentos anticancerígenos complementarios. En este estudio, que involucró a 21 pacientes, 12 de ellos fueron aleatorizados a una combinación de THC y CBD además de temozolomida de dosis intensiva, mientras que los nueve pacientes restantes fueron aleatorizados a placebo más la atención estándar. El estudio de prueba de concepto mostró una tasa de supervivencia a 1 año significativamente más alta en el grupo de cannabinoides (83 vs. 53% en la cohorte de placebo). Además, la mediana de supervivencia para el grupo de cannabinoides fue superior a 550 días en comparación con 369 días en el grupo aleatorizado a placebo. Como se puede apreciar, los resultados son promisorios pero el número de participantes es insuficiente para obtener conclusiones. (Torres S. Lorente 2011).

Se necesitan estudios clínicos que permitan obtener conclusiones fiables a partir de una traducción exitosa del laboratorio a la clínica, en particular, desde la aprobación de nuevas leyes que permiten el acceso de los pacientes a los cannabinoides y el creciente mercado de nutracéuticos a base de cannabinoides. Los científicos deben recopilar rápidamente datos sobre los riesgos y beneficios de los compuestos cannabinoides para los pacientes con cáncer, o de lo contrario los medios no científicos crearán sus propios "hechos".

1.4.1 Tratamiento de desórdenes neurodegenerativos

La primera vez que se propuso que la señalización endocannabinoide podía funcionar como un sistema protector endógeno en respuesta a condiciones que podrían dañar el cerebro (inflamación, trauma, estrés oxidativo, excitotoxicidad, agregación de proteínas y orgánulos celulares) fue hace casi una década. Esta hipótesis se basó en las respuestas de elementos específicos de este sistema de señalización a lesiones de estructuras asociadas con la mayoría de los trastornos neurodegenerativos, en particular, la generación elevada de endocannabinoides y la sobreexpresión de los receptores RCB2 (Mediavilla V. Steinemann 1997).

En consecuencia, la mejora farmacológica de estas respuestas demostró ser potencialmente beneficiosa en estos trastornos (por ejemplo, bloquear la inactivación endocannabinoide, administrar endocannabinoides o activar selectivamente el receptor RCB2). Esto fue particularmente evidente en el caso de la regulación del receptor RCB2 en elementos gliales, principalmente microglía y astrocitos, en paralelo a su activación en respuesta a estímulos dañinos. Por el contrario, otras respuestas experimentadas por la señalización endocannabinoide parecen estar más estrechamente relacionadas con una desregulación de este sistema (por ejemplo, la reducción de la señalización del receptor RCB1 y la actividad elevada de FAAH), que puede ser una vía determinante en la patogénesis de estos trastornos. En este caso, en lugar de mejorarse, estas respuestas deben corregirse farmacológicamente, como se indicó anteriormente (por ejemplo, con la inhibición de FAAH) (Mediavilla V. Steinemann 1997).

Un segundo determinante en la actividad neuroprotectora y neuroreparadora endógena ejercida por el sistema endocannabinoide es la ubicación de sus elementos en sustratos y estructuras celulares que están fuertemente implicados en la homeostasis neuronal, la integridad y la supervivencia. Esto incluye su ubicación no solo en subpoblaciones neuronales específicas, sino también en astrocitos, microglía reactiva y en reposo, células microgliales perivasculares, oligodendrocitos, células progenitoras de oligodendrocitos (CPO) y células progenitoras neuronales (CPN), e incluso en estructuras clave del SNC como la barrera hematoencefálica (BHE). Como tal, los cannabinoides pueden controlar selectivamente la actividad de estas células (o estructuras), particularmente en procesos relacionados con la supervivencia, protección y/o reparación (Fernandez Ruiz J. Romero 2015), (Galve Roperh I. 2013). Por ejemplo, estudios recientes demostraron que la

preservación de la integridad y la función de BHE, que es esencial en la neuroprotección, está bajo el control de señales mediadas por los receptores RCB1 y RCB2 (Fuji M. Sherchan 2014). Ambos receptores se encuentran en células específicas de la BHE, donde contribuyen a mantener la integridad de las uniones estrechas, inhibir la infiltración de leucocitos y facilitar la eliminación de la proteína β -amiloide (Vendel E. De lange 2014). Ambos receptores también se encuentran en la microvasculatura cerebral, donde ayudan a reducir la vasoconstricción inducida por endotelina-1 y restaurar el suministro de sangre al cerebro lesionado (Choi IY. 2013), (Mechoulam R. Shohami 2007).

En términos de neuroprotección, la presencia de receptores RCB1 en las terminales glutamatérgicas de las neuronas puede inhibir la influencia del exceso de liberación de glutamato, evitando así el daño excitotóxico. Además, los receptores RCB1 postsinápticos en neuronas que contienen receptores de glutamato (receptores NMDA) también pueden facilitar la actividad de los cannabinoides al cerrar los canales de calcio-voltaje dependientes, controlando así los niveles intracelulares de calcio y evitando la sobreactivación de las vías destructivas dependientes de calcio (Fernandez Ruiz J Moro 2015), (Fernandez Ruiz J. Romero 2015). Ambos efectos dependen completamente de la ubicación pre- y post-sináptica de los receptores RCB1 en las sinapsis glutamatérgicas, y tienen como objetivo preservar la homeostasis sináptica correcta y evitar las consecuencias del exceso de transmisión excitatoria.

Los astrocitos reactivos también son sustratos celulares clave para la neuroprotección, ya que expresan no solo los receptores RCB2 sino también los RCB1. En consecuencia, ambos receptores pueden trabajar en conjunto para regular el comportamiento de los astrocitos y, particularmente, su influencia en la homeostasis neuronal, la integridad y la supervivencia, ya sea positiva o negativamente (Fernandez Ruiz J. Moro 2015), (Fernandez Ruiz J. Romero 2015), (Stella N. 2010). Sus efectos incluyen la mejora del suministro de sustratos metabólicos (lactato o cuerpos cetónicos) (Duarte JM. 2012), la recaptación de glutamato y la generación de neurotrofinas, mediadores anti-inflamatorios (por ejemplo, antagonistas de los receptores de IL-10 e IL-1) o factores de supervivencia (TGF- β), que podrían potencialmente rescatar neuronas dañadas (Angeles Lopez G E 2014), (Fernandez Ruiz J. 2017).

La señalización endocannabinoide también es activa en las células microgliales, y los receptores RCB2 se sobreexpresan tras la activación de estas células en el SNC, como se

observó por primera vez en las células microgliales que rodean las placas seniles en los cerebros post-mortem de enfermedad de Alzheimer (EA) (Benito C. Nuñez 2003). Estos receptores microgliales RCB2 juegan un papel importante en la proliferación de la microglía y su migración a los sitios de la lesión, así como en el cambio del fenotipo microglial pro-inflamatorio hacia el fenotipo anti-inflamatorio. La activación de estos receptores también limita la síntesis de diferentes factores pro-inflamatorios por parte de estas células, como el TNF- α y otras citocinas pro-inflamatorias (Stella N. 2010) que pueden dañar a las neuronas (Fernandez Ruiz J. Moro 2015), (Fernandez Ruiz J. Romero 2015).

En comparación con otros neuroprotectores, los cannabinoides muestran un amplio espectro de actividad, una característica particularmente importante cuando se consideran trastornos neurodegenerativos en los que el daño a las neuronas y la glía es provocado por diferentes eventos citotóxicos que actúan en conjunto. Para combatir este "ataque colaborativo" para matar neuronas, los intentos de neuroprotección deben adoptar un "enfoque multiobjetivo" o implicar el uso de terapia farmacológica combinada. Los cannabinoides encajan perfectamente con esta estrategia, mediante el uso de un cannabinoide de amplio espectro o una mezcla de dos cannabinoides o, incluso, en combinación con otros agentes terapéuticos (por ejemplo Levodopa). La ventaja de los cannabinoides es que los mecanismos celulares y moleculares que median sus efectos neuroprotectores son bastante diversos y, a menudo, complementarios. Por ejemplo, un solo cannabinoide o una combinación de cannabinoides podría reducir la excitotoxicidad, el estrés oxidativo y la activación glial o promover la autofagia, eliminar los agregados de proteínas y mejorar el apoyo metabólico y neurotrófico. Los cannabinoides también pueden activar la proliferación, maduración y diferenciación de células progenitoras neuronales (CPN), lo que puede facilitar no solo la neuroprotección sino también el reemplazo celular, un problema crítico en los trastornos neurodegenerativos que actualmente se diagnostican cuando ya se ha producido una cantidad importante de daño y/o pérdida neuronal. Tal combinación de propiedades neuroprotectoras y neurorreparativas se ve favorecida por dos características importantes de estos compuestos: (i) sus dianas farmacológicas naturales dentro del sistema de señalización endocannabinoide se pueden encontrar en estructuras neuromoduladoras, ofreciendo protección endógena y (ii) estas dianas endocannabinoides se encuentran en sustratos celulares y estructuras del SNC que son cruciales para la preservación, rescate, reparación y reemplazo de neuronas. Es importante señalar que el intenso trabajo preclínico realizado en los últimos 15 años sobre terapias basadas en

cannabinoides para estas enfermedades ha proporcionado pruebas sólidas para justificar nuevos esfuerzos dirigidos a desarrollar estas moléculas (o combinaciones de ellas) desde su estado preclínico actual hasta una verdadera aplicación clínica. Este es el reto para los próximos años, iniciar ensayos clínicos dirigidos a validar en pacientes la promesa y expectativas generadas por los cannabinoides en modelos celulares y animales de diferentes trastornos neurodegenerativos (Fernandez Ruiz J. 2017).

1.4.2 Tratamiento anticonvulsivo

El sistema endocannabinoide está implicado en el papel regulador de la duración y frecuencia de las crisis epilépticas debido a su función en la modulación de la excitabilidad neuronal. (Calderon Jodar 2018).

Se ha demostrado que en una neurona “control” el antagonismo del receptor RCB1 presináptico no produce hiperexcitabilidad neuronal ni se observa actividad epileptiforme en el electroencefalograma. No obstante, el antagonismo del mismo receptor en neuronas epilépticas desencadena descargas epileptiformes en el electroencefalograma causando el desarrollo de *status epilepticus* (estado de emergencia neurológica) y disminuyendo la capacidad de las neuronas para interrumpir la actividad epiléptica. (Calderon Jodar 2018).

Los cannabinoides a los que se les han atribuido propiedades anticonvulsivas son el THC y el CBD. Varios ensayos, *in vitro* e *in vivo*, han documentado efectos anticonvulsivos por parte del CBD, siendo capaces de amortiguar la actividad epileptiforme del hipocampo (disminución de la excitabilidad de las neuronas epileptógenas). Asimismo, ensayos antiguos en humanos señalaron los beneficios moderados del CBD en el control de las convulsiones y mostraron buena tolerabilidad por parte de los pacientes. Por otro lado, el THC ha demostrado presentar en diversas ocasiones efectos anticonvulsivos, sin embargo, otros estudios no han podido documentar hallazgos similares y, excepcionalmente, han sido observados efectos proconvulsivos en personas que sufren epilepsia (Calderon Jodar 2018).

