



Trabajo Fin de Grado en Veterinaria

Evidencias y perspectivas del uso de fitocannabinoides en oncología del perro y de gato.

Evidence and outlook for the use of phytocannabinoids in dog's and cat's oncology.

Autor/es

Lygéia Mizia NUNES MUNIZ

Director/es

Dra. María Carmen Aceña Fabián

Facultad de Veterinaria

Curso 2021/2022

Índice

Resumen	1
I.Introducción.....	2
II.Justificación y objetivos	3
III.Metodología	4
IV.Resultados y discusión	5
A. ¿Qué es el sistema endocannabinoide?	5
1) <i>Los componentes del sistema endocannabinoide</i>	5
2) <i>Funcionamiento del SEC</i>	8
3) <i>Particularidades del SEC según la especie</i>	9
B. Importancia del sistema endocannabinoide en el control del dolor y en el cáncer	10
1) <i>Relación entre el SEC y el dolor.....</i>	10
2) <i>Relación entre el SEC y los procesos cancerosos</i>	11
C. Cannabinoides exógenos y perspectivas de uso en oncología	12
1) <i>Los cannabinoides sintéticos</i>	12
2) <i>Los fitocannabinoides del cáñamo</i>	12
3) <i>Principales fitocannabinoides de interés en oncología</i>	14
D. Evidencias de los fitocannabinoides en la terapia anticancerosa	16
1) <i>Los fitocannabinoides y su acción antitumoral</i>	16
2) <i>Terapia antitumoral multimodal con fitocannabinoides.....</i>	18
E. Los fitocannabinoides para el control del dolor oncológico	20
1) <i>Tipología relevante del dolor en pequeños animales con cáncer.....</i>	20
2) <i>Por qué duele el cáncer.....</i>	21
3) <i>Los fitocannabinoides en la terapia multimodal contra el dolor oncológico</i>	23
F. Otros beneficios de los fitocannabinoides en la terapia contra el cáncer	25
G. Seguridad de los fitocannabinoides en el perro y el gato	26
1) <i>Datos relevantes de farmacocinética de los fitocannabinoides</i>	26
2) <i>Datos recientes de seguridad en perros y gatos.....</i>	28
3) <i>Productos a base de fitocannabinoides en veterinaria</i>	30
H. Discusión.....	30
V.Conclusiones.....	32
VI.Valoración personal	34
VII.Bibliografía	34

RESUMEN:

En los últimos años, ha ganado un peso importante la búsqueda de alternativas menos dañinas y que actuarían en sinergia con las terapias actuales frente a varios procesos crónicos, tanto en medicina humana como en veterinaria. De esta manera, se redescubren drogas o fuentes vegetales, usadas desde miles de años de manera tradicional y empírica en varias poblaciones y culturas, pero de las que faltan de evidencias científicas. Dentro de las potenciales fuentes de principios activos en veterinaria, *Cannabis sativa*, el cáñamo, tiene un interés particularmente creciente. Desgraciadamente, esta planta es sobre todo conocida por su uso recreativo y los efectos psicótropos de uno de los fitocannabinoides contenidos en ella, el delta-9-tetrahidrocannabinol. Sin embargo, bien empleada y seleccionada, se revela una fuente importante de otros componentes químicos, como es el cannabidiol, sin propiedades alucinógenas, pero con un espectro terapéutico potencialmente muy amplio. En oncología de pequeñas especies como son el perro y el gato, sus beneficios empiezan a desvelarse. No sólo los fitocannabinoides interactúan con el sistema endocannabinoide, sino también con numerosos receptores ajenos a él. Así, estos compuestos tienen propiedades antitumorales bien demostradas en modelos de laboratorio. Son prometedores para el control del dolor crónico en animales con cáncer, y contrarrestan parte de los efectos adversos de la terapia clásica anticáncer. Sin embargo, aún faltan estudios contrastados en perros y gatos para llegar a diseñar terapias anticáncer multimodales que integren fitocannabinoides. Otro obstáculo a su empleo correcto en veterinaria reside en la ausencia de harmonización entre países para su regulación, y la abundancia en el mercado de productos a base de fitocannabinoides sin estandarizar. Se espera a que, conforme se evidencian las posibles aplicaciones terapéuticas de los fitocannabinoides, una legislación rigurosa permita a los veterinarios añadirlos a su arsenal farmacológico de manera rutinaria.

ABSTRACT:

In the last years, there was a rise in the research for less harmful options that would act in synergy with current therapies for several chronic processes, in both human and veterinary medicine. Thus, vegetal drugs and reservoirs that lack of scientific evidence but that have been used for thousand years in a traditional and empiric way by several populations and cultures, are now rediscovered. Among the potential sources of active principles in veterinary medicine, *Cannabis sativa*, or hemp, knows a growing interest. Unfortunately, this plant is chiefly known for its recreational use and the psychotropic of one of the

phytocannabinoids it contains, that is delta-9-tetrahydrocannabinol. However, properly used and selected, it becomes a significative source of other chemicals, such as cannabidiol, with no hallucinogenic properties, but with a potentially very large therapeutic spectrum. In small animal (especially cats and dogs) oncology, its advantages begin to come out. Phytocannabinoids not only interact with the endocannabinoid system, but also with many non-cannabinoid receptors. Thus, these compounds own anti-tumoral properties, well demonstrated in laboratory models. They are promising substances for chronic pain control in animal cancer patients and counteract part of the adverse effects from classic anti-cancer therapy. However, evidence-based studies in dogs and cats are still insufficient to make it possible the design of multimodal anti-cancer therapy with phytocannabinoids. Another difficulty in its proper utilization in veterinary medicine is the absence of legal harmonization between states, and the profusion on the market of non-standardized, phytocannabinoid-based products. It is expected, as the potential therapeutical applications of phytocannabinoids are gradually proved, that a strict legislation would allow veterinarians to include these molecules into their range of usual medicines.

I. Introducción:

En los últimos años, ha ganado un peso importante la búsqueda de alternativas menos dañinas y que actuarían en sinergia con las terapias actuales frente a varios procesos crónicos, tanto en medicina humana como en veterinaria. De esta manera, se redescubren drogas o fuentes vegetales, usadas desde miles de años de manera tradicional y empírica en varias poblaciones o culturas, pero de las que faltan evidencias científicas. Dentro de las potenciales fuentes de principios activos en veterinaria, la especie vegetal *Cannabis sativa*, o cáñamo, tiene un interés particularmente creciente. Desgraciadamente, esta planta es sobre todo conocida por su uso recreativo y los efectos psicótropos de uno de los fitocannabinoides contenidos en ella, el delta-9-tetrahidrocannabinol. Sin embargo, bien empleada y seleccionada, se revela una fuente importante de otros componentes químicos, como es el cannabidiol, sin propiedades halucinógenas. En este sentido, me parece relevante hacer la analogía con los opioides y *Papaver somniferum*, la amapola. También el opio y los alcaloides que contiene pueden dar lugar a un uso inadecuado como psicótropos potentes. Pero los opioides son ahora una herramienta de las más útiles que existen, y su papel en el control del dolor en veterinaria no es cuestionable. Así que estoy segura de que, en los próximos años, los

fitocannabinoides tendrán su plaza en medicina veterinaria, con formulaciones estandarizadas y una legislación adaptada.

II. Justificación y objetivos:

Mi curiosidad por los fitocannabinoides en medicina veterinaria se despertó desde hace dos años por leer publicaciones, ver conferencias de veterinarios que les usan con éxito, conocer empresas serias que empiezan a formular productos veterinarios a base de fitocannabinoides. Al enterarme de los diferentes efectos beneficiosos de estos compuestos observados por veterinarios y propietarios de animales, quise estudiar atentamente las posibilidades del uso del cáñamo en veterinaria. En la actualidad sabemos que pueden formar parte de diversas terapias multimodales, que permiten reducir las dosis y los efectos secundarios de cada fármaco. Eso me anima mucho, porque es una manera de mejorar el bienestar de nuestro paciente, favoreciendo su curación, además de ganar el compromiso del dueño a las pautas de tratamiento que le indicamos para llegar al éxito terapéutico. Primero, me interese en todas las afecciones que podían verse mejoradas por los fitocannabinoides en los perros y gatos (dolor, neurológicas, dermatológicas, autoinmunes, inflamaciones, musculoesqueléticas...) para finalmente enfocarme en las afecciones tan complejas y dolorosas que son los cánceres. La razón es porque la oncología abarca un amplio espectro de signos clínicos que recubren gran parte de los procesos mejorables con el empleo de fitocannabinoides.

El objetivo principal del trabajo es dar a conocer los beneficios demostrados y potenciales de los fitocannabinoides en oncología enfocada al perro y en menor medida al gato, mediante una revisión bibliográfica. Los objetivos parciales son:

- Describir el sistema endocannabinoide del perro y del gato.
- Presentar el cáñamo y los fitocannabinoides de interés en oncología.
- Destacar las evidencias y las expectativas del empleo de fitocannabinoides como agentes antitumorales en el perro y el gato.
- Destacar las evidencias y las expectativas del empleo de fitocannabinoides en el control del dolor oncológico.
- Destacar las evidencias de otros beneficios de los fitocannabinoides en pacientes caninos y felinos con cáncer.
- Discutir los aspectos de seguridad de los fitocannabinoides en el perro y el gato.

- Dar indicaciones sobre el empleo de productos a base de fitocannabinoides disponibles actualmente para perros y gatos.
- Discutir brevemente la aplicación de estas sustancias en otras especies, los problemas legales y de estandarización de las formulaciones a base de fitocannabinoides.
- Lograr ampliar mis conocimientos sobre el sistema endocannabinoide y valorar mis posibilidades para usar los cannabinoides en mis futuros pacientes.

III. Metodología:

Para llevar a cabo este trabajo de revisión, la principal estrategia de búsqueda fue basada en la utilización del buscador electrónico PubMed. Varias palabras-clave y filtros de búsqueda fueron empleados para optimizar los resultados. Además, la búsqueda fue repetida varias veces desde septiembre 2021 hasta la finalización de este trabajo, con el fin de redactar un texto lo más exhaustivo y actualizado posible. En la **Tabla 1**, se muestran ejemplos de lo obtenido según las palabras-clave entradas en PubMed:

Tabla 1: Palabras-clave utilizadas en el motor de búsqueda PubMed, los filtros empleados, el número (Nº) de resultados obtenidos en cada caso y la relevancia de éstos. * Por relevancia, se entiende que los artículos encontrados gracias a las palabras-clave me sirvieron para mi trabajo. Cuando no era relevante un resultado, en general fue porque los artículos eran enfocados a humana o bien no presentaban datos pertinentes sobre los fitocannabinoides.

Palabra-clave en PubMed	Filtro (s)	Nº de resultados	Relevancia*
Veterinary CBD	Ninguno	130	Sí
	Clinical trial	3	
	1 year	37	
	Clinical trial y 1 year	1	
Cannabinoids feline oncology	Ninguno	1	No
Cannabinoids canine oncology	Ninguno	5	Sí
CBD canine cancer	Ninguno	11	Sí
CBD feline cancer	Ninguno	4	No
Veterinary cannabidiol	Ninguno	95	Sí
	Review	13	Sí
Phytocannabinoids veterinary	Ninguno	14	Sí
Canine endocannabinoid system	Ninguno	37	Sí

	Entre 2017 y 2021	18	Sí
Feline endocannabinoid system	Ninguno	10	Sí
Cannabinoids veterinary dermatology	Ninguno	4	Sí
Small animals endocannabinoid system	Ninguno	167	Sí
	Entre 2019 y 2021	26	Sí
Pets endocannabinoid system	Ninguno	2	No
Ferrets endocannabinoid system	Ninguno	4	No
Cannabinoids veterinary oncology	Ninguno	21	No
Cannabinoids veterinary neurology	Ninguno	1	No

Otras búsquedas fueron realizadas mediante el motor Google Scholar, usando por ejemplo “Cannabinoids targets oncologic signaling pathway”, y con el filtro “reviews”. Sin embargo, este buscador no permitió mejorar lo encontrado ya por PubMed, incluso fue menos efectivo.

Otros métodos auxiliares me permitieron complementar mis fuentes:

- uso de las referencias bibliográficas de los artículos encontrados por PubMed.
- a partir de una publicidad para una empresa veterinaria que fabrica productos a base de cannabidiol (STANGEST®), vista en la revista veterinaria “Argos”, visité el sitio Internet de STANGEST®. Allí, vi los videos del Simposio “Cannabis en veterinaria” organizado por la empresa en 2019.
- en canales veterinarios de Youtube, que sigo de manera rutinaria, encontré y vi varias conferencias sobre el empleo de fitocannabinoides en perros y gatos con diversas afecciones, de entre ellas cánceres.

IV. Resultados y discusión:

A. ¿Qué es el sistema endocannabinoide?

1) Los componentes del sistema endocannabinoide:

Los elementos del sistema endocannabinoide (SEC) empezaron a ser revelados a partir de los años 1990. Se ha demostrado que este sistema, que se describirá a continuación, está presente en casi todos los Phyla del reino Animalia. Hoy, parece que sólo los animales de los Phyla *Insecta* y *Protozoa* carecen de él. El nombre “endoCANNABINOIDE” deriva de la planta *Cannabis sativa L.*, o cáñamo: los elementos del sistema se pusieron en evidencia después de hallar la estructura del fitocannabinoide Δ-9-tetrahidrocannabinol (THC), uno de los principales

componentes químicos - psicótropo - del cáñamo. Se considera que el SEC está constituido por tres elementos:

- Receptores de membrana (CBR = *Cannabinoid receptor*).
- Ligandos endógenos, llamados endocannabinoides.
- Enzimas de biosíntesis y enzimas de degradación.

