



Facultad de Veterinaria  
**Universidad Zaragoza**



# Trabajo Fin de Grado en Veterinaria

Aplicaciones terapéuticas del CBD en animales de  
compañía

Therapeutic CBD applications for pets

Autor/es

Alizée Leclercq

Director/es

Natalia Guillén Monzón

Facultad de Veterinaria

2024

---

## ÍNDICE

1. Resumen .....	3
2. Introducción .....	4
3. Justificación y objetivos .....	8
4. Metodología .....	8
5. Resultados y discusión .....	9
5.1. Seguridad del CBD .....	9
5.1.1. Farmacocinética y farmacodinamia del CBD .....	9
5.1.2. Efectos secundarios del CBD .....	13
5.2. CBD y dermatitis atópica .....	17
5.2.1. Patogenia y tratamientos actuales .....	17
5.2.2. Eficacia del CBD en la dermatitis atópica .....	19
5.3. CBD y epilepsia idiopática .....	24
5.3.1. Patogenia y tratamientos actuales .....	24
5.3.2. Eficacia del CBD en la epilepsia idiopática .....	25
5.4. CBD y osteoartritis .....	29
5.4.1. Patogenia y tratamientos actuales .....	29
5.4.2. Eficacia del CBD en la osteoartritis .....	31
6. Conclusión .....	35
7. Valoración personal .....	36
8. Bibliografía .....	37

## **1. Resumen**

Los endocannabinoides son moduladores presentes de forma natural en varias especies animales implicados en muchas funciones tales como la inflamación, la excitabilidad neuronal y el dolor. Existen sustancias similares presentes en plantas, los fitocannabinoides, que constituyen la clase de componentes más abundante del *Cannabis sativa*. De hecho, la marihuana se ha usado desde hace siglos para aliviar trastornos como dolores y ansiedad. En perros y gatos, los datos actuales indican que el CBD, uno de los principales fitocannabinoides, tiene una eficacia empírica que se confirmaría por datos experimentales en ciertas patologías como la dermatitis atópica, la epilepsia idiopática y la osteoartritis, además de ser suficientemente seguro a corto plazo. Sin embargo, los numerosos sesgos presentes en los estudios científicos realizados hasta ahora hacen necesaria una mayor investigación tanto para confirmar su eficacia y su seguridad como para profundizar en el conocimiento de sus propiedades terapéuticas.

## **Abstract**

Endocannabinoids are naturally occurring modulators in several animal species involved in many functions such as inflammation, neuronal excitability and pain. Similar substances occur in plants, the phytocannabinoids, which are the most abundant class of constituents in *Cannabis sativa*. In fact, marijuana has been used for centuries to alleviate disorders such as pain and anxiety. In dogs and cats, current data indicate that CBD, one of the main phytocannabinoids, has empirical efficacy that it would be confirmed by experimental data in certain pathologies such as atopic dermatitis, idiopathic epilepsy and osteoarthritis, as well as being sufficiently safe in the short term. However, the numerous biases present in the scientific studies carried out to date indicate that further research is needed both to confirm its efficacy and safety and to deepen our understanding of its therapeutic properties.

## 2. Introducción

*Cannabis sativa* es una planta que se usa por sus múltiples propiedades desde hace mucho tiempo. Hace 2600 años antes Cristo, los asiáticos ya la solían consumir para aliviar sus dolores (EISOhly & Slade, 2005). En otras partes del mundo se preparaba durante ritos religiosos por sus efectos psicoactivos (Brutlag & Hommerding, 2018). Después de la Segunda Guerra Mundial, se comercializó como medicamento destinado a tratar las náuseas y la falta de apetito en humanos con cáncer (Di Marzo et al., 2004). En el ámbito veterinario, se administraban también derivados del vegetal para el control del dolor (McGrath et al., 2019). El apogeo de su consumo como droga, en los años 1960, fue el inicio de su restricción legal (Di Marzo et al., 2004).

La legislación del *Cannabis sativa* en Europa depende del país y está cambiando constantemente (Tobelem, 2024). En España, la posesión y el consumo recreativo de marihuana no se persigue si se limita al consumo personal en la esfera privada mientras que se puede multar si no se respetan estas condiciones. Además, existe una distinción entre el uso recreativo y el uso terapéutico que se hace en algunos lugares, como en España, y en otros no. En este contexto y para producir de manera controlada, se elaboró a partir de la marihuana, cepa natural, el cáñamo, variedad modificada para tener una proporción en THC inferior al 0,3% (Lucas et al., 2018). Cuando se usa con fines medicinales, se usan las inflorescencias, así como las hojas apicales de la planta seca. En la Unión Europea, aunque se comercializan productos derivados de este vegetal como complementos alimentarios para animales, no se autorizan los que mencionan cannabis (Della Rocca & Di Salvo, 2020).

Marihuana o cáñamo son dos términos para señalar la misma especie botánica, *Cannabis sativa*, de la familia Cannabaceae. Se compone de una gran variedad de sustancias. Las más numerosas son los cannabinoides, donde destacan el cannabidiol (CBD) y el tetrahidrocannabinol (THC) (Brutlag & Hommerding, 2018; Della Rocca & Di Salvo, 2020; EISOhly & Slade, 2005).

Si *Cannabis sativa* es responsable de tantos efectos en el organismo, es porque los cannabinoides de la planta, llamados fitocannabinoides, se asemejan mucho a los cannabinoides presentes en el cuerpo de los animales, los endocannabinoides (Brutlag & Hommerding, 2018; EISOhly & Slade, 2005).

El sistema endocannabinoide está constituido por los endocannabinoides, sus receptores y las enzimas responsables de su síntesis y catabolismo.

Los endocannabinoides son los ligandos. Son derivados de ácidos grasos poliinsaturados con un grupo amida o ester disponiéndose, en general, en una estructura multicíclica que le confiere un carácter lipofílico. Eso se explica por su síntesis. Proceden de la lisis de los fosfolípidos de la membrana plasmática de las neuronas postsinápticas. Se necesita la intervención de algunas enzimas de membrana, que se activan bajo ciertos estímulos todavía no bien entendidos, lo que significa que no son almacenados sino producidos cuando es necesario. Desde ahí, se transportan hacia las neuronas presinápticas donde se unen a sus receptores de membrana. Por tanto, actúan en la transmisión sináptica del mensaje nervioso de manera retrógrada, aunque lo hacen también de forma no retrógrada. Una vez la señalización está puesta en marcha, se tienen que inactivar. Un modo de hacerlo podría ser mediante su recaptura en la célula de origen o de la glía, por un transportador, donde se cataboliza por otras enzimas. Los endocannabinoides más estudiados son la anandamida (AEA) y 2-araquidonilglicerol (2-AG) (Figura 1). Así su función es ser moduladores autocrinos y paracrinos, pero también endocrinos (Brutlag & Hommerding, 2018; Corsato Alvarenga et al., 2023; Di Marzo et al., 2004; Yu & Rupasinghe, 2021).

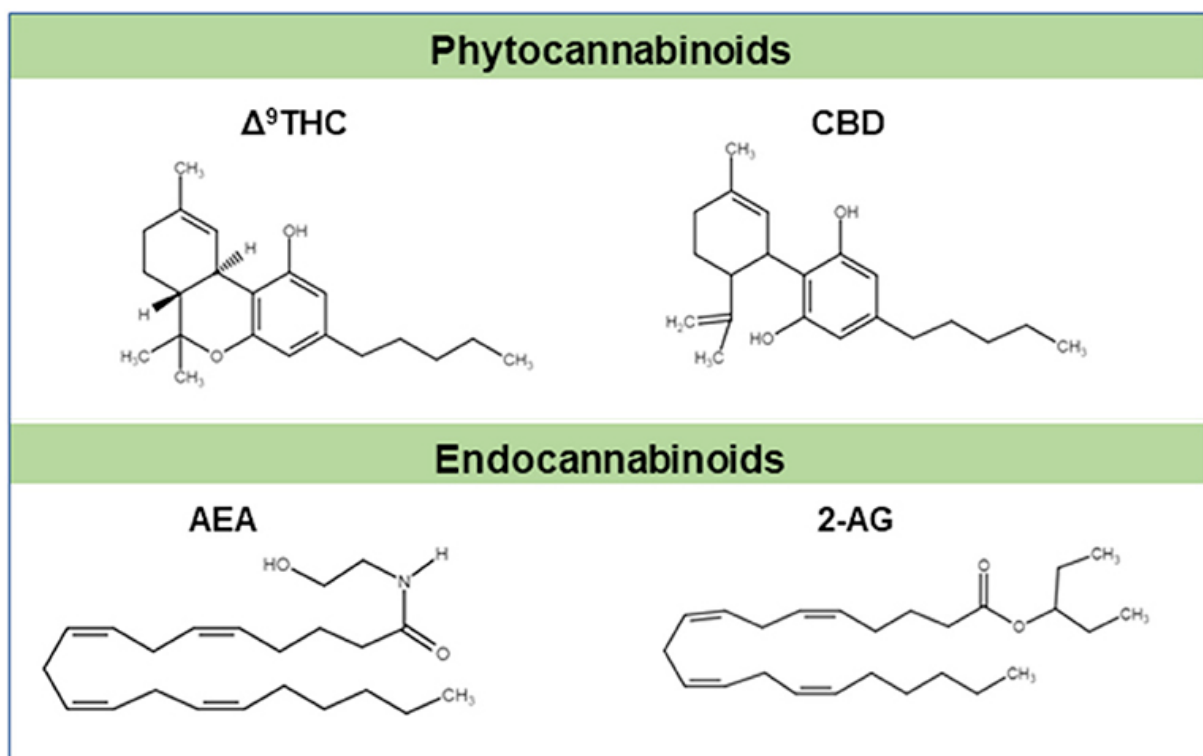


Figura 1: estructura del THC, CBD, AEA y 2-AG (adaptada (Mannekote Thippaiah et al., 2021))

Los receptores principales son los receptores cannabinoides tipo 1 (CB1) y tipo 2 (CB2) (Figura 2) (Brutlag & Hommerding, 2018).

El CB1 se localiza principalmente en las células del sistema nervioso central. Ahí participa en la plasticidad neuronal, tanto a corto como a largo plazo, por lo cual tiene un papel clave en la regulación de las funciones cognitivas, las emociones como la ansiedad y el circuito de las recompensas y los recuerdos. De forma secundaria, está en las células del sistema nervioso periférico, donde está implicado en la nocicepción. También se sitúa en el sistema autónomo, lo que afecta las funciones cardiovasculares, gastrointestinales y respiratorias. Además, interactúa con el hipotálamo, lo que le permite controlar la función endocrina modificando la secreción de hormonas relacionadas con el apetito y la reproducción. Para entender su mecanismo de acción, hay que conocer su conformación. Se trata de un receptor acoplado a proteína G. Cuando se activa, altera otros canales y sus flujos iónicos, lo que termina por disminuir la excitabilidad de la célula sobre la cual está. Si es una neurona, la liberación de sus neurotransmisores se reduce (Brutlag & Hommerding, 2018; Della Rocca & Di Salvo, 2020; Yu & Rupasinghe, 2021).

Al contrario del receptor CB1, el CB2 está mucho más presente en las células del sistema nervioso periférico que central. Ahí se asocia directamente al dolor. En realidad, se expresa esencialmente en otra población de células, las del sistema inmune. Esta vez se relaciona con la inflamación e indirectamente con el dolor. Como el CB1, es un receptor acoplado a proteína G. En los leucocitos y la microglía, el CB2 activado inhibe la producción de citoquinas proinflamatorias y estimula la generación de citoquinas antiinflamatorias (Brutlag & Hommerding, 2018; Corsato Alvarenga et al., 2023; Yu & Rupasinghe, 2021).

Existen otros receptores que no forman parte del sistema endocannabinoide como tal, pero con los cuales interactúan los endocannabinoides (Corsato Alvarenga et al., 2023). Se describirán posteriormente.

Al estar ampliamente distribuido, este sistema contribuye a la homeostasis de muchos sistemas y su desregulación se asocia a varias patologías. Explica por qué constituyen una diana para fármacos destinados a curar o aliviar estos trastornos (Chiocchetti, De Silva, et al., 2022).