1.5. Tratamiento de trastornos del sueño

El mecanismo de modulación de sueño por CBD permanece poco claro, presumiblemente puede incluir cambios en los niveles de dopamina, ya que el sistema dopaminérgico nigrostriatal ha sido señalado como un elemento importante en manifestaciones que implican alguna alteración del comportamiento inducido por cannabinoides, en efecto, los niveles extracelulares de dopamina muestran una mejoría después de la administración de THC. Así, está bien establecido que el THC aumenta el sueño. Sin embargo, se han publicado resultados contradictorios de los efectos del CBD, por ejemplo, se reportó una reducción del sueño por administración sistemática de CBD. Por otra parte se demostró que el CBD mejoró el sueño en pacientes con insomnio. Recientemente, se descubrió que 15 mg de CBD administrados en jóvenes adultos provocan que despierten más rápido durante el sueño (Murillo Rodriguez E. 2006).

En algunos estudios, la administración de CBD durante el periodo lumínico aumentó el porcentaje de pacientes que despertaron. El estado alerta fue observado una hora post-inyección. Estos resultados demostraron que el CBD induce cambios en las células Fos inmunoreactivas en algunas áreas cerebrales incluyendo el núcleo hipotalámico ya que esta parte cerebral está asociada con la acción de despertar. (Rye Db. 2002).

En otro estudio, se demostró que los periodos en los que se indujo la fase en que despertaron los pacientes gracias a la administración de CBD puede estar asociada con el aumento de secreción de dopamina, ya que, lesiones en células dopaminérgicas inducen una reducción en la excitación en ratas, así como en pacientes con enfermedad de Parkinson (Rye Db. 2002).

La regulación del ciclo del sueño en mamíferos incluye neuromoduladores tales como la dopamina; la administración de ésta en receptores agonistas o la presencia de inhibidores de la captación de dopamina, inducen una mayor pérdida de sueño. El rol de la dopamina en el estado de alerta también ha sido probado en invertebrados tales como la *Drosophila* (Kume K. 2005). Así pues, en ciertos estudios se demostró que el CBD aumentó y mejoró los niveles extracelulares de dopamina recopilada, también, se ha sugerido que el CBD puede unirse al receptor vanilloide (TRPV1) modulando el influjo de Ca_2 y, con ello elevar las concentraciones de dopamina (Murillo Rodriguez E. 2006).

1.6. Tratamiento de trastornos articulares

La osteoartritis (OA) es el tipo más común de artritis y es una enfermedad articular degenerativa dolorosa. Por lo general, afecta a las articulaciones responsables de soportar peso y, por lo tanto, es una de las principales causas de discapacidad motora en todo el mundo. La aparición de OA aumenta con la edad (1). La articulación está constituida principalmente de cartílago, fibroblastos sinoviales y tejido óseo, y aunque tradicionalmente se pensaba que la OA era una enfermedad basada en el cartílago, ahora se sabe que, durante su desarrollo, los tres componentes (cartílago, hueso subcondral y fibroblastos sinoviales) pueden verse afectados y pueden contribuir a la progresión de la enfermedad. La OA se clasificó inicialmente, como un tipo de artritis no inflamatoria. Sin embargo, informes recientes indican que se produce cierta inflamación y la presencia de citocinas proinflamatorias en la articulación (Robinson WH 2016). Además, un grupo de pacientes con OA ha reportado síntomas similares al dolor neuropático, que pueden ser el resultado del daño a los nervios subyacentes al cartílago en la articulación (Sofat N. 2014). La OA tiene un origen complejo y varios fenotipos, por lo que es importante discutir la participación del cartílago, el hueso subcondral y la membrana sinovial en el contexto de la OA.

Los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES), que a menudo se administran a pacientes con OA, pueden provocar reacciones adversas de los aparatos urinario y gastrointestinal. Las inyecciones intraarticulares de corticosteroides solo pueden aliviar temporalmente el dolor en las articulaciones, mientras que la administración intraarticular de ácido hialurónico solo beneficia a algunos pacientes; en ambos casos el efecto desaparece con el tiempo (Priano F. 2017). Las citocinas son dianas de tratamiento y su inhibición podría reducir el componente inflamatorio de la OA (McDougal JJ Yu V. 2008). La falta de éxito en las terapias de la enfermedad de la OA puede radicar en el momento de la intervención y la pobre capacidad de regeneración de los tejidos articulares. Quizás el mayor potencial está en la prevención de la aparición de la enfermedad y el tratamiento en las primeras etapas en lugar de hacerlo después de que se producen los síntomas de dolor severo. Un objetivo prometedor para la terapia de la OA es el sistema endocannabinoide. (Lories RJU 2012).

En la articulación, una capa delgada de cartílago articular cubre las superficies óseas, proporcionando una zona tampón duradera y resistente a la presión que evita daños en el hueso subcondral. El cartílago está compuesto por condrocitos articulares rodeados por una matriz extracelular que contiene colágeno tipo II, que es responsable de la resistencia,

y grandes proteoglicanos sulfatados, que tienen una carga negativa que les permite incorporar agua dentro del tejido para adaptarse cuando se carga peso en la articulación (Lories RJU 2012).

La característica principal de la OA es la pérdida de cartílago articular y la degradación de la matriz del cartílago. Está bien establecido el papel fundamental del cartílago en la progresión de la OA (Goldring MB 2000). Sin embargo, los condrocitos aislados de pacientes con OA son muy diversos, desde células normales (sanas) hasta aquellas con cambios severos tanto en la morfología como en el metabolismo. Los condrocitos mantienen la homeostasis del cartílago y regulan la estabilidad entre los procesos anabólicos y catabólicos (Krustav E. 2016). La degeneración del cartílago puede surgir del envejecimiento, traumatismos, inflamación local o sistémica de bajo grado, síndromes metabólicos, obesidad y predisposiciones genéticas (Buckwalter JA. 1998). El principal proceso que contribuye a esta degeneración es la proteólisis de la matriz extracelular del cartílago, proteoglicanos y colágeno, que son sus principales componentes. Las citocinas proinflamatorias (Interleucina 1, Factor de Necrosis Tumoral Alfa) promueven esta destrucción, comprometiendo la integridad del cartílago. La destrucción de la matriz extracelular que rodea a los condrocitos permite que las citocinas y los factores de crecimiento (IGF1) difundan fácilmente a través de la matriz dañada y en el cartílago, lo que resulta en una destrucción y una reparación deficiente (Krustav E. 2016). En las etapas posteriores de la OA, se produce una destrucción sustancial del colágeno, que se cree que es el punto de privación irrecuperable del cartílago (Mbvundula EC. 2005). Debido a la baja capacidad de regeneración del cartílago, existe una fuerte necesidad de desarrollar nuevas estrategias terapéuticas que mejoren la función de los condrocitos en la OA.

Hay actualmente tratamiento con colágeno tipo II, este forma el volumen principal de la fibrilla y condiciona el diámetro de las mismas de forma proporcional a la concentración y se localiza en la condrona en los lugares donde el tipo II alcanza el diámetro mínimo necesario para formar la estructura de la cápsula pericelular. El colágeno tipo II tiene un recambio muy lento en el cartílago articular maduro pero aumenta considerablemente en el cartílago artrósico. (F. Forriol Camposa 2016)

Existe evidencia de que los cannabinoides tienen actividad condroprotectora y esto puede ayudar al desarrollo de nuevos tratamientos para la OA (Dun ST. 2012). Se ha demostrado que los cannabinoides tienen efectos antiinflamatorios Evitando la entrega de moléculas

inflamatorias como la TGF- β y la interleucina 6 a las partes afectadas y esto hace que haya una clara reducción de la inflamación. (105) y tienen una influencia positiva, impidiendo la degradación del cartílago en las articulaciones artríticas inflamadas (Mbvundula EC. 2005), (McDougal JJ Yu V. 2008).

El evento de origen responsable del desarrollo de OA aún no se conoce. Es muy probable que, sin tener en cuenta los eventos iniciales, los tres tejidos mencionados aquí contribuyan a la progresión de la OA. Se demostró que los factores liberados por los osteoblastos podrían modificar la diferenciación y proliferación de condrocitos (Sanchez C. Deberg 2005).

Aunque el papel del sistema cannabinoide en el funcionamiento conjunto está bien documentado en estudios preclínicos, la evidencia de los estudios clínicos sigue siendo insuficiente para concluir qué efectos tienen los cannabinoides sobre la progresión y el tratamiento de la OA. En un caso, la OA puede ser causada por un proceso restringido al cartílago, mientras que, en otro, la afectación sinovial puede ser más importante por la inflamación aparente. Comprender estas posibles interacciones celulares y moleculares, particularmente entre el cartílago y el hueso, que conducen a la progresión de la OA, representa un tema importante para dirigir el tratamiento a cualquiera de los componentes (hueso o cartílago) y puede proporcionar un interruptor automático en la OA para prevenir o retrasar la progresión de esta afección. La expresión de los receptores cannabinoides es mayor en los condrocitos que en los osteocitos, lo que sugiere que los condrocitos pueden ser más sensibles al tratamiento con cannabinoides, facilitando así los efectos condroprotectores. A pesar de esto, ninguno de los ensayos clínicos realizados hasta ahora ha incluido observaciones sobre el efecto de los cannabinoides en la progresión de las deficiencias del cartílago, el hueso o la membrana sinovial en la OA. Del mismo modo, hay evidencia limitada disponible para apoyar el uso médico de cannabinoides en el dolor relacionado con la OA.

El principal problema en la traducción de los resultados de los modelos animales a las aplicaciones clínicas podría ser los mecanismos subyacentes a la OA. Como los mecanismos aún no se comprenden completamente, limitan la conversión directa de los datos del trabajo preclínico y plantean la cuestión de cómo los pacientes con OA pueden dividirse en diversos subgrupos en función del origen y el desarrollo de la enfermedad. En resumen, a medida que los estudios *in vitro* revelan datos prometedores sobre un papel

potencial del sistema endocannabinoide en la modulación de los mecanismos subyacentes a la patología estructural durante la OA, incluida su posible participación en los mecanismos de reparación, se necesitan más estudios que exploren los efectos generales *in vivo* de estos agentes en modelos preclínicos para apoyar el interés potencial de los cannabinoides por detener la progresión de esta enfermedad (Malek N. 2018).

