

Bases científicas del cannabis en Medicina Veterinaria

Usos y aplicaciones en la clínica diaria.

VETCANN



f VetcannInternacional @vetcanninternacional

Info: vetcanninternacional@gmail.com / www.vetcann.org



REMEVET

f remevet1
207,000 seguidores

@remevet
2,762 seguidores

@remevet.mx
19,010 seguidores

remevet.com



ESPECIAL VETCANN I-2020

DIRECCIÓN EDITORIAL

MVZ. Cert. Luis Fernando Martínez Cornejo
lfmartinez@remevet.com

CONSEJO EDITORIAL

Equipo de Investigación VETCANN

DIRECCIÓN CIENTÍFICA RED CANNABIS MEDICINAL VETERINARIA

Jhon J. Betancurt.

COORDINACIÓN GENERAL VETCANN

Patricia Archila D.

ARTE & DISEÑO

L.D.P. Karla A. Pacheco Villada
k.pacheco@remevet.com

SUSCRIPCIONES, OPINIONES Y SUGERENCIAS

colombia@remevet.com

REMEVET, Especial Vetcann es una publicación editada por REMEVET, S. DE R.L. DE C.V. Calle América No. 103, Col. Parque San Andrés, Coyoacán, Ciudad de México C.P. 04040. Tel. +52(55)5689-9624, www.remevet.com, contacto@remevet.com.

REMEVET es una publicación independiente, creada para la educación continua de los Médicos Veterinarios especialistas en pequeñas especies e interesados en el área. Las opiniones expresadas por los autores no necesariamente reflejan la postura del editor de publicación. Queda estrictamente prohibida la reproducción total o parcial de los contenidos e imágenes de la publicación sin previa autorización de REMEVET.

INTRODUCCIÓN

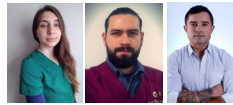
Esta edición hace parte de la primera edición especial VETCANN I- 2020, con lanzamiento en el marco del Curso Internacional Certificado: Bases científicas del cannabis en medicina veterinaria. Usos y aplicaciones en la clínica diaria. El comité editorial ha elegido una serie de artículos y desarrollos de investigación que pretenden brindar una perspectiva basada en la evidencia, abierta al descubrimiento y las posibilidades de las terapias con cannabis medicinal en veterinaria. Agradecemos a todos los autores; así como a los pacientes y sus familias, son el eje central de este proyecto. Gracias a todos los miembros y colaboradores de la Red de Cannabis Medicinal Veterinaria- Vetcann.

ÍNDICE



07 POTENCIALIDAD DEL CANNABIS EN EL TRATAMIENTO DE LA DISFUNCIÓN COGNITIVA CANINA

Alejandra Mondino
Santiago Sosa
Rafael Santiestéban
Jhon J. Betancurt



11 PERFILES FITOCANNABINOIDES EN CANNABIS MEDICINAL VETERINARIO: ¿QUÉ ES Y POR QUÉ DEBE IMPORTAR?

Rafael Santiestéban
Jhon J. Betancurt



15 CANNABIS MEDICINAL: OPCIÓN TERAPÉUTICA PARA EN EL ASMA FELINO.

Sandra Milena López López
Natalia Elisa Yaafar González



20 NUEVAS PERSPECTIVAS TERAPÉUTICAS DEL SÍNDROME DE CHIARI E HIDROCEFALIA CON ACEITE DE CANNABIS MEDICINAL Y EL CONTROL DE LAS CRISIS EPILÉPTICAS DE ORIGEN ESTRUCTURAL

Carlos Andrés Cifuentes Sanabria
Julieth Velásquez García
Lina Hoyos Luengas



24 REPORTE DE CASO: USO DE UN EXTRACTO DE CANNABIS SATIVA L EN UN CANINO CON GASTRO-ENTERITIS HEMORRÁGICA.

MVZ Jhon J. Betancurt
MVZ Gustavo A. Ochoa L



28 EFECTO NEUROMODULADOR Y CONTROL DEL DOLOR DE LOS FITOCANNABINOIDES EN ENFERMEDAD MEDULAR SEVERA POR EXTRUSIÓN DISCAL

Carlos Andrés Cifuentes Sanabria
Julieth Velásquez García
Jeidy Yuranny Valcárcel Peña



34 EL EFECTO SÉQUITO: DONDE LA HISTORIA PARALELA DEL ESTUDIO DE LOS FITOCANNABINOIDES Y LOS TERPENOS SE ENCUENTRAN

Alicia Plaza Bobadilla



43 REPORTE DE CASO: USO DE UN EXTRACTO DE CANNABIS SATIVA EN UN CANINO CON HIDROCEFALIA Y SIRINGOHIDROMIELIA

Francisca Medina Pontigo, MV, MSc



49

¿QUÉ PERCEPCIÓN TIENEN LOS VETERINARIOS FRENTE AL CANNABIS MEDICINAL?
Reporte de encuesta.

Patricia Archila
Jhon J. Betancurt

Bases científicas del cannabis en Medicina Veterinaria

Usos y aplicaciones en la clínica diaria.



El curso internacional certificado, dirigido al gremio veterinario, tiene como objetivo brindar las bases científicas del cannabis en la medicina veterinaria; sus usos y aplicaciones en la clínica diaria; así como una aproximación a productos veterinarios a base de cannabis y el abordaje para la dosificación de fitocannabinoides; de manera que los participantes adquieran el conocimiento y las herramientas necesarias para hacer una correcta prescripción y tratamiento a sus pacientes.



El curso se desarrollará entre las semanas del **10 al 21 de agosto** con una intensidad horaria de **40 horas**; en **tres sesiones cada semana**; las cuáles serán certificadas.

Incluye: Clases magistrales; mesa redonda de casos clínicos, intercambio directo con docentes, memorias; lecturas complementarias; evaluación; certificación y Revista Remevet Edición Especial Vetcann I- 2020: Cannabis Medicinal Veterinaria (ISSN 2448- 8968 México)

El curso consta de **6 Módulos** impartidos por **13 profesionales de 6 países**, **Referentes internacionales** en uso de cannabis en diferentes especialidades veterinarias; patologías y especies

Países que nos acompañan: España, Argentina, Chile, México, Colombia, Uruguay.



Bases científicas del cannabis en Medicina Veterinaria

Usos y aplicaciones en la clínica diaria.



Sesión	Módulo	Temática
SESIÓN 1 Agosto 12	Historia del cannabis e introducción al Sistema Endocannabinoide	Historia del Cannabis e Introducción al Sistema Endocannabinoide
		Modulación del sistema endocannabinoide en animales.
		Aspectos político-legales del uso de cannabinoides en medicina Veterinaria.
SESIÓN 2 Agosto 13	Componentes del Cannabis Medicinal y usos terapéuticos en veterinaria.	Usos del THC en animales de compañía.
		Usos del CBD en Medicina Veterinaria.
		Visión holística del cannabis Medicinal: terpenos; terpenoides y flavonoides: Efecto séquito.
SESIÓN 3 Agosto 14	Cannabis & Felinos	Cannabis medicinal: una mirada desde la medicina felina. Parte 1.
		Cannabis medicinal: una mirada desde la medicina felina. Parte 2. Aplicación en la clínica diaria.

Sesión	Módulo	Temática
SESIÓN 4 Agosto 19	Extracciones & Productos a base de cannabis en veterinaria, Trazabilidad y Toxicidad	Cannabis. De la planta al medicamento. Aspectos desde la farmacognosis.
		Abordaje para la dosificación de fitocannabinoides
		Toxicidad del Cannabis, Interacciones con otros medicamentos: diagnóstico y tratamiento.
SESIÓN 5 Agosto 20	Uso de cannabis medicinal en Especialidades veterinarias	Sistema endocannabinoide en la sinapsis.
		Uso de Cannabis Medicinal en Neurología Veterinaria.
		Emergencias veterinarias y cannabis medicinal.
SESIÓN 6 Agosto 21	Mesa Redonda Casos Clínicos MODERACIÓN: Jhon J. Betancurt Patricia Archila Red Cannabis Medicinal Veterinaria	Exposición de casos clínicos destacados desde diferentes patologías; especies y especialidades veterinarias expuestas por los docentes del curso. Invitada especial: Uso de cannabis medicinal en equinos- Camila Guidi Cabrera- Uruguay.

Horarios: El curso se desarrollará entre las 14:00 Hrs y las 18:00 hrs (Hora Colombia), en sesiones de 4 horas continuas; durante los días **12,13,14; 19, 20 21** de agosto.

Bases científicas del cannabis en Medicina Veterinaria

Usos y aplicaciones en la clínica diaria.



VETCANN
"Cannabis Medicinal Veterinaria para la Salud y el Bienestar Animal"



73 Expertos Internacionales



José Carlos Bouso

PERFIL
Doctorado en farmacología. Director científico de ICEERS International Center for Ethnobotanical Education, Research & Services.



Yarela Oyarzo

PERFIL
Médico Veterinario. Directora de Emergencias Veterinarias Puerto Montt. Docente de pregrado Universidad Santo Tomás de Aquino. Coordinadora de Red Social Veterinaria. Docente de posgrado. Speaker internacional.



Natalia Yaafar

PERFIL
Médica Veterinaria. Universidad Nacional de Rosario Facultad de Ciencias Veterinarias. Colegio de Médicos Veterinarios de Santa Fe 2da Circunscripción - Argentina. Especialista en Medicina de Felinos Domésticos (U.N.R.). Docente e Investigadora en la Cátedra de Clínica de Animales de Compañía (U.N.R.).



Rafael Santisteban

PERFIL
Médico Veterinario y Zootecnista. Magíster en Ciencias Veterinarias. Universidad de Caldas. Docente titular de Cirugía, Anestesia e Imágenes Diagnósticas de Pequeños Animales-UNISARC.



Alejandra Mondino

PERFIL
Alejandra Mondino. Postdoctoranda de la Universidad de Michigan, Ann Arbor, MI, USA Máster en Neurociencias, PEDECIBA, Uruguay Integrante de la Unidad de Neurología de la Facultad de Veterinaria UdelaR, Uruguay, Docente de Toxicología de la Facultad de Veterinaria UdelaR, Uruguay, Docente de cursos de grado, posgrado y educación continua, Autora de varias publicaciones científicas en revistas internacionales.



Camila Guidi Cabrera

PERFIL
Doctor en Ciencias Veterinarias. Graduada en la Facultad de Veterinaria de la UDELAR. Candidata a Magister en Salud Animal con proyecto enfocado en el tratamiento del dolor crónico osteoarticular en equinos con fitocannabinoide. Ejercicio de la libre profesión en el ámbito privado, exclusivamente en área de medicina y cirugía de equinos.



Arlette del Pilar Gómez

PERFIL
Médica Veterinaria. MSc en Neurociencias. Universidad Nacional De Colombia y PGDip en Bases Científicas y Aplicaciones Terapéuticas del Cannabis Medicinal de la Universidad del Rosario. Dedicada a la investigación de cannabis medicinal.

Bases científicas del cannabis en Medicina Veterinaria

Usos y aplicaciones en la clínica diaria.



VETCANN
"Cannabis Medicinal Veterinaria para la Salud y el Bienestar Animal"



Expositores:



Francisca Medina

PERFIL

Médico veterinario, Magister en ciencias veterinarias y pecuarias de la Universidad de Chile, estudiante de doctorado en Ciencias silvoagropecuarias y veterinarias. Encargada Veterinaria Fundación Daya.



Sandra López

PERFIL

Médico Veterinario y Zootecnista. Universidad de Caldas. Especialista en Medicina Interna de caninos y felinos, UTPC, Posgrado en medicina felina, Diplomado en medicina Bioreguladora, Maestra Reiki, Miembro AAMeFe.



Carlos Cifuentes

PERFIL

Médico Veterinario. Director Animal Health Neurología Veterinaria. Diplomado en Medicina China, Nutraceútica y Fitoterapia Internado en Neurología Instituto Neurológico de Chile, Miembro de NEUROLATINVET. Speaker internacional.



Alicia Plaza Bobadilla

PERFIL

Médica Veterinaria, Universidad de Chile, Facultad de Ciencias Veterinarias y Pecuarias. Magister en Etología y Bienestar Animal. c., Escuela de Medicina Veterinaria, Facultad de Cs. Silvoagropecuarias Universidad Mayor, Santiago de Chile. Profesora en cursos de pregrado y posgrado.



Patricia Archila Durán

PERFIL

Politóloga. Universidad Nacional de Colombia - Esp. Gerencia social y política Pública ESAP. Investigadora y docente en política pública del sector agropecuario y de cannabis Medicinal.



Jhon J. Betancurt

PERFIL

Médico Veterinario Zootecnista. Universidad de Caldas. Director Científico de la Red de Cannabis Medicinal Veterinaria. Cofundador y líder de la Corporación Conciencia Verde. Investigador en tratamientos con Fitocannabinoides para mascotas, animales domésticos, exóticos y de producción. Docente de post grado de la Universidad Unisarac.



Dr. Carlos Garcia Carnelli

PERFIL

Químico Farmacéutico y Doctor en Química por la Universidad de la República de Montevideo, Uruguay. Se desempeña como docente de Farmacognosia y Productos Naturales en la Facultad de Química de dicha Universidad desde 2001.



Piero Teruggi / Red Cannabis Medicinal Veterinaria- Capítulo Argentina

PERFIL

Médico veterinario egresado de la Universidad Nacional de Rosario. Dedicado a tratamientos a base de fitocannabinoides en animales de compañía y equinos. Experiencia en cultivos orgánicos y formulaciones específicas de aceites para diferentes patologías.

POTENCIALIDAD DEL CANNABIS EN EL TRATAMIENTO DE LA DISFUNCIÓN COGNITIVA CANINA

Autores



Alejandra Mondino¹
Santiago Sosa²
Rafael Santiestéban³
Jhon J. Betancurt⁴

¹ Doctora en Ciencias Veterinarias y MSc en Neurociencia por la Universidad de la República, Uruguay. Postdoc en el Departamento de Anestesiología, Universidad de Michigan, Ann Arbor, MI, USA.

Unidad de Neurología. Unidad de Clínica y Cirugía de Pequeños Animales, Departamento de Clínicas y Hospital Veterinario, Facultad de Veterinaria, UdelaR, Montevideo, Uruguay. Unidad Académica de Toxicología, Departamento de Patobiología, Facultad de Veterinaria, UdelaR, Montevideo, Uruguay.

² Doctor en Ciencias Veterinarias por la Universidad de la República, Uruguay. Unidad Académica de Toxicología, Departamento de Patobiología, Facultad de Veterinaria, UdelaR, Montevideo, Uruguay.

³ Médico Veterinario y Zootecnista. Cirugía, Anestesia e Imágenes de Pequeños Animales Corporación Universitaria Santa Rosa de Cabal, Colombia

⁴ Médico Veterinario y Zootecnista. Investigador. Corporación Conciencia Verde. Red de Cannabis Medicinal Veterinaria

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades neurodegenerativas (END) son patologías altamente inhabilitantes caracterizadas por el daño progresivo de determinados grupos neuronales y sus axones que conducen a alteraciones en las funciones motoras y/o cognitivas (1,2). Varios mecanismos fisiopatológicos han sido implicados en la patogénesis de las END incluyendo, inflamación y daño por estrés oxidativo, disfunción mitocondrial, acumulación de proteínas defectuosas y excitotoxicidad (3–6). Una de las principales END descritas en caninos domésticos es la disfunción cognitiva canina (DCC). Esta enfermedad comparte grandes similitudes con la enfermedad de Alzheimer (EA) en humanos (7–9). Hasta el momento, no existen tratamientos curativos para esta enfermedad, por lo cual, las opciones terapéuticas disponibles se han enfocado a mejorar la calidad de vida y enlentecer la evolución de la enfermedad (10). Por lo tanto, resulta de gran importancia la constante evaluación de nuevos tratamientos para mejorar la calidad de vida de los caninos que sufren de una END.

En los últimos años ha habido un auge en la investigación de los usos medicinales del Cannabis. Si bien, algunas de sus propiedades medicinales fueron reportadas en la farmacopea más antigua del mundo, la “Pen-ts’ao ching”, del año 2700 AC, y sus primeros usos en la medicina occidental ocurrieron 200 años atrás, su producción y consumo estuvo prohibido durante muchos años debidos a su utilización como droga con

finés recreativos (11,12). No obstante, en la última década, el consumo de Cannabis ha sido legalizado en varios países y estados, tanto para su uso medicinal como recreativo (13). La planta de Cannabis posee más de 538 compuestos químicos de diversas clases, siendo los fitocannabinoides, los terpenos y los compuestos fenólicos los más relevantes (14). Los principales fitocannabinoides son el Δ^9 -tetrahidrocannabinol (THC) y el Cannabidiol (CBD) (15). Si bien ambos compuestos poseen una estructura química similar poseen acciones farmacológicas muy diferentes (16). Tanto el THC como el CBD han demostrado, en estudios preclínicos y clínicos en humanos, ser potencialmente eficaces para tratamiento de enfermedades neurodegenerativas (17–20). Este trabajo tiene por objetivo desarrollar brevemente la fisiopatología, signos clínicos y tratamientos disponibles de la DCC. Asimismo, describiremos los avances obtenidos por la comunidad científica, respecto de la eficacia del uso de Cannabis para el tratamiento y prevención de la EA en humanos y discutiremos la potencialidad de su uso en medicina veterinaria.

Disfunción cognitiva canina

La DCC, también conocida como “demencia canina”, es un trastorno neurodegenerativo progresivo que afecta a perros mayores de 8 años y que cursa con alteraciones en la memoria, aprendizaje, interacción social y del ciclo sueño vigilia (10,21,22). Los perros con DCC se pierden en ambientes



familiares, les es difícil evadir obstáculos, no reconocen a personas conocidas, incluyendo, en casos graves, a sus propietarios. Además, muestran conductas de eliminación inadecuadas, orinan o defecan dentro de la casa, o en lugares donde no solían hacerlo. Además, durante la noche, tienden a no dormir adecuadamente, adoptando conductas inusuales como caminar de forma errática o vocalizar, impidiendo, a su vez, el normal descanso de sus propietarios. Durante el día, por el contrario, tienden a dormir más de lo habitual. El comportamiento de los pacientes con DCC se ve modificado, aquellos pacientes que solían ser muy tranquilos pueden mostrarse ansiosos y/o agresivos o viceversa (8,10). Como fue expresado anteriormente, la DCC comparte importantes similitudes con la EA en humanos, de hecho, el perro ha sido utilizado como un modelo natural de la enfermedad para el estudio de su fisiopatología y la evaluación de eficacia de tratamientos (23,24). En caninos con DCC es posible detectar cambios anatomopatológicos similares a los que ocurren en EA, como atrofia cortical, angiopatía cerebral y ventriculomegalia (25). Si bien la patogénesis de ambas enfermedades no está aun totalmente dilucidada, las dos se caracterizan por depósitos proteicos compuestos por amiloide β ($A\beta$), que forman placas neuríticas en el encéfalo (placas seniles) que provocan daño y pérdida de sinapsis, depleción de neurotransmisores y muerte neuronal (8,10,26,27). En la EA se ha demostrado también la acumulación de ovillos neurofibrilares, los cuales están compuestos principalmente de proteína tau hiperfosforilada. Los caninos con DCC presentan acumulación intraneuronal de dicha proteína, pero no se ha evidenciado la formación de ovillos neurofibrilares maduros, sin embargo, se sospecha que esto sea debido a que la maduración de los ovillos requiere un tiempo prolongado que sólo se alcanza en humanos dado que la expectativa de vida es mucho mayor a la de los caninos (28). Además de la acumulación de placas seniles y proteína tau, varios otros mecanismos fisiopatológicos juegan un rol clave en la DCC es multifactorial, como, por ejemplo, la disfunción mitocondrial, el desbalance de neurotransmisores excitatorios e inhibitorios, la neuro-inflamación y el estrés oxidativo (10,29). Respecto de este último, existe evidencia de que juega un rol clave en la patogénesis tanto de la DCC como del EA (30). El encéfalo es particularmente sensible al estrés oxidativo dado que presenta una tasa metabólica muy alta, gran cantidad de ácidos grasos poliinsaturados y bajos niveles de antioxidantes naturales (31). La proteína precursora de amiloide (PPA), a partir de la cual se forma el $A\beta$ es vulnerable al daño oxidativo el cual favorece la formación de fragmentos amiloidogénicos (32). A su vez, el estrés oxidativo daña los mecanismos de degradación intra y extracelular del $A\beta$ reduciendo su clearance (33). En caninos, se ha demostrado un incremento dependiente de la edad de productos reactivos del oxígeno en el encéfalo que se correlaciona con la severidad del déficit cognitivo (34,35). Así mismo, una dieta rica en antioxidantes mejora los síntomas de la enfermedad (30). El diagnóstico de la DCC se realiza principalmente a través de la historia y signos clínicos

de la enfermedad. Existen cuestionarios estandarizados que permiten clasificar a los caninos en tres categorías, sanos, con riesgo de DCC y con DCC (36). Adicionalmente, varios test cognitivos han sido desarrollados para el diagnóstico de esta patología, pero son utilizados principalmente a nivel experimental y no en la consulta clínica (10). Adicionalmente, es posible reforzar el diagnóstico mediante la detección de alteraciones anatómicas a través de la resonancia magnética, como, por ejemplo, el adelgazamiento de la adherencia intertalámica (37).

Desafortunadamente, no existen tratamientos curativos para la DCC, y la progresión de la enfermedad es inevitable. El enfoque terapéutico está orientado a enlentecer la progresión de la enfermedad, disminuir los signos clínicos y mejorar la calidad de vida de los caninos afectados. Una de las recomendaciones actuales para el tratamiento del DCC es la alimentación con una dieta rica en antioxidantes, cofactores mitocondriales, ácidos grasos esenciales y triglicéridos de cadena media (MCT), la cual puede mejorar la función y retrasar el deterioro cognitivo (25,30). Adicionalmente, el uso de selegilina (un inhibidor selectivo de la Monoaminooxidasa) así como S-adenosilmetionina (S-AdoMet), ha mostrado mejorar algunos signos clínicos (38–40).

Sin embargo, los beneficios de estos tratamientos son limitados (10,40). Es por esto, que se ha propuesto que un enfoque multi-terapéutico, que controle los diferentes mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad, podría ser más eficaz (41).
Potencialidad del uso de cannabinoides en la DCC

El uso de cannabinoides ha demostrado, ser potencialmente eficaz en el tratamiento de demencia tanto en roedores como en humanos (42). La activación de los receptores de cannabinoides CB1 y CB2 disminuye la neurotoxicidad del $A\beta$ y promueve los mecanismos intrínsecos de reparación del cerebro (43,44). En cuanto a los principales cannabinoides presentes en la planta de Cannabis, tanto el THC como el CBD poseen una importante capacidad antioxidante (16,45,46). Además, el CBD previene la degeneración de la corteza y el hipocampo, reduce la hiperfosforilación de la proteína tau, protege contra la neurotoxicidad mediada por $A\beta$ y reduce la producción de $A\beta$ (41). Mientras que, por su parte, el THC inhibe la agregación de $A\beta$ e incrementa la expresión de neprilisina, una enzima encargada de la degradación de $A\beta$, reduciendo, por tanto, la formación de placas seniles (47). Por último, el tratamiento con THC ha mostrado mejorar las alteraciones de comportamiento y los síntomas neuropsiquiátricos de pacientes con EA (48). Si bien el uso de THC en deficiencias cognitivas resulta controversial, dado que el THC puede provocar déficit en la memoria, el CBD es capaz de inhibir los efectos adversos del THC cuando ambos cannabinoides son administrados conjuntamente (49). De hecho, varios estudios han demostrado in vivo una potenciación de los efectos neuroprotectores y antioxidantes y de la mejora cognitiva al utilizar combinaciones de THC y CBD (43,50). Si bien hasta el

momento no existen estudios clínicos que reporten los efectos de la administración de estos cannabinoides en caninos con DCC, dadas las similitudes en la patogenia de esta enfermedad con la EA, es de esperar que el tratamiento con CBD y/o con una combinación de CBD y THC mejore los signos de la DCC y enlentezca la progresión de la enfermedad, mejorando la calidad de vida de los pacientes. Por lo tanto, es menester que se comiencen a desarrollar líneas de investigación al respecto, de forma de evaluar la eficacia de estos tratamientos y de determinar la dosificación de cannabinoides que logre la mejor respuesta clínica con los menores efectos adversos.