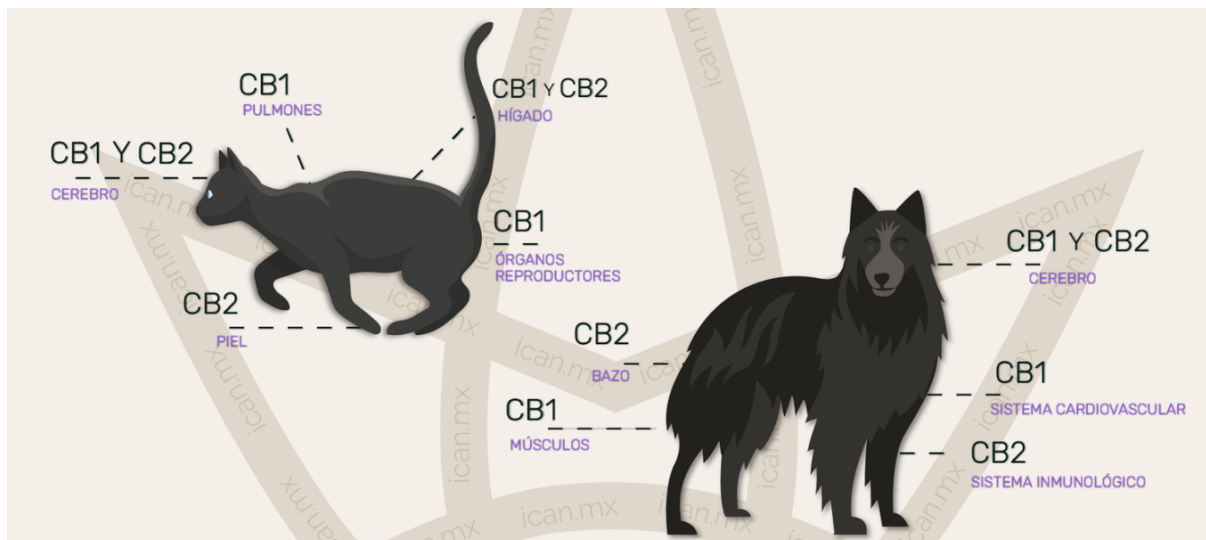


Figura 2: distribución del CB1 y del CB2 en gato y perro (*Cannabis Medicinal: Una Alternativa Viable Para Tratar La Epilepsia En Animales*, n.d.)

Los fitocannabinoides se unen a los receptores del sistema endocannabinoide (Ligresti et al., 2016).

A nivel estructural, el CBD y el THC son muy similares entre sí y se parecen, como ya se ha mencionado anteriormente, a los endocannabinoides. Los dos poseen el mismo número de átomos organizados en cadena hidrocarbonada pero el CBD tiene un anillo fenólico roto con un grupo alcohol mientras que el THC lo tiene cerrado con un grupo éter.

Sin embargo, funcionalmente, el CBD y el THC son totalmente diversos. No tienen la misma farmacocinética ni tampoco la misma farmacodinamia, y tampoco tienen la misma seguridad (Corsato Alvarenga et al., 2023; Potschka et al., 2022). El THC es un agonista parcial del CB1 y CB2 con una mayor afinidad para CB1. En cuanto al CBD, es antagonista no competitivo del CB1 y agonista inverso del CB2, con una menor afinidad para ambos receptores que el THC. De hecho, la diferencia de afinidad explicaría por qué el THC produce efectos psicótrópicos y no el CBD. Además, la diferencia de sitio de actuación en los mismos receptores justifica por qué el CBD modula los efectos del THC. En el caso del receptor CB1, el CBD puede tanto inhibirlos como potenciarlos, bien uniéndose al receptor, o aumentando de manera indirecta su concentración o prolongar su semivida alterando ciertas enzimas del citocromo P450. Asimismo, al unirse a los receptores en un sitio donde no compite con otras sustancias, el CBD puede actuar en concentraciones bajas (Corsato Alvarenga et al., 2023; Patikorn et al., 2023; Yu & Rupasinghe, 2021). Igualmente, el CBD interactúa con otros receptores, que se detallarán más adelante.

### **3. Justificación y objetivos**

Los límites de los tratamientos actuales estimulan la búsqueda de alternativas terapéuticas. Los fármacos actualmente disponibles, aparte de tener una seguridad moderada, suelen presentar una eficacia relativa.

La particularidad del CBD es de ser una sustancia activa que ya se usa mientras que su seguridad está todavía en fase de investigación. La prohibición del cannabis limitó bastante su exploración. Sin embargo, muchos propietarios de todo el mundo dan derivados de cáñamo no prohibidos, pero no bien controlados, a sus animales.

Además, las evidencias científicas en animales de compañía con respecto a su eficacia son, a día de hoy, escasas y llevan a discrepancias. En los humanos, el CBD ha demostrado sus efectos anticonvulsivo, antiespasmódico, antiinflamatorio, analgésico, antipsicótico, ansiolítico y anti tumoral. Desafortunadamente, no se pueden extrapolar estos datos a perros y gatos ya que existe una gran variabilidad interespecie del sistema endocannabinoide.

En este contexto, el objetivo de este estudio es recopilar las informaciones de artículos científicos relacionadas con la seguridad del CBD profundizando en su farmacocinética y farmacodinamia, en pacientes caninos y felinos. Este trabajo tiene también la intención de revisar la eficacia del CBD en varias patologías y valorarlo como alternativa a las sustancias actualmente empleadas.

### **4. Metodología**

Para elaborar esta revisión bibliográfica, se han realizado búsquedas en la base de datos NCBI así como Google Scholar.

Para limitar la búsqueda se han usado diferentes palabras y frases claves. Se ha empleado tanto el término "CBD" como "cannabis" o "hemp". Se ha restringido a las especies dianas utilizando palabras clave como "dog" o "cat" y sus adjetivos como "canine" o "feline". Se ha precisado la búsqueda con aspectos concretos tal y como "pharmacokinetics", "pharmacodynamics", "dermatitis", "epilepsy" o "osteoarthritis".

De los resultados, se han incluido todos los textos sin restricciones de fecha de publicación. Se han excluido artículos según los criterios siguientes: no revisados por pares, sin texto integral.

## **5. Resultados y discusión**

### **5.1. Seguridad del CBD**

#### **5.1.1. Farmacocinética y farmacodinamia del CBD**

Para poder monitorizar la administración del CBD, es necesaria la comprensión de su farmacocinética. La farmacocinética se define como el impacto del organismo sobre ese fármaco, mediante la liberación, la absorción, la distribución, la metabolización y la eliminación (Figura 3).

La liberación es el paso de la sustancia desde la forma farmacéutica hasta su disolución en el medio.

La absorción es el paso del fármaco desde el lugar de administración a la sangre. La absorción por vía oral tiene lugar principalmente en el intestino delgado gracias a su superficie. En esta etapa intervienen varios fenómenos que pueden hacer que todo el CBD ingerido no vaya a la sangre. Una manera de cuantificarlo pasa por la biodisponibilidad, que es la relación entre la curva concentración por tiempo, llamada área bajo la curva, de una sustancia administrada por vía oral, y el área bajo la curva de la misma sustancia administrada por vía intravenosa (Corsato Alvarenga et al., 2023).

La distribución es el paso desde la sangre hasta los distintos tejidos. La del CBD es rápida y amplia (Brutlag & Hommerding, 2018).

La metabolización es el conjunto de transformaciones químicas que sufre dentro del organismo. En este paso, el hígado es el órgano más importante. Aquí el CBD pasa por una hidroxilación, carboxilación y conjugación, produciendo a la vez una inducción de algunas enzimas del citocromo P450 (CYP 450) así como una supresión de otras (Gamble et al., 2018; McGrath et al., 2019; Potschka et al., 2022).

La eliminación es el paso de la partícula y sus metabolitos desde la sangre hasta el exterior. La del CBD es rápida y pasa fundamentalmente por el sistema urinario, lo que justifica una administración frecuente para mantener una concentración sanguínea deseada a corto plazo (Della Rocca & Di Salvo, 2020).

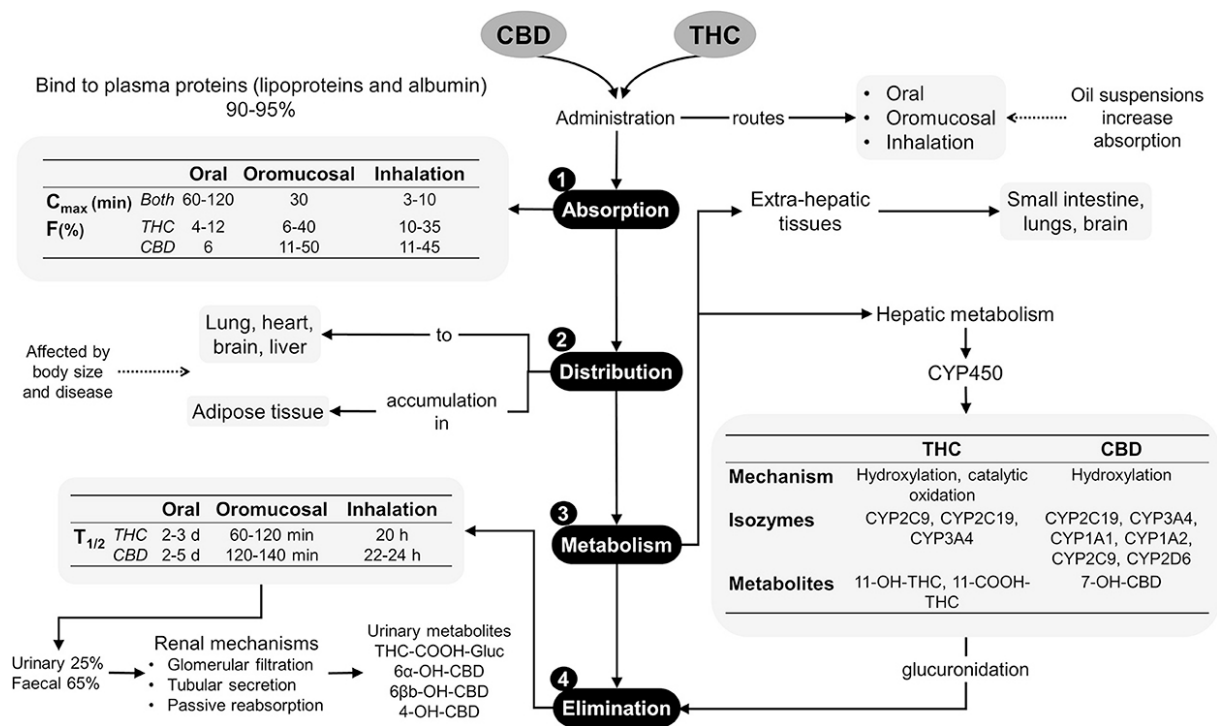


Figura 3: farmacocinética del CBD (Miranda-Cortés et al., 2023)

Los valores de referencias con respecto a la administración oral, la más cómoda, se pueden obtener de diversos estudios.

En perros sanos, la concentración sanguínea de CBD máxima mediante aceite, y visiblemente terapéutica, está entre 100 y 900 ng/mL para dosis entre 2 y 20 mg/kg, alcanzada con un tiempo máximo de 1,5 a 2h para dosis entre 2 y 8 mg/kg, con una semi vida de 2 a 4h para dosis entre 2 y 20 mg/kg (Bartner et al., 2018).

En gatos sanos, la concentración sanguínea de CBD máxima, y manifiestamente terapéutica, para una dosis de 5 mg/kg, está descrita en 269 ng/mL en ayunas y 465,3 ng/mL con alimento, alcanzada con un tiempo máximo de 2,6h y 4,7h respectivamente. La semi vida se sitúa alrededor de 4,1h y 5,9h respectivamente (Jukier et al., 2023).

A la hora de establecer una pauta terapéutica, es importante conocer los parámetros que influyen en la farmacocinética del CBD. Efectivamente, los efectos muestran una relación directamente proporcional con la concentración sanguínea del CBD y esa concentración depende de los factores que inciden en cada etapa de la farmacocinética.

La concentración sanguínea viene determinada por la vía de administración y la formulación de la sustancia. En perro sano, la administración por vía oral se asocia con una biodisponibilidad baja ya que sufre de un alto efecto de primer paso, que se suma a la recirculación y a la interacción con el microbiota intestinal. Se entiende porque la concentración sanguínea obedece al estado del sistema gastrointestinal cuando se trata de una administración por vía oral. A pesar de todo, la concentración sanguínea de CBD es mayor por administración oral con respecto a la tópica. Asimismo, la vía transdérmica parece tener una absorción deficiente, por la impermeabilidad de la barrera cutánea. Se podría pensar que por administración transmucosal oral, la absorción es mejor con respecto a la administración oral, pero no es el caso, porque el producto termina por tragarse. Las administraciones transmucosal nasal o rectal no superan a la oral. Respecto a la administración subcutánea liposomal, proporcionaría una concentración máxima inferior a la administración oral pero los datos proceden de un estudio donde la dosis era menor y basada en la que se usa por vía intravenosa, pero al evitar los fenómenos comunes de la vía oral, se podrían conseguir concentraciones mayores. En caso de una administración oral, la concentración es mayor por formulación encapsulada que sin encapsular ya que la forma encapsulada resiste los efectos adversos durante el camino hacia el intestino. En caso de una administración subcutánea, el tiempo máximo es superior a la vía oral ya que permite una liberación más lenta (Brutlag & Hommerding, 2018; Corsato Alvarenga et al., 2023; Massimini et al., 2021; Patikorn et al., 2023; Polidoro et al., 2022; Shilo-Benjamini et al., 2023).

La concentración sanguínea se relaciona con el vehículo dentro del cual está mezclada la sustancia. Durante la etapa de absorción, el CBD, por su lipofiliidad, atraviesa las membranas celulares con facilidad. Por tanto, la presencia de un vehículo oleoso, procedente del medicamento o de la comida, podría favorecer su absorción. Sin embargo, esta circunstancia está actualmente en debate. Unos autores piensan que el bolo alimenticio crea una barrera física entre la sustancia y la mucosa y una barrera química con las partículas alimentarias, mientras que otros opinan que justamente protege las partículas de las digestiones y sirve de vehículo. Durante la etapa de distribución, su lipofiliidad hace que pudiera almacenarse en adipocitos, lo que explica por qué la concentración sanguínea del CBD se mantiene a largo plazo (Corsato Alvarenga et al., 2023).

