CBD EN VETERINARIA
DOCUMENTO TÉCNICO

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha reconocido el **cannabidiol (CBD)** como una sustancia con numerosos beneficios y un **elevado potencial terapéutico**.[1]

Su uso ha sido evaluado en una amplia gama de patologías y se le han atribuido propiedades **neuroprotectoras, antiepilépticas, ansiolíticas y calmantes, analgésicas, antiinflamatorias, antieméticas, estimulantes del apetito y antitumorales**.[2]

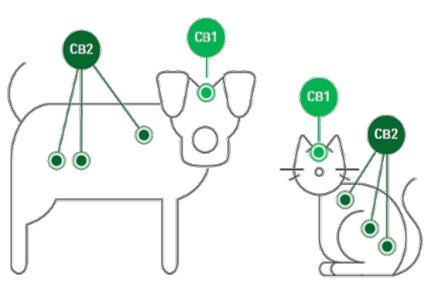
EL SISTEMA ENDOCANNABINOIDE

El CBD interactúa con el **sistema endocannabinoide** (SEC). Es un sistema biológico neuromodulador, compuesto de receptores cannabinoides (Fig.1), cannabinoides endógenos (endocannabinoides) y enzimas responsables de la síntesis y degradación de los mismos. [3]

Todos los mamíferos, incluídos perros y gatos, tienen el SEC en sus organismos para el mantenimiento de la **homeostasis** en múltiples procesos fisiológicos. [3]

Los **endocannabinoides** activan los receptores del SEC, directa o indirectamente, generando una respuesta intracelular y modulando la transmisión neuronal, regulando funciones vitales como la nocicepción, apetito, ritmo circadiano, respuesta al estrés, termorregulación o la memoria. [3,4]

Figura 1. Principales receptores del SEC



Los dos endocannabinoides principales son la Anandamida y el 2-AG, los cuales interaccionan con los **receptores** del SEC: [5]

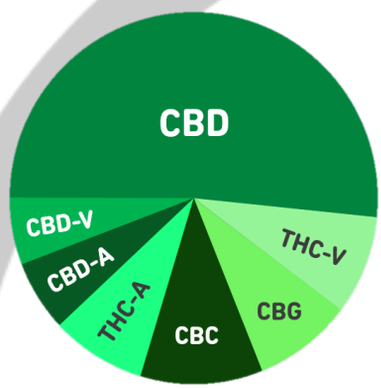
- **CB1:** Sistema nervioso central y periférico
- **CB2:** Sistema immune (macrófagos, mastocitos y células de la glia, responsables del dolor inflamatorio)
- **5-HT1A** *(Serotonina):* Estado de ánimo, ansiedad y sueño
- **TRPV-1:** Transmisión y modulación del dolor

EL CBD MIMETIZA A LOS ENDOCANNABINOIDES, POR LO QUE PODEMOS ACTUAR DE MANERA EXÓGENA SOBRE EL SEC Y MODULAR CIERTAS FUNCIONES EN BENEFICIO DE LOS PACIENTES. [6]

FITOCANNABINOIDES: EFECTO SÉQUITO

Dependiendo del proceso, el compuesto de extracción de la planta del cáñamo puede contener una sola molécula cannabinoide (CBD aislado) o una amplia gama de cannabinoides disponibles (**espectro completo**). Si el proceso se hace de manera natural y no química, el compuesto obtenido preserva una mayor variedad de fitocannabinoides (FC) (Fig.2) y por tanto conserva todas sus propiedades.

Figura 2. Espectro de fitocannabinoides que contiene Cannabis Sativa. [7]



Los **fitocannabinoides** y **terpenos** que contiene tienen un efecto **sinérgico** entre sí cuando se administran en conjunto, resultando en un mayor efecto que si se administran de manera aislada. Este hecho se conoce como **efecto séquito.**[8]

FARMACOCINÉTICA

Absorción
La absorción via oral es rápida, aunque su administración junto a comida grasa la aumenta de 3 hasta 6 veces.

Distribución
Se distribuye ampliamente por el organismo y atraviesa la barrera hematoencefálica (BHE).

Metabolización
Se metaboliza mediante el **citocromo P450**. [9,10] Esto puede afectar a la velocidad de metabolización de otros fármacos:

- Algunos antibióticos (pe. claritromicina)
- Itraconazol, Ketoconazol (antifúngicos)
- Ciclosporina (quimioterápico)
- Benzodiazepinas (antiepiléptico)
- Amlodipino (antihipertensor)

Esto proporciona un efecto aditivo o sinérgico entre el CBD y algunos fármacos, lo que permite reducir las dosis de los mismos, muy útil sobretodo en pacientes polimedicados.

