

**UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA
FACULTAD DE VETERINARIA**

**“USO DE UNA FORMULACIÓN DE FITOCANNABINOIDES
(THC 3,2% - CBD 7,35%) PARA EL TRATAMIENTO DE DOLOR CRÓNICO EN UN
PERRO CON OSTEOARTROSIS”: RELATO DE CASO**

“por”

Héctor Alberto PICCARDO OLIVERA

TESIS DE GRADO presentada como uno
de los requerimientos para obtener el
título de Dr. en Ciencias Veterinarias
Orientación: Medicina Veterinaria

MODALIDAD: Estudio de caso

**MONTEVIDEO
URUGUAY
2023**

Tesis de grado aprobada por:

Presidente de mesa:




Daniela Izquierdo

Segundo miembro (Tutor):



Erica Matias Gutierrez

Tercer miembro:



Santiago Sosa

Cuarto miembro (Co Tutora)



Nadia Crosignani

Fecha:

25 de septiembre de 2023

Autor:



Héctor Alberto Piccardo Olivera

AGRADECIMIENTO

A mi familia por el apoyo incondicional, por alentarme para alcanzar mis metas.

A mis abuelos que han sido un gran pilar para mí.

A mis amigos que han estado presentes en todo momento, celebrando los éxitos y apoyando en los momentos más complicados, apostando siempre a qué redoble esfuerzos para continuar.

A Vito, por ser mi dos en este hermoso viaje, por llenarme de aliento y vitalidad en el momento justo.

A mis amigos de banda que supieron comprender alguna ausencia de ensayos por actividades de la facultad y porque en más de una oportunidad me ayudaron a bajar a tierra.

A Hannah por enseñarme día a día sobre la importancia del vínculo humano - perro que muchas veces ignoré.

A Mateo, por permitirme sumergirme en el mundo gatuno y sus incansables maullidos reclamando atención mientras estudiaba para mis últimos exámenes.

A Paros, Paritos, Parengues por toda su energía gatuna y por ser el pulmón de este nuevo capítulo en mi vida.

A mi tutora y co tutora Erica Matías y Nadia Crosignani por abrirme el camino en esta temática del dolor y las terapias multimodales, despertando en mí el interés por ayudar a mejorar la calidad de vida de los animales y aportar al bienestar en la convivencia con sus tutores. Aprendizajes que han fortalecido de alguna forma mi empatía clínica.

A mis compañeros de la Veterinaria del Rhin por confiar en mí y por recargar mis energías, principalmente a los Dres. Victoria Demicheli y Federico Machín por todo su apoyo y aliento en estos últimos pasos.

A R. Mechoulam por su noble aporte a la comunidad científica en los estudios del cannabis y por generar cambios en el paradigma social.

Por último y no por eso menos importante, me agradezco a mí mismo, celebrando por todos esos momentos donde aprendí a reinventarme a lo largo del camino recorrido y por la finalización de esta etapa, que no es más que un eslabón de esta historia.

TABLA DE CONTENIDO

PÁGINA DE APROBACIÓN	2
AGRADECIMIENTO	3
LISTA DE TABLAS	6
LISTA DE FIGURAS	6
RESUMEN	7
SUMMARY	8
1. INTRODUCCIÓN	9
2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	11
2.1. OSTEOARTROSIS EN PERROS	11
2.1.1. Prevalencia	11
2.1.2. Predisposición	12
2.1.3. Fisiopatología	12
2.1.4. Diagnóstico de la osteoartritis	14
2.2. DOLOR	15
2.2.1. Definición de dolor	15
2.2.2. Clasificación del dolor	15
2.2.3. Diagnóstico del dolor en perros	17
2.2.4. Terapia del dolor crónico en la osteoartritis	18
2.3. CANNABIS	20
2.3.1. Historia del <i>Cannabis sativa L</i>	20
2.3.2. Sistema Endocannabinoide	22
2.3.3. Uso de cannabis en medicina humana	24
2.3.4. Uso de cannabis en medicina veterinaria	25
3. HIPÓTESIS	29
4. OBJETIVOS	29
4.1. OBJETIVO GENERAL	29
4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:	29
5. PRESENTACIÓN CASO CLÍNICO	30
5.1. ANAMNESIS	30
5.1.1. Motivo de consulta	30
5.1.2. Anamnesis sanitaria	30
5.1.3. Anamnesis ambiental	30
5.1.4. Anamnesis remota fisiológica	30
5.1.5. Anamnesis próxima patológica	30
6. MATERIALES Y MÉTODOS	31
6.1. ELABORACIÓN DEL ACEITE DE CANNABIS	31
6.2. SELECCIÓN DEL PACIENTE	32
6.3. MEDIDAS DE RESULTADOS	33
6.3.1 Evaluación de dolor y calidad de vida	33
6.4. TRATAMIENTO MEDICO	33
6.5. EVALUACIÓN	33

7. RESULTADOS	34
8. DISCUSIÓN	37
9. CONCLUSIONES	43
10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	44
11. ANEXOS	53
11.1. Índice de dolor crónico de Helsinki para tutores de perros con OA	53
11.1.2. Escala Analógica Visual (VAS)	54
11.1.3 Escala de Brown: breve inventario de dolor canino (BIDC)	55

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Resultados de Hemograma y bioquímica sanguínea al comienzo y finalizar el estudio del caso	36
-----------------------------------------------------------------------------------------------------	----

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Paciente Maluko	30
Figura 2. Evolución de calidad de vida medida de acuerdo al índice de dolor crónico de la escala HCPI durante el tratamiento	34
Figura 3 Evolución del dolor durante el tratamiento medido a partir de la escala CBPI	35
Figura 4 Gráfica comparativa estudios medida de evaluación HCPI	42
Figura 5 Gráfica comparativa estudios medida de evaluación CBPI	42

RESUMEN

La Osteoartrosis (OA) es una enfermedad degenerativa articular que se caracteriza por el desgaste progresivo del cartílago, afectando también a los tejidos periarticulares. Se trata de una de las afecciones que posee mayor casuística en animales adultos, pudiendo generar dolor, claudicación, disminución de actividad y de la calidad de vida general del paciente. Muchas veces, refiere un gran desafío clínico en cuanto al tratamiento médico a establecerse, ya que en pacientes con edad avanzada aumenta la probabilidad de padecer enfermedades concomitantes, como nefropatías y hepatopatías.

Los tratamientos analgésicos convencionales utilizados hasta el momento poseen en su gran mayoría ciertos efectos secundarios, como trastornos gastrointestinales, alteraciones hepáticas y renales, por lo cual, su utilización desmesurada puede afectar severamente la homeostasis del paciente.

Los fitocannabinoides, como el tetrahidrocannabinol (THC) y el cannabidiol (CBD), actúan en receptores dentro del sistema endocannabinoide que están distribuidos en todo el organismo, como los receptores CB1 y CB2. La interacción de estas moléculas con tales receptores puede modular el dolor, debido a sus efectos analgésicos y antiinflamatorios, y sus posibles efectos colaterales se consideran menores comparados con el dolor crónico que produce la OA. Además, el CBD actúa por vías no vinculadas al sistema endocannabinoide, como receptores TRPV1, TRPM8 e inhibiendo mediadores inflamatorios, que colabora para su efecto analgésico. Existe escasa evidencia sobre la acción farmacológica del CBD en perros y hasta el momento no existen ensayos clínicos aleatorizados que aporten información a la comunidad científica a partir de formulaciones que contengan THC.

El objetivo del trabajo fue evaluar el efecto antiálgico de una formulación con 3,2% de THC y 7,35% de CBD (ratio THC:CBD 1:2) en un perro con dolor crónico asociado a OA, recibiendo de 0,5 mg/kg (en base al CBD) cada 12 horas por vía oral durante 30 días. Como medida de evaluación en el presente trabajo se utilizaron escalas multidimensionales, donde los tutores deberían llenar 2 cuestionarios validados para dolor crónico osteoarticular en perros: el Helsinki Chronic Pain Index (HCPI) y el Canine Brief Pain Inventory (CBPI). A partir del día 3 de iniciado el tratamiento, se comprueban disminuciones en las escalas, que resultan en una mejoría del confort del animal, logrando alcanzar disminuciones en el orden del 50% en la HCPI y a 80% en CBPI siendo consideradas como éxito antiálgico.

Los resultados del estudio sugieren que el uso de dicha formulación tuvo un efecto positivo sobre el confort, movilidad y calidad de vida del paciente estudiado sin presentar efectos secundarios. Continúan siendo necesarios futuros estudios que evalúen la utilización de formulaciones a base de fitocannabinoides en el manejo del dolor crónico en pacientes con OA.

SUMMARY

Osteoarthritis (OA) is a degenerative joint disease (DJD) characterized by the progressive deterioration of the cartilage, also affecting the nearby tissues. It's one of the most prevalent causes of dog's joint disease, and it is a major condition in adult animals, as it can cause pain, lameness, impaired activity and diminished quality of life. Oftentimes, it is a big challenge for clinicians to establish a medical treatment, since elderly patients are more likely to have comorbidities, such as kidney and liver disease.

The majority of conventional analgesic treatments used up to now have certain side effects such as gastrointestinal disorders, and can be associated with liver and kidney disturbances. Therefore, their excessive use can severely affect the patient's homeostasis.

Phytocannabinoids, such as tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD), act on receptors within the endocannabinoid system, distributed throughout the body, such as the CB1 and CB2 receptors. The interaction of these molecules with such receptors can modulate pain, due to their analgesic and anti-inflammatory effects, and their possible side effects are considered minor compared to the chronic pain produced by OA. Furthermore, CBD acts through pathways not linked to the endocannabinoid system, such as TRPV1 and TRPM8 receptors and by inhibiting inflammatory mediators, which contributes to its analgesic effects. There is little evidence on the pharmacological action of CBD in dogs, and to date there are no randomized clinical trials that provide information to the scientific community from formulations containing THC.

The aim of the study was to evaluate the analgesic effect of a formulation with 3.2% THC and 7.35% CBD (THC:CBD ratio 1:2) in a dog with chronic pain associated with OA, receiving 0.5 mg/kg (CBD based) every 12 hours orally for 30 days. Multimodal scales were used as an evaluation measure in this study, where tutors should fill out 2 validated questionnaires for chronic osteoarticular pain in dogs: the Helsinki Chronic Pain Index (HCPI) and the Canine Brief Pain Inventory (CBPI). From day 3 of starting the treatment, decreases in the scales are verified, which result in an improvement in the comfort of the animal, achieving decreases in the order of 50% in the HCPI and 80% in the CBPI, being considered as analgesic success.

The results of the study suggest that the use of said formulation had a positive effect on the comfort, mobility and quality of life of the patient studied without presenting side effects. Future studies are still needed to evaluate the use of phytocannabinoid-based formulations in the management of chronic pain in patients with OA.

1.INTRODUCCIÓN

La osteoartrosis (OA) es una de las enfermedades músculo esqueléticas crónicas más comunes en los perros (Allan, 2003). El proceso de la enfermedad osteoarticular involucra toda la articulación sinovial, abarcando a la membrana sinovial, el cartílago, el hueso subcondral y tejidos blandos periarticulares (Steffey y Todhunter, 2011).

Esta enfermedad se encuentra asociada a la inflamación de la membrana sinovial, destrucción del cartílago articular y consecuente remodelación ósea subcondral (Kapoor, Martel-Pelletier, Lajeunesse, Pelletier y Fahmi, 2011). El principal signo clínico de la OA es el dolor, el cual se manifiesta con alteraciones comportamentales, reducción general de la actividad física y alteraciones en la marcha. Evidenciándose de esta forma la claudicación y rigidez de los miembros, que conduce a una limitación del movimiento y que en la mayoría de los casos no está acompañada de vocalizaciones. El método preconizado para el diagnóstico de la OA parte de la obtención de una completa anamnesis al tutor acerca del paciente, realización del examen clínico y ortopédico y estudios de imagen como la radiografía. (Innes, Clayton y Lascelles, 2010).

Tanto la anamnesis como la exploración física del animal son piezas fundamentales en el diagnóstico clínico de la OA, pero hasta el día de hoy se sigue acompañando al diagnóstico mediante radiografías simples, aunque esto no siempre tiene correlación con el grado de dolor. No obstante, el uso de esta herramienta diagnóstica continúa siendo el método colateral más utilizado por la mayoría de las clínicas veterinarias para el diagnóstico de OA mediante la detección de algunos signos radiográficos que pueden ser inespecíficos, tales como esclerosis ósea subcondral, distensión capsular, presencia de osteofitos, reducción del espacio articular, entre otros. (Abercromby, Innes y May, 2013).

En comparación con la radiografía, la resonancia magnética permite detectar más rápidamente los signos asociados a la OA, debido a los cambios que pueden ocurrir en los tejidos blandos periarticulares (Gordon et al., 2003).

Hay que diferenciar el diagnóstico de la OA al diagnóstico del dolor, ya que éste último se realiza mediante escalas multidimensionales (o, del inglés, CMI "Clinical Metrology Instruments") (Muller et al., 2016). Estas escalas son herramientas que permiten dar una puntuación numérica a aspectos subjetivos del dolor, evaluando además de la intensidad del dolor, aspectos emocionales vinculados al mismo. En el presente estudio, se utilizó la escala de calidad de vida de Helsinki (Hielm-Bjorkman, Rita y Tulamo, 2009) y el Canine Brief Pain Inventory (CBPI) de (Brown, Boston, Coyne y Farrar, 2007).

En las últimas décadas, el manejo del dolor cobró un rol protagónico en la atención compasiva de los pequeños animales. Este manejo requiere de una intervención proactiva, preventiva y multimodal (Gruen et al., 2022)

Desde el aislamiento del THC, molécula psicoactiva extraída de la planta cannabis sativa (Mechoulam y Gaioni, 1964), y posteriormente el descubrimiento del sistema

endocannabinoide y sus principales agonistas endógenos, Anandamida (AEA) y 2-araquidonilglicerol (2-AE) (Mechoulam et al.,1998), se incrementó el interés en el estudio de medicamentos que incluyan cannabis en su formulación.

La planta cannabis sativa produce además de cannabinoides, otras familias de compuestos químicos como los terpenoides y compuestos volátiles que le dan propiedades organolépticas al cannabis (McPartland, Guy y Di Marzo, 2014). La combinación de diferentes cannabinoides y terpenos en las formulaciones, se la conoce como efecto séquito o entourage, término acuñado por primera vez en 1998 (Ben-Shabat et al.,1998). Se sugiere que estos preparados completos de C.sativa son mejores herramientas terapéuticas que los aislados, tanto en términos de eficacia como de tolerabilidad. Siguiendo en la misma línea, otro estudio afirma también que las diferentes combinaciones son capaces de generar diferentes respuestas en el organismo (Valastro et al., 2017).

Existen investigaciones para la utilización de compuestos a partir de cannabinoides en el tratamiento de alodinia, hiperalgesia térmica, dolor neuropático, inflamación, antidepresivo y dolor crónico estudiados en ratones y en otras especies como el ser humano y perros (Landa et al., 2016; Casey, Atwal y Vaughan., 2017; Genaro et al., 2017).

Gamble y col (2018) publicaron un estudio específico en perros con osteoartritis, donde evaluaron la farmacocinética y la eficacia clínica en el manejo del dolor con CBD en base oleosa. Postularon que con una dosis de 2mg/kg de CBD dos veces al día se incrementó la calidad de vida y actividad de los perros tratados. No fueron observados efectos secundarios a excepción de un aumento significativo en la fosfatasa alcalina (ALP).

En 2019 se realiza en Facultad de Veterinaria (UdelaR, Uruguay), un estudio sobre un caso clínico donde se evaluó la eficacia del Epifractan 5% solución en gotas (5g de CBD, < 0,2% THC y THCa por 100mL) en el tratamiento de dolor crónico de un perro adulto raza Labrador con osteoartritis. Se administró el producto a una dosis de 1 mg/kg de CBD cada 12 horas, logrando incremento de la calidad de vida y actividad del perro tratado y, como efecto adverso, un ligero aumento de la fosfatasa alcalina sérica (Furtado,2019)

Shilo-Benjamini y col (2022) realizaron un reporte de caso clínico donde se demostró que una inyección subcutánea de una formulación de CBD liposomal administrada a la dosis de 5mg/kg generó un incremento en la actividad del paciente y disminución de puntuación en formularios CBPI y una escala analógica visual interactiva del dolor (VAS).

Aunque las investigaciones siguen siendo alentadoras, específicamente sobre el tratamiento del dolor crónico en Medicina Veterinaria, aún sigue habiendo una literatura muy reducida, por ello, es menester realizar nuevas investigaciones que aporten información relevante para ser utilizada en pos de mejorar la calidad de vida de nuestros pacientes con afecciones relacionadas al dolor crónico y/o neuropático.

Teniendo en consideración los antecedentes sobre el estudio de formulaciones con CBD y considerando la ausencia de evidencia científica con preparados con THC, este trabajo pretende aportar información sin precedentes sobre el uso de

cannabinoides para el tratamiento de dolor crónico en perros con OA a través de la utilización de una formulación 7,35 %CBD - 3,2 % THC administrada vía oral en una dosis 0,5 mg/kg de CBD cada 12 horas.