1.7 Tratamiento antiemético

Los vómitos y náuseas son una de las reacciones adversas más molestas para el paciente asociadas a la quimioterapia antineoplásica. En casos severos pueden producir deshidratación, malnutrición, alteraciones metabólicas, disminución de la calidad de vida y una suspensión o reducción de la intensidad de dosis del régimen quimioterapéutico. En la actualidad, a pesar de los avances alcanzados con los antagonistas de los receptores 5-HT, uno de cada tres pacientes continúa experimentando emesis en algún momento de la quimioterapia citostática. (Noguera Rodriguez A. 2002).

La sustancia P es un neuropéptido de la familia de las taquikininas, que se encuentra preferentemente en las neuronas de las fibras aferentes vagales que inervan el núcleo del tracto solitario, que envía impulsos al centro del vómito. Se ha demostrado que la administración exógena de sustancia P al núcleo del tracto solitario, es capaz de inducir emesis. La sustancia P presenta una alta afinidad por el receptor NK (neurokinina-1), el cual se encuentra acoplado a una proteína G, a través de la cual se desencadena una cascada de señalización en la que interviene el inositol fosfato (IP3). Los antagonistas del receptor NK han demostrado utilidad terapéutica en la emesis producida por quimioterapia, y también se están estudiando en la depresión, ansiedad, dolor, migraña y enfermedades respiratorias (Noguera Rodriguez A. 2002).

Esta es la indicación más utilizada, principalmente para dronabinol y nabilona. Estudios en pacientes con Enfermedades de Clasificación Internacional (CIE) se han llevado a cabo principalmente utilizando cannabinoides aislados administrados por vía oral. La evidencia del uso de cannabinoides en la práctica clínica para CIE es clara, particularmente donde otras terapias han fallado. Son más efectivos que la proclorperazina sola, y se estima que una combinación de cannabinoides con proclorperazina es eficaz como dosis altas de metoclopramida y dexametasona, y los pacientes prefieren la combinación de

proclorperazina-cannabinoide por la menor afección gastrointestinal. (Williamson EM. 2000).

2. Seguridad y efectos adversos en humanos

El cannabis en sí tiene una seguridad notablemente buena, con un índice terapéutico estimado en 40,000:1. Algunas reacciones adversas al cannabis son; ataques de pánico, ansiedad, efectos cardiovasculares indeseables (taquicardias y presión ortostática) y el síndrome amotivacional que es común entre los consumidores de cannabis a largo plazo (Williamson EM. 2000)..

Otros efectos adversos se pueden llegar a encontrar tales como sequedad en la boca, diarrea, disminución del apetito, somnolencia y fatiga, de los cuales no se ahondará en el tema al no tratarse en lo referente a la clínica veterinaria. (Williamson EM. 2000).

III. La marihuana en la medicina de pequeñas especies

1. Localización anatómica de los receptores cannabinoides en perros

1.1. Receptor cannabinoide 1

La localización anatómica del RCB1 en el sistema nervioso canino ha sido determinada mediante inmunohistoquímica. Para esto utilizaron perros sanos de 4 meses, 6 meses y 10 años de edad, obteniendo tejido nervioso post-mortem. Se encontró una fuerte inmunorreactividad en la corteza cerebral, hipocampo, giro dentado del hipocampo, mesencéfalo, cerebelo, médula oblonga y sustancia gris de la médula espinal. Asimismo, se encontró una fuerte expresión en las fibras del globo pálido y la sustancia negra. (Valdovinos Rosales CM 2018)

Adicionalmente, se ha determinado su presencia en el citoplasma de células de la capa basal y suprabasal de piel, vainas de la raíz epitelial interna y los músculos piloerectores, sebocitos de las glándulas sebáceas que no se diferencian y que se encuentran en la periferia de la glándula, fibroblastos y mastocitos, todo esto a nivel de piel. (Valdovinos Rosales CM 2018)

1.2. Receptor cannabinoide 2

Los receptores RCB2 se expresan principalmente en células inmunes que incluyen linfocitos, macrófagos, mastocitos, células NK y células mononucleares periféricas. Además, se ha sugerido que están presentes en la zona marginal de bazo y tonsilas faríngeas (Valdovinos Rosales CM 2018). Se sabe poco sobre las funciones de los receptores RCB2 en otros órganos y tejidos, aunque hay evidencia de que pueden desencadenar la migración de células de la microglia y astrocitos, bajo condiciones específicas de neuroinflamación, además de regular la liberación de citoquinas y la inducción de su expresión en la médula espinal de rata en modelos de dolor crónico neuropático no inflamatorio. Por lo tanto, RCB1 y RCB2 comparten la capacidad de modular la liberación continua de mensajeros químicos.

La expresión del receptor RCB2 también puede situarse en el cerebro, lo que puede redundar en las funciones neuronales del SNC. La presencia del receptor RCB2 también se observó en el tubérculo olfatorio, corteza cerebral, cuerpo estriado, núcleo talámico, hipocampo, sustancia negra, núcleo supratroclear, núcleos del puente, colículo inferior y

núcleo vestibular medial. También mediante técnicas de hibridación *in situ* se ha demostrado que el ARNm del receptor RCB2 está presente en el cerebelo, estómago, testículos, pulmón, y riñón de los ratones. (Bartner LR 2018).

En perros clínicamente sanos se encuentra una distribución homogénea de los receptores RCB1 y RCB2 en todas las capas de la piel. Incluyendo; citoplasma de las células de la capa basal y suprabasal de la piel, folículos pilosos, vainas radicales epiteliales externas e internas, músculos piloerectores, glándulas sudoríparas, células secretoras y ductales, glándulas sebáceas, mastocitos, fibroblastos y células endoteliales. En nodos linfáticos, se detectó una fuerte presencia en la zona de las células B, principalmente en los centros germinales de los folículos secundarios (Bartner LR 2018).

Los receptores RCB1 y RCB2 están presentes tanto en la epidermis de los perros sanos como en los perros con dermatitis atópica. Aunque se encontró que los receptores RCB1 están sobre-expresados en caninos con dermatitis atópica (Bartner LR 2018).

Los receptores CB1, CB2 y GPR55 identificados en perros han dado lugar a extractos de Cannabis sativa para el control eficaz del dolor, como Δ^9 -THC y CBD. Se ha sugerido que las propiedades lipofílicas de los cannabinoides les permiten cruzar fácilmente la barrera hematoencefálica y causar analgesia, lo que los hace efectivos para tratar el dolor. (Agatha Miranda, Ismael Avalos 2023)

2. Farmacocinética y dosificación en perros

(Bartner LR 2018). realizaron un cálculo de potencia, para lo cual utilizaron 10 sujetos en cada grupo de dosis para alcanzar una potencia estadística del 80% con una diferencia mínima de 200 ng/ml entre los grupos con una desviación estándar de 100 ng/ml (Bartner LR 2018).

Para esto, se utilizaron 31 perros adultos sanos, sexualmente intactos, de raza beagle, de 4 a 5 años de edad, con un peso promedio de 13 kg (9,5 a 16,2 kg). A todos los perros se les administró una dosis diaria total de 150 o 300 mg de CBD usando uno de los siguientes métodos de administración: a) Crema transdérmica con infusión de CBD (110 mg/ml) aplicado en el pabellón de la oreja, b) Perlas de aceite microencapsulado (25 mg y 50 mg)

o c) Aceite con infusión de CBD (75 mg/ml y 150 mg/ml), el cual fue administrado por vía sublingual (Bartner LR 2018).

Se tomó una muestra de sangre para determinar las concentraciones plasmáticas de CBD a las 2, 4 y 6 semanas, con esto se determinó que las concentraciones plasmáticas de CBD (ng/ml) fueron mayores para los perros que recibieron la formulación de aceite con infusión de CBD (Bartner LR 2018).

El promedio y la desviación estándar para cada grupo a 75 mg y 150 mg cada 12h fueron los siguientes:

Presentación	75 mg cada 12 h	150 mg cada 12 h
Crema transdérmica con infusión de CBD	30.10 + 127.18	97.46 + 476.10 ng/ml
Perlas de aceite microencapsulado	364.93 + 158.715	546.06 + 287.14
Aceite con infusión de CBD	649.43 + 164.34	903.68 + 262.15

(Bartner LR 2018).

La farmacocinética realizada muestra que la vida media de eliminación del CBD es de 4.2 horas para una dosificación de 2 mg/kg y de 3.8 a 4.8 horas en una dosificación de 8 mg/kg. La concentración máxima del aceite de CBD es de 102.3 ng/ml y 590.8 ng/ml, ninguna propiedad psicoactiva fue observada en la dosificación de 2 mg/ml, ni en la de 8 mg/ml por 24 horas, estos resultados permiten señalar la dosis clínica de 2 mg/kg cada 12 horas (Gamble LJ 2018).

Farmacocinética

El CBD desarrolla recirculación enterohepática pero también encara un extenso metabolismo de primer-paso, lo cual afecta la biodisponibilidad oral. A pesar de esto, el aceite oral de CBD parece tener mejor ingreso sistémico en preparaciones transdérmicas (Bartner LR 2018). Como otros cannabinoides, CBD es altamente lipofílico y rápidamente es distribuido en los tejidos (Samara E. 1988). La siguiente información corresponde a los caninos:

Concentración máxima (dosis oral única de CBD en aceite): aprox 10 mg/kg, aprox 20 mg/kg (Bartner LR 2018), (Gamble L. Boesch 2018).

Concentración media (dosis oral única de CBD en aceite): 2 mg/kg, 8 mg/kg (Bartner LR 2018), (Fitzgerald 2013).

Vida media (dosis oral única de CBD en aceite, 2-20 mg/kg): 2-4 horas. (Bartner LR 2018), (Fitzgerald 2013)

Volumen de distribución: 6.9 a 10.4 L/kg después de administrar 45 mg por vía intravenosa.

Biodisponibilidad:

la baja absorción de CBD oral puede verse compensada por ciertas ventajas, como una mayor duración. Un estudio en animales de laboratorio encontró que la cantidad promedio de tiempo que una molécula de CBD consumida por vía oral permanece en el cuerpo, conocida como el «tiempo medio de residencia», fue de 4.2 horas.

Una forma sencilla de mejorar la absorción del CBD sublingual es mantener las gotas debajo de la lengua durante 20-30 segundos antes de tragar. Hacer esto permite más tiempo para que las membranas mucosas absorban el CBD antes de que ingrese al tracto digestivo. (Xu, C., Chang 2019)

Dosis:

Un estudio realizado en la Universidad Estatal de Colorado (2018), encontró que cuando el CBD está presente en un extracto de aceite de cáñamo de espectro completo, puede ser seguro cuando se administra a una dosis de 20 mg/kg al día. (Gamble LJ 2018).

Tiempo max:

1,4 h en perros y 2 h en gatos, lo que indica una diferencia significativa en los parámetros farmacocinéticos entre estas especies

AUC:

1297 ng/h/MI en perros y 164 ng/h/mL en gatos.