La concentración sanguínea depende también de la especie. En un estudio de farmacocinética se administró CBD con CBDA a 2 mg/kg por vía oral en gatos en ayunas. Al repetir el mismo protocolo en

perros, descubrieron que los gatos tenían una absorción máxima y total mucho menor que los perros (Deabold et al., 2019).

El establecimiento de la pauta también necesita tener en cuenta los factores que condicionan la farmacodinamia, que se define como el impacto de ese fármaco en el organismo. En efecto, la concentración sanguínea del CBD es modulada por la de otros fármacos y viceversa.

Por una parte, las sustancias pueden interactuar directamente entre ellas uniéndose a receptores, conduciendo a una sinergia o a un antagonismo. Se sabe que el CBD tiene efectos sinérgicos con otros componentes de la planta del cannabis (Gutierre et al., 2023; Lucas et al., 2018).

Por otra parte, puede ocurrir que CBD comparta enzimas de metabolización con otros fármacos. En el caso de la dermatitis atópica, fármacos frecuentemente empleados, como el ketoconazol, el fluconazol, la ciclosporina o el oclacitinib, son sustratos del CYP 450, por lo cual el CBD podría alterar su metabolización (Loewinger et al., 2022). En el caso de la epilepsia idiopática, aunque el CBD inhibe ciertas enzimas implicadas en la metabolización del fenobarbital o del bromuro potásico, no parece alterar la concentración sanguínea de esos principios activos en perros. Por tanto, no afectaría a su eficacia terapéutica y podría incluirse sin necesidad de ajustar la dosis de los demás, aunque son necesarios más estudios ya que, en la especie humana, el CBD potencia la acción del fenobarbital (McGrath et al., 2019; Potschka et al., 2022). En el caso de la osteoartritis, se ha visto que la administración simultánea de CBD y de AINEs prolonga los efectos del CBD. Como la ciclooxigenasa 2 (COX2) participa en la metabolización del CBD, al inhibirla, el CBD se descompone menos y entonces actúa más tiempo (Patikorn et al., 2023).

Por todos los factores implicados, una gran variación interindividual de los parámetros analizados era predecible. Tampoco se pueden extrapolar las informaciones procedentes de ciertas partes del organismo a otras (Corsato Alvarenga et al., 2023).

Además, existe una variación interespecífica de la farmacocinética y de la farmacodinamia en ligandos, tanto en la concentración como en la distribución de los receptores asociados. Por ejemplo, si el CB1 ha conservado su estructura a lo largo de la evolución, la estructura del CB2 difiere entre humano, ratón y perro, y su función también ya que tiene 30 veces menos afinidad para su ligando en perro (Corsato Alvarenga et al., 2023; Yu & Rupasinghe, 2021).

### 5.1.2. Efectos secundarios del CBD

El CBD parece seguro en ciertas condiciones. El CBD tiene una dosis letal 50 (DL<sub>50</sub>) entre 500 y 3000 veces superior a la del THC, que está en 3000 mg/kg en perro (Corsato Alvarenga et al., 2023). Salvo excepciones, los estudios suelen utilizar entre 1 y 20 mg/kg/día. Por lo cual, en estas dosis, que parecen ser terapéuticas, el CBD es seguro a corto plazo (Patikorn et al., 2023).

Respecto a los signos clínicos, las mascotas manifiestan tolerar bastante bien el CBD.

De forma global, los efectos secundarios están ausentes en dosis inferiores a 4 mg/kg/día, o leves en dosis superiores a 10 mg/kg/día, a corto plazo (Corsato Alvarenga et al., 2023).

En individuos sanos, se realizó un ensayo clínico donde se probaron dosis escalonadas de CBD en perros. Se observaron principalmente molestias digestivas, tipo náuseas y vómitos, diarrea, y en menor proporción sintomatología nerviosa, como apatía incluso somnolencia, temblores musculares y ataxia (Figura 4) (Vaughn et al., 2020). Más tarde, estos científicos repitieron el protocolo y constataron lo mismo (Vaughn et al., 2021). En otro ensayo clínico donde se administró una vez 5 mg/kg de CBD vía oral en gatos, no se observaron efectos secundarios, aunque el tamaño de la muestra era demasiado pequeño (Jukier et al., 2023). En otro ensayo clínico publicado en 2019 con única dosis de CBD 2 mg/kg/12h vía oral durante 12 semanas, mientras que los perros presentaron leves manifestaciones gastrointestinales, los gatos revelaron efectos más frecuentes y pronunciados como lamidos, sacudidas de cabeza tras la ingestión (Deabold et al., 2019). El equipo de Kulpa investigó durante un ensayo clínico dosis escalonadas de CBD en gatos. Se observó mayor incidencia de diarrea con la formulación en aceite, lo que confirma que el vehículo de aceite tiene una responsabilidad dentro del desarrollo de acontecimientos adversos (Figura 5) (Kulpa et al., 2021).

Los resultados son similares en individuos que padecen dermatitis atópica, epilepsia idiopática u osteoartritis, lo que se explicará en su parte correspondiente.

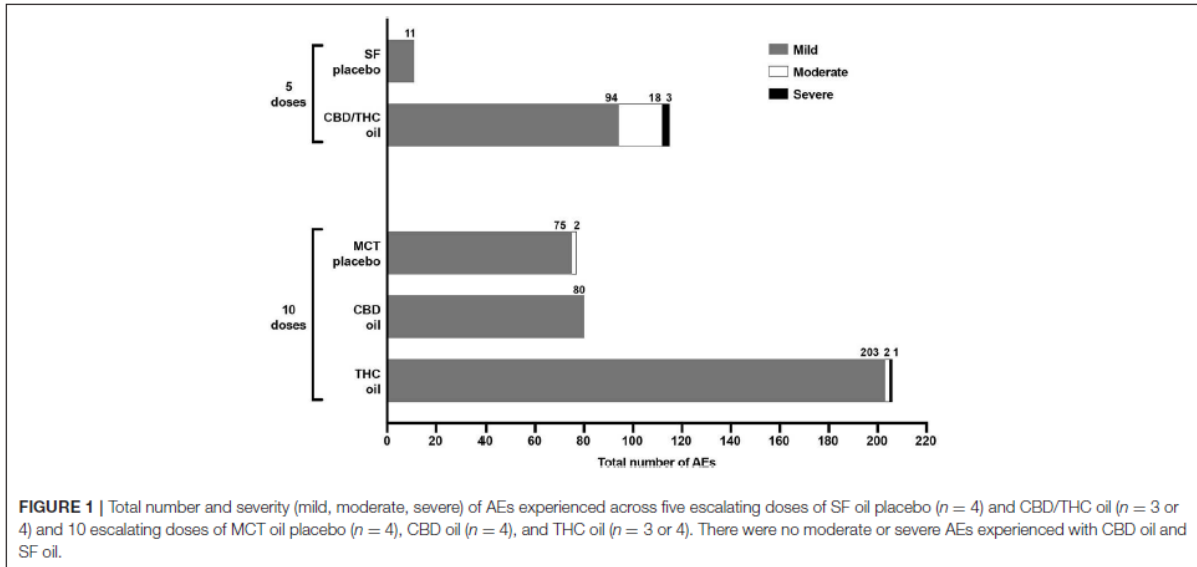


Figura 4: acontecimientos adversos post administración de un placebo y de CBD en perros sanos (Vaughn et al., 2020)

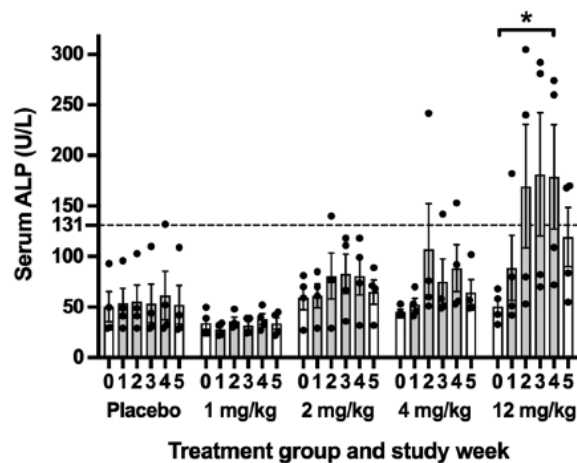


**Figure 3** Proportion and profile of post-dose adverse events (AEs) attributed to dose escalation of each oil in up to 11 doses ( $n = 4$  per treatment). (a) Gastrointestinal, (b) constitutional, (c) neurologic and (d) ocular AEs were observed within 24h of oil administration. 'Other' gastrointestinal AEs include abnormal excreta, bloody stool, retching and dehydration. MCT = medium-chain triglyceride oil; CBD = cannabidiol; THC = tetrahydrocannabinol; SF = sunflower oil

Figura 5: acontecimientos adversos post administración de un placebo y de CBD en gatos sanos (Kulpa et al., 2021)

En cuanto al daño tisular, los animales de compañía parecen bastante resistentes al CBD.

En general, la administración de CBD aumenta la concentración sanguínea de fosfatasa alcalina (ALP) tanto en individuos sanos como enfermos (Figura 6) (Vaughn et al., 2020; Vaughn et al., 2021). Por tanto, un aumento podría deberse a una mayor función hepática, y dentro de esta posibilidad, por inducción no patológica del CBD o por daño previo ya que, en investigaciones con perros enfermos, se incluyeron individuos con alteraciones de hígado o tomando AINEs. Desafortunadamente, en general no se buscaron otras causas ni se midieron los ácidos biliares para elucidar el tema. Sin embargo, en animales domésticos, existen dos isoenzimas, una inespecífica de los tejidos como hígado, riñón, hueso, y otra propia del intestino. Por lo cual, el aumento de los niveles de ALP podría ser la consecuencia de la modificación de otra función, como la actividad osteoblástica de reparación ósea (Corsato Alvarenga et al., 2023; Mejia et al., 2021). Además, la ausencia de signos clínicos relacionados con valores anormales y la estabilidad de otras enzimas hepáticas, como la ALT, corroboran una ausencia real de daño hepatocelular, o bien una falta de evidencia de hepatotoxicidad (Patikorn et al., 2023). En determinadas investigaciones, no se observó ninguna alteración del hemograma tampoco de la bioquímica (Kulpa et al., 2021; Mariga et al., 2023). La ausencia de cambios de enzimas reflejo de daño en la función urinaria da ventaja al CBD con respecto a los AINEs como antiinflamatorio.



**Figure 2**—Mean (bars), SEM (error bars), and individual data points (dots) for serum ALP activity at various points for the dogs of Figure 1. The horizontal dashed line depicts the upper reference limit for serum ALP activity (131 U/L). \*The mean change in serum ALP activity between 0 and 4 weeks differed significantly ( $P = 0.03$ ) between the 12-mg/kg group and the placebo group. See Figure 1 for remainder of key.

Figura 6: concentración sanguínea de ALP post administración de CBD en perros sanos (Vaughn et al., 2021)

Otro aspecto que hay que tener en cuenta respecto a los efectos secundarios asociados a la administración de un producto comercializado es que no se pueden atribuir todos al CBD. Efectivamente, la falta de claridad en la legislación conlleva la ausencia de un control riguroso de los productos, lo que favorece la disponibilidad en el mercado de productos heterogéneos, con materia prima de mala calidad, sin buena práctica de fabricación, a veces con un etiquetado no fiable y menos seguros (Corsato Alvarenga et al., 2023). Un estudio publicado en 2020 descubrió en 29 productos con extractos de *Cannabis sativa* bajo en THC la presencia de CBD en proporción muy variable, 2 de ellos sin CBD, y la ausencia de etiquetado correcto en 11 de ellos (Wakshlag et al., 2020).

Eso podría explicar que un producto que certifica tener solo CBD, no psicoactivo, provoque por ejemplo trastornos comunes del THC, como letargia, desorientación, ataxia, agitación, incontinencia urinaria, hiperestesia, temblores y vómitos (Brutlag & Hommerding, 2018; Meola et al., 2012). Estos síntomas son más frecuentes y graves en perros sanos (Vaughn et al., 2020) que en gatos sanos (Kulpa et al., 2021), lo que sugiere que los pacientes felinos aguantan mejor el THC que los pacientes caninos.

En la epilepsia en concreto, se suma el problema del efecto deletéreo del THC. En humano, está totalmente desaconsejado por sus efectos nocivos en el cerebro de los jóvenes (Potschka et al., 2022). En perro, no se han descrito propiedades proconvulsivas en CBD, a diferencia del THC (McGrath et al., 2019). Para evitar riesgos en cachorros, es importante tener en cuenta la pureza de los productos comerciales.

Debido al desconocimiento de todas las sustancias activas presentes en un determinado producto con extractos de *Cannabis sativa* y sus posibles interacciones, es importante respetar el protocolo del producto y monitorizar a su mascota.