2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

2.1. OSTEOARTROSIS EN PERROS

La osteoartrosis (OA) también es conocida como enfermedad articular degenerativa (EDA). De acuerdo con lo enunciado por (Bonastre, 2012) corresponde a un padecimiento múltiple que causa afectaciones en las articulaciones sinoviales, degradando de forma progresiva el cartílago articular y adicionalmente ocasiona modificaciones en el tejido óseo y blando de las adyacencias (Devesa, 2014).

La OA se define como una enfermedad degenerativa, no infecciosa y no inflamatoria del cartílago articular y tejidos periarticulares. Este proceso no inflamatorio, involucra articulaciones móviles (sinoviales), como las articulaciones femoro-tibio-rotuliana, coxofemorales y escapulo-humeral. A pesar de que se considera una enfermedad no inflamatoria, se asocia a pequeños procesos inflamatorios continuos de bajo grado, que se observan en la exploración física del paciente y en la aparición de mediadores inflamatorios en el líquido sinovial (Schulz, 2009; Fox y Millis, 2010; Taylor, 2010; Steffey y Todhunter, 2011).

La OA se clasifica en primaria o secundaria. La primaria se asocia a la vejez, en la cual se produce degeneración progresiva del cartílago por cargas normales consecutivas durante toda la vida del animal, y su causa es idiopática. La secundaria es la más común de encontrar en caninos, y se da por alteraciones en el desarrollo (displasia de cadera u ostecondrosis, por ejemplo) o por enfermedades adquiridas durante la vida del animal (traumatismos, osteomielitis, rotura de ligamento cruzado craneal en rodilla, etc) (Allan, 2003).

2.1.1. Prevalencia

Los perros de raza grande y gigante presentan una mayor incidencia de enfermedades ortopédicas del desarrollo, que pueden progresar a OA en las etapas más tardías de la enfermedad. Existen estimaciones que indican que el 20% de los perros de mediana edad y el 90% de los de edad avanzada tienen osteoartrosis en una o más articulaciones (Bonastre, 2012). En un estudio reciente que utilizó una lista de comprobación para detección de OA, arrojó datos que alcanzan valores cercanos al 40% de perros con más de un año que presentaban signos de la enfermedad (Wright et al.,2022).

2.1.2. **Predisposición**

La OA es un problema que afecta generalmente a los animales de rápido crecimiento por falla en la osificación endocondral del cartílago articular epifisial. Aparece mayormente en edad avanzada y media, provocando degeneración articular (Devesa, 2014).

Actualmente se menciona a la genética como el principal factor de riesgo, teniendo una relación significativa con la incidencia de determinadas enfermedades articulares específicas. También se ha considerado entre otros factores el sexo, el estado reproductivo, raza y el peso corporal. Siendo los machos y los castrados, quienes presentan mayor predisposición a desarrollar OA. Con respecto a las razas, se menciona la relación existente con la incidencia de ciertas patologías que involucran en cierto grado a la articulación, encontrándose que el Golden Retriever, Labrador Retriever y Rottweiler presentan mayor riesgo de presentar rotura de ligamento cruzado craneal con respecto a razas de tamaños menores. Los perros de raza Boxer, Pastor Alemán, Labrador Retriever, Golden Retriever, Boyero de Berna y Mastin Napolitano tienen mayor factor de riesgo de presentar displasia coxofemoral y displasia en articulación húmero-radio-ulnar. Por otra parte, razas de tamaño menor como son los Pomerania, Yorkshire Terrier, Chihuahua y Bulldog Francés tienen mayor probabilidad de padecer luxación de rótula comparado con perros mestizos. Otro de los factores de riesgo es el peso corporal, viéndose que el aumento de peso corporal se relaciona con mayor sobrecarga sobre las articulaciones. (Anderson, Zulch, O'Neill, Meeson y Collins, 2020)

2.1.3. **Fisiopatología**

La OA corresponde a un síndrome en el que interactúan diversos elementos tanto biomecánicos como bioquímicos, originados por alteraciones patológicas en los tejidos articulares provocando incapacidad funcional y dolor (Bonastre, 2012).

El cartílago naturalmente permite ciertas modificaciones en la articulación debido a las fuerzas de movimiento y diferentes cargas mecánicas, pero se encuentra limitado cuando los movimientos significan un aumento del estrés en forma constante sobre la articulación. Esto desencadena un desbalance entre la producción de matriz y catabolismo articular, además de una afección en la membrana sinovial y el hueso subcondral (Kim, Guliak y Haider, 2008; Bijlsma, Berenbaum y Lafeber, 2011).

Sobre el cartílago articular se pueden observar la aparición de desequilibrio metabólico e indicadores de degradación promovidos por mediadores inflamatorios (de Rezende, de Campos y Pailo, 2013). Por lo tanto, la OA se trata de una afección cuyo origen es mecánico y químicamente mediado, en la cual los procesos de reparación endógenos de síntesis y catabolismo ordenado y programado de la matriz, se tornan aberrantes.

Cuando estamos frente a una articulación normal, existe un equilibrio entre síntesis y catabolismo (Swingler et al., 2009). En caso de alterarse el proceso de síntesis, el cartílago se verá afectado perdiendo resistencia y con ello sus características

funcionales, en caso contrario se puede tornar hipertrófico, posiblemente dando lugar a formación de osteofitos. Si bien los cambios degenerativos se pueden observar en el cartílago, toda la articulación está siendo afectada y se encuentra comprometida, esta afección involucra de igual manera al tejido óseo, la membrana sinovial, músculos, nervios y ligamentos adyacentes (Fox, 2012). Además, las fibras de colágeno almacenadas en depósitos y proteoglicanos (PG) en forma desordenada indica una producción excesiva de estas moléculas en respuesta a un intento de reparación tras el aumento de destrucción del cartílago en las etapas iniciales de la enfermedad (Shi, Mercer, Eckert y Trippel, 2009).

Esta respuesta deficiente que se establece para contrarrestar el daño articular, resulta en la aparición de osteofitos e invasión de cartílago calcificado dentro del cartílago normal. Estos fragmentos libres de cartílago permanecen suspendidos en el líquido sinovial hasta que los sinoviocitos tipo A los fagocitan (Devesa, 2014). Lo descrito da inicio a una sinovitis que provoca la liberación de citoquinas proinflamatorias por los sinoviocitos tipo B, las cuales estimulan la producción de proteasas por parte de los condrocitos (Tapia, 2017). Estos mecanismos después de un tiempo dejan de funcionar dando como resultado un catabolismo articular permanente (Aigner, Sachse, Gebhard y Roach, 2006).

La matriz articular una vez afectada empieza a disminuir su capacidad de retención de agua, lo que lleva a pérdida de resistencia y elasticidad del tejido frente a la compresión, acentuando así el daño en tejidos periféricos. Como el cartílago articular posee baja tasa de recambio celular y pobre capacidad para repararse, un constante estímulo lesional resulta en dificultad para repararse efectivamente, resultando al fin en OA (Martel-Pelletier, Boileau, Pelletier y Roughley, 2008; Aigner et al., 2006). Los efectos producidos por la degradación y la alteración de síntesis de compuestos por la matriz cartilaginosa, está relacionado con diferentes moléculas que son liberadas por los sinoviocitos y los condrocitos, como proteasas, citocinas pro inflamatorias, radicales libres, adipocinas, prostaglandinas entre otros (Tapia, 2017).

La membrana sinovial tiene un rol importante en la fisiopatología de esta enfermedad, promoviendo la expresión de citocinas pro inflamatorias y enzimas de degradación. Las citocinas se encuentran dentro de los condrocitos o son originados como respuesta frente a la injuria y estas, a su vez, estimulan la producción y posterior liberación de enzimas de degradación, las metaloproteinasas (Kobayashi et al., 2005). Las mismas generan ruptura de las fibras colágeno reduciendo en pequeños fragmentos que facilitan su degradación por las gelatinasas (Swingler et al., 2009).

Además, se sintetizan mediadores pro inflamatorios como las IL-1 y TNF α . La IL-1 se encuentra en alta proporción en el líquido sinovial, producida por los macrófagos y monocitos y células no inflamatorias como fibroblastos y células endoteliales. Esta interleucina es considerada la principal molécula proinflamatoria ya que estimula la síntesis de metaloproteinasas e inhibe la actividad anabólica del cartílago (Boileau et al., 2002). El rol pro inflamatorio de la IL-1, que la responsabiliza en gran parte de la destrucción del cartílago articular, puede ser modulado en su acción por un receptor antagónico de la IL-1 y el tejido sinovial. Cuando estamos frente a una OA, aumenta la expresión del gen y la proteína para este antagonista como respuesta.

A medida que se generan efectos negativos en las estructuras articulares, el hueso subcondral se encarga de reemplazar el cartílago hialino por fibrocartílago, principalmente por cartílago tipo 1, con menor resistencia, generando una deficiente capacidad mecánica. Al mismo tiempo se da una hipertrofia del hueso subcondral, angiogénesis y penetración de neovasos en la capa profunda del cartílago articular produciendo apoptosis condral seguido por la mineralización de la matriz extracelular. Clínicamente se observa la formación de osteofitos, que son un intento de reparación a la presión mecánica al hueso subcondral. Microscópicamente se observan roturas, fisuras y pérdida de la matriz extracelular, por lo tanto, en etapas tardías se observa la exposición del hueso subcondral (Raghunath et al., 2005).

Como consecuencia de este proceso, el principal signo clínico de la OA es el dolor, que puede ser expresado como claudicación en el miembro afectado, disminución en la actividad física, disminución en la interacción con otras mascotas y con miembros de la familia, renuencia al movimiento, atrofia muscular en el miembro afectado, disminución del apetito, agresión, incremento de la tensión corporal cuando se les manipula en el área afectada, agitación, elevación de parámetros fisiológicos y vocalizaciones (Tapia, 2017).

2.1.4. **Diagnóstico de la osteoartrosis**

La radiografía es comúnmente utilizada para la valoración de signos compatibles con OA. Los cambios radiológicos que ocurren han sido ampliamente descritos como: espacio articular reducido, esclerosis subcondral, formación de osteofitos y formación de quistes subcondrales (Innes, Clayton y Lascelles, 2010).

Sin embargo, actualmente, Tomografía Axial Computerizada (TAC) y la Resonancia Magnética (RM) se han convertido en los nuevos métodos de estudio para la valoración articular. El TAC emplea imágenes con rayos X en secciones para establecer la progresión de la destrucción del cartílago. Los métodos empleados consisten en la medida del espacio articular mediante radiografía convencional o RM, y el estudio de la apariencia del cartílago articular mediante artroscopia (Berry, 2003). La artroscopia, por su parte, es muy valiosa, pero se trata de una técnica invasiva que no puede ser utilizada ni rutinariamente, ni en todos los pacientes (Bonastre, 2012).

En tal sentido, a pesar de los grandes avances de las técnicas de diagnóstico por imagen descritas anteriormente, la artroscopia es la única que puede ayudar al diagnóstico y realizar el tratamiento al mismo tiempo de numerosas lesiones y patologías articulares. Además, a diferencia de la artrotomía, la artroscopia se considera como una técnica menos invasiva, puesto que ocasiona poco daño a los tejidos blandos. En comparación con la artrotomía, la artroscopia se ha observado que reduce el riesgo de movilidad anormal de la articulación y de daño iatrogénico (Guo et al., 2010), además de presentar menor morbilidad, permitiendo así una recuperación más rápida (Devesa, 2014).

2.2. DOLOR

2.2.1. Definición de dolor

El dolor se puede definir como una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociado con una lesión real o potencial (Klaumann, 2008). Por su parte, (Lamont, 2008) lo define como un evento sensitivo que involucra al sistema nervioso periférico y central, aunado a una experiencia no placentera que surge y afecta recíprocamente los procesos conscientes. También menciona que el dolor es una emoción subjetiva, que se puede experimentar incluso en ausencia de una estimulación nociva externa obvia, y que puede mejorarse o abolirse mediante una amplia gama de experiencias conductuales, incluidos el miedo y la memoria.

El dolor es una experiencia multidimensional compleja en la que se encuentran involucrados componentes sensoriales y emocionales. En tal sentido no es solo la intensidad del dolor, sino el cómo hace sentir a quien lo experimenta, siendo generalmente sentimientos desagradables y que causan sufrimiento (Mathews et al., 2014).

Recientemente la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) actualizó el concepto de dolor emitido en 1979, y actualmente define dolor como “una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada o similar a la asociada a una lesión tisular real o potencial” (Raja et al., 2020).

2.2.2. Clasificación del dolor

En su forma más simple, el dolor se clasifica en relación a la temporalidad como agudo, que es aquel de corta duración o por lo pronto menos de 3 meses de duración, siendo su presentación más intensa dentro de las primeras 72hs; o como crónico, que es aquel que persiste más de 3 meses de duración y/o más allá de la recuperación de la injuria inicial. Por otra parte, también podemos clasificar al dolor según su origen pudiendo ser fisiológico o nociceptivo y patológico o mal adaptativo. El dolor nociceptivo puede ser somático (superficial o profundo) o visceral. Dentro del dolor maladaptativo encontramos al dolor neuropático. (Puebla, 2005).

2.2.2.1. **El dolor crónico**

Tradicionalmente se definió al dolor crónico como aquel dolor con una duración superior a 3 o 6 meses. Recientemente, se lo puede encontrar como dolor que se extiende más allá del periodo de cicatrización del tejido y/o con niveles bajos de patología que son insuficientes para explicar la presencia y/o extensión del dolor (Jacobsen y Mariano, 2001).

Según Lamont (2008), se lo puede definir como somatosensorial aberrante, en el que el procesamiento en el sistema nervioso central (SNC) o periférico (SNP) se mantiene más allá del curso de tiempo normalmente esperado con relación al

estímulo. Este tipo de dolor suele ser vago, insidioso y difícil de precisar.

El dolor crónico puede resultar de estímulos nocivos sostenidos en el tiempo, como ser la inflamación en curso o también se puede desarrollar en forma independiente de la causa que lo desencadene, es decir independientemente de su etiología. Una de las principales características del dolor crónico es que es maladaptativo y no ofrece función biológica útil o ventaja de supervivencia (Fox, 2010).

Por otra parte, Marczuk (2021) precisa que el dolor crónico se define como una maladaptación del SNC que no se logra adecuar a la cantidad de información que se está generando, por causa de diversas patologías, además que el complejo puede tener múltiples aristas, con diferentes tipos de dolores cursando al mismo tiempo. Menciona que es considerado en sí una enfermedad que acompaña a otras de base, como por ejemplo EDA, enfermedad oncológica, y que es una patología que no tiene cura. La ciencia veterinaria busca actualmente diseñar estrategias analgésicas para mejorar la calidad de vida, y disminuir la intensidad de ese dolor.

Durante la injuria tisular, el contenido de las células que se vieron afectadas por el mismo, es liberado en el intersticio, incrementando la concentración de sustancias inflamatorias en la proximidad de terminaciones nerviosas. Algunos de los mediadores del dolor que se pueden encontrar participando son iones potasio, hidrógeno, histamina, bradicinina, 5-hidroxitriptamina (5-HT) y óxido nítrico. Estos estimulan a los mastocitos, linfocitos y macrófagos activando el proceso inflamatorio. Además, la vía del ácido araquidónico determina la producción de prostanoïdes y leucotrienos (Otero, 2005).

Los mediadores inflamatorios pueden modificar las propiedades de la respuesta primaria de la neurona aferente a los estímulos presentes. Es decir, se puede modificar la sensibilidad del receptor estimulado (disminución del umbral excitatorio). Estos mediadores generan que nociceptores de umbral elevado empiecen a responder a estímulos de baja intensidad (Epstein, 2012). Esta sensibilidad de nociceptores periféricos se denomina sensibilización periférica. El aumento del campo receptivo del dolor post injuria no responde simplemente a la hiperalgesia primaria, sino que además se lleva a cabo una sensibilización central. Este concepto se define como alteración de la excitabilidad de las neuronas que se encuentran en la médula espinal causada por estímulos aferentes de una duración prolongada en el tiempo, siendo ésta la responsable de las alteraciones encontradas en las áreas de hiperalgesia secundaria y de la activación de mecanismos de hipersensibilidad a estímulos de baja intensidad (Otero, 2005).

El dolor crónico presenta dificultades para su diagnóstico por parte de los médicos, por lo que puede ser soslayado en pacientes no verbales como los animales (Mathews et al., 2014).

El tratamiento exitoso del dolor crónico significa un gran desafío y un gran enigma. Varios estudios han demostrado que cuanto más tiempo el dolor persiste, sin lugar a dudas es mucho más complejo erradicarlo (Fox, 2010).

2.2.2.2. El dolor agudo

El dolor agudo está asociado con el daño en los tejidos o amenaza de ello. Se altera rápidamente el comportamiento evitando o minimizando los efectos lesivos a los que pueda tener lugar la curación, y detenerse cuando la misma esté completa. El dolor agudo varía en su gravedad de leve a moderado o severo, incluso insoportable. Es provocado por una enfermedad o lesión específica (Mathews et al., 2014).

El dolor agudo surge típicamente del trauma de tejidos blandos o inflamación y está relacionado con un proceso biológico adaptativo para facilitar la reparación de tejidos y cicatrices, hipersensibilidad en área de la lesión (hiperalgesia primaria), así como en tejidos adyacentes (hiperalgesia secundaria) para contribuir en el proceso de curación (Klaumann, 2008).