Vd:

La administración de CBD junto con una comida baja en calorías o bien con leche derivó asimismo en el incremento de la biodisponibilidad del CB entre tres y cuatro veces dada la reducción en el volumen de distribución aparente. (Paula Schaiquevich 2020)

Se ha reportado que los perros tienen un mayor número de receptores cannabinoides en el cerebro en comparación con el humano, lo cual puede resultar en una mayor sensibilidad a las propiedades psicoactivas del THC (Fitzgerald 2013). El THC es rápidamente absorbido cuando es inhalado. La absorción es más lenta cuando es ingerido. El consumo de productos con THC con una comida grasosa incrementará su absorción debido a su naturaleza lipofílica. La mayor parte de THC es metabolizado en el hígado y desarrolla recirculación enterohepática con una pequeña cantidad excretada como metabolitos en la orina (Fitzgerald 2013). Debido a su lipofilicidad, THC es rápidamente distribuido en los tejidos y cruza la barrera hematoencefálica (Gamble L. Boesch 2018). Esto cuenta para una corta vida en plasma, pero una larga vida media biológica (Donaldson CW 2002).

La información listada a continuación corresponde a caninos.

- Dosis letal mínima mayor a 3 a 9 g de planta por kilogramo.
- LD50 no establecida (Donaldson CW 2002)
- Inicio de signos: minutos (inhalada), típicamente dentro de 60 min (ingerida).
- Excreción: 85% en heces vía excreción biliar; 15% vía renal.
- Vida media (biológica) 30 horas; 80% del THC es excretado dentro de 5 días (Fitzgerald 2013)
- La recuperación después de la ingestión ocurre en 24 horas en la mayoría de los casos, potencialmente en más de 72 horas.
- Biodisponibilidad (inhalación, humano) 10-27% dependiendo de la frecuencia de uso (Sharma P. 2012).

3. Principales aplicaciones en la clínica de pequeñas especies

3.1. Tratamiento antineoplásico

El crecimiento neoplásico se define como una proliferación autónoma y progresiva de las células propias de un individuo, que en la mayoría de los casos se correlaciona con la aparición de una masa o tumor. Este tipo de crecimiento se puede desarrollar en cualquier especie de animales domésticos. (Williamson EM 2000)

En cuanto a las alternativas de tratamiento, estas pueden ser de tipo quirúrgico, físico (radioterapia) y químico (quimioterapia). La finalidad de la terapia farmacológica sistémica es controlar el crecimiento neoplásico en el foco primario y en sitios de metástasis. En la actualidad, diferentes grupos en el mundo han venido demostrando las bondades del uso de cannabinoides, endocannabinoides o sus análogos en el tratamiento del cáncer. Sin embargo, son bien conocidos los efectos psicotrópicos que estos compuestos producen en el individuo, los cuales no son ajenos los animales (Williamson EM 2000)

Se ha demostrado que los endocannabinoides, especialmente la anandamida, están implicados en múltiples procesos biológicos entre los cuales están; desarrollo neuronal, acción neuromoduladora, metabolismo, función cardiovascular, respiratoria, endocrina, sexual, sanguínea, así como en procesos inflamatorios, analgesia, respuesta inmune y crecimiento neoplásico, entre otros. Además de la AEAy del 2-AG, posteriormente, se descubrieron otros endocannabinoides que ofrecen interesantes perspectivas farmacológicas: noladín éter, que activa receptores RCB1; la virodhamina, es el éster del ácido araquidónico y de la etanolamina, que actúa sobre receptores RCB1 y, finalmente, el agonista vanilloide N-araquidonildopamina, que también tiene afinidad por los receptores cannabinoides (Williamson EM 2000)

(De Petrocellis 1998), se pronunciaron respecto a la importante acción inhibitoria de la anandamida sobre la proliferación de células de cáncer mamario humano, a través de la activación de receptores RCB2; lo que a su vez detiene el ciclo celular en la transición de las etapas G2-M del ciclo celular, vía la sub-expresión del gen cdc2 (cinasa dependiente de ciclina 1), induciendo de esta forma la muerte celular por apoptosis. Con base en este conocimiento, en humanos, podemos inferir que tal afirmación pudiera ser extrapolable a caninos. (Leon Cam 2017), (Liu D. 2014).

Se han propuesto diferentes mecanismos de acción anti-neoplásica de los cannabinoides y los endocannabinoides. Una de las formas que ha resultado útil para conseguir esta acción antineoplásica es el bloqueo de las enzimas que inactivan dichos compuestos. Se ha demostrado que los niveles de cannabinoides endógenos, principalmente anandamida, resultan ser considerablemente más altos en células cancerosas y premalignas, que en tejidos normales (Ligresti A. 2003). De esta manera, se han inducido los efectos antitumorales de las rutas de señalización de los receptores cannabinoides, en varios tipos de cáncer como los de tiroides, cerebro y próstata. El bloqueo del metabolismo de la anandamida puede resultar útil en el control del cáncer, ya que además de incrementar los niveles de este endocannabinoide, evita la generación de etanolamina (Massi P. Vaccani 2006).

Además de los efectos paliativos bien conocidos de los cannabinoides en algunos síntomas asociados con el cáncer, una gran cantidad de evidencia muestra que estas moléculas pueden disminuir el crecimiento tumoral en modelos animales de cáncer. Lo hacen mediante la modulación de vías de señalización celular clave involucradas en el control de la proliferación y supervivencia de las células cancerosas. Además, los cannabinoides inhiben la angiogénesis y disminuyen la metástasis en varios tipos de tumores en animales de laboratorio. (G Velasco 2016)

Cuando se analiza el potencial terapéutico de los cannabinoides en cáncer, deben considerarse los posibles efectos pro-cancerígenos de estos compuestos, ya que existen algunos reportes que indican que compuestos como el THC y la anandamida pueden inducir activación del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) en líneas de células de cáncer, tales como cáncer de pulmón, carcinoma escamoso de piel, carcinoma de vejiga, glioblastoma, astrocitoma y cáncer de riñón vía la activación de receptores RCB2, cuando existen concentraciones micromolares de los cannabinoides. (Massi P Solinas 2013).

Los cannabinoides han sido recurrentemente usados en pacientes con cáncer como paliativos para la emesis y dolor que, por lo general, acompañan al cáncer. Sin embargo, un avance significativo en el uso de cannabinoides como tratamiento viene del descubrimiento de una utilidad potencial de sus compuestos para la focalización y eliminación de células cancerígenas. Munson (1975), demostró que la administración de THC y cannabidiol, inhibe el crecimiento del adenocarcinoma de Lewis en pulmón, *in vitro* e *in vivo*, después de una administración oral en ratones. El interés en las propiedades anti-

carcinogénicas de los cannabinoides ha sido renovado después del descubrimiento del sistema endocannabinoide y de los receptores cannabinoides específicos ([Massi P Solinas 2013](#)).

Se proveyeron las primeras evidencias de una posible aplicación del CBD en el tratamiento de enfermedades linfoblásticas, se demostró que el tratamiento con CBD induce apoptosis a través de la activación de la caspasa-3 en la línea celular HL-60 (leucemia mieloide aguda de humano), mientras que no tuvo efecto en monocitos humanos de individuos normales. Más tarde, utilizando la línea celular EL4 (linfoma de ratón) y las líneas celulares Jurkat (leucemia de células T humana) y Molt-4 (leucemia linfoblástica aguda), se demostró que la exposición al CBD condujo a una disminución significativa en el número de células viables mediada por el receptor RCB2, así como a la inducción de apoptosis tanto *in vitro* como *in vivo* ([Massi P Solinas 2013](#)).

Los receptores de cannabinoides (CB1 y CB2) pertenecen al sistema endocannabinoide (ECS), que también está compuesto por endocannabinoides y los sistemas enzimáticos involucrados en su biosíntesis y degradación. La expresión de CB1 y CB2 se ha identificado previamente en mastocitos caninos normales y en dermatitis atópica. Los mastocitos cutáneos caninos (cMCT) se encuentran entre las neoplasias cutáneas más comunes en perros y tienen un comportamiento clínico muy variable. ([Valentina Rinaldi 2023](#))

El tratamiento combinado con CBD y vincristina redujo la proliferación celular de forma sinérgica o aditiva a concentraciones antiproliferativas con resultados menos claros usando doxorubicina en combinación con CBD. Los efectos de señalización celular del tratamiento con CBD mostraron que la autofagia superó la inducción de la apoptosis y puede estar relacionada con la inducción rápida de la fosforilación de ERK y JNK antes de la autofagia. En conclusión, el CBD es eficaz para obstaculizar la proliferación celular y la inducción de autofagia y apoptosis rápidamente en líneas celulares neoplásicas ([Joshua G Henry 2020](#))

3.2. Tratamiento en osteoartritis

La característica principal de la osteoartritis (OA) es la pérdida de cartílago articular y degradación de la matriz extracelular del cartílago. El papel fundamental del cartílago en la progresión de OA ha sido bien establecida. Sin embargo, los condrocitos aislados de pacientes con OA son muy diversos, ya que van desde células sanas hasta aquellas con cambios severos en su morfología y metabolismo. La degeneración del cartílago puede

deberse a envejecimiento, trauma, inflamación local o sistémica de bajo grado, síndromes metabólicos, obesidad y predisposiciones genéticas (Gamble LJ 2018).

Se ha demostrado que los cannabinoides tienen efectos antiinflamatorios además de tener una influencia positiva, debido a su actividad condroprotectora y a la protección que brindan en contra de la degradación del cartílago en articulaciones artríticas. Lo cual abre la posibilidad de desarrollo de nuevos tratamientos con cannabinoides para la OA (Gamble LJ 2018), (Leon Cam J J. 2017).

Los condrocitos extraídos de articulaciones afectadas por artrosis han demostrado expresar los receptores RCB1 y RCB2, incluso en tejidos degenerados, lo que demuestra que estas células podrían responder a los cannabinoides. Además, los estudios han demostrado que tanto los endocannabinoides como los compuestos sintéticos tienen un efecto condroprotector directo, que resulta en un efecto inhibitorio sobre la degradación de proteoglicanos y la protección del cartílago (Malek N. 2018).

Adicionalmente, los receptores cannabinoides RCB1 y RCB2 están ampliamente distribuidos en el SNC y sistema nervioso periférico (SNP) así como en células sinoviales. En las vértebras lumbares el CBD ha reportado tener acciones inmunomoduladoras, anti-hiperalgésicas, anti-nociceptivas y anti-inflamatorias haciéndolo una atractiva opción terapéutica en perros con osteoartritis (Gamble LJ 2018).

En algunos tratamientos los pacientes caninos han demostrado una baja significativa en el dolor en la semana 2 y 4 de tratamiento con CBD, no se observó ningún otro efecto significativo durante este tratamiento. La cojera según la evaluación de los veterinarios mostró un aumento en los pacientes de edad avanzada. Sin embargo, usado sinérgicamente con AINES redujo los índices de cojera.