A continuación, se presentan cada uno de los constituyentes del SEC.

Los primeros CBR fueron caracterizados entre 1990 y 1993, y fueron llamados CBR-1 y CBR-2 (Silver, 2019). Recientemente, se han encontrado dos CBR más, CBR-4 y CBR-6 (Cital y al., 2021). CBR-1 y CBR-2 son receptores asociados a proteínas G (GPCRs) similares a la rodopsina, de clase A, situados en las membranas celulares. Su activación por sustancias agonistas provoca la inhibición de la adenilciclasa, responsable de sintetizar adenosinamonofosfato cíclico (AMPc) a partir de adenosinatrifosfato (ATP). La inhibición de esta enzima en las neuronas modula la liberación de neurotransmisores como la dopamina, la acetilcolina, el glutamato y el ácido gamma-aminobutírico (GABA). La estimulación de CBR-1 y CBR-2 tiene efectos sobre la plasticidad neuronal, el dolor, la ansiedad, los procesos inflamatorios, la inmunidad, la regulación metabólica y el crecimiento de los huesos (Silver, 2019). En cuanto a CBR-4 y CBR-6, aún se sabe poco de ellos. CBR-4 está presente en los endotelios vasculares, pero no se ha identificado los efectos de su activación. CBR-6 podría actuar como antiinflamatorio (Cital y al., 2021).

Los endocannabinoides - ligandos endógenos de los CBR - son metabolitos de lípidos. Cinco endocannabinoides están reconocidos hasta ahora, pero sólo dos son muy bien estudiados (Cital y al., 2021):

- La arachidonoyl etanolamida (AEA) (**Figura 1**), más frecuentemente nombrado anandamida (*ananda* en sanscrito significa “felicidad”) (Silver, 2019), es una amida de ácido graso de cadena larga, derivada del ácido araquidónico. Se conoce como molécula de la felicidad, y es en parte responsable de la sensación de bienestar durante y después de un esfuerzo físico. Es agonista parcial de CBR-1 y CBR-2, así como de otros receptores que no forman parte del SEC clásicamente descrito, como son los canales catiónicos de potencial de receptor transitorio de tipo vaniloide-1 (TRPV1). También, tendría una actividad sobre los receptores activados por proliferadores peroxisomales α , β , γ (PPAR α , PPAR β , PPAR γ) y GPR55.
- El 2-arachidonoyl glicerol (2-AG) (**Figura 1**) es un éster de la AEA. Es agonista completo de CBR-1, CBR-2 y TRPV1.

La AEA tiene mayor afinidad y actividad intrínseca sobre CBR-2 que sobre CBR-1. El 2-AG tiene mayor actividad intrínseca que la AEA sobre los dos CBR, pero menor afinidad.

Otros endocannabinoides han sido identificados, pero su papel es todavía poco estudiado:

- El 2-arachidonil gliceril eter (2-AGE o noladin éter) es un éster de glicerol con el alcohol análogo del ácido araquidónico. Es un agonista o agonista parcial de CBR-1, CBR-2, GPR55 y TRPV1. Actúa también sobre PPAR α .
- La O-arachidoniletanolamina (o virodamina) es un éster de ácido araquidónico con etanolamina. Muestra una actividad agonista parcial o antagonista sobre CBR-1, y agonista sobre CBR-2. Actúa también sobre GPR55 y PPAR γ .
- La N-arachidonoildopamina es un derivado del ácido araquidónico con una parte similar a la dopamina. Se sabe que activa CBR-1 y TRPV1. Actúa también sobre PPAR γ (Cital y al., 2021).

En la **Figura 1**, se muestran las estructuras químicas de la AEA y del 2-AG:

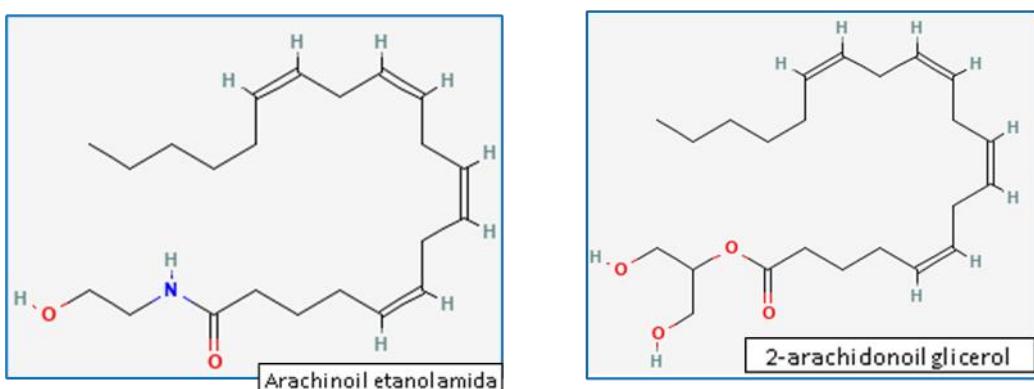


Figura 1 : Estructuras químicas de la arachidoylethanolamina, conocida como anandamida; y del 2-arachidonoylglycerol, los endocannabinoides mejor estudiados (elaboración propia, estructuras químicas según NCBI, 2022).

Los endocannabinoides son producidos según las necesidades del animal, en situaciones que provocan traumatismos o despolarización muy importante de las células nerviosas, por ejemplo. Esta síntesis es llevada a cabo por enzimas situadas en las membranas celulares de las células. Ocurre en particular en las neuronas, en respuesta a la elevación del calcio intracelular secundaria a la despolarización neuronal. Varias enzimas están implicadas en la síntesis de los endocannabinoides. Por ejemplo, AEA deriva de la hidrólisis del precursor N-arachidonoyl fosfatidiletanolamina, reacción catalizada por una N-aciltransferasa. En cuanto al 2-AG, deriva de la transformación del diacilglicerol en una reacción catalizada por la diacilglicerol lipasa. La degradación de la AEA a ácido araquidónico y etanolamina es catalizada por la hidrolasa de amida de ácidos grasos (FAAH). La FAAH puede catalizar también la degradación del 2-AG, pero la monoacilglicerol lipasa (MAGL) es más eficiente en este último proceso (Gonçalves y al, 2020; Silver, 2019).

La diferencia entre las velocidades de producción y de degradación de los endocannabinoides determina el tono endocannabinoide. Este tono es el nivel constitutivo de endocannabinoides en un tejido específico. Se corresponde con una señal tónica, mientras que cambios en el tono corresponden a una señal fásica. La FAAH y la MAGL son las principales enzimas responsables de la modulación del tono endocannabinoide (Silver, 2019).

2) Funcionamiento del SEC:

El SEC funciona por la síntesis y la degradación de los endocannabinoides y sus receptores, así como por el transporte de los endocannabinoides hacia las células diana.

Una vez sintetizados en respuesta a la elevación del calcio intracelular, los endocannabinoides son transportados desde la célula post-sináptica hacia la celula pre-sináptica, de forma retrógrada. En el caso de las neuronas, los endocannabinoides actúan en los receptores de la neurona pre-sináptica. Provocan una inhibición de la entrada de calcio, lo que impide la liberación de neurotransmisores. Rápidamente después de su acción, son transportados de vuelta a la célula post-sináptica donde son degradados intracelularmente por las FAAH y MAGL. Su semivida es muy corta.

Los CBR-1 son en general más presentes en el sistema nervioso central (SNC). No sólo están en la membrana plasmática de las células, sino que se encuentran también en la membrana externa mitocondrial. Las proteínas que unen ácidos grasos (FABP) transportan los endocannabinoides hacia dentro de la célula, para que actúen en los CBR-1 mitocondriales. Dos mecanismos resultan de la activación de estos receptores. Uno es el reclutamiento de factores de transcripción que alteran la expresión génica; tiene mucha relevancia en las células cancerosas, por provocar la liberación de ceramidas responsables de estrés en el retículo endoplásmico, conduciendo a la autofagia y apoptosis. El otro mecanismo consiste en la regulación del metabolismo de las neuronas: los endocannabinoides a nivel mitocondrial reducen la actividad de la cadena de transporte de electrones además de inhibir la formación de AMPc.

CBR-2 es más presente en las células del sistema inmune, en el bazo y en las tonsillas. Juega un papel importante en la modulación de la liberación de citocinas. Su activación en los linfocitos inhibe la adenilciclase, lo que permite una reducción de las respuestas humoral y celular: los cannabinoides pueden considerarse en cierta medida como inmunodepresores. La estimulación de CBR-2 modula también la cascada de la proteína cinasa activada por mitógenos (MAPK), y canales iónicos de calcio y potasio (Silver, 2019).

3) Particularidades del SEC según la especie:

La estructura, la localización, y la concentración de los CBR difiere entre las especies, lo que afecta a la respuesta de cada especie a la administración de cannabinoides exógenos. Existen también diferencias intraespecie.

La estructura de CBR-1 está bastante conservada entre las especies animales, a diferencia de CBR-2. La secuencia de CBR-2 es diferente en el humano, la rata y el perro. Como consecuencia importante, el CBR-2 canino tiene una afinidad unas treinta veces menor para los endocannabinoides que el CBR-2 de humana y rata (Silver, 2019).

En humana, CBR-1 está en altas concentraciones en el SNC, sobre todo en corteza cerebral, hipocampo, salida de los ganglios basales y cerebelo. No está presente en el tronco del encéfalo; en consecuencia, los cannabinoides se consideran seguros para las funciones vitales en humana. CBR-1 se encuentra en menor medida a nivel de corazón, vasos sanguíneos, pulmones, hígado, sistema digestivo, tejido adiposo y células espermáticas.

En cuanto al perro, los datos sobre la localización de CBR-1 proceden de pruebas de inmunohistoquímica realizadas en perros sanos de distintas edades, en embriones, y en perros con dermatitis atópica. El CBR-1 canino fue identificado en:

- SNC: en particular, en las fibras nerviosas del globo pálido (*Globus pallidus*) y de la sustancia nigra; en el neuropilo de la corteza cerebral, del *Cornu ammonis* (CA) del hipocampo, del giro dentado del hipocampo, del mesencéfalo, del cerebelo, de la médula oblonga y de la sustancia gris de la médula espinal; en los astrocitos de todas las regiones antes citadas.
- el sistema nervioso periférico (SNP): en las neuronas de los ganglios de la raíz dorsal, las células satélitas de los ganglios de la raíz dorsal, y en las células de Schwann.
- la piel: en el citoplasma de las células basales y suprabasales de la epidermis, en la dermis (células perivasculares con morfología de mastocitos, fibroblastos y células endoteliales), en la vaina interna epitelial del folículo piloso, en el citoplasma de los sebocitos indiferenciados de la periferia de las glándulas sebáceas, en el citoplasma de las células secretoras y ductales de las glándulas sudoríparas.
- las glándulas salivares (Freundt-Revilla y al., 2017; Silver, 2019).

Es muy importante destacar que el perro posee un gran número de CBR-1 en el cerebelo, pero sobre todo en el tronco del encéfalo, al contrario del humano. Esta última localización explica la menor seguridad de los cannabinoides agonistas de CBR-1, como el THC, cuya administración a dosis inadecuadas provoca una ataxia estática (Silver, 2019). Las principales localizaciones del CBR-2 en el perro son relacionadas con el sistema inmune. Se ha identificado en:

- nódulos linfáticos: sobre todo en los folículos linfoides ricos en linfocitos B, y a nivel de la membrana y del citoplasma de los linfocitos B.

- piel: en el citoplasma de las células basales y suprabasales de la epidermis, en alta concentración en las vainas externa e interna de los folículos pilosos, en poca cantidad en el citoplasma de las células del músculo erector del folículo piloso y en el citoplasma de las células secretoras y ductales de las glándulas sudoríparas, en el citoplasma de los sebocitos indiferenciados y diferenciados de las glándulas sebáceas, y en la dermis (células perivasculares con morfología de mastocitos, fibroblastos y células endoteliales) (Campora y al., 2012; Silver, 2019).

Los estudios del sistema endocannabinoide del gato también se basan en técnicas de inmunohistoquímica, realizadas ex-vivo en ovarios y oviductos, e in vivo, en gatos sanos y con dermatitis por hipersensibilidad. En el gato, CBR-1 se ha identificado:

- en SNC, en particular a nivel del hipocampo.
- en las células musculares lisas de la arteria cerebral.
- en la piel, en los queratinocitos, los sebocitos y las células del folículo piloso.
- en los macrófagos.
- en los folículos terciario del ovario, y en oviducto.

El CBR-2 felino está presente en:

- la piel, en los queratinocitos, los sebocitos, las células del folículo piloso y en las glándulas sudoríparas.
- los macrófagos de los nódulos linfáticos (Cital y al., 2021; Miragliotta y al., 2018).