2.2.2.3. Dolor neuropático

El dolor neuropático es el dolor producido por daño al tejido nervioso, sea este central y/o periférico. Se caracteriza por la aparición de hiperalgesia, parestesia, dolor espontáneo y alodinia mecánica y fría. El daño del nervio periférico induce descargas rápidas e intensas durante períodos que pueden llegar a ser prolongados, en ausencia de estímulos. (Klaumann, 2008).

Los extremos del nervio lesionado se pueden “sellar” posteriormente al trauma o puede llegar a formarse una estructura de crecimiento irregular, a la cual se le conoce como neuroma, y ésta puede originar descargas espontáneas e hipersensibilidad a estímulos mecánicos. Esto puede tener relación a la alteración de la densidad de los canales iónicos de las neuronas sensoriales como los canales calcio y sodio dependiente de voltaje. (Pisera, 2004)

2.2.3. Diagnóstico del dolor en perros

Específicamente en los perros la expresión conductual del dolor es específica de la especie y se encuentra influenciada según la edad, la raza y el temperamento individual. Además, se pueden observar factores estresantes tradicionales como la ansiedad o el miedo (Greene, 2010).

Los perros pueden no vocalizar y ser reacios a moverse para evitar que el dolor empeore, por lo que en una evaluación del dolor de un perro se deben considerar una serie de factores, incluido el tipo, la ubicación anatómica, duración, complicaciones médicas o extensión de la lesión (Mathews et al., 2014).

La diferencia del dolor presentado en los animales con respecto a los humanos radica en el hecho de que ellos no pueden comunicarlo de forma verbal, por lo cual los veterinarios deben evaluar los diferentes signos de comportamiento y relacionarlo con las posibles causas del dolor para guiar su tratamiento (Mathews et al., 2014).

Dado que el dolor es una sensación, existen diferencias entre las respuestas a estímulos dolorosos por parte de los diferentes individuos dentro de una misma especie y en el mismo individuo a lo largo de su vida (Bonafine, 2004).

Tanto el estado anímico, la excitación, el miedo, la incomodidad y el grado de nutrición, entre otras cosas, puede afectar el umbral del dolor. En medicina veterinaria existe otro elemento a tener presente, y es como el médico tratante interpreta el dolor que percibe su paciente, en otras palabras, la importancia que cree que tiene para el paciente y lo entrenado que esté para diagnosticar dolor. Sumado a esto, como existe una diferencia a la hora de valorar el dolor por parte de los tutores que estén en contacto con el enfermo, esto puede hacer gravitar e influir decisivamente en el enfoque terapéutico, generando controversias y resultados que muchas veces no son los esperados. Con el fin de minimizar estas diferencias a lo largo del proceso, se han propuesto escalas de reconocimiento del dolor (Bonafine, 2004).

La escala de calidad de vida CBPI, es una herramienta fundamental para el diagnóstico de dolor crónico para valorar el impacto en la calidad de vida del animal que está padeciendo tal afección. Se trata de una medida subjetiva que permite valorar en forma cuantitativa la presencia de dolor y su interferencia con la calidad de vida del paciente. El cuestionario debe ser completado por el tutor, ya que éste, por su estrecho vínculo con su mascota y conocer su rutina, cuenta con mayor información para dar respuesta a las preguntas. Se divide al mismo en dos partes, la primera también conocida como PSS (pain severity score) se compone de 4 preguntas valoradas en una escala numérica del 0 al 10, donde se busca describir cuánto le duele al animal. La segunda parte también conocida como PIS (pain interference score) se ve integrada por 6 preguntas también valoradas del 0 al 10 donde se busca entender qué repercusión está teniendo el dolor en las actividades generales del paciente. Además de una pregunta sobre la impresión que tiene el tutor sobre el tipo de calidad de vida que está presentando su mascota esta última semana. Este cuestionario presenta puntos de corte, 0,75 para severidad y 0,81 para interferencia, lo cual permite valorar fehacientemente el grado e impacto del dolor cuanto mayores son los valores obtenidos en la misma (Brown et al., 2007).

El uso de esta escala permite no solo diagnosticar el grado de dolor y repercusión en la calidad de vida del paciente, sino que también es una herramienta de gran utilidad para evaluar la efectividad de las terapias antiálgicas, considerándose significativo una disminución de un 30% (Nicácio, Luna, Cavaletti y Cassu, 2019)

2.2.4. Terapia del dolor crónico en la Osteoartritis

La OA se caracteriza por deterioro articular que produce inadecuado funcionamiento de la articulación afectada, dolor y ocasiona que el perro afectado con este padecimiento se mueva con dificultad o en casos severos se rehúsa a moverse. El deterioro articular se acentúa con el tiempo, convirtiéndose así en un círculo vicioso que va deteriorando el estado físico del individuo que la padece (Tapia, 2017)

Los perros que sufren esta enfermedad, la manifiestan mediante modificaciones conductuales: disminuyendo su actividad física, hay renuencia al movimiento (sobre todo cuando hace frío), claudicación en el miembro afectado, disminuye el consumo de alimento y en ocasiones pueden existir vocalizaciones (Devesa, 2014). Cuando los pacientes son presentados a consulta, se puede apreciar dolor a la manipulación articular, disminución en el rango de movimiento de la articulación, crepitación y atrofia muscular en el miembro afectado (Johnston y Fox, 1997).

En lo que concierne al dolor animal (Greene, 2010) explicó que su manejo ha mostrado ser un componente ético moderno de importancia en la práctica de la veterinaria, por lo que se han incorporado dentro de los tratamientos avanzados protocolos analgésicos efectivos en la disminución de los síndromes dolorosos y para mitigar sufrimiento. Estos tratamientos implican establecer terapias multimodales para cada individuo en forma particular, debido a que cada paciente presenta umbrales del dolor específico, posiblemente como sucede en la mayoría de los casos pueden presentar alteraciones concomitantes y estados emocionales que lo hacen único e irrepetible. Dicho esto, es menester comprender que los tratamientos para el dolor deben ser empleados en forma integral en cada paciente en forma particular.

El espectro de acción sobre los nociceptores que se encuentran activos en presencia del dolor crónico producido por la OA, se amplía cuando se utilizan terapias antiálgicas multimodales que actúan a distintos niveles del “recorrido del dolor”. La terapia antiálgica multimodal incluye medicina alopática que actúa en diversos puntos claves de las vías del dolor y también técnicas de medicina complementaria tales como terapias de rehabilitación y fisioterapia, acupuntura, y otras herramientas que, aunque carecen de evidencia robusta, se recomienda utilizarlas (ozono terapia, florales de bach, homeopatía y feromonoterapia) para potenciar la terapia antiálgica y además alcanzar estabilización de la emoción (Monteiro-Steagall, Steagall y Lascelles, 2013).

En cuanto a las terapias farmacológicas, se encuentran los analgésicos no esteroideos como tratamiento de primera opción para aliviar el dolor en humanos y perros que sufren esta enfermedad (Johnston y Fox, 1997). Sin embargo, por los cambios ocurridos a nivel celular, es poco probable que tengan algún efecto en el control del dolor crónico-mal adaptativo, además de la posibilidad de presentar efectos secundarios principalmente gastrointestinales, y afección tanto hepática como renal. (Monteiro-Steagall, Steagall y Lascelles, 2013).

Por otra parte, fármacos adyuvantes como la gabapentina y la fluoxetina en algunos hallazgos clínicos han mostrado tener propiedades analgésicas en el tratamiento de OA en perros y gatos con mínimos efectos secundarios (Rychel, 2010). La gabapentina es un anticonvulsivo que por su mecanismo de acción puede utilizarse como adyuvante o en monoterapia en el tratamiento del dolor neuropático y en el dolor producido por la sensibilización central (Grubb, 2010). La fluoxetina es un antidepresivo inhibidor de la recaptación de serotonina e inhibidor indirecto de la liberación de glutamato y sustancia P (SP), neurotransmisores excitatorios (Williams et al., 2012).

A fin de enlentecer la degeneración articular, se recomienda la utilización de condroprotectores como por ejemplo Sulfato de condroitina, Glicosaminoglicanos, Pentosan, ácidos grasos (omega 3) y Diacereína. Dentro de los aportes no farmacológicos para tratar el dolor producido por OA, se recomienda realizar modificaciones ambientales para lograr una mejor adaptación a las limitaciones que está presentando el paciente, incorporación de rampas, evitar superficies resbaladizas y mantener la condición corporal por debajo del sobrepeso evitando así mayores sobrecargas en las articulaciones. (Lascelles, 2004).

También se ha demostrado que mediante la acupuntura se produce la liberación de endorfinas que son las encargadas de inhibir en forma pre sináptica la transmisión de impulsos dolorosos, también se ha demostrado la presencia de otros transmisores inhibidores del dolor como el GABA y la serotonina (Sumano, 1990).

Formulaciones a partir de fitocannabinoides están siendo consideradas en los tratamientos antiálgicos debido a que tanto los receptores cannabinoides y los propios endocannabinoides están distribuidos en el sistema nervioso central y periférico además de otros órganos (piel, bazo, incluso en el líquido sinovial), abarcando áreas significativas que van desde las terminaciones nerviosas periféricas hasta el tálamo- córtex. Los agonistas de los receptores cannabinoides actúan empleando una regulación de la actividad neuronal modulando los umbrales nociceptivos. El receptor CB1 atenúa la transmisión sináptica, a lo que se le atribuye un efecto analgésico. Los receptores CB1 también ejercen acción analgésica actuando en tejidos no neurales, como los mastocitos y se les pueden atribuir algunos efectos anti-inflamatorios (Manzanares, Julian y Carrascosa, 2006). Gamble et al. (2018) demostraron en su investigación los efectos benéficos de incorporar el Cannabidiol (CBD) en base oleosa a una dosis de 2mg/kg a la terapia antiálgica en perros con OA, mejorando puntajes en escalas de dolor y de calidad de vida de sus pacientes.

2.3. CANNABIS

El cannabis contiene alrededor de 130 cannabinoides diferentes, incluidos el componente psicoactivo, delta 9- tetrahidrocannabinol (THC) y otros componentes importantes no psicoactivos, como cannabidiol (CBD), cannabinol y cannabigerol. Se describen también una gran variedad de terpenos y flavonoides que pueden tener efectos medicinales adicionales (Timna, 2020). El THC y el CBD son los fitocannabinoides más estudiados en la planta cannabis sativa y juegan un papel crucial para la aplicación médica. Actúan a través de los receptores de cannabinoides 1 (CB-1R) y 2 (CB-2R) como los receptores más conocidos del sistema endocannabinoide (ECS), además de otros receptores, mediadores y canales iónicos (TRPV1, TRPM8, receptores de serotonina y canales de Ca, entre otros) (Turgeman y Bar-Sela, 2019).

2.3.1. Historia del Cannabis sativa L

Cannabis sativa L es una planta perteneciente a la familia Cannabaceae, que data de miles de años de existencia, geográficamente relacionada a las regiones de Asia central cerca de las montañas de Altái, China e India. Actualmente difundida ampliamente en todo el mundo (Hartsel, Eades, Hickory y Makriyannis, 2016).

Inicialmente fue utilizada con fines textiles y apreciada por la fibra alimenticia que se obtenía a través de las semillas debido a sus altos contenidos de aceites y proteínas, además la fibra obtenida a través del cáñamo brindaba la materia prima para confeccionar cuerdas y redes. Pero es muy probable que además de ser utilizada para fines de supervivencia, nuestros antepasados hayan seleccionado el cultivo de algunas cepas de cannabis como droga psicotrópica luego de haber

experimentado algún nivel de euforia producida a través de la exposición de ciertos cannabinoides tras el calentado del cannabis (Crocq, 2020).

Las propiedades medicinales de esta planta fueron conocidas y utilizadas en China hace más de 4.000 años. Se tiene conocimiento de la relación existente entre la medicina y la planta cannabis sativa para la cultura china, gracias a la mención que se hace a ella en dos tratados medicinales de la época (Ramos y Fernández, 2000). Siendo uno de los libros, “Nei Ching”, un recopilado de medicina atribuido al emperador Huang Ti (2600 a.C.) (Escohotado, 1998). En él se encuentran algunas recetas para el alivio de ciertas enfermedades entre cuyos ingredientes se incluía el cannabis, siendo la primera referencia documentada sobre las aplicaciones de la medicina cannábica.

Posteriormente en el tiempo, tal y como lo documentó Ebers en papiro escrito en Egipto alrededor del 1500 AC., se menciona la aplicación tópica de cannabis para la inflamación. El uso medicinal del cannabis se ha informado en tablillas de arcilla asiria. En esta región, según Scurlock y Andersen (2005) el cannabis llamado azallu en acadio, probablemente se usaba como medicina, aparentemente para la depresión.

En la era moderna, el cannabis siguió beneficiando a las diferentes culturas por sus propiedades terapéuticas para diferentes malestares. Personajes históricos de gran renombre como la reina Victoria y la emperatriz Elizabeth, se vieron beneficiadas por los efectos medicinales de preparaciones a partir de cannabis que le suministró su doctor de confianza J. Russel Reynolds, a partir de 1878 para aliviar los dolores menstruales. También la emperatriz Elisabeth de Austria, tomó preparaciones de cannabis para aliviar malestar de tos y posiblemente para estimular el apetito. El médico anteriormente mencionado, resumió su experiencia con el uso de cannabis en 1890 en el libro denominado The Lancet (Reynolds, 1890) en el cual narra su experiencia personal de más de 30 años utilizando medicina cannábica.

Durante el siglo XX, se empezaron a presentar ciertos obstáculos que restringen el uso del cannabis, sobre todo en Estados Unidos. La primera de ellas fue la Ley del Impuesto sobre la Marihuana 1937 presentada por Harry J. Anslinger director del Buró Federal de Narcóticos (Pérez, 2017), la eliminación del cannabis de la farmacopea estadounidense (1938) y posteriormente la Convención Única de las Naciones Unidas sobre Estupefacientes en 1961 colocó al cannabis bajo el régimen de control más estricto (Anexo IV) junto con la heroína. El fin de la edad de oro del cannabis llegó en 1970, cuando se declaró una droga de la Lista 1 en los Estados Unidos, impidiendo así que se continúen cualquier tipo de investigación sobre los efectos del cannabis (Espada, Candela, José y Espada, 2006).

No obstante, mientras las grandes fuerzas mundiales intentaban controlar el uso del cannabis, destacados investigadores estaban aportando valiosa información a la comunidad científica, tal es el caso del aislamiento de la molécula del CBD a partir de extractos de cannabis (Adams, Hunt y Clark, 1940) cuyo estudio continuaría posteriormente en 1963 (Mechoulam y Shvo, 1963) cuando se logra describir la estructura química de dicha molécula.

Posteriormente, en 1964, Mechoulam y Gaioni, realizan uno de los estudios más significativos en la materia, realizando el aislamiento de la molécula psicoactiva del fitocannabinoide delta-9 tetrahidrocannabinol. Este descubrimiento nutre a todos los estudios que existen hasta el momento sobre la medicina cannábica. Estos estudios fueron afectados durante un par de décadas por las prohibiciones anteriormente mencionadas.

Más tarde, se comprueba que la molécula THC interactúa con el sistema receptor más grande en el cuerpo humano, el sistema endocannabinoide (SEC), y dicha interacción del THC exógeno incentivó a buscar una molécula endógena que tuviera alguna similitud debido a que observó que existía un receptor al cual podía unirse, fue así que se descubre que el cerebro del hombre produce su propio cannabis - una sustancia química a la que William Anthony Devane denominó anandamida, del sánscrito "ananda", que significa "alegría, felicidad suprema" y "amida" por la estructura química del compuesto que fue descubierto (Devane et al., 1992).

2.3.2. **Sistema Endocannabinoide**

El Sistema Endocannabinoide (SEC) es un complejo sistema regulador que se encuentra en todos los mamíferos, vertebrados e incluso algunos invertebrados, y que posee un gran alcance por su extenso y diversos mecanismos de acción. Este gran sistema es capaz de modular una importante variedad de efectos fisiológicos. Se encuentra formado por ligandos endógenos, receptores específicos y mecanismos (enzimas) de síntesis y degradación. Los ligandos endógenos, son una nueva clase de reguladores lipídicos entre los que se encuentran amidas y ésteres de ácidos grasos de cadena poliinsaturada. Sus principales dianas moleculares son los receptores de cannabinoides tipo 1 y tipo 2 (CB1 y CB2). Existen nuevas investigaciones sobre algunos receptores huérfanos a los que también los endocannabinoides podrían unirse, el receptor de vanilloides TRPV1, TRPM8 y GPR18 y GPR119 (Fernandes, Fernandes y Keeble, 2012). Recientemente se descubrió un receptor cannabinoide GPR55 (Shi et al.; 2017).