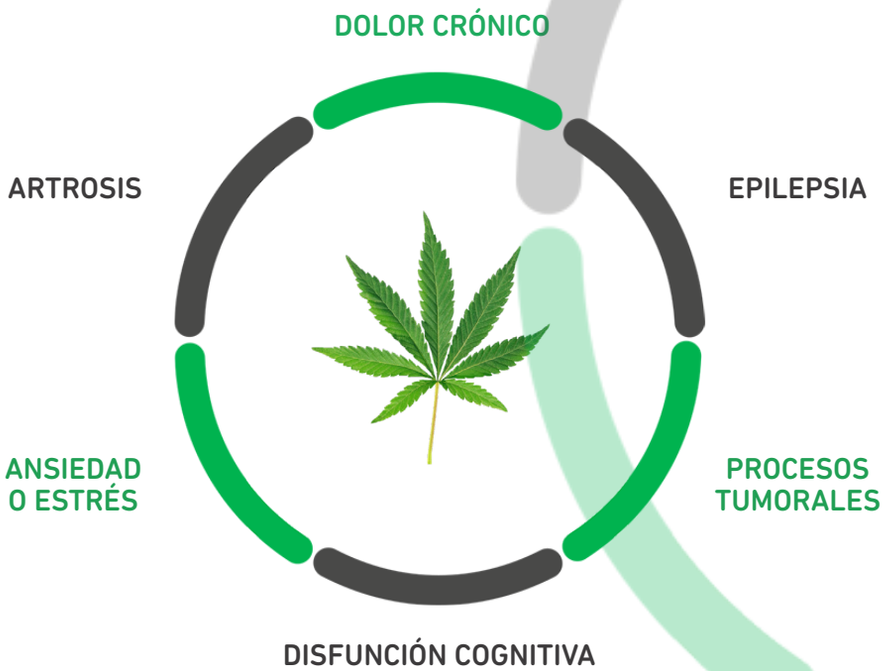
Excreción
Se excreta principalmente por vía renal.

¿EN QUÉ SITUACIONES PUEDE AYUDARNOS?

El uso de nutracéuticos a base de cáñamo y ricos en CBD está aumentando debido a sus efectos **antihiperalgésicos, antinociceptivos, antiinflamatorios y neuroprotectores,** lo que los convierte en una opción terapéutica atractiva en perros y gatos.

Un tratamiento complementario con **fitocannabinoides** puede ser útil en situaciones en las que un tratamiento convencional pueda tener limitaciones así como para reducir, suprimir o potenciar su efecto: pacientes refractarios a la medicación, pacientes polimedicados, pacientes con afectaciones renales o hepáticas, aparición de reacciones adversas o efectos secundarios de algunos fármacos o pacientes con múltiples patologías concomitantes.

Figura 3. Principales indicaciones de los fitocannabinoides en veterinaria



En medicina veterinaria, podemos aumentar la calidad de vida de los pacientes reduciendo los signos y la evolución clínica de algunas enfermedades. Concretamente, se han estudiado sus beneficios en **dolor crónico** y dolor neuropático, **artrosis**, **epilepsia**, procesos **neoplásicos**, enfermedades **neurodegenerativas** y en pacientes con **ansiedad o estrés.**

ARTROSIS

La creciente evidencia de estudios preclínicos respalda el beneficio del Sistema Endocannabinoide como objetivo terapéutico emergente para el **dolor en OA.**

Un reciente estudio randomizado, doble ciego, demostró la efectividad y la seguridad del CBD comparado con placebo para aliviar el dolor en perros con OA (Fig. 4).

El CBD-A parece funcionar de manera muy similar a los AINEs comunes, sin el riesgo de aparición de ulceraciones gástricas o daño renal asociados a los AINEs.