Se realizaron análisis químicos tales como bioquímica sanguínea y hemogramas, en cada visita a los pacientes y se observó leves incrementos de la enzima ALT en los valores medidos en los perros con el tratamiento de aceite de CBD (Gamble LJ 2018).

Un estudio aleatorizado controlado con placebo examinó perros con artritis clínica que estaban siendo manejados con firocoxib o prednisona en dosis bajas así como amitriptilina y gabapentina como concomitantes terapéuticos durante un ensayo de 12 semanas. Los productos ricos en CBD fueron dosificados en una base de 2 mg/kg cada 12 horas a través

de una aplicación por vía transmucosa. En la bolsa bucal en 9 perros y en aceite solo a 12 perros en el grupo de control. Esto debería ser interpretado con cautela ya que los perros tragan naturalmente los productos aplicados. Los perros fueron evaluados mediante la evaluación de CBPI a las 0, 1, 2, 4 y 12 semanas de tratamiento. Se observaron disminuciones significativas en la puntuación de CPBI aplicada entre los grupos de control y tratamiento en 1, 2, 4 y hasta 12 semanas. Hubo diferencias significativas en la puntuación del dolor al usar estos productos de CBD.

(Masayasu Ukai 2023)

La OA se ha considerado durante mucho tiempo una enfermedad de desgaste y rotura, lo que implica una degeneración relacionada con el proceso de envejecimiento como causa principal. Actualmente, se sugiere que la inflamación puede desempeñar un papel fundamental en la etiología de la OA. El descubrimiento de que muchos mediadores solubles de inflamación, como las citocinas, participan activamente en la formación de la situación clínica de los pacientes con OA condujo a proponer una teoría inflamatoria de esta enfermedad. Asimismo, recientemente se ha demostrado que los procesos inflamatorios pueden ser la base del inicio y prolongación de la OA, con lo que se puede considerar a la inflamación como factor crucial en esta enfermedad. La clasificación de la OA como una artritis no inflamatoria es una consecuencia desafortunada de las primeras observaciones en las que reportaron menos leucocitos en el líquido sinovial de OA en comparación con el de la artritis reumatoide (AR), que es indiscutiblemente una condición inflamatoria (Malek N. 2018).

3.3. Tratamiento antiepiléptico

La epilepsia refractaria o resistente al tratamiento se caracteriza por el fracaso de controlar completa o parcialmente las crisis o convulsiones en respuesta a la utilización de fármacos antiepilépticos. Ante la situación en la que el tratamiento farmacológico fracasa, existen otras alternativas terapéuticas como la dieta cetogénica, cirugía o la estimulación del nervio vago. Entre estas alternativas se encuentra el tratamiento con extractos de cannabis. (Calderon Jodar 2018).

Está generalmente aceptado que el desarrollo de la actividad epileptiforme implica una disfunción en las interneuronas debido a su papel en la presencia de epilepsia, lo cual es cada vez más evidente. Se ha visto que la susceptibilidad de presentar convulsiones se

manifiesta en mayor medida en pacientes con el circuito inhibitorio disminuido. Distintos estudios genéticos han señalado que las anomalías genéticas observadas en ratones transgénicos afectan al desarrollo de interneuronas dando lugar a la aparición de convulsiones (Calderon Jodar 2018).

La epilepsia idiopática (EI), así como otras enfermedades convulsivas representan al menos 14% de las consultas neurológicas en la medicina veterinaria. A pesar de esto último, se reconoce que existe un vacío en la información que maneja el clínico especialista en pequeñas especies porque aún no se han elucidado todos los aspectos patofisiológicos de este padecimiento. Otro aspecto importante es que debido a que no existe un método diagnóstico específico, se llega a él por exclusión. Aunque el electroencefalograma (EEG) brinda algunos elementos diagnósticos no siempre se tiene la fortuna de ubicar anormalidades en el registro.

Según el tipo de crisis y los hallazgos electroencefalográficos, se reconocen tres grupos diferenciados de crisis: *a)* parciales (focales o locales); *b)* generalizadas y *c)* inclasificables por falta de datos. En las crisis parciales, la primera manifestación clínica y electroencefalográfica indica activación inicial de un sistema de neuronas limitado. Cuando la conciencia no se halla alterada, a este tipo de crisis se le llama parcial simple. Al contrario de esto, se denomina parcial compleja. La alteración de la conciencia es la incapacidad para responder de manera normal a estímulos exógenos por alteraciones en la sensibilidad o de las capacidades cognitivas. (Goiz Marquez 2008).

Las convulsiones parciales deben alertar al clínico para buscar la etiología (tumores, malformaciones congénitas, encefalitis focal), ya que es más probable que se encuentren asociadas con daño estructural cerebral. Sin embargo, también pueden presentarse como una forma abortiva de una convulsión tónico-clónica generalizada durante el tratamiento con fármacos antiepilépticos.

En las crisis generalizadas la primera manifestación clínica indica el compromiso inicial de ambos hemisferios. La conciencia se encuentra alterada y puede ser el primer signo clínico presente. Las manifestaciones motoras son bilaterales y las alteraciones electroencefalográficas ictales, al inicio, son bilaterales y reflejan una descarga neuronal que rápidamente difunde a ambos hemisferios. Se piensa que éste es el tipo de convulsión que ocurre con mayor frecuencia en perros, pero esta apreciación puede deberse a que es

la más fácilmente reconocida por los veterinarios, mientras que otras menos reconocidas pueden pasar desapercibidas. (Goiz Marquez 2008).

Las crisis generalizadas pueden ser precedidas por un periodo durante el cual el animal se torna intranquilo, muy excitado o ansioso, y pueden observarse comportamientos como lamido, salivación, búsqueda de escondites, búsqueda de atención o andar sin rumbo; a ese tipo de conducta se le denomina "aura". El aura raramente se ve antes de una crisis parcial. El evento convulsivo se conoce también como ictal y en este periodo existe pérdida de conciencia, actividad tónico-clónica y otros eventos motores involuntarios, como movimientos de carrera (automatismos) que generalmente vienen después de la fase clónica. La fase ictal dura entre 30 y 90 segundos (aunque hay reportes de hasta cinco minutos) en la mayoría de los casos. En el periodo post-ictal hay agotamiento, desorientación, intranquilidad o todo lo anterior, varía de minutos a días y puede no estar relacionado con la severidad y duración del periodo ictal. Es común observar aumento del apetito y sed excesiva, pueden ser evidentes ataxia, marcha en círculos, problemas propioceptivos, demencia, pérdida transitoria del reflejo de amenaza con o sin ceguera. La visión puede tomar de horas a días para regresar a su estado preictal. La presencia de signos neurológicos asimétricos persistentes indica lesión estructural (Goiz Marquez 2008).

Algunos estudios in vitro y en animales han demostrado que el CBD interactúa de alguna manera con transportadores dependientes de ATP: proteína resistente al cáncer de mama (Bcrp). Por lo tanto, la modulación de estos transportadores de eflujo por el CBD puede impactar también en la absorción y disposición de otros medicamentos administrados conjuntamente. Según algunos estudios preclínicos, el CBD inhibe la Bcrp, y de esta manera puede causar cambios farmacocinéticos en otros fármacos que son sustratos de estos transportadores. A pesar de que los inhibidores son a menudo sustratos, los estudios in vitro con células MDCK (Madin-Darby Canine Kidney) o los estudios in vivo en modelos murinos muestran que el CBD no es un sustrato de Pgp sino que actúa provocando una regulación negativa en la expresión de Pgp. Si esto es así, y debido a que en la epilepsia refractaria se habla de una sobreexpresión de estos transportadores, el uso concomitante de CBD y fármacos antiepilépticos que son sustratos de estos

transportadores como la fenitoína, sería beneficioso, ya que conduciría a una mayor concentración de estos fármacos antiepilépticos en el sitio de acción. (Paula Schaiquevich 2020)

3.4 Ansiedad y estrés por viaje

Las deficiencias en la señalización de eCB se han implicado en la etiología de una variedad de condiciones incluyendo PTSD, migraña, y fibromialgia. En particular, los niveles circulantes de eCB son marcadamente disminuido en todos estos trastornos. Esta disminución en los eCB circulantes también tienden a estar correlacionados con la ansiedad.

Cuando se probó en modelos animales, se demostró que el CBD tiene propiedades ansiolíticas, como se ha confirmado en varios estudios en humanos. En un estudio inicial utilizando voluntarios humanos sanos sometidos a una prueba del habla ante un público estresante (SPST), una dosis de 300 mg redujo la ansiedad subjetiva a un nivel comparable al diazepam. (Alejandra Mondino 2019)

3.5 Diabetes y tratamiento orexico.

Las neuronas hipotalámicas pro opiomelanocortina son responsables para la sensación de saciedad. La activación del receptor de CB1 en estas neuronas induce actividad que provoca el silencio de estas. Esta reducción de la saciedad puede ser atribuida a los efectos inhibitorios de los cannabinoides sobre la liberación de la hormona estimulante de los melanocitos α (α -MSH) que normalmente produce efectos supresores del apetito.

Además, los consumidores de cannabis también muestran niveles más bajos de insulina en ayunas y muestran una mejor sensibilidad a la insulina que sus contrapartes que no usan. (Xu, C., Chang 2019)

3.6 Asma felino

El asma es una importante enfermedad alérgica de las vías respiratorias inferiores en los gatos que afecta aproximadamente al 1% al 5% de la población de gatos domésticos. Se están desarrollando nuevos diagnósticos para ayudar a diferenciar mejor el asma de otras enfermedades de las vías respiratorias inferiores y mejorar el control. Además, se están

desarrollando nuevos tratamientos para ayudar en casos refractarios o en aquellos casos en los que la terapéutica tradicional está contraindicada.

Se conoce que el CBD actúa sobre una de las vías del Sistema Endocannabinoide (SEC) que produce células activadoras de la histamina en el cuerpo. Hay algunas pruebas de que **el CBD podría reducir en gran medida la cantidad de histamina producida en una reacción alérgica, lo que reduciría la congestión.** Las investigaciones han demostrado que **el CBD puede ayudar a evitar que los glóbulos blancos liberen histaminas** en el torrente sanguíneo. ([Julie E Trzil 2014](#))

3.7 Mielopatía degenerativa canina

La mielopatía degenerativa canina (DM) es una enfermedad neurodegenerativa fatal de aparición en adultos que ocurre en muchas razas. La paraparesia espástica de la neurona motora superior inicial y la ataxia propioceptiva general en las extremidades pélvicas progresan a una tetraparesia flácida de la neurona motora inferior. Recientemente, se descubrió que una mutación sin sentido en el gen de la superóxido dismutasa 1 (SOD1) es un factor de riesgo para la DM, lo que sugiere que la DM es similar a algunas formas de esclerosis lateral amiotrófica humana. ([Joan R Coates 2010](#))

Se ha demostrado que los extractos de cannabis y varios cannabinoides ejercen amplias actividades antiinflamatorias en modelos experimentales de enfermedades inflamatorias degenerativas del SNC. El uso clínico de muchos cannabinoides está limitado por sus efectos psicotrópicos. Sin embargo, los fitocannabinoides como el cannabidiol (CBD), desprovistos de actividad psicoactiva, son alternativas potencialmente seguras y eficaces para aliviar la neuroinflamación y la neurodegeneración.