Conclusiones

La DCC es una enfermedad progresiva, altamente inhabilitante que afecta a caninos gerontes para la cual no existe un tratamiento curativo disponible. La fisiopatología de esta enfermedad es muy similar a la de la EA en humanos. Estudios enfocados en la búsqueda de nuevos tratamientos para la EA, han demostrado una gran eficacia del uso de cannabinoides, tanto CBD como THC para el control de varios de los mecanismos fisiopatológicos y para el tratamiento de los signos clínicos de la enfermedad. Por lo tanto, si bien no existen hasta el momento estudios de la eficacia del Cannabis medicinal en la DCC, existe importante evidencia que sustenta la potencialidad de su uso. Es por esto, que resulta necesario el desarrollo de líneas de investigación en esta temática.

BIBLIOGRAFÍA

1. Saxena S, Caroni P. Review Selective Neuronal Vulnerability in Neurodegenerative Diseases : from Stressor Thresholds to Degeneration. *Neuron* [Internet]. 2011;71(1):35–48. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2011.06.031>
2. Amor S, Puentes F, Baker D, van der Valk P. Inflammation in neurodegenerative diseases. *Immunology*. 2010;129:154–69.
3. Perry G, Nunomura A, Hirai K, Zhu X, Pérez M, Avila J, et al. Is Oxidative Damage the Fundamental Pathogenic Mechanism of Alzheimer's and other Neurodegenerative Diseases? *Free Radic Biol Med*. 2002;33(11):1475–9.
4. Kovacs GG. Concepts and classification of neurodegenerative diseases. In: Kovacs GG, Alafuzoff I, editors. *Handbook of Clinical Neurology* [Internet]. 1st ed. Elsevier B.V.; 2017. p. 301–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-802395-2.00021-3>
5. Rao A V, Balachandran B. Role of Oxidative Stress and Antioxidants in Neurodegenerative Diseases. *Nutr Neurosci*. 2002;5(5):291–309.
6. Lin M, Beal F. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Nature*. 2006;443.
7. Story BD, Miller ME, Bradbury AM, Million ED, Duan D, Taghian T, et al. Canine Models of Inherited Musculoskeletal and Neurodegenerative Diseases. *Front Vet Sci*. 2020;7(March):1–21.
8. Martínez-González A, Rosado B, García-Belenguer S, Suárez M. Cognitive dysfunction in geriatric dogs. *Clin Vet Peq Anim*. 2012;32(3):159–67.
9. Schütt T, Helboe L, Pedersen LØ, Waldemar G, Berendt M, Pedersen JT. Dogs with Cognitive Dysfunction as a Spontaneous Model for Early Alzheimer's Disease: A Translational Study of Neuropathological and Inflammatory Markers. *J Alzheimer's Dis*. 2016;52(2):433–49.
10. Dewey CW, Davies ES, Xie H, Wakshlag JJ. Canine Cognitive Dysfunction Pathophysiology, Diagnosis and Treatment. *Vet Clin Small Anim*. 2019;
11. Reekie TA, Scott MP, Kassiou M. The evolving science of phytocannabinoids. *Nat Rev Chem* [Internet]. 2017;2:0101. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41570-017-0101>
12. LI H-L. An Archaeological and Historical Account of Cannabis in China. *Econ Bot*. 1974;28:437–48.

13. de la Hoz Schilling M. Latin America's New Discourse towards Drug Policies: The Role of Cannabis Legalization in Uruguay [Internet]. Leiden University; 2015 [cited 2018 Jun 27]. Available from: <https://openaccess.leidenuniv.nl/handle/1887/33373>
14. Andre CM, Hausman J-F, Guerriero G. Cannabis sativa: The Plant of the Thousand and One Molecules. *Front Plant Sci*. 2016;7:19.
15. Hložek T, Uttl L, Kadefábek L, Balíková M, Lhotková E, Horsley RR, et al. Pharmacokinetic and behavioural profile of THC, CBD, and THC+CBD combination after pulmonary, oral, and subcutaneous administration in rats and confirmation of conversion in vivo of CBD to THC. *Eur Neuropsychopharmacol* [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2018 Feb 14];27(12):1223–37. Available from: <https://www.sciencedirect-com.proxy.timbo.org.uy:88/science/article/pii/S0924977X17309835?>
16. Mendes Hacke AC, Lima D, de Costa F, Deshmukh K, Li N, Chow AM, et al. Probing the antioxidant activity of Δ9-tetrahydro-cannabinol and cannabidiol in Cannabis sativa extracts. *R Soc Chem*. 2019;144:4952–61.
17. Lim K, See YM, Lee J. A Systematic Review of the Effectiveness of Medical Cannabis for Psychiatric , Movement and Neurodegenerative Disorders. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2017;15(4):301–12.
18. Fernández-Ruiz J, Sagredo O, Pazos MR, García C, Pertwee R, Mechoulam R, et al. Cannabidiol for neurodegenerative disorders : important new clinical applications for this phytocannabinoid? *Br J Clin Pharmacol*. 2012;75(2):323–33.
19. Meyer T, Funke A, Münch C, Kettemann D, Maier A, Walter B, et al. Real world experience of patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS) in the treatment of spasticity using tetrahydrocannabinol : cannabidiol (THC : CBD). *BMC Neurol*. 2019;19(222).
20. Cassano T, Villani R, Pace L, Carbone A, Bukke VN, Orkisz S, et al. From Cannabis sativa to Cannabidiol : Promising Therapeutic Candidate for the Treatment of Neurodegenerative Diseases. *Front Pharmacol*. 2020;11.
21. Azkona G, García-Belenguer S, G C, Rosado B, León M, J P. Prevalence and risk factors of behavioural changes associated with age-related cognitive impairment in geriatric dogs. *J Small Anim Pract*. 2009;50:87–91.
22. Osella MC, Re G, Odore R, Girardi C, Badino P, Barbero R, et al. Canine cognitive dysfunction syndrome: Prevalence, clinical signs and treatment with a neuroprotective nutraceutical. *Appl Anim Behav Sci*. 2007;105(4):297–310.
23. Mihevc SP, Majdic G. Canine cognitive dysfunction and Alzheimer's disease-two facets of the same disease? *Front Neurosci*. 2019;13:1–18.
24. Head E. A canine model of human aging and Alzheimer's disease. *Biochim Biophys Acta* [Internet]. 2013;1832:1384–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbadis.2013.03.016>
25. Pan Y, Landsberg G, Mougeot I, Kelly S, Xu H, Bhatnagar S, et al. Efficacy of a Therapeutic Diet on Dogs With Signs of Cognitive Dysfunction Syndrome (CDS): A Prospective Double Blinded Placebo Controlled Clinical Study. *Front Nutr*. 2018;5(December):1–10.
26. Butterfield DA, Halliwell B. Oxidative stress , dysfunctional glucose metabolism and Alzheimer disease. *Nat Rev Neurosci* [Internet]. 2019;20(March). Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41583-019-0132-6>
27. Cummings B, Head E, Afagh AJ, Milgram NW, Cotman CW. b -Amyloid Accumulation Correlates with Cognitive Dysfunction in the Aged Canine. *Neurobiol Learn Mem*. 1996;23(66):11–23.
28. Yu C, Song G, Yhee J, Kim J, Im K, Nho W, et al. Histopathological and Immunohistochemical Comparison of the Brain of Human Patients with Alzheimer ' s Disease and the Brain of Aged Dogs with Cognitive Dysfunction. *J Comp Path*. 2011;145:45–58.
29. Smolek T, Madari A, Farbakova J, Kandrak O, Jadhav S, Cente M, et al. Tau Hyperphosphorylation in Synaptosomes and Neuroinflammation Are Associated With Canine Cognitive Impairment. *J Comp Neurol*. 2016;524:874–95.
30. Cotman CW, Head E, Muggenburg BA, Zicker S, Milgram NW. Brain aging in the canine : a diet enriched in antioxidants reduces cognitive dysfunction. *Neurobiol Aging*. 2002;23:809–18.
31. Head E. Oxidative Damage and Cognitive Dysfunction : Antioxidant Treatments to Promote Healthy Brain Aging. *Neurochem Res*. 2009;34:670–8.
32. Cheignon C, Tomas M, Faller P, Hureau C, Collin F. Oxidative stress and the amyloid beta peptide in Alzheimer's disease. *Redox Biol* [Internet]. 2017; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.redox.2017.10.014>
33. Kaur S, Kumar P, Singh S. Oxidative Stress Targeting Amyloid Beta Accumulation and Clearance in Alzheimer ' s Disease : Insight into Pathological Mechanisms and Therapeutic Strategies. *Curr Psychopharmacol*. 2020;9:22–42.
34. Head E, Rofina J, Zicker S. Oxidative Stress, Aging and CNS disease in the Canine Model of Human Brain Aging. *Vet Clin North Am Small Anim Pr*. 2008;38(1).
35. Rofina JE, Singh K, Skoumalova-vesela A, Ederen AM Van, Asten AJAM Van, Wilhelm J, et al. Histochemical accumulation of oxidative damage



products is associated with Alzheimer-like pathology in the canine. Amyloid J Protein Fold Disord. 2004;11:90-100.

36. Rofina JE, Van Ederen AM, Toussaint MJM, Secrève M, Van Der Spek A, Van Der Meer I, et al. Cognitive disturbances in old dogs suffering from the canine counterpart of Alzheimer's disease. Brain Res. 2006;1069(1):216-26.

37. Hasegawa D, Yayoshi N, Fujita Y, Fujita M, Orima H. Measurement of Interhalamic Adhesion Thickness as a Criteria for Brain Atrophy in Dogs with and without Cognitive Dysfunction (Dementia). Vet Radiol Ultrasound. 2005;46(6):452-7.

38. Rème CA, Dramard V, Kern L, Hofmans J, Halsberghe C, Mombiela DV. Effect of S-Adenosylmethionine Tablets on the Reduction of Age-Related Mental Decline in Dogs: A Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial*. Vet Ther. 2008;9(2):69-82.

39. Araujo JA, Faubert ML, Brooks ML, Landsberg GM, Lobprise H. NOVIFIT® (NoviSAmE®) Tablets Improve Executive Function in Aged Dogs and Cats: Implications for Treatment of Cognitive Dysfunction Syndrome. Intern J Appl Res Vet Med. 2012;10(1):90-8.

40. Landsberg G. Therapeutic agents for the treatment of cognitive dysfunction syndrome in senior dogs. Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry. 2005;29:471-9.

41. Watt G, Karl T. In vivo Evidence for Therapeutic Properties of Cannabidiol (CBD) for Alzheimer's Disease. Front Pharmacol. 2017;8.

42. Peprah K, McCormack S. Medical Cannabis for the Treatment of Dementia: A Review of Clinical Effectiveness and Guidelines. Can Agency Drugs Technol Heal. 2019;1-24.

43. Aso E, Sánchez-Pla A, Vegas-Lozano E, Maldonado R, Ferrer I. Cannabis-Based Medicine Reduces Multiple Pathological Processes in ABPP / PS1 Mice. J Alzheimer's Dis. 2015;43:977-91.

44. Aso E, Ferrer I. Cannabinoids for treatment of Alzheimer's disease: moving toward the clinic. Front Pharmacol. 2014;5(37).

45. Hampson AJ, Grimaldi M, Axelrod J, Wink D. Cannabidiol and delta 9-tetrahydrocannabinol are neuroprotective antioxidants. Proc Natl Acad Sci. 1998;95(July):8268-73.

46. Del Pilar Gómez Vega A, González Mantilla JF. Evaluación del efecto antioxidante del Fitocannabinoide Cannabidiol (CBD) en el encéfalo de Goldfish (Carassius Auratus) Post Exposición aguda a Clorpirifós. REMEVET. 2019;Edición Es:26-9.

47. Chen R, Zhang J, Fan N, Teng Z, Wu Y, Yang H, et al. Δ9-THC-caused synaptic and memory impairments are mediated through COX-2 signaling. Cell. 2013;155(5):1154-65.

48. Shelef A, Barak Y, Berger U, Paleacu D, Tadger S, Plopsky I, et al. Safety and Efficacy of Medical Cannabis Oil for Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia: An-Open Label, Add-On, Pilot Study. J Alzheimer's Dis. 2016;51:15-9.

49. Englund A, Morrison PD, Nottage J, Hague D, Kane F, Bonaccorso S, et al. Cannabidiol inhibits THC-elicited paranoid symptoms and hippocampal-dependent memory impairment. J Psychopharmacol. 2013;27(1):19-27.

50. Casarejos MJ, Perucho J, Gomez A, Mu MP. Natural Cannabinoids Improve Dopamine Neurotransmission and Tau and Amyloid Pathology in a Mouse Model of Tauopathy. J Alzheimer's Dis. 2013;35:525-39.

El mejor aliado en Medicina Veterinaria en Ecuador

Nuestros aceites **CBD Oil Vet** tienen presentaciones únicas según la especie de nuestra mascota. La pureza y análisis de nuestra materia prima garantiza la dosificación exacta para cada paciente.

Uywa Vet se enfoca en el área de **medicina holística** veterinaria para el cuidado óptimo e integral de nuestras mascotas.



CBD OIL VET
Uywa Vet



PERFILES FITOCANNABINOIDES EN CANNABIS MEDICINAL VETERINARIO: ¿QUÉ ES Y POR QUÉ DEBE IMPORTAR?

Autores

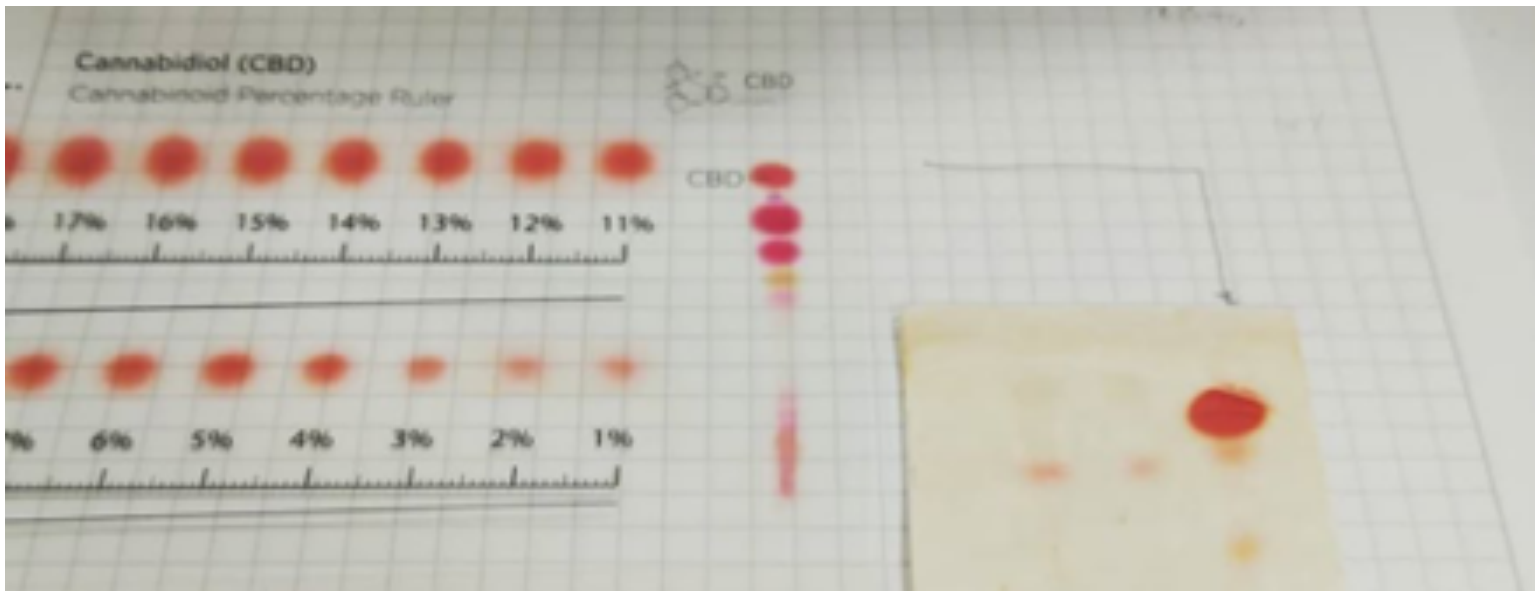


Rafael R. Santisteban-Arenas ^{1,2}

Jhon J. Betancurt ²

1 Docente Programa Medicina Veterinaria UNISARC, Colombia

2 Red de Cannabis Medicinal Veterinaria



RESUMEN

El uso de los derivados de la planta *Cannabis sativa* L en veterinaria es un área de creciente interés, en gran parte debido a los beneficios observados en humanos y animales en una nueva era de legalización del cannabis medicinal en el mundo. La estrecha relación que los humanos tienen con sus mascotas y otras especies domésticas ha impulsado una renovación en el estudio de las promesas de los compuestos del cannabis para tratar problemas de salud ahora también, en los animales de compañía.

En varios países de Latinoamérica como Colombia, México o Perú actualmente existen marcos legales particulares para el uso de algunos derivados del cannabis en personas o animales. En muchos de estos, la evaluación de las concentraciones de los principales fitocannabinoides (componentes activos del

cannabis) suele ser un requisito para los diferentes procesos de manufactura y comercialización. La correcta dosificación y atribuciones terapéuticas específicas dependen en gran medida de la correcta identificación de estos componentes activos en los preparados a base de cannabis, los cuales suelen ser heterogéneos, pues suelen variar en calidad, concentración y composición.

Desafortunadamente, el cannabis medicinal mundial sufre de regulación poco precisas, además existe un desconocimiento general sobre el tema, y el control de calidad de las preparaciones que en algunos casos es confuso e inexacto [1]. En este escenario, la siguiente revisión expondrá las principales consideraciones sobre los componentes con



potencial medicinal del cannabis aplicado en medicina veterinaria.

Fitocannabinoides y otros compuestos del Cannabis

Existen muchos componentes bioquímicos en el cannabis con valor medicinal. Dentro de estos los de mayor interés son los fitocannabinoides, un grupo de más de 100 compuestos terpenofenólicos, que se encuentran principalmente en la planta *Cannabis sativa* L [2], [3]. La cantidad de compuestos medicinales que tiene la planta depende a su vez de diversos factores genéticos, condiciones agroecológicas del cultivo, parte de la planta empleada para la extracción o los tiempos de cosecha entre otros [3], [4].

Dentro de los fitocannabinoides más estudiados es el Δ -9 Tetrahidrocannabinol o THC, proporciona las cualidades psicotrópicas a algunas variedades de Cannabis. Sin embargo, en muchos países el THC es considerado una sustancia de control y esto ha limitado su uso en ensayos clínicos extensos, especialmente en animales de compañía. Los demás fitocannabinoides no comparten muchos de los efectos psicotrópicos del THC y poseen, también, muchas propiedades medicinales. Dentro de estos, se incluyen el Cannabidiol o CBD, el Cannabigerol o CBG entre muchos más.

Los fitocannabinoides clásicos como THC o CBD se encuentran concentrados en la planta principalmente en sus flores, dentro de pequeñas estructuras glandulares conocidas como tricomas. En la planta estos fitocannabinoides están presentes en forma de ácidos carboxílicos y no poseen efectos psicotrópicos potentes, el THCA, CBDA respectivamente [2], [3]. Estas formas ácidas poseen potencial medicinal, sin embargo, los procesos como la descarboxilación (aplicar calor o calentamiento) los transforma en análogos moleculares neutros (THC y CBD). Este proceso que suele emplearse en algunas preparaciones medicinales afecta directamente la composición química de los fitocannabinoides y suele incrementar las concentraciones de sus formas neutras THC y CBD [3].

Las variedades de cannabis que tradicionalmente son empleadas para la producción de fibra, expresan principalmente CBD y se conocen como “Cáñamo”. Además, existen variedades que pueden expresar CBD o THC en diferentes relaciones, y variedades dedicadas a expresar principalmente THC a las cuales generalmente se refieren como “marihuana”. Otras partes del cannabis como las raíces aunque no suelen ser fuente importante de fitocannabinoides como THC o CBD, poseen triterpenoides y otros compuestos con potencial medicinal por estudiar [5], en cambio los aceites derivados de semillas de cáñamo o cannabis no contienen fitocannabinoides.

Además de los fitocannabinoides, existen otros fitoconstituyentes con potencial medicinal en el cannabis y otras plantas como los terpenos, terpenoides y flavonoides,

que contribuyen y complementan el perfil medicinal del cannabis [6]. Dentro de algunas variedades de cannabis pueden contener mirceno, terpinoleno, limoneno, α -pineno, linalool y el β -cariofileno [7]. Los efectos individuales que pueden producir las diferentes variedades de cannabis se han atribuido al contenido terpenoide, que rara vez es evaluado analíticamente [8]. Se considera que la acción conjunta de ciertos terpenos y fitocannabinoides ejercen un efecto sinérgico, conocido como efecto sequito o “entourage” del que poco se conoce en veterinaria [6].

Perfiles fitocannabinoides

Los fitocannabinoides son sustancias lipídicas que actúan en mamíferos a través de la unión con diversos receptores cannabinoides (los más estudiados son el CB1 y CB2) que hacen parte del sistema endocannabinoide (SEC) distribuido principalmente sistema nervioso central y sistema inmune de todos los vertebrados. El descubrimiento de este sistema de receptores y los mecanismos bioquímicos de como actúan los fitocannabinoides, terpenos y flavonoides en personas y animales están transformando nuestro entendimiento de su rol fisiológico y las utilidades que pudieran tener en la terapia animal.

Sin embargo, el contenido de fitocannabinoides de una planta no puede predecirse solo mediante características rudimentarias de clasificación como altura, sistema de ramificación o morfología foliar. La clasificación tradicional de las variedades de cannabis en “indica” o “sativa” actualmente se reconoce como un sistema de clasificación inexacto y no recomendado [8]. Algunos otros sistemas de clasificación emplean el termino “strains” o cepas para intentar clasificar las variedades de cannabis, sin embargo el termino suele aplicarse exclusivamente a microorganismos y se ha sugerido no emplearlo [7].

Debido al alto grado de cruzamiento e hibridación en las plantas del cannabis, así como el hecho que los diferentes métodos de extracción, empaquetado y almacenamiento afectan la composición y concentración finales en cada producto, la variabilidad de los productos de cannabis medicinal y sus asociaciones terapéuticas son muy amplias. Debido a que cada planta *Cannabis sativa* L expresa un perfil definido de fitocannabinoides, conocer su concentración permite una clasificación del cannabis medicinal enfocada en los componentes activos [7]. Sin embargo, si bien suele reconocerse que las diferencias observadas entre las diferentes variedades del cannabis es debido principalmente al contenido y perfil de terpenos, estos rara vez suelen ser cuantificados y especificados [8].

Actualmente se ha sugerido mejor emplear el termino “chemotypes” o chemotipos de cannabis para hacer referencia a los compuestos bioquímicos activos en la planta o extracto

a emplear como opción medicinal, esto se logra mediante pruebas bioquímicas de diferente complejidad y precisión [8].

Como se suelen determinar los fitocannabinoides

Como los extractos botánicos del cannabis representan una combinación de componentes, se ha recomendado prestar particular atención a la composición empleando métodos de control de calidad con técnicas cromatográficas. Existe una gran variedad de metodologías dentro de las que se incluyen la Cromatografía en capa fina (CCF), Cromatografía Laminar de Alto Rendimiento (OPLC), Cromatografía Líquida de Alta Presión (HPLC), Cromatografía de gases (GC) con Espectrometría de Masas (MS), Electro cromatografía Capilar (CEC) entre otros [9].

Algunas de estas técnicas proveen una precisión alta (HPLC, GC, MS) aunque suelen ser costosas; y otras como la CCF pueden encontrarse en línea y son de bajo coste para estimaciones de campo o cultivos [10]. La Red de Cannabis Medicinal Veterinaria a han empleado diferentes metodologías (GC, MS y CCF) en algunos reportes para evaluar algunos extractos empleados en terapia animal en Colombia [11]. Adicionalmente a estos análisis, algunos productos europeos o americanos cuentan con análisis de terpenos, metales pesados y agroquímicos para la consulta de usuarios y terapeutas.

Este tipo de información brinda la posibilidad de ajustar mas precisamente la terapia y establecer asociaciones terapéuticas a perfiles específicos. A pesar de esto es común encontrar una gran variabilidad e inexactitud en el etiquetado de productos medicinales a base de cannabis [12] así como la presencia de otros contaminantes [13] en una industria con un crecimiento exponencial y con sistemas de regulación en construcción y con poca aplicación.