B. Importancia del sistema endocannabinoide en el control del dolor y en el cáncer:

Después de presentar los aspectos relevantes del SEC, se va a mostrar por qué el SEC juega un papel crucial en los procesos dolorosos y el cáncer, y cómo se justifica el interés creciente para los cannabinoides exógenos en medicina veterinaria.

1) Relación entre el SEC y el dolor:

La AEA y el 2-AG son producidos en cantidad importante en los tejidos dañados. Mediante la activación de los CBR, los endocannabinoides disminuyen la sensibilización nerviosa al dolor y reducen la inflamación.

Modulan la conducción neuronal del dolor, sobre todo por la activación de CBR-1. Su mitigación de la sensibilización se debe a su acción agonista sobre los CBR-1 de las neuronas sensitivas nociceptivas y no-nociceptivas de los ganglios del nervio trigémino y de la raíz dorsal

de la médula espinal. En cuanto a CBR-2, aunque está en poca cantidad en el cerebro, la médula espinal y los ganglios de la raíz dorsal, se ha visto que su cantidad aumenta cuando los nervios periféricos son dañados.

Los endocannabinoides reducen el dolor también de manera indirecta por sus efectos antiinflamatorios, y su interferencia con la hiperalgesia inflamatoria. Estos efectos están mediados por los CBR-1 de los macrófagos, mastocitos y queratinocitos epidérmicos, así como por los CBR-2 presentes en gran cantidad en las células de origen hematopoyético.

La anandamida puede actuar de manera autocrina o paracrina, y seguir dos vías metabólicas. Puede ser hidrolizada por la FAAH a ácido araquidónico y etanolamina, o bien es transformada por la enzima ciclooxygenasa-2 (COX-2) en prostamidas proalgésicas. Por lo tanto, el dolor depende no sólo de los propios cannabinoides, sino también de sus productos de degradación. En cuanto al 2-AG, tiene un gran papel en la modulación del dolor durante un estrés agudo. Viendo la función de los cannabinoides en el control del dolor, se puede esperar que los cannabinoides exógenos se conviertan en una herramienta terapéutica más contra el dolor (Hill y al., 2017).

2) Relación entre el SEC y los procesos cancerosos:

En humana, los cannabinoides son un elemento de la terapia anticancerosa desde hace unos cuarenta años. El primer experimento con fines de demostrar una actividad anticancerosa de los cannabinoides fue publicado en 1975 por Munson y al., mucho antes de que se pusiera en evidencia la existencia de receptores a los cannabinoides. Usaron $\Delta 8$ -THC, $\Delta 9$ - THC y cannabinol (CBN) y lograron suprimir el crecimiento tumoral y prolongar la vida de ratones con adenocarcinoma de pulmón (Cital y al., 2021; Ramer y Hinz, 2017).

Los efectos antineoplásicos del sistema endocannabinoide incluyen la modulación de la diferenciación celular, la modulación de la proliferación celular, la reducción de la invasión de los tejidos, la disminución del poder metastásico y la inhibición de la angiogénesis.

No sólo el SEC está implicado en la mitigación del desarrollo tumoral, sino que su activación puede también ayudar a combatir los efectos del cáncer y de la terapia sobre el apetito y las náuseas. De hecho, la activación del CBR-1 permite inhibir las neuronas a proopiomelanocortina (POMC) en el centro de la saciedad del hipotálamo, por lo que se reduce la liberación de α -MSH (*Alpha-Melanocyte-Stimulating Hormone*; hormona alfa estimulante de melanocitos) por estas neuronas. En consecuencia, la producción de orexina A, normalmente inhibida por la α -MSH, aumenta. La orexina-A estimula la síntesis de 2-AG, que provoca un aumento del apetito (Silver, 2019).

C. Cannabinoides exógenos y perspectivas de uso en oncología:

Las múltiples implicaciones del SEC en la fisiología de los animales condujeron a investigar la posibilidad de emplear cannabinoides exógenos, tanto sintéticos como extraídos de las plantas (fitocannabinoides), para varias aplicaciones terapéuticas.

1) Los cannabinoides sintéticos:

Los cannabinoides sintéticos son ligandos de los CBR producidos en laboratorio. El objetivo inicial de sintetizar moléculas parecidas a los endocannabinoides y fitocannabinoides era el estudio del SEC, de la relación entre estructura y actividad de los cannabinoides, y su implicación en la inflamación y el dolor oncológico. Sin embargo, su uso fue deviado al uso recreacional. Por esta deriva y los efectos graves de las intoxicaciones con cannabinoides sintéticos (taquicardia, ataques convulsivos, disnea), se consideran drogas de abuso y un verdadero problema de Salud Pública (Diao y Huesti, 2019; Śledziński, Nowak-Terpiłowska y Zeyland, 2020). Se pueden clasificar en cuatro grandes grupos: aminoalquilíndoles, cannabinoides clásicos, cannabinoides no clásicos, amidas de ácidos grasos. Existen más de 140 cannabinoides sintéticos. Son muy estudiados por su capacidad en inducir la apoptosis. Algunos de los más importantes son JWH-018, HU-210, HU-331, SR144528, WIN 55,212-2, UR-144, y JWH-133 (Śledziński, Nowak-Terpiłowska y Zeyland, 2020).

A pesar de este estatus de drogas de abuso, algunos medicamentos a base de cannabinoides sintéticos son autorizados para humanos en distintos países. El dronabinol (Marinol®) y un análogo de la nabilona (Cesamet®) son dos THC de síntesis empleados para tratar la inapetencia y las náuseas inducidas por la terapia anticancerosas y en pacientes con SIDA. En 2010, un spray oromucosal con THC y cannabidiol (CBD) sintéticos en igual proporción, Sativex®, fue aprobado en muchos países de Europa, para la disminución de la espasticidad en la esclerosis múltiple. Ahora, también está comercializado en Canadá, Israel, Australia, Nueva Zelanda y Latinoamérica. En 2018, el CBD sintético Epidyolex® fue aprobado en los Estados Unidos como tratamiento de las crisis de dos formas de epilepsia humana. Es probable que se desarrolle y apruebe cannabinoides sintéticos para uso veterinario dentro de algunos años (Cital y al., 2021).

2) Los fitocannabinoides del cáñamo:

Aunque los cannabinoides vegetales, es decir los fitocannabinoides, se encuentran en varias especies de plantas, los del cáñamo son los más conocidos. Según la clasificación taxonómica más correcta hoy en día, el cáñamo pertenece a la familia *Cannabaceae* y al género *Cannabis* L. La especie, *Cannabis sativa* L., abarca dos subespecies, *Cannabis sativa*

subsp. sativa y *Cannabis sativa* subsp. *indica*. (ITIS, 2022). Estas dos subespecies se diferencian por su origen, su morfología y su composición en fitocannabinoides. *Cannabis sativa* subsp. *sativa* se origina en Europa. Es la más alta y tiene un tallo fibroso. Su ratio Δ9-THC : CBD es superior a 1. En cambio, *Cannabis sativa* subsp. *indica* viene de Asia, es la más baja, su tallo es leñoso y su ratio Δ9-THC : CBD es inferior a 1. La taxonomía vernacular que suele emplear a veces no es relevante desde un punto de vista terapéutico, lleva a confusiones y por eso hay que evitar su uso. Esta clasificación grosera distingue tres tipos de cáñamo. “Sativa”, que son plantas que producen más THC que CBD y desprenden un olor a hierba o dulce; “Indica”, un tipo que produce la misma cantidad de THC que de CBD, con olor acre y a “mofeta”, repugnante; “Ruderalis”, un tipo definido por una o varias de estas tres propiedades: misma cantidad de THC que de CBD, y/o morfología de tipo salvaje, y/o autofloración (McPartland, 2018). Esta aclaración es necesaria a la hora de formular y utilizar fitocannabinoides con fines terapéuticas, y conseguir preparaciones bien definidas a nivel legal.

En la actualidad, los fitocannabinoides identificados en *Cannabis sativa* son unos 142 compuestos, clasificados en once grupos.

- El grupo del Δ9-THC (unos 23 compuestos).
- El grupo del Δ8-THC (unos 5 compuestos).
- El grupo del cannabigerol CBG (unos 16 compuestos).
- El grupo del cannabicromeno CBC (unos 9 compuestos).
- El grupo del CBD (unos 7 compuestos).
- El grupo del cannabinodiol CBND (unos 2 compuestos).
- El grupo del cannabielsino CBE (unos 5 compuestos).
- El grupo del cannabiciclol CBL (unos 3 compuestos).
- El grupo del cannabinol CBN (unos 11 compuestos).
- El grupo del cannabitriol CBT (unos 9 compuestos).
- Misceláneos (unos 30 compuestos) (Cital y al., 2021; Gonçalves y al, 2020).

Poseen un esqueleto terpenofenólico de 21 átomos de carbono (**Figura 2**). Son producidos en dos áreas de la planta. Por una parte, se biosintetizan en la resina de los tricomas glandulares (excrecencias de origen epidérmico, presentes en la superficie de las flores, sobre todo en hembras no fertilizadas, y en las brácteas). Por otra parte, se fabrican en las células de Bast, que se encuentran en las ramas primarias, secundarias, así como en los tallos primarios y secundarios (Cital y al., 2021). La cantidad de fitocannabinoides sintetizados depende de factores intrínsecos como los niveles de hormonas, la subespecie de planta, las partes de la

planta consideradas; y de factores extrínsecos como la humedad ambiental, la luz, el tipo de suelo, la temperatura, la técnica de cultivo (Gonçalves y al., 2020; Preedy, 2017).

Los fitocannabinoides de *Cannabis sativa* mejor estudiados son el CBN, el CBD, el CBG, el CBC, la cannabivarina, el Δ8-THC y el Δ9-THC (Gonçalves y al, 2020) (**Figura 2**). El Δ9-THC es el compuesto con mayor actividad psicótropa, pero también es uno de los fitocannabinoides con más potencial en la terapia oncológica (Silver, 2019).

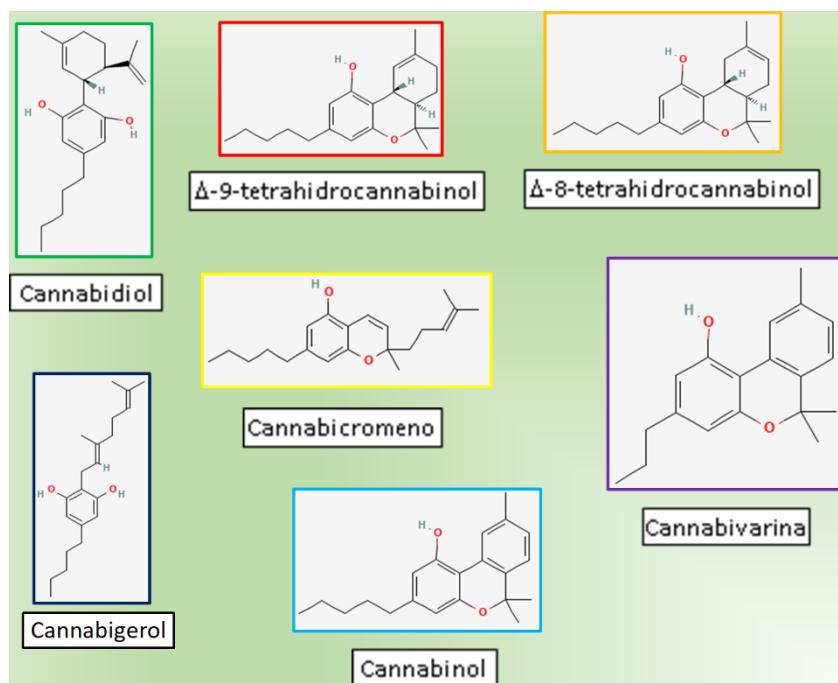


Figura 2: Estructura química de siete de los fitocannabinoides más estudiados en la actualidad. El cannabidiol y el Δ - 9 - tetrahidrocannabinol en particular muestran un gran potencial en oncología (elaboración propia, estructuras químicas según NCBI, 2022).

3) Principales fitocannabinoides de interés en oncología :

Antes de abordar de manera más concreta las posibilidades de terapia oncológica con fitocannabinoides en el perro y el gato, se presentan a continuación los compuestos con mayor evidencia y los receptores celulares sobre los que son susceptibles de actuar.

Aunque los CBR se consideran clasicamente como los receptores del SEC, los endocannabinoides y, por ende, los fitocannabinoides, se pueden unir y estimular a otros receptores:

- receptores activados por proliferadores peroxisomales (PPAR).
- receptores de glicina (GlyR) a1 y a1b.
- canales catiónicos de potencial de receptor transitorio (TRP), como los TRP de tipo vaniloideos (TRPV), ankilina (TRPA), melastina (TRPM).
- receptores huérfanos asociados a proteínas G como GPR55, GPR18, y GPR119.

- receptores de serotonina 5-HT1 y 5-HT3.
- receptores de N-metil-D-aspartato (NDMA).
- receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChR).
- canales de calcio activados por voltaje (VGCC).
- canales de potasio activados por voltaje (VGKC) (Cital y al., 2021; Gonçalves y al., 2020; Salgado Núñez del Prado, 2018a).

Además, interfieren de manera indirecta con la actividad de otros receptores como los receptores del ácido- γ -aminobutírico (GABA), los receptores μ , κ y Δ de opioides, receptores de la adenosina, receptores D1 y D2 de la dopamina, receptores muscarínicos M1 y M4 de acetilcolina (mAChR), lo que permite imaginar terapias en combinación con numerosos fármacos (Cital y al., 2021).