El CBD mejora los signos clínicos de encefalitis autoinmune en ratones inmunizados contra la glicoproteína de oligodendrocitos de mielina. La supresión de la actividad microglial y la proliferación de células T por parte del CBD pareció contribuir a estos efectos beneficiosos, por lo cual, se cree puede ayudar a enfrentar la DM. ([Ewa Kozela 2011](#))

3.8 Retinitis

Es una enfermedad que cursa en perros con ceguera repentina, sin dolor y con una apariencia normal de la retina, pero con pérdida absoluta de su actividad eléctrica.

En un estudio reciente, se descubrió que el CBD es antinociceptivo y antiinflamatorio en un modelo de ratón con hiperalgia corneal. Los ratones con córneas cauterizadas con nitrato de plata que recibieron tratamiento con CBD mostraron puntajes de dolor más bajos en los desafíos de dolor con capsaicina, lo que indica un efecto antinociceptivo del CBD. Además, las córneas tratadas con CBD mostraron menos infiltración corneal de neutrófilos, lo que es indicativo de un efecto antiinflamatorio inducido por CBD. Por último, WAY100635, un antagonista de 5HT_{1A}, bloqueó los efectos del CBD, lo que sugiere que los efectos antiinflamatorios y antinociceptivos probablemente estén mediados por la activación del receptor de serotonina 5HT_{1A}. Este estudio destaca al CBD como un potencial terapéutico para el dolor y la inflamación de la córnea. ([Alyssa Aebersold 2021](#))

4. Seguridad en caninos

Como agonista de los RCB, los efectos psicoactivos del THC son indeseables en todas las especies veterinarias. Los perros, en particular, sufren de ataxia estática tras la exposición a THC en dosis >0,5 mg/kg IV. Como un resultado de esta sensibilidad de los perros, en Estados Unidos, aquellos estados con uso médico o con leyes sobre el uso de marihuana han visto un incremento en las admisiones de animales a emergencias por toxicosis por THC. ([Gamble LJ 2018](#)).

En el perro, la tolerancia oral al THC se puede lograr usando una dosis baja subpsicotrópica de 0,05 a 0,1 mg/kg VO dos veces al día durante 7 a 10 días. Esto eliminará los efectos neurológicos adversos de THC, como la ataxia estática, pero seguirá teniendo una eficacia medicinal ideal. El uso concurrente de CBD en igual o cantidades mayores que el THC ayudarán en este proceso de tolerancia.

Un estudio realizado en la Universidad Estatal de Colorado (2018), encontró que cuando el CBD está presente en un extracto de aceite de cáñamo de espectro completo, puede ser seguro cuando se administra a una dosis de 20 mg/kg al día durante seis semanas en beagles. Se encontró que este grupo de 30 perros tenía elevaciones leves de la fosfatasa alcalina sérica en aproximadamente el 30% de los sujetos, y que todos los sujetos tuvieron un efecto secundario al presentar diarrea ([Gamble LJ 2018](#)).

Como el CBD es metabolizado por el sistema enzimático del citocromo P450, existe la preocupación de que el uso concurrente de CBD con medicamentos que también son metabolizados a través de esta vía puedan tener su farmacocinética alterada, lo que podría alterar su valor terapéutico para un paciente determinado (Fernandez Trapero 2015).

Las encuestas en línea proporcionan datos acerca de que en Estados Unidos y Canadá, los dueños de mascotas han comprado productos de cannabis para el manejo del dolor, inflamación y ansiedad en sus mascotas.

La evidencia sugiere que hay un creciente interés en los posibles usos terapéuticos de los cannabinoides en animales de compañía. Por esta misma razón, se hizo un estudio en Canadá con 20 perros en los que se les dió nabiximol y epidiolex. Los dos aceites placebo se probaron hasta en 10 volúmenes crecientes, mientras que se probaron; aceite de CBD, aceite de THC y aceite de CBD/THC hasta la décima y quinceava dosis, respectivamente. La titulación fue a dosis máximas de 640.5 mg de CBD (~62 mg/kg), 597.6 mg de THC (~49 mg/kg) y 140.8/96.6 mg de CBD/THC (~12 mg/kg de CBD y 8 mg/kg de THC), respectivamente. Por los aceites cannabinoides, la segunda dosis de cannabinoides fue de 2 a 2.5 veces mayor que la primera dosis; a partir de entonces, las dosis en serie aumentaron de 1.2 a 2 veces (Vaughn D. 2020).

Uno de los cuatro perros del grupo del aceite de THC experimentó ataxia a la séptima dosis y se interrumpió la administración de dosis adicionales. Dos de los cuatro perros del grupo de aceite de CBD/THC experimentaron ataxia y/o letargo a la cuarta o quinta dosis (un perro en la cuarta dosis y un segundo perro a la quinta dosis) y así cesó la administración de dosis adicionales para todos los perros de este grupo (Vaughn D. 2020).

En los tres grupos que recibieron estos aceites, la menor cantidad de efectos adversos se presentó en el grupo de aceite de CBD (en 10 dosis) en comparación con el grupo de aceite de THC (en 10 dosis) y el grupo de aceite de CBD/THC (en cinco dosis).

En comparación con los perros que reciben aceite de CBD, los perros que recibieron el aceite de THC experimentó 2.6 veces más efectos adversos totales y, más específicamente, 7 veces más efectos adversos neurológicos y constitucionales, 5 veces más eventos adversos dermatológicos y 3 veces más eventos adversos oculares y respiratorios (Vaughn D. 2020).

En general, los perros toleraron el aumento de la dosis de aceite de CBD, experimentando solo efectos adversos leves. El perfil de seguridad favorable de 10 dosis crecientes de un

aceite de CBD que contiene 18.3-640.5 mg de CBD por dosis (~2-62 mg/kg) proporciona evidencia comparativa de que, en las dosis investigadas, un aceite predominantemente de CBD es más seguro y más tolerado en perros que las formulaciones de aceite que contienen concentraciones de THC (Vaughn D. 2020).

Exposición en mascotas

La ruta más común de exposición accidental a la marihuana en los animales de compañía es la ingestión, aunque algunas son expuestas vía inhalación como fumador pasivo o por fumar intencionalmente enfrente de su cara. Aproximadamente el 66% de las exposiciones a marihuana reportadas involucra la ingestión de bienes comestibles elaborados en casa o comerciales (Bloomington 2018) El segundo origen más común involucra la ingestión de la planta (≈19%), seguido por preparaciones médicas de cannabis y/o prescripción médica tales como dronabinol y nabilone (≈9%) (Bloomington 2018). Los productos comestibles son típicamente brownies o galletas hechas con “mantequilla de marihuana” o otros aceites para cocinar, aceites que habían sido usadas para extraer el THC de la planta. Adicionalmente, la presencia de chocolate en el alimento puede también conducir a intoxicación y complicar el cuadro clínico.

La legalización de marihuana (uso recreacional o médico) incrementará la exposición a tinturas, líquidos de vaporización, y preparaciones orales como cápsulas, sprays sublinguales, etc.

Signos clínicos de envenenamiento

La ingestión o inhalación de THC conlleva una alta morbilidad, pero una baja mortalidad. Los signos comunes de envenenamiento en perros incluyen letargia, depresión del SNC, ataxia, vómito (especialmente si la planta fue ingerida), incontinencia urinaria, incremento en la sensibilidad al movimiento o sonido, midriasis, hiperestesia, ptialismo y bradicardia (Donaldson CW 2002), (Janczyk P.2004), (Bloomington 2018).

Inicio súbito con incontinencia urinaria no es comúnmente visto con la exposición a otras toxinas y puede servir como un signo clave útil al veterinario para considerar la exposición a marihuana/THC. Signos menos comunes incluyen agitación, agresión, bradipnea, hipotensión, taquicardia y nistagmo (Janczyk P.2004), (Bloomington 2018). Signos raros incluyen ataques de epilepsia o condiciones comatosas. La epilepsia puede ser producida también por otros compuestos coingeridos como el chocolate u otras drogas.

La fatalidad de la marihuana en mascotas es extremadamente rara (Meola y col. 2012), (Bloomington 2018).

Toxicidad

Han sido reportados muy pocos casos de muerte tras la intoxicación por Cannabis en pequeños animales. De 125 casos analizados por (Meola y col. 2012) sólo 2 fueron fatales y en ambos casos, los animales habían ingerido concomitantemente chocolate. Por lo cual, la muerte puede haber sido debida a una combinación de la toxicidad de Cannabis y de las metilxantinas presentes en el chocolate. Si bien no se ha establecido la dosis letal 50 (DL50) para perros y gatos, dosis de 3 a 9 g/kg por vía oral de THC, en perros, mostraron ser seguras, recuperándose los animales 24 horas. Las principales fuentes de intoxicación son el consumo de material vegetal (principalmente flores de Cannabis), la ingestión de alimentos elaborados con Cannabis (brownies, galletas, entre otros), de cigarrillos de marihuana, de resina (hachís) o de productos elaborados con fines medicinales. (Alejandra Mondino 2019)

Signos clínicos de envenenamiento con CBD

Debido a la ausencia de propiedades psicoactivas y de la interacción con los receptores CB1, es de esperar efectos menos severos en caso de exposición o sobredosis en mascotas en comparación con aquellos productos que contienen THC. Sin embargo, la exposición se puede complicar por productos de CBD de pobre calidad que pueden contener THC u otros agentes. La mayoría de las exposiciones reportadas permanecieron asintomáticas pero aquellos que desarrollaron signos fueron similares a la exposición a marihuana, incluyendo letargia, depresión del SNC, ataxia y agitación.

Otros riesgos de la ingestión accidental de productos CBD incluye la exposición a acarreadores tales como aceites, alcoholes o a una cantidad masiva de golosinas o nuevos alimentos que podrían resultar en malestar gastrointestinal u otros signos. Aunque es improbable la presentación de efectos significativos sobre la salud sistémica por ingestión (Rosenkrantz H.).

5. Perspectivas a futuro:

El potencial para el uso terapéutico de los cannabinoides en medicina veterinaria puede ser apoyado por estudios de investigación en medicina humana y, menos común, por estudios en animales en medicina veterinaria. Investigando sus propiedades antiepilépticas, por ejemplo, THC fue investigado y se encontraron resultados prometedores en tratamiento de ataques epilépticos en una pequeña población de gatos (Wada JA. 1973).