Por tanto, se entiende que los resultados de los análisis realizados con productos distintos son solo aplicables a la preparación de CBD correspondiente (Gamble et al., 2018).

## 5.2. CBD y dermatitis atópica

### 5.2.1. Patogenia y tratamientos actuales

La dermatitis atópica es una inflamación cutánea multifactorial, frecuente, que concierne tanto a perros como a gatos. Se trata de una interacción compleja entre una piel alterada dejando pasar los alérgenos, respuestas inmunitarias innatas y adquiridas disfuncionales, y factores ambientales como una carga de alérgenos alta. Por un lado, las células de Langerhans y las células dendríticas epiteliales captan los antígenos y los exponen a los linfocitos T, iniciando así el reclutamiento de las células inflamatorias. Por otro lado, los mastocitos, que se han predispuesto genéticamente o no, se unen a los alérgenos y al desgranular sus componentes proinflamatorios, vasoactivos y nociceptivos, favorecen aún más el prurito. Su presencia es directamente proporcional a la gravedad del cuadro clínico de la dermatitis atópica y a su progresión. Los queratinocitos forman un círculo vicioso, respondiendo a los antígenos por la síntesis de varios tipos de partículas. La neurotrofina se relaciona con la hiperinervación de la lesión, entonces están implicados en el dolor que empeora el prurito. Otras favorecen la proliferación de los macrófagos y granulocitos, lo que mantiene a la larga la inflamación. Fomentan de la misma manera la multiplicación de las células T reguladoras Th. Th1 y Th2 inhiben la diferenciación de los propios queratinocitos, por tanto empeoran la integridad de la barrera cutánea, secretan citoquinas como la interleucina IL-31, entonces intervienen en la sensación de picor al unirse a su receptor en las fibras nerviosas, y estimulan la formación de señales CCL2 y CCL17 por otros glóbulos blancos y queratinocitos, pues participan en la atracción en el foco inflamatorio y la diferenciación de las células del sistema inmune (Chiocchetti, De Silva, et al.; 2022; Mariga et al., 2023; Massimini et al., 2021).

Como consecuencia, el prurito es el signo clínico mayor (Chiocchetti, De Silva, et al., 2022). Al automutilarse, aparecen eritema, pápulas, inflamación crónica, excoriación, alopecia, liquenificación, hiperpigmentación, seborrea (Mariga et al., 2023). No es nada raro ver complicación bacteriana. Microscópicamente, la epidermis ya no es fina sino hiperplásica en dos de sus tres capas, la capa superficial, lo que se llama hiperqueratosis, y la capa suprabasal, lo que se califica de acantosis. Presenta infiltrados inflamatorios de linfocitos, histiocitos, mastocitos, plasmocitos y eosinófilos (Chiocchetti, Salamanca, et al., 2022).

Es una enfermedad candidata a una terapia polimodal encaminada hacia la mejora de la barrera cutánea, la inmunomodulación y la analgesia. Hoy en día, se dispone de una larga gama de productos (Loewinger et al., 2022; Mariga et al., 2023).

Una opción útil es el oclacitinib. Se administra vía oral, 2 veces al día por su corta semivida. Es un inhibidor selectivo del receptor tipo Janus kinasa, implicado en la creación de muchas citocinas, dentro de estas las proinflamatorias como la más famosa IL-31, por lo cual bloquea las vías de la inflamación y del prurito. Se indica para controlar el prurito agudo o crónico en perros de más de 1 año y a corto plazo. Se contraindica en presencia de infecciones bacterianas graves, demodexia o neoplasia maligna, y junto con glucocorticoides porque no se sabe el efecto de esta asociación (Viaud, 2021; Zoetis, 2021).

Otro medicamento veterinario, más reciente, es el lokivetmab. Se administra por vía subcutánea, una vez al mes. Se trata de un anticuerpo monoclonal canino contra solo la IL-31, neutralizándola, y así bloquea las vías de la inflamación y del picor. Al ser más específico, se indica tanto en las indicaciones del oclacitinib como en sus contraindicaciones, lo que es bastante útil en casos graves de dermatitis atópica (Viaud, 2021; Zoetis, 2017).

El CBD representaría otra alternativa terapéutica. Efectivamente, se caracteriza por sus propiedades antiinflamatorias en humano (Yu & Rupasinghe, 2021). Hay que añadir que, en roedores, activa el receptor TRPV1 y minimiza el prurito inducido por alérgenos de ácaros del polvo, principal alérgeno en perros (Mariga et al., 2023).

## 5.2.2. Eficacia del CBD en la dermatitis atópica

### Descripción del sistema endocannabinoide de la piel

Se ha visto que el sistema endocannabinoide, en perro, desempeña un papel en la homeostasis de la piel, favoreciendo su formación, su regeneración y su impermeabilidad (Mariga et al., 2023).

Por una parte, están los receptores endocannabinoideos en la piel del perro, tanto sana como enferma.

En la piel sana, CB1 y CB2 se expresan en los queratinocitos de la capa basal y suprabasal, los fibroblastos, los epitelocitos del folículo piloso, las glándulas sebáceas y sudoríparas. En estas glándulas, CB1 se sitúa en las células secretoras como en las del conducto mientras que CB2 está en las células de reservas de esas glándulas. Los mastocitos locales perivasculares de la dermis son positivos para CB1 y CB2. GPR55, PPAR, TRPA1 y TRPV1 se revelan en los queratinocitos de la capa basal y suprabasal ya que intervendrían en la proliferación de estas células, y TRPA1 así como TRPV1 en la nocicepción también. 5 HTR se observa en los queratinocitos solo en la capa suprabasal, lo que indicaría un papel en la diferenciación de estas células (Campora et al., 2012; Chiocchetti, De Silva, et al., 2022).

Estos receptores sufren modificaciones en la piel con dermatitis atópica. A nivel de los queratinocitos, algunos estudios dicen que CB1 y CB2 pierden su distribución homogénea en las tres capas de la epidermis para concentrarse en la suprabasal, con menos CB1 y más CB2 en la parte basal (Campora et al., 2012) mientras que en otros trabajos, no se observan diferencias entre una piel sana y una piel enferma (Chiocchetti, Salamanca, et al., 2022). No hay diferencias significativas en GPR55, PPAR y TRPV1, mientras que se ve un aumento de expresión de TRPA1 y 5 HTR. A nivel de los fibroblastos, de las glándulas sudoríparas y sebáceas y de los mastocitos locales, CB1 y CB2 siguen produciéndose, con diferencias de concentración. Dentro de las células del infiltrado inflamatorio, CB2 se encuentra en los monocitos, macrófagos y linfocitos T CD3. GPR55, TRPA1 y TRPV1 se sintetizan en los monocitos, macrófagos, mastocitos y linfocitos T CD3. También los neutrófilos y los linfocitos B poseen GPR55 (Campora et al., 2012; Chiocchetti, Salamanca, et al., 2022).

Una mayor expresión de CB1 y CB2 puede constituir una protección frente a la inflamación de los tejidos. Se extrapola de estudios en ratón, donde individuos sin CB1 y CB2 son más propensos a alergia cutánea y los que presentan dermatitis atópica tratados con agonistas mejoran, a diferencia de los animales que reciben antagonistas (Campora et al., 2012; Chiocchetti, De Silva, et al., 2022).

A modo de resumen, ya que los receptores, particularmente CB1 y CB2, siguen expresándose de forma variable durante el proceso patológico, constituyen una diana potencial para fármacos dirigidos hacia la dermatitis atópica (Chiocchetti, De Silva, et al., 2022).

Por otra parte, los endocannabinoides actúan en la piel del perro.

La palmitoiletanolamida (PEA) reduce la desgranulación de los mastocitos. El PEA es un análogo del AEA, por tanto un agonista de CB1 y de CB2. En biopsia, mastocitos caninos durante inflamación tratados con PEA no vierten su contenido al exterior de la célula (Campora et al., 2012).

Por tanto, el CBD podría modular la actividad de los mastocitos también (Chiocchetti, De Silva, et al., 2022).

### **Resultados de estudios del efecto del CBD en la dermatitis atópica**

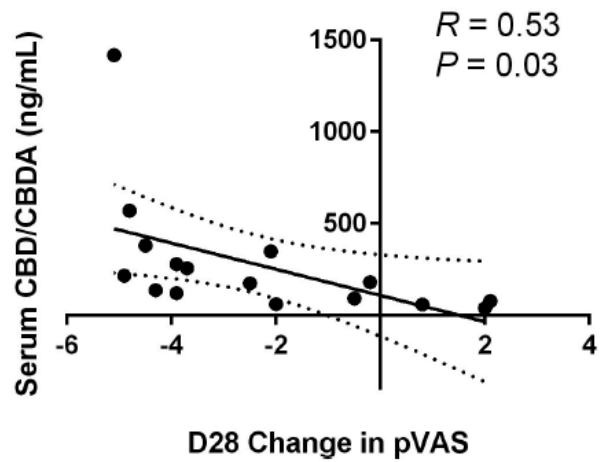
El CBD modifica la actividad de las células de los sistemas inmune y tegumentario, y con esta, las lesiones.

Este componente de la planta *Cannabis sativa* regula la transcripción de los genes asociados a la respuesta inflamatoria de Th1 y Th2. In vitro, monocitos y queratinocitos caninos con estímulo inflamatorio tratados con CBD expresaban menos proteínas CCL2 y CCL17 que las mismas células sin CBD, mediante la hipermetilación de los promotores de los genes asociados (Massimini et al., 2021).

Aplicado por vía tópica, es un antimicrobiano que no altera la microbiota (Luz-Veiga et al., 2023).

En cuanto a la eficacia del CBD sobre los signos clínicos, los estudios no logran la unanimidad.

Por una parte, el prurito no mejora siempre. En un ensayo clínico aleatorio doble ciego y controlado por placebo donde el tratamiento era CBD y su forma ácida, el ácido cannabidiólico (CBDA), a razón de 2mg/kg/12h de cada molécula vía oral durante 4 semanas, los perros con dermatitis atópica tratados con CBD disminuyeron significativamente el rascado, valorado por escala visual analógica del prurito por el propietario (pVAS) (Figura 7). La medida de la concentración sanguínea de CBD-CBDA, dentro del rango previsto a lo largo de la experiencia, se correlacionó negativamente con la valoración del prurito (Loewinger et al., 2022). Sin embargo, en un ensayo clínico de doble ciego donde el tratamiento era aceite de CBD, de dosis 2,5 mg/kg/12h vía oral durante 8 semanas, no se observó mejoría (Figura 8) (Mariga et al., 2023).



**FIGURE 3** Regression of total cannabidiol (CBD)/ cannabidiolic acid (CBDA) concentration in serum relative to change in pruritus Visual Analog Scale (pVAS) score at Day 28 in 16 dogs on CBD-rich hemp treatment

Figura 7: prurito y concentración sanguínea de CBD (Loewinger et al., 2022)

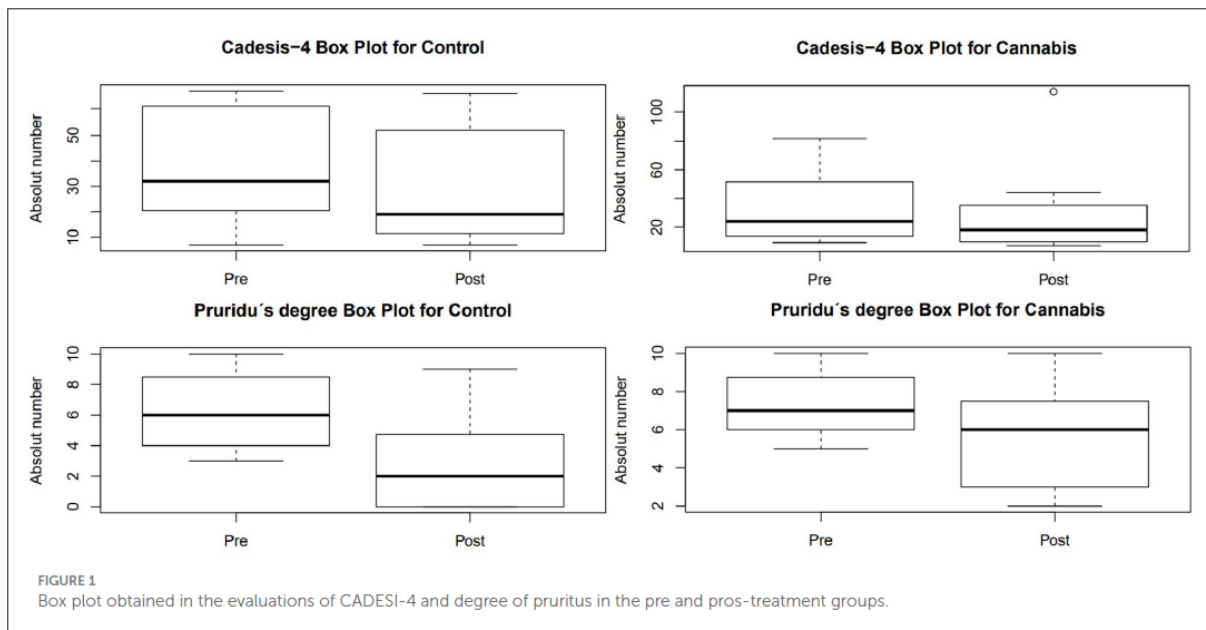


Figura 8: extensión-gravedad de las lesiones y prurito antes y después CBD (Mariga et al., 2023)

Por otra parte, el estado de la piel no sana sistemáticamente. En el estudio realizado por el grupo de Loewinger, aunque el prurito mejoraba, en los perros con dermatitis atópica tratados con CBD no se observó una disminución de las lesiones epidérmicas de 2 cm o más, que era el límite para considerar una mejoría, según el índice de extensión y gravedad de la dermatitis atópica canina (CADESI-4). El hecho que el prurito disminuya sin que las lesiones cicatricen, se puede explicar por una mayor afinidad del CBD por los receptores de los nociceptores que por los de las células inflamatorias, dicho de otra manera, el CBD gestiona mejor la nocicepción que la inflamación. La concentración sanguínea de citocinas coincidió con esto, aunque no siempre es un reflejo exacto de lo que pasa en el espacio intersticial. Estos resultados son compatibles con los de Mariga, donde los perros con dermatitis atópica tratados con CBD no mejoraban, según la misma técnica de valoración de CADESI-4 y en vista del recuento de mastocitos. Al contrario, en una revisión de casos realizada por Mogi, los perros con dermatitis atópica tratados con CBD presentaron mejoras en las lesiones. Los autores añaden la idea que, si el CBD bien no sería suficiente como único agente en casos refractarios o graves, sí que podría tener utilidad en combinación con otros tratamientos ya que permitiría reducir la dosis de los fármacos empleados y con ello, sus efectos secundarios y los costes (Mogi et al., 2022).

