



UNIVERSIDAD DEL SALVADOR

Facultad de Ciencias Agrarias y Veterinarias

Escuela de Veterinaria

Trabajo Final

Práctica Final Orientada

Salud Animal en Animales de Compañía

**Revisión bibliográfica y actualización en el uso
de cannabis medicinal en el tratamiento del dolor
crónico en caninos**

Alumno: Ambrus, María Valeria

Profesor Tutor: M. V. Lidia Pessatti

Pilar, Buenos Aires, Argentina

2022

INDICE DE CONTENIDOS

RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN.....	4
1. EL SISTEMA ENDOCANNABINOIDE	7
1.1 LIGANDOS ENDÓGENOS: ENDOCANNABINOIDES.....	7
1.1.1 N-ARAQUIDONIL ETANOLAMIDA o ANANDAMIDA (AEA)	9
1.1.2 2-ARAQUIDONILGLICEROL (2-AG).....	11
1.2 RECEPTORES ENDÓGENOS	12
1.3 SÍNTESIS Y DEGRADACIÓN DE LOS ENDOCANNABINOIDES	14
1.4 TRANPORTE DE ENDOCANNABINOIDES PARA SU ACTIVACIÓN Y DEGRADACIÓN	16
1.5 TONO ENDOCANNABINOIDE.....	16
1.6 SISTEMA ENDOCANNABINOIDE EN CANINOS	17
1.6.1 LOCALIZACIÓN ANATÓMICA DE LOS RECEPTORES CANNABINOIDES EN LOS CANINOS	17
2. COMPOSICIÓN DE LA PLANTA DE <i>Cannabis</i>	21
2.1 FITOCANNABINOIDES.....	21
2.1.1 TETRAHIDROCANNABINOL o Δ^9 -THC (THC)	23
2.1.2 CANNABIDIOL o CBD	23
2.1.3 Δ^9 -TETRAHIDROCANNABIVARINA o THCV	24
2.1.4 CANNABIGEROL (CBG), en su forma ácida (CBGA)	25
2.1.5 ÁCIDO TETRAHIDROCANNABINÓLICO (THCA) y ÁCIDO CANNABIDIÓLICO (CBDA)	25
2.1.6 CANNABINOL (CBN)	26
2.2 VARIEDADES DE CANNABIS	26
2.3 TERPENOS Y FLAVONOIDES	27
2.3.1 TERPENOS.....	27

2.3.2 FLAVONOIDES.....	31
2.4 EFECTO SÉQUITO	32
3. FARMACOLOGÍA DE LOS PRODUCTOS DE CANNABIS	33
3.1 FARMACOCINÉTICA	33
3.1.1 VÍAS DE ADMINISTRACIÓN Y ABSORCIÓN	33
3.1.2 DISTRIBUCIÓN.....	39
3.1.3 METABOLISMO	40
3.1.4 ELIMINACIÓN	42
3.2 FARMACODINAMIA.....	42
3.3 RESPUESTA DE LOS RECEPTORES DE ENDOCANNABINOIDES.....	44
3.4 ACTIVIDAD CRUZADA CON OTROS SISTEMAS DE RECEPTORES.....	44
3.4.1 RECEPTORES HUÉRFANOS.....	45
3.4.2 RECEPTOR DE POTENCIAL TRANSITORIO VANILOIDE (TRPV) y RECEPTOR DE POTENCIAL TRANSITORIO DE MELASTANINA (TRPM)	46
3.4.3 RECEPTORES ACTIVADOS POR PROLIFERADORES PEROXISOMALES (PPAR).....	46
3.4.4 ÁCIDO GAMMA AMINO BUTÍRICO y GLUTAMATO.....	46
3.4.5 RECEPTORES DE OPIOIDES (μ y κ).....	47
3.4.6 RECEPTORES DE N-METIL-D-ASPARTATO (NMDA).....	48
3.4.7 RECEPTORES DE ADENOSINA	48
3.4.8 RECEPTORES MUSCARÍNICOS DE ACETILCOLINA (RECEPTORES M).....	48
3.4.9 RECEPTORES DE SEROTONINA (5HT).....	49
3.4.10 RECEPTORES DE DOPAMINA (D1 Y D2)	50
3.5 POTENCIACIÓN E INTERACCIÓN ENTRE LOS FITOCANNABINOIDES Y OTROS AGENTES FARMACOLÓGICOS	50
3.5.1 OPIOIDES.....	50

3.5.2 BENZODIACEPINAS.....	51
3.5.3 GABAPENTINA	51
3.5.4 INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACION DE SEROTONINA (ISRS).....	51
3.5.5 FENOBARBITAL Y OTRAS DROGAS ANTIEPILÉPTICAS.....	52
4. SELECCIÓN DE PRODUCTOS Y CONSIDERACIONES EN LA DOSIFICACIÓN	53
4.1 CONSIDERACIONES EN LA ELECCIÓN DEL PRODUCTO PARA USO VETERINARIO.....	53
4.2 CONSIDERACIONES Y ESTRATEGIAS DE DOSIFICACIÓN TERAPÉUTICA EN ESPECIES VETERINARIAS.....	53
4.3 MACRODOSIFICACIÓN Y SEGURIDAD.....	55
4.4 PROPORCIONES DE LOS FITOCANNABINOIDES EN LAS DOSIS: DOSIFICACIÓN DEL RATIO	57
4.5 EFECTOS ADVERSOS Y DOSIFICACIÓN.....	59
4.6 INTERACCIONES ENTRE DROGAS	61
5. CANNABIS MEDICINAL PARA EL MANEJO DEL DOLOR.....	62
5.1 DESCRIPCIÓN GENERAL DE LA VÍA DEL DOLOR Y EL SISTEMA ENDOCANNABINOIDE.....	62
5.2 FUNCIÓN DE LOS FITOCANNABINOIDES EN LA VÍA DEL DOLOR.....	67
5.3 EVIDENCIA CIENTÍFICA DEL USO DE CANNABINOIDES EN CANINOS	69
5.3.1 EXPERIENCIAS DE LOS DUEÑOS DE MASCOTAS CON PRODUCTOS DE CANNABIS.....	69
5.3.2 EVIDENCIA CIENTÍFICA SOBRE EL USO DE CANNABINOIDES EN EL DOLOR CRÓNICO EN CANINOS	70
5.4 AGENTES ANALGÉSICOS CONVENCIONALES Y TRADICIONALES PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR EN COMBINACIÓN CON CANNABINOIDES.....	74