Los endocannabinoides se definen como compuestos endógenos, producidos en diferentes órganos y tejidos, capaces de unirse a los receptores de cannabinoides. En la actualidad se han identificado varios tipos de cannabinoides endógenos, todos de naturaleza lipídica y derivados de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga. Las amidas de ácidos grasos poliinsaturados están formadas por etanolamina unida mediante enlace amida a un ácido graso de al menos 20 carbonos y tres dobles enlaces. En este grupo se encuentra el primer endocannabinoide descubierto, la anandamida (N-araquidonil etanolamina, AEA) (Devane et al., 1992), así como la N-homolinoleoiletanolamina y la N-docosatetraenoiletanolamina (Bisogno, 2008). El 2-araquidonoilglicerol (2-AG) es un éster entre el ácido araquidónico y el glicerol, fue aislado de intestino canino (Mechoulam et al., 1995) y parece ser el agonista cannabinoide selectivo por excelencia (Sugiura, Kobayashi, Oka, Waku, 2002).

Estas moléculas no se encuentran almacenadas y son sintetizadas a demanda y liberadas para actuar de forma retrógrada. Una vez que cumplen su objetivo de regulación, son internalizados de nuevo en las células, mediante un sistema de recaptación que incluye diversas enzimas hidrolíticas (Díaz-Laviada, 2009).

A pesar de la estructura similar de estos dos endocannabinoides, existen diferencias sustanciales entre ellos. Las acciones de la AEA y 2-AG sobre los receptores CB1 son diferentes. Mientras que el 2-AG parece ser agonista total, la AEA exhibe una eficacia menor, actuando como agonista parcial, al menos en aquellas zonas en las que la densidad de receptores CB1 es menor.

En humanos, se ha descrito la presencia de anandamida en cerebro y en tejidos periféricos como bazo, corazón, testículos, útero (Felder et al., 1996) y endotelio vascular (Randall, 2007). Las áreas del cerebro que tienen mayor concentración de anandamida (corteza hipocámpal, estriado y cerebelo) coinciden con las zonas en las que la expresión de CB1 es mayor (Felder et al., 1996). Sin embargo, los niveles encontrados en fluidos corporales, plasma, suero o líquido cefalorraquídeo son relativamente bajos, lo que apoya la idea de que la anandamida actúa localmente, produciéndose cerca de sus lugares de acción.

Por otra parte, se ha detectado la presencia de 2-AG en encéfalo, intestino, páncreas, bazo, hígado, pulmón y riñón (Sugiura et al., 2002). El hecho de que los niveles de 2-AG en encéfalo sean unas 200 veces superiores a los de anandamida, y que el 2-AG se comporte como agonista total frente a CB1 y CB2 hace proponer a algunos autores que este compuesto sea el verdadero agonista endógeno (Sugiura, Kishimoto, Oka y Gokoh, 2006)

Los endocannabinoides se sintetizan “a demanda”, en el momento en que se necesitan, y se liberan a la hendidura sináptica inmediatamente después de su producción. En este sentido son similares a otros moduladores, como prostaglandinas y leucotrienos y diferentes a los neurotransmisores clásicos, que se almacenan en vesículas antes de ser liberados. Los cannabinoides endógenos se sintetizan y liberan en respuesta a un incremento en la concentración intracelular de calcio, producida por una despolarización, o tras activación de un receptor metabotrópico acoplado a la proteína Gq/11, lo que sugiere que se producen en momentos de intensa actividad del Sistema Nervioso Central (Mackie, 2006).

La AEA se puede formar a partir de ácido araquidónico (AA) y etanolamina, mediante una reacción catalizada por la amidohidrolasa de ácidos grasos (FAAH) (Ueda, Kurahashi, Yamamoto y Tokunaga, 1995). Sin embargo, es posible que esta vía no tenga relevancia fisiológica, ya que para que se produzca esta reacción se requieren concentraciones excesivamente elevadas de los sustratos (Okamoto, Wang, Morishita y Ueda, 2007).

En cuanto a la biosíntesis de 2-AG, se produce fundamentalmente a partir del mediador lipídico diacilglicerol (DAG) con AA en la posición 2, esta reacción es catalizada por enzimas DAG lipasas las cuales son estimuladas por calcio y glutamina.

La degradación de los endocannabinoides es intracelular por lo que es necesario que estos compuestos vuelvan a entrar en la célula para ser posteriormente metabolizados. Al ser compuestos lipofílicos podrían atravesar la membrana por difusión y por ello actualmente hay controversia sobre la existencia de un mecanismo de transporte facilitado (Hillard y Jarrhian, 2003). Sin embargo, hay muchos datos que indican que el transporte de anandamida es un proceso saturable y capaz de poder ser inhibido farmacológicamente.

Una vez dentro de la célula, la anandamida se hidroliza a etanolamina y AA por la acción de la enzima FAAH localizada en membrana, que presenta una secuencia rica en serina, glicina y alanina, conservada en la mayoría de las amidasas. La FAAH puede hidrolizar también 2-AG, oleamida y otras amidas de ácidos grasos. La hidrólisis de 2-AG en glicerol y AA se realiza mayoritariamente por la monoacilglicerol lipasa (MAGL), una serina lipasa aislada originalmente de tejido adiposo, pero muy abundante en terminales presinápticos del tejido nervioso (Di Marzo, 2008).

Para entender las posibilidades reales que puede ofrecer el uso de cannabinoides en el tratamiento del dolor, es preciso analizar la presencia de receptores cannabinoides en la vía de transmisión del estímulo nociceptivo. Además, es importante señalar que las lesiones neurales periféricas incrementan la expresión de receptores cannabinoides CB1 en áreas relacionadas con la transmisión del dolor, como la médula y el tálamo (Siegling, Hofmann, Denzer, Mauler y De Vry, 2001) y que en dolores crónicos que se acompañan de lesiones neurales, se incrementa la expresión de receptores CB2 en la microglía (Zhang et al., 2003).

La principal vía de actuación de los Cannabinoides, naturales o sintéticos, es la activación de receptores CB1 o CB2, generalmente acoplados a proteínas G inhibitoras, que inhiben la activación de la adenilato ciclasa y la entrada de calcio al interior celular y favorecen la salida de potasio (Pertwee, 2008). Como consecuencia disminuyen la excitabilidad de la membrana y la actividad neuronal, por lo tanto, el resultado final es la reducción de la liberación de neurotransmisores.

Además, la transmisión del estímulo doloroso es directamente dependiente de la liberación de diferentes mediadores tanto en tejidos periféricos, donde se liberan sustancias proinflamatorias en respuesta a estímulos nocivos, como en el SNC donde la transmisión del estímulo doloroso depende, inicialmente, de la liberación de glutamato en el asta posterior de la médula espinal y en la que también se implican otros neurotransmisores o mediadores como la Sustancia P, el ATP, diferentes interleucinas o TNF, entre otros. Estas sustancias, que son liberadas por neuronas y/o células gliales, mantienen y potencian la transmisión dolorosa, son responsables de la cronificación del dolor y juegan un papel fundamental en el desarrollo de los dolores neuropáticos (Pertwee, 2008).

2.3.3 Uso de cannabis en medicina humana

En una revisión, se reunieron cinco estudios donde fue evaluada la eficacia de derivados cannabinoides en pacientes que presentaban dolor de origen oncológico utilizando diferentes presentaciones farmacéuticas, como las cápsulas de aceite de THC, los aerosoles bucales de THC:CBD (nabiximol) o los aerosoles bucales de THC. Se encontraron algunas evidencias de reducción del dolor por cáncer asociado con estas terapias. Las dosis utilizadas oscilan entre 2,7 y 43,2 mg/día de THC y 0-40 mg/día de CBD, siendo que las dosis más altas de THC se correlacionaron con un mayor alivio del dolor en algunos estudios (Blake et al., 2017).

Desde tiempos remotos a nivel popular le han atribuido al cannabis propiedades relajantes, antidepresivas, antiinflamatorias e incluso estimulantes del apetito y con fines analgésicos. Los CB1R en el hipocampo, en las regiones corticales asociativas, en el cerebelo y los ganglios basales consisten en características neuroanatómicas, neuroquímicas y farmacológicas notablemente similares a las de los receptores del sistema opioide. Se cree que modulan el procesamiento nociceptivo en el cerebro, de forma independiente y en sinergia con los opioides exógenos (Ilit y Gil, 2019).

En Israel, se evaluó en un estudio de tipo observacional sin grupo control, el efecto del cannabis de uso medicinal en pacientes con trastornos del espectro autista (TEA) con el objetivo evaluar la seguridad y eficacia de esta terapia, logrando demostrar que un tratamiento enriquecido con CBD para pacientes con TEA puede conducir potencialmente a una mejora de los síntomas conductuales (Bar-Lev, Mechoulam, Saban, Meiri y Novak, 2019).

En un estudio observacional y retrospectivo realizado entre los años 2016 y 2017 en una clínica privada de Uruguay, que aplica cannabis para el tratamiento de distintas patologías, tales como alteraciones neurológicas, psiquiátricas, neoplásicas, artrosis degenerativas, entre otros. Se encontró que el 60,6% de los pacientes presentaron mejoría de los síntomas luego de iniciar tratamiento con aceite de cannabis con alto contenido en CBD (5,25% de CBD y 0,2% de tetrahidrocannabinol [THC]).

Estos aceites cuentan con la aprobación de importación del Ministerio de Salud y poseen determinación cromatográfica de la concentración de cada cannabinoide realizada en origen. Su producción cumple con las normas de buenas prácticas de manufactura (GMP) que certifican la ausencia de metales pesados, bacterias, hongos u otros contaminantes tóxicos (Galzerano, Orellana, Rios, Coitiño y Velazquez, 2019).

2.3.4 Uso de cannabis en veterinaria

El interés médico reciente en terapias y modalidades alternativas para el alivio del dolor ha llevado a muchos tutores de mascotas a buscar productos relacionados con el cannabis, lo cual requiere acompañamiento médico veterinario y respaldo científico.

En un reciente estudio piloto, se estudió la caracterización de endocannabinoides y aciletanolamidas relacionadas en el líquido sinovial de perros con osteoartritis de rodilla de cuatro perros. Los animales fueron sometidos a artrotomía de la articulación de la rodilla para reconstrucción de ligamento cruzado anterior. Se estudió el líquido sinovial y posterior análisis citológico, con cuantificación de citocinas y compuestos endocannabinoides. Fue evidenciada la presencia de 2AG y OEA (compuesto endógeno lipídico con acción cannabimimética sin unirse a los receptores de endocannabinoides) y aumento de células inflamatorias en rodillas enfermas de los cuatro perros. Además, encontraron 2AG, AEA, PEA y OEA en rodillas sanas, lo cual puede significar un aporte promisorio en la desaceleración de los eventos progresivos de la OA (Valastro et al., 2017).

Otro estudio se llevó a cabo con el objetivo de evaluar la farmacocinética de los principales compuestos fitocannabinoides activos (CBD y THC) que contenía el extracto de cannabis Bedrocan® en perros en ayuna y alimentados. Los perros fueron asignados aleatoriamente en uno de los grupos de tratamiento, utilizándose un diseño cruzado abierto, de dosis única, dos tratamientos. Inicialmente al grupo I se le administró Bedrocan® (aceite de oliva con 20% THC y un 0,5% de CBD) a una dosis de 1,5mg/kg de THC y 0,0375 mg/kg de CBD en ayunas, mientras que el grupo II recibió comida antes y después de recibir la medicación, siendo evaluados diariamente durante 7 días y mediante un mes wash-out, invirtieron el orden de los grupos. Se realizaron análisis farmacocinéticos y cuantificación del THC y CBD. Se encontró un aumento significativo del área bajo la curva en el grupo en ayunas. Debido a la lipoafinidad del THC, el empleo de una solución oleosa como vehículo, puede mejorar la absorción, y la misma verse afectada por la presencia de comida, ralentizando su absorción (Lebwkowska et al., 2019).

También se evaluó la farmacocinética del cannabidiol en perros sanos, utilizando como vías de administración oral (VO), intranasal (IN) e intrarectal (IR), obteniendo como resultados que la vía oral tiene mayor absorción y concentración plasmática que la vía intranasal. Cabe mencionar que la administración IN de CBD mostró tener una absorción más rápida en comparación con la administración VO. Sin embargo, VO sigue siendo la ruta más favorable para la entrega de CBD debido a su administración más factible. La vía IR no alcanzó valores significativos en las concentraciones plasmáticas por lo que no se realizaron análisis farmacocinéticos para esta vía de administración. Al igual que la ruta IN, la ruta oromucosa también es un método de administración de fármacos fácil e indoloro y podría ser capaz de sortear algunos de los problemas asociados con la ruta VO, como evitar el metabolismo hepático de primer paso. No obstante, en este estudio no se pudo cumplir con dicha hipótesis, ya que la vía IN presentó menor absorción y concentración plasmática que la vía oral. La vía oromucosa también puede proporcionar un inicio de acción rápido, siempre que los tiempos de exposición a la mucosa oral sean adecuados y exista un método para evitar el lavado del fármaco por la saliva, lo cual significa un desafío en perros despiertos (Polidoro et al., 2022).

Investigadores evaluaron en 30 perros Beagles sanos, los posibles efectos adversos asociados a la administración del cannabidiol mediante 3 formas distintas (cápsulas de aceite microencapsuladas, cremas transdérmicas con infusión de CBD y aceite con infusión en CBD, en 2 dosis diferentes 10mg/kg día y 20mg/kg día durante 6 semanas. Si bien fue bien tolerado en todos los casos, la totalidad de perros del estudio presentó diarrea leve independientemente de la dosis y vía de administración. Además se detectó mediante seguimiento con los análisis sanguíneo, que uno de los principales efectos secundarios fue elevación de la fosfatasa alcalina sérica dependiente de la dosis en 11 perros (36%), a partir de la cuarta semana (McGrath, Bartner, Rao, Hellyer, y Kogan., 2018)

Se ha demostrado que perros con OA que reciben tratamiento de extracto de cáñamo rico en CBD (2 mg/kg de CBD BID) en comparación al placebo, permanecen por más tiempo activos y con menos dolor (Gamble et al., 2018). Aunque es necesario estudios a largo plazo con poblaciones más grandes para identificar los efectos a largo plazo del tratamiento con aceite de cannabis, los efectos a corto plazo son promisoros (Gamble et al., 2018).

Siguiendo a lo observado en estudios anteriores, se evaluó la eficacia del CBD tanto desnudo como encapsulado en liposomas. En un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo y de 4 semanas de duración, en un modelo espontáneo de OA canino. En el grupo CBD se demostró una disminución significativa del dolor y aumento de la movilidad dosis-dependiente entre animales con un diagnóstico confirmado de OA, donde el CBD liposomal (20 mg/día) fue tan efectivo como la dosis más alta de CBD no liposomal (50 mg/día) (Verrico et al., 2020).

En un estudio aleatorio realizado con grupo control, se evaluó la eficacia de una formulación de aceite de CBD, incluida dentro de un régimen farmacológico multimodal combinado con un fármaco anti inflamatorio en los que se tuvieron en cuenta principalmente el firocoxib y en como segunda opción la prednisona, gabapentina y amitriptilina con el objetivo de aliviar el dolor en perros afectados por OA espontánea. La vía de administración del aceite de cannabidiol fue la vía transmucosa en una dosis de 2mg/kg BID. A ese grupo con CBD se lo comparó con un grupo en régimen multimodal sin aporte de cannabidiol. La evaluación del dolor fue llevada a cabo mediante el uso de CBPI, concluyendo que el enfoque terapéutico multimodal para afecciones dolorosas de OA, utilizando combinación de anti inflamatorio, gabapentina, amitriptilina y CBD, tiene un efecto benéfico en la calidad de vida de los pacientes (Brioschi et al., 2020).

En otro estudio piloto se evaluó la eficacia, seguridad y efecto de una presentación de aceite de cannabidiol comparado con placebo, en perros con dolor asociado a OA canina. Utilizando medidas de resultados objetivas, tales como análisis objetivo de la marcha, recuentos de actividad (a través de acelerometría) y metrología clínica. No se observaron diferencias entre los grupos en ningún momento para ninguna de las medidas de resultado que fueron utilizadas (Mejía, Duerr, Griffenhagen y McGrath, 2021).

Un reporte de caso clínico en Facultad de Veterinaria de Uruguay UdelaR (Furtado, 2019) relató la eficacia en el tratamiento de dolor crónico de un perro adulto raza Labrador con osteoartrosis, utilizando 1 mg/kg de una formulación farmacéutica de extracto de Cannabis sativa L. al 5% de CBD full spectrum. Se describió un incremento de la calidad de vida y actividad del perro tratado, registrándose un ligero aumento de la fosfatasa alcalina sérica.

Fue evaluado el efecto beneficioso del CBD en la epilepsia idiopática canina conjuntamente con los fármacos anticonvulsivantes convencionales. Administrando 2,5 mg/kg vía oral dos veces al día durante 12 semanas. Se obtuvieron disminuciones en el número de convulsiones, en el orden de un 30%, sugiriendo, por fin, que se necesitan nuevos estudios donde se utilicen dosis mayores del CBD (McGrath, Bartner, Rao, Packer y Gustafson, 2019).

Fue evaluada nuevamente en un estudio reciente la eficacia terapéutica del CBD mediante un ensayo clínico en perros con epilepsia idiopática resistente a los medicamentos. No se logró confirmar una diferencia en las tasas de respuesta entre el grupo de CBD y el grupo de placebo, mientras que en otro ensayo cruzado se encontró una reducción de $\geq 50\%$ en la frecuencia de las crisis epilépticas en seis de 14 perros en la fase de tratamiento. Reducción que no fue observada durante la fase de placebo. Por lo pronto, con el conocimiento actual, no es posible proporcionar recomendaciones claras para el uso de CBD en la epilepsia canina.