En gatos, los datos disponibles son muy escasos y la mayoría son casos clínicos individuales.

### **Discusión del posible papel del CBD en la dermatitis atópica**

De los resultados anteriores, se deduce que no hay consenso respecto a los efectos del CBD en la dermatitis atópica.

A la hora de interpretar estos resultados, hay que tener en cuenta diversos factores.

En general, se valoran solo durante poco tiempo, pocos individuos y muy heterogéneos en cuanto a la raza, la edad y el sexo. Por tanto, la ausencia de mejora de las lesiones de la piel no significa necesariamente que el CBD no funcione, sino quizás que es necesario mayores tiempos y muestras para valorarlo. Otro criterio a tener en cuenta es la baja sensibilidad de la técnica CADESI-4. La presencia de mejora de las lesiones de la piel no significa obligatoriamente que el CBD funcione, sino podría tratarse de una regresión natural de un proceso que fluctúa con el tiempo, que exacerba un estudio corto por caer en esta transición justamente. Eso se titula efecto regresión a la media (Mariga et al., 2023).

La participación del propietario en la obtención de datos en la mayoría de los estudios no favorece la fiabilidad. Al no estar formados, tienden a infravalorar el prurito antes de la investigación, es decir, los datos del grupo control. Al estar más atentos durante la participación en el estudio, tienden a sobrevalorar el prurito durante el ensayo, es decir, los datos del grupo tratado. Eso se llama efecto placebo del cuidador (Mariga et al., 2023).

Además, en los diferentes estudios, no se tuvo en cuenta la condición corporal de los animales mientras que, como se ha mencionado anteriormente, la distribución del CBD depende de la tasa de grasa. Un aumento del 20% de la dosis en animales obesos es necesario para compensar dicho aspecto (Mariga et al., 2023).

Por otro lado, en varios estudios, se administra CBD o bien dentro de aceite de cáñamo, o bien dentro de aceite de oliva, junto a otras sustancias activas. De hecho, los perros con dermatitis atópica bajo placebo se rascan menos, lo que podría volver no significativa la mejora en el grupo tratado. El aceite de oliva contiene fenoles antioxidantes, antiinflamatorios y antimicrobianos, aunque su eficacia como tratamiento de la dermatitis atópica no se ha reconocido todavía (Mariga et al., 2023).

Además, a veces, los animales siguen tomando sus fármacos habituales, lo que puede interactuar con el CBD. Aunque algunos estudios intentan borrar este efecto repartiendo los individuos de modo aleatorio, hay muchos más pacientes con terapias concomitantes que no tratados.

Es posible que la falta de prurito en perros tratados con CBD no sea por reducción del picor sino por la letargia, aunque esta alteración del estado mental del paciente fueron casos aislados.

En artículos en concreto, algunos científicos no hicieron control sano de las biopsias, y otros hicieron revisión de casos diversos en los que no era fácil establecer comparaciones entre sí.

Cuando se estudian los efectos in vitro, las células son aisladas del ambiente habitual y los factores presentes en el cuerpo. Los autores lo justificaron con el objetivo de evitar estudios in vivo cuando todavía se está en una fase preclínica de búsqueda de fármacos, pero aun así, los resultados no reflejan fielmente lo que pasa in vivo.

### **5.3. CBD y epilepsia idiopática**

#### **5.3.1. Patogenia y tratamientos actuales**

La epilepsia idiopática es una actividad neuronal excesiva asincrónica, sin alteración estructural cerebral, de causa incierta, que afecta a perros y gatos.

Se caracteriza como idiopática cuando ninguna causa física se identifica. Se sospecha de una predisposición genética en algunas razas.

Como consecuencia, el signo clínico típico es la crisis epiléptica recurrente. Una crisis epiléptica varía en su presentación según la extensión de la disfunción cerebral, pero básicamente se ve como un episodio transitorio de cambios musculares, neurovegetativos, cognitivos o del comportamiento incluyendo temblores, que concierne una parte del cuerpo si la crisis es focal, con o sin pérdida de consciencia (Hébert & Bulliot, 2019).

Es una enfermedad que no se cura y el tratamiento sintomático se centra en la reducción de las crisis epilépticas en su frecuencia, duración e intensidad (Corsato Alvarenga et al., 2023). Actualmente, no hay mucha elección de fármacos en el mercado (McGrath et al., 2019). Aquí se mencionan los de mantenimiento, no de manejo de crisis.

El más conocido es el fenobarbital. Se administra por vía oral. Se une al receptor GABA y potencia la acción de GABA, neurotransmisor inhibitorio, en la neurona postsináptica. También inhibe la liberación del glutamato, neurotransmisor excitatorio, por la neurona presináptica. Por tanto, limita la transmisión sináptica y aumenta el umbral neuronal. Se indica tanto en prevención de las descargas epilépticas por disminuir la excitabilidad neuronal y con esta la sincronización excesiva de las neuronas, como en crisis por restringir la expansión de la sobreactividad nerviosa a partir del foco. Se contraindica en presencia de hepatopatía y nefropatía. Se han descrito interacciones medicamentosas (Dechra Regulatory B.V., 2019a).

El bromuro potásico se puede usar como complemento del fenobarbital. Se administra por vía oral. El bromuro compite mejor con el cloro en el receptor GABA activado, canal de cloro, e impide el transporte de sodio en su propio canal. Por lo cual es responsable de la hiperpolarización de la neurona postsináptica, lo que aumenta el umbral neuronal. Se recomienda solo en prevención (Dechra Regulatory B.V., 2019b).

El levetiracetam se podría emplear solo o en combinación con el fenobarbital. Bloquea la proteína de vesícula sináptica SV2A en la neurona presináptica en el cerebro e inhibe el canal calcio al mismo

tiempo, impidiendo la secreción de neurotransmisores. Por lo cual, limita la transmisión sináptica. Se recomienda en prevención.

A pesar del tratamiento clásico, aproximadamente 2/3 de los pacientes siguen experimentando manifestaciones epileptiformes y alrededor de 1/3 no responde al tratamiento, es decir que el descenso de la frecuencia de las crisis epilépticas no llega a la mitad (Potschka et al., 2022). La imposibilidad de curar esta patología, el shock que puede ser una crisis para el dueño y la eficacia anticonvulsiva del CBD en humano y en ratón hacen interesante al CBD (McGrath et al., 2019).

### 5.3.2. Eficacia del CBD en la epilepsia idiopática

#### Descripción del sistema endocannabinoide del encéfalo

Como se ha descrito en la introducción, se conoce la existencia de receptores endocannabinoideos en el cerebro.

Esta presencia de receptores significa que varios ligandos actúan en el encéfalo y que el CBD podría ser uno de ellos.

El CBD modula la actividad de las células del sistema nervioso (Potschka et al., 2022) (Figura 9).

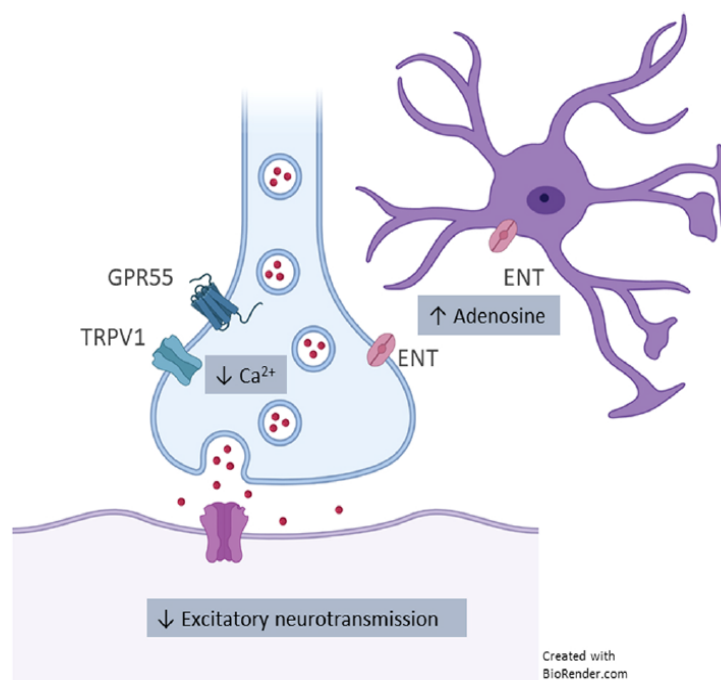


Figura 9: receptores implicados en la epilepsia idiopática con los cuales interacciona el CBD (Potschka et al., 2022)

Este componente de la planta parece ser un antagonista del GPR55. El GPR55 es un receptor acoplado a proteína G, ampliamente expresado en el cerebro, cuya función no se conoce en profundidad. Al interactuar con este, el CBD disminuye la concentración intracelular de calcio en la neurona presináptica, reduciendo la liberación de neurotransmisores. Por tanto, disminuye la transmisión sináptica y, por tanto, la excitabilidad neuronal (Corsato Alvarenga et al., 2023; Potschka et al., 2022).

En el TRPV1, actúa como agonista. El TRPV1 es un receptor de la familia de los receptores de potencial transitorio, canales iónicos, que se sitúa a lo largo de los sistemas nerviosos central y periférico y que se conoce sobre todo por su implicación en la recepción, la transmisión y la modulación del dolor. Una exposición prolongada a CBD lo desensibiliza, es decir impide la entrada de sodio y de calcio en la neurona presináptica, disminuyendo la secreción de neurotransmisores. Aquí también, se reduce la transmisión sináptica, y, por tanto, la excitabilidad neuronal (Corsato Alvarenga et al., 2023; Potschka et al., 2022).

Además, el CBD inhibe la recaptación de la adenosina en el espacio sináptico. El aumento de la concentración extracelular de adenosina disminuye tanto la entrada de calcio en la neurona presináptica, reduciendo la liberación de neurotransmisores, como aumenta la salida de potasio en la neurona postsináptica, hiperpolarizándola. Otra vez, se inhibe la transmisión sináptica y la excitabilidad neuronal, aparte de aumentar la hiperpolarización y, por tanto, el umbral neuronal.

A altas dosis, el CBD ejerce efectos neuroprotectores que pueden ayudar a tratar o aliviar las consecuencias deletéreas de la epilepsia crónica (Corsato Alvarenga et al., 2023).

Resumiendo, brevemente, el CBD interviene concretamente en la generación y la transmisión de la señal nerviosa, lo que podría ser relevante a la hora de modular la actividad nerviosa en el caso de la epilepsia idiopática.

## Resultados de estudios del efecto del CBD en la epilepsia idiopática

Datos en la literatura aportan un posible papel terapéutico de CBD en la epilepsia idiopática.

Por un lado, distintos estudios realizados en perros muestran una reducción en la frecuencia de las crisis epilépticas. El equipo de McGrath realizó un ensayo clínico aleatorio ciego y controlado por placebo donde el tratamiento era aceite de CBD, a razón de 2,5 mg/kg/12h por vía oral durante 12 semanas. Los perros con epilepsia idiopática refractaria, tratados con CBD, espaciaban las crisis de manera significativa con respecto al grupo control, aunque, con respecto a la definición pidiendo una disminución del 50%, los individuos que presentaron una disminución del 33% no se pueden considerar como respondedores al tratamiento (Figura 10). La concentración sanguínea de CBD mostró una correlación negativa con la frecuencia de las crisis epilépticas (McGrath et al., 2019). Resultados más claros se obtuvieron por otros científicos que hicieron un ensayo clínico aleatorio doble ciego y controlado por placebo donde el tratamiento era CBD y CBDA, con dosis de 2 mg/kg/12h de cada molécula, por vía oral durante 12 semanas. Los pacientes caninos enfermos tratados mostraron una frecuencia significativamente menor de las manifestaciones epilépticas y con una alta proporción de individuos respondedores al tratamiento (Garcia et al., 2022).