El gran potencial anticáncer del Δ -9-THC ya fue evidenciado desde hace más de 40 años (Cital y al., 2021; Salgado Núñez del Prado, 2018^a). Pero es un agonista parcial de CBR-1 y CBR-2, con mayor afinidad para el CBR-1: su acción sobre CBR-1 le confiere un poder psicótropo muy elevado y un margen terapéutico estrecho. Es el único fitocannabinoide que se une de manera ortostérica a los CBR-1 y CBR-2 (Silver, 2019).

En cambio, el CBD no tiene actividad psicótropica por su afinidad muy baja para los CBR en general, y para CBR-1 en particular. Ha sido muy ampliamente estudiado para su potencial terapéutico en la inflamación, la epilepsia, el dolor, la ansiedad, la neurodegeneración. Se sabe que es un inhibidor alostérico de CBR-1, lo que podría explicar en parte que la administración de CBD junto con Δ -9-THC permite reducir los efectos psicótropicos de este último. El CBD es también un agonista inverso de CBR-2. Es un inhibidor de la FAAH, por lo que permite aumentar la vida media de los endocannabinoides y prolongar sus efectos.

Otros fitocannabinoides, menos caracterizados, merecen una mayor dedicación en los estudios por su evidente interés terapéutico. Así, ya se ha demostrado que el CBG es agonista y antagonista de los canales TRP, antagonista de los receptores de la serotonina 5-HT1, antagonista de CBR-1; inhibidor de la recaptación de AEA. En cuanto a su utilidad en oncología, tiene una actividad antitumoral en el colon por inhibición de los canales TRP8 relacionados con la melastatina (TRPM8). El CBC es un agonista de CBR-2 e interactúa con los canales TRP lo que le da buenas propiedades de regulación del dolor y de la inflamación. Finalmente, el CBN es anticonvulsivante, antiinflamatorio, antibacteriano. Actúa como inhibidor de las ciclooxygenasas (COX), de las lipooxygenasas (LOX), de las enzimas del sistema citocromo P450, y de la proliferación de los queratinocitos.

Cabe destacar que el uso de fitocannabinoides en combinación puede llevar a una acción sinérgica y potenciar los efectos beneficiosos de cada uno. Por ejemplo, la asociación de CBD con Δ9-THC disminuye los procesos neuroinflamatorios en animales modelos de esclerosis múltiple y disminuye el dolor y la espasticidad muscular en pacientes humanos con esclerosis múltiple. La asociación de CBG con CBD reduce la inflamación por un mecanismo de inhibición de la expresión del factor de necrosis tumoral (TNF), y de activación de la síntesis de interleucina-10 (IL-10) e IL-37 (Gonçalves y al., 2020). A nivel de oncología, se ha visto que la acción antitumoral de una preparación botánica con terpenos y varios fitocannabinoides, fue más potente que el uso de THC puro en células en cultivo y animales modelos de cáncer de mama; en este caso, el THC activaba sobre todo CBR-2 para generar especies reactivas de oxígeno. Se sugiere que la mayor actividad fue debida a que la mezcla botánica tenía varios blancos (Blasco-Benito y al., 2018). El efecto observado al combinar distintos fitocannabinoides, pero también fitocannabinoides con otros compuestos presentes en *Cannabis sativa* (terpenoides cannabinomiméticos en particular) es conocido como *efecto “entourage”*. Es de gran interés investigar de manera exhaustiva este efecto para desarrollar terapias eficaces a base de fitocannabinoides (Gonçalves y al., 2020; Salgado Núñez del Prado, 2018a).

D. Evidencias de los fitocannabinoides en la terapia anticancerosa:

En pacientes oncológicos humanos, los fitocannabinoides son muy empleados, no sólo por su capacidad a reducir el dolor que sufren, sino también porque las evidencias de las propiedades inhibidoras de tumor les hacen interesantes como complementos a las terapias anticáncer clásicas. Mediante varios mecanismos, los fitocannabinoides pueden conducir a la muerte de las células cancerosas e interferir con su metabolismo.

1) Los fitocannabinoides y su acción antitumoral:

Los fitocannabinoides pueden formar parte de la terapia antitumoral por las evidencias de sus propiedades para promover la autofagia de las células cancerosas, inducir su apoptosis, inhibir el crecimiento tumoral, inhibir la angiogénesis, inhibir la formación de metástasis, inhibir la invasión, inhibir la migración y modular el sistema inmunitario (Salgado Núñez del Prado, 2018b; Velasco, Sánchez y Guzmán, 2016). A continuación, se muestran algunos datos sobre la acción de los fitocannabinoides sobre cada uno de estos mecanismos antitumorales.

El mecanismo de acción anticáncer de los fitocannabinoides que ha sido mejor estudiado ahora es su facultad para inducir autofagia y apoptosis en las células cancerosas

(Salgado Núñez del Prado, 2018b). La autofagia y muerte celular pueden ocurrir por activación de CBR-1 y CBR-2, haciendo del Δ9-THC uno de los fitocannabinoides más eficaz por su afinidad elevada para CBR-1 y, en menor medida, para CBR-2 (Velasco, Sánchez y Guzmán, 2016). Otros fitocannabinoides con un alto potencial apoptótico son el CBD, el CBG, el CBC, y las formas ácido carboxílico del THC y del CBD, THCA y CBDA respectivamente. Las principales vías de autofagia/apoptosis activadas por la estimulación de CBR-1 y CBR-2 son vías que implican las ceramidas, la kinasa regulada por señal extracelular (ERK, *Extracellular signal-Regulated Kinase*), la fosfokinasa A (PKA, *Phosphokinase A*), la proteína p8, la pseudokinasa TRIB3 (*TRIBbles pseudokinase 3*), las kinasas activadas por mitógenos (MAPK, *Mitogen-Activated Protein Kinase*), la fosfoinositida-3 kinasa (PI3K, *Phosphoinositide-3 Kinase*), la proteína kinasa B (Akt, *stock A strain k thymoma*) y el estrés del retículo endoplásmico (Guindon y Hohmann, 2011; Lee, Werner y Falasca, 2021; Velasco, Sánchez y Guzmán, 2016). Todas estas vías conducen potencialmente a la apoptosis. La acción promotora de la autofagia y apoptosis de los fitocannabinoides mediante activación de la cascada p8-TRIB3 se ha observado en gliomas, carcinomas pancreáticos, carcinomas hepatocelulares y melanoma en ratones modelos y cultivos celulares. Otros mecanismos implicados son la activación de la vía calcio-calmodulina, la activación, mediante disminución de su fosforilación, de enzimas proapoptóticas, así como la activación del receptor TRPV1, que lleva a un aumento intracelular de peróxido de hidrógeno, de calcio o que permite la liberación de citocromo C de la mitocondria, provocando apoptosis. Todavía quedan varios otros mecanismos por entender (Salgado Núñez del Prado, 2018b).

En la inhibición del crecimiento tumoral por inhibición de la carcinogénesis, parece que el CBG es particularmente relevante. Actúa por antagonismo del receptor TRPM8 (Salgado Núñez del Prado, 2018b).

La angiogénesis es otro proceso que los fitocannabinoides permiten modular de manera importante. Reducen la capacidad de angiogénesis sobre todo a través de la inhibición del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), y de la disminución de la síntesis de sus receptores, VGEFR1 y VGEFR2. Esto se ha observado en carcinomas cutáneos y de tiroides, y en gliomas en modelos animales murinos. Por otra parte, la activación de CBR-1 y CBR-2 presentes en el endotelio inhibe la proliferación y migración de las células endoteliales vasculares, e induce su apoptosis (Velasco, Sánchez y Guzmán, 2016).

La inhibición de la formación de metástasis implica la activación de CBR-1 y CBR-2, que conduce a la inhibición de la metaloproteasa de matriz 2 (MMP-2) y a la modulación de los inhibidores de MMP-2. Esto evita la remodelación del tejido durante la angiogénesis, impidiendo el desarrollo de metástasis. Este efecto es muy prometedor y ha sido demostrado

en modelos animales. Otras vías resultan en una disminución del poder metastásico. En concreto, se ha visto que el CBD, que actúa muy poco sobre los CBR, interviene inhibiendo la enzima *helix-loop-helix transcription factor inhibitor of DNA binding 1* (ID-1), una enzima importante en la regulación del potencial metastásico de los carcinomas mamarios. También inhibe MMP-2, IL-8 y el VEGF.

La inhibición por los fitocannabinoides de la adhesión, migración e invasividad de gliomas, carcinomas mamario y pulmonar en cultivos celulares se debe a una mezcla de varios mecanismos parcialmente aclarados (Salgado Núñez del prado, 2018b).

En la **Figura 3**, se pueden apreciar los efectos supuestos de la activación de los CBR, TRP, y GPR huérfanos por los fitocannabinoides en las células cancerosas:

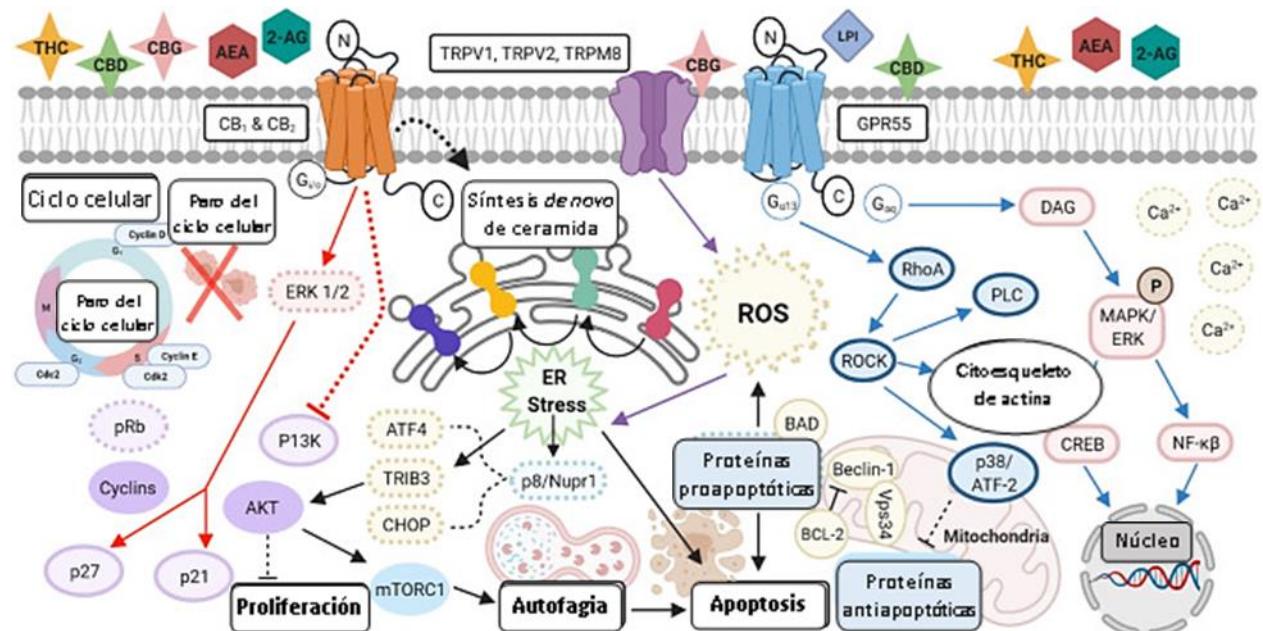


Figura 3: Representación esquemática de los efectos de la activación de los CBR, TRP, y GPR huérfanos por los fitocannabinoides en las células tumorales. Las flechas rojas muestran los efectos activadores de la estimulación de CBR-1 y CBR-2, mientras que la línea de puntos roja indica la inhibición resultante de la activación de CBR-1 y CBR-2. Las flechas moradas muestran los efectos activadores de la estimulación de TRPM8, TRPV1 y TRPV2. Las flechas azules muestran los efectos activadores de la estimulación de GPR55. ER = retículo endoplásmico; CHOP = CCAAT box-enhancer-binding protein HOmologous Protein; p8 = proteína 8, también llamada NUclear PRotein 1, NUPR1; ATF = Activating Transcription Factor; mTORC1 = mammalian Target Of Rapamycin C1; p21 = cyclin-dependent kinase inhibitor 1; p27 = cyclin-dependent kinase inhibitor 1B; CDK = Cyclin-Dependent Kinase; pRb = Retinoblastoma protein; NF-κβ = Nuclear Factor-κβ; LPI = Lysophosphatidylinositol; DAG = DiAcylGlycerol; BCL-2 = B cell lymphotoxin-2; BAD = BCL-2-associated Agonist of cell Death; Beclin-1= coiled-coil, moesin-like BCL-2 interacting protein; ROCK = Rho-associated Coiled-coil containing protein Kinase; PLC = phospholipase C; CREB = cAMP Responsive Element Binding protein; ROS = Especies reactivas de oxígeno (modificado de Mangal y al., 2021).