Continúan siendo necesario realizar ensayos caninos controlados aleatorios con muestras de un tamaño mayor, para determinar el rango de concentraciones plasmáticas terapéuticas, desarrollar regímenes de dosificación basados en la evidencia, determinar la eficacia del cannabidiol en la epilepsia refractaria a los medicamentos y también estudiar las posibles asociaciones entre los efectos del tratamiento y diferentes etiologías, tipos de epilepsia y combinaciones de fármacos (Potschka, Bathi, Tipold y McGrath, 2022).

La utilización de cannabidiol de manera in vitro conjuntamente con fármacos quimioterápicos demostró resultados alentadores, reduciendo en forma significativa la proliferación de células cancerosas caninas. El CBD demostró ser eficaz en obstaculizar la proliferación celular y la inducción de apoptosis y autofagia de determinadas líneas celulares neoplásicas (osteosarcoma, carcinoma mamario y linfoma). No obstante, es necesario realizar mayores estudios de su eficacia y combinaciones con agentes quimioterápicos de uso convencional (Henry, Shoemaker, Prietto, Hannon y Washklog, 2020).

Corsetti y col (2021) evaluaron la respuesta del cannabidiol en perros que presentaban agresividad dirigida hacia los humanos, encontrándose una reducción del comportamiento agresivo, aunque no significativo, del grupo tratado con CBD frente al grupo control con placebo.

Recientemente se demostró la disminución del prurito en perros que presentan dermatitis atópica, mediante la administración de un aceite mixto que contenía CBD y ácido cannabidiólico (CBDa) en una dosis de 2 mg/kg cada 12 horas durante 4 semanas. La reducción del prurito no se vio acompañada con la mejoría de las lesiones (Loewinger, Wakshlag, Bowden, Peters-Kennedy y Rosenberg, 2022).

Shilo-Benjamini et al., (2022) demostraron en un reporte de caso con un perro mestizo de 14 años, que la aplicación subcutánea de una formulación con CBD liposomal a la dosis de 5mg/kg mejoró la actividad del animal y también las puntuaciones de dolor evaluadas a través de escalas CBPI y VAS, durante 3 semanas.

3. HIPÓTESIS

La hipótesis del presente estudio es que el uso de una formulación oral conteniendo fitocannabinoides (THC:CBD 1:2) en concentración 3,2% THC - 7,35% CBD, a una dosis de 0,5 mg/kg cada 12 horas en base al CBD, utilizada en un perro con dolor de origen OA, resultará en una disminución de al menos 30% en la escala CBPI y mínimos efectos colaterales .

4. OBJETIVOS

4.1. OBJETIVO GENERAL

- Evaluar el efecto antiálgico de dicha formulación con fitocannabinoides en una proporción THC:CBD 1:2 utilizando escalas validadas para dolor y calidad de vida en perros

4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Evaluar si el efecto antiálgico de dicha formulación disminuye por lo menos un 30% en la escala *Canine Brief Pain Inventory*
- Estudiar los efectos colaterales que produce una formulación de THC y CBD en perros, administrado por vía oral a dosis terapéuticas

5. PRESENTACIÓN CASO CLÍNICO

5.1. ANAMNESIS

El día 19 de noviembre del 2019, se realizó consulta del paciente “Maluko” en el Centro Hospitalario del Departamento de Pequeños Animales de la Facultad de Veterinaria, UdelaR. Maluko es un canino macho, castrado, de 6 años de edad, de raza Cimarrón uruguayo, de manto atigrado, con un peso corporal de 45 kg.



Figura 1. Paciente Maluko

5.1.1. Motivo de consulta

“Está rengueando hace un tiempo”.

5.1.2. Anamnesis sanitaria

Vacunas y medicación endectocida al día, antipulgas presentación en collar (vigente).

5.1.3. Anamnesis ambiental

Vive en una casa con acceso a un patio. Se alimenta con ración marca Equilibrio para perros adultos razas grandes.

5.1.4. Anamnesis remota fisiológica

Castrado (no realizó montas previamente).

5.1.5. Anamnesis próxima patológica

En el año 2016, aumentó mucho de peso y la tutora observó que estaba claudicando, por lo cual consultó con veterinario traumatólogo, quien diagnosticó rotura de ligamento cruzado craneal del miembro pélvico izquierdo (MPI). Fue sometido a cirugía y durante el postoperatorio se recomienda ejercicio gradual y controlado, además se le indicó tratamiento con Rimadyl (Carprofeno 100 mg) a una dosis de 4mg/kg SID (cada 24 horas) durante 3 días.

Durante el año 2019, consultó nuevamente con el colega traumatólogo, ya que observa mayor claudicación durante el ejercicio y se cansa más rápidamente. Se realizó estudio radiográfico de rodilla izquierda y de articulación coxofemoral bilateral debido a que hay presencia de alopecia en la región y crepitación durante el examen ortopédico en dicha articulación. El resultado de la radiografía indica que no había alteraciones en rodilla, sin embargo, por la afección coxofemoral se planteó inicialmente realizar denervación de cabeza de fémur, pero debido a que la recuperación de la cirugía de RLCC fue complicada para el paciente, el tutor optó por no someterlo a cirugía.

Se indicó la administración de 1 comprimido de Nulartrin (Diacereína 50 mg) una vez al día durante el invierno.

6. MATERIALES Y MÉTODOS

Este estudio obtuvo aprobación por parte de CEUA FVET bajo el número 562., así como de la Comisión de Estudios de Cannabis (UdelaR), e Instituto de Regulación y Control del Cannabis (IRCCA), respetando así las normativas vigentes de bienestar y licencias de investigación para estudios con cannabis.

6.1. ELABORACIÓN DEL ACEITE DE CANNABIS PARA USO MEDICINAL

El producto utilizado en el presente trabajo, parte de un proyecto de investigación interdisciplinario entre Facultad de Veterinaria y Facultad de Química, donde se llevó a cabo, en la última institución mencionada, la elaboración de un producto oleoso con extracto de cannabinoides.

Cabe destacar que la elaboración del mismo se trató del trabajo final de grado por parte de la Lic.QF. Rossina Castro, quien presentó su informe final práctico "Desarrollo de una forma farmacéutica oral a base de Cannabis para uso veterinario" (Castro, 2020). La materia prima de la cual se realizó la posterior extracción de cannabinoides fue una colaboración del IRCCA, quien cedió tres lotes de un subproducto (trimming) de la industria del cannabis de uso adulto.

Como resultados se obtuvieron diferentes aceites con diferentes concentraciones de cannabinoides y terpenos (concentración promedio 7,35% CBD - 3,2% THC), a los cuales se los sometió a pruebas de estabilidad, considerándolos aptos para los ensayos clínicos.

6.2. SELECCIÓN DEL PACIENTE

Se realizó la primera atención en el Hospital Veterinario de la Facultad de Veterinaria, UdelaR, para una primera evaluación física, comportamental y colecta de muestras sanguíneas para realizar exámenes de laboratorio. En este momento se registraron datos clínicos incluyendo edad, raza, sexo, peso, duración de la sintomatología dolorosa, enfermedades previas y concomitantes.

El paciente seleccionado en el presente estudio debía presentar claudicación de un miembro por lo menos, con compromiso de movimiento de dicho miembro por lo menos 3 semanas de evolución. Además presentar signos clínicos compatibles con OA tales como disminución de rango de flexión, dolor en la manipulación del miembro, efusión articular, crepitación y evidencia radiográfica de presencia de OA.

Además, debía de alcanzar valores inferiores a 0.75 en la escala CBPI (inventario breve de dolor canino) para la intensidad e interferencia del dolor y estar libre de alteraciones en el examen sanguíneo.

Por otra parte, para poder ser seleccionado, nuestro paciente no debió tener cambios en su ambiente, ya sea introducción de nuevos animales o personas, o cambios de residencia durante el periodo del estudio. Tampoco debió recibir tratamiento antiinflamatorio de larga duración 8 semanas previas al estudio, ni presentar signos de enfermedad gastrointestinal, hepática o renal.

6.3. TRATAMIENTO MÉDICO

Se indicó administrar la formulación de aceite de cannabis ya descrita anteriormente.

Dosis: 0.5mg/kg VO, cada 12 horas tomando como base para cálculo de dosis a la concentración de CBD. Administración de 0,3 mL VO, cada 12 horas durante 30 días consecutivos.

Observaciones: Necesitó rescate analgésico con Dipirona (Novemina 500mg) dosis 25mg/kg el día 27/11/2019

6.4 MEDIDAS DE RESULTADO

Evaluación de dolor y calidad de vida

El efecto antiálgico del paciente se evaluó mediante el uso de escalas validadas para la evaluación del dolor, respondidas por el tutor.

Las escalas utilizadas fueron la escala de calidad de vida de Helsinki (Hielm Bjorkman et al., 2009) y el *Canine Brief Pain Inventory* (CBPI) (Brown et al., 2007).

El CBPI es un cuestionario que consta de 11 ítems agrupados de acuerdo a dos factores: severidad del dolor y la interferencia con la funcionalidad del paciente. Se puntúan de 0 (no interfiere) a 10 (interfiere completamente), a medida que aumentan los puntajes para la severidad e interferencia, el dolor es mayor y la calidad de vida disminuye. Una pregunta se refiere a la calidad de vida, con una puntuación de 1 a 5 (pobre a muy buena) (Brown et al., 2007)

El índice de calidad de vida de Helsinki es un cuestionario que permite valorar a los pacientes mediante 11 preguntas con 5 opciones que se puntúan de 0 (ausencia de dolor) a 4 (dolor crónico severo). A partir de la suma de los puntos de cada pregunta se obtiene el score final que va desde 0 a 44, siendo que, a mayor puntaje, mayor es la pérdida de calidad de vida (Hielm-Bjorkman et al., 2009).

Para la evaluación del paciente, se le entregaron a los tutores los dos cuestionarios impresos (CBPI y HCPI) los cuales debieron ser completados cada 3 días, tomando como día 0 el día que se inició el tratamiento y el día de finalización del mismo. Además de registrar efectos no deseados, en caso de observarse, se dejó un número de celular para que pudieran contactarse.

El primer cuestionario entregado fue para evaluar el dolor crónico de origen osteoarticular, la escala validada "Breve inventario de dolor canino" CBPI (Brown et al., 2007). El índice de dolor crónico de Helsinki, escala validada específica para evaluar calidad de vida en pacientes con patologías crónicas (Hielm-Bjorkman et al., 2009).

7.RESULTADOS

7.1.

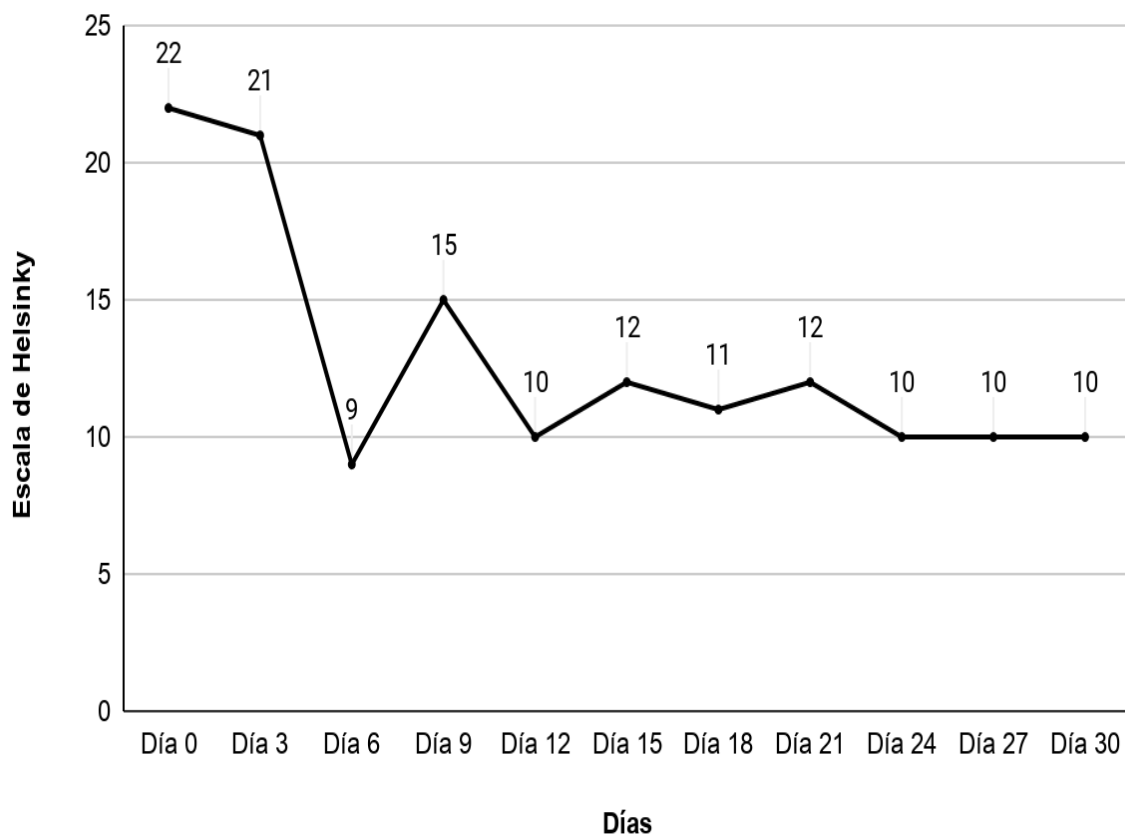


Figura 2. Evolución de valores del Índice de dolor crónico de Helsinki (HCPI) durante el tratamiento de un perro con osteoartritis, utilizando 0,5 mg/kg de CBD y 0,25 mg/kg de THC vía oral BID.

Las variaciones de los valores según la escala de calidad de vida de Helsinki del caso clínico (Hielm-Bjorkman et al., 2009) se muestran en la figura 2. A partir del día 3 se evidencia la disminución del valor inicial, alcanzando una disminución mayor al 50% al final del tratamiento.

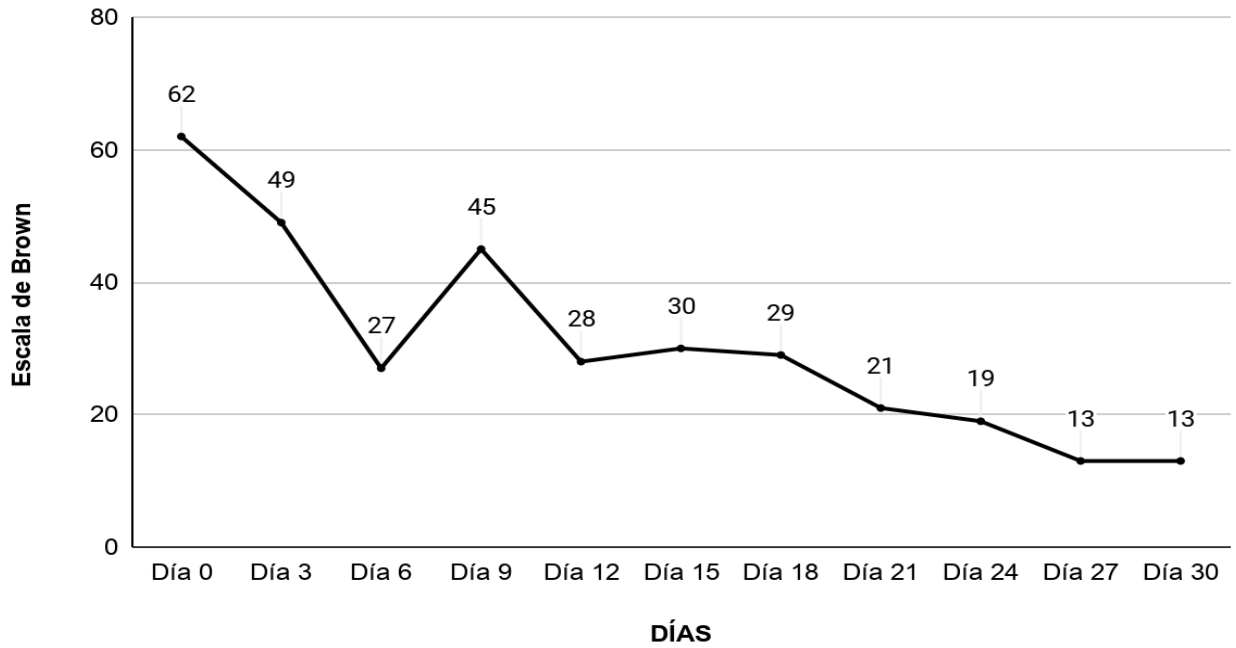


Figura 3. Evolución de calores de escala CBPI (Brown et al., 2007) durante el tratamiento de un perro con osteoartritis, utilizando 0,5 mg/kg de CBD y 0,25 mg/kg de THC vía oral BID.

En la Fig. 3 Se muestra la evolución del dolor a lo largo del tratamiento, evaluado según la escala CBPI. Se puede apreciar a partir del día 3 un notorio descenso, que posteriormente en el día 9 tiene un incremento, el cual no se mantiene y a partir del día 12 continúa disminuyendo hasta el día 30 (Variaciones menores a 80%).