SE CONCLUYE QUE 2 MG/KG DE ACEITE DE CBD CADA 12 HORAS PUEDE AYUDAR A MEJORAR EL CONFORT Y ACTIVIDAD EN PERROS CON OA. [11]

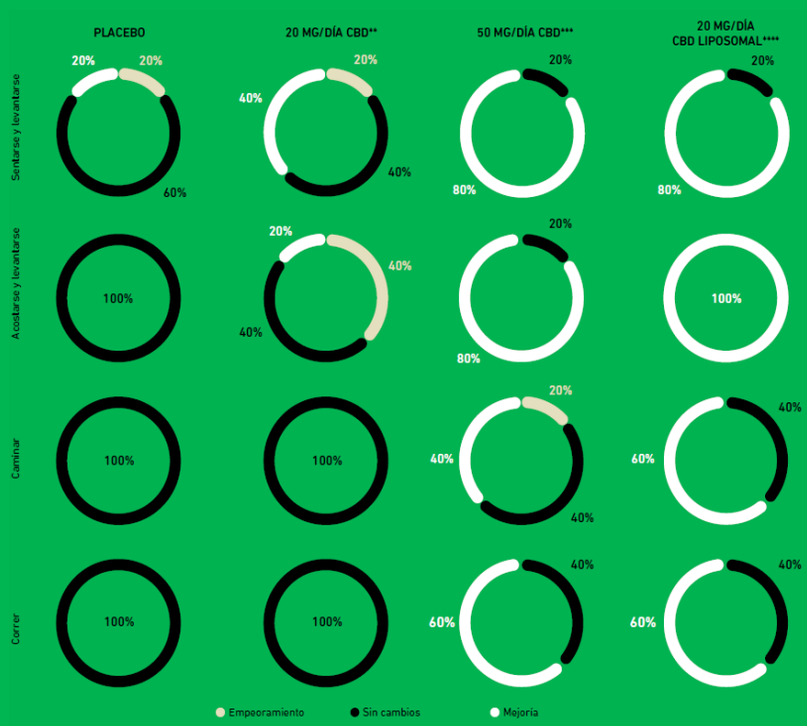


Figura 4. La administración diaria de aceite de CBD durante 30 días mejora las puntuaciones generales de calidad de vida desde la perspectiva veterinaria en perros grandes con OA diagnosticada. Los perros inscritos en el estudio fueron calificados por el veterinario del estudio (ciego) en los días 0 y 30 usando una escala de 1 (mejor) a 5 (peor) para 4 movimientos diferentes que consisten en sentarse y levantarse, acostarse y levantarse, caminar y correr. Los datos se representan como gráficos circulares que indican el porcentaje de cada cohorte que mostró mejoría, empeoramiento o ningún cambio en la condición de los animales inscritos en cada grupo de estudio.
*** P, 0.01, **** P, 0.001 por x2 de Pearson. CBD: cannabidiol.*[12]

DOLOR CRÓNICO

Puede ir asociado a múltiples patologías y generalmente es refractario a los tratamientos convencionales, en especial el dolor crónico de origen neuropático. Además, puede derivar en un estado de hiperalgesia y/o alodínia.

El SEC es el principal sistema de control del dolor en el organismo, junto al sistema opioide.[13] Por ello, el CBD puede **modular el dolor** mediante varios mecanismos:
- Inhibición de la secreción de glutamato (NT asociado a la señalización nerviosa del dolor en el SNC)[14]
- Estimulación de receptores de Glicina - Receptores de NMDA[15]
- Modulación de receptores CB2R (segregación de opioides endógenos)[16]

En concreto en el **dolor neuropático**, actúa mediante:[17]
- Receptores 5-HT1A
- Disminución de ROS (responsables del dolor neuropático
- Modulación de la actividad de la microglía (efecto inmunomodulador)

ANSIEDAD Y ESTRÉS

El Sistema endocannabinoide está presente en todas las **áreas** del SNC implicadas en la **ansiedad, miedo y estrés**: hipocampo, amígdala central y lateral y córtex prefrontal.

El CBD produce un **efecto ansiolítico** mediante:[22, 23]
- Modulación de CB1R en neuronas glutamaérgicas presinápticas (la falta de CB1R provoca comportamientos más ansiosos)
- Bloqueo de la FAAH - Alarga la vida media de la Anandamida y se produce el efecto ansiolítico
- Interacción con receptor 5-HT1A – Reducción de la actividad límbica y paralímbica (en modelos humanos)
- Aumento de serotonina (reduce la ansiedad)

En mascotas, un estudio reveló que el **50%** de los propietarios observaron una **mejoría notable** en sus perros cuando les administraron un producto con cannabinoides.[24]

Por todo ello, los fitocannabinoides emergen como una herramienta potencial para el **control de la ansiedad.**

PROCESOS TUMORALES

Los fitocannabinoides han demostrado tener efecto en la reducción de algunos tumores así como propiedades **antiinvasivas, antiangiogénicas, antimigratorias** y **antimetastásicas.**
Su interacción con los CB1R y CB2R, bloquean la enzima FAAH (enzima de degradación de los endocannabinoides) y actúan como antagonistas de GPR55).