Implicaciones terapéuticas en animales

Dado que cada fitocanabinoide es responsable de una actividad farmacológica específica es de suma importancia definir el perfil de cannabinoides de cualquier producto derivado del cannabis empleado para terapia animal. Adicionalmente se conoce que la susceptibilidad y efectos de los fitocannabinoides en el SEC de los mamíferos suele variar entre las especies [14].

El CBD ha sido el principal fitocanabinoide incluido en diferentes ensayos clínicos de seguridad, así como en enfermedades crónicas como osteoartritis y epilepsia en perros principalmente [15]–[17]. Los estudios en caninos con THC se han visto limitado debido a la restricción que tiene en algunos países, incluso en algunos este ha sido clasificado como toxico en caninos [18]. Sin embargo, generalmente en los reportes de toxicidad, los animales incluidos han ingerido dosis muy altas de THC y cannabinoides sintéticos de manera accidental y no como parte de un uso terapéutico.

A pesar que los caninos particularmente son sensibles a los agonistas CB1 como el THC, este continua siendo considerado como un agente terapéutico en ciertos países de América y Europa y se ha reportado su aplicación en diferentes dosis en caninos sanos [14], [19] y como coadyuvante en condiciones crónicas como convulsiones [20]. Así pues, en todos estos reportes clínicos del uso de cannabis medicinal en veterinaria, las atribuciones terapéuticas en pacientes sanos o enfermos deben ser tomadas como específicas para el tipo de canabinoide empleado, la dosis usada, la combinación de terpenos y otros compuestos de la presentación farmacológica empleada.

Conclusiones

Actualmente existe una gran variabilidad entre las presentaciones de cannabis medicinal. Esta heterogeneidad incluye una diversidad de fitocannabinoides en chemotipos predominantemente con CBD, presentaciones predominantemente con THC y otras balanceadas THC:CBD. Adicionalmente existen terpenos y otros compuestos que suelen diferir entre las plantas y métodos de extracción, actualmente se hace más necesario su análisis e inclusión. El conjunto de componentes ejerce un sinergismo botánico que es dependiente de las concentraciones en la preparación. Además, las presentaciones disponibles y los métodos taxonómicos tradicionales no son específicos para predecir las concentraciones de los fitocannabinoides y terpenos en las plantas o extractos y es por esto que cada vez se hacen más necesarios el uso de técnicas de laboratorio para su determinación.

Reconocer los componentes empleados y poder asociarlos con respuestas terapéuticas específicas en pacientes veterinarios, permitirá aclarar los reales beneficios y limitaciones de esta nueva alternativa terapéutica, pues conocer el origen y composición de los extractos empleados debe ser un principio terapéutico clave. A medida que las oportunidades del cannabis medicinal veterinario crecen en Latinoamérica y en el mundo, el entendimiento de la diversidad bioquímica contenida en los extractos empleados en veterinaria debe ser un requerimiento para terapeutas, cuidadores y entes de regulación.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] G. A. Calderón Vallejo, L. M. Pareja Hincapié, C. Caicedo Cano, and R. A. Chica Ríos, "Regulación Del Uso De Marihuana En Colombia Con Fines Medicinales," Hacia la promoción la salud, vol. 22, no. 1, pp. 43–55, 2017.
- [2] K. W. Hillig and P. G. Mahlberg, "A chemotaxonomic analysis of cannabinoid variation in Cannabis (Cannabaceae)," Am. J. Bot., vol. 91, no. 6, pp. 966–975, 2004.
- [3] S. E. Turner, C. M. Williams, L. Iversen, and B. J. Whalley, "Molecular Pharmacology of Phytocannabinoids," in Phytocannabinoids, vol. 103, no. 6, 2017, pp. 61–101.
- [4] D. Namdar, M. Mazuz, A. Ion, and H. Koltai, "Variation in the compositions of cannabinoid and terpenoids in Cannabis sativa derived from inflorescence position along the stem and extraction methods," Ind. Crops Prod., vol. 113, no. January, pp. 376–382, 2018.
- [5] N. R. Ryz, D. J. Remillard, and E. B. Russo, "Cannabis Roots: A Traditional Therapy with Future Potential for Treating Inflammation and Pain," Cannabis Cannabinoid Res., vol. 2, no. 1, pp. 210–216, 2017.
- [6] E. B. Russo, "Taming THC: Potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects," Br. J. Pharmacol., vol. 163, no. 7, pp. 1344–1364, 2011.



[7] M. A. Lewis, E. B. Russo, and K. M. Smith, "Pharmacological Foundations of Cannabis Chemovars," *Planta Med.*, vol. 84, no. 4, pp. 225–233, 2018.

[8] D. Piomelli and E. B. Russo, "The Cannabis sativa Versus Cannabis indica Debate: An Interview with Ethan Russo, MD," *Cannabis Cannabinoid Res.*, vol. 1, no. 1, pp. 44–46, 2016.

[9] UNODC, *Métodos recomendados para la identificación y el análisis del cannabis y los productos del cannabis: manual para uso de los laboratorios nacionales de estupefacientes*. ONU, 2010.

[10] S. Béguerie and I. García, "Estudio comparativo para la cuantificación de THC, CBD y CBN poniendo en práctica el método Alpha-CAT TLC y el GC-FID," in *7a Conferencia Internacional sobre los Cannabinoides en la Medicina*, 2013.

[11] J. Betancurt, R. Santisteban, P. Teruggi, C. Opocue, V. Opocue, and P. Archila, "Perfil fitocannabinoides de extracto de Cannabis sativa empleado en terapia animal en Colombia," in *Encuentro Nacional de Investigadores en Ciencias Pecuarias ENICIP*, 2019, p. 121.

[12] M. O. Bonn-Miller, M. J. E. Loflin, B. F. Thomas, J. P. Marcu, T. Hyke, and R. Vandrey, "Labeling Accuracy of Cannabidiol Extracts Sold Online," *JAMA*, vol. 318, no. 17, pp. 1708–1709, Nov. 2017.

[13] M. Pérez-Moreno, P. Pérez-Lloret, J. González-Soriano, and I. Santos-Álvarez, "Cannabis resin in the region of Madrid: Adulteration and contamination," *Forensic Sci. Int.*, vol. 298, pp. 34–38, 2019.

[14] B. J. Whalley et al., "Species-specific susceptibility to cannabis-induced convulsions," *Br. J. Pharmacol.*, vol. 176, no. 10, pp. 1506–1523, 2019.

[15] L.-J. Gamble et al., "Pharmacokinetics, Safety, and Clinical Efficacy of

Cannabidiol Treatment in Osteoarthritic Dogs," *Front. Vet. Sci.*, vol. 5, no. July, pp. 1–9, 2018.

[16] S. McGrath, L. R. Bartner, S. Rao, R. A. Packer, and D. L. Gustafson, "Randomized blinded controlled clinical trial to assess the effect of oral cannabidiol administration in addition to conventional antiepileptic treatment on seizure frequency in dogs with intractable idiopathic epilepsy," *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, vol. 254, no. 11, pp. 1301–1308, 2019.

[17] D. Vaughn, J. Kulpa, and L. Paulionis, "Preliminary Investigation of the Safety of Escalating Cannabinoid Doses in Healthy Dogs," *Front. Vet. Sci.*, vol. 7, no. February, pp. 1–13, 2020.

[18] A. Brutlag and H. Hommerding, "Toxicology of Marijuana, Synthetic Cannabinoids, and Cannabidiol in Dogs and Cats," *Vet. Clin. NA Small Anim. Pract.*, vol. 48, no. 6, pp. 1087–1102, 2018.

[19] B. Lebkowska-Wierszewska et al., "Pharmacokinetics of Bedrocan® a cannabis oil extract, in fasting and fed dogs: An explorative study," *Res. Vet. Sci.*, vol. 123, pp. 26–28, 2019.

[20] F. Medina-Pontigo and S. Arau-Barra, "Estudio preliminar de la respuesta clínica al tratamiento con extracto de cannabis sativa en perros con epilepsia refractaria," *REMEVET*, Ciudad de Mexico, pp. 28–30, 2019.

Si desconoces su origen o calidad,
¿SE LO DARÍAS
A UN NIÑO?



Exige documentos de legalidad y calidad del producto.



FB IG T @ICANlat - www.ican.lat

TAMPOCO SE LO DES
A TUS PACIENTES.

Affiliate - Capacitate - Prescribe legalmente
¡Sin costo! FB @ICANvets medicos@ican.vet



CANNABIS MEDICINAL: OPCIÓN TERAPÉUTICA PARA EN EL ASMA FELINO.

Autores



Sandra Milena López López¹



Natalia Elisa Yaafar González²

¹ Médica Veterinaria Zootecnista. Especialista en Medicina Interna de Caninos y Felinos, Miembro Red de Cannabis Medicinal Veterinaria, ClniCat, Cali, Colombia, clinicatcali@gmail.com.

² Médica Veterinaria Especialista en Felinos Domésticos. Facultad de Ciencias Veterinarias (FCV) de la Universidad Nacional de Rosario (UNR), Miembro Red de Cannabis Medicinal Veterinaria, Argentina, veterinariayaafar@gmail.com.



Palabras clave

Cannabis Medicinal, Asma Felino, tratamientos, gatos.

INTRODUCCIÓN

El presente artículo pretende analizar el uso del cannabis medicinal como nueva terapéutica para felinos con asma, tanto en presentaciones agudas como crónicas, en pacientes con o sin comorbilidades.

El gato es considerado el único animal no humano, que desarrolla con frecuencia un síndrome de asma similar al experimentado por las personas, con inflamación eosinofílica del tracto respiratorio, bronco constricción espontánea y remodelación de las vías aéreas a largo plazo (1). Se estima que el asma felina, afecta aproximadamente del 1% al 5% de la población de gatos, no existiendo predisposición por sexo, pero sí por raza, siendo la prevalencia más elevada en los gatos siameses. La edad promedio de presentación es de 4 a 5 años, en muchos casos la manifestación de signos crónicos es evidente (2).

Patogenia

Los signos clínicos de la enfermedad bronquial felina pueden ser resultado de la broncoconstricción causada por el aumento de la reactividad de las vías aéreas y/o por el aumento de la producción de moco. Otro cambio común es la hipertrofia del músculo liso originada en la inflamación de la pared bronquial. Se cree que dicha inflamación es estimulada por alérgenos que desencadenan una respuesta mediada por linfocitos T “helper” o “colaboradores” tipo 2 (th2) que secretan una serie de citoquinas las cuales, reclutan eosinófilos. Estos, finalmente, degranulan liberando sus sustancias vasoactivas las cuales, producen daño y destrucción del revestimiento epitelial de las vías aéreas, con el posterior remodelamiento de las mismas (3).

Signos Clínicos

Los signos del asma felino son variables, pero hay dos presentaciones clínicas comunes. La primera es una crisis asmática donde los gatos se presentan con respiración de boca abierta, taquipnea y aumento del esfuerzo abdominal en exhalación. La segunda es la presentación crónica, en la cual, los signos pueden pasar desapercibidos al inicio de la enfermedad, pero si no reciben tratamiento se induce la progresión de los cambios patológicos, apareciendo, la tos y el aumento del esfuerzo respiratorio como signos predominantes (2).

Se estima que del 10% al 15% de los felinos presentan vómitos o tos, en lugar de dificultad respiratoria. Los hallazgos clásicos del examen físico incluyen tos (la que es fácil de provocar con una suave palpación traqueal, en la entrada del tórax), sibilancias espiratorias y taquipnea. El examen clínico es relativamente inespecífico, por lo que es importante combinar los hallazgos físicos con información anamnésica y los resultados de pruebas de laboratorio para llegar al diagnóstico de asma en un paciente felino (2).

Tratamiento

Durante la terapéutica de un paciente con asma se deben fijar objetivos:

1. Reducir la contracción del músculo liso de las vías aéreas
2. Disminuir la inflamación subyacente (1).

Para abordar el primer objetivo se administran broncodilatadores y para el segundo se utilizan sustancias inmunomoduladores y antiinflamatorias.



El protocolo tradicional de emergencia ante una crisis en pacientes asmáticos es: oxigenoterapia, broncodilatadores, glucocorticoides y el de mantenimiento: corticoides por tiempos prolongados (1), la cual solo está indicada en gatos con signos clínicos que ocurren al menos dos veces por semana (3).

Si bien los gatos son más tolerantes que los perros a los efectos adversos de los glucocorticoides, la terapia prolongada puede manifestar efectos indeseables, como poliuria, polidipsia, polifagia, alopecia, atrofia de la piel, aumento de peso, mala curación de heridas, hematomas y aumento susceptibilidad a las infecciones. Las condiciones como la urolitiasis y la obesidad pueden ser consecuencia de la terapia crónica sistémica con esteroides; enfermedades preexistentes como diabetes mellitus y falla cardíaca congestiva pueden ser exacerbadas. Estos efectos adversos resaltan la necesidad de intervenciones terapéuticas alternativas, que se encuentran actualmente en investigación (3), es en este punto donde toma relevancia el uso de cannabis medicinal, el cual evidencia menos efectos indeseables que las terapias convencionales.

El cannabis medicinal en los pacientes con asma

Son muchos los estudios que demuestran el gran potencial del cannabis medicinal, porque posee propiedades broncodilatadoras e inmunomoduladoras, que son los principales objetivos del tratamiento del asma felino.

Para incorporar el uso de fitocannabinoides a esta terapéutica, se hace una breve mención de algunos conceptos básicos. Se sabe que todos los vertebrados, cuentan con un sistema endocannabinoide (SEC), constituido por receptores (CB1 y CB2), ligandos endógenos (endocannabinoides: anandamida y 2AG) y enzimas de degradación, el SEC es de gran importancia para la función de modulación del organismo. Los fitocannabinoides son derivados de la planta, Cannabis sativa, los dos más estudiados son el CBD y el THC, estos interactúan con los receptores CB1 y CB2 (4).

El sistema endocannabinoide en las vías respiratorias tiene una función regulatoria, tanto los receptores CB1 y CB2 están presentes y se expresan principalmente en las células inmunes. Los receptores CB2 están en mayor número en los eosinófilos y monocitos. Se ha demostrado que la exposición a alérgenos en pacientes asmáticos produce un aumento de las concentraciones de anandamida en el líquido de lavado bronco alveolar, este hallazgo sugiere la contribución del sistema endocannabinoide en la fisiopatología del asma de origen alérgico (5).

Los primeros reportes del efecto broncodilatador del THC, se han mencionado en artículos desde el año 1978 (6). En la actualidad se sigue referenciando esta característica y se concluye que la acción broncodilatadora de este cannabinoide es dada por la reducción de la contracción del músculo liso

bronquial, con la inhibición de la liberación de acetilcolina desde terminales parasimpáticos, en lugar de por acciones directas en las células del músculo liso (7).

El Cannabis podría utilizarse en la etapa aguda debido al efecto broncodilatador del THC, sin embargo, es importante saber que la duración de su efecto es corto si la vía de administración es inhalatoria, pero puede generar un beneficio importante en pacientes donde peligre la vida, de ser necesario se pueden realizar administraciones vía oral para prolongar su efecto.

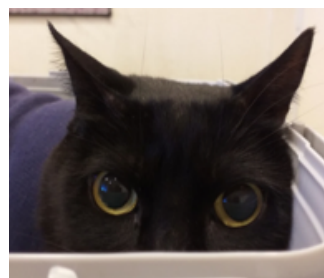
Es conocido que el CBD tiene efectos antiinflamatorios, inmunomoduladores y analgésicos. Se ha demostrado que el tratamiento con CBD minimiza la respuesta inflamatoria y los cambios estructurales que caracterizan el proceso de remodelación del asma alérgico en un modelo animal (8). Un posible mecanismo de control inmunomodulador durante la inflamación es la regulación de la producción de citoquinas por las células inmunes y la posterior interrupción de la respuesta inmunológica (8). Estos efectos parecen estar mediados por una interacción que involucra CB1 y activación del receptor CB2 (8).

Recordar que la infiltración eosinofílica de las vías aéreas es una característica prominente del asma alérgico y existe una fuerte correlación entre los eosinófilos o sus productos en pulmones de humanos con la patología asmática, inclusive cuando los signos clínicos del asma son leves. Los eosinófilos y sus productos tóxicos pueden resultar en fibrosis y daño permanente de las vías aéreas. La reducción tanto de los eosinófilos como así también de los contenidos de sus gránulos en las vías aéreas es considerada como un indicador confiable de un tratamiento exitoso (9). Es precisamente aquí donde el CBD cumple su función antiinflamatoria y de inmunomodulación.

Por lo tanto, el cannabis medicinal, se presenta como un tratamiento prometedor para el asma felino, que podría reducir la necesidad del uso de los tratamientos tradicionales, disminuyendo, por tanto, los efectos adversos de los mismos.

Casos Clínicos:

A continuación, se describen dos casos clínicos, el primero se recibió en: “Clínica Veterinaria Dra. Natalia Yaafar”, Argentina, el segundo en “CliniCat”, Colombia, ambos recibieron tratamiento con cannabis medicinal.



Paciente: Chimuelo
Raza: Domestico Común
Sexo: Macho
Edad: 4 años
Peso: 4.9 Kg

Motivo de consulta: Tos

Datos de Interés: Evolución crónica de la enfermedad, tutores fumadores, es muy miedoso y no sociabiliza.

Examen clínico: Constantes fisiológicas normales, Disnea espiratoria restrictiva, con sibilancias bronquiales a la espiración y a la auscultación: soplo laríngeo traqueobronquial propagado hacia el tórax.

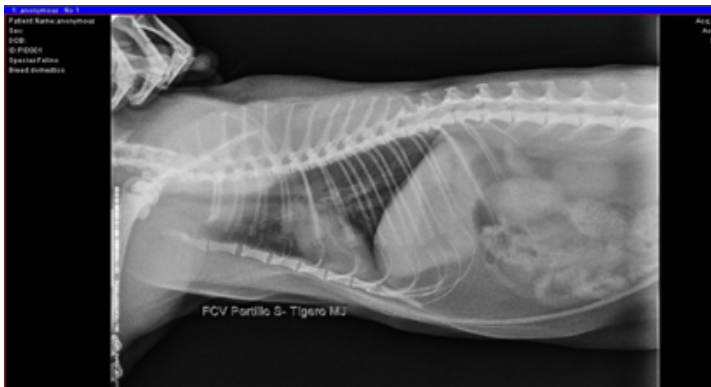
Pruebas diagnósticas: Radiografía de tórax latero-lateral (LL) derecho y dorso-ventral (DV), hemograma, urea, creatinina, proteínas totales, albumina, globulinas, alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), gamma glutamil transferasa (GGT), fosfatasa alcalina (FA) y uroanálisis.

Informe radiológico: patrón bronquial evidente, con engrosamiento de paredes bronquiales, patrón Donnus en cortes transversales de bronquios a predominio derecho, y patrón de rieles en imagen longitudinal de bronquios (Figura 2).

Diagnóstico radiográfico: refuerzo bronco vascular compatible con asma felino.

Diagnóstico: Asma Felino

Figura 2: Radiografía Tórax LL (Servicio de Diagnóstico por Imágenes FVC, UNR), refuerzo bronco vascular compatible con asma felino.



Tratamiento: Prednisolona 5 mg totales vía oral (VO) cada 24 horas por 7 días y luego 2.5 mg totales cada 24 horas por 7 días más, Fluticasona y salmeterol por vía inhalatoria, dos disparos al día durante un mes y luego continuar con un disparo cada 12 horas por tres meses.

Luego de 8 meses y tras un episodio de estrés importante Chimuelo reagudiza la sintomatología, por lo cual, se reanuda la terapia inicial. A la semana el paciente presenta polidipsia-poliuria, por lo que se realizan nuevamente los chequeos sanguíneos y orina completa. La creatinina se observa fuera de rango de referencia (1.8 mg/dl), además en orina se detecta proteinuria moderada. Se indica suspender los corticoides VO, se mantiene la fluticasona, además, se prescribe aceite de cannabis medicinal. Se realiza la formulación Ratio 1:2,

a partir de extractos a base de cáñamo y cannabis sativa, con cromatografía del Laboratorio de Análisis CG/EM, Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario, Argentina. Se realiza la formulación en un frasco de 10 ml, con 2mg/THC/ml y 4mg/CBD/ml. Se indica 1 gota cada 24 horas VO por cuatro días y luego 1 gota cada 12 horas hasta el siguiente control.

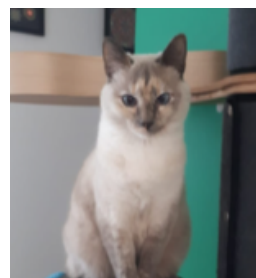
Trascurridos 15 días sin síntomas clínicos, se modifica la formulación a Ratio 1:1 (2mg/THC/ml y 2mg/CBD/ml), que se mantiene durante 2 meses administrando 1 gota cada 12 horas, luego de lo cual se solicitan nuevos controles.

En el control, 2 meses posteriores al inicio del tratamiento con extracto de cannabis: no presenta tos, ni se perciben sibilancias en la auscultación de tórax y mejora la sociabilización tanto con humanos como con otros gatos. Se solicita RX control.

El estudio radiológico de tórax en inspiración en ambas proyecciones revela: campos pulmonares expandidos con aumento de áreas radiolúcidas a predominio de lóbulos centrales en ambos pulmones. Imagen clara y definida de grandes vasos. Disminución de opacidad de linfonódulos torácicos. Aumento del ángulo tráqueo-bronquial.

Comentario: La comparación con estudios previos indica evolución favorable. Se sugiere cotejar con signos clínicos.

Los chequeos sanguíneos y de orina mantienen los valores de estudios previos, creatinina 1.8 mg/dl, el consumo de agua es el habitual, el paciente mejora clínicamente y la cuidadora asegura que nota una evolución favorable. Se decide continuar el tratamiento y se sugiere la realización de



Paciente: Sahay
Raza: Domestico Común
Sexo: Hembra
Edad: 6 años
Peso: 5 Kg

controles cada 4 meses.

Motivo de consulta: Ingresa a Clinicat, paciente con diagnóstico de Asma Felino, con casi 3 años con tratamiento con prednisolona, a dosis de 1mg/kg/día, la cuidadora decide suspender la medicación con corticoides por todos los efectos secundarios que presentaba la gata, polidipsia, polifagia y aumento de peso.

La derivación fue para instaurar un tratamiento con Cannabis Medicinal.

Examen clínico: Constantes fisiológicas normales, a la auscultación aumento de los sonidos espiratorios (sibilancias), presenta tos, a la presión ligera de la tráquea.

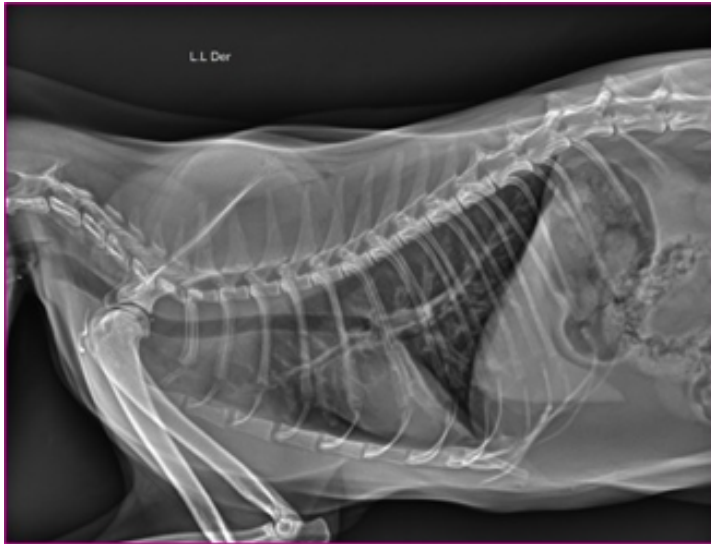
Pruebas diagnósticas: Hemograma, urea, creatinina, proteínas totales, albumina, globulinas, ALT, GGT, AST, FA, bilirrubinas, ecografía abdominal por antecedentes de un



diagnóstico de hígado graso y radiografía de tórax LL y DV (Figura 4).

Las pruebas diagnósticas se consideran dentro de los valores

Figura 4: Radiografía latero-lateral de Sahay, radiografía con patrón bronquial.



normales, excepto que presenta eosinofilia y ligero aumento de ALT y FA, radiografía con patrón bronquial.