2) Terapia antitumoral multimodal con fitocannabinoides:

Las evidencias de los diferentes efectos anticáncer de los fitocannabinoides conducen razonablemente a intentos de integrarlos en la terapia rutinaria de pacientes oncológicos, en particular de una manera multimodal. Usar el sinergismo de los fitocannabinoides con agentes

antitumorales clásicos (químicos, rayos, cirugía) permite potenciar los efectos de cada sustancia, además de vencer la resistencia de algunas líneas celulares cancerosas al tratamiento clásico o a los cannabinoides (Velasco, Sánchez y Guzmán, 2016).

Actualmente, hay pocos datos de estudios preclínicos y clínicos en oncología veterinaria sobre el empleo de cannabinoides como terapia antitumoral. Hay evidencias en sistemas de cultivos celulares de diferentes tipos de cáncer, y en animales con xenoinjertos. Muchos de estos estudios sugieren la necesidad de altas dosis de cannabinoides para lograr un efecto antitumoral. Este bajo número de estudios en veterinaria se debe en gran parte a aspectos legales. El marco legal es muy restringido comparado al de la medicina humana en materia de cannabinoides. Por eso, en veterinaria, la mayoría de los estudios se centran en el CBD, pero en menor medida en el THC psicótropo. Algunos resultados prometedores para el uso de los fitocannabinoides en caninos se presentan a continuación.

En cultivos celulares de la Universidad de Cornell, muy implicada el campo de los cannabinoides en veterinaria, se ha confirmado la potencia del CBD como proapoptótico. Los investigadores avalan su uso en asociación con doxorrubicina y vincristina. Han demostrado que dosis de CBD de entre 1 µg y 5 µg/mL de cultivo celular inducen la muerte celular. Además, destacaron el interés del efecto “entourage” previamente explicado. Observaron que el ácido carboxílico CBDA solo no tiene actividad proapoptótica. Sin embargo, la asociación de CBD con CBDA extraídos de la planta entera, permite reducir las dosis de CBD a la mitad y obtener el mismo efecto apoptótico. Podría ser debido a la pequeña cantidad de terpenoides presentes en el extracto. Hay por lo tanto sinergia entre los componentes del cáñamo. En tres líneas celulares caninas de Cornell (osteosarcoma, carcinoma mamario y linfoma), se vio que altas concentraciones de CBD con doxorrubicina tiene un efecto sinérgico o aditivo. Sin embargo, a concentraciones más bajas de cada uno, aparece un ligero antagonismo. Por el contrario, la sinergia entre CBD y vincristina es mucho más clara. Estos datos preliminares, comunicados a Cital y al. por Joseph Wakshlag de la Universidad de Cornell, son muy prometedores para la inclusión de fitocannabinoides en terapias oncológicas caninas.

Otros estudios con evidencias fueron llevados a cabo también en células de perro:

- en líneas celulares de osteosarcoma canino, el uso de un cannabinoide sintético con acción sobre CBR-1 y CBR-2 condujo a la reducción de la expresión de VGEF, mecanismo que permitiría inhibir la angiogénesis (Cital y al, 2021).
- en líneas celulares de glioma canino, el uso de CBD condujo a la apoptosis por desregulación de la homeostasis del calcio y del metabolismo mitocondrial (Gross y al., 2021).

- en varias líneas celulares neoplásicas caninas, el empleo de CBD, y de CBD en combinación con vincristina provocó autofagia y apoptosis por acción sobre las MAPK (Henry y al., 2021).

- en líneas celulares de carcinoma urotelial canino, el uso de CBD solo, y en combinación con mitoxantrona o con vinblastina, redujo la viabilidad celular e indujo la apoptosis (Inkol, Hocker y Mutsaers, 2021).

Estos resultados muestran sinergias entre fármacos químicos antitumorales y fitocannabinoides. Los sinergismos probados son ya numerosos. Así, se sabe que asociar el CBD o el THC a varios fármacos mejoran el efecto citotóxico o citostático de estos últimos. Esta potenciación ocurre con la vinblastina y la vincristina (alcaloides de la vinca); el paclitaxel; la doxorrubicina, la mitoxantrona y el irinotecan (antraciclinas); la catarabina y la gemcitabina (antimetabolitos); la carmustina y la temozolomida (agentes alquilantes); el cisplatino. Otro dato interesante es la capacidad del endocannabinoide AEA para favorecer la actividad proapoptótica del paclitaxel en células humanas de carcinoma gástrico (Cital y al, 2021). Los fitocannabinoides podrían tener un efecto similar.

Finalmente, es evidente que los fitocannabinoides son una buena opción en la terapia multimodal contra el cáncer: se lograría reducir las dosis de los fármacos clásicos, y, por ende, sus efectos adversos. También, se ha demostrado sinergismo con la radioterapia en modelos de glioma, lo que da la esperanza de poder reducir las cantidades de radiaciones administradas. Sin embargo, falta aún mucho camino antes de poder establecer protocolos claros que incluyen fitocannabinoides en la terapia antitumoral, por la falta de productos estandarizados, pero también por los efectos protumorales que pueden tener ciertos fitocannabinoides si se emplean a dosis inadecuadas (demasiado bajas en general) (Salgado Núñez del Prado, 2018b).

E. Los fitocannabinoides para el control del dolor oncológico:

El dolor está presente en alto porcentaje de pacientes oncológicos, y su mitigación es imprescindible tanto por razones de bienestar como por la inmunodepresión y la inflamación que inducen los fenómenos dolorosos.

1) Tipología relevante del dolor en pequeños animales con cáncer:

Muchas clasificaciones del dolor pueden ser utilizadas para ayudar a elegir el mejor tratamiento según el tipo identificado. Algunas categorizaciones relevantes desde un punto de vista clínico son la localización anatómica (somático /visceral); el órgano o tejido concreto

involucrado; el tiempo de evolución (crónico si dura más de 3 meses / agudo); la intensidad (severidad a valorar con escalas de dolor); la etiología (dolor oncológico/ dolor no-oncológico); la fisiopatología (nociceptivo / neuropático/ nociplástico/ mixto / psicogénico, aunque este último tipo es controvertido en animales no-humanos) (Loeffler Innopharma, 2021a).

El dolor que nos interesa en este caso es el dolor oncológico. En 2010, Fox propuso una clasificación del dolor oncológico adaptada de humana para pequeños animales. Lo clasifica según:

- la localización del síndrome del dolor oncológico: cabeza y cuello/ pecho/ vertebral y radicular/ abdominal o pélvico/ en extremidades.
- el tiempo de evolución: crónico / irruptivo (que puede ser incidente o bien espontáneo) / agudo.
- la severidad: ligero/ moderado/ severo.
- la etiología: primario, cuando el dolor es provocado por efectos directos del cáncer / por el tratamiento/ por debilidad/ por enfermedad concurrente.
- la fisiopatología: nociceptivo somático y/o visceral / neuropático/ mixto (Fox, 2010; Loeffler Innopharma; 2021a).

Más recientemente, en 2019, Bennett y al. junto con la International Association for the Study of Pain (IASP) publicaron una clasificación actualizada del dolor crónico. En el caso del dolor oncológico crónico, puede ser debido al cáncer en sí, y será visceral, de hueso, neuropático u de otra índole; o bien puede ser debido a la terapia por fármacos químicos, por radioterapia o por cirugía (Bennett y al., 2019).

Estas consideraciones permiten proponer terapias contra el dolor en función del paciente y del dolor que es más susceptible de padecer. Los fitocannabinoides son, en este sentido, herramientas muy interesantes por actuar a muchos niveles de los procesos de nocicepción y dolor, y, por lo tanto, podrían permitir reducir muchos tipos de dolor.

2) Por qué duele el cáncer:

Es reconocido que ciertos tipos de cáncer duelen más que otros. Los cánceres más dolorosos parecen ser los que afectan al tejido óseo. Otros que duelen mucho son los cánceres del sistema nervioso central, los tumores invasivos cutáneos, los tumores gastrointestinales, intranasales, intratorácicos, intraabdominales, el carcinoma mamario inflamatorio, los tumores orales, faríngeos, y de próstata. Cinco mecanismos importantes, sobre los que los fitocannabinoides son susceptibles de actuar, producen estímulos dolorosos en pacientes oncológicos.

Un primer mecanismo reside en el hecho de que algunos tumores activan a los nociceptores por la producción de factores excitatorios, como prostaglandinas, endotelinas, IL-1, IL-6, el factor de crecimiento epidérmico, el factor de crecimiento transformante (TGF), y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF). Cabe destacar que existen tumores que expresan las COX y en particular, muchos carcinomas expresan COX-2 (Loeffler Innopharma, 2021a). Los fitocannabinoides y sus metabolitos pueden inhibir directamente esta enzima, y, por ende, reducir la estimulación de los nociceptores por el tumor (Cital y al., 2021).

Una segunda causa de dolor es la liberación de protones y la acidosis local inducida por tumores. Cuando los tumores entran en isquemia, por su crecimiento inadecuado en relación con el aporte sanguíneo, mueren por apoptosis, provocando acidosis local. Esta acidosis activa neuronas con receptores sensibles a acidosis, como TRPV1 y el canal iónico sensible a ácido-3 (ASIC-3), cuya estimulación induce dolor (Loeffler Innopharma, 2021a). A este nivel, los fitocannabinoides como el CBD y el CBG son agonistas de TRPV1. Sería lógico pensar que agravarían la sensación dolorosa mediada por TRPV1. Sin embargo, los fitocannabinoides llevan a la desensibilización de TRPV1, lo que bloquea la transducción de los estímulos nociceptivos (Muller, Morales y Reggio, 2019). Por otro lado, se ha demostrado que un cannabinoide sintético es capaz de inhibir ASICs en ratas, lo que sugiere un mecanismo analgésico posible con fitocannabinoides, que contrarrestaría los efectos de la acidosis local inducida por tumores (Liu y al., 2012).

La liberación de factores de crecimiento neuronales (NGF) por parte de los tumores es una tercera vía de provocación del dolor oncológico. Estos factores modifican las neuronas y conducen a la aparición del dolor mal-adaptado oncológico. (Loeffler Innopharma, 2021a). Los fitocannabinoides podrían inhibir la liberación de NGF por medio de la activación de GPR55, y así evitar el desarrollo del dolor crónico por modificación neuronal. Efectivamente, un estudio sobre mastocitos humanos demostró que los endocannabinoides tienen esta capacidad (Cantarella y al., 2011).

Derivado de este efecto descrito arriba, la sensibilización central es otra fuente de dolor oncológico (Loeffler Innopharma, 2021a). Se trata de una reactividad exagerada por parte de las neuronas nociceptivas del SNC en relación con un estímulo aferente normal o subumbral (IASP, 2022). Se debe a una reorganización medular por los factores químicos anteriormente citados, que favorecen la plasticidad nerviosa. Este fenómeno explicaría el tipo de dolor muy peculiar que aparece en pacientes con dolor crónico, y por lo tanto, en pacientes con cáncer: el dolor irruptivo. Es derivado de los cambios generados en el tejido nervioso, es muy agudo, muy intenso y no responde al tratamiento analgésico de fondo. Puede

considerarse con una forma de hiperalgesia aguda. Puede ser incidental, es decir desencadenado por un estímulo externo, o bien espontáneo (Loeffler Innopharma, 2021a). A mi parecer, resultaría muy relevante estudiar los efectos de los fitocannabinoides sobre el dolor irruptivo, ya que numerosos pacientes oncológicos lo sufren. Es un área que merece investigación y realización de estudios clínicos.

Finalmente, los tumores duelen por su destrucción de fibras nerviosas sensitivas (Loeffler Innopharma, 2021a). La utilidad de los fitocannabinoides aquí reside sobre todo en su actividad antitumoral presentada en apartados anteriores.

Como ya se vio en la clasificación del dolor oncológico en pequeños animales de Fox, otra fuente de dolor, indirectamente relacionado con el cáncer, es aquel resultante de la terapia, que suele provocar inflamaciones (mucositis, estomatitis), neuropatías, diarreas, náuseas. El potencial de los fitocannabinoides sobre estos efectos adversos se explicará en apartados posteriores.

3) Los fitocannabinoides en la terapia multimodal contra el dolor oncológico:

El empleo de varios fármacos con propiedades analgésicas es fundamental en la terapia de los animales con cáncer, no sólo por el elevado de dolor crónico que son susceptibles de sufrir sino también porque es reconocido hoy en día, que numerosos anestésicos y analgésicos favorecen el desarrollo de los tumores, mientras que otros ayudan a su destrucción. Así, se sabe que los protocolos de anestesia en pacientes oncológicos sometido a cirugía, o los tratamientos analgésicos crónicos tienen un gran impacto sobre la evolución del cáncer. Concretamente, los anestésicos inhalatorios son protumoriales porque causan inmunodepresión por disminución de los neutrófilos funcionales, además de tener un efecto pro-angiogénico. Las benzodiacepinas, los agonistas de los receptores adrenérgicos α -2 y la ketamina reducen la inmunidad celular, favoreciendo el crecimiento tumoral. El caso de los opioides es más complejo, porque tienen “doble-cara”. Por un lado, causan inmunodepresión por inhibición de las células Natural Killer (NK), cruciales en la destrucción de las células tumorales. Sin embargo, los opioides disminuyen de manera eficaz la respuesta de estrés por dolor, de manera que este último efecto es beneficioso para limitar el desarrollo del cáncer. Utilizar una mínima dosis efectiva de opioides es por lo tanto imprescindible si se quiere aprovechar sus ventajas. En cambio, los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), el propofol y los anestésicos locales inhiben el crecimiento tumoral por incrementar la inmunidad celular (Fatro Iberica, 2019; Loeffler Innopharma, 2021a). En consecuencia, el uso de fitocannabinoides en asociación con otros agentes analgésicos, en particular con los opioides y

los AINEs, resultaría de gran interés para el paciente oncológico por sus propiedades antitumorales, y porque las sinergias permitirían reducir el empleo de fármacos protumorales.