Además, reducen el dolor asociado al tumor y minimizan los signos del conocido síndrome paraneoplásico, mediante la modulación del sistema inmune.

El CBD puede **potenciar** el efecto de algunos **quimioterápicos** (pe. Temozolomida, Paclitaxel o Doxorrubicina) así como reducir su dolor asociado y paliar sus **efectos secundarios** (dolor neuropático, náuseas) mediante la modulación del receptor 5-HT1A.

El **CBD-A** ha demostrado ser **más efectivo** que el CBD para inhibir la migración de células cancerosas.

EPILEPSIA

Aproximadamente un 25% de los casos de epilepsia no pueden controlarse completamente con medicación **(epilepsia refractaria).**

Los endocannabinoides son secretados para **disminuir** la **transmisión neuronal** y por tanto pueden reducir el umbral de convulsión.El CBD tiene efectos **anticonvulsivos y neuroprotectores** en varios modelos *in vivo* de epilepsia.[18] El principal receptor implicado es el CB1R, activando una respuesta de protección reduciendo la transmisión entre neuronas glutamaérgicas, rebajando la excitabilidad neuronal y reduciendo el NT GABA.[19]

Además, se ha demostrado que el CBD ejerce un **efecto sinérgico** con diferentes fármacos **antiepilépticos** (pe. benzodiacepinas), por lo que puede ser útil como tratamiento complementario.[20]

En un estudio, en perros con tratamiento antiepiléptico, los perros tratados con CBD mostraron una reducción significativa en la **frecuencia de convulsiones (-33%)**.[21]

DISFUNCIÓN COGNITIVA

Se estima que casi un 15% de perros sénior puede sufrir esta patología. El Síndrome de Disfunción Cognitiva (SDC) a ctualmente **no tiene cura** y su diagnóstico es poco frecuente. Los **signos** más relevantes son: desorientación, alteraciones del sueño, eliminación inadecuada y menor interacción social y actividad.

Los **mecanismos** de la enfermedad son parecidos a los del Alzheimer en humanos: pérdida de masa cerebral, cúmulos de placas B-amiloides, hiperactividad de la microglía y neurotoxicidad.

Los cannabinoides ejercen una función **neuroprotectora**[18] y antioxidante mediante una interacción con CB2R que produce:
- Inhibición de moléculas proinflamatorias
- Disminución de las ROS (efecto antioxidante)
- Bloqueo actividad microglía: Disminución de citoquinas proinflamatorias como IL-1B [25,26]

OTRAS APLICACIONES

Náuseas - Antiemético
El CBD-A es más eficaz para reducir las náuseas que el CBD, mediante la interacción directa con el receptor 5-HT1A.[21]

IBD y enfermedades inflamatorias crónicas
El CBD disminuye la hipermotilidad inducida en ratones y podría activar indirectamente (inhibiendo la amida hidrolasa de AG) los receptores CB1 entéricos, reduciendo la motilidad. [22]

Antiinflamatorio
El CBD-A funciona de manera muy similar a los AINEs comunes, interaccionando con la COX-2 pero sin efectos adversos a nivel gástrico o renal. [23]

Problemas dérmicos
En casos de dermatitis atópica hay una sobreexpresión de de CBR1 y CBR2 en el epitelio. La administración de un cannabimimético (PEA) demostró tener efectos antiinflamatorios, analgésicos y antipruriginosos en perros con dermatitis alérgica. [24]