Diagnóstico: Asma Felino

Tratamiento: Se inicia tratamiento con nebulizaciones diarias con medicamentos biorreguladores y con extracto de cannabis medicinal vía oral, se realiza la formulación a base de cannabis sativa, en frasco de 10 ml, con 10 mg/THC/ml y 1 mg/CBD/ml, se inicia con una gota cada 24 horas, la cuidadora reporta que después de la administración del extracto el paciente duerme mucho, esto sucede los primeros 8 días, pasado ese tiempo se cambia la dosis, a una gota cada 12 horas, sin presentar somnolencia, no hay control de la tos de la manera esperada, se incrementa, a dos gotas cada 12 horas, con esta dosis los síntomas clínicos mejoran presentando 1 episodio de tos por semana, se decide aumentar a 3 gotas cada 12 horas, la paciente no presenta tos por un período de 60 días.

A los 2 meses presenta crisis asmática relacionada con una remodelación en la casa, lo cual genera gran cantidad de polvo, comienza una disnea inspiratoria, se realiza una nebulización con extracto de cannabis, se utiliza un extracto en base de alcohol para que pueda diluirse con la solución salina, a los 5 minutos el patrón respiratorio había cambiado y a los 15 minutos se administra una dosis oral del extracto de cannabis.

En la actualidad toma extracto de cannabis con aparición esporádica de tos ante eventos alérgicos. La cuidadora reporta que desde que comenzó con el tratamiento la gata se observa más activa y aumento la frecuencia de juego.

Conclusiones

La base de la terapéutica del asma felino se enfoca en la broncodilatación y el efecto antiinflamatorio, dos propiedades que los fitocannabinoides poseen. Se describe la inclusión de extractos de cannabis con THC y CBD en dos casos de felinos con asma y su respuesta terapéutica.

Este artículo hace referencia a las características del THC y el CBD, sin embargo, es importante resaltar que, existen numerosas moléculas que también se encuentran en la planta de Cannabis y que pueden potenciar los efectos terapéuticos de los fitocannabinoides, entre ellos se puede citar el terpeno α -pineno que tiene suave efecto broncodilatador y antiinflamatorio (7).

Se observa una mejoría clínica en ambos pacientes con resultados similares a los obtenidos con la administración de glucocorticoides, sin la aparición de efectos indeseables. La diferencia en los ratios administrados en el caso 1 y en el caso 2, se debe al trastorno comportamental asociado a miedos en el paciente del caso 1, por lo que se consideró limitar la administración de THC, utilizando un extracto equilibrado, el que se mantiene a largo plazo y lo ayuda con la sociabilización y la integración con otros gatos, algo que no se había logrado antes del inicio del tratamiento. La paciente del caso 2, no presenta alteraciones comportamentales, tolera muy bien ratios altos de THC, manifestando un aumento de la actividad y el juego, lo cual fue muy positivo para la cuidadora.

Es fundamental que se realicen estudios con productos de cannabis medicinal donde se detallen cromatográficamente para conocer la cantidad de cada componente que se administra a los pacientes.

El uso de fitocannabinoides es un tratamiento muy prometedor para pacientes asmáticos, pudiendo ser utilizado incluso en pacientes donde las terapias convencionales estarían contraindicadas, sin embargo, se necesitan más estudios para determinar los ajustes de posología para cada momento de la enfermedad y el impacto de la terapia en pacientes con diferentes comorbilidades.

La legalización de los extractos medicinales para tratamiento e investigación abre una puerta para explorar todo su potencial terapéutico en medicina felina. Si bien este artículo tiene como objetivo reportar el tratamiento exitoso en pacientes asmáticos, es importante resaltar que su uso puede ser aplicado a numerosas enfermedades de los felinos.

Agradecimientos

Agradecemos al MV Piero Teruggi y MVZ Jhon Betancurt, miembros de la red de Cannabis Medicinal Veterinaria, por su asesoría técnica y sus aportes en el desarrollo de la terapéutica del cannabis medicinal.



BIBLIOGRAFÍA

- (1) Baral, R. (2014). Medicina Respiratoria y Torácica. Tracto Respiratorio Inferior. En Little, S (1ra Ed.), El Gato. Medicina Clínica y Tratamiento, p 1022-1102. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Inter-Médica.
- (2) Trzil, J y Reinero, C. (2014). Update on Feline Asthma. Veterinary Clinics: Small Animal Practice, 44, 91 - 105
- (3) Venema, C y Patterson, C. (2010). Feline Asthma: ¿what's new and where might clinical practice be heading? Journal of Feline Medicine and Surgery. Vol (12), 681-692. DOI: 10.1016/j.jfms.2010.07.012.
- (4) Landa, L et al. (2016). The use of cannabinoids in animals and therapeutic implications for veterinary medicine: a review. Veterinarni Medicina. 61 (3), 111 – 122. DOI: 10.17221/8762-VETMED
- (5) Bozkurt, T. (2019) Endocannabinoid System in the Airways. Molecules. 24 (4626). 1 – 16. DOI:10.3390/molecules24244626
- (6) Harley, J et al. (1978). Bronchodilatador effect of A1-tetrahydrocannabinol. British Journal of Clinical Pharmacology. 5, 523 – 525. DOI: 10.1111/j.1365-2125.1978.tb01667.x.
- (7) Ashton, C y Hancox, R. (2018) The Case for Cannabinoid CB1 Receptors as a Target for Bronchodilator Therapy for β -agonist Resistant Asthma. Current Drug Targets. 19, 1344 – 1349. DOI: 10.2174/1389450118666170615101220
- (8) Vuolo, F et al. (2019). Cannabidiol reduces airway inflammation and fibrosis in experimental allergic asthma. European journal of Pharmacology. 843, 251-259. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2018.11.029>
- (9) Cohn, L et al. (2010) Effects of Fluticasone propionate dosage in an experimental model of feline Asthma. Journal of Feline Medicine and Surgery 12, 91-96. DOI: 10.1016/j.jfms.2009.05.024



La salud es un derecho de todos.

CANNA 4 PET OIL

El Canna4pet Oil es una extracción completa de 200mg en 10ml. Presentaciones de ratio 1:1 y 1:20 predominante en CBD.

@canna4pet



Aceite Medicinal rico en CBD de espectro completo.

www.canna4pet.com
contacto@canna4pet.com

Disponible en Perú.



NUEVAS PERSPECTIVAS TERAPÉUTICAS DEL SÍNDROME DE CHIARI E HIDROCEFALIA CON ACEITE DE CANNABIS MEDICINAL Y EL CONTROL DE LAS CRISIS EPILÉPTICAS DE ORIGEN ESTRUCTURAL

Autores



Carlos Andrés Cifuentes Sanabria¹

Julieth Velásquez García²

Lina Hoyos Luengas³

1. Médico Veterinario Universidad de la Salle ULS, Dip. Neurología Veterinaria. Director A.H. Neurología Veterinaria.

2. Médico Veterinario Universidad de Antioquia, Experta en Fisioterapia y Rehabilitación Animal, Universidad Complutense de Madrid, España.

3. Pasante Animal Health Neurología Veterinaria, Universidad Antonio Nariño.

Palabras clave

Hidrocefalia. Malformación de Chiari. Sistema Endocannabinoide.

RESUMEN

En la clínica Animal Health Neurología Veterinaria, ubicada en Bogotá, Colombia ingresa un canino hembra Yorkshire de dos años de edad con convulsiones incontrolables. Se diagnostica con hidrocefalia y malformación de Chiari por resonancia magnética (RM). El plan terapéutico se inicia con un producto a base de cannabis medicinal, medicamentos alopáticos y medicina biorreguladora de sistemas, la cirugía no fue autorizada. Se genera una resolución de los signos presentados con anterioridad, mejorando así la calidad de vida del paciente.

INTRODUCCIÓN

La hidrocefalia en caninos es una patología muy común, donde existe un agrandamiento del sistema ventricular cerebral causado por una obstrucción del líquido cefalorraquídeo (LCR) en el acueducto mesencefálico. Es un desequilibrio entre la producción y la absorción de este, lo que provoca un aumento en la presión intracraneal. Actualmente se reconocen dos tipos básicos: hipertensa y ex vacuo, que a su vez puede ser congénita o adquirida. (1)

La forma congénita en caninos se ha visto con una mayor incidencia en las razas Yorkshire Terrier, Maltes, French Poodle, Bulldog, Pomerania, Chihuahua, Poodle miniatura, Boston Terrier, Pug, Pekinés. Por otra parte, la forma adquirida se da por lesiones de enfermedades infecciosas, traumas o tumores (2) (3).

Alrededor del 30% de los perros con esta patología congénita los signos no son muy notorios hasta los 2 años de edad. Los síntomas van desde depresión, torneo, ceguera cortical, convulsiones, tetraparesia, inclinación de la cabeza o nistagmo (4). También pueden presentar macrocefalia, fontanelas abiertas, estrabismo lateroventral y cambios en el comportamiento (5).

La malformación de Chiari (MC) es una anomalía congénita de la unión craneocervical, caracterizada por la alteración anatómica de los somitas mesodérmicos occipitales lo que provoca una hernia del cerebelo hacia el agujero magno y repercute en la circulación de LCR y el tejido neuronal (6). Tiene una gran incidencia de presentación correspondiente a un 78-100% en Cavalier King Charles Spaniel (CKCS) y de un 61% el Griffon de Bruselas, pero al igual afecta a razas de pequeño tallaje (7).

Su signo más relevante es dolor cervical, con un rascado persistente en cuello, cara y hombro o esternón sin hacer contacto. Hay un aumento de la signología cuando hay variaciones climáticas, estrés o postura. Otros signos son escoliosis, sordera, atrofia muscular, ataxia pélvica. En casos más severos alteración en pares craneales y signos cerebro vestibulares (7) (8).

Su resolución se basa según la severidad de los signos, ya sea con tratamiento médico dirigido a la reducción del dolor neuropático con medicamentos Gaba agonistas, evitando signos como el rascado, la eliminación de líquido cefalorraquídeo con diuréticos, el uso de glucocorticoides (9) y el uso de relajantes musculares (7).

A su vez están reportadas varias técnicas quirúrgicas para esta patología, siendo de preferencia la descompresión del foramen magno (craniectomía suboccipital) (6) (8).

Esta patología puede inducir crisis epilépticas, desencadenadas por desequilibrio en la liberación de GABA presináptico y de Glutamato, lo cual provoca un aumento de Calcio sostenido en el citosol neuronal (10). Por tal razón, en la actualidad ha sido centro de estudios el sistema endocannabinoide que es compuesto por dos endocannabinoides (anandamida y 2-araquidonilglicerol), ligando de receptores endógenos, un complejo enzimático y un sistema de síntesis y degradación de los compuestos endocannabinoides. Los receptores identificados CB1 y CB2 se localizan en el sistema nervioso

central y periférico, también en células del sistema inmune, provocando analgesia y desinflamación (11). Los fitocannabinoides que son administrados como moléculas de tetrahidrocannabinol (TCH) y cannabidiol (CBD) dentro de los mecanismos de acción, se ha identificado su efecto benéfico en epilepsia, inflamación, ansiolítico, regula la respuesta inmune, neuroprotector, entre otros.

CASO CLÍNICO:

Ingres a la Clínica Animal Health Neurología Veterinaria, ubicada en Bogotá, Colombia paciente canina, raza Yorkshire, hembra de 4 años de edad en enero del 2020. Presenta hace un mes convulsiones, casi a diario, a veces presenta 11 al día, la han medicado con Pregabalina y fenobarbital.

Examen neurológico:

Conciencia alerta

Marcha tetra ataxia e hipermetría, Tremor de intención

Pares craneanos normales. Fotopupulares positivos, Dazzle positivo bilateral, consensual positivo bilateral.

Respuesta a la amenaza negativa bilateral.

Leve déficit propioceptivo en miembro pélvico izquierdo.

Neurolocalización de la lesión:

Síndrome cerebelar y cortical.

Prediagnósticos (DAMNVIT)

D. Epilepsia Idiopática

A Hidrocefalia, Malformación de Chiari, Lisencefalia, Quiste cuadrigeminal

M Hipotiroidismo

N Glioma

V Vasculitis

I Meningoencefalitis Granulomatosa, Meningoencefalitis de origen desconocido

T Cicatriz Glial

Exámenes paraclínicos:

Cuadro hemático y químicas sanguíneas dentro de los parámetros normales.

Se realizó resonancia Magnética Nuclear (RMN) de encéfalo, en secuencias T1, T2 y T1 con gadolinio y flair, en planos dorsal transversal y sagital.

Diagnóstico final: Dilatación simétrica del sistema ventricular, apreciándose como elemento restrictivo de la circulación del LCR un marcado desplazamiento del cerebelo hacia caudal. Signos de hipertensión intra craneana, edema intersticial. Figuras 1,2 y 3. Las imágenes obtenidas de resonancia magnética son compatibles con hidrocefalia, enfermedad de Chiari y signos de hipertensión intracraneal.

Plan terapéutico intrahospitalario:

Se instaura terapia intrahospitalaria con manitol 0.5gr/kg IV en 20 minutos seguido de Furosemida 0.7mg/Kg IV, 20 minutos después y dexametasona 0.2mg/kg IM.

Figura 1. RMN. Vista sagital T2. Desplazamiento del cerebelo hacia caudal (flecha blanca) Edema intersticial (flecha amarilla).

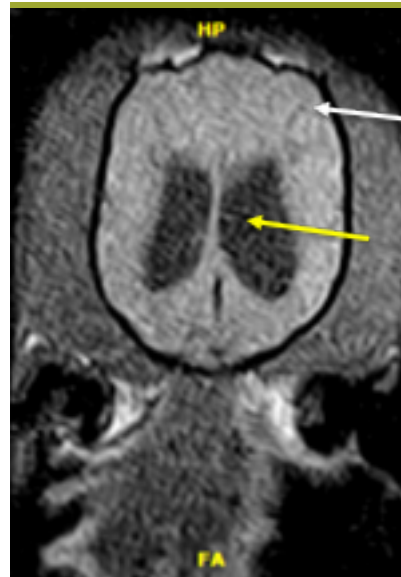
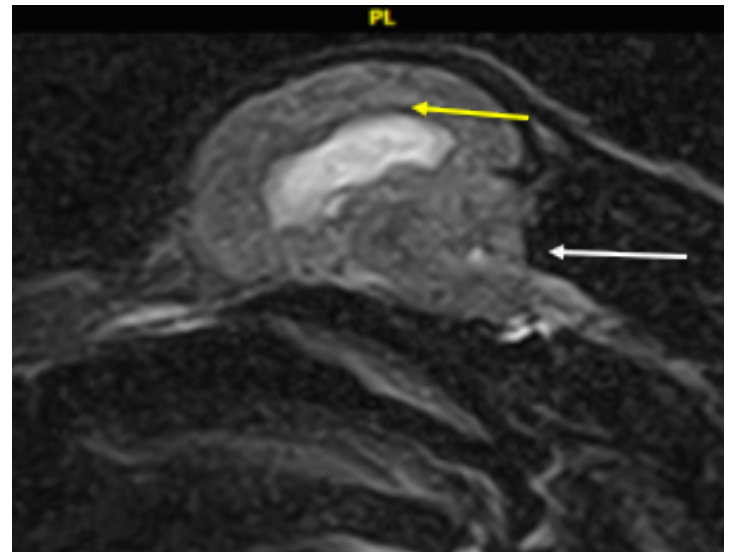


Figura 2. RMN. Vista dorsal T1. Dilatación simétrica del sistema ventricular (Flecha amarilla). Hipertensión intra craneana, pérdida de detalle de los espacios subaracnoides de la corteza cerebral (Flecha blanca).

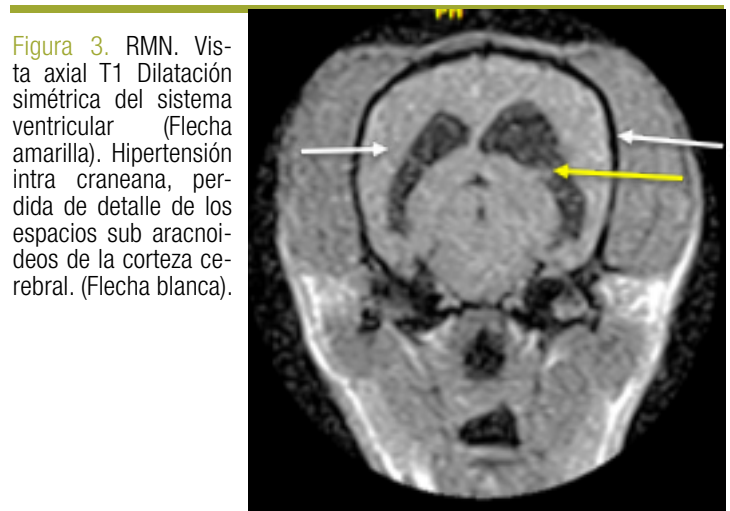


Figura 3. RMN. Vista axial T1 Dilatación simétrica del sistema ventricular (Flecha amarilla). Hipertensión intra craneana, pérdida de detalle de los espacios sub aracnoides de la corteza cerebral. (Flecha blanca).



Cannabis medicinal CBD 2.5mg/Kg PO TID con una concentración de CBD 31.2mg/ml y TCH 2.8mg/ml.
Medicamentos biorreguladores: Traumeel, Ubichinon, Cerecomp, Apis, Lymphomyosot, Spascupreel 1ml IV.

Tratamiento para la casa:

Continuar con fenobarbital 2.5 mg/Kg BID, Amlodipino 0.3mg/kg, Cannabis medicinal CBD 2.5mg/kg TID y Acetazolamida 43 mg/ml suspensión 1 ml BID.

Evolución:

A los 3 días después de instaurado el tratamiento no volvió a presentar convulsiones, disminuyendo el tremor de intención, y recuperando las funciones neurológicas, la respuesta a la amenaza aumenta.

Desde el inicio de su tratamiento, ya han transcurrido seis meses y hasta la fecha no ha vuelto a convulsionar, con un examen neurológico normal sin signos interictales.



Figura 2. Paciente sin signos neurológicos.

DISCUSIÓN:

La hidrocefalia y el síndrome de Chiari son condiciones encefálicas que pueden ser progresivas, con un pronóstico reservado a malo, aun cuando el paciente presenta o no signos neurológicos o incluso si se instaura terapia alopática y cirugía.

(3) (7)
Algunas veces no se autoriza la cirugía. Por lo tanto, se opta por un tratamiento farmacológico basado en diuréticos, anticonvulsivos y glucocorticoides, con el objetivo de disminuir la presión intracraneal, disminuir la producción de líquido cefalorraquídeo y disminuir la posibilidad que estos cambios estructurales produzcan cambios bioquímicos, como el exceso de glutamato en el espacio presináptico, entrada de calcio a la célula, producción de radicales libres de oxígeno y por último apoptosis.

Al incluir en el plan terapéutico aceite de cannabis medicinal con una concentración de 31.2mg/ml y TCH 2.8mg/

ml (12), se pueden modular estos cambios bioquímicos. Al activar el sistema endocannabinoide, este ejerce su acción desde la membrana postsináptica donde se sintetiza 2-araquidonilglicerol y anandamida por medio del complejo enzimático, las cuales se sintetizan por petición o cuando el cuerpo lo requiera, acoplándose a los receptores cannabinoides endógenos en la membrana presináptica, como son CB1, CB2, TRPV1, GPR55, PPAR, entre otros.

Ejerce un equilibrio en la liberación de neurotransmisores excitatorios como Glutamato e inhibitorios como el GABA, también Acetilcolina, Noradrenalina, Dopamina. Regula la entrada en exceso de sodio y calcio a la neurona, mecanismo por el cual se produce el edema citotóxico y el fenómeno de excitotoxicidad neuronal. A su vez disminuye la liberación de citoquinas proinflamatorias como son la IL-1, IL-6, IL-8, FNT alfa, óxido nítrico (13). Con todo esto el objetivo es buscar una homeostasis local del sistema endocannabinoide, neurotransmisores, y especies reactivas de oxígeno, por eso es considerado como neuromodulador.

Ya transcurridos 6 meses de iniciado el tratamiento multimodal la paciente hasta el día de hoy no ha vuelto a convulsionar, ni a presentar signos interictales, tampoco signos de elevación de la presión intracraneal.

CONCLUSIÓN

En medicina veterinaria se ha estudiado en los últimos años el sistema endocannabinoide y el uso de aceite de cannabis medicinal en alteraciones neurológicas y manejo del dolor crónico y agudo.

El uso de cannabis medicinal con mayores concentraciones de CBD ha demostrado un buen control de las crisis epilépticas de distintas etiologías.

Los fitocannabinoides son una buena opción terapéutica para modular las alteraciones bioquímicas y estructurales del sistema nervioso central, disminuyendo la manifestación de signos interictales, la formación de edema vasogénico, citotóxico y modulando la liberación de neurotransmisores excitatorios como el glutamato. También han demostrado el control del dolor en todas las etapas de su procesamiento, incluyendo las terminales periféricas de las neuronas sensoriales primarias, en las sinapsis de la médula espinal y en áreas de procesamiento del dolor del cerebro.

Queda claro que la implementación de la medicina unificada, Cannabis Medicinal, medicina biorreguladora de sistemas, medicina alopática y demás ejemplos de integración de las distintas filosofías terapéuticas, mejoran la calidad de vida de los pacientes y ofrecen mejores pronósticos a las enfermedades de difícil manejo.

Podemos implementar como protocolo en el plan terapéutico de pacientes con hidrocefalia y síndrome de Chiari medicamentos

a base de fitocannabinoides, conociendo sus concentraciones y dosis adecuadas para cada caso, con el fin de mejorar la evolución de la enfermedad y el estado de equilibrio del sistema nervioso y del resto del organismo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gradner, G , Kaefinger, R , Dupré, G . (2019). Complicaciones asociadas con derivaciones ventriculoperitoneales en perros y gatos con hidrocefalia idiopática: una revisión sistemática . J Vet Intern Med. 33. PP 403 - 412.
2. Kolecka, M., Farke, D., Failling, K., Kramer, M y Schmidt, M. (2019). Intraoperative measurement of intraventricular pressure in dogs with communicating internal hydrocephalus.14(9).
3. Acevedo, C., Ruiz, I., Dominguez, M., Ramirez, V., Balvin, D. y Ramirez, M. (2007) Tratamiento quirúrgico de la hidrocefalia en un paciente canino: reporte de caso. Revista Colombiana de Ciencias Pecuarias. 2. PP 52 - 362
4. Couto, C. Richard, N. (2020). Small animal internal medicine Sixth edition. ELSEVIER. Part IX Nervous System and Neuromuscular Disorders. pp 1078 -1080.
5. Schamall, R., y Cardoso, B. (2011). Cirugía de la hidrocefalia en perros: ¿ la válvula es realmente necesaria?. 2(1), 97.
6. Knowler, S. P., Galea, G. L., & Rusbridge, C. (2018). Morphogenesis of canine Chiari malformation and secondary syringomyelia: disorders of cerebrospinal fluid circulation. Frontiers in Veterinary Science, 5, 171. PP 1 - 15.
7. Gonzales, S. (2013). La unión cráneo-cervical: una revisión de las malformaciones de Chiari, bandas durales y la superposición atlanto-occipital. Neurovet. PP 117- 128.
8. Cagle, L. (2010). Hipoplasia occipital concurrente, displasia occipital, siringohidromielia e hidrocefalia en un Yorkshire terrier. Can Vet J. 51 (8). PP 904-908.
9. Tubbs, R., Oakes, W. (2020). In The Chiari Malformations. Springer. Chiari-Like malformation in dogs. pp. 135-152.
10. Hofmann, E., y Frazier, J. (2013). Marijuana, endocannabinoids, and epilepsy: potential and challenges for improved therapeutic intervention. Experimental neurology, 244. PP 43-50.
11. Rosenberg, E., Tsien R, Whalley B y Devinsky O. (2015). Cannabinoids and Epilepsy. Springer. 10. PP 1-22.
12. Velasco, J. (2018). Verificación del método de análisis cualitativo de cannabinoides por cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas. Tesis de grado. Universidad Icesi.
13. Malek, N., Popiolek-Barczyk, K., Mika, J., Przewlocka, B y Starowicz, K. (2015). Anandamide, A₂CB₂ Receptors, Alleviates LPS-Induced Neuroinflammation in Rat Primary Microglial Cultures. Neural plasticity. PP 1- 10.