5.4.1 OPIOIDES.....	75
5.4.2 GABAPENTINA	76
5.4.3 ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDES (AINES)	77
CONCLUSIONES.....	78
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	81



USAL
UNIVERSIDAD
DEL SALVADOR

RESUMEN

El sistema endocannabinoide está formado por estructuras endógenas que incluyen receptores, ligandos y enzimas metabólicas.

Los receptores de cannabinoides son receptores de membrana acoplados a proteína G: el receptor de cannabinoides tipo 1 (CB1), que se encuentra principalmente en las terminales de las neuronas centrales y periféricas, y el receptor de cannabinoides tipo 2 (CB2), el cual se localiza principalmente en células inmunes.

Los ligandos endógenos, o endocannabinoides, mejor estudiados, son la N-araquidonil-etanolamina (anandamida) y el 2- araquidonil-glicerol (2-AG). Ambos son producidos “a demanda” por enzimas biosintéticas.

Los endocannabinoides son sintetizados en la neurona postsináptica, se unen a los receptores de cannabinoides en la terminal presináptica, y llevan a cabo varias funciones de neurotransmisión, como la inhibición (principalmente) de la enzima adenilato ciclasa, inhibición de los canales de calcio dependientes de voltaje, estimulación de protein quinasas y estimulación de los canales de potasio. La unión a los receptores y los efectos posteriores se traducen en respuestas biológicas dentro de un complejo sistema diseñado para regular la liberación de neurotransmisores.

En el sistema endocannabinoide también están incluidas las enzimas intracelulares involucradas en la síntesis y degradación de los ligandos, como la amida hidrolasa de ácidos grasos (FAAH) y la monoacilglicerol lipasa (MAGL).

La producción de endocannabinoides y la regulación de los receptores están directa y proporcionalmente relacionadas con el aumento del tono simpático, aumento de los mediadores de la inflamación, y aumento de las catecolaminas del estrés. Los ligandos son rápidamente catabolizados, lo que asegura una regulación muy estricta en su

concentración. La señalización de los endocannabinoides está estrechamente regulada en los niveles de síntesis, liberación, unión y degradación.

La planta de *Cannabis sativa* es una variedad de la planta de cannabis que contiene alrededor de 140 fitocannabinoides diferentes, incluidos los más conocidos: THC y CBD. THC es el principal cannabinoide psicoactivo, asociado a la presentación de varios efectos adversos. Los productos de cannabis destinados a fines medicinales contienen menos del 0.3% de THC y son abundantes en el componente no psicotrópico, CBD.

Desde su comienzo, las investigaciones sobre los fitocannabinoides se enfocaron en los compuestos aislados. Sin embargo, en el último tiempo, la investigación se está orientando cada vez más hacia el estudio de las formulaciones de espectro completo, las cuales contienen a los fitocannabinoides más abundantes (CBD y THC) y otros cannabinoides (CBN, CBG, CBC, etc.), además de los terpenos y flavonoides, que también han empezado a generar interés en las investigaciones.

Los fitocannabinoides son compuestos altamente lipofílicos. En cuanto a su farmacocinética, la biodisponibilidad varía según la vía de administración (vía oral, transmucosa, transdérmica o tópica) y al tipo de formulación del producto utilizados. Son metabolizados principalmente en el hígado, y eliminados por materia fecal y, en menor proporción, por orina.

Las formulaciones con cannabinoides aislados disminuyen su rango terapéutico y elevan el riesgo de efectos adversos, ya que se necesitan dosis más altas para lograr el mismo efecto que con un producto de amplio espectro. En cambio, cuando se administra un producto de extracto de planta entera, la estimulación del SEC produce un rango terapéutico más amplio y menor cantidad de efectos adversos. Esto se debe, en parte, al

efecto séquito producido por la interacción sinérgica de todos los fitocannabinoides y otras moléculas de la planta, especialmente los terpenos.

La dosificación es tan importante como la composición del producto. En general, se acepta una dosis media de 2 mg/kg. Es muy importante establecer un período de alrededor de 2 semanas de adaptación al producto, para permitir el desarrollo de tolerancia a THC, y, de este modo, evitar la aparición de sus efectos adversos.

Aunque está demostrado que los productos derivados de cannabis son seguros para las especies veterinarias, se han reportado la aparición de efectos adversos leves, como vómitos y diarrea, y la elevación de la enzima hepática FAS. Estos efectos revierten con la suspensión de la administración del producto.

Varios estudios científicos han demostrado que la administración de fitocannabinoides, especialmente productos de espectro completo, colaboran en la disminución del dolor crónico en caninos. Estos productos pueden ser utilizados como única terapia, o en combinación con otros agentes analgésicos. La administración de cannabinoides junto con otros fármacos permite reducir la dosis de éstos últimos.