Quizás uno de los estudios más prometedores en Medicina Veterinaria ha sido el uso de palmitoil etanolamida (PEA), un análogo al endocannabinoide AEA. AEA es sintetizado durante los procesos inflamatorios y en instancias de daño de tejido. PEA es sospechoso de incrementar la función de AEA sobre el receptor TRPV1 y disminuir la liberación de mediadores de varias células inflamatorias. Se ha mostrado prometedor para el tratamiento del dolor, inflamación y prurito asociado con granuloma eosinofílico en gatos, desórdenes mediados por mastocitos y enfermedades de la piel en perros (Re G. Barbero 2007).

A la fecha no hay productos cannabinoides regulados por FDA para uso en mascotas, pero suplementos no regulados de CBD se pueden adquirir de varias compañías en forma de golosinas, aceites, cápsulas y líquidos para uso en perros y gatos (Brutlag A. 2018).

Bibliografía

Aigner T, Bartnik E, Sohler F, Zimmer R. (2004). Functional genomics of osteoarthritis: on the way to evaluate disease hypotheses. *Clin Orthop Relat Res* (427 Suppl): S138–S143.

Ángeles López G E, Brindis F, Niizawa S C, Ventura Martínez R. (2014) *Cannabis sativa* L., una planta singular. *Rev Mex Cienc Farm* 45 (4) http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-01952014000400004&lang=es

Avello IM, Pastene NE, Fernández RP, Córdova MP. (2017) Potencial uso terapéutico del cannabis. *Rev Med Chile* 145: 360-367. <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rmc/v145n3/art10.pdf>

Bartner LR, McGrath S, Rao S, Hyatt LK, Wittenburg LA. (2018) Pharmacokinetics of cannabidiol administered by 3 delivery methods at 2 different dosages to healthy dogs. *The Canadian Journal of Veterinary Research* 82:178–183.

Benito C, Nuñez E, Tolon RM, Carrier EJ, Rábano A, Hillard CJ et al. (2003). Cannabinoid CB2 receptors and fatty acid amide hydrolase are selectively overexpressed in neuritic plaque-associated glia in Alzheimer's disease brains. *J Neurosci* 23: 11136–11141.

Bifulco M, Laezza C, Portella G, Vitale M, Orlando P, De Petrocellis L, Di Marzo V. (2001) Control by the endogenous cannabinoid system of ras oncogene-dependent tumor growth. *FASEB J* 15 (14):2745-2747. doi: 10.1096/fj.01-0320fje. Epub 2001 Oct 29.

Brutlag A y Hommerding H. (2018) Toxicology of Marijuana, synthetic cannabinoids, and cannabidiol in dogs and cats. *Vet Clin Small Anim* 48: 1087-1102.

Buckwalter JA, Mankin HJ (1998). Articular cartilage repair and transplantation. *Arthritis Rheum* 41: 1331–1342.

Caffarel MM, Sarrió D, Palacios J, Guzmán M, Sánchez C (2006). Δ^9 -Tetrahydrocannabinol inhibits cell cycle progression in human breast cancer cells through Cdc2 regulation. *Cancer Res* 66: 6615–6621.

Calderón Jódar L. (2018) Cannabinoides y epilepsia. Trabajo de fin de grado, Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid.

<http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/LAURA%20CALDERON%20JODAR.pdf>

Choi IY, Ju C, Anthony Jalin AM, LeeDI, Prather PL, KimWK (2013). Activation of cannabinoid CB2 receptor-mediated AMPK/CREB pathway reduces cerebral ischemic injury. *Am J Pathol* 182: 928–939.

De Petrocellis L, Melck D, Palmisano A, Bisogno T, Laezza C, Bifulco M, Di Marzo V. (1998) The endogenous cannabinoid anandamide inhibits human breast cancer cell proliferation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95(14):8375-8380. doi: 10.1073/pnas.95.14.8375.

De Vito E L. (2017) Argentina tiene su primera ley sobre el uso medicinal de la planta de cannabis. Historia y perspectivas. *Medicina Buenos Aires, Índices de 2010 a 2017, Volumen 77(5): 388-393* http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802017000500007&lang=es

Duarte JM, Ferreira SG, Carvalho RA, Cunha RA, Köfalvi A (2012). CB receptor activation inhibits neuronal and astrocytic intermediary metabolism in the rat hippocampus. *Neurochem Int* 60: 1–8.

Dunn SL, Wilkinson JM, Crawford A, Le Maitre CL, Bunning RAD (2012). Cannabinoids: novel therapies for arthritis? *Future Med Chem* 4: 713–725.

Fernández-Ruiz J. The biomedical challenge of neurodegenerative disorders: an opportunity for cannabinoid-based therapies to improve on the poor current therapeutic outcomes. *British Journal of Pharmacology* (2019) 176 1370–1383

Fernández-Ruiz J, Gómez-Ruiz M, García C, Hernández M, Ramos JA (2017). Modeling neurodegenerative disorders for developing cannabinoid-based neuroprotective therapies. *Methods Enzymol* 593: 175–198.

Fernández-Ruiz J, Moro MA, Martínez-Orgado J (2015). Cannabinoids in neurodegenerative disorders and stroke/brain trauma: from preclinical models to clinical applications. *Neurotherapeutics* 12: 793–806.

- Fernández-Ruiz J, Romero J, Ramos JA (2015). Endocannabinoids and neurodegenerative disorders: Parkinson's disease, Huntington's chorea, Alzheimer's disease, and others. *Handb Exp Pharmacol* 231: 233–259.
- Fernández-Trapero M, Pérez-Díaz C, Espejo-Porras F, de Lago E, Fernández-Ruiz J. (2020) Pharmacokinetics of Sativex in Dogs: Towards a Potential Cannabinoid-Based Therapy for Canine Disorders. *Biomolecules* 10, 279; doi:10.3390/biom10020279
- Fujii M, Sherchan P, Krafft PR, Rolland WB, Soejima Y, Zhang JH (2014). Cannabinoid type 2 receptor stimulation attenuates brain edema by reducing cerebral leukocyte infiltration following subarachnoid hemorrhage in rats. *J Neurol Sci* 342: 101–106.
- Galve-Roperh I, Chiurchiù V, Díaz-Alonso J, Bari M, Guzmán M, Maccarrone M (2013). Cannabinoid receptor signaling in progenitor/stem cell proliferation and differentiation. *Prog Lipid Res* 52: 633–650.
- Gamble LJ, Boesch JM, Frye CW, Schwark WS, Mann S, Wolfe L, Brown H, Berthelsen ES, Wakshlag JJ. (2018) Pharmacokinetics, Safety, and Clinical Efficacy of Cannabidiol Treatment in Osteoarthritic Dogs. *Front. Vet. Sci.* 5:165. doi: 10.3389/fvets.2018.00165
- Goiz-Márquez G, Caballero Chacón S, Solís Ortiz H, Sumano López H. (2008) Epilepsia en perros. *Veterinaria México* 39(3): 279-321. http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0301-50922008000300005
- Goldring MB (2000). The role of the chondrocyte in osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 43: 1916–1926.
- Hinz B, Ramer R. (2019) Anti-tumour actions of cannabinoids. *Br J Pharmacol* 176(10): 1384-1394. doi: 10.1111/bph.14426.
- Krustev E, Rioux D, McDougall JJ (2015). Mechanisms and mediators that drive arthritis pain. *Curr Osteoporos Rep* 13: 216–224.
- Kume K., Kume S., Park S.K., Hirsh J., Jackson F.R. (2005) Dopamine is a regulator of arousal in the fruit fly. *J. Neurosci.* 25 (32): 7377–7384.

León Cam J J. (2017) El aceite de Cannabis. Rev Soc Quím Perú 83(3): 261-263
http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1810-634X2017000300001

Ligresti A, Bisogno T, Matias I, De Petrocellis L, Grazia CM, Cosenza V, D'argenio G, Scaglione G, Bifulco M, Sorrentini I, Di Marzo V. (2003) Possible endocannabinoid control of colorectal cancer growth. Gastroenterology 125(3): 677-687. doi: 10.1016/s0016-5085(03)00881-3.

Liu D, Xiong H, Ellis AE, Northrup NC, Rodriguez Jr CO, O'Regan RM, Stephen Dalton S, Zhao S (2014) Molecular homology and difference between spontaneous canine mammary cancer and human breast cancer. Cancer Res 74(18); 5045–5056 doi: 10.1158/0008-5472.CAN-14-0392.

Long JZ, Nomura DK, Vann RE, Walentiny DM, Booker L, Jin X et al. (2009). Dual blockade of FAAH and MAGL identifies behavioral processes regulated by endocannabinoid crosstalk in vivo. Proc Natl Acad Sci U S A 106: 20270–20275.

Lories RJU, Luyten FP (2012). Osteoarthritis, a disease bridging development and regeneration. Bonekey Rep 1: 136.

Maldonado J, Álvarez Pinzón A M y Rodríguez Martínez M. (2010) Efectividad y efectos secundarios del tratamiento con cannabinoides en dolor neuropático de tipo central en pacientes con esclerosis múltiple. Rev Fac Med 18(1):77-83
http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-52562010000100008&lang=es

Malek N, Starowicz K. (2018) Joint problems arising from lack of repair mechanisms: can cannabinoids help?: Cannabinoids for OA treatment. British Journal of Pharmacology 176(10) doi: 10.1111/bph.14204

Massi P, Solinas M, Cinquina V, Parolaro D. (2013) Cannabidiol as potential anticancer drug. Br J Clin Pharmacol 75(2):303-312. doi: 10.1111/j.1365-2125.2012.04298.x.

Massi P, Vaccani A, Bianchessi S, Costa B, Macchi P, Parolaro D. (2006) The non-psychoactive cannabidiol triggers caspase activation and oxidative stress in human glioma cells. Cell Mol Life Sci 63: 2057–2066.

Mbvundula EC, Bunning RAD, Rainsford KD (2005). Effects of cannabinoids on nitric oxide production by chondrocytes and proteoglycan degradation in cartilage. *Biochem Pharmacol* 69: 635–640.

McDougall JJ, MuleyMM, Philpott HT, Reid A, Krustev E (2017). Early blockade of joint inflammation with a fatty acid amide hydrolase inhibitor decreases end-stage osteoarthritis pain and peripheral neuropathy in mice. *Arthritis Res Ther* 19: 106.

McDougall JJ, Yu V, Thomson J (2008). In vivo effects of CB2 receptorselective cannabinoids on the vasculature of normal and arthritic rat knee joints. *Br J Pharmacol* 153: 358–366.

Mechoulam R, Shohami E (2007). Endocannabinoids and traumatic brain injury. *Mol Neurobiol* 36: 68–74.

Mediavilla V, Steinemann S. (1997) Essential oil of *Cannabis sativa* L. strains. *Journal of the International Hemp Association* 4(2): 80–82.