Autoría de la foto: Patricia ArDu.



REPORTE DE CASO: USO DE UN EXTRACTO DE CANNABIS SATIVA L EN UN CANINO CON GASTROENTERITIS HEMORRÁGICA.

Autores



MVZ Jhon J. Betancurt¹

MVZ Gustavo A. Ochoa L²

Director Científico Red Cannabis Medicinal Veterinaria. Miembro activo de CELIA (Centro Latinoamericano de Investigaciones Agroecológicas). Docente postgrado Unisarc.

Diplomado en Medicina Bioreguladora Veterinaria, Docente en Pregrado Idontec, Director Veterinaria Caldas.

Palabras clave

Cannabis Medicinal, Asma Felino, tratamientos, gatos.

RESUMEN

El propósito de este reporte de caso de un canino con gastroenteritis hemorrágica, es describir la administración de un extracto oleoso de cannabis, por vía oral, en forma complementaria a su medicación homeopática y alternativa con resolución exitosa. Se describe el abordaje integrativo de un paciente canino, con diagnóstico de gastroenteritis hemorrágica crónica. El animal presentaba emesis, diarrea profusa y sanguinolenta de 17 días de evolución, inapetencia, dolor abdominal, debilidad, letargia, caquexia y mal estado de pelaje. El paciente había sido tratado previamente con diferentes medicamentos en varias clínicas sin éxito; siendo finalmente remitido a la Clínica Veterinaria Caldas donde se le realizó una terapia basada en medicina Integrativa y fitocannabinoides con la Red de Cannabis Medicinal Veterinaria. Como resultado, el paciente manifestó una mejoría constante; siendo dado de alta en menos de una semana. Este reporte pretende servir como base para el desarrollo de líneas de investigación sobre los beneficios potenciales de los fitocannabinoides en el tratamiento efectivo de patologías gastrointestinales.

INTRODUCCIÓN

La gastroenteritis en general es un término utilizado para describir la inflamación aguda o crónica del tracto gastrointestinal, cuando es aguda puede cursar con signos clínicos como: vómitos, diarrea; deshidratación, dolor abdominal, disminución del apetito o anorexia. Cuando es crónica pueden prevalecer algunos los signos anteriores, acompañado con caquexia, el vómito puede ir acompañado de bilis y las heces de sangre. La gastroenteritis hemorrágica o la

hemorragia gastrointestinal conduce comúnmente a procesos anémicos debido a la pérdida de sangre y es una afección que presenta una alta mortalidad especialmente en perros¹, aunque también es muy común en gatos².

Su etiología es muy diversa y puede ser el resultado de una lesión primaria en el tracto gastrointestinal o secundaria a un proceso de enfermedad sistémica. Puede originarse en cualquier porción del tracto gastrointestinal; varios procesos patológicos se han asociado con hemorragia gastrointestinal. En general, estos se pueden dividir en tres grandes categorías: 1- Enfermedades que causan úlceras, 2- Enfermedades que causan coagulopatías y 3- Enfermedades asociadas con anomalías vasculares. Algunas enfermedades son difíciles de clasificar en una de las categorías anteriores, y los animales pueden tener causas predisponentes únicas o múltiple³. Las enfermedades asociadas con la ulceración gastrointestinal y/o hemorragia gastrointestinal en perros y gatos se enumeran en el siguiente cuadro:

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE's) y la enfermedad hepática son los factores de riesgo más comúnmente reportados para las úlceras en los perros. La enfermedad inflamatoria intestinal también puede ser una importante causa no neoplásica de ulceración gastrointestinal en gatos y perros⁵.

La elección del tratamiento depende del grado de deshidratación y anemia, así como del estado físico y general del paciente y de la causa de la hemorragia gastrointestinal, estando enfocado principalmente en procurar llegar a un diagnóstico acertado y la atenuación de los signos clínicos. El pronóstico varía según la causa subyacente. En los casos de hemorragia gastrointestinal

Enfermedades asociadas con ulceración gastrointestinal y hemorragia en perros y gatos	
Administración de Medicamentos:	AINE, Glucocorticoides
Enfermedades sistémicas y metabólicas.	Enfermedad hepática, Uremia, Pancreatitis, Hipoadrenocorticismo
Eventos isquémicos	GDV (Síndrome de dilatación-vólvulo gástrico), Vólvulo mesentérico, Trombosis mesentérica, Intususcepción.
Enfermedad neurológica	Trauma de la mucosa, Cuerpos extraños, Trauma de la cabeza, IVDD (Enfermedad de disco intervertebral).
Infecciones fúngicas	Pythium, Histoplasma.
Infecciones bacterianas	Salmonela, Clostridium spp, Campylobacter Helicobacter.
Infecciones parasitarias	Anquilostomas, Gusanos, Coccidia, Lombrices intestinales.
Infecciones virales	Parvovirus, Coronavirus.
Neoplasia sistémica	Mastocitosis, Gastrinoma.
Neoplasia gastrointestinal	Linfoma, Adenocarcinoma, Leiomioma, Leiomiosarcoma, Hemangioma.
Estrés de enfermedad crítica	Cirugía importante, Hipovolemia, Septicemia.
Otros	EII (enfermedad inflamatoria intestinal), Pólipos, Masas eosinofílicas idiopáticas, Intoxicaciones por Warfarinas y AINES.

GDV, dilatación-vólvulo gástrico ; GI gastrointestinal; HGE, gastroenteritis hemorrágica ; EII, enfermedad inflamatoria intestinal; IVDD, enfermedad del disco intervertebral ; AINE, antiinflamatorios no esteroideos.

Adaptado de: Small Animal Critical Care Medicine (Second Edition)⁴

moderada a severa que requiere una transfusión de sangre, el pronóstico es moderado a malo, con una tasa de mortalidad del 29% al 45%⁶. Sabemos que los caninos al igual que diversas especies de mamíferos tienen sistema endocannabinoide (SEC), compuesto de receptores cannabinoides llamados CB1 y CB2 en diversos sistemas⁷ incluyendo el gastroentérico^{9,8} ; los receptores CB1 está presentes a lo largo de todo el aparato gastrointestinal¹⁰. Sin embargo, en el colon y en el estómago la concentración es más alta¹¹. Han sido descubiertos cierta cantidad de receptores CB1 en las mismas células neuronales que contienen las hormonas reguladoras del apetito y la digestión, el “péptido vasointestinal” y la “neuropeptina Y” (PVI y NPY)¹² lo que sugiere que el SEC coopera con estas hormonas en el control del aparato gastrointestinal. Así, la estratégica presencia del SEC en el tracto gastrointestinal sugiere que los endocannabinoides y sus receptores desempeñan un papel muy influyente en numerosos aspectos claves relativos a la digestión. Los experimentos han demostrado un efecto del SEC en la actividad secretora y la motilidad intestinal; facilitan la inhibición del vaciado gástrico¹³, así como la motilidad intestinal y el tránsito alimento a través del intestino¹⁴. El SEC puede, además, ser un objetivo ideal para el desarrollo de productos farmacéuticos dirigido al alivio de condiciones fisiopatológicas como las que enumeramos en

el cuadro No 1; así como la sintomatología general como las náuseas, la anorexia y la obesidad. Parece ser que en el control de la ingesta de alimentos en el tracto GI los receptores CB1, más que los CB2, son los principales mediadores dentro del SEC y, por tanto, deben ser la principal diana de los medicamentos basados en cannabinoides⁵.

Desde la década de los sesenta se estudia el uso medicinal de los derivados del Cannabis sativa L conocidos como fitocannabinoides en la modulación del SEC en algunas enfermedades incluyendo las enfermedades gastrointestinales¹⁶, por ser potente antiinflamatorio⁷, antiemético^{18,19,20}, orexígeno²¹, antidiarreico²² y antibiótico²³.

Al parecer el SEC es uno de los principales mediadores entre el tracto gastrointestinal, el cerebro y el metabolismo; tiene un papel fundamental en la regulación de la ingesta y la digestión en adultos y su presencia es crítica en la supervivencia de pacientes jóvenes²⁴.

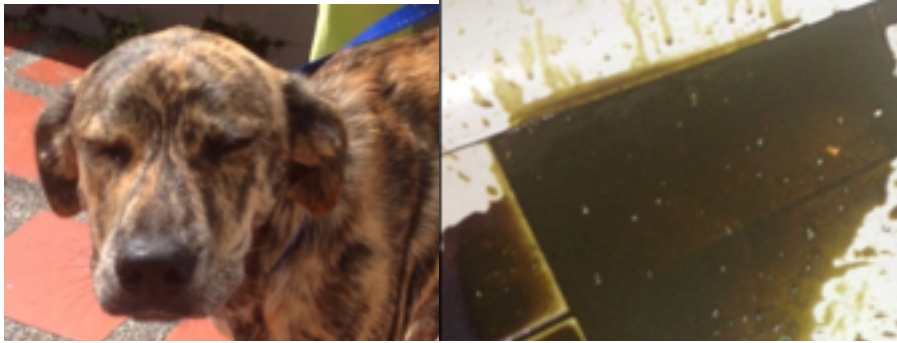
CASO CLÍNICO

Se presenta a consulta un canino de 8 meses que ingresa el 29 de septiembre del 2019, con 17 Kg de peso, con historia de diarrea oscura, vómitos con sangre, 8 días sin tomar líquidos ni sólidos, flatulencias. El paciente había sido trasladado previamente, a varias clínicas veterinarias sin lograr una evolución positiva. Los propietarios afirman que había ingerido huesos de pollo. Se decide realizar exámenes de hematología con morfología eritrocitaria leucocitaria y plaquetaria normales en recuento, morfología y distribución. En estudio coprológico se reportaron huevos de Toxocara canis +, Bacterias ++, Eritrocitos +++, Flora intestinal aumentada. Se toma además Lipasa pancreática 287 ng/mL y ALT 52 U/L (< 85 U/L).

Adicionalmente se realiza un estudio radiológico de abdomen en proyección latero-lateral derecha y ventro-dorsal (Imagen 1). La silueta hepática se observó en posición y radiopacidad adecuada; el estómago sin contenido alimenticio, patrón de gas, y paredes engrosadas. El intestino presentó dilataciones por gas en diferentes porciones de yeyuno y colon, las paredes son normales. Se observó una radiodensidad similar a la grasa y de 3cm de diámetro en abdomen. En ecografía abdominal (Imagen 2 y 3) se observaron las paredes del estómago e intestino engrosadas, intestino distendido por contenido líquido, peristaltismo aumentado y patrón de gas. El colon se apreciaba distendido desde el ciego hasta el recto por contenido líquido y peristaltismo aumentado. Se establece un diagnóstico presuntivo de - Gastroenteritis / Obstrucción- Colitis / Pancreatitis.



Día 1. Diarrea con Sangre



Día 2: Heces mas escasas y con mejor consistencia.



Imagen 1. - Radiografía latero-lateral abdomen



Imagen 2. Ecografía abdominal

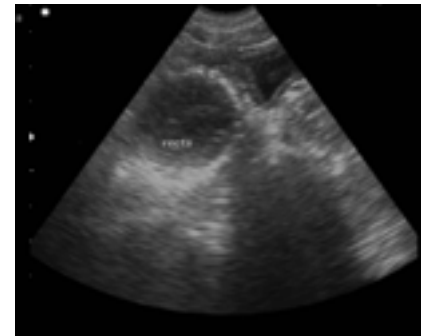
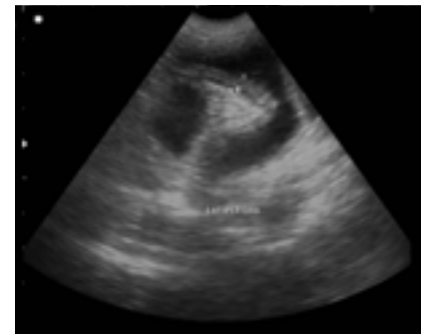


Imagen 3. Ecografía y grosor intestinal



Tratamiento y evolución

Se decidió junto con el propietario instaurar terapia integrativa y de soporte para estabilizar al paciente y según su evolución una posible intervención para una laparotomía exploratoria: Se administró fluidoterapia con cloruro de sodio durante 3 días y Metronidazol 500 mg/100 ml vía intravenosa 64 ml cada 12 horas por 4 días. Adicionalmente se administró Composiciones Homeopáticas Digestivas, Inmunes, TGI y Renales en Viales, 1 ml vía IV cada 12 horas por 3 días. Se decidió adicionar un extracto de Cannabis sativa L x 200 mg * Frasco de 10 ml, vía oral 2 gotas 3 veces al día por 30 días. (0.1 mg/ Kg/ PV Cada 8 horas Radio 2:1 THC: CBD). El primer día de tratamiento el paciente presenta dos episodios de diarrea sanguinolenta y flatulencias, sin embargo, no presenta vómitos; al segundo día, se empieza a levantar con ánimos de comer. Luego de 12 horas se le ofrecen líquidos y suero oral, una hora después vomitó, sin embargo, el paciente no recae y sigue de buen estado de ánimo.

A las dos horas se le vuelve a ofrecer más suero siendo esta vez, bien tolerado por el paciente sin la ocurrencia de emesis posterior.

No se consideró la necesidad de laparotomía exploratoria debido a la buena evolución; al tercer día de tratamiento el paciente se mostró más activo, se le empezó a ofrecer comida balanceada con dieta barf gastroentérica artesanal con estricto control nutricional y con muy buena evolución. La materia fecal comenzó a tener un poco más de consistencia y color negro, no vuelve a vomitar y se le da de alta al cuarto día de tratamiento, recomendándose continuar con el siguiente tratamiento domiciliario: composiciones homeopáticas en Gotas, vía oral 3 veces al día por 20 días, Metronidazol X 500 mg, Via Oral ¾ de tableta cada 12 Horas por 10 días, dieta Barf x 500, 700 gr día por 15 días, Cannabis sativa L * Frasco por 10 ml* 200 mg, Via Oral 2 gotas 3 veces al día x 20 días (0.1 mg/ Kg/ PV Cada 8 horas Radio 2:1 THC: CBD)

A los 8 días vuelve a control, con muy buena evolución; no volvió a presentar vómito, ni diarrea y las flatulencias disminuyeron mucho, se recomienda desparasitar al paciente y volver en un mes. Posterior a su crisis, el paciente sigue con tratamiento con aceite con extractos de cannabis durante 2 meses y se recuperó totalmente.

DISCUSION:

La prioridad del tratamiento en pacientes con hemorragia gastrointestinal es establecer un diagnóstico, estabilizar el sistema cardiovascular, controlar la hemorragia, tratar las úlceras existentes, prevenir la translocación bacteriana y tratar la causa subyacente. Debido a la gran cantidad de enfermedades que pueden provocar hemorragia gastrointestinal, la terapia dirigida a corregir la causa subyacente es variable (es decir, cirugía para cuerpos extraños o tumores, esteroides para hipoadrenocorticismo, inmunosupresores para trombocitopenia inmunomediada, interrupción de AINE). Al considerar la causa subyacente, es importante tener en cuenta las anomalías de coagulación relacionadas o no relacionadas (es decir, enfermedad hepática que causa ulceración y una deficiencia del factor de coagulación) y abordar las enfermedades concurrentes que pueden exacerbar la hemorragia gastrointestinal²⁵.

Además de tratar la causa del problema, controlar la hemorragia, la hidratación y estabilización del paciente; el eje principal de la terapéutica en la gastroenteritis es disminuir la cascada de la inflamación y sus efectos colaterales, en

este sentido, se sabe desde hace varios años que el THC es capaz de desplazar la inmunidad mediada por el fenotipo con acción más destructiva de células T (Th1) por el fenotipo más protector (Th2). En este sentido el THC disminuye la producción de citoquinas asociadas al fenotipo Th1 como son la IL- 12 o el IFN- γ y aumenta la producción de citoquinas asociadas al fenotipo Th2 como la IL-4²⁶. Sin embargo, en los últimos años se ha descrito otro cannabinoide con mayor potencial: el cannabidiol (CBD), el cual, al parecer genera respuestas mucho más potentes ya que inhibe la liberación de las citoquinas IL1, IL12, IFN- γ o TNF- α mediada por las células mononucleares a la vez que intensifica la producción de las citoquinas asociadas con el fenotipo Th2 (IL-4 y IL-10). Además, el CBD puede reducir también la actividad de la prostaglandina E2 y de la ciclooxigenasa (COX). Por tanto, la acción de ambos fitocannabinoides resulta beneficiosa en aquellas situaciones de inflamación aguda y crónica generando una disminución de las citoquinas pro-inflamatorias (tipo Th1) junto con un aumento de las antiinflamatorias (tipo Th2)²⁷.

Es de destacar, la ausencia de vómitos y diarrea de forma casi inmediata al inicio del tratamiento, así como la disminución de movimientos peristálticos. Este efecto podría deberse a la capacidad de los cannabinoides de reducir la secreción gástrica, de hecho, está demostrado que los agonistas de los receptores cannabinoides CB1 relajan el esfínter esofágico en perros y hurones²⁸; actuando tanto a nivel de los receptores



Cannature es una empresa colombiana de producción, transformación y comercialización de productos veterinarios elaborados con ingredientes naturales y enriquecidos con **CBD**.

Trabajamos con amor, integridad y respeto. Nuestros productos son para el cuidado y bienestar de los peluditos.



Si estás interesado en ser parte de nuestro proyecto de investigación, comercialización, o generar alianzas, escríbenos al correo:

melissamontoya@cannature.com.co



@CANNATURE.PETS



@CANNATURE

WWW.CANNATURE.COM.CO



periféricos en el nervio vago, como a nivel central. Así mismo, tanto los endocannabinoides, como los fitocannabinoides reducen la motilidad intestinal y gástrica, la secreción de ácido clorhídrico, los vómitos y las náuseas, y pueden actuar como anti-diarreicos, aumentando además el apetito²⁹.

Por otra parte, los efectos antieméticos de los endocannabinoides así como de varios fármacos cannabinoides como el Δ9-THC (dronabinol) o el THC (la sintética nabilona) disponibles para su uso clínico han sido demostrados ampliamente³⁰. Esta propiedad está mediada por los receptores CB1 y CB2 situados en los nervios vagos a nivel del estómago o actuando sobre zonas inferiores del cerebro en el complejo vagal dorsal³¹.

CONCLUSIONES

La inclusión del cannabis medicinal en forma de aceite por vía oral en un paciente con diagnóstico de gastroenteritis fue bien tolerada en un paciente joven y con baja condición corporal. No se observaron efectos tóxicos en el paciente. Además, al ser acompañado de una terapia herbal y antiparasitaria demostró ser efectivo en este paciente con gastroenteritis hemorrágica, observándose total mejoría y recuperación de los signos clínicos y sin reportarse efectos secundarios.

El sistema endocannabinoide es un sistema de regulación fisiológica que se encuentra entre otros tejidos, el tracto gastrointestinal. Este complejo sistema de receptores y ligandos lipídicos posee diferentes funciones digestivas y hormonales de reciente descubrimiento. Así, los fitocannabinoides son derivados de la planta Cannabis sativa que se unen a los receptores del SEC en las especies animales modulándolo, lo cual es una promesa para el manejo de las enfermedades gastrointestinales en veterinaria.

BIBLIOGRAFÍA

1. Waldrop JE, Rozanski EA, Freeman LM, et al. Packed red blood cell transfusions in dogs with gastrointestinal hemorrhage: 55 cases (1999-2001) *J Am Anim Hosp Assoc*, 39 (2003), p. 523
2. Boysen, SR, Gastrointestinal hemorrhage. *Small Animal Critical Care Medicine*, Second Edition, 1 January 2014.
3. Stanton ME, Ronald BM. Gastrointestinal ulceration in dogs: retrospective study of 43 cases and literature review *J Vet Intern Med*, 3 (1989), p. 238
4. Boysen, SR, Gastrointestinal hemorrhage. *Small Animal Critical Care Medicine*, Second

5. Lyles SE, Panciera GK, Saunders GK, et al. Idiopathic eosinophilic masses of the gastrointestinal tract in dogs. *J Vet Intern Med*, 23 (2009), pp. 818-82
6. Washabau RJ. Acute gastrointestinal hemorrhage. Part II. Causes and therapy. *Comp Cont Educ Pract Vet*, 1 (1996), p. 132
7. Matthew E. Miller¹, Kamoltip Thungrat¹, Jey W. Koehler², and Dawn M. Boothe. Localization and Quantification of Cannabinoid Receptors in Canine Tissue. *Clinical Pharmacology Laboratory, College of Veterinary Medicine, Auburn, AL* 2Department of Pathobiology, College of Veterinary Medicine, Auburn University, AL (2018)
8. Pertwee, R.G. Cannabinoid receptors and pain. *Prog. Neurobiol.* 2001, 63, 569-611.
9. Silver, R.J. The Endocannabinoid System of Animals. *Animals* 2019, 9, 686.
10. Coutts AA, Izzo AA. The gastrointestinal pharmacology of cannabinoids: an update. *Curr Opin Pharmacol.* 2004; 4:572-9.
11. Casu MA, Porcella A, Ruiu S, Saba P, Marchese G, Carai MA, Reali R, Gessa GL, Pani L. Differential distribution of functional cannabinoid CB1 receptors in the mouse gastrointestinal tract. *European journal of pharmacology.* 2003; 459:97-105
12. Coutts AA, Irving AJ, Mackie K, Pertwee RG, Anavi-Goffer S. Localisation of cannabinoid CB(1) receptor immunoreactivity in the guinea pig and rat myenteric plexus. *J Comp Neurol.* 2002; 448:410-22.
13. Landi M, Croci T, Rinaldi-Carmona M, Maffrand JP, Le Fur G, Manara L. Modulation of gastric emptying and gastrointestinal transit in rats through intestinal cannabinoid CB(1) receptors. *European journal of pharmacology.* 2002; 450:77- 83
14. Izzo AA, Fezza F, Capasso R, Bisogno T, Pinto L, Iuvone T, Esposito G, Mascolo N, Di Marzo V, Capasso F. Cannabinoid CB1-receptor mediated regulation of gastrointestinal motility in mice in a model of intestinal inflammation. *Br J Pharmacol.* 2001; 134:563-70.
15. Frède E. El sistema cannabinoide endógeno: un nuevo componente en el eje cerebro-tracto digestivo tejido adiposo. *Cannabinoids* 2007;2(2):5-12.
16. D'Argenio G, Valenti M, Scaglione G, Cosenza V, Sorrentini I, Di Marzo V. Up-regulation of anandamide levels as an endogenous mechanism and a pharmacological strategy to limit colon inflammation. *FASEB J.* 2006;20(3):568-570. doi:10.1096/fj.05-4943fje
17. Klein TW, Lane B, Newton CA, Friedman H. The cannabinoid system and cytokine network. *Proc Soc Exp Biol Med.* 2000; 225(1):1-8. doi:10.1046/j.1525-1373.2000.22501.x
18. Parker LA, Rock EM, Limebeer CL. Regulation of nausea and vomiting by cannabinoids. *Br J Pharmacol.* 2011;163(7):1411-1422. doi:10.1111/j.1476-5381.2010.01176.
19. Bolognini D, Rock EM, Cluny NL, et al. Cannabidiolic acid prevents vomiting in *Suncus murinus* and nausea-induced behaviour in rats by enhancing 5-HT1A receptor activation. *Br J Pharmacol.* 2013; 168(6):1456-1470. doi:10.1111/bph.12043
20. Sharkey KA, Darmani NA, Parker LA. Regulation of nausea and vomiting by cannabinoids and the endocannabinoid system. *Eur J Pharmacol.* 2014; 722:134-146. doi:10.1016/j.ejphar.2013.09.068
21. OSORIO, José Henry and TANGARIFE, Hugo Fernando. CANNABIS, UNA OPCIÓN TERAPÉUTICA. *Biosalud* [online]. 2009, vol.8, n.1, pp.166-177. ISSN 1657-9550.
22. Kunos, George & Pacher, Pal. (2004). Cannabinoids cool the intestine. *Nature medicine.* 10, 678-9. doi:10.1038/nm0704-678
23. FARFÁN D, MARTÍN A. ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA IN VITRO DE EXTRACTOS OLEOSOS DE CANNABIS SATIVA L. EN CEPAS DE IMPORTANCIA CLÍNICA. UNIVERSIDAD SANTO TOMÁS FACULTAD DE RRNN Y MEDICINA VETERINARIA ESCUELA DE MEDICINA VETERINARIA. 2020.
24. Frède E. El sistema cannabinoide endógeno: un nuevo componente en el eje cerebro-tracto digestivo tejido adiposo. *Cannabinoids* 2007;2(2):5-12.
25. Washabau RJ. Acute gastrointestinal hemorrhage. Part II. Causes and therapy. *Comp Cont Educ Pract Vet*, 1 (1996), p. 1329
26. Klein TW, Lane B, Newton CA, Friedman H. The cannabinoid system and cytokine network. *Proc Soc Exp Biol Med.* 2000;225(1):1-8. doi:10.1046/j.1525-1373.2000.22501.x
27. Katchan V, David P, Shoenfeld Y. Cannabinoids and autoimmune diseases: A systematic review. *Autoimmun Rev.* 2016;15(6):513-528. doi:10.1016/j.autrev.2016.02.008
28. Partosoedarso ER, Abrahams TP, Scullion RT, Moerschbacher JM, Ornhay PJ. Cannabinoid 1 receptor in the dorsal vagal complex modulates lower esophageal sphincter relaxation in ferrets. *J Physiol.* 2003;550:149-58.
29. Lehmann A, Blackshaw LA, Branden L, Carlsson A, Jensen J, Nygren E, Smid SD. Cannabinoid receptor agonism inhibits transient lower esophageal sphincter relaxations and reflux in dogs. *Gastroenterology.* 2002;123:1129-34.
30. Di Carlo G, Izzo AA. Cannabinoids for gastrointestinal diseases: potential therapeutic applications. *Expert Opin Investig Drugs.* 2003;12:39-49.
31. Van Sickle MD, Duncan M, Kingsley PJ, Mouihate A, Urbani P, Mackie K, Stella N, Makriyannis A, Piomelli D, Davison JS, Marnett LJ, Di Marzo V, Pittman QJ, Patel KD, Sharkey KA. Identification and functional characterization of brainstem cannabinoid CB2 receptors. *Science.* 2005; 310:329-32.