Tabla 1. Valores de Hemograma y bioquímica sanguínea al comienzo y al finalizar el estudio.

	Día 0	Día 30	Valores de referencia
	Hemograma		
Hematocrito (%)	42,8	48,4	37-55
Rec. eritrocitario (mill/ μ l)	7,14	7,94	5,5-8,5
Hemoglobinuria (g/dl)	17	18,6	12-18
VCM (fL)	59,9	61	60-77
HCM (pg)	23,8	23,4	19,2-24,5
CHCM (gr/dl)	39,7	38,4	31,9-35,9
Plaquetas (μ l)	206000	134000	200000,0-900000,0
MPV (fl)	9,3	16,7	
Leucocitos (/ μ l)	10200	12600	6000-17000
Fórmula absoluta (/ μ l)			
Neutrófilos	7344	7308	3000-11400
Linfocitos	2244	2646	1000-4800
Monocitos	510	630	150-1350
Eosinófilos	102	1134	100-750
Basófilos	0	0	Raro
	Bioquímica Sanguínea		
Perfil renal (mg/dl)			
Urea	29,71	38,19	21,42-64,26
Creatinina	1,1	1,1	1,0-2,0
Perfil hepático			
Albúmina (gr/dl)	3,4	3	3,1-4,2
Globulinas (gr/dl)	3,34	no se pudo medir	1,9-3,6
Proteínas totales (gr/dl)	6,8	no se pudo medir	5,4-7,6
AST(GOT) (UI/l)	40	37	14-51
ALT (GPT) (UI/l)	33	19	20-88
Fosfatasa alcalina (UI/l)	106	34	17-111
Colesterol (mg/dl)	209	216	150-275
Bilirrubina total (mg/dl)	0,1	0,2	0,0-0,5

Observación: Agregación plaquetaria y presencia de policromatófilos en la 2da muestra.

8. DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en el presente trabajo sugieren que el tratamiento del paciente descrito con dolor crónico de origen osteoarticular, utilizando una formulación en base de aceite de cannabis a dosis de 0,5 mg/kg de CBD y 0,25 mg/kg de THC BID vía oral durante 30 días, tuvo un efecto positivo sobre la calidad de vida, movilidad y confort.

Estudios anteriores como el de Gamble y colaboradores (2018) tomaron como base para el tratamiento del dolor crónico osteoarticular en perros, la utilización de un aceite de cannabis cuya formulación contenía principalmente CBD 1% y concentraciones mínimas de otros cannabinoides como de THC (0,27 mg/ml), cannabigerol (CBG, 0,11 mg/ml) y terpenos. Utilizaron una población de perros que asistió al hospital veterinario de la Universidad de Cornell, siendo que tanto veterinarios como tutores fueron cegados al tratamiento, los pacientes fueron agrupados en tratamientos control (2mg/kg de CBD) y placebo (volumen equivalente de aceite de oliva y esencia de menta). Como medida de evaluación del dolor y de la movilidad, utilizaron las escalas CBPI y VAS respectivamente. En ésta última, el tutor debe de completar por su mascota, en una escala gráfica del 0 al 100, que brinda datos sobre su bienestar. Ambas escalas muestran que esa formulación ofreció bienestar y confort a los animales tratados, ya que disminuyó las escalas CBPI en un promedio de 30% y aumentó las escalas visuales analógicas de movilidad. Cabe destacar que durante el estudio solo se les permitió utilizar AINES, aceite de pescado y glicosaminoglicanos a aquellos animales que ya lo venían utilizando. No se encontraron efectos colaterales más allá de una elevación en la FAS.

En comparación, en nuestro estudio se trabajó con una formulación con concentraciones tanto de CBD como de THC, lo que permitió alcanzar disminuciones en el orden del 80% en la escala CBPI y 54% en la escala de calidad de vida HCPI. A diferencia del estudio realizado por Gamble, en el nuestro, si bien fue tenido en cuenta en forma inicial, se desestimó el uso de la VAS ya que no está validada en veterinaria, ya que es una escala que el mismo paciente debería completar por sí mismo. Por otra parte, durante el tratamiento a nuestro paciente se le permitió realizar un rescate analgésico con Dipirona en una oportunidad que se consideró necesaria, en cuanto al estudio anterior que varios pacientes permanecieron con el uso de distintos AINES en todo momento del estudio. En nuestro caso, no se observaron efectos colaterales ni fueron detectadas elevaciones en la FAS. El alcance de nuestro trabajo es limitado ya que se remite a un solo paciente, y en un esquema open label, esto es, el tutor y veterinario sabían que se le estaba administrando cannabis al paciente.

Otra diferencia es que el paciente de nuestro trabajo inició el tratamiento con CBPI en su límite superior, lo que pudo haber llevado a ser más responsivo al tratamiento, con una disminución en valores de escala más notoria. En el estudio de Gamble (2018), iniciaron con valores de CBPI moderados en su límite inferior, no

percibiendo disminuciones pronunciadas. No obstante, los resultados obtenidos en nuestro trabajo, son más que promisorios y merece ampliar su investigación en nuevos estudios.

Situación similar se puede observar en comparación con el relato de caso realizado por Furtado en 2019, donde los resultados obtenidos en dicho estudio reflejan una disminución del 33% en los valores de la escala CBPI y 21% en la escala HCPI. En dicho trabajo se estudió el efecto del aceite de cannabidiol administrado en una dosis de 1mg/kg BID durante 30 días en un paciente con dolor crónico de origen OA cuyo CBPI inicial fue de 81, clasificándose como dolor severo. Nuestro paciente presentó valores iniciales de CBPI menores a 75, siendo éste un requisito para formar parte del estudio, iniciando con CBPI 62 (dolor moderado). Luego de ser tratado con una formulación de aceite de cannabis conteniendo THC:CBD (relación 1:2) y aun así administrando la mitad de la dosis de CBD durante la misma cantidad de días en comparación con el anterior, obtuvo una mejor respuesta, alcanzando mayores disminuciones en las escalas CBPI y HCPI.

En los estudios anteriormente mencionados, no se observaron efectos secundarios en los perros que participaron de la investigación, más allá de elevación de fosfatasa alcalina sérica, coincidiendo con lo reportado por el estudio de McGrath et al. (2018). Esta elevación se puede deber a la interacción del CBD con diferentes enzimas como la súper familia de la enzima citocromo P450 (CYP), pudiendo influir en la metabolización de ciertos fármacos. En nuestro paciente no se observó elevación de dicha enzima.

En 2020, Verrico y colaboradores (Verrico et al., 2020) estudiaron el efecto antiálgico en comparación de una formulación de aceite de cannabis predominancia CBD administrada vía oral y el CBD vehiculizado en liposomas para el tratamiento de dolor por artrosis en 20 perros. El mismo fue aleatorizado, con grupo control que recibió 20 mg/día CBD liposomal, 20mg/día CBD puro (equivalente a 0,5mg/kg), 50 mg/día CBD puro (equivalente a 1,2mg/kg) o placebo (aceite de coco). Tutores e investigadores permanecieron ciegos al tratamiento, durante las 4 semanas de duración. No se permitió la utilización de otras medicaciones durante el estudio y como medida de evaluación del dolor utilizaron la escala de calidad de vida HCPI la cual fue respondida por los tutores el día 0, 30 y 45 y evaluación veterinaria los días 0 y 30. Como resultados destacan que la utilización de los liposomas mejora la biodisponibilidad del CBD, que entregado vía oral puede disminuir su eficacia, también encontraron que 20 mg/día ofrecidos en forma de liposomas de CBD genera bienestar y confort a los animales que lo recibieron, siendo los resultados tan significativos como mayor los que recibieron la mayor dosis de CBD puro, demostrados con la disminución de la puntuación en la HCPI.

En nuestro trabajo a diferencia de éste, no sólo se utilizó la escala HCPI para evaluar la calidad de vida del paciente, sino que también se evaluó con la CBPI para precisar el dolor crónico del paciente. Mientras tanto, los resultados obtenidos en nuestro único paciente estudiado fueron alentadores como los alcanzados en el trabajo de Verrico (2020), demostrando en este caso que 0,5mg/kg de CBD en combinación con THC resulta en mejora de la calidad de vida tanto como la mayor

dosis utilizada en ese estudio, y también como la formulación vehiculizada en liposomas.

También el efecto antiálgico del CBD fue estudiado en un esquema multimodal como tratamiento para dolor crónico en 21 perros. Brioschi y colaboradores (2020) realizaron un estudio donde se agruparon en dos tratamientos, uno compuesto por 12 perros a los cuales se les administró Gabapentina 10 mg/kg c/12hs, Amitriptilina 1mg/kg c/24hs, Firocoxib 5mg/kg c/24hs o Prednisona 0,5mg/kg c/12hs y a otro grupo de 9 pacientes a los cuales también se les administró el mismo protocolo más 2mg/kg de aceite de cannabis con predominio de CBD c/12hs por vía OTM, durante 3 meses. Los perros hasta el momento del estudio no estaban recibiendo ningún tratamiento, y se consideró motivo de exclusión el estar recibiendo medicaciones previa al estudio. Como medidas de evaluación utilizaron la escala CBPI el día 0, y a las semanas 1, 2, 4 y 12. Los resultados demuestran que los perros que recibieron el agregado de CBD 2mg/kg BID presentaron un manejo satisfactorio del dolor y la calidad de vida en combinación con el protocolo multimodal, permitiendo reducir la mitad de la dosis de fármacos como gabapentina y prednisona.

Los resultados de dicho estudio indican que las subescalas (PSS y PIS) del CBPI disminuyeron en el grupo CBD con respecto al grupo sin CBD y aumentó la calidad de vida de los pacientes percibida por los tutores. En los resultados individuales, se obtuvo éxito en más de un perro en el grupo que recibió CBD en comparación, lo cual se puede precisar que la diferencia obtenida se debe al aporte del CBD en el protocolo multimodal. Se menciona que los perros que recibieron CBD vía OTM fue bien tolerado, y 2 perros manifestaron síntomas leves gastrointestinales, y somnolencia en un perro que recibió CBD y dos del grupo sin CBD.

En comparación con este trabajo completo propuesto por Brioschi, en nuestro relato de caso se utilizó una dosis 4 veces menor de la formulación de fitocannabinoides, con efectos antiálgicos significativos y sin presentar efectos secundarios. Lo cual resulta interesante de incorporarlo en un estudio evaluando su efecto en un esquema multimodal, ya que consideramos un enfoque integral para los pacientes que están padeciendo dolor crónico.

Mejía y colabores (2021) evaluaron la eficacia analgésica del CBD siendo utilizada para el tratamiento del dolor en perros con OA, evaluada en un estudio prospectivo completo, doble ciego, aleatorio cruzado y controlado con placebo. El estudio tuvo una duración de 12 semanas, dividida en dos etapas de 6 semanas cada una. Se permitió utilizar AINES a aquellos pacientes que ya venían utilizando. Un grupo recibió un placebo que estaba compuesto por un extracto de semillas de cannabis, y otro grupo recibió 2,5 mg/kg c/12hs de CBD. Como medidas de evaluación utilizaron análisis objetivos de la marcha, nivel de actividad controlado por 2 acelerómetros diferentes y medidas sistemáticas de calidad de vida y dolor, las escalas CBPI y de Liverpool Osteoarthritis in Dogs (LOAD) (Walton, Cowderoy, Innes y Lascelles, 2013)

A diferencia tanto del presente trabajo como del resto de los anteriormente mencionados, no obtuvieron diferencias de consideración significativa entre el grupo

placebo y grupo CBD. Si bien existió disminución en los valores de las escalas CBPI y LOAD al final del tratamiento, no fue el suficiente con respecto al placebo, para considerarlo un tratamiento efectivo, por lo pronto, con dichos resultados en su trabajo, no fue posible acompañar la recomendación del uso del CBD como tratamiento eficaz para el control del dolor crónico de OA en perros. Además mencionan efectos adversos tales como vómito y elevación de enzimas hepáticas en el grupo que recibió CBD.

De todos los estudios, el anteriormente mencionado fue el único que utilizó medidas objetivas de evaluación, lo cual agrega datos más confiables, no obstante, el placebo que se utilizó estaba compuesto por un aceite que contenía fitocannabinoides y omegas provenientes de la semilla, que si bien se podría considerar insignificante en comparación con la formulación del CBD, no deja de contener compuestos que también proveen de efectos benéficos en el confort de los pacientes.

Este estudio en particular aporta nuevos criterios para evaluar objetivamente el comportamiento del CBD utilizado como protocolo antiálgico en perros con OA, lo cual merece ser tenido en cuenta en las próximas investigaciones, además del ya avalado uso de las escalas de dolor.

En el caso tratado, se obtuvo una rápida y sostenida disminución de los valores de las escalas de dolor, que se mantuvieron con ligeras variaciones hasta el final del estudio. La disminución de los valores entre el inicio y el final del estudio osciló entre valores cercanos al 55% y 80% en las escalas HCPI y CBPI respectivamente. Según Nicácio y colaboradores (2019), una disminución igual o mayor al 30% en las escalas de dolor crónico califican al tratamiento antiálgico como exitoso, situación que fue observada en el presente caso clínico.

Debido a que los pacientes que presentan OA generalmente son gerontes, es sumamente importante investigar la concomitancia de diferentes enfermedades prevalentes en este rango etario, como nefro y hepatopatías. Siendo así necesario seguir estudiando las variaciones de las enzimas hepáticas y marcadores de injuria renal durante los tratamientos con formulaciones en base a cannabis, así como estudiar posibles interacciones medicamentosas.

Este estudio presenta ciertas limitaciones a considerar, ya que se trata de un reporte de caso, en el cual tanto el tutor como los investigadores son conscientes del tratamiento (no ciego) y sin grupo control (placebo). Se necesitan estudios futuros que además de utilizar muestras más representativas de poblaciones, utilicen escalas validadas para la evaluación del dolor, incorporen evaluaciones cada vez más objetivas, como por ejemplo el uso de análisis de plataforma de fuerza, sensores de actividad (acelerómetros), que permitan cuantificar la mejora funcional que se le puede atribuir a productos que contengan fitocannabinoides en su composición.

Cabe destacar que se encuentra en aumento la cifra de tutores de mascotas que buscan mejorar la calidad de vida de los mismos utilizando aceite de cannabis y

debido a la variabilidad de productos disponibles en el mercado con composición y estabilidad desconocida, aumenta la probabilidad de aparición de efectos secundarios no deseados y/o de pacientes no responsivos, siendo estos falsos negativos al tratamiento empleado. Por esto, es de suma importancia el empleo de formulaciones cuyas concentraciones y propiedades físico químicas sean conocidas y que además, el producto presente niveles de estandarización en su elaboración, y combinaciones de fitocannabinoides que potencien el efecto entourage.

Es importante que los siguientes estudios continúen evaluando los efectos terapéuticos y efectos secundarios no deseados, en diferentes concentraciones y composiciones de cannabinoides y terpenos, así como también diferentes presentaciones farmacéuticas y diferentes vías de administración. También se requieren de nuevos estudios donde se compare el efecto terapéutico que proveen los productos a base de cannabinoides frente a otros analgésicos.

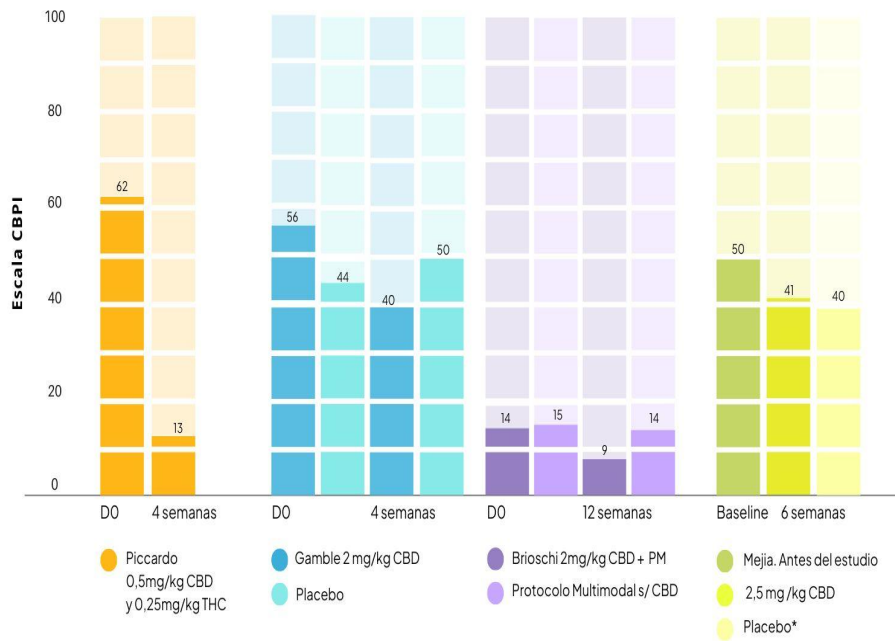


Figura 4. Gráfico comparativo entre los estudios que utilizaron como medida de evaluación la escala HCPI

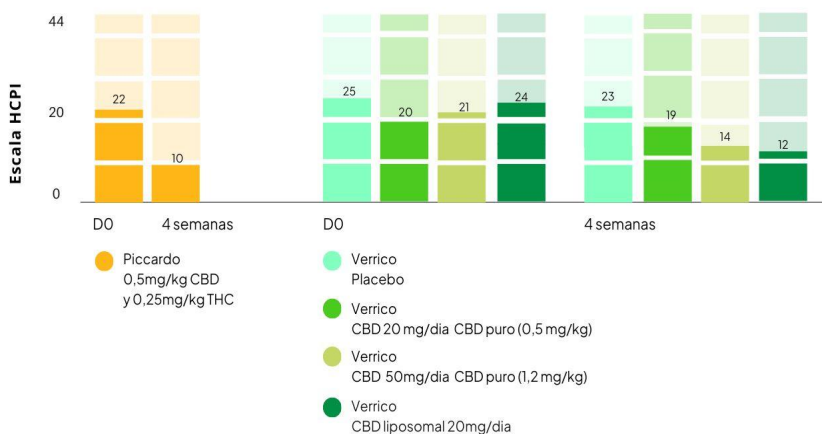


Figura 5. Gráfico comparativo entre los estudios que utilizaron como medida de evaluación la escala CBPI

9. CONCLUSIONES

La administración de una formulación de aceite de cannabis con concentración de [THC] 3,20% [CBD] 7.35% a una dosis de 0,5 mg/kg de CBD administrada vía oral BID en un perro como única terapia antiálgica, fue bien tolerado por el animal, sin presentar efectos secundarios y teniendo un efecto clínico positivo en la calidad de vida y de las escalas de dolor del pacientes estudiado. Este es el primer relato científico sobre el uso de CBD con THC en perros para tratamiento del dolor.