LIVISTO

PÁSALE AL VERDE

REFERENCIAS

1. CANNABIDIOL (CBD) Critical Review Report. 2018. Expert Committee on Drug Dependence Fortieth Meeting. World Health Organisation (WHO).
2. Hartsel J, Boyar K, Pham A et al. 2019. Cannabis in veterinary medicine: cannabinoid therapies for animals. Nutraceuticals in Veterinary Medicine. 121–155.
3. Silver RJ. 2019. The endocannabinoid system of animals. Animals (Basel). 9:E686.
4. Greb A, Puschner B. 2018. Cannabinoid treats as adjunctive therapy for pets: gaps in our knowledge. Toxicology communications. Vol 2. 1:10-14.
5. Barrie N. et al. 2017. Endocannabinoids in arthritis: current views and perspective. Int. J. Rheum. 20: 789-797.
6. Corroon J, Felice JF. 2019. The Endocannabinoid System and its Modulation by Cannabidiol (CBD). Supplement 2, Vol. 25: 6-14.
7. Izzo AA. et al. 2009. Non-psychotropic plant cannabinoids: new therapeutic opportunities from an ancient herb . Vol 30. 10:515-52
8. Ferber S. et al. 2020. The "Entourage Effect": Terpenes Coupled with Cannabinoids for the Treatment of Mood Disorders and Anxiety Disorders. Curr Neuropharmacol. 18(2): 87-96
9. Narimatsu S. et al. 1990. Inhibition of hepatic microsomal cytochrome P450 by cannabidiol in adult male rats. Chem. Pharm. Bull. 38, 1365-8
10. Benowitz, N. 1980. Metabolic and psychophysiologic studies of cannabidiol-hexobarbital interaction. Clin. Pharmacol. Ther. 28: 115-120
11. Gamble LJ, Boesch J, Frye C, et al. 2018. Pharmacokinetics, Safety, and Clinical Efficacy of Cannabidiol Treatment in Osteoarthritic Dogs. Frontiers in Veterinary Science.
12. Verrico C, Wesson S, Konduri V et al. 2020. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of daily cannabidiol for the treatment of canine osteoarthritis pain.
13. Woodhams, SG. et al. 2017. The cannabinoid system and pain. Neuropharmacology. 124: 105-120.
14. Russo, EB. & Hohmann AG. 2013. Comprehensive Treatment oh Chronic Pain by medical, interventional and integrative approeaches. Am. Ac. Pain Med.
15. Lötsch J. et al. 2017. Current evidence of cannabinoi-based analgesia obtained in preclinical and human experimental settings. Eur. J. Pain.
16. Ward SJ. Cannabidiol inhibits placlitaxel-induced neuropathic pain through 5HT1A receptors without diminishing nervous system function or chemoterapy efficacy. Br. J. Pharmacol. 171: 636-645
17. Rahn, EJ & Hohmann AG. Cannabinoids as pharmacotherapies for neuropathic pain: From the bench to the bedside.
18. Pisanti, 2017. Cannabidiol: State of the art and new challenges for therapeutic applications. Pharmacol. Ther. 175, 133-150
19. Mechoulam. 2000. A historical overview of chemical research on cannabinoids. Chem. Phys Lipids 108, 1-13
20. Capasso, A. 2017. Do cannabinoids confer neuroprotection against epilepsy? Overview. Open neurol. J. 11, 61-73.
21. McGrath S, Bartner L, Rao S et al. 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. J Am Vet Med Assoc. 254(11):1301-1308.
22. Lutz, B. et al. 2015. The endocannabinoid system guarding against fear, anxiety and stress. Nat. Rev. Neurosci. 16:705-718
23. De Mello Schier, AR. et al. 2014. Antidepressant-like and anxiolytic-like effects of cannabidiol: a chemical compound of Cannabis sartiva. CNS Neurol. DIsord. Drug. Targets. 13:953-60
24. Kogan L, Schoenfeld-Tacher R, Hellyer P et al. 2019. US veterinarians' knowledge, experience, and perception regarding the use of Cannabidiol for canine medical conditions. Front Vet Sci. 5:338.
25. Martin-Moreno A. et al. 2011. Cannabidiol and other cannabinoides reduce microglial activation in vitro and in vivo: relevance to alzheimer disease. Mol Pharmacol. 79: 964-973
26. Esposito G. et al. 2009. Cannabidiol in vivo blunts B-amyloid induced neuroinflamation by supressing IL1B. Br. J. Pharmacol. 151:1272-1279

21. Bolognini D, Rock EM, Cluny N et al. 2013. Cannabidiolic acid prevents vomiting in Suncus murinus and nausea-induced behaviour in rats by enhancing 5-HT1A receptor activation. British Journal of Pharmacology; 168 (6):1456-70.
22. Capasso R, Borrelli F, Aviello G et al. 2008. Cannabidiol, extracted from Cannabis sativa, selectively inhibits inflammatory hypermotility in mice. Br J harmacol.154(5):1001-1008.
23. Takeda S, Misawa K, Yamamoto I et al. 2008. Cannabidiolic acid as a selective cyclooxygenase-2 inhibitory component in cannabis. Drug Metab Dispos. 36(9):1917-21.