En cuanto a las evidencias de efectividad de los fitocannabinoides contra el dolor oncológico en veterinaria, los metaanálisis y revisiones indican que aún falta evidencia clínica, pero no descartan su interés en la terapia multimodal. Algunas sinergias ya descritas implican los opioides, las benzodiacepinas, la gabapentina, los AINEs y los agonistas de los receptores adrenérgicos α -2 (Cital y al., 2021; Salgado Núñez del Prado, 2018b):

- la interacción sinérgica entre cannabinoides y opioides implica en gran medida los receptores μ , κ y Δ . Además, existe una regulación bidireccional al alza de los receptores del SEC y de todos los receptores de opioides, después de administrar opioides y/o fitocannabinoides. Este aumento de receptores ocurre en varios lugares del sistema nervioso (sustancia gris periacueductal, médula rostral ventromedial, locus coeruleus, asta dorsal). Así, al administrar cannabinoides, μ y en menor medida κ , aumentan en estas zonas. Al revés, al administrar opioides, se observa una elevación del número de CBR-1 sobre todo, y de CBR-2. Otro hecho para tener en cuenta es la liberación de opioides endógenos por estimulación de CBR-2. Los fitocannabinoides serían muy relevantes para disminuir las dosis de opioides empleadas.

- La sinergia potencial entre benzodiacepinas y fitocannabinoides se debe a que el SEC ejerce una control directo e indirecto sobre la producción y la degradación del GABA, y sobre la afinidad del receptor de GABA, diana de las benzodiacepinas. En la práctica clínica, se ha visto que añadir phytocannabinoides al tratamiento con dosis convencionales de benzodiacepinas puede provocar signos similares a los de una intoxicación por THC (Cital y al., 2021).

- Aunque no se conoce totalmente el mecanismo de acción de la gabapentina, tiene una acción inhibitoria sobre canales de calcio en el sistema nervioso, y modula la transmisión nociceptiva (Gropper y al., 2019). La potenciación de los efectos de cada sustancia en la combinación de gabapentina con fitocannabinoides es real y altamente efectiva frente al dolor. Es necesario disminuir la dosis de gabapentina cuando se administra en asociación con los fitocannabinoides (Cital y al., 2021).

- Al inhibir la acción de COX-2, los AINEs disminuyen la degradación de AEA y 2-AG endógenos, lo que alarga su vida media además de estimular la síntesis de receptores cannabinoides, potenciando la acción de cannabinoides exógenos (Salgado Núñez del Prado, 2018b). Salgado y Oré, en 2017, presentaron el caso de un perro castrado de 9 años Boyero de Berna, diagnosticado de un linfoma multicéntrico de estadio IV. El empleo de aceite de CBD al 3% y de extracto de THC al 20% mejoró su calidad de vida (Salgado y Oré, 2017). El doctor

veterinario Mario Marczuk Dyurich usa de manera casi rutinaria los fitocannabinoides THC y CBD contra el dolor, en pacientes con afecciones diversas (cáncer, osteoartritis...), y obtiene muy buenos resultados (Loeffler Innopharma, 2021b).

- Con relación a la sinergia con los agonistas de los receptores adrenérgicos α -2, el agonismo del CBG sobre estos receptores y la modulación de su función por los cannabinoides está demostrada (Cital y al., 2021), por lo que es razonable pensar que asociar fitocannabinoides con agonistas de los receptores adrenérgicos α -2 puede ser una buena combinación analgésica y permitir una reducción de las dosis de estos últimos.

De momento, sólo se dispone de observaciones de veterinarios que usan los fitocannabinoides como analgésicos en su clínica diaria, pero es evidente que hay que incentivar su estudio en el uso clínico para tener evidencias bien contrastadas, y estandarizar protocolos y formulaciones.

F. Otros beneficios de los fitocannabinoides en la terapia contra el cáncer:

Emplear los fitocannabinoides como parte de la terapia oncológica podría permitir, además de controlar el cáncer, combatir los efectos adversos de los tratamientos y del síndrome neoplásico. En particular, son susceptibles de reducir de manera no desdeñable las náuseas y los vómitos. En humana, los fitocannabinoides tienen como mayor indicación en pacientes oncológicos, el control de estos efectos indeseables. Sin embargo, hasta ahora, los datos en veterinaria son escasos, y provienen de estudios en mayoría observacionales sin control. La información más relevante proviene del uso de CBD en modelos experimentales. Se ha por ejemplo observado que el THC reduce de manera dosis-dependiente el efecto emético del cisplatino en hurones, por acción en los CBR-1 del complejo vagal dorsal (núcleo del tracto solitario, núcleo dorsal motor del nervio X vago y área postrema). De momento, la baja evidencia y la disponibilidad de drogas bastante eficaces, con moderados efectos adversos (antagonistas de los receptores 5-HT, antagonistas del receptor de neurokinina-1), no hacen de las propiedades antieméticas de los cannabinoides su principal indicación.

Frente a la falta de apetito provocada por el dolor, los fármacos, el síndrome neoplásico, los fitocannabinoides podrían ser útiles por su capacidad a provocar hiperfagia. En pacientes humanos, estas propiedades orexígenas son bien conocidas y se aprovechan en pacientes con cáncer. Pero en veterinaria, aún carecen los estudios contrastados. Varios veterinarios, como el doctor Salgado Núñez del Prado, observan en su experiencia personal como clínico, una mejora del consumo alimenticio de sus pacientes oncológicos. Una veterinaria realizó una encuesta a dueños de perros y gatos con cáncer que tenían incorporado en su tratamiento productos a base de cáñamo. Según los propietarios, un 31 % de los perros y

una proporción similar de los gatos aumentaron su ingesta de alimento gracias a la terapia con cáñamo (Salgado Núñez del Prado, 2018b).

En cuanto a las enfermedades concurrentes que pueden padecer los animales con cáncer, como la osteoartritis, las enfermedades endocrinas y otras relacionadas con la edad avanzadas de muchos de ellos (degeneración neurológica, enfermedad renal crónica), los fitocannabinoides tienen también su interés, en particular porque actúan como antiinflamatorio y moduladores del sistema inmunitario. Por ejemplo, el THC y el CBD limitan la proliferación de los linfocitos CD4 auxiliares (linfocitos Th), inhiben la producción de citocinas pro-inflamatorias, e favorecen el cambio fenotípico de los linfocitos Th-1 a Th-2 menos agresivos (Cital y al, 2021). En este aspecto, Verrico y al. demostraron en su estudio publicado en 2020, que el CBD administrado a perros con osteoartritis mejoraba significativamente la calidad de vida reduciendo la inflamación y el dolor asociado.

G. Seguridad de los fitocannabinoides en el perro y el gato:

Aunque los datos de farmacodinamia de los fitocannabinoides en nuestras especies de interés incentivan ya a su uso en pacientes oncológicos, uno no tiene que olvidar la importancia de no causar daño: *Primum non nocere* queda el lema de nuestras profesiones dedicadas a la salud. Por lo tanto, es importante contemplar los datos actuales de seguridad de estas sustancias, después de presentar aspectos destacables de farmacocinética.

1) Datos relevantes de farmacocinética de los fitocannabinoides:

La farmacocinética de una sustancia engloba las fases de liberación, absorción, distribución, metabolización y excreción. Varía en función de varios parámetros sobre los cuales se puede actuar, como son la vía de administración, el vehículo utilizado, la dosis administrada, la idiosincrasia (Cital y al, 2021).

Es muy importante tener en cuenta que los fitocannabinoides de *Cannabis spp.* son sustancias altamente lipofílicas, lo que les confiere una elevada absorción, pero dificulta su excreción si no sufren una biotransformación previa que les haga más hidrofílicos. Entre un 90 % y un 95 % de los fitocannabinoides se une altamente a proteínas. En general, el carácter lipofílico permite que se equilibren entre el tejido adiposo, el cerebro, el corazón, el hígado, el pulmón, el bazo, y el músculo esquelético si la equilibración es lenta. Estos compartimentos actúan de reservorios, liberando progresivamente, sobre largos períodos, los fitocannabinoides al plasma. Los tejidos poco perfundidos acumulan los fitocannabinoides y les liberan muy lentamente. La excreción es difícil de medir, por el gran número de metabolitos y la ausencia de linearidad (Cital y al., 2021; R C Coelho y al., 2021).

La mayoría de los estudios de farmacocinética ha sido realizada en humana, sobre todo con énfasis en la vía oral y la vía inhalada. Sin embargo, ahora están en auge los estudios realizados en humana y otros animales, sobre las vías tópica, oral, oromucosal, transcutánea, rectal, intravaginal, intramuscular, intravenosa. Se sabe que, en humana, la vía oral tiene una absorción más bien lenta, de entre 1 y 2 horas, y en algunos estudios, se observan varios picos de concentración plasmática de fitocannabinoides, que traducen una absorción bifásica debida a su alta lipofilicidad, una extensa biotransformación y una circulación enterohepática significativa. La mayoría de los componentes de *Cannabis spp.* se eliminan por las heces y en menor medida por orina (Cital y al, 2021).

En perros, el pico plasmático después de la administración por vía oral de extracto purificado de CBD en aceite entre 2 horas y 5 horas dependiendo de la dosis. La distribución es amplia y rápida. La biodisponibilidad del CBD en esta especie por vía oral varía entre un 6 % y un 20 %, por el metabolismo hepático importante. Parece que el THC por vía oral tiene mayor biodisponibilidad y vida media que el CBD. Al ser muy lipofílicos, es lógico pensar que la absorción y la biodisponibilidad puede ser mejorada si los fitocannabinoides se administran junto con comida grasa. Sin embargo, varios estudios encontraron que es así para el CBD, pero no para el THC: éste ve su absorción y biodisponibilidad empeoradas en presencia de comida. Las vías parenterales, que evitan("by-pass") la biotransformación hepática, confieren una mayor velocidad de absorción, pero una vida media disminuida. Además, conducen a respuestas más variables entre individuos, por lo que la formulación para vías diferentes de la oral es delicada. El metabolismo de los fitocannabinoides es sobre todo hepático, implica transformaciones de fase I y II, y el sistema del citocromo P450. Hay evidencias que el CBD y el THC interfieren con el metabolismo de otras sustancias por inhibición o interacción con el citocromo P450 (R C Coelho y al, 2021).

Otros datos de farmacocinética relevantes se han obtenido en perros mediante un estudio con CBD, CBDA (forma ácida carboxilada), THC y THCA (forma ácida carboxilada), administrados por vía oral en forma de aceites con características diferentes o bien de goma a masticar. En las primeras 24 horas, no hubo diferencia entre las formas de administración. Luego, las formas ácidas CBDA y THCA mostraron picos de concentración plasmática más elevados que su respectiva forma no ácida. El seguimiento de las concentraciones sobre dos semanas mostró que el aceite con lecitina permitía un estado estacionario de absorción/retención más largo para el CBDA y el THCA, que un aceite sin lecitina. Por lo tanto, el CBDA y el THCA son absorbidos de manera más eficaz que sus formas no carboxiladas; y la lecitina es un vehículo que les confiere una absorción más rápida (Cital y al., 2021). Un estudio de corta duración en perros sanos mostró que las concentraciones plasmáticas de CBD

administrado en disoluciones lipofílicas por vía oral eran mayores que en forma microencapsulada en perlas de aceite y que en forma de cremas transdérmicas. Esta última vía fue la que presentó las concentraciones plasmáticas más bajas (Bartner y al., 2018). Una buena formulación lipídica permitiría por lo tanto llegar a una buena absorción del CBD. Sin embargo, no se obtuvieron datos de biodisponibilidad.

En cuanto a datos de farmacocinética en gatos, las publicaciones son escasas. Un estudio con 20 gatos divididos en 5 grupos según el producto administrado sugiere que la administración conjunta de CBD y THC a un cierto ratio potencia la absorción de ambos (Kulpa y al., 2021).

2) Datos recientes de seguridad en perros y gatos:

Los estudios de seguridad disponibles conciernen sobre todo el Δ-9-THC y el CBD. Como ya se comentó anteriormente, el Δ-9-THC es un agonista muy potente de los CBR, en particular del CBR-1, muy presente en el tronco encefálico y el cerebelo del perro. Por lo tanto, uno de los mayores efectos adversos en esta especie es la ataxia estática que puede ocurrir con dosis de THC mayores de 0,5 mg/kg en intravenosa.