EFECTO NEUROMODULADOR Y CONTROL DEL DOLOR DE LOS FITOCANNABINOIDES EN ENFERMEDAD MEDULAR SEVERA POR EXTRUSIÓN DISCAL

Autores



Carlos Andrés Cifuentes Sanabria¹

Julieth Velásquez García²

Jeidy Yuranny Valcárcel Peña³

1. Médico Veterinario Universidad de la Salle ULS, Dip. Neurología Veterinaria. Director A.H. Neurología Veterinaria.

2. Médico Veterinario Universidad de Antioquia, Experta en Fisioterapia y Rehabilitación Animal, Universidad Complutense de Madrid, España.

3. Pasante Animal Health Neurología Veterinaria, Universidad del Tolima.

Palabras clave

Cannabis medicinal. Enfermedad discal. Hemilaminectomía. Medicina unificada. Sistema endocannabinoide.

RESUMEN

La enfermedad del disco intervertebral es una patología degenerativa que inicia a temprana edad y es de frecuente presentación en la especie canina. Los signos clínicos pueden ir desde un dolor leve a nivel espinal hasta un completo compromiso de la función motora y neurológica. Su diagnóstico requiere un examen neurológico completo, neurolocalización y neuroimágenes para su confirmación. Con los avances del estudio de esta patología y la práctica de medicina unificada, los pronósticos han mejorado excluyendo la eutanasia en estos casos. En este artículo se describe el caso de un canino macho que presentó extrusión del disco intervertebral en el segmento toracolumbar, comprometiendo casi el 100% del canal espinal, generando pérdida total de la capacidad motora y percepción del dolor profundo en miembros pélvicos durante un mes. El plan terapéutico incluyó descompresión quirúrgica, medicina biorreguladora de sistemas y cannabis medicinal. Posterior a la terapia, a pesar de su mal pronóstico, recupera la función motora, propioceptiva, así como la resolución total del dolor.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad del disco intervertebral es una de las patologías neurológicas de mayor presentación en la población canina (1), siendo el segmento toracolumbar el más afectado representando el 65% de todas las rupturas de disco (2).

Los discos intervertebrales se empiezan a degenerar entre los 8 y 24 meses de edad. En 1952, Hansen describió dos tipos de degeneración discal intervertebral clasificados como Hansen tipo I, metaplasia condroide y Hansen tipo II, metaplasia fibroide, que pueden resultar en hernia discal y compresión

medular. La metaplasia condroide afecta principalmente a razas condrodistróficas. Este tipo de degeneración conduce principalmente a la pérdida de las propiedades hidroelásticas del disco (3). La extrusión nuclear, dada por la ruptura parcial del borde dorsal del anillo fibroso y la salida de material nuclear hacia el canal medular, resulta en el trauma directo sobre la médula espinal. La velocidad de salida, la localización y la cantidad de dicho material puede incidir significativamente en el grado de lesión medular (4).

Existe una subclasificación de Hansen tipo 1 realizada por Funquist B, basándose en la longitud de dispersión del núcleo pulposo extruido. Además, otros autores como Tartarelli y colaboradores, propusieron la extrusión de disco con hemorragia extensa (DEEH). Esta modificación en la clasificación ya conocida, no sólo se basa en el tipo de degeneración discal, sino también en los tipos de lesiones resultantes a la extrusión discal (5).

Los métodos diagnósticos para confirmar esta enfermedad son la Mielografía, Tomografía Computarizada (TC) y la Resonancia Magnética Nuclear (RMN), y el objetivo terapéutico dependerá del grado de lesión medular, el cual podrá ser médico, integrativo y/o quirúrgico.

El sistema endocannabinoide está compuesto por cannabinoides endógenos Anandamida, 2AG, receptores tipo CB1, CB2, TRPV, PPAR, GPR entre otros, y un complejo enzimático de síntesis y degradación de endocannabinoides. Al activarse este sistema, cumple una función neuroinmunomoduladora, regulación del dolor y la inflamación. En el disco intervertebral degenerado disminuye la producción de citoquinas

Tabla 1: Resumen de las diferentes formas comunes de IVDE Hansen tipo I. Tabla recuperada de Heblinskiand N y Schmökel H. Our Approach to Intervertebral Disc Disease in Dogs: A Review of the Current Literature. Págs. 1-9. Journal of Veterinary Science & Medical Diagnosis (5).

Tipo	Nombre en literatura	Material extruido	Características clínicas
Tipo 1 a	Hansen tipo 1 Subtipo 1 y 2	NP degenerado	De inicio agudo a lento, principalmente razas condrodistróficas.
Tipo 1 b	DEEH Hansen 1 subtipo 3 IVDE disperso	NP degenerado	Inicio agudo / hiperagudo, a menudo síntomas graves, el NP a menudo más de 3 o más vértebras.
Tipo 1 c	ANNPE, traumática IVDE, alta velocidad-bajo volumen IVDE, Hansen 3	NP no degenerado	Inicio hiperagudo con trauma, a menudo síntomas graves.
Tipo 1 d	IIVDE	NP no degenerado	Inicio hiperagudo con trauma, a menudo síntomas graves.
Tipo 1 e	HNPE	NP levemente degenerado	Inicio agudo, a menudo sin dolor, principalmente en la columna cervical.
Tipo 1 f	IVDE lateral lejano	NP degenerado	Dolor radicular

proinflamatorias, metaloproteinasas de matriz y disminuye la agregación leucocitaria así como la neovascularización, protegiendo y dando soporte al anillo fibroso disminuyendo la degradación de fibras de colágeno II (6).

El CBD y THC ejercen una acción agonista de los receptores endocannabinoides CB1R y CB2R y a su vez modulación de TRPV1, GPR55 y PPAR. Esta es la vía que usa el sistema endocannabinoide para ejercer un adecuado control del dolor en todas las etapas de su procesamiento, desde las terminales periféricas de las neuronas sensoriales primarias, en las sinapsis de la médula espinal y en áreas de procesamiento del dolor del cerebro (7).

La hemilaminectomía es una de las técnicas quirúrgicas adecuadas para descomprimir la médula espinal y retirar el material discal extruido (8).

El pronóstico se establece de acuerdo al grado de lesión medular y tiempo transcurrido. Hoy en día este concepto ha cambiado con las nuevas investigaciones en la degeneración discal, el implemento de la medicina unificada, que incluye medicinas complementarias y la fisioterapia.

Tabla 2. Definiciones de abreviaturas.

DEFINICIONES	
IVDE	Extrusión del Disco Intervertebral
DEEH	Extrusión del Disco con Hemorragia Extensa
ANNPE	Extrusión Aguda No compresiva del Núcleo Pulposo
IIVDE	Extrusión del Disco Intervertebral Intradural/Intramedular
HNPE	Extrusión del Núcleo Pulposo Hidratado
VDELL	Extrusión del Disco Intervertebral Lateral Lejano

Caso clínico

Ingresa a Animal Health Neurología veterinaria, Bogotá-Colombia, un canino macho, de raza Jack Russell, de 8 años de edad (figura 1 y 2), con reporte previo de dificultad para desplazarse y disminución en la coordinación principalmente en miembros pélvicos. Los signos clínicos presentan un tiempo de evolución de aproximadamente 20 días. A la valoración neurológica presenta conciencia alerta, marcha paraatáxica y paraparésica, cifosis postural, hiperalgesia a la palpación paravertebral en región toracolumbar, reacciones posturales en miembros pélvicos disminuidas, hiperreflexia patelar e isquiática en miembro pélvico derecho, se cataloga como puntuación 4 en la tabla de Frankel modificada (ver tabla N°. 3). Se inicia tratamiento médico conservador, restricción completa de la actividad física (propietario no lo realizó), terapia farmacológica con prednisolona a 0.5mg/kg SID x 5 días, Gabapentina 10mg/kg TID x 20 días, Tramadol 3mg/kg PO x 7 días, Cannabis medicinal a una concentración de THC 70.8 mg/ml y CBD 84 mg/ml. Dosis de CBD: 1.3mg/kg y THC: 1.1mg/kg. Recupera coordinación y función motora de los miembros pélvicos.

Pasados tres meses, los signos neurológicos empeoran, pasando de una puntuación 4 en la clasificación de la lesión medular, a una puntuación 0 (ausencia de capacidad motora completa y pérdida de la percepción de sensibilidad profunda)

Percepción de dolor profundo: ausente en miembros pélvicos. Hiperalgesia severa a la palpación paravertebral en región toracolumbar.

Figura 1 y 2. Jack en consulta neurológica el 26 de enero 2020.



Tabla 3. Clasificación de la lesión medular. Puntuación de Frankel modificada.

Puntuación 5	Marcha normal con hiperestesia espinal
Puntuación 4	Paresia ambulatoria
Puntuación 3	Paresia No ambulatoria
Puntuación 2	Parálisis con percepción intacta del dolor
Puntuación 1	Parálisis con ausencia de percepción de dolor superficial
Puntuación 0	Parálisis con ausencia de percepción de dolor profundo

Tabla recuperada de Heblinskiand N y Schmökel H. Our Approach to Intervertebral Disc Disease in Dogs: A Review of the Current Literature. Págs. 1-9. Journal of Veterinary Science & Medical Diagnosis. (5)

Examen neurológico:

Conciencia: alerta

Marcha: parapléjica

Examen neurológico encefálico: normal

Reacciones posturales:

Tabla 4. Reacciones posturales en el examen neurológico.

parámetro	Miembro Torácico		Miembro Pélvico	
	Izquierdo	Derecho	Izquierdo	Derecho
Propiocepción	normal	normal	Ausente	ausente
Colocación táctil	normal	normal	Ausente	ausente
Colocación visual	normal	normal	Ausente	ausente
Salto	normal	normal	Ausente	ausente



Reflejos espinales:	Reflejo			
	bíceps	Tríceps		flexor
Miembro torácico derecho	++	++		++
Miembro torácico izquierdo	++	++		++
	Patelar	Isquiático	Tibial craneal	flexor
Miembro pélvico derecho	+++	++	+++	++
Miembro pélvico izquierdo	+++	++	+++	++

Tabla 5. Reflejos espinales en el examen neurológico. + Hiporreflexia, ++ normoreflexia, +++ es hiperreflexia y ++++ hiperreflexia con clono.

Hiperreflexia patelar y tibial craneal en miembros pélvicos.
Percepción de dolor profundo: ausente en miembros pélvicos
Vejiga neurogénica, hipertono esfínter uretral interno.

Neurolocalización de la lesión: Síndrome espinal, segmento toracolumbar.

Pre-diagnósticos (DAMNVIT)

D Enfermedad discal tipo I

A

M

N Meningioma

V Vasculitis, embolia fibrocartilaginosa

I Ehrlichia, toxoplasma, Neospora, meningomielitis

T Trauma medular agudo

Exámenes paraclínicos:

Hemograma, glicemia, química sanguínea (alanina aminotransferasa o ALT, Creatinina, fosfatasa alcalina o ALP) dentro de parámetros normales.

Se realizó Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de columna segmento T12-S1, en secuencias simples T1, T2, STIR y T1 post contraste intravenoso basado en gadolinio.

Diagnóstico final: Mielopatía compresiva severa a nivel del segmento T12-T13 por extrusión del disco intervertebral calcificado, con presencia de abundante material discal en dirección dorso-lateral bilateralmente, con mayor compromiso en lado izquierdo, generando estenosis hasta del 100% del canal vertebral y compresión severa de la médula espinal. Proceso inflamatorio caudal.

Clasificación Hansen tipo I, subtipo 1 (extrusión del núcleo pulposo/no disperso/ núcleo pulposo degenerado o deshidratado).

Tratamiento quirúrgico:

Se realiza hemilaminectomía, la cual es una de las técnicas de descompresión más utilizadas a nivel toracolumbar (8). Se extrae gran cantidad de material discal calcificado y fibrótico levemente adherido a la meninge dejando completamente descomprimida la médula espinal. Fig. 6

Tratamiento postquirúrgico:

Cannabis medicinal a una concentración de THC 70.8mg/ml y CBD 84mg/ml. Dosis: CBD: 1.3mg/Kg THC: 1.1mg/Kg cada 8 horas. Esta terapia se inicia 8 días antes de la cirugía. Los 2 días posteriores a la cirugía, intrahospitalariamente, las dosis se

duplican y se administra cada 6 horas. Posteriormente continúa con las dosis y frecuencias iniciales. Homeosiniatría con medicamentos biorreguladores. Meloxicam 0.1mg/Kg SID x 3 días. Gabapentina 10mg/Kg TID PO x 20 días, Tramadol 3 mg/Kg TID PO x 7 días, amoxicilina + ácido Clavulónico 13mg/Kg BID x 10 días.

Traumeel 1 tableta TID x 90 días, Zeel 1 tableta TID x 90 días y Discus Compositum 10 gotas TID x 90 días. Fisioterapia 1 sesión por semana.

Evolución:

4 días posteriores al procedimiento quirúrgico, recupera la sensibilidad profunda y la función vesical, a los 10 días mejora la capacidad motora y no tiene signos de dolor. Un mes después recupera en su totalidad la función neurológica

DISCUSIÓN

El implemento de la medicina unificada en los pacientes neurológicos mejora la calidad de vida y su evolución.

El uso de cannabis medicinal como terapia complementaria en este caso, busca modular el sistema inmune, recuperar la homeostasis en las áreas lesionadas de la médula espinal regulando la síntesis de neurotransmisores excitatorios como el glutamato, disminuyendo su concentración en el espacio presináptico y así evitar el fenómeno de excitotoxicidad neuronal, edema vasogénico, neurogénico y finalmente apoptosis y necrosis neuronal ocasionados por la extrusión discal y posterior compresión espinal. Diversos estudios han demostrado que la activación del sistema endocannabinoide mediante el uso de fitocannabinoides principalmente THC, CBD, THCA, CBG, CBN, CBC, generan acciones neuromoduladoras controlando la síntesis de neurotransmisores, regulando la entrada de sodio y

Figura 3. RMN. Plano sagital en secuencias T1. Compresión severa de la médula espinal (Flecha amarilla) por extrusión del disco intervertebral deshidratado (Flecha Roja) en dirección dorsocentral entre T12-T13, y proceso inflamatorio que se extiende hasta L1 (Flecha Naranja).

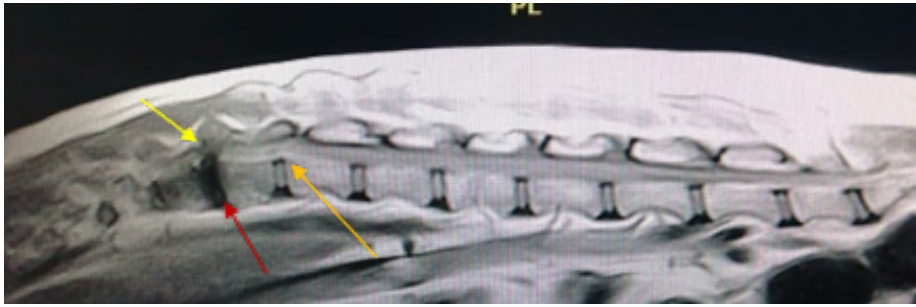


Figura 4. RMN. Plano transverso en secuencias T1. Compresión severa de la médula espinal (Flecha Amarilla) por extrusión del disco intervertebral deshidratado en dirección dorsocentral entre T12-T13.

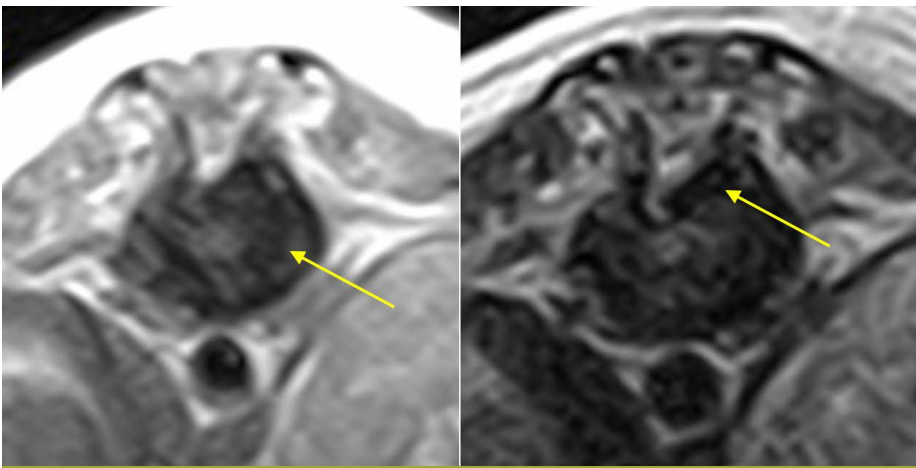
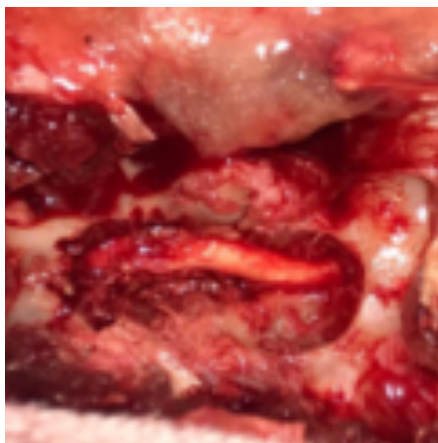


Figura 5. Preparación del paciente.



Figura 6. Hemilaminectomía T12-T13 izquierda.



calcio al citosol neuronal y así mismo la activación de un complejo enzimático tipo lipasas y caspasas que finalmente alteran las membranas de los organelos celulares incrementando la producción de radicales libres de oxígeno. También está comprobado que el sistema endocannabinoide activado inhibe las cascadas inflamatorias mediadas por el ácido araquidónico y ejerce un control en la percepción del dolor en todas las etapas de su procesamiento, incluyendo las terminales periféricas de las neuronas sensoriales primarias, en las sinapsis de la médula espinal y en áreas de procesamiento del dolor del cerebro (9). En este

caso reemplazamos el uso de opioides postquirúrgicos con el medicamento a base de cannabis medicinal (7) (10) (11).

Los fitocannabinoides actúan en el disco intervertebral degenerado disminuyendo la producción de citoquinas proinflamatorias, metaloproteinasas de matriz y disminuye la agregación leucocitaria así como la neovascularización. Protegen y dan soporte al anillo fibroso inhibiendo la degradación de fibras de colágeno II, ya que existe una sobreexpresión de receptores CB2 en el disco intervertebral enfermo (6).

En este caso la pérdida crónica de percepción de sensibilidad profunda de los miembros pélvicos, el estado parapléjico y la disfunción vesical neurogénica aguda indicaba un mal pronóstico. Las diversas dianas terapéuticas con la implementación de medicina unificada integrando el tratamiento neuroquirúrgico, medicina alopática, medicina biorreguladora de sistemas, homeosiniatría y cannabis medicinal THC y CBD a las dosis referidas, generó grandes cambios moleculares y bioquímicos los cuales resultaron en la recuperación de la neurotransmisión de los tractos espinales afectados por la compresión, así como los fenómenos de excitotoxicidad neuronal, la acidosis láctica, la producción de radicales libres de oxígeno y la hipoxia tisular entre otros. Al mejorar este entorno neurológico en la médula espinal, el paciente mejoró las funciones vesicales, el esfínter uretral recuperó su función y la percepción del dolor profundo que involucraba los tractos espinalámicos se recuperaron (12).

Dos meses después el paciente Jack recuperó la función neurológica en su totalidad a pesar del mal pronóstico. La pérdida de la percepción de la sensibilidad profunda en la enfermedad discal no implica un motivo de eutanasia ni podremos adelantarnos a generar un mal pronóstico. Cada paciente es un modelo distinto, y lo debemos abordar como tal, desde su entorno físico, mental,



Figura 7. Jack recupera en su totalidad la función neurológica.



emocional y su medio ambiente incluyendo su familia. Debemos proporcionar todas las opciones terapéuticas en estos pacientes, con objetivos claros, específicos y recordar que desde la medicina unificada se pueden generar grandes cambios moleculares y bioquímicos que pueden mejorar el microentorno neuronal para la recuperación de las enfermedades de difícil pronóstico.

CONCLUSIONES

La enfermedad de disco intervertebral es una de las patologías que más se presentan de las alteraciones neurológicas en los perros. Esta patología puede generar grandes daños a nivel de la medula espinal y la regulación en la función motora, vesical y percepción de la sensibilidad profunda.

Un abordaje adecuado, unificado, ordenado y sistémico al paciente con esta patología es indispensable para obtener resultados alentadores, incluyendo examen físico y neurológico completo, neurolocalización, métodos diagnósticos y terapéuticos.

La hemilaminectomía es una técnica desarrollada para descomprimir la medula espinal y retirar el material discal comprometido.

El uso de cannabis medicinal en concentraciones y dosis adecuadas genera la activación del sistema endocannabinoide, lo cual conlleva a cambios fisiológicos reguladores, homeostáticos, endocrinos, neuromoduladores, antiinflamatorios que van a generar un control de la expresión de alteraciones fisiopatológicas en la enfermedad del disco intervertebral y su trauma medular consecuente.

Se evidenció que, para este caso, fue posible reemplazar el uso de opioides postquirúrgicos con fitocannabinoides a dosis y concentraciones adecuadas.

La medicina biorreguladora de sistemas aporta neuroprotección, inmunomodulación y soporte orgánico en pacientes con enfermedad de disco intervertebral.

Cuando unificamos la medicina y en ella implementamos los conocimientos ancestrales, occidentales y orientales y los aplicamos coherentemente en cada paciente, los resultados pueden mejorar notablemente y los pronósticos se convierten en historias alentadoras individuales sin importar la patología. El uso de cannabis medicinal teniendo en cuenta concentraciones del producto y dosificaciones, podría ser recomendable para pacientes con alteraciones neurológicas.