Por otro lado, estas mismas investigaciones muestran una reducción en la duración y la intensidad de las crisis. En el estudio de Garcia y sus colaboradores, los días de las manifestaciones epilépticas fueron menos numerosos.

En gatos, no hay muchos ensayos clínicos. Uno se llevó a cabo con THC y se obtuvieron resultados prometedores (Wada et al., 1973).

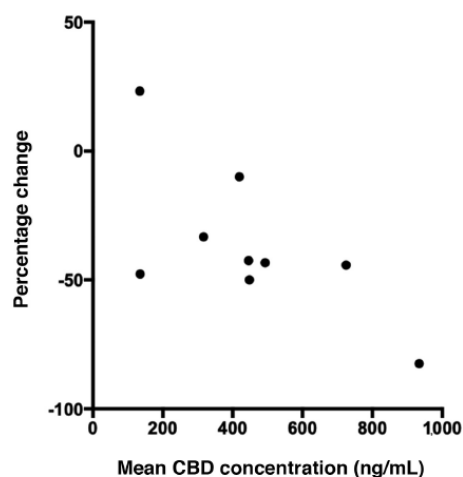


Figure 2—Dot plot showing the negative correlation ( $r = -0.68$ ;  $P = 0.04$ ) between mean plasma CBD concentration (measured at weeks 4, 8, and 12) and the percentage change from before study treatment began (week 0) in mean monthly seizure frequency for dogs in the CBD group ( $n = 9$ ).

Figura 10: frecuencia de las crisis epilépticas y concentración sanguínea de CBD (McGrath et al., 2019)

## **Discusión del posible papel del CBD en la epilepsia idiopática**

Los resultados mencionados indican una cierta propiedad anticonvulsiva del CBD.

Sin embargo, hay que ser cauto en la interpretación de los mismos.

Primero y sobre todo, el escaso número de estudios realizados, de los cuales la mayoría consiste en casos aislados y no en ensayos clínicos controlados, impide afirmar esta idea con rotundidad.

En todas las experiencias, se hallaron defectos en el tamaño de la muestra y la duración de valoración, aparte de que no todos los individuos completaron la prueba. Además, hay que tener en cuenta la variabilidad de los pacientes, sobre todo desde un punto de vista de la raza ya que se conoce la potencial implicación de la predisposición genética en el desarrollo de la patología. Sin embargo, no hubo diferencias al comparar los resultados entre los individuos de razas distintas.

La participación del propietario en la obtención de datos baja su fiabilidad. Aunque los signos clínicos de la epilepsia son más fáciles de detectar que la cicatrización de las lesiones de la dermatitis atópica, estas manifestaciones epilépticas pueden pasar desapercibidas por ser momentáneas, a diferencia de la dermatitis atópica. Efectivamente, pueden pasarse por alto si ocurren por la noche o cuando el dueño está fuera.

A menudo, se administra CBD en forma de aceite de cáñamo, es decir con otras partículas no inertes (Morrow & Belshaw, 2020).

En varias pruebas, los animales siguen tomando sus fármacos habituales, que pueden ser distintos entre los pacientes y pueden interactuar con el CBD.

La dosis de CBD empleada en humano sirvió para calcular la administrada en estos perros, parte de los cuales es refractaria al tratamiento. Por tanto, la ausencia de mejora neta en la frecuencia de las crisis epilépticas no significa necesariamente que el CBD no funcione, sino que podría necesitar mayores dosis.

Si se enfoca hacia artículos en concreto, algunos científicos agruparon distintas manifestaciones epilépticas juntas. Por ejemplo, contabilizaron una convulsión o más al día como un episodio al día, y crisis focal o generalizada en episodio. De este modo, se infravaloran mejoras en frecuencia e intensidad respectivamente.

## 5.4. CBD y osteoartritis

### 5.4.1. Patogenia y tratamientos actuales

La osteoartritis es una inflamación articular progresiva y degenerativa, multifactorial, frecuente e importante en perros y gatos (Patikorn et al., 2023; Pye et al., 2022).

Todos los factores determinantes que ocasionan una conformación articular anormal desencadenan la inflamación. De hecho, la displasia de cadera, de hombro, la rotura de los ligamentos cruzados, la luxación de la rótula, las malformaciones, así como las fracturas se asocian a la osteoartritis. Otros factores, los predisponentes, mantienen la inflamación. Es el caso de la dieta y de la obesidad. A esto se suman las predisposiciones genéticas (Patikorn et al., 2023; Pye et al., 2022).

La patogenia empieza por una mala conformación articular que falsifica la biomecánica. La fricción daña los tejidos, y el sistema inflamatorio se pone en marcha. Participan varias citocinas proinflamatorias, como TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-17 e IL-21, y los glóbulos blancos, como los neutrófilos. Los nociceptores presentes en la articulación se estimulan. El factor de crecimiento nervioso (FCN) es un componente liberado por todas las células tras un estímulo nocivo que potencia la secreción de partículas proinflamatorias por las células inflamatorias y la de neurotransmisores por los nociceptores. Al inicio, la inflamación es útil ya que limpia los desechos, pero, al perdurar el estímulo irritativo, termina dañando más que protegiendo (Pye et al., 2022; Verrico et al., 2020).

Como consecuencia, el signo clínico predominante es el dolor crónico y una pérdida parcial, como mínimo, de la movilidad. Como lesiones, es habitual encontrar una sinovitis, remodelación ósea subcondral, alteraciones del cartílago articular, del menisco y de los ligamentos asociados. A la larga, las lesiones llegan a un punto que son irreversibles (Pye et al., 2022; Shilo-Benjamini et al., 2023; Verrico et al., 2020).

El manejo de esta patología tiene que ser multimodal. Se enfoca sobre la ralentización de la progresión, la recuperación de la amplitud de movimiento y el alivio del dolor. En la práctica, se comercializa un amplio abanico de productos y terapias (Patikorn et al., 2023; Pye et al., 2022; Verrico et al., 2020). Aquí se describen solo algunos ejemplos más empleados.

Los más usados son los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). Inhiben la COX1, enzima implicada en la síntesis y la secreción de prostaglandinas, proinflamatorias y nociceptivas. Por tanto, actúan como antiinflamatorios y analgésicos leves a moderados. A diferencia de los nuevos AINEs coxibs, los de primera generación inhiben también la COX2, enzima encargada entre otros de proteger la mucosa

digestiva y de mantener la filtración renal, lo cual justifica que no se recomienden a todos los pacientes y en todos los tipos de dolor (Gamble et al., 2018; Patikorn et al., 2023; Pye et al., 2022).

Los corticosteroides se utilizan mucho a pesar de ser controvertidos por su seguridad limitada y su eficacia todavía dudosa en la osteoartritis. Son inhibidores de la fosfolipasa A, enzima más alta en la cascada de producción de partículas proinflamatorias, particularmente prostaglandinas y leucotrienos. Así, son antiinflamatorios y analgésicos moderados a altos. Se contraindican a largo plazo y en presencia de hepatopatía, nefropatía y osteoartritis séptica por su toxicidad multiorgánica (Pye et al., 2022).

Aún más potente pero tan controvertido como los corticosteroides es el tramadol, de la familia de los opiáceos. Inhibe el receptor  $\mu$ -opioide e impide la recaptación de serotonina y noradrenalina. Por lo cual, son solo analgésicos de dolor alto. Se indican por tanto solo en combinación y es imperativo monitorizar los efectos secundarios (Pye et al., 2022; Verrico et al., 2020).

Desde hace poco se comercializa el bedinvetmab. Se administra por vía subcutánea, una vez al mes. Se trata de un anticuerpo monoclonal canino solo contra el FCN, neutralizándolo, así bloquea las vías de la inflamación y del dolor. Al ser más específico y no metabolizado por el hígado, se indica tanto en las indicaciones de los demás fármacos como en sus contraindicaciones (Pye et al., 2022; Zoetis, 2020).

Existen compuestos que no se limitan a aliviar los síntomas, sino que son capaces de retrasar, estabilizar e incluso reparar las lesiones de la osteoartritis. Dentro de estos están el polisulfato de pentosano, los glucosaminoglicanos polisulfatados, el ácido hialurónico y la doxiciclina. El mecanismo de acción del polisulfato de pentosano, único permitido en perro para la osteoartritis, se basa en enlentecer el catabolismo del cartílago articular, ser antiinflamatorio, aumentar la producción de hialuronano por los sinoviocitos incluso mejorar el suministro de sangre en las articulaciones afectadas. Falta por confirmar esta eficacia in vivo (Pye et al., 2022).

Aunque en parte restringidas para los veterinarios, existen por tanto diversas alternativas prometedoras en el tratamiento de la osteoartritis, entre las que podría también incluirse al CBD (Gutierrez et al., 2023).

#### **5.4.2. Eficacia del CBD en la osteoartritis**

##### **Descripción del sistema endocannabinoide de las articulaciones**

En las articulaciones, se detectan receptores endocannabinoides.

En la membrana sinovial se distribuyen CB1 y CB2, con una mayor expresión durante la inflamación de los tejidos de la articulación (Patikorn et al., 2023; Shilo-Benjamini et al., 2023).

Por tanto, la sobreexpresión de los receptores en condición patológica revela el papel clave de sus ligandos, dentro los cuales podría figurar el CBD.

El CBD regula la actividad de las células locales de los sistemas inmune y nervioso.

El CBD promueve la analgesia y reduce la inflamación al paralizar la producción de citocinas en las células inflamatorias gracias a su interacción con el receptor CB2 (Mosley et al., 2021). Es el caso del factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF  $\alpha$ ), por citar un ejemplo.

Además, reduce el dolor enlenteciendo la transmisión de los mensajes nerviosos por medio de la inhibición de la recaptación de la adenosina y la desensibilización del TRPV1, como ya se ha descrito respecto a la epilepsia idiopática (Mosley et al., 2021).

Alcanza un efecto analgésico también a través de la recaptación de la AEA. De hecho, es un inhibidor de la hidrolasa de las amidas de ácidos grasos (FAAH), enzima encargada de catabolizar la AEA. De esta manera, la concentración en el espacio sináptico de AEA aumenta y perdura en el tiempo, dejándole actuar en los receptores CB1 y CB2, favoreciendo así el efecto analgésico (Gutierre et al., 2023; Yu & Rupasinghe, 2021).

Para resumir, el CBD revela sus características tanto antiinflamatorias como analgésicas uniéndose con los receptores del sistema endocannabinoide y los receptores asociados.

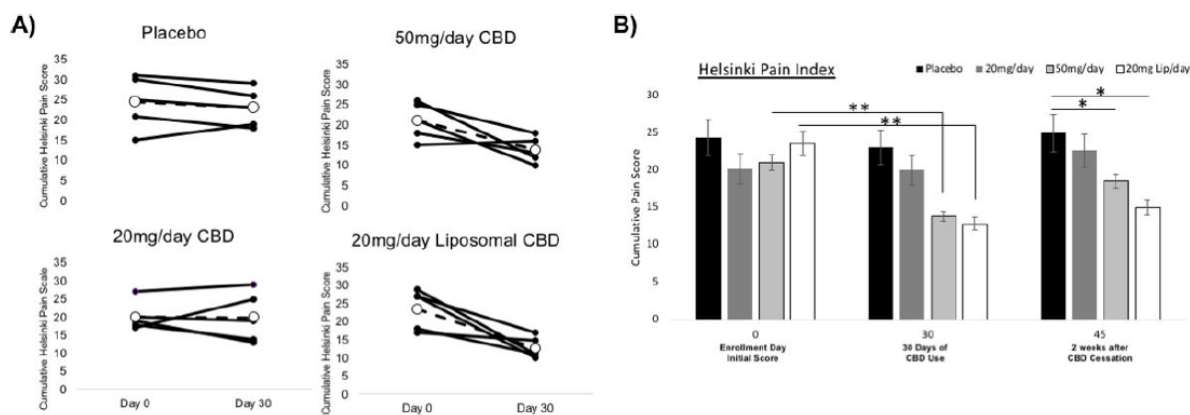
## Resultados de estudios del efecto de CBD en la osteoartritis

En cuanto a la eficacia del CBD sobre los signos clínicos, diferentes estudios obtienen resultados contradictorios.