El presente estudio suma información que respalda la utilización medicinal del aceite de para tratamiento del dolor de origen OA en perros, y genera la necesidad de sumar información en la utilización en esquemas multimodales y ensayos clínicos completos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abercromby, R., Innes, J., & May, C. (2013). Arthritis. En J.E.F. Houlton, J.L. Cook, J.F. Innes, S.J., y Langley-Hobbs, *BSAVA Manual de alteraciones musculoesqueléticas en pequeños animales* (pp. 111-151). Barcelona: Ediciones S.
- Adams, R., Hunt, M., & Clark, J. H. (1940). Structure of cannabidiol, a product isolated from the marijuana extract of Minnesota wild hemp. I. *Journal of the American Chemical Society*, 62(1), 196–200. <https://doi.org/10.1021/ja01858a058>
- Aigner, T., Sachse, A., Gebhard, P. M., & Roach, H. I. (2006). Osteoarthritis: pathobiology-targets and ways for therapeutic intervention. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 58(2), 128–149. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2006.01.020>
- Allan, G. (2003). Signos radiográficos de la enfermedad articular. En D.E., Thrall, *Manual de Diagnóstico radiológico veterinario* (4ª ed., pp. 187-207). Madrid: Elsevier.
- Anderson, K. L., Zulch, H., O'Neill, D. G., Meeson, R. L., & Collins, L. M. (2020). Risk factors for canine osteoarthritis and its predisposing arthropathies: A systematic review. *Frontiers in Veterinary Science*, 7, 220. <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.00220>
- Bar-Lev Schleider, L., Mechoulam, R., Saban, N., Meiri, G., & Novack, V. (2019). Real life experience of medical cannabis treatment in autism: Analysis of safety and efficacy. *Scientific Reports*, 9(1), 200. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-37570-y>
- Ben-Shabat, S., Fride, E., Sheskin, T., Tamiri, T., Rhee, M. H., Vogel, Z., ...Mechoulam, R. (1998). An entourage effect: inactive endogenous fatty acid glycerol esters enhance 2-arachidonoyl-glycerol cannabinoid activity. *European Journal of Pharmacology*, 353(1), 23–31. [https://doi.org/10.1016/s0014-2999\(98\)00392](https://doi.org/10.1016/s0014-2999(98)00392)
- Berry, C.R. (2003). Principios físicos de la tomografía computarizada y de la resonancia magnética. En D.E. Thrall (Ed.), *Manual de diagnóstico radiológico veterinario* (4ª ed., pp. 28-34). Madrid: Elsevier.
- Bijlsma, J. W. J., Berenbaum, F., & Lafeber, F. P. J. G. (2011). Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. *Lancet*, 377(9783), 2115–2126. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60243-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60243-2)
- Bisogno, T. (2008). Endogenous cannabinoids: structure and metabolism. *Journal of Neuroendocrinology*, 20(S1), 1–9. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2008.01676.x>

- Blake, A., Wan, B. A., Malek, L., DeAngelis, C., Diaz, P., Lao, N., ... O'Hearn, S. (2017). A selective review of medical cannabis in cancer pain management. *Annals of Palliative Medicine*, 6(S2), S215–S222. <https://doi.org/10.21037/apm.2017.08.05>
- Boileau, C., Martel-Pelletier, J., Moldovan, F., Jouzeau, J.-Y., Netter, P., Manning, P. T., & Pelletier, J.-P. (2002). The in situ up-regulation of chondrocyte interleukin-1-converting enzyme and interleukin-18 levels in experimental osteoarthritis is mediated by nitric oxide. *Arthritis and Rheumatism*, 46(10), 2637–2647. <https://doi.org/10.1002/art.10518>
- Bonafine, R. (2004). Manifestaciones clínicas del dolor en pequeños animales. En P.E. Otero (Ed.) *Dolor, evaluación y tratamiento en pequeños animales* (pp. 85–89). Buenos Aires: Intermédica
- Bonastre, C. (2012). *Estudio clínico de los cambios osteoartrósicos de la rodilla inestable del perro por rotura del ligamento cruzado anterior (LCA) tras el tratamiento por osteotomía niveladora del platillo tibial (TPLO) con y sin condroprotectores* (Tesis de grado). Facultad de Veterinaria, Universidad de Extremadura, Cáceres.
- Brioschi, F. A., Di Cesare, F., Gioeni, D., Rabbogliatti, V., Ferrari, F., D'Urso, E. S., ... 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), 1505. <https://doi.org/10.3390/ani10091505>
- Brown, D. C., Boston, R. C., Coyne, J. C., & Farrar, J. T. (2007). Development and psychometric testing of an instrument designed to measure chronic pain in dogs with osteoarthritis. *American Journal of Veterinary Research*, 68(6), 631–637. <https://doi.org/10.2460/ajvr.68.6.631>
- Casey, S. L., Atwal, N., & Vaughan, C. W. (2017). Cannabis constituent synergy in a mouse neuropathic pain model. *Pain*, 158(12), 2452–2460. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001051>
- Castro, R. (2020). *Desarrollo de una forma farmacéutica oral a base de Cannabis para uso veterinario* (Tesis de grado). Facultad de Química, UDELAR, Montevideo.
- Corsetti, S., Borruso, S., Malandrucchio, L., Spallucci, V., Maragliano, L., Perino, R., ... Natoli, E. (2021). Cannabis sativa L. may reduce aggressive behaviour towards humans in shelter dogs. *Scientific Reports*, 11(1), 2773. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-82439-2>
- Crocq, M.-A. (2020). History of cannabis and the endocannabinoid system. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 22(3), 223–228. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2020.22.3/mcrocq>
- Devane, W. A., Hanus, L., Breuer, A., Pertwee, R. G., Stevenson, L. A., Griffin, G., ... Mechoulam, R. (1992). Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science (New York)*, 258(5090), 1946–1949. <https://doi.org/10.1126/science.1470919>

- Devesa V. (2014). *Estudio de un método de distracción articular para su utilización en las técnicas de artroscopia* (Tesis Doctoral). Facultad de Veterinaria, Universidad Complutense de Madrid. Recuperado de <https://eprints.ucm.es/id/eprint/28521/1/T35773.pdf>
- Díaz-Laviada, I. (2009). Sistema cannabinoide endógeno: aspectos bioquímicos e implicación fisiológica. En Sociedad Española de Investigación sobre Cannabinoides (Ed.), *Actualización sobre el potencial terapéutico de los cannabinoides* (pp.9-27). Madrid: SEIC, Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Medicina Universidad Complutense de Madrid.
- Di Marzo, V. (2008). Endocannabinoids: synthesis and degradation. *Reviews of Physiology, Biochemistry and Pharmacology*, 160, 1–24. https://doi.org/10.1007/112_0505
- Epstein, M. (2012). *Dolor Neuropático*. Recuperado de: <https://www.vetpraxis.net/2012/03/26/dolor-neuropatico-parte-1/>
- Escohotado, A. (1998). *Historia de las drogas* (7ª ed., 3 vol.). Madrid: Alianza.
- Espada Sánchez, J. P., Candela, E., José, G., & Espada Sánchez, P. (2006) Una revisión histórica sobre los usos del cannabis y su regulación. *Salud y drogas*, 6(1), 59–62.
- Felder, C. C., Nielsen, A., Briley, E. M., Palkovits, M., Priller, J., Axelrod, J., ...Becker, G. W. (1996). Isolation and measurement of the endogenous cannabinoid receptor agonist, anandamide, in brain and peripheral tissues of human and rat. *FEBS Letters*, 393(2–3), 231–235. [https://doi.org/10.1016/0014-5793\(96\)00891-5](https://doi.org/10.1016/0014-5793(96)00891-5)
- Fernandes, E. S., Fernandes, M. A., & Keeble, J. E. (2012). The functions of TRPA1 and TRPV1: moving away from sensory nerves. *British Journal of Pharmacology*, 166(2), 510–521. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01851.x>
- Finlay, D. B., Joseph, W. R., Grimsey, N. L., & Glass, M. (2016). GPR18 undergoes a high degree of constitutive trafficking but is unresponsive to N-Arachidonoyl Glycine. *PeerJ*, 4(e1835), e1835. <https://doi.org/10.7717/peerj.1835>
- Fox, S.M. (2010). *Chronic Pain in Small Animal Medicine*. London: Manson.
- Fox, S. M. (2012). Painful decisions for senior pets. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*, 42(4), 727–748, vii. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2012.04.010>
- Fox, S.M., y Millis, D. (2010). *Multimodal management of canine osteoarthritis*. Barcelona, Masson.
- Furtado, A. (2019). *Cannabis de uso medicinal para el tratamiento de dolor crónico de un labrador retriever con osteoartrosis: Relato de caso* (Tesis de grado). Facultad de Veterinaria, UDELAR, Montevideo.
- Galzerano Guida, J., Orellana Navone, C. C., Ríos Pérez, M. D., Coitiño González, A. L., & Velázquez Ramos, P. M. (2019). Cannabis medicinal como recurso

terapéutico: estudio preliminar. *La Revista médica del Uruguay*, 35(4), 113–137. <https://doi.org/10.29193/rmu.35.4.5>

- Gamble, L.-J., Boesch, J. M., Frye, C. W., Schwark, W. S., Mann, S., Wolfe, L., Brown, H., ... 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>
- Genaro, K., Fabris, D., Arantes, A. L. F., Zuardi, A. W., Crippa, J. A. S., & Prado, W. A. (2017). Cannabidiol is a potential therapeutic for the affective-motivational dimension of incision pain in rats. *Frontiers in Pharmacology*, 8, 391. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00391>
- Gordon, W. J., Conzemius, M. G., Riedesel, E., Besancon, M. F., Evans, R., Wilke, V., & Ritter, M. J. (2003). The relationship between limb function and radiographic osteoarthritis in dogs with stifle osteoarthritis. *Veterinary Surgery*, 32(5), 451–454. <https://doi.org/10.1053/jvet.2003.50051>
- Greene, S. A. (2010). Chronic pain: pathophysiology and treatment implications. *Topics in Companion Animal Medicine*, 25(1), 5–9. <https://doi.org/10.1053/j.tcam.2009.10.009>
- Grubb, T. (2010). Introduction: chronic pain. *Topics in Companion Animal Medicine*, 25(1), 1–4. <https://doi.org/10.1053/j.tcam.2009.10.003>
- Gruen, M. E., Lascelles, B. D. X., Colleran, E., Gottlieb, A., Johnson, J., Lotsikas, P., ... Wright, B. (2022). AAHA/AAFP pain management guidelines for dogs and cats. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 58(2), 55–76. <https://doi.org/10.5326/JAAHA-MS-7292>
- Guo, Q.-W., Hu, Y.-L., Jiao, C., Yu, C.-L., & Ao, Y.-F. (2010). Arthroscopic treatment for osteochondral lesions of the talus: analysis of outcome predictors. *Chinese Medical Journal*, 123(3), 296–300. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20193248/>
- Hartsel, J. A., Eades, J., Hickory, B., & Makriyannis, A. (2016). Cannabis sativa and Hemp. En R. C. Gupta (Ed.), *Nutraceuticals* (pp. 735–754). London: Elsevier.
- Henry, J. G., Shoemaker, G., Prieto, J. M., Hannon, M. B., & Wakshlag, J. J. (2021). The effect of cannabidiol on canine neoplastic cell proliferation and mitogen-activated protein kinase activation during autophagy and apoptosis. *Veterinary and Comparative Oncology*, 19(2), 253–265. <https://doi.org/10.1111/vco.12669>
- Hielm-Björkman, A. K., Rita, H., & Tulamo, R.-M. (2009). Psychometric testing of the Helsinki chronic pain index by completion of a questionnaire in Finnish by owners of dogs with chronic signs of pain caused by osteoarthritis. *American Journal of Veterinary Research*, 70(6), 727–734. <https://doi.org/10.2460/ajvr.70.6.727>
- Hillard, C. J., & Jarrahan, A. (2003). Cellular accumulation of anandamide: consensus and controversy. *British Journal of Pharmacology*, 140(5), 802–808. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0705468>

- Innes, J. F., Clayton, J., & Lascelles, B. D. X. (2010). Review of the safety and efficacy of long-term NSAID use in the treatment of canine osteoarthritis. *The Veterinary Record*, 166(8), 226–230. <https://doi.org/10.1136/vr.c97>.
- Jacobsen, L., & Mariano, A. (2001). General considerations of chronic pain. En J.D. Loeser, S.H. Butler, y S.R. Chapman (Eds.), *Bonica's Management of Pain* (3ª ed., pp. 241–254). Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins.
- Johnston, A.S., & Fox, M.S. (1997). Terapia antiinflamatoria en la displasia de cadera. *Selecciones Veterinarias*, 5, 467–468.
- Kapoor, M., Martel-Pelletier, J., Lajeunesse, D., Pelletier, J.-P., & Fahmi, H. (2011). Role of proinflammatory cytokines in the pathophysiology of osteoarthritis. *Nature Reviews. Rheumatology*, 7(1), 33–42. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2010.196>
- Kim, E., Guilak, F., & Haider, M. A. (2008). The dynamic mechanical environment of the chondrocyte: a biphasic finite element model of cell-matrix interactions under cyclic compressive loading. *Journal of Biomechanical Engineering*, 130(6), 061009. <https://doi.org/10.1115/1.2978991>
- Klaumann, P. R., Wouk, A. F. P. F., & Sillas, T. (2008). Patofisiología of pain. *Archives of Veterinary Science*, 13(1). <https://doi.org/10.5380/avs.v13i1.11532>
- Kobayashi, M., Squires, G. R., Mousa, A., Tanzer, M., Zukor, D. J., Antoniou, J., ...Poole, A. R. (2005). Role of interleukin-1 and tumor necrosis factor alpha in matrix degradation of human osteoarthritic cartilage. *Arthritis and Rheumatism*, 52(1), 128–135. <https://doi.org/10.1002/art.20776>
- Lamont, L. A. (2008). Adjunctive analgesic therapy in veterinary medicine. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*, 38(6), 1187–1203. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2008.06.002>
- Landa, L., Sulcova, A., & Gbelec, P. (2016). *The use of cannabinoids in animals and therapeutic implications for veterinary medicine: a review*. *Veterinární medicína*, 61(3), 111–122 <https://doi.org/10.17221/8762-VETMED>
- Lascelles, B.D. (2004). Manejo del dolor crónico en pequeños animales: tratamiento multimodal. En P.E. Otero (Ed.), *Dolor, evaluación y tratamiento en pequeños animales* (pp.137-147). Buenos Aires: Inter-Médica.
- 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), 329-e77. <https://doi.org/10.1111/vde.13077>
- Mackie, K., & Stella, N. (2006). Cannabinoid receptors and endocannabinoids: Evidence for new players. *The AAPS Journal*, 8(2), E298–E306. <https://doi.org/10.1007/bf02854900>
- Manzanares, J., Julian, M., & Carrascosa, A. (2006). Role of the cannabinoid system in pain control and therapeutic implications for the management of acute and

chronic pain episodes. *Current Neuropharmacology*, 4(3), 239–257. <https://doi.org/10.2174/157015906778019527>

Marczuk, M. (2021). Dolor Crónico. En *Vetcast* [Archivo de video]. Recuperado de https://www.youtube.com/watch?v=gH_QcDGS30M

Martel-Pelletier, J., Boileau, C., Pelletier, J.-P., & Roughley, P. J. (2008). Cartilage in normal and osteoarthritis conditions. *Best Practice & Research. Clinical Rheumatology*, 22(2), 351–384. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2008.02.001>

Mathews, K., Kronen, P. W., Lascelles, D., Nolan, A., Robertson, S., Steagall, P. V., ... Yamashita, K. (2014). Guidelines for recognition, assessment and treatment of pain. *The Journal of Small Animal Practice*, 55(6), E10-68. <https://doi.org/10.1111/jsap.12200>

McGrath, S., Bartner, L.R., Rao, S., Kogan, L.R., & Hellyer, P.W. (2018) A report of adverse effects associated with the administration of cannabidiol in healthy dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 52, 34-38.