La eutanasia no es una opción en pacientes con enfermedad de disco intervertebral que genere alto grado de alteración medular, pérdida de percepción de dolor profundo, pérdida total de capacidad motora y vejiga neurogénica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fluehmann G, Doherr MG, Jaggy A. Canine neurological diseases in a referral hospital population between 1989 and 2000 in Switzerland. *J Small Anim Pract* 2006; 47(10):584-587.
2. Enfermedad de disco intervertebral. American College of veterinary surgeons [internet]. (s.f). [Citado 2020 jul 27]. Recuperado desde: <https://www.acvs.org/small-animal/intervertebral-disc-disease>.
3. Sánchez M., Beltrán E., Mascort A., Luján F. (2012). Enfermedad discal intervertebral (I): anatomía, fisiopatología y signos clínicos. *Revista Oficial de la Asociación de Veterinarios Españoles Especialistas en Pequeños Animales*, 32 (1), 7-12.
4. Braund, K.G. (1993). Intervertebral disc disease. In *Bojrab's Disease mechanisms of small animal surgery*. Philadelphia. Lea & Febiger, pp 960-970.
5. Heblinskiand N., Schmökkel H. (2018). Our Approach to Intervertebral Disc Disease in Dogs: A Review of the Current Literature. *Journal of Veterinary Science & Medical Diagnosis*, 7(1), 1-9. Recuperado desde: <https://doi.org/10.4172/2325-9590.1000246>.
6. Freundt-Revilla, J., Heinrich, F., Zoerner, A., Gesell, F., Beyerbach, M., Shamir, M., Oevermann, A., Baumgärtner, W., & Tipold, A. (2018). The endocannabinoid system in canine Steroid-Responsive Meningitis-Arteritis and Intraspinale Spirocerosis. *PloS one*, 13(2), e0187197. Recuperado desde: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187197>.
7. Reddy, V., Grogan, D., Ahluwalia, M., Salles, É. L., Ahluwalia, P., Khodadadi, H., Alverson, K., Nguyen, A., Raju, SP, Gaur, P., Braund, M, Vale, FL, Costigliola, V. , Dhandapani, K. , Baban, B. y Vaibhav, K. (2020). Apuntar al sistema endocannabinoide: un enfoque predictivo, preventivo y personalizado dirigido a la medicina para el manejo de patologías cerebrales. *EPMA Journal*, 11 (2), 217-250. <https://doi.org/10.1007/s13167-020-00203-4>
8. Pellegrino, F. (2010). Trauma medular agudo. Resúmenes de primeras jornadas de Neurología Veterinaria Argentina. 1-53. Recuperado desde: <https://neurovetargentina.com.ar/publicaciones/resumenjornadas%20nv%202010.pdf>
9. Zogopoulos P, Vasileiou I, Patsouris E, Theocharis SE. (2013). The role of endocannabinoids in pain modulation. *Fundam Clin Pharmacol*. doi: 10.1111/fcp.12008.
10. Barbosa v. M.; Borda R. D. (2016). Evidencia sobre la eficacia de cannabinoides en el dolor neuropático oncológico. Universidad del rosario; Recuperado de: <https://repository.urosario.edu.co/handle/10336/12311>.
11. Starowicz K., Finn D. P. (2017). Cannabinoids and Pain: Sites and Mechanisms of Action. <https://doi.org/10.1016/bs.apha.2017.05.003>.

EL EFECTO SÉQUITO: DONDE LA HISTORIA PARALELA DEL ESTUDIO DE LOS FITOCANNABINOIDES Y LOS TERPENOS SE ENCUENTRAN

Autora



Alicia Plaza Bobadilla

Médico Veterinaria U de Chile, encargada de Investigación y desarrollo Medvetarôm, Remevet Agosto 2020..

RESUMEN

Recorreremos brevemente las moléculas que rodean a los fitocannabinoides, para así abordar, más holísticamente a la planta de *Cannabis sativa*.

Se Dividirá el texto en 3 partes: primero, se comenzará con algo de la historia para continuar con una visión general de las plantas, sus metabolitos (terpenos y terpenoides) y finalmente la planta del cannabis y el efecto séquito.

Introducción:

La historia del *Cannabis sativa* se remonta a miles de años, donde la planta completa se describe para usos tan diversos como la utilización de la fibra, drogas para rituales religiosos, y también en medicina (Bonini et al. 2018). En la época presente el potencial terapéutico del cannabis medicinal se viene estudiando desde 1964, cuando Raphael Mechoulam aisló y sintetizó por primera vez el Tetrahidrocannabinol (THC) y no fue hasta mucho más tarde en los años noventa que el interés por otro tipo de agentes fitoterapéuticos presentes en la planta llamó lo suficientemente la atención para comenzar a investigarlos, llamándolos los terpenos cannabinoides. Increíblemente por un camino paralelo, el estudio de los aceites esenciales, en los cuales están incluidos los terpenos y terpenoles llevan los mismos miles de años siendo usados en diferentes culturas, China, Egiptia, ect. En Arabia es donde se señala que ocurrió la primera destilación por el popular médico Ibn Sina (Avicena) alrededor del año 1000 D.C., quien dejó plasmado el uso de los aceites esenciales en el texto “Canon de la Medicina”; aunque nuevos hallazgos revelan que quizás el primer destilado fue mucho antes en el valle del Hindo. (Fotos 1 y 2)

Si bien se sabe qué las investigaciones del uso terapéutico de los aceites esenciales ocurrieron en diferentes partes de Europa desde el siglo XIX, como Alemania e Inglaterra, fue en Francia en donde mayormente se concentraron los grupos de investigación y gracias a los estudios del químico Francés René-Maurice Gattefossé en 1928 comienza una nueva etapa en el estudio de los aceites esenciales, fue él quien acuñó el nombre de aromaterapia y escribió un primer libro en 1931 “Aromathérapie”. (Franchomme et al. 2001)

FOTO 1: Alambique antiguo, Museo de la Perfumería Grasse, Francia



En 1975 el Químico Francés Pierre Franchomme y el Médico Daniel Péroël describen por primera vez el concepto de quimiotipo o familia química, en su libro “l’aromatherapie exactement” término que marca un antes y un después en el uso terapéutico de los aceites esenciales. (Franchomme et al. 2001)

La investigación científica que hoy existe referente al uso terapéutico de los aceites esenciales es amplia y en diversas áreas de la medicina humana y animal.

Existe una base de datos de composición y variabilidad de los aceites esenciales que reúne más de 120.000 registros de perfiles de composición, con datos de más de 1600 especies, subespecies o variedades de más de 92 familias de plantas distribuidas a nivel mundial. (Kumari et al.2014)



FOTO 2: Diferentes tipos de Alambiques, antiguamente eran muy comunes los de cobre, actualmente la norma exige el uso de alambiques de acero inoxidable para extraer aceites esenciales e hidrolatos de uso en cosmética, alimentario y científico.



Actualmente estos caminos que han hecho un recorrido paralelo por separado tienen la oportunidad de reunirse en una sola planta y hoy se ha reconsiderado mirar más allá a los terpenos, su peculiar farmacología y las posibles interacciones terapéuticas con los fitocannabinoides. (Russo 2011)

Las Plantas y su intimidad metabólica:

Las plantas son inherentemente polifarmacéuticas (Turner et al. 1980). El Reino Vegetal fabrica más de 200,000 compuestos químicos distintos, la mayoría de los cuales surgen del metabolismo especializado. (Pyne et al. 2019)

Numerosos estudios se han dedicado a la investigación sobre la producción de compuestos volátiles por parte de las plantas su almacenamiento en las estructuras secretoras y la emisión al medio ambiente (Biswass et al. 2009; Tissier et al. 2017). (Foto 5)

FOTO 5: Hoja de Eucalipto contra luz, podemos ver las pequeñas bolsas secretoras donde se almacenan los metabolitos secundarios.



Los Metabolitos secundarios son sintetizados y almacenados en diferentes estructuras secretoras especializadas, llamadas tricomas glandulares, que minimizan el riesgo de autotoxicidad y, al mismo tiempo, permiten la presencia de niveles elevados de determinados compuestos en puntos donde su papel defensivo o atractivo puede ser importante. (Figueiredo et al. 2008) Su rol ecológico en las plantas tiene que ver con la interacción planta-animal como zoopolinizadores o zoodispersadores, por ejemplo, los terpenoides son la clase más abundante de metabolitos encontradas en los tricomas y tienen importantes propiedades en términos de defensa para la planta e interacción con herbívoros. (Glas et al. 2012) También con el fenómeno de la alelopatía, inhibiendo la germinación de los posibles competidores y para la misma planta como por ejemplo para reducir la transpiración cuando hay exceso de temperatura. (Croteau 1986; Harborne 1984)

Los aceites esenciales por ejemplo son productos químicamente complejos, pueden tener mezclas con un elevado número de componentes que pueden superar los centenares, de los cuales sólo un poco de ellos pueden estar en mayor cantidad y en su mayoría son componentes minoritarios.

El polimorfismo químico existe desde ya hace varios años, fue Tschirch quien introdujo el concepto de variedad fisiológica. Los aceites esenciales son un grupo de principios activos con una elevada variabilidad de composición, tanto a nivel de familia o de género como también a nivel intraespecífico. (Tschirch 1930)

Familias Bioquímicas

Los metabolitos secundarios de una planta, su naturaleza, distribución y concentración en la misma es consecuencia tanto de factores genéticos como de factores ecológicos (altitud, tipo

de suelo, humedad, estados de madurez, época de recolección) (Molina et al. 2008; Upadhyay 2010; Regnault-Roger 1997) Según su naturaleza química se pueden clasificar en terpénica y no terpénica. Los terpenos incluyen principalmente monoterpenos, sesquiterpenos y triterpenos, estos últimos en menor grado. Estos compuestos pueden ser lineales, cíclicos o aromáticos con uno o más anillos en su estructura, pueden encontrarse en forma de hidrocarburo u oxigenado, que en este último caso según su funcionalidad de grupo se pueden distinguir alcoholes, fenoles, aldehídos, cetonas, éteres, ésteres, entre otros.

Los Terpenos están formados por unidades de Isopreno (5 carbonos), contienen sólo carbono e Hidrógeno. Se clasifican en los Monoterpenos (C10), su estructura molecular los puede dividir en Mono-insaturados (α -pineno, β -pineno), Di-insaturados (Limoneno, α -terpineno), Tri-insaturados (Mirceno). Los Sesquiterpenos (C15), su estructura molecular los puede dividir en Saturados (longifoleno), Di-insaturados (Cariofileno), Tri-insaturados (Humuleno, germacreno), Tetra y quinta-insaturados. Los Diterpenos (C20) (phytol) y los Triterpenos (C30) (friedelin)

Los Monoterpenos o Alcoholes monoterpénicos alifáticos o cíclicos (C10) terpenos que tienen un grupo alcohol en su estructura (Linalol, geraniol, mentol, terpinen1-ol-4) (Franchomme et al.2001) (Foto 4)

Se detallarán sólo algunos de los metabolitos más presentes en el Cannabis Sativa y algunas de sus propiedades terapéuticas.

Específicamente en la planta de Cannabis sativa L existen por lo menos 554 compuestos identificados de los cuales 113 son fitocannabinoides y 120 son descritos como terpenos. (ElSohly et al. 2005), Compuestos que varían en la medida que se van logrando más avances en la investigación y la parte de la planta analizada. (Foto 8)

En 1977 (Hendriks et al. 1977) fue el primer estudio sobre la composición en el aceite esencial de Cannabis sativa, lo que al parecer no despertó mayor curiosidad en el mundo científico porque no fue hasta 20 años después que Ross en 1996 hace un nuevo estudio donde se identificaron 68 compuestos de los cuales 57 fueron completamente identificados (Ross et al. 1996), pero no fue hasta entrado el siglo XXI, cuando Russo y McPartland en el 2001 escribieron sobre la posible sinergia de los principios activos de los ingredientes primarios con los secundarios que esto ha ido tomando más interés y centro para nuevas investigaciones. (McPartland and Russo 2001) Los monoterpenos y sesquiterpenos se derivarían de diferentes reacciones de adición de unidades de geranil (C10H16) y farnesil (C15H24) respectivamente. (Dewick 2002) originando desde aquí todo el resto de metabolitos secundarios que veremos a continuación.

Mirceno:

Es un Monoterpeno de cadena lineal tri-insaturado Presente en AE de Thymus vulgaris tuyoanól y Thymus vulgaris timol en un mayor porcentaje, también en el Levisticum

FOTO 4: Algunos Terpenos y Terpenoles

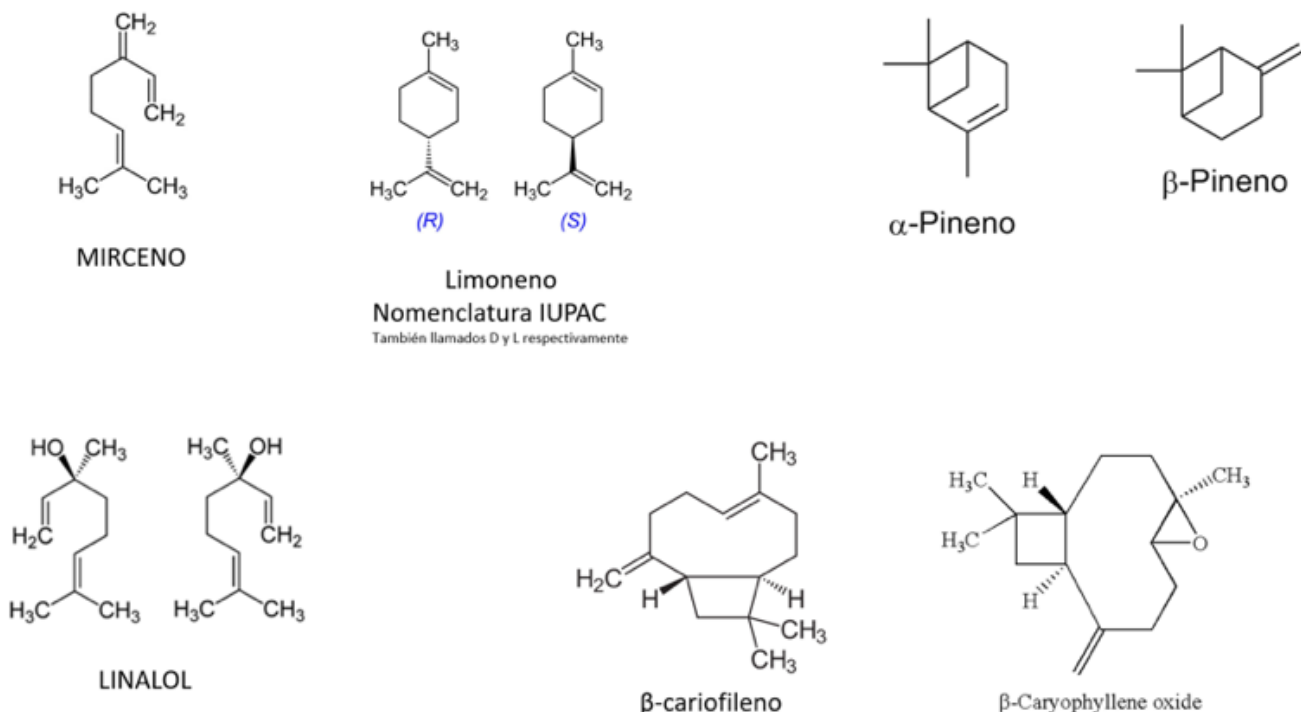




FOTO 8: Russo, E. B., & Marcu, J. (2017)

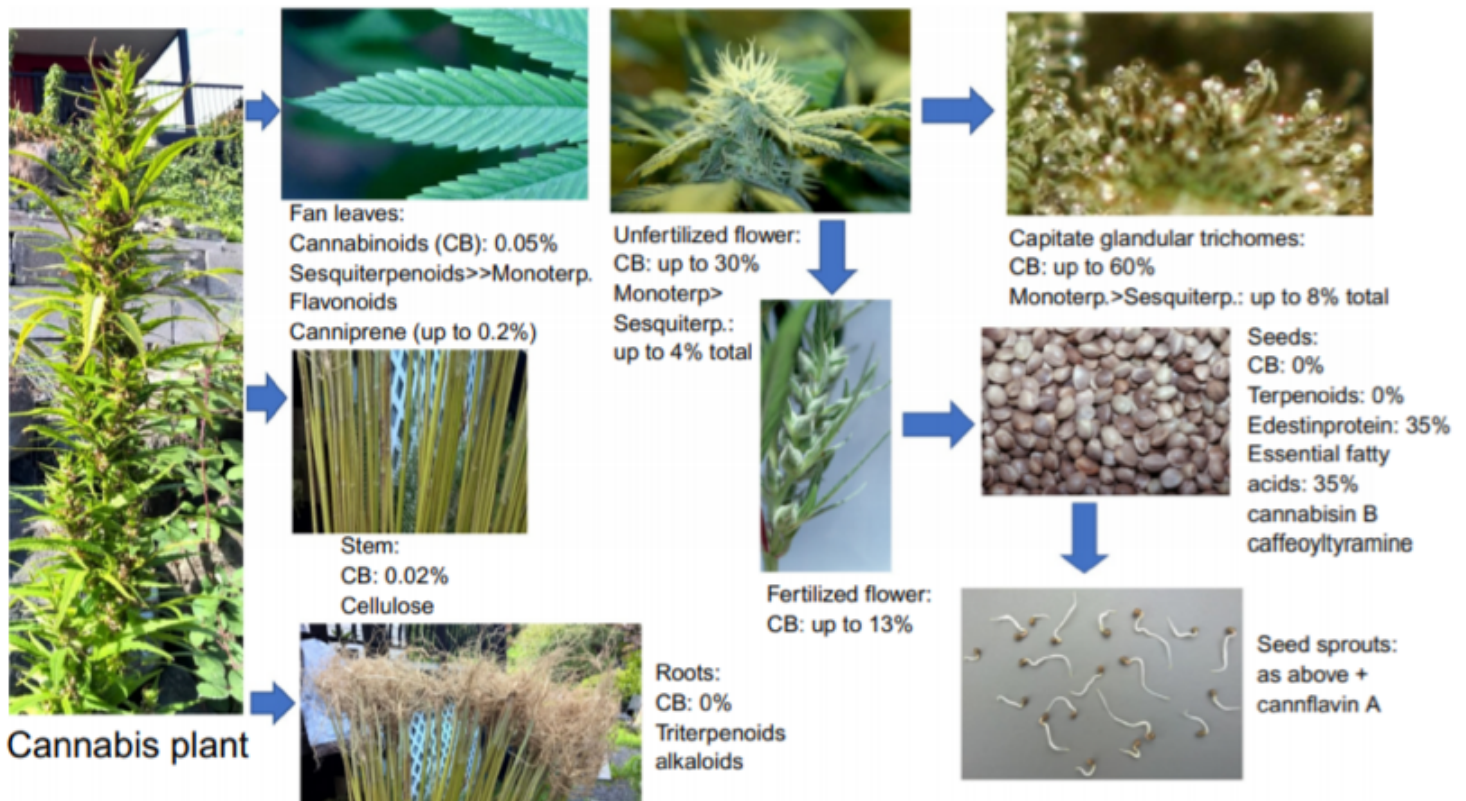


Fig. 1 The cannabis plant, its parts, and their phytochemical components. Component percentages are based on information from Callaway (2004), (Meier & Mediavilla, 1998) and Potter (2009) (all photos by EBR).

officinalis, Shinus molle y el lúpulo que es conocido por su efecto sedante e inductor del sueño.

El mecanismo de acción aún no es tan claro, pero se sospecha que ocupa las vías adrenérgicas o de los opioides, ya que el efecto analgésico es anulado por la naloxona que es un antagonista opioide.

Bloquea la inflamación vía PGE-2 (Lorenzetti et al. 1991)

Bloquea los efectos anticarcinogénicos de las aflatoxinas en el hígado (De Oliveira et al. 1997)

Propiedades: sedantes, hipnóticas, analgésicas, ansiolíticas, relajante muscular, antibacteriano, antiinflamatorio, antimutagénico, antisicótico, antiespasmódico.

Pineno:

Componentes principales de la resina de pino y de otras coníferas y uno de los monoterpenos más ampliamente distribuidos en la naturaleza.

El α -pineno y el β -pineno son Monoterpenos bicíclicos isómeros monoinsaturados.

Presenta una alta biodisponibilidad vía inhalatoria, con un rápido metabolismo y redistribución. (Falk et al. 1990)

Presente en muchos otros aceites esenciales como el Romero, Solidago, Lentisco, Incienso, Angélica.

Propiedades: Antiinflamatorias, Linfotónicas, descongestionantes, broncodilatadores, repelente de insectos, antimicrobianas, ansiolíticas.

La exposición crónica vía inhalatoria sugiere el decrecimiento de melanoma en ratones a dosis de 180 ng/L (1ppm), a dosis muy bajas (Kusuhara 2012, 2019), también se ha visto un efecto inhibitorio en la proliferación en células de carcinoma hepático (Chen et al. 2014) de aquí a llevado a que médicos en Japón receten a sus pacientes los ya conocidos “baños de bosques” conocidos como “Shrinin-yoku”, revisiones recientes llaman al α y β - pineno los regalos de la naturaleza (Salehi et al. 2019)

Terpinoleno:

Es conocido también como delta terpineno

Presente también en el árbol del té, coníferas, comino, salvia, romero, hojas de curcúma.

Se están estudiando sus propiedades antifúngicas y antibacterianas, aparte de su leve acción sedante y anticancerígena

Limóneno:

En un hidrocarburo monoterpénico constituyente mayoritario de muchos de los aceites esenciales cítricos, se puede presentar en dos formas estereoisómeras, el R-limóneno y el S-limóneno.

Algunas de sus propiedades son anticancerígeno, ansiolítico, inmuno-estimulante, antiinflamatorio, antimicrobiano.

- ↑GABA y ↓glutamato cerebrales en condiciones normales
- ↓ Incremento de corticosterona plasmática y de serotonina cerebral en situación de estrés agudo
- Implicación del receptor GABA_A
- Implicación del receptor 5-HT_{1A}
- Agonista del receptor A_{2A} de la adenosina

Ha demostrado efecto antimicrobiano contra diferentes patógenos como *S. aureus*, *Pseudomonas*, *Streptococcus*, dermatofitos entre otros.

Monoterpenos parecen actuar por múltiples mecanismos en la quimiopreención y quimioterapia del cáncer d-limonene puede tener un efecto terapéutico en cancer de pulmón ya que puede inducir apoptosis en las células cancerígenas promoviendo autofagia.

Linalol:

Monoterpenol alifático C₁₀H₁₈O

Es una molécula que tiene dos enantiómeros, o dos isómeros ópticos (+) -linalol (naranja, palmarosa) y (-) -linalol (lavanda, laurel)(Foto 3)

La principal función medicinal del linalol es la de sedativo, antidepresivo, ansiolítico, analgésico, anticonvulsivante, anti-inflamatorio también es astrigente, tónico cutáneo.

- Inhibición de la liberación de glutamato inducida por K⁺
- Antagonista del receptor NMDA.
- Inhibición de la liberación de acetilcolina en la unión neuromuscular.
- Inhibición para canales de Ca²⁺ dependientes de voltaje.
- Inhibición del transportador de Serotonina.
- Implicación del receptor 5-HT_{1A}
- Estimulación de receptores α₁-adrenérgicos.

B-cariofileno:

Sesquiterpeno presente en los AE de Pimienta negra, Copaiba. Según Gertsch et al. 2008, técnicamente esta molécula podría ser considerada un fitocanabinoide, ya que tiene una afinidad selectiva por el receptor CB2.

Potente antioxidante, antiinflamatorio vía PGE-1 y con una actividad citoprotectora gástrica. (Singh 2015; Sharma 2015).

El β-cariofileno agonista selectivo del receptor CB2, receptor no psicoactivo más importante en mecanismos inflamatorios y también en el dolor.

Administrado por vía i.p provoca múltiples cambios conductuales en ratones en diferentes modelos experimentales de ansiedad y depresión, los cuales son inhibidos por la administración previa del antagonista CB2 AM630

Incrementa el efecto anti-proliferativo, promueve la inhibición del crecimiento y apoptosis en cancer.

Flavonoides

Aunque no se profundizará sobre estas moléculas en este artículo, no se las puede dejar de mencionar.

Son metabolitos secundarios sigue la ruta de los fenilpropanoides, comúnmente con un grupo cetona y normalmente con pigmentos de coloración amarilla.

Existen 4 grupos principales: flavonoides, los isoflavonoides, los neoflavonoides y los antocianos; los cuales cumplen ciertas funciones en la planta como atraer insectos polinizadores, reconocer el fotoperíodo, filtración rayos UV, reguladores del ciclo celular, antiinfecciosos. En modelos in vitro se han visto sus acciones antiinflamatorias, antioxidantes, antialérgicas, antibacterianas, antidiarreicas, anticancerígenas.

Cannflavina A, la Cannflavina B, la Cannflavina C, la Vitexina, la Isovitexina, la Apigenina, el Kaempferol, la Quercetina, la Luteolina y la Orientina.