Por una parte, los resultados divergen en cuanto a la mejora del dolor. El equipo de Gamble realizó un ensayo clínico aleatorio doble ciego y controlado por placebo cruzado donde el tratamiento era aceite de oliva con CBD a razón de 2 mg/kg/12h por vía oral durante 4 semanas. Los perros con osteoartritis tratados con CBD aumentaron significativamente su nivel de actividad y no padecieron tanto dolor (Gamble et al., 2018). En pacientes caninos enfermos tratados por CBD encapsulado y CBD desnudo de mayor dosis, resultados similares se observaron por otros científicos que hicieron un ensayo clínico aleatorio doble ciego y controlado por placebo donde se administraba por vía oral durante 4 semanas o CBD desnudo de 20 mg/día, o CBD desnudo 50 mg/día, o CBD encapsulado llamado liposomal 20 mg/día (Figura 11) (Verrico et al., 2020). Los investigadores del equipo de Shilo-Benjamini elaboraron otro ensayo clínico, pero no a ciego, donde el tratamiento era 5 mg/kg de CBD encapsulado inyectado una vez por vía subcutánea. De nuevo, los individuos afectados mejoraron el nivel de actividad y de dolor hasta 3-4 semanas después de la inyección (Figura 12). La concentración sanguínea de CBD era detectable durante 6 semanas (Shilo-Benjamini et al., 2023). En otro ensayo clínico aleatorio doble ciego y controlado por placebo donde se probó CBD a 2 mg/kg/12h, durante 12 semanas, o por vía oral o por vía transmucosal, además de una disminución de la inflamación en las articulaciones y del dolor en los pacientes caninos enfermos tratados con respecto a los no tratados, se constataron mejores resultados por vía transmucosal (Brioschi et al., 2020). Sin embargo, en el ensayo clínico aleatorio doble ciego y controlado por placebo cruzado de Mejia, los animales con osteoartritis tratados con 2,5 mg/kg/12h de CBD por vía oral durante 6 semanas no presentaron un descenso del dolor superior al grupo placebo (Mejia et al., 2021). Sería relevante subrayar que los estudios de CBD dentro una terapia multimodal revelaron una magnitud relativamente mayor de la reducción de dolor que un estudio donde era el único tratamiento dado.

Por otra parte, hay falta de información con respecto al potencial antiinflamatorio de CBD. En la prueba de Gamble, aunque la actividad mejora, la cojera sigue observándose.

En gatos, de nuevo, no hay muchos ensayos clínicos rigurosos. Gutierre y colaboradores describen una investigación llevada a cabo en un gato macho de 10 años con dolor por degeneración articular coxofemoral habiendo recibido aceite de cannabis 1,8% de CBD y 0,8% de THC con una dosis de 0,25 mg/kg/12h por vía oral y conservando su prednisona. Tras 30 días de tratamiento, su dolor, valorado por escala visual y por palpación de la zona lumbar, se redujo a más de la mitad (Gutierre et al., 2023).



**Figure 4. Daily administration of CBD for 30 days improves owner-perspective QOL scores among large dogs with affirmative diagnosis of osteoarthritis.** Twenty large domestic canines with affirmative diagnosis of osteoarthritis were enrolled in a double-blind, placebo-controlled randomized study. animals were administered coconut oil placebo, 20 mg/day naked CBD, 50 mg/day naked CBD, or 20 mg/day liposomal CBD. Owners assessed their animals by means of the Helsinki Chronic Pain Index (HPCI) on days 0, 30, and 45. A. Individual HPCI values were plotted for each study cohort on days 0 and 30. B. Cohort HPCI values were plotted on days 0, 30, and 45. Error bars  $\pm$  SD. \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$  by Student's two-tailed t-test.

Figura 11: dolor y tipo de CBD (Verrico et al., 2020)

TABLE 3 Scoring of canine brief pain inventory (CBPI; pain scale 0–40, function scale 0–60, total scale 0–100; 0 = no pain/normal function, 100 = worse pain/no function, and overall quality of life: poor, fair, good, very good and excellent) by owners, interactive visual analog scale (iVAS; scale 0–10; 0 = no pain, 10 = worse pain) by an anesthesiologist, and activity monitoring collar (PetPace) scores from six dogs with osteoarthritis, before and six weeks after liposomal-cannabidiol (CBD) subcutaneous injection.

	Baseline	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4	Week 5	Week 6
<b>CBPI</b>							
Pain	22 (17–32)	19.5 (17–28)	16.5 (14–28)*	18.5 (12–28)*	22.5 (19–28)	22.5 (18–33)	22.5 (15–31)
Function	44 (39–52)	41 (26–45)	36 (26–43)*	40 (26–54)	41 (30–49)	40 (20–55)	36 (18–49)*
Total	69 (62–78)	63 (43–68)	53.5 (41–68)*	57 (44–79)*	66 (50–72)	63.5 (40–82)	58 (33–80)
CBPI Quality of life	Fair (Fair-Good)	Good (Fair-Good)	Good (Fair-Very good)*	Good (Fair-Very good)*	Good (Fair-Good)	Fair-Good (Fair-Good)	Fair-Good (Fair-Good)
iVAS	7.5 (6–8)	6.5 (6–7)*	6.0 (5–7)*	5.5 (5–7)*	6.5 (6–8)*	7.0 (6–8)	7.5 (6–8)
<b>PetPace</b>							
Activity score	29 (17–34)	30 (17–38)	30 (20–37)	32 (21–36)	30 (20–43)	33 (21–42)*	34 (21–38)*
Position score	651 (552–820)	698 (527–937)	684 (495–766)	669 (559–791)	693 (533–872)	655 (587–837)	692 (539–903)
Calories expedite	1,308 (1,009–1878)	1,311 (1,018–1735)	1,334 (1,041–1889)	1,327 (1,056–1,912)	1,303 (993–1,938)	1,318 (963–1,930)	1,309 (1,012–1,732)
Sleep score	83 (73–87)	83 (77–88)	83 (79–88)	82 (78–87)	81 (77–88)	83 (78–88)	84 (79–88)

Data is presented as median (range; minimum-maximum). \*Significantly improved from baseline value ( $p < 0.05$ ).

Figura 12: dolor y tiempo tras la inyección de CBD (Shilo-Benjamini et al., 2023)

## **Discusión del posible papel del CBD en la osteoartritis**

Los resultados sobre la eficacia del CBD en la osteoartritis son heterogéneos.

Es importante interpretar estos últimos estudios con cautela.

Para empezar, hay pocos estudios disponibles.

De nuevo, el tamaño de la muestra no cumple los requisitos en todos los experimentos. Ocurre lo mismo con la duración de valoración, la edad, la raza y el sexo. Hay mayor número de pacientes geriátricos, que tienen un metabolismo y una eliminación de los fármacos disminuidos. Sin embargo, son estos individuos los que recibirán mayoritariamente el tratamiento en el futuro.

La participación del propietario en la obtención de datos puede afectar a la objetividad del estudio. En efecto, puede haber tanto una inexperiencia por parte del dueño como un efecto placebo del cuidador. Justificada en parte porque al principio, el dolor en el grupo placebo puede mejorar. Sin embargo, las observaciones del veterinario suelen coincidir con las del propietario. Algunas experiencias pueden solventar este problema haciendo que cada grupo de animales sea grupo tratado antes o después de ser su propio grupo control. El collar tampoco es de mayor fiabilidad. La actividad del perro que registra depende de si el propietario está para sacarlo a pasear. En general, preferir variables objetivas como el análisis de la marcha con placa de fuerza y las imágenes térmicas e independientes del dueño para dar mayor peso a los resultados obtenidos durante los ensayos.

En algunos trabajos, se administró CBD junto a otros compuestos del aceite de cáñamo, con sus propias propiedades. Esto puede justificar también las mejoras observadas en el grupo placebo.

En una parte de los ensayos, los animales siguen con su tratamiento, interactuando con el CBD. Sin embargo, no sería ético quitar del todo los analgésicos que mejoren la calidad de vida del animal. En este sentido, algunas pruebas emplearon grupo control positivo, es decir un grupo donde en vez de no administrar nada como ocurre en un control negativo, se da un fármaco analgésico reconocido.

La dosis de CBD empleada por inyección subcutánea se calculó a partir de la utilizada durante un estudio que eligió una inyección intravenosa por ser la más adecuada y puede necesitar ajuste.

Aquellos estudios en los que la investigación no sea a ciego influyen en los datos. También cuando el CBD se administra por vía oral ya que su olor característico se puede detectar tanto por el veterinario como el dueño. Es posible corregirlo añadiendo partículas que imiten este olor herbal.

Por otro lado, la agrupación de distintas manifestaciones de las osteoartritis juntas infravalora posibles mejoras como en el caso de la epilepsia idiopática.

## **6. Conclusión**

En perros y gatos, el CBD parece prometedor como antiinflamatorio, analgésico y anticonvulsivante, y su toxicidad parece limitarse a trastornos de la ALP en rango de dosis eficaz.

El principal problema identificado es que los estudios son demasiado escasos, divergen en varios puntos y poseen bastante sesgos que hace imposible confirmar tanto la eficacia como la seguridad del CBD.

Por lo tanto, a la hora de establecer una pauta terapéutica del CBD para algunas patologías, todos los estudios resaltan la necesidad de realizar más ensayos controlados sobre mayor número de individuos durante más tiempo, sobre todo en gatos donde la información es más escasa.

## **Conclusion**

In dogs and cats, CBD seems promising as an anti-inflammatory, analgesic and anticonvulsant, however, its anticonvulsant power is still inconclusive, and its toxicity seems to be limited to ALP disorders in the effective dose range.

The main problem noted is that the studies are too few, diverge on several points and have enough biases to make it impossible to confirm both the efficacy and safety of CBD.

Therefore, when it comes to establishing a therapeutic guideline for CBD for some pathologies, and although the articles diverge on several points, all the studies highlight the need to carry out more controlled trials on a larger number of individuals over a longer period of time, especially in cats where information is scarcer.

## 7. Valoración personal

La realización de este trabajo ha sido gratificante por diversos motivos.

Con respecto al tema, una búsqueda exhaustiva ha resuelto mis dudas y me permitirá matizar y ser más fiable a la hora de hablar del uso del cannabis con los propietarios de animales de compañía. Podré asimismo reconocer más rápidamente los signos clínicos de una intoxicación por cannabis gracias a los casos revisados por consumo accidental de mezcla de CBD y THC.

En relación al ámbito de la investigación, me ha enseñado lo difícil y lo importante que es diseñar un protocolo de ensayo clínico, pero ahora me siento mejor preparada para la lectura crítica de otros artículos científicos con las mismas problemáticas de homogeneidad de individuos, de pureza de sustancia administrada y de otros parámetros como son el tiempo o los controles.

Refiriéndome a la carrera, me ha servido para emplear y relacionar los conocimientos de varios dominios, y enriquecer mi formación.

Me gustaría aprovechar este párrafo para dar las gracias a las personas que me han ayudado, no sólo con este trabajo, sino también a lo largo de mis estudios.

Pienso en particular en mi tutora de prácticas Natalia, que me brindó gran parte de su experiencia y de su tiempo, dejándome al mismo tiempo la posibilidad de elegir y decidir sobre el enfoque de este trabajo.

También pienso en los amigos que la carrera ha puesto en mi camino y que han resultado ser pilares con los que seguiré el resto de mi vida. No puedo olvidar a mi amigo Clément que, a pesar de la distancia, me cuidó durante la prueba que es estudiar en el extranjero.

Me gustaría dar las gracias a Francesco por escucharme, aconsejarme y quererme tanto en los momentos felices como en los tristes.

Por último y sobre todo, gracias a mis padres y a mi hermano por su amor y apoyo incondicionales. Sin ellos, no habría podido empezar ni terminar la carrera de mis sueños. En cuanto a ti, mi pequeño papá, espero que sigas viéndome desde donde estés.

## 8. Bibliografía

- Bartner, L. R., McGrath, S., Rao, S., Hyatt, L. K., & Wittenburg, L. A. (2018). Pharmacokinetics of cannabidiol administered by 3 delivery methods at 2 different dosages to healthy dogs. *Canadian Journal of Veterinary Research*, 82(3).
- Brioschi, F. A., Di Cesare, F., Gioeni, D., Rabbogliatti, V., Ferrari, F., D'urso, E. S., Amari, M., & Ravasio, G. (2020). Oral transmucosal cannabidiol oil formulation as part of a multimodal analgesic regimen: Effects on pain relief and quality of life improvement in dogs affected by spontaneous osteoarthritis. *Animals*, 10(9). <https://doi.org/10.3390/ani10091505>
- Brutlag, A., & Hommerding, H. (2018). Toxicology of Marijuana, Synthetic Cannabinoids, and Cannabidiol in Dogs and Cats. In *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice* (Vol. 48, Issue 6). <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2018.07.008>
- Campora, L., Miragliotta, V., Ricci, E., Cristino, L., Di Marzo, V., Albanese, F., Della Valle, M. F., & 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). <https://doi.org/10.2460/ajvr.73.7.988>
- Cannabis medicinal: una alternativa viable para tratar la epilepsia en animales.* (n.d.). <https://www.lcan.mx/blog/cannabis-medicinal-una-alternativa-en-animales>. [Consultado 06/06/2024]
- Chiocchetti, R., De Silva, M., Aspidi, F., Cunha, R. Z., Gobbo, F., Tagliavia, C., Sarli, G., & Morini, M. (2022). Distribution of Cannabinoid Receptors in Keratinocytes of Healthy Dogs and Dogs With Atopic Dermatitis. *Frontiers in Veterinary Science*, 9. <https://doi.org/10.3389/fvets.2022.915896>
- Chiocchetti, R., Salamanca, G., De Silva, M., Gobbo, F., Aspidi, F., Cunha, R. Z., Galiazzo, G., Tagliavia, C., Sarli, G., & Morini, M. (2022). Cannabinoid receptors in the inflammatory cells of canine atopic dermatitis. *Frontiers in Veterinary Science*, 9. <https://doi.org/10.3389/fvets.2022.987132>
- Corsato Alvarenga, I., Panickar, K. S., Hess, H., & McGrath, S. (2023). Scientific Validation of Cannabidiol for Management of Dog and Cat Diseases. In *Annual Review of Animal Biosciences* (Vol. 11). <https://doi.org/10.1146/annurev-animal-081122-070236>
- Deabold, K. A., Schwark, W. S., Wolf, L., & Wakshlag, J. J. (2019). Single-Dose Pharmacokinetics and Preliminary Safety Assessment with Use of CBD-Rich Hemp Nutraceutical in Healthy Dogs and Cats. *Animals*, 9(10). <https://doi.org/10.3390/ani9100832>
- Dechra Regulatory B.V. (2019a) *Phenoleptil 25 mg comprimidos para perros.* <https://medicines.health.europa.eu/veterinary/es/600000047632> [Consultado 06/06/2024]
- Dechra Regulatory B.V. (2019b) *Libromide 325 mg comprimidos para perros.* <https://medicines.health.europa.eu/veterinary/es/600000047165> [Consultado 06/06/2024]
- Della Rocca, G., & Di Salvo, A. (2020). Hemp in Veterinary Medicine: From Feed to Drug. In *Frontiers in Veterinary Science* (Vol. 7). <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.00387>
- Di Marzo, V., Bifulco, M., & De Petrocellis, L. (2004). The endocannabinoid system and its therapeutic exploitation. In *Nature Reviews Drug Discovery* (Vol. 3, Issue 9). <https://doi.org/10.1038/nrd1495>