Los casos de perros y gatos con toxicosis por THC ocurren en mayoría en hogares consumidores de cannabis, por razones medical o recreativa (Silver, 2019; R C Coelho y al., 2021). Para el año 2017, la sociedad americana para la prevención de la crueldad en los animales (ASPCA, *American Society for the Prevention of Animal Cruelty*) reportaba 1486 casos de gatos y perros intoxicados con productos a base de cáñamo. Un 97 % de estos productos contenían THC sólo o en asociación con CBD. Aparte, sólo un 2 % eran destinados a animales, y fueron resultado de una dosis superior a la indicada por el fabricante. En perros, además de la ataxia estática muy llamativa, los signos de intoxicación ocurren en la primera hora. Los trastornos son neurológicos (depresión, excitación, temblores, cambios de comportamiento, vocalizaciones, hipersensibilidad a los estímulos, sialorrea, midriasis, hiperestesia, hipotermia, polifagia), gastrointestinales (vómitos, diarrea) y cardiovasculares (taquicardia, bradicardia, hipotensión). En un 50 % de los casos, hay incontinencia urinaria, muy específica de esta intoxicación por *Cannabis spp*. En general, el pronóstico es muy bueno, con un promedio cerca del 100 % de recuperación tras 24 horas. No se puede afirmar lo mismo en lo que concierne la intoxicación por cannabinoides sintéticos. En perros, parecen producir efectos adversos e intoxicaciones más graves (R C Coelho y al., 2021).

El perfil de seguridad en perro, en un entorno terapéutico controlado y con dosis correctas, es muy bueno para el CBD y el THC. En concreto, la dosis letal 50 del CBD oral es superior a 3000 mg/kg de peso vivo (R C Coehlo, 2021). Se consigue evitar efectos adversos

como la ataxia estática en el perro, y conservar los efectos terapéuticos mediante un fenómeno de tolerancia oral al THC, obtenida con dosis subpsicotrópicas de entre 0,05 y 0,1 mg/kg de THC oral dos veces al día durante siete a diez días. A dosis más elevada de THC oral, se observan efectos sedantes. Es interesante usar CBD en combinación con THC porque ayuda al proceso de tolerancia. A pesar de estas precauciones, un síndrome de abstinencia puede aparecer. En 2018, un estudio de la Universidad de Colorado mostró que el CBD dado a 20 mg/kg/día durante seis semanas a perros beagle provocaba ligeros efectos secundarios: se observó un ligero aumento de la fosfatasa alcalina (FA) sérica en un 30 % de los perros y diarrea en todos los perros (Silver, 2019). Varios otros estudios en perros reportaron aumento de la FA, vómitos o hipersalivación con altas dosis de aceites ricas en CBD. En general, se reportan efectos adversos más intensos en perros recibiendo preparaciones ricas en THC que en perros recibiendo sólo CBD, debido a la alta concentración de CBR-1 en el cerebelo y el tronco del encéfalo (R C Coelho y al., 2021). Por lo tanto, parece ser más adecuado administrar conjuntamente THC con CBD para limitar los efectos del THC sobre los CBR-1, que THC sólo. Sin embargo, un estudio de Vaughn et al. publicado en 2021, mostró que la misma dosis de THC provocaba efectos adversos más intensos en combinación con CBD que sólo, debido a una alteración en la farmacocinética del THC por el CBD. Más estudios se requieren para aclarar estos puntos.

En gatos, los estudios de seguridad son pocos. Kulpa y al. publicaron en 2021 su estudio implicando 20 gatos y con objetivo de determinar la seguridad y la tolerabilidad de la administración de aceites con THC solo, con CBD solo o con THC y CBD en proporción 1,5:1. Concluyeron que los aceites que contenían THC (solo o en combinación con CBD) se asociaban más frecuentemente con letargia, ataxia hipotermia, protrusión de la membrana nictitante y vocalización. El aceite con CBD fue administrada hasta dosis de 30,5 mg de CBD/kg, con menos efectos adversos, y siempre leves. Estas observaciones alientan a seguir los estudios en gatos y animan a considerar el empleo de los fitocannabinoides en los felinos.

Finalmente, no se debe olvidar que los fitocannabinoides sufren un metabolismo vía el sistema del citocromo P450 e interfieren con su función, lo que entraña riesgos de alteración de la farmacocinética de otras medicaciones concurrentes. Es particularmente importante en el caso de fármacos antiepilepticos como el fenobarbital. Esta sustancia interactúa fuertemente con el citocromo P450, y una inhibición del P450 por los fitocannabinoides podrían incrementar la vida-media del fenobarbital, conduciendo a efectos adversos como ataxia, letargia, polifagia. En caso de añadir fitocannabinoides al tratamiento con fenobarbital, se debería reevaluar las dosis de éste, y ajustarlas (Cital y al., 2021).

3) Productos a base de fitocannabinoides en veterinaria:

En el momento de redactar este trabajo, no hay productos a base de fitocannabinoides registrados como medicamentos veterinarios autorizados, ni por la Agencia Europea de los Medicamentos (EMA, *European Medicines Agency*) ni por su homóloga de los Estados Unidos FDA (*Food and Drugs Administration*) (De Biyrne y al., 2021). Sin embargo, en Europa existen varios complementos nutricionales autorizados bajo la legislación correspondiente. Algunos ejemplos de ellos son:

- Anibidiol®, del laboratorio Virbac. Está destinado a perros y gatos y disponible en varios países de la Unión Europea, en distintas formulaciones (gránulos o aceite) y con un porcentaje variable de aceite de cáñamo: 0,23 % o 0,75 % de aceite de cáñamo en los gránulos; 5 % de aceite de cáñamo en uno de los productos formulados en aceite; 100 % de aceite de cáñamo con un 35 % de CBD para una de las formulaciones. Sus indicaciones son los trastornos del comportamiento (por estrés, por dolor, por ansiedad, por enfermedad), signos de vejez (hiporexia, anorexia, fatiga, dolor, ausencia de felicidad), y para sostener el sistema inmune (Virbac, 2019).
- Sativavet®, del laboratorio TVM. Está destinado a perros y gatos. Está disponible en varios países de la Unión Europea, en forma de aceite, con un porcentaje variable de aceite de cáñamo según el producto dentro de la gama. Sus indicaciones son para favorecer el bienestar y un comportamiento equilibrado (TVM, 2022).

En consecuencia, en caso de querer tratar a su paciente con fitocannabinoides, los veterinarios podrían prescribir bajo los supuestos de la cascada de prescripción de los medicamentos, medicamentos autorizados para humana (De Briyne y al., 2021). También, podrían dirigirse hacia los complementos nutricionales disponibles en el mercado. Pero siempre deben obtener del fabricante, la información rigurosa sobre la naturaleza del producto. El etiquetado de un buen producto a base de fitocannabinoides debe de presentar el nombre botánico científico, la droga vegetal (es decir, la parte de la planta usada), la composición en calidad y cantidad, el ingrediente activo y su cantidad concreta (dato crítico permitiendo la estandarización del producto), la descripción del producto (solventes empleados y rango de extracción en el caso de extractos) y la dosis recomendada (Stangest, 2019).

H. Discusión:

Los fitocannabinoides son sustancias prometedoras para formar parte de una terapia multimodal en perros y gatos oncológicos. Sin embargo, hasta la fecha, los estudios que

demuestran el poder antitumoral y de analgesia específicamente oncológica de los fitocannabinoides se realizaron en cultivos celulares o bien en roedores. A pesar de las observaciones positivas de su uso por veterinarios, todavía no se puede alegar que son fármacos antitumorales, ni que son particularmente adecuados frente al dolor oncológico en perros y gatos: no cumplen con el principio de “La medicina basada en la evidencia”.

Por otro lado, coincido con muchos aspectos destacados por De Briyne y al, en su artículo de 2021 que sirvió de base para las recomendaciones actuales de la Federación de los Veterinarios de Europa (FVE):

- se necesitan más estudios clínicos bien diseñados, con placebo y al menos en doble-ciego, y la investigación sobre el valor terapéutico y la seguridad de los fitocannabinoides en el perro y el gato debe ser incentivada.
- conducir aprobaciones rigurosas a nivel de la Unión Europea, de América, y a nivel nacional de los productos a base de cáñamo para garantizar formulaciones de alta calidad y seguridad para uso veterinario.
- se necesitan una harmonización de los límites máximos de cannabinoides en los productos, y una cooperación internacional para estandarizarlos.
- la utilización de productos derivados del cáñamo debería poder hacerse bajo prescripción veterinaria.
- productos que contienen fitocannabinoides sin pruebas de seguridad ni de eficacia deberían ser prohibidos.
- los veterinarios deben ser muy cautos a la hora de usar productos a base de cáñamo, y emplear solamente productos cuyas características son perfectamente bien definidas por el fabricante y el etiquetado (descritas más arriba).

En lo que concierne los efectos indeseados del THC, me parece relevante indicar que otras plantas producen moléculas parecidas a los cannabinoides, llamadas cannabinomiméticos. Es el caso de *Radula perrotetti*, que sintetiza perrotettineno, y de ciertos briofitos. Como no sintetizan THC, utilizar estas plantas permitiría evitar la presencia a veces indeseada de THC en las formulaciones, y aumentar la seguridad de los futuros medicamentos a base de cannabinomiméticos frente a otros que contuvieran fitocannabinoides (Kumar y al., 2019).

A parte de estas consideraciones, cabe destacar que la investigación del uso de fitocannabinoides, en particular del CBD, en otras especies que el perro y el gato está en auge (Cital y al, 2021). Los caballos son una de las especies con mayor interés para el empleo de estos compuestos, en temas de afecciones articulares (osteoartritis y dolor asociado) y

comportamiento, sobre todo. Muchos propietarios de caballos ya usan productos con CBD en sus animales (Oke, 2021).

V. Conclusiones:

Esta revisión bibliográfica permite mostrar hasta qué punto han llegado hoy la investigación y el conocimiento sobre los beneficios de los fitocannabinoides en oncología enfocada al perro y en menor medida al gato. Da la esperanza de ver más estudios realizados en los próximos años, para finalmente llegar a fármacos a base de fitocannabinoides autorizados para veterinaria, estandarizados, regulados, y con indicaciones concretas para pacientes oncológicos caninos y felinos.

Podemos concluir que se han aclarado varios aspectos relevantes:

- El SEC del perro y del gato juega un papel fundamental en la evolución de los cánceres y los trastornos asociados.
 - La administración de cannabinoides exógenos mediante formulaciones estandarizadas de fitocannabinoides es susceptible de tener efectos beneficiosos en perros y gatos con cáncer, en asociación con terapias oncológicas clásicas.
 - El perfil de seguridad de los fitocannabinoides de interés en el perro y el gato es bastante bueno, en particular para el CBD.
 - Los efectos contraproducentes de dosis demasiado bajas de THC o CBD en oncología muestran la importancia de obtener más datos sobre las dosificaciones de fitocannabinoides.
 - El efecto “*entourage*” debe ser investigado ya que existe una sinergia entre los fitocannabinoides mayores, los terpenoides y los fitocannabinoides menores que apoya el interés del uso de toda la planta.
 - Los veterinarios que quisieran tratar sus pacientes con fitocannabinoides deben de usar productos de los que el nombre botánico científico, la droga vegetal, la composición cualitativa y cuantitativa, el ingrediente activo y su cantidad concreta, la descripción y la dosis recomendada estén perfectamente identificados y conocidos.
 - Es necesaria una cooperación internacional para lograr productos a base de fitocannabinoides seguros, efectivos y regulados como medicamentos.
 - Más allá de la oncología del perro y del gato, los fitocannabinoides son compuestos con muchas otras posibilidades de empleo. Las numerosas funciones de regulación del SEC hacen que estas moléculas pudieran formar parte de protocolos de analgesia peri- y postoperatoria y de anestesia (incluso de “Opioid-free anesthesia”, anestesia sin opioides); servir de analgésicos

de rutina para todo tipo de dolor; de antiinflamatorios; de inmunomoduladores frente a enfermedades inmunomedidas; de antiepilepticos; y frente a trastornos comportamentales y del humor.

Conclusions:

This bibliographic review shows how far investigation and knowledge of the benefits of phytocannabinoids in dog's - and in a lesser extent, in cat's - oncology have arrived. It gives hope of seeing more studies to be realized in the next years, to finally obtain phytocannabinoid-based medicines authorized in veterinary medicine, standardized, regulated, and with concrete indications towards canine and feline oncological patients.

We can conclude that several relevant aspects have been clarified:

- Dog's and cat's ECS (EndoCannabinoid System) plays a crucial role in cancers evolution and associated troubles.
- Administration of exogen cannabinoids by means of standardized phytocannabinoid-based formulations is prone to have beneficial effects in dogs and cats with cancer, when used in combination with classical oncological therapies.
 - The safety profile of the phytocannabinoids of interest in dogs and cats is rather good, especially when considering CBD.
 - The counterproductive effects of too low doses of THC or CBD in oncology show the importance to obtain more data about phtyocannabinoids dosage.
 - The "*entourage*" effect must be explored since there is a synergy between major phytocannabinoids, terpenoids and minor phytocannabinoids which supports the utilization of the whole plant.
 - Veterinarians who would like to treat their patients phytocannabinoids have to use products whose scientific botanical name, vegetal drug, qualitative and quantitative composition, active ingredient with its precise quantity, description and recommended doses are perfectly identified and known.
 - An international cooperation is required to obtain phytocannabinoid-based products which are safe, effective, and regulated as medicines.
 - Beyond the field of dog's and cat's oncology, phytocannabinoids are compounds with many other options of use. The numerous regulation function of the ECS make these molecules good candidates to be part of peri- and post-operative analgesia, as well as anesthesia protocols - even "Opioid-free anesthesia" protocols; to be used as usual analgesic

agents for all sort of pain, as anti-inflammatory drugs, as immunomodulators in immune-mediated diseases, as anti-epileptic medication, and against behavioural and mood disorders.