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), 1301–1308. <https://doi.org/10.2460/javma.254.11.1301>

McPartland, J. M., Guy, G. W., & Di Marzo, V. (2014). Care and feeding of the endocannabinoid system: a systematic review of potential clinical interventions that upregulate the endocannabinoid system. *PloS One*, 9(3), e89566. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0089566>

Mechoulam, R., Ben-Shabat, S., Hanus, L., Ligumsky, M., Kaminski, N. E., Schatz, A. R., ...Compton, D. R. (1995). Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors. *Biochemical Pharmacology*, 50(1), 83–90. [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(95\)00109-d](https://doi.org/10.1016/0006-2952(95)00109-d)

Mechoulam, R., & Gaoni, Y. (1965). A total synthesis of dl- Δ^1 -tetrahydrocannabinol, the active constituent of Hashish¹. *Journal of the American Chemical Society*, 87(14), 3273–3275. <https://doi.org/10.1021/ja01092a065>

Mechoulam, R., & Shvo, Y. (1963). Hashish—I. *Tetrahedron*, 19(12), 2073–2078. [https://doi.org/10.1016/0040-4020\(63\)85022-x](https://doi.org/10.1016/0040-4020(63)85022-x)

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), 81–90. <https://doi.org/10.5326/JAAHA-MS-7119>

Monteiro-Steagall, B. P., Steagall, P. V. M., & Lascelles, B. D. X. (2013). Systematic review of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced adverse effects in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 27(5), 1011–1019. <https://doi.org/10.1111/jvim.12127>

- Muller, C., Gaines, B., Gruen, M., Case, B., Arrufat, K., Innes, J., & Lascelles, B. D. X. (2016). Evaluation of clinical metrology instrument in dogs with osteoarthritis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 30(3), 836–846. <https://doi.org/10.1111/jvim.13923>
- Nicácio, G. M., Luna, S. P. L., Cavaleti, P., & Cassu, R. N. (2019). Intra-articular botulinum toxin A (BoNT/A) for pain management in dogs with osteoarthritis secondary to hip dysplasia: A randomized controlled clinical trial. *The Journal of Veterinary Medical Science*, 81(3), 411–417. <https://doi.org/10.1292/jvms.18-0506>
- Okamoto, Y., Wang, J., Morishita, J., & Ueda, N. (2007). Biosynthetic pathways of the endocannabinoid anandamide. *Chemistry & Biodiversity*, 4(8), 1842–1857. <https://doi.org/10.1002/cbdv.200790155>
- Otero, P. (2005). Fisiopatología y terapéutica del dolor aplicadas a la analgesia en los animales. *Revista Argentina de Anestesiología*, 63(6), 339-348. https://www.anestesia.org.ar/search/articulos_completos/1/1/1008/c.pdf
- Penumarti, A., & Abdel-Rahman, A. A. (2014). The novel endocannabinoid receptor GPR18 is expressed in the rostral ventrolateral medulla and exerts tonic restraining influence on blood pressure. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 349(1), 29–38. <https://doi.org/10.1124/jpet.113.209213>
- Pérez Ortega, R. (2017). La prohibición de la marihuana en Estados Unidos y México, una historia donde la ciencia tuvo poco que ver. *Ciencias*, (122-123), 122-127. Recuperado de: <https://www.revistacienciasunam.com/es/203-revistas/revista-ciencias-122-123/2036-la-prohibición-de-la-marihuana-en-estados-unidos-y-méxico-una-historia-donde-la-ciencia-tuvo-poco-que-ver.html>
- Pertwee, R. G. (2008). Ligands that target cannabinoid receptors in the brain: from THC to anandamide and beyond: Ligands that target cannabinoid receptors in the brain. *Addiction Biology*, 13(2), 147–159. <https://doi.org/10.1111/j.1369-1600.2008.00108.x>
- Pisera, D. (2004). Fisiología del dolor. En P.E. Otero (Ed.), *Dolor Evaluación y tratamiento en pequeños animales* (pp. 29-69). Buenos Aires: Intermédica.
- Polidoro, D., Temmerman, R., Devreese, M., Charalambous, M., Van Ham, L., Cornelis, I., ... Bhatti, S. F. M. (2022). Pharmacokinetics of cannabidiol following intranasal, intrarectal, and oral administration in healthy dogs. *Frontiers in Veterinary Science*, 9, 899940. <https://doi.org/10.3389/fvets.2022.899940>
- Potschka, H., Bhatti, S. F. M., Tipold, A., & McGrath, S. (2022). Cannabidiol in canine epilepsy. *Veterinary Journal (London)*, 290, 105913. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2022.105913>

- Puebla Díaz, F. (2005). Tipos de dolor y escala terapéutica de la O.M.S.: Dolor iatrogénico. *Oncología (Barcelona)*, 28(3), 33–37. <https://doi.org/10.4321/s0378-48352005000300006>
- Raghunath, J., Salacinski, H. J., Sales, K. M., Butler, P. E., & Seifalian, A. M. (2005). Advancing cartilage tissue engineering: the application of stem cell technology. *Current Opinion in Biotechnology*, 16(5), 503–509. <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2005.08.004>
- Raja, S. N., Carr, D. B., Cohen, M., Finnerup, N. B., Flor, H., Gibson, S., ...Vader, K. (2020). The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises: Concepts, challenges, and compromises. *Pain*, 161(9), 1976–1982. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001939>
- Ramos, J. A., & Fernández, J. (2000). Uso de los cannabinoides a través de la historia. *Adicciones*, 12(2), 19-31.
- Randall, M.D. (2007). Endocannabinoids and the haematological system. *British Journal of Pharmacology*, 152, 671-75. <https://doi.org/10.20882/adicciones.670>
- Reynolds, J.R. (1890). Usos terapéuticos y efectos tóxicos del Cannabis Indica. *The Lancet*, 1, 637-638 Recuperado de https://ia600708.us.archive.org/view_archive.php?archive=/22/items/crossref-pre-1909-scholarly-works/10.1016%252Fs0140-6736%252802%252918499-6.zip&file=10.1016%252Fs0140-6736%252802%252918723-x.pdf
- Rezende, M. U. de, Campos, G. C. de, & Pailo, A. F. (2013). Conceitos atuais em osteoartrite. *Acta Ortopédica Brasileira*, 21(2), 120–122. <https://doi.org/10.1590/s1413-78522013000200010>
- Rychel, J. K. (2010). Diagnosis and treatment of osteoarthritis. *Topics in Companion Animal Medicine*, 25(1), 20–25. <https://doi.org/10.1053/j.tcam.2009.10.005>
- Schulz, K. (2009). Enfermedades articulares. En T.W. Fossum, *Cirugía en Pequeños Animales* (3ª ed., pp.1155-1285) Barcelona: Elsevier.
- Scurlock, J.A., & Andersen, B.R. (2005). *Diagnoses in Assyrian and Babylonian medicine: Ancient sources, translations, and modern medical analyses*. Urbana-Champaign: University of Illinois Press.
- Shi, Q.-X., Yang, L.-K., Shi, W.-L., Wang, L., Zhou, S.-M., Guan, S.-Y., ...Yang, Q. (2017). The novel cannabinoid receptor GPR55 mediates anxiolytic-like effects in the medial orbital cortex of mice with acute stress. *Molecular Brain*, 10(1). <https://doi.org/10.1186/s13041-017-0318-7>
- Shi, S., Mercer, S., Eckert, G. J., & Trippel, S. B. (2009). Growth factor regulation of growth factors in articular chondrocytes. *The Journal of Biological Chemistry*, 284(11), 6697–6704. <https://doi.org/10.1074/jbc.M807859200>

- Shilo-Benjamini, Y., Cern, A., Zilbersheid, D., Hod, A., Lavy, E., Barasch, D., & Barenholz, Y. (2022). A case report of subcutaneously injected liposomal cannabidiol formulation used as a compassion therapy for pain management in a dog. *Frontiers in Veterinary Science*, 9, 892306. <https://doi.org/10.3389/fvets.2022.892306>
- Siegling, A., Hofmann, H. A., Denzer, D., Mauler, F., & De Vry, J. (2001). Cannabinoid CB1 receptor upregulation in a rat model of chronic neuropathic pain. *European Journal of Pharmacology*, 415(1), R5–R7. [https://doi.org/10.1016/s0014-2999\(01\)00798-1](https://doi.org/10.1016/s0014-2999(01)00798-1)
- Steffey, M.A., & Todhunter, R.J. (2011). Osteoarthritis. En M.J. Bojrab, *Mecanismos de enfermedad en cirugía de pequeños animales* (3ª ed., pp. 736-748). Buenos Aires: Inter-médica.
- Sugiura, T., Kishimoto, S., Oka, S., & Gokoh, M. (2006). Biochemistry, pharmacology and physiology of 2-arachidonoylglycerol, an endogenous cannabinoid receptor ligand. *Progress in Lipid Research*, 45(5), 405–446. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2006.03.003>
- Sugiura, T., Kobayashi, Y., Oka, S., & Waku, K. (2002). Biosynthesis and degradation of anandamide and 2-arachidonoylglycerol and their possible physiological significance. *Prostaglandins, Leukotrienes, and Essential Fatty Acids*, 66(2–3), 173–192. <https://doi.org/10.1054/plaf.2001.0356>
- Sumano, H., & López, G. (1990). *Acupuntura Veterinaria*. México: Interamericana.
- Swingler, T. E., Waters, J. G., Davidson, R. K., Pennington, C. J., Puente, X. S., Darrah, C., Cooper, A., Donell, S. T., Guile, G. R., Wang, W., & Clark, I. M. (2009). Degradome expression profiling in human articular cartilage. *Arthritis Research & Therapy*, 11(3), R96. <https://doi.org/10.1186/ar2741>
- Tapia Gil, A. (2017). *Comparación entre gabapentina y fluoexetina en el tratamiento del dolor provocado por osteoartritis* (Tesis de maestría). Universidad Autónoma del Estado de México, Cerrillo Piedras Blancas. Recuperado de <https://core.ac.uk/outputs/154796530>
- Timna, N. (2020). An overview of cannabis based treatment in Crohn's disease. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, 14(4), 253–257. <https://doi.org/10.1080/17474124.2020.1740590>
- Turgeman, I., & Bar-Sela, G. (2019). Cannabis for cancer – illusion or the tip of an iceberg: a review of the evidence for the use of Cannabis and synthetic cannabinoids in oncology. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 28(3), 285–296. <https://doi.org/10.1080/13543784.2019.1561859>
- Ueda, N., Kurahashi, Y., Yamamoto, S., & Tokunaga, T. (1995). Partial purification and characterization of the porcine brain enzyme hydrolyzing and synthesizing anandamide. *The Journal of Biological Chemistry*, 270(40), 23823–23827. <https://doi.org/10.1074/jbc.270.40.23823>

- Valastro, C., Campanile, D., Marinaro, M., Franchini, D., Piscitelli, F., Verde, R., ... Di Bello, A. (2017). Characterization of endocannabinoids and related acylethanolamides in the synovial fluid of dogs with osteoarthritis: a pilot study. *BMC Veterinary Research*, 13(1), 309. <https://doi.org/10.1186/s12917-017-1245-7>
- Verrico, C. D., Wesson, S., Konduri, V., Hofferek, C. J., Vazquez-Perez, J., Blair, E., ... Halpert, M. M. (2020). A randomized, double-blind, placebo-controlled study of daily cannabidiol for the treatment of canine osteoarthritis pain. *Pain*, 161(9), 2191–2202. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001896>
- Walton, M. B., Cowderoy, E., Lascelles, D., & Innes, J. F. (2013). Evaluation of construct and criterion validity for the 'Liverpool osteoarthritis in dogs' (LOAD) clinical metrology instrument and comparison to two other instruments. *PloS One*, 8(3), e58125. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0058125>
- Williams, V. J., Piva, S. R., Irrgang, J. J., Crossley, C., & Fitzgerald, G. K. (2012). Comparison of reliability and responsiveness of patient-reported clinical outcome measures in knee osteoarthritis rehabilitation. *The Journal of Orthopaedic and Sports Physical Therapy*, 42(8), 716–723. <https://doi.org/10.2519/jospt.2012.4038>
- Wright, A., Amodie, D. M., Cernicchiaro, N., Lascelles, B. D. X., Pavlock, A. M., Roberts, C., & Bartram, D. J. (2022). Identification of canine osteoarthritis using an owner-reported questionnaire and treatment monitoring using functional mobility tests. *The Journal of Small Animal Practice*, 63(8), 609–618. <https://doi.org/10.1111/jsap.13500>
- Zhang, J., Hoffert, C., Vu, H. K., Groblewski, T., Ahmad, S., & O'Donnell, D. (2003). Induction of CB2 receptor expression in the rat spinal cord of neuropathic but not inflammatory chronic pain models: CB2 and nerve injury. *The European Journal of Neuroscience*, 17(12), 2750–2754. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2003.02704.x>

11. ANEXOS

11.1. Helsinky

Cuestionario sobre calidad de vida de su animal

Nombre del animal _____ Peso _____

Numero de control _____ Fecha ____/____/____

Propietario _____

Marque con una X una respuesta para cada pregunta: aquella que mejor explica el estado de ánimo de su animal en relación al control anterior.

1- Estado de **ánimo**

muy activo__ activo__ ni activo ni deprimido__ deprimido__
muy deprimido__

2- El animal **juega**

Con muchas ganas__ con ganas__ con menos ganas__ con muchas menos
ganas__ no salta__

3- El animal **llora de dolor**

Nunca__ raramente__ a veces__ frecuentemente__ muy
frecuente__

4- El animal **camina**

Con mucha facilidad__ con facilidad__ con dificultad__ con mucha dificultad__
no camina__

5- El animal **trota** (anda de prisa)

Con mucha facilidad__ con facilidad__ con dificultad__ con mucha dificultad__
no trota__

6- El animal **galopa** (corre)

Con mucha facilidad__ con facilidad__ con dificultad__ con mucha dificultad__
no galopa__

7- El animal **salta**

Con mucha facilidad__ con facilidad__ con dificultad__ con mucha dificultad__
no salta__

8- El animal **se acuesta**

Muy fácilmente__ fácilmente__ razonablemente__ difícilmente__
muy difícilmente__

9- El animal **se levanta** de estar acostado

Muy fácilmente__ fácilmente__ razonablemente__ difícilmente__
muy difícilmente__

10- Después de un **largo descanso**, el animal **se mueve**

Muy fácilmente__ fácilmente__ razonablemente__ difícilmente__
muy difícilmente__

11- Después de un **esfuerzo físico o un esfuerzo intenso**, el animal **se mueve**

Muy fácilmente__ fácilmente__ razonablemente__ difícilmente__ muy
difícilmente__

11.1.2 Escala Analógica Visual (VAS)

Escala Analógica Visual (VAS)

En las dos líneas abajos marque de 0 a 100 el valor correspondiente al grado de dolor y de locomoción de su perro:

Dolor :

0  Peor dolor

Sin dolor alguno

Locomoción :

0  100 mm



Anda normal

No apoya la pata

11.1.3. Breve inventario de dolor canino (BIDC)

Breve Inventario de dolor canino (BIDC)

Descripción del dolor:

Clasifique el dolor de su perro

1. Llene el espacio ovalado al lado del número que mejor describe EL PEOR DOLOR EN LOS ÚLTIMOS 7 DÍAS

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Sin dolor

Dolor extremo

2. Llene el espacio ovalado al lado del número que mejor describe EL MENOR DOLOR EN LOS ÚLTIMOS 7 DÍAS

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Sin dolor

Dolor extremo

3. Llene el espacio ovalado al lado del número que mejor describe LA MEDIA DEL DOLOR EN LOS ÚLTIMOS 7 DÍAS

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Sin dolor

Dolor extremo

4. Llene el espacio ovalado al lado del número que mejor describe COMO ESTA AHORA

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Sin dolor

Dolor extremo

Descripción de la función:

Llene el espacio ovalado al lado del número que mejor describe como, durante los últimos 7 días, EL DOLOR INTERFIRIÓ en su perro con relación a:

5. **Actividad en general:**

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

No interfiere

Interfiere Completamente

6. **Placer por la Vida**

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

No interfiere

Interfiere Completamente

7. **Capacidad de levantarse luego de estar acostado:**

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

No interfiere

Interfiere Completamente

8. **Capacidad de caminar:**

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

No interfiere

Interfiere Completamente

9. **Capacidad de correr**

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

No interfiere

Interfiere completamente

10. **Capacidad de subir (por ejemplo escalones, la vereda en el paseo)**

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

No interfiere

Interfiere completamente

IMPRESIÓN GENERAL:

11. Llene el espacio ovalado al lado de la respuesta que mejor describe la calidad de vida general de su perro en los últimos 7 días

Mala Razonable Buena Muy buena Excelente