- ElSohly, M. A., & Slade, D. (2005). Chemical constituents of marijuana: The complex mixture of natural cannabinoids. *Life Sciences*, 78(5). <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2005.09.011>
- Gamble, L. J., Boesch, J. M., Frye, C. W., Schwark, W. S., Mann, S., Wolfe, L., Brown, H., Berthelsen, E. S., & Wakshlag, J. J. (2018). Pharmacokinetics, Safety, and Clinical Efficacy of Cannabidiol Treatment in Osteoarthritic Dogs. *Frontiers in Veterinary Science*, 5. <https://doi.org/10.3389/fvets.2018.00165>
- Garcia, G. A., Kube, S., Carrera-Justiz, S., Tittle, D., & Wakshlag, J. J. (2022). Safety and efficacy of cannabidiol-cannabidiolic acid rich hemp extract in the treatment of refractory epileptic seizures in dogs. *Frontiers in Veterinary Science*, 9. <https://doi.org/10.3389/fvets.2022.939966>
- Gutierrez, E., Crosignani, N., García-Carnelli, C., di Mateo, A., & Recchi, L. (2023). A case report of CBD and THC as analgesic therapy in a cat with chronic osteoarthritic pain. *Veterinary Medicine and Science*, 9(3). <https://doi.org/10.1002/vms3.1057>
- Hébert, F., & Bulliot, C. (2019). *GUIDE PRATIQUE DE MÉDECINE INTERNE CHIEN, CHAT ET NAC – 5<sup>E</sup> ÉDITION* (MED'COM, Ed.; 5th ed.).
- Jukier, T., Cruz-Espindola, C., Martin, D., & Boothe, D. M. (2023). Disposition of a single oral dose of a cannabidiol medication in healthy cats. *Frontiers in Veterinary Science*, 10. <https://doi.org/10.3389/fvets.2023.1181517>
- Kulpa, J. E., Paulionis, L. J., Eglit, G. M. L., & Vaughn, D. (2021). Safety and tolerability of escalating cannabinoid doses in healthy cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 23(12). <https://doi.org/10.1177/1098612X211004215>
- Ligresti, A., De Petrocellis, L., & Di Marzo, V. (2016). From phytocannabinoids to cannabinoid receptors and endocannabinoids: Pleiotropic physiological and pathological roles through complex pharmacology. *Physiological Reviews*, 96(4). <https://doi.org/10.1152/physrev.00002.2016>
- Loewinger, M., Wakshlag, J. J., Bowden, D., Peters-Kennedy, J., & Rosenberg, A. (2022). The effect of a mixed cannabidiol and cannabidiolic acid based oil on client-owned dogs with atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*, 33(4). <https://doi.org/10.1111/vde.13077>
- Lucas, C. J., Galettis, P., & Schneider, J. (2018). The pharmacokinetics and the pharmacodynamics of cannabinoids. In *British Journal of Clinical Pharmacology* (Vol. 84, Issue 11). <https://doi.org/10.1111/bcp.13710>
- Luz-Veiga, M., Amorim, M., Pinto-Ribeiro, I., Oliveira, A. L. S., Silva, S., Pimentel, L. L., Rodríguez-Alcalá, L. M., Madureira, R., Pintado, M., Azevedo-Silva, J., & Fernandes, J. (2023). Cannabidiol and Cannabigerol Exert Antimicrobial Activity without Compromising Skin Microbiota. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(3). <https://doi.org/10.3390/ijms24032389>
- Mannekote Thippaiah, S., Iyengar, S. S., & Vinod, K. Y. (2021). Exo- and Endo-cannabinoids in Depressive and Suicidal Behaviors. In *Frontiers in Psychiatry* (Vol. 12). <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.636228>
- Mariga, C., Souza Silva Mateus, A. L., dos Santos Dullius, Â. I., da Silva, A. P., Martins Flores, M., Vasconcelos Soares, A., Amazonas, E., & Tadeu Lemos Pinto Filho, S. (2023). Dermatological evaluation in dogs with atopic dermatitis treated with full-spectrum high cannabidiol oil: a pre study part 1. *Frontiers in Veterinary Science*, 10. <https://doi.org/10.3389/fvets.2023.1285384>

- Massimini, M., Dalle Vedove, E., Bachetti, B., Di Pierro, F., Ribecco, C., D'Addario, C., & Pucci, M. (2021). Polyphenols and Cannabidiol Modulate Transcriptional Regulation of Th1/Th2 Inflammatory Genes Related to Canine Atopic Dermatitis. *Frontiers in Veterinary Science*, *8*. <https://doi.org/10.3389/fvets.2021.606197>
- McGrath, S., Bartner, L. R., Rao, S., Packer, R. A., & Gustafson, D. L. (2019). Randomized blinded controlled clinical trial to assess the effect of oral cannabidiol administration in addition to conventional antiepileptic treatment on seizure frequency in dogs with intractable idiopathic epilepsy. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, *254*(11). <https://doi.org/10.2460/javma.254.11.1301>
- Mejia, S., Duerr, F. M., Griffenhagen, G., & McGrath, S. (2021). Evaluation of the Effect of Cannabidiol on Naturally Occurring Osteoarthritis-Associated Pain: A Pilot Study in Dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association*, *57*(2). <https://doi.org/10.5326/JAAHA-MS-7119>
- Meola, S. D., Tearney, C. C., Haas, S. A., Hackett, T. B., & Mazzaferro, E. M. (2012). Evaluation of trends in marijuana toxicosis in dogs living in a state with legalized medical marijuana: 125 dogs (2005-2010). *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, *22*(6). <https://doi.org/10.1111/j.1476-4431.2012.00818.x>
- Miranda-Cortés, A., Mota-Rojas, D., Crosignani-Outeda, N., Casas-Alvarado, A., Martínez-Burnes, J., Olmos-Hernández, A., Mora-Medina, P., Verduzco-Mendoza, A., & Hernández-Ávalos, I. (2023). The role of cannabinoids in pain modulation in companion animals. In *Frontiers in Veterinary Science* (Vol. 9). <https://doi.org/10.3389/fvets.2022.1050884>
- Mogi, C., Yoshida, M., Kawano, K., Fukuyama, T., & Arai, T. (2022). Effects of cannabidiol without delta-9-tetrahydrocannabinol on canine atopic dermatitis: A retrospective assessment of 8 cases. *Canadian Veterinary Journal*, *63*(4).
- Morrow, L., & Belshaw, Z. (2020). Does the addition of cannabidiol to conventional antiepileptic drug treatment reduce seizure frequency in dogs with epilepsy? In *Veterinary Record* (Vol. 186, Issue 15). <https://doi.org/10.1136/vr.m1593>
- Mosley, C., Gaynor, J., Cital, S., & Brassard, J. (2021). Cannabinoids for Pain Management. In *Cannabis Therapy in Veterinary Medicine*. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-68317-7\\_5](https://doi.org/10.1007/978-3-030-68317-7_5)
- Patikorn, C., Nerapusee, O., Soontornvipart, K., Lawonyawut, K., Musikpodok, K., Waleethanaphan, K., & Anantachoti, P. (2023). Efficacy and safety of cannabidiol for the treatment of canine osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of animal intervention studies. In *Frontiers in Veterinary Science* (Vol. 10). <https://doi.org/10.3389/fvets.2023.1248417>
- Potschka, H., Bhatti, S. F. M., Tipold, A., & McGrath, S. (2022). Cannabidiol in canine epilepsy. *Veterinary Journal*, *290*. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2022.105913>
- Pye, C., Bruniges, N., Peffers, M., & Comerford, E. (2022). Advances in the pharmaceutical treatment options for canine osteoarthritis. In *Journal of Small Animal Practice* (Vol. 63, Issue 10). <https://doi.org/10.1111/jsap.13495>
- Shilo-Benjamini, Y., Lavy, E., Yair, N., Milgram, J., Zilbersheid, D., Hod, A., Barasch, D., Abu Ahmad, W., Cern, A., & Barenholz, Y. (2023). Therapeutic efficacy and pharmacokinetics of liposomal-cannabidiol injection: a pilot clinical study in dogs with naturally-occurring osteoarthritis. *Frontiers in Veterinary Science*, *10*. <https://doi.org/10.3389/fvets.2023.1224452>

- Tobelem, B. (2024, April 2). *Les législations sur le cannabis dans l'Union européenne*.  
<https://Www.Touteurope.Eu/Societe/Les-Legislations-Sur-Le-Cannabis-En-Europe/#:~:Text=Depuis%20le%201er%20avril%202024%2C%20les%20personnes%20majeures%20peuvent%20poss%C3%A9der,Trois%20plants%20et%2050%20grammes> [Consultado 06/06/2024]
- Vaughn, D., Kulpa, J., & Paulionis, L. (2020). Preliminary Investigation of the Safety of Escalating Cannabinoid Doses in Healthy Dogs. *Frontiers in Veterinary Science*, 7.  
<https://doi.org/10.3389/fvets.2020.00051>
- Vaughn, D., Paulionis, L., & Kulpa, J. (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). <https://doi.org/10.2460/ajvr.82.5.405>
- Verrico, C. D., Wesson, S., Konduri, V., Hofferek, C. J., Vazquez-Perez, J., Blair, E., Dunner, K., Salimpour, P., Decker, W. K., & Halpert, M. M. (2020). A randomized, double-blind, placebo-controlled study of daily cannabidiol for the treatment of canine osteoarthritis pain. *Pain*, 161(9).  
<https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001896>
- Viaud, S. (2021, December 18). Oclacitinib versus lokivetmab : quand opérer le changement.  
[https://Www.Depecheveterinaire.Com/Oclacitinib-versus-Lokivetmab-Quand-Operer-Le-Changement\\_679A4A8031629F60.Html](https://Www.Depecheveterinaire.Com/Oclacitinib-versus-Lokivetmab-Quand-Operer-Le-Changement_679A4A8031629F60.Html) [Consultado 06/06/2024]
- Wada, J. A., Sato, M., & Corcoran, M. E. (1973). Antiepileptic properties of  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol. *Experimental Neurology*, 39(1). [https://doi.org/10.1016/0014-4886\(73\)90048-4](https://doi.org/10.1016/0014-4886(73)90048-4)
- Wakshlag, J. J., Schwark, W. S., Deabold, K. A., Talsma, B. N., Cital, S., Lyubimov, A., Iqbal, A., & Zakharov, A. (2020). Pharmacokinetics of Cannabidiol, Cannabidiolic Acid,  $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol, Tetrahydrocannabinolic Acid and Related Metabolites in Canine Serum After Dosing With Three Oral Forms of Hemp Extract. *Frontiers in Veterinary Science*, 7.  
<https://doi.org/10.3389/fvets.2020.00505>
- Yu, C. H. J., & Rupasinghe, H. P. V. (2021). Cannabidiol-based natural health products for companion animals: Recent advances in the management of anxiety, pain, and inflammation. In *Research in Veterinary Science* (Vol. 140). <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2021.08.001>
- Zoetis (2021) Apoquel 3.6 mg - Chewable tablet.  
<https://Medicines.Health.Europa.Eu/Veterinary/Es/600000035463> [Consultado 06/06/2024]
- Zoetis (2017) Cytopoint 10 mg/ml - Solution for injection.  
<https://Medicines.Health.Europa.Eu/Veterinary/Es/60000003683> [Consultado 06/06/2024]
- Zoetis (2020) Librela 5 mg - Solution for injection.  
<https://Medicines.Health.Europa.Eu/Veterinary/Es/60000001752> [Consultado 06/06/2024]