VI. Valoración personal:

La realización del presente trabajo de revisión bibliográfica me ha conducido a aprender mucho de un tema del que casi no conocía nada, pero que me parece de gran importancia de cara a ampliar mis posibilidades futuras para tratar a mis pacientes con cáncer. También, me anima a seguir los avances en materia de terapia con fitocannabinoides para todo tipo de afección, con el fin de ofrecer a mis pacientes la medicina basada en la evidencia más actualizada. En cuanto a las competencias adquiridas al llevar a cabo esta revisión, he agilizado mi capacidad de búsqueda, de crítica frente a lo que estoy leyendo, mi habilidad para leer y entender el inglés, así como mi redacción en castellano (siendo francesa).

VII. Bibliografía:

- Bartner, L.R., McGrath, S., Rao, S., Hyatt, L.K. y Wittenburg, L.A. (2018). "Pharmacokinetics of cannabidiol administered by 3 delivery methods at 2 different dosages to healthy dogs". *Canadian journal of veterinary research = Revue canadienne de recherche veterinaire*, 82(3), pp. 178 - 183.
- Bennett, M.I., Kaasa, S., Barke, A., Korwisi, B., Rief, W., Treede, R.D., e IASP Taskforce for the classification of chronic pain. (2019). "The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic cancer-related pain". *Pain*, 160(1), pp. 38-44. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001363.
- Blasco-Benito, S., Seijo-Vila, M., Caro-Villalobos, M., Tundidor, I., Andradas, C., García-Taboada, E., Wade, J., Smith, S., Guzman, M., Pérez-Gómez, E., Gordon, M. y Sánchez, C. (2018). "Appraising the "entourage effect": antitumor action of a pure cannabinoid versus a botanical drug preparation in preclinical models of breast cancer". *Biochemical pharmacology*, 157, pp.285-293. DOI: 10.1016/j.bcp.2018.06.025.
- Campora, L., Miragliotta, V., Ricci, E., Cristino, L., Di Marzo, V., Albanese, F., Frederica della Valle, M. y Abramo, F. (2012). "Cannabinoid receptor type 1 and 2 expression in the skin of

healthy dogs and dogs with atopic dermatitis". *American Journal of Veterinary Research*, 73(7), pp. 988-995. DOI: 10.2460/ajvr.73.7.988.

-Cantarella, G., Scollo, M., Lempereur, L., Saccani-Jotti, G., Basile, F., y Bernardini, R. (2011). "Endocannabinoids inhibit release of nerve growth factor by inflammation-activated mast cells". *Biochemical pharmacology*, 82(4), pp. 380-388. DOI: 10.1016/j.bcp.2011.05.004.

-Cital, S., Kramer, K., Hughston, L. y Gaynor, J.S. (Editores) (2021). *Cannabis therapy in veterinary medicine: a complete guide*. Cham: Springer Nature Switzerland AG.

-De Briyne, N., Holmes, D., Sandler, I., Stiles, E., Szymanski, D., Moody, S., Neumann, S. y Anadón, A. (2021). "Cannabis, cannabidiol oils and tetrahydrocannabinol-What do veterinarians need to know?". *Animals*, 11(3), 892. DOI: 10.3390/ani11030892.

-Diao, X. y Huestis, M.A. (2019). "New synthetic cannabinoids metabolism and strategies to best identify optimal marker metabolites". *Frontiers in chemistry*, 7(109). DOI: 10.3389/fchem.2019.00109.

-Fatro Iberica. (2019). *¿Cómo afecta mi protocolo de anestesia en el pronóstico del paciente oncológico?* [Youtube]. 26 de febrero. Disponible en: <https://www.youtube.com/watch?v=Dhrad1e2REQ&t=1779s> [consultado 05-02-2022].

-Fox, S.M. (2010). "Chronic pain in small animal medicine". Londres: Manson Publishing Ltd.

-Freundt-Revilla, J., Kegler, K., Baumgärtner, W., y Tipold, A. (2017). "Spatial distribution of cannabinoid receptor type 1 (CB1) in normal canine central and peripheral nervous system". *PloS one*, 12(7), e0181064. DOI: 10.1371/journal.pone.0181064.

-Gonçalves, E., Baldasso, G.M., Bicca, M.A., Paes, R.S., Capasso, R., y Dutra, R.C. (2020). "Terpenoids, cannabimimetic ligands, beyond the cannabis plant". *Molecules*, 25(7), 1567. DOI: 10.3390/molecules25071567.

-Gross, C., Ramirez, D.A., McGrath, S. y Gustafson, D.L. (2021). "Cannabidiol induces apoptosis and perturbs mitochondrial function in human and canine glioma cells. *Frontiers in pharmacology*, 12, 725136. DOI: 10.3389/fphar.2021.725136.

-Guindon, J. y Hohmann, A.G. (2011). "The endocannabinoid system and cancer: therapeutic implication". *British journal of pharmacology*, 163(7), pp. 1447-1463. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2011.01327.x.

-Gropper, M., Eriksson, L., Fleisher, L., Wiener-Kronish, J., Cohen, N. y Leslie, K. (Editores) (2019). *Miller's anesthesia, 2-volume set*. (9^a ed.). Philadelphia: Elsevier inc.

-Henry, J.G., Shoemaker, G., Prieto, J.M., Hannon, M.B. y Wakshlag, J.J. (2021). "The effect of cannabidiol on canine neoplastic cell proliferation and mitogen-activated protein kinase activation during autophagy and apoptosis". *Veterinary and comparative oncology*, 19(2), pp. 253-265. DOI:10.1111/vco.12669.

-Hill, K.P., Palastro, M.D., Johnson, B., y Ditre, J.W. (2017). "Cannabis and pain: a clinical review". *Cannabis and cannabinoid research*, 2(1), pp. 96-104. DOI :10.1089/can.2017.0017.

-IASP - International Association for the Study of Pain (2022). IASP. Disponible en: <https://www.iasp-pain.org/> [consultado 03-03-2022].

-Inkol, J.M., Hocker, S.E. y Mutsaers, A.J. (2021) "Combination therapy with cannabidiol and chemotherapeutics in canine urothelial carcinoma cells". *PlosOne*, 16(8), e0255591. DOI: 10.1371/journal.pone.0255591.

-ITIS - Integrated Taxonomic Information System (2022). ITIS. Disponible en: <https://www.itis.gov/> [consultado 11-02-2022].

-Kulpa, J.E., Paulionis, L.J., Eglit, G.M. y Vaughn, D.M. (2021). "Safety and tolerability of escalating cannabinoid doses in healthy cats". *Journal of feline medicine and surgery*, 23(12), pp. 1162 - 1175. DOI: 10.1177/1098612X211004215.

-Kumar, A., Premoli, M., Aria, F., Bonini, S. A., Maccarinelli, G., Gianoncelli, A., Memo, M. y Mastinu, A. (2019). "Cannabimimetic plants: are they new cannabinoidergic modulators?". *Planta*, 249(6), pp. 1681 - 1694. DOI: 10.1007/s00425-019-03138-x.

-Lee, X.C., Werner, E., y Falasca, M. (2021). "Molecular mechanism of autophagy and its regulation by cannabinoids in cancer". *Cancers*, 13(6), 1211. DOI: 10.3390/cancers13061211.

-Liu, Y.Q., Qiu, F., Qiu, C.Y., Cai, Q., Zou, P., Wu, H. y Hu, W.P. (2012). "Cannabinoids inhibit acid-sensing ion channel currents in rat dorsal root ganglion neurons". *PLoS one*, 7(9), e45531. DOI: 10.1371/journal.pone.0045531.

-Loeffler Innopharma. (2021a). *Manejo clínico del dolor oncológico*. [YouTube]. 6 de mayo. Disponible en: <https://www.youtube.com/watch?v=iYRbNGPv64A> [Consultado 04-02-2022].

-Loeffler Innopharma. (2021b). *Uso del CBD en el manejo de paciente adolorido*. [YouTube]. 4 de octubre. Disponible en: <https://www.youtube.com/watch?v=wyVbcGXYRFw> [Consultado 04-02-2022].

-Mangal, N., Erridge, S., Habib, N., Sadanandam, A., Reebye, V. y Sodergren, M.H. (2021). "Cannabinoids in the landscape of cancer". *Journal of cancer research and clinical oncology*, 147(9), pp. 2507–2534. DOI: 10.1007/s00432-021-03710-7.

-McPartland, J.M. (2018). "Cannabis systematics at the levels of family, genus, and species". *Cannabis and cannabinoid research*, 3(1), pp. 203-212. DOI: 10.1089/can.2018.0039.

-Miragliotta, V., Ricci, P.L., Albanese, F., Pirone, A., Tognotti, D., y Abramo, F. (2018). "Cannabinoid receptor types 1 and 2 and peroxisome proliferator-activated receptor- α : distribution in the skin of clinically healthy cats and cats with hypersensitivity dermatitis". *Veterinary dermatology*, 29(4), pp. 316-e111. DOI: 10.1111/vde.12658.

-Muller, C., Morales, P. y Reggio, P.H. (2019). "Cannabinoid ligands targeting TRP channels". *Frontiers in molecular neuroscience*, 11, artículo 487. DOI: 10.3389/fnmol.2018.00487.

-National Center for Biotechnology Information (NCBI) (2022). PubChem. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/> [consultado 22-02-2022].

-Oke, S. (2021). "Navigating the sea of CBD and its use in horses". *The Horse*, 7 de septiembre. Disponible en: <https://thehorse.com/192956/navigating-the-sea-of-cbd-and-its-use-in-horses/> [Consultado 13-03-2022].

-Preedy, V.R. (Editor) (2017). *Handbook of cannabis and related pathologies-Biology, pharmacology, diagnosis, and treatment*. Londres: Elsevier inc.

-Ramer, R., y Hinz, B. (2017). "Cannabinoids as anticancer drugs". *Advances in pharmacology*, 80, pp. 397-436. DOI: 10.1016/bs.apha.2017.04.002.

-R C Coelho, M.P., de O P Leme, F., A Moreira, F., E M T Branco, S., M Melo, M. y G de Melo, E. (2021). "Current review of hemp-based medicines in dogs". *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*, 44(6), pp. 870-882. DOI: 10.1111/jvp.13016.

-Salgado Núñez del Prado, S. (2018a). "Uso de cannabinoides en pacientes oncológicos. Revisión. Parte I". *Clinoncovet*, 9, pp. 14-23. Disponible en: <https://www.multimedica.es/revistas/clinoncovet/details/51/54> [consultado 07-11-2021].

-Salgado Núñez del Prado, S. (2018b). "Uso de cannabinoides en pacientes oncológicos. Revisión. Parte II". *Clinoncovet*, 10, pp. 2-9. Disponible en: <https://www.multimedica.es/revistas/clinoncovet/details/51/55> [consultado 07-11-2021].

-Salgado, S.F. y Oré, F.A. (2017). "Cannabinoides como tratamiento paliativo en oncología – reporte de caso", *Congresos de especialidades veterinarias-Congreso de oncología*. Mendoza (Argentina), 24-25 junio 2017.

-Silver, R.J. (2019)."The Endocannabinoid System of animals. *Animals*, 9(9), 686. DOI: 10.3390/ani9090686.

-Śledziński, P., Nowak-Terpiłowska, A. y Zeyland, J. (2020). "Cannabinoids in medicine: cancer, immunity, and microbial diseases". *International journal of molecular sciences*, 22(1), 263. DOI: 10.3390/ijms22010263.

-Stangest. (2019). *Webinar Cannabis en Veterinaria - Producto fitoterápico - Rosa Tejada*. [Youtube]. 06 de mayo. Disponible en: <https://www.youtube.com/watch?v=6eAHM4I23q8&t=770s> [Consultado 13-03-2022].

-TVM. (2022). tvm. Disponible en: <https://www.tvm.fr/> [Consultado 13-03-2022].

-Vaughn, D.M., Paulionis, L.J., y Kulpa, J.E. (2021). "Randomized, placebo-controlled, 28-day safety and pharmacokinetics evaluation of repeated oral cannabidiol administration in healthy dogs". *American journal of veterinary research*, 82(5), pp. 405 - 416. DOI: 10.2460/ajvr.82.5.405.

-Velasco, G., Sánchez, C. y Guzmán, M. (2016). "Anticancer mechanisms of cannabinoids". *Current oncology*, 23(2), pp. S23-S32. DOI: 10.3747/co.23.3080.

-Verrico, C.D., Wesson, S., Konduri, V., Hofferek, C.J., Vazquez-Perez, J., Blair, E., Dunner, K., Jr, Salimpour, P., Decker, W.K. y Halpert, M.M. (2020). "A randomized, double-blind, placebo-controlled study of daily cannabidiol for the treatment of canine osteoarthritis pain". *Pain*, 161(9), pp. 2191–2202. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001896.

-Virbac. (2019). *Le cannabidiol (CBD) pour le bien de votre animal*. Disponible en: https://ch.virbac.com/files/live/sites/virbac-ch/files/Brosch%C3%bcren%20und%20Folder/Tierhalterbrosch%C3%bcren%20Schweiz/Virbac_Anibidiol_THB_fr_280520.pdf [Consultado: 13-03-2022].