Murillo-Rodríguez E, Millán-Aldaco D, Palomero-Rivero M, Mechoulam R, Drucker-Colín R. (2006) Cannabidiol, a constituent of *Cannabis sativa*, modulates sleep in rats. *FEBS Letters* 580 (18): 4337-4345.

Noguera Rodríguez A, Massó Muniessa J, Codina Jané C, Ribas Sala J. (2002) Terapia antiemética de rescate y perspectivas de futuro en la prevención y tratamiento de los vómitos postquimioterapia. *Farmacia Hospitalaria* 26(6):340-349
<https://www.sefh.es/fh/2002/n6/5.pdf>

Oesch S, Walter D, Wachtel M, Pretre K, Salazar M, Guzmán M et al. (2009). Cannabinoid receptor 1 is a potential drug target for treatment of translocation-positive rhabdomyosarcoma. *Mol Cancer Ther* 8: 1838–1845.

Picardi P, Ciaglia E, Proto M, Pisanti S (2014). Anandamide inhibits breast tumor-induced angiogenesis. *Transl Med UniSa* 10: 8–12.

Pisanti S, Picardi P, Prota L, Proto MC, Laezza C, McGuire PG et al. (2011). Genetic and pharmacologic inactivation of cannabinoid CB1 receptor inhibits angiogenesis. *Blood* 117: 5541–5550.

Priano F (2017). Early efficacy of intra-articular HYADD® 4 (Hymovis®) injections for symptomatic knee osteoarthritis. *Joints* 5: 79–84.

Robinson WH, Lepus CM, Wang Q, Raghu H, Mao R, Lindstrom TM et al. (2016). Low-grade inflammation as a key mediator of the pathogenesis of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 12: 580–592.

Rodríguez T, Caiuby Labate B. (2019) **México y el narcoanálisis: una genealogía de las políticas de drogas en los gobiernos Calderón y Peña Nieto. Colombia Internacional 100(100):39-65 doi: 10.7440/colombiaint100.2019.03**

Rye DB, Jankovic J. (2002) Emerging views of dopamine in modulating sleep/wake state from an unlikely source: PD. *Neurology* 58 (3): 341–346.

Sanchez C, Deberg MA, Piccardi N, Msika P, Reginster J-YL, Henrotin YE (2005). Subchondral bone osteoblasts induce phenotypic changes in human osteoarthritic chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage* 13: 988–997.

Schlosburg JE, Boger DL, Cravatt BF, Lichtman AH (2009). Endocannabinoid modulation of scratching response in an acute allergenic model: a new prospective neural therapeutic target for pruritus. *J Pharmacol Exp Ther* 329: 314–323.

Silver RJ. (2019) The Endocannabinoid System of Animals. *Animals* 9, 686; doi:10.3390/ani9090686

Sofat N, Kuttapitiya A (2014). Future directions for the management of pain in osteoarthritis. *Int J Clin Rheumatol* 9: 197–276.

Stella N (2010). Cannabinoid and cannabinoid-like receptors in microglia, astrocytes, and astrocytomas. *Glia* 58: 1017–1030.

Torres S, Lorente M, Rodríguez-Fornés F, Hernández-Tiedra S, Salazar M, García-Taboada E, Barcia J, Guzmán M, Velasco G. (2011) A combined preclinical therapy of cannabinoids and temozolomide against glioma. *Mol Cancer Ther* 10: 90–103.

Urits I, Borchart M, Hasegawa M, Kochanski J, Orhurhu V, Viswanath O. (2019) An update of current cannabis-based pharmaceuticals in pain medicine. *Pain Ther* 8:41–51
<https://doi.org/10.1007/s40122-019-0114-4>

Valdovinos Rosales CM. El sistema endocanabinoide y su función en los animales. Artículo especializado para publicar en revista indizada para obtener el título Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Autónoma del Estado de México
<http://ri.uaemex.mx/bitstream/handle/20.500.11799/105119/EL%20SISTEMA%20ENDOCANABINOIDE%20Y%20SU%20FUNCIO%CC%81N%20EN%20LOS%20ANIMALES..pdf?sequence=1&isAllowed=y>

Valenzuela C, Castillo V, Ronco AM, Aguirre C, Hirsch S, Llanos M. (2014) Sistema endocanabinoide y desarrollo de esteatosis hepática. *Rev Med Chil* 142(3):353-360. doi: 10.4067/S0034-98872014000300010.

Vaughn D, Kulpa J, Paulionis L. (2020) Preliminary investigation of the safety of escalating cannabinoid doses in healthy dogs. *Front. Vet. Sci.* 7:51. doi: 10.3389/fvets.2020.00051.

Vendel E, de Lange EC (2014). Functions of the CB1 and CB2 receptors in neuroprotection at the level of the blood–brain barrier. *Neuromolecular Med* 16: 620–642.

Williamson EM and Evans FJ. (2000) Cannabinoids in Clinical Practice. *Drugs* 60(6): 1303-1314.

Bartner LR, McGrath S, Rao S et al. Pharmacokinetics of cannabidiol administered by 3 delivery methods at 2 different dosages to healthy dogs. *Can J Vet Res* 2018 82: 178-183.

Brutlag A y Hommerding H. (2018). Toxicology of Marijuana. *Vet Clin Small Anim* 48: 1087-1102.

Donaldson CW. Marijuana exposure in animals. *Vet Med* 2002 437-439.

ElSohly MA, Mehmedic Z, Foster S, et al. Changes in cannabis potency over the last 2 decades (1995-2014) análisis of current data in the United States. *Biol Psychiatry* 2016 79: 613-619.

Fitzgerald KT, Bronstein AC, Newquist KL. Marijuana poisoning. *Top companion Anim Med* 2013 28: 8-12.

Gamble L, Boesch JM, Frye CW et al. Pharmacokinetics, safety and clinical efficacy of cannabidiol treatment in osteoarthritic dogs. *Front Vet Sci* 2018 5:165.

Janczyk P, Donaldson CW, Gwaltney S. Two hundred and thirteen cases of marijuana toxicoses in dogs. *Vet Hum Toxicol* 2004 46: 19-21.

Long EL, Malone D, Taylor D. The pharmacological effects of cannabidiol. *Drugs Future* 2005 30: 747.

Meola SD, Tearney CC, Haas SA et al. Evaluation of trends in marijuana toxicosis in dogs living in a state with legalized medical marijuana: 125 dogs (2005-2010): THC toxicosis. *J Vet Emerg Crit Care* 2012 22: 690-696.

Murray RM, Morrison PD, Henquet C, et al. Cannabis, the mind and society: the hash realities. *Nat Rev Neurosci* 2007 8: 885-895.

Pet poison helpline case database. Bloomington (MN): Pet poison Helpline & Safety Call International. PLLC 2004, 2018.

Raber JC, Elzinga S, Kaplan C. Understanding dabs: contamination concerns of cannabis concentrates and cannabinoid transfer during the act of dabbing. *J Toxicol Sci* 2015 40: 797-803.

Re G, Barbero R, Miolo A et al. Palmitoylethanolamide, endocannabinoids and related cannabimimetic compounds in protection against tissue inflammation and pain: Potential use in companion animals. *Vet J* 2007 173: 21-30.

Rosenkrantz H, Fleischman RW, Grant RJ. Toxicity of short-term administration of cannabinoids to rhesus monkeys. *Toxicol Appl Pharmacol* 1981 58: 118-131.

Samara E, Bialer M, Mechoulam R. Pharmacokinetics of cannabidiol in dogs. *Drug Metab Dispos* 1988 16: 469-472.

Sharma P, Murthy P, Bharath MMS. Chemistry, metabolism and toxicology of cannabis: clinical implications. *Iran J Psichiatri* 2012 7: 149-156.

US Food & Drug Administration. Warning letters and test results for cannabidiol-related products. Available at:

<https://www.fda.gov/NewEvents/PublicHealthFocus/ucm484109.htm>

Wada JA, Sato M, Corcoran ME. Antiepileptic properties of Δ 9-tetrahydrocannabinol. *Exp Neurol* 1973 39: 157-165.

Uso medicinal de la marihuana N Covarrubias-Torres

E A Carlini et al.,1981 del *Journal of Clinical Pharmacology*

James C. Watson , MD, Mayo Clinic College of Medicine and Science

Cannabinoids and autoimmune diseases: A systematic review, Valeria Katchan, Paula David, Yehuda Shoenfeld

Multiple roles of COX-2 in tumor angiogenesis: a target for antiangiogenic therapy

Stephen Gately, William W Li

Articular cartilage: mechanical factors and their effects on tissue repair

F. Forriol Camposa 2016

Fatouros, I., & Jamurtas, A. (2016). Insights into the molecular etiology of exercise-induced inflammation: opportunities for optimizing performance. *Journal of Inflammation Research*

Xu, C., Chang, T., Du, Y., Yu, C., Tan, X. y Li, X. (2019). Farmacocinética del cannabidiol oral e intravenoso y sus efectos antidepresivos en el modelo de ratón con estrés leve crónico.

The role of cannabinoids in pain modulation in companion animals, Ismael Hernandez, Agatha Miranda cortez 2023

Farmacología clínica de cannabidiol en epilepsias refractarias, Paula Schaiquevich, Natalia Riva 8 2020

Feline Asthma: Diagnostic and Treatment Update Julie E Trzil

Canine degenerative myelopathy Joan R Coates, Fred A Wininger 2010

Cannabidiol inhibits pathogenic T cells, decreases spinal microglial activation and ameliorates multiple sclerosis-like disease in C57BL/6 mice, Ewa Kozela, Nirit Lev, Nathali Kaushansky 2011

Cannabidiol Signaling in the Eye and Its Potential as an Ocular Therapeutic Agent Alyssa Aebersold, Max Duff, 2021

Anticancer mechanisms of cannabinoids, G Velasco, C Sánchez, M Guzmán 2016

Expression of cannabinoid receptors CB1 and CB2 in canine cutaneous mast cell tumours, Valentina Rinaldi, Andrea Boari 2023

The effect of cannabidiol on canine neoplastic cell proliferation and mitogen activated protein kinase activation during autophagy and apoptosis, Joshua G Henry, Gregory Shoemaker 2020

Clinical pharmacology of cannabidiol in refractory epilepsy, Paula Schaiquevich, Natalia Riva 2020

The clinical use of cannabidiol and cannabidiolic acid–rich hemp in veterinary medicine and lessons from human medicine, Masayasu Ukai, DVM, MS1; Stephanie McGrath 2023

Cannabis Intoxication in Small Animals. Review Alejandra Mondino 2019

Cannabis sintético: aspectos toxicológicos, usos clínicos y droga de diseño, *Synthetic cannabis: toxicological effects, clinical use and designer drugs*, Andrés Felipe Casadiego-Mesa, Sara Margarita Lastra-Bello