La planta de Cannabis sativa y el efecto séquito o entourage, donde 1+1 = 3:

La planta de cannabis, terapéuticamente hablando, nos aporta un número cada vez mayor de moléculas activas. El tetrahidrocannabinol (THC) ha sido el primer y principal foco de investigación desde su descubrimiento, también, y más recientemente, sabemos de los beneficios del cannabidiol (CBD) en la farmacología de la planta, y a esto se han sumado otros fitocannabinoides como el tetrahidrocannabivarib, cannabigerol y el cannabichromene.(Russo 2011)

Adicionalmente existen los derivados terpénicos del cannabis que son otros agentes fitoterapéuticos que están tomando gran interés.

En la planta de Cannabis sativa, superficialmente, existen los tricomas pedunculados y los tricomas sésiles que solo difieren en el porte y que unos tienen tallo y los otros no. Al investigar con una técnica microscópica de dos fotones usando la autofluorescencia intrínseca del tricoma glandular, demostró que los tricomas glandulares pedunculados poseen una autofluorescencia azul que se correlaciona con altos niveles de cannabinoides, estos tricomas pedunculados tienen 12-16 células secretorias en disco y un perfil de terpenos dominante en monoterpenos. En contraste los tricomas sésiles presente en flores maduras y en hojas vegetativas poseen una autofluorescencia desplazada hacia el rojo, estos tricomas



FOTO 6: Imágenes de microscopía multifotón de Tricomas glandulares, calyx pedunculado femenino

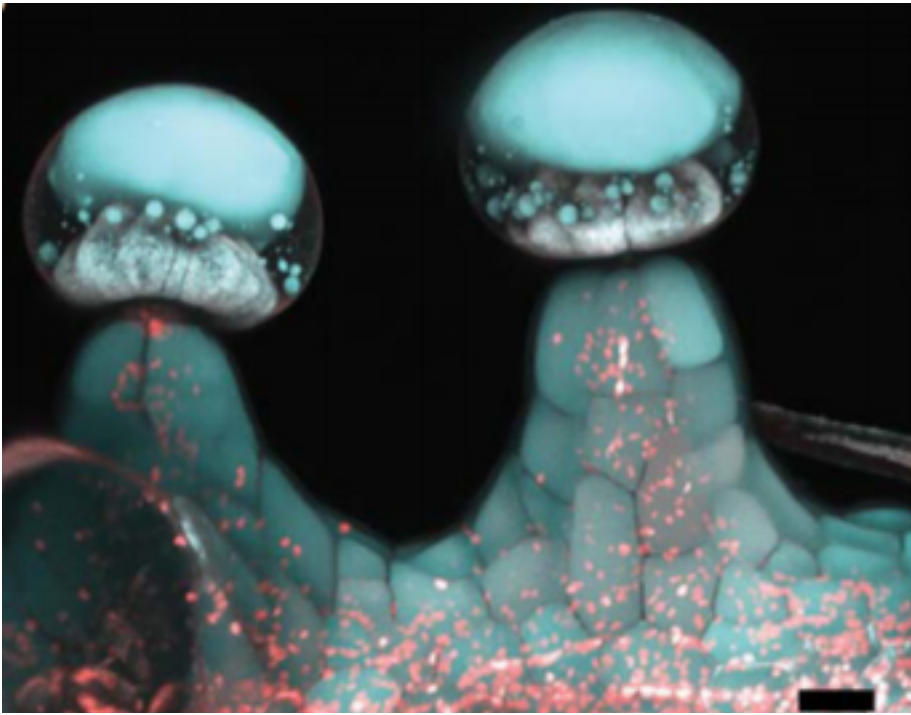
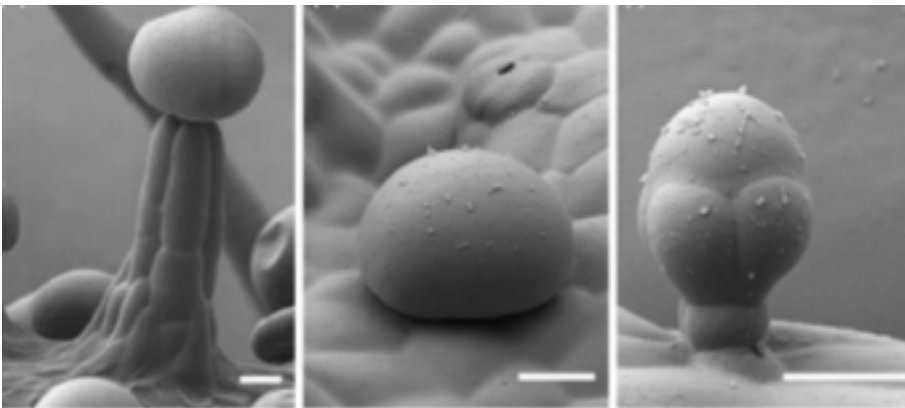


FOTO 7: Imagen de los tres tipos de tricomas glandulares del Cannabis, clasificados como Pedunculado, Sessile y Bulbous



tienen 8 células secretorias en disco y un perfil de terpenos menos dominante en monoterpenos. (Livingston et al. 2020) (Foto 6 y 7)

Los Terpenos cannábicos incluyen monoterpenos y sesquiterpenos, que son moléculas altamente volátiles y contribuyen a dar la fragancia de las flores y productos del Cannabis (Hillig 2004; Fishedick et al. 2010; Booth et al. 2017; Booth et al. 2019; Mudge et al. 2019; Mechoulam and Ben-Shabat 1999).

Se ha propuesto que los terpenos actuarían sinérgicamente con los cannabinoides para provocar los efectos farmacológicos del consumo del cannabis (Russo 2011). Este tipo de sinergia puede desempeñar un papel en la opinión generalizada (pero no basada experimentalmente) de que en algunos casos las plantas son mejores drogas que los productos naturales aislados de ellas. (Mechoulam and Ben-Shabat 1999) a esto se le ha llamado efecto séquito o entourage.

La Sinergia terapéutica, efecto séquito o entourage, se describe como la interacción entre dos o más drogas que su efecto combinado es mayor que la suma de sus efectos individuales. (Mc.Partland et al. 2014)

Estudios han demostrado que los compuestos secundarios en cannabis pueden mejorar los efectos beneficiosos del THC, y otros pueden además reducir los efectos de la ansiedad inducida por el THC, el déficit colinérgico y la inmunosupresión. Los terpenos y flavonoides del cannabis además, pueden también incrementar el flujo sanguíneo cerebral, mejorar la actividad cortical, eliminar patógenos respiratorios y proveer una actividad antiinflamatoria. (Russo and Marcu 2017). Las propiedades de los terpenos, terpenoles y flavonoides presentes en el Cannabis medicinal han sido ampliamente estudiadas por quienes se dedican al estudio de los aceites esenciales, ya que en este caso, este tipo de moléculas son los principios bioactivos principales de los compuestos. Limoneno, Mirceno, α -pineno, β -pineno, linalol, β -cariofileno, oxido de cariofileno, nerolidol, eucaliptol, fitol, son moléculas muy presentes en un sin número de plantas aromáticas dentro de las cuales está el Cannabis sativa. (Russo 2011)

Se ha visto que por ejemplo el limoneno sumado a THC mejora la experiencia de ser más “cerebral y eufórico,” mientras que el mirceno hace que el THC sea más “físico, suave, somnoliento” Los tres juntos son considerados por ser más “cannabimiméticos” que el TCH sólo (Name Withheld 2006), THC tomado de forma aislada es más disfórico que eufórico (Calhoun et al. 1998), y muestra un índice terapéutico más estrecho que el cannabis completo. (Russo 2011; Sellers et al. 2013) Se sabe que el Limoneno actuaría como un “antídoto” al efecto excesivo psicoactivo producidos como efectos adversos del THC.

En algunos textos se lee que el mirceno facilitaría la entrada de los cannabinoides al cerebro ya que haría más permeable la barrera hematoencefálica, pero las referencias que hacen alusión a esto muestran una falta de datos concretos sobre

el transporte cerebral, lo que se ha demostrado es que mejora la absorción transdérmica (Hartsel 2016), por lo que queda más por investigar.

Ejemplos del efecto séquito o entourage :

Fitocannabinoides + Terpenos

Ejemplo de Combinaciones

➤ CBD

- Antiespasmódico (Citronelol, Mirceno)
- Reduce convulsiones (linalol)
- Anti-depresivo (Cineol, Limoneno, Linalol)
- Anti-inflamatorio (α -pineno, β -cariofileno, Cineol, Citronelol, Humuleno, Mirceno)
- Analgésico (Borneol, Mirceno)
- Reduce Ansiedad (Linalol, Limoneno)
- Provoca Somnolencia (Borneol Citronelol, Linalol; Mirceno; Nerolidol)
- Anti-isquémico (Caryophyllene oxido)
- Anti-cáncer (β -cariofileno, Citronelol, Humuleno, Limoneno, Mirceno)

➤ THC

- Analgésico (Borneol, Mirceno)
- Antiespasmódico (Citronelol, Mirceno)
- Anti-cáncer (β -cariofileno, Citronelol, Humuleno, Limoneno, Mirceno)
- Anti-inflamatorio (α -pineno, β -cariofileno, Cineol, Citronelol, Humuleno, Mirceno)
- Broncodilatador (α -pineno, Borneol, Cineol)

➤ THCV

- Anti-convulsivante (Linalol)
- Perdida de apetito (Humuleno)

El α -pineno es un inhibidor de la acetilcolinesterasa (Zamyad et al. 2019), lo que podría ayudar a reducir o eliminar uno de los primeros efectos adversos del THC que es la inducción de la pérdida de memoria a corto plazo.

No cabe duda qué queda un intenso trabajo para lograr clasificar y quimiotipar las especies de Cannabis sativa. Ya existe la propuesta donde hay una clasificación química según contenido específico de cannabinoides y contenido específico de terpenos, tipo I alto en THC, tipo II mixto THC/CBD y tipo III alto en CBD y estos a su vez se combinan con terpenos primarios, secundarios y terciarios. (Lewis et al. 2018)

Conclusiones:

En la medida que avanzan las investigaciones sobre el cannabis medicinal, se hace más patente la necesidad de abordar en el conocimiento de los terpenos que por mucho tiempo se han tomado como meros acompañantes de los fitocannabinoides. La experiencia apoya y justifica la combinación de los fitocannabinoides, con otros componentes del cannabis, apuntando así a trabajar sobre el concepto holístico que se le reconoce desde la antigüedad como planta maestra o sagrada. Debemos entonces profundizar desde el conocimiento tanto de la biología del desarrollo y metabolismo de los órganos productores para conducir, como ya se está comenzando a hacer, a una mejor producción de metabolitos especializados a través de la selección de ciertos quimiotipos, y así obtener plantas con un mayor valor industrial o farmacéutico.

El uso de las plantas completas nos da la posibilidad al efecto sinérgico, entourage o séquito, donde la suma de todos los compuestos es mucho más que cada uno por separado, lo que afecta el grado de actividad biológica y el espectro de acción en las diferentes patologías, sería interesante tener mayores estudios en animales y ensayos clínicos en donde se vaya evaluando acciones más específicas de cada uno de los terpenos con los cannabinoides.

Esta ha sido una mirada general de las potencialidades médicas y farmacológicas que ofrece la planta completa de *Cannabis sativa* y que profundizaremos en un futuro próximo.

Bibliografía

1. Biswass KK, Foster AJ, Aung T, Mahmoud SS. Essential oil production: relationship with abundance of glandular trichomes in aerial Surface of plants. *Acta Physiol Plant* 2009; 31: 13-19.
2. Bonini SA, Premoli M, Tambaro S, Kumar A, Maccarinelli G, Memo M, Mastinu A (2018) *Cannabis sativa*: a comprehensive ethnopharmacological review of a medicinal plant with a long history. *J Ethnopharmacol* 227:300–315. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2018.09.004>
3. Booth, J.K., Page, J.E. and Bohlmann, J. (2017) Terpene synthases from *Cannabis sativa*. *PLoS One*, 12, e0173911.
4. Booth, J.K. and Bohlmann, J. (2019) Terpenes in *Cannabis sativa*- from plant genome to humans. *Plant Sci.* 284, 67–72
5. Calhoun, S. R., Galloway, G. P., & Smith, D. E. (1998). Abuse potential of dronabinol (Marinol). *Journal of Psychoactive Drugs*, 30(2), 187–196
6. Chen, W. Q., Xu, B., Mao, J. W., Wei, F. X., Li, M., Liu, T., ... & Zhang, L. R. (2014). Inhibitory effects of α -pinene on hepatoma carcinoma cell proliferation. *Asian Pac J Cancer Prev*, 15(7), 3293-3297.
7. Croteau R. Biochemistry of monoterpenes and sesquiterpenes of the essential oils. En: Cracker LE, Simon JE. (Eds.) *Herbs, spices and medicinal plants: recent advances in botany, horticultures and pharmacology*. Vol I, pp 81-133. Phoenix: Oryx Press, 1986.
8. De-Oliveira, A. C. A., Ribeiro-Pinto, L., Otto, S., Gonçalves, A., & Paumgarten, F. J. (1997). Induction of liver monooxygenases by β -myrcene. *Toxicology*, 124(2), 135–140. doi:10.1016/s0300-483x(97)00144-3
9. Dewick, P. M. *Nat. Prod. Rep.* 2002, 19, 181–222.
10. ElSohly, M.; Slade, D. *Life Sci.* 2005, 78, 539–548.
11. Falk, A., Hagberg, M., Löf, A., Wigaues-Hjelm, E., & Zhiping, W. (1990). Uptake, distribution and elimination of α -pinene in man after exposure by inhalation. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*, 16(5), 372-378. Retrieved August 3, 2020, from www.jstor.org/stable/40965820
12. Figueiredo AC, Barroso JG, Pedro LG, Scheffer JJC. Factors affecting secondary metabolite production in plants: volatile components of essential oils. *Flav Fragr J* 2008; 23: 213-216
13. Fishedick, J.T., Hazekamp, A., Erkelens, T., Choi, Y.H. and Verpoorte, R. (2010) Metabolic fingerprinting of *Cannabis sativa* L., cannabinoids and terpenoids for chemotaxonomic and drug standardization purposes. *Phytochemistry*, 71, 2058–2073.
14. Franchomme P, Péroël D; *L'Aromathérapie exactement*, Editions Roger Jollois, 2001
15. Gertsch, J., Leonti, M., Raduner, S., Racz, I., Chen, J.-Z., Xie, X.-Q., ... Zimmer, A. (2008). Beta-caryophyllene is a dietary cannabinoid. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(26), 9099–9104.
16. Glas JJ, Schimmel BC, Alba JM, Escobar-Bravo R, Schuurink RC, Kant MR (2012) Plant glandular trichomes as targets for breeding or engineering of resistance to herbivores. *Int J Mol Sci* 13: 17077-17103
17. Harborne JB, Turner BL. *Plant Chemosystematics*. London: Academic Press, 1984.
18. Hartsel, J. A., Eades, J., Hickory, B., & Makriyannis, A. (2016). *Cannabis sativa* and Hemp. In *Nutraceuticals* (pp. 735-754). Academic Press.
19. Hendriks, H., Malingré, T. M., Batterman, S., & Bos, R. (1977). Alkanes of the essential oil of *Cannabis sativa*. *Phytochemistry*, 16(6), 719–721.
20. Hillig, K.W. (2004) A chemotaxonomic analysis of terpenoid variation in *Cannabis*. *Biochem. Syst. Ecol.* 32, 875–891.
21. Huchelmann, A., Boutry, M. and Hachez, C. (2017) Plant glandular trichomes: natural cell factories of high biotechnological interest. *Plant Physiol.* 175, 6–22.
22. Kumari S, Pundhir S, Priya P, Jeena G, Punetha A, Chawla K, et al. EssOilDB: a database of essential oils reflecting terpene composition and variability in the plant kingdom, Database, Volume 2014, bau120, <https://doi.org/10.1093/database/bau120>
23. Kusuhara, M., Urakami, K., Masuda, Y., Zangiacomini, V., Ishii, H., Tai, S., ... & Yamaguchi, K. (2012). Fragrant environment with α -pinene decreases tumor growth in mice. *Biomedical Research*, 33(1), 57-61.
24. Kusuhara, M., Maruyama, K., Ishii, H., Masuda, Y., Sakurai, K., Tamai, E., & Urakami, K. (2019). A fragrant environment containing α -pinene suppresses tumor growth in mice by modulating the hypothalamus/sympathetic nerve/leptin axis and immune system. *Integrative cancer therapies*, 18, 1534735419845139.
25. Lewis MA, Russo EB, Smith KM. *Pharmacological Foundations of Cannabis Chemovars*. *Planta Med.* 2018;84(4):225-233. doi:10.1055/s-0043-122240
26. Livingston Samuel J., Teagen D. Quilichini, Judith K. Booth, Darren C. J. Wong, Kim H. Rensing, Jessica Laflamme-Yonkman, Simone D. Castellarin, Joerg Bohlmann, Jonathan E., A. Lacey Samuels. (2019). *Cannabis glandular trichomes alter morphology and metabolite content during flower maturation*. *The Plant Journal* (2020) 101, 37–56.
27. Lorenzetti, B. B., Souza, G. E. P., Sarti, S. J., Santos Filho, D., & Ferreira, S. H. (1991). Myrcene mimics the peripheral analgesic activity of lemongrass tea. *Journal of Ethnopharmacology*, 34(1), 43–48.
28. McPartland, J.M., & Russo, E.B. (2001). Cannabis and cannabis Extracts. *Journal of cannabis therapeutics*, 1 (3-4), 103-132.
29. McPartland, J. M., & Russo, E. B. (2014). Non-phytocannabinoid constituents of cannabis and herbal synergy. *Handbook of cannabis*, 280-295.
30. Mechoulam, R., & Ben-Shabat, S. (1999). From gan-zi-gun-un to anandamide and 2-arachidonoylglycerol: The ongoing story of cannabis. *Nat Prod Rep* 16(2): 131-143
31. Molina, J. A. L., Zeising, V. C., Ramirez, R. P., Castilla, E. S., Gil, J. A., Aladrén, L. A., & Gómez, C. T. (2008). Composición del aceite esencial de *Artemisia absinthium* L. procedente del término municipal de Calamocha (Teruel). Caracterización de su quimiotipo y estudio de las variaciones estacionales. *Historia*, 36-23.
32. Mudge, E.M., Brown, P.N. and Murch, S.J. (2019) The Terroir of Cannabis: terpene metabolomics as a tool to understand *Cannabis sativa* selections. *Planta Med.* 85, 781–796.
33. Pyne Michael E., Lauren Narcross, and Vincent J.J. Martin. (2019) *Engineering Plant Secondary Metabolism in Microbial Systems*. Department of Biology, Centre for Applied Synthetic Biology, Centre for Structural and Functional Genomics, Concordia University, Montreal, Quebec, Canada ORCID ID: 0000-0001-7511-115X (V.J.J.M.)

El efecto séquito: donde la historia paralela del estudio de los fitocannabinoides y los terpenos se encuentran

34. Ross et.al (1996) The volatile Oil composition of fresh and air-dried buds of Cannabis sativa. Journal of Natural Products.
35. Russo, E.B. (2011) Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. Br. J. Pharmacol. 163, 1344– 1364.
36. Russo, E. B., & Marcu, J. (2017). Cannabis Pharmacology: The usual suspects and a few promising leads. Advances in Pharmacology, 67-134.
37. Name Withheld, 2006. Studying the effects of terpenes. O'Shaughnessy's (Spring 2006), 2.
38. REGNAULT-ROGER, C. (1997). Integrated Pest Management Reviews, 2(1), 25–34. doi:10.1023/a:1018472227889
39. Salehi, B., Upadhyay, S., Erdogan Orhan, I., Kumar Jugran, A., LD Jayaweera, S., A Dias, D., ... & C Cho, W. (2019). Therapeutic potential of α - and β -pinene: A miracle gift of nature. Biomolecules, 9(11), 738.
40. Sellers, E. M., Schoedel, K., Bartlett, C., Romach, M., Russo, E. B., Stott, C. G., et al. (2013). A multiple-dose, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group QT/QTc study to evaluate the electrophysiologic effects of THC/CBD spray. Clinical Pharmacology in Drug Development, 2(3), 285–294.
41. SINGH, A., & UPPAL, G. K. (2015). A REVIEW ON CARISSA CARANDAS \S PHYTOCHEMISTRY, ETHNO \S PHARMACOLOGY, AND MICROPROPAGATION AS CONSERVATION STRATEGY. Asian J Pharm Clin Res, 8(3), 26-30.
42. Sharma, P., & Shah, G. C. (2015). Composition and antioxidant activity of Senecio nudicaulis Wall. ex DC.(Asteraceae): a medicinal plant growing wild in Himachal Pradesh, India. Natural Product Research, 29(9), 883-886.
43. Tissier A, Morgan JA, Dudareva N. Plant volátiles: going “in” but not “out” of trichome cavities. Trends Plant Sci 2017; 22: 930-938.
44. Tschirsch A. Handbuch der Pharmacognosie. Leipzig: Chn-Herm. Tauchnitz, 1930.



www.petmagic.org

Lo mejor del cannabis para tu mascota
Full Spectrum | Efecto Entourage
Orgánico | Puro | Semillas Españolas
Cuidados Específicos



Bienestar en gotas para tus mascotas



 55 3125 4144  Pet Magic   @cbdpetmagic



REPORTE DE CASO: USO DE UN EXTRACTO DE CANNABIS SATIVA EN UN CANINO CON HIDROCEFALIA Y SIRINGOHIDROMIELIA

Autores



Francisca Medina Pontigo, MV, MSc

Doctorando. Fundación Daya.
francisca.medina@fundaciondaya.org.



Palabras clave

siringohidromielia, hidrocefalia, canino, Cannabis.

RESUMEN

La hidrocefalia es la acumulación excesiva de líquido cefalorraquídeo (LCR) en el sistema ventricular cerebral, mientras que, la siringohidromielia es el acúmulo patológico de LCR en el canal central de la médula espinal. Los medicamentos disponibles para el tratamiento de la hidrocefalia y la siringohidromielia, son, muchas veces, ineficaces. En este sentido, la planta de Cannabis Sativa L ha sido estudiada como una alternativa terapéutica a varias condiciones neurológicas, tanto por sus capacidades anticonvulsivantes, como neuroprotectoras, es por esto, que el propósito de este artículo fue generar un reporte del caso de un canino hembra con hidrocefalia y siringohidromielia, que está en tratamiento con un extracto oleoso de cannabis, por vía oral, en forma complementaria a su medicación tradicional. El uso de un extracto de cannabis en vehículo de oleoso, demostró ser efectivo en esta paciente canino, observándose la disminución en la frecuencia de los episodios convulsivos y una disminución en los signos de marcha hiperométrica.

INTRODUCCIÓN

La hidrocefalia es una enfermedad que se caracteriza por la acumulación excesiva de líquido cefalorraquídeo (LCR) en el sistema ventricular cerebral, debido principalmente a tres causas: aumento de producción de LCR en el plexo coroideo, disminución de la absorción meníngea y obstrucción del flujo de LCR en el acueducto mesencefálico. Esta patología, puede ser congénita o adquirida, existiendo predisposición a la forma congénita en algunas razas caninas braquicéflicas, así como también en las razas toy en general, como maltés, lhasa apso y pomeranian [1, 2, 3, 4, 5].

En el paciente hidrocefálico pueden presentarse signos clínicos de disfunción neurológica, ya que, el acumulo de LCR provoca daño neuronal debido a la compresión y estiramiento del parénquima cerebral, la isquemia y el edema intersticial. Este edema, produce una expansión del volumen cerebral que aumenta la presión intracraneal, dañando las células directamente a través de la compresión e indirectamente por el deterioro de la perfusión cerebral [6]. Algunos de los signos que pueden presentarse son: convulsiones, deficiencia visual, deficiencia motora, incoordinación y cambios de comportamiento tendientes a la agresividad [7, 8].

La elección del tratamiento depende del estado físico y edad del paciente, así como de la causa de la hidrocefalia, estando enfocado principalmente en procurar la atenuación de los signos clínicos presentados (7). Para tratar de disminuir la producción de LCR se utilizan corticoides y diuréticos (7). En el tratamiento medicamentoso de pacientes con signos de súbitos y severos de presión intra craneana aumentada se utilizan manitol y succinato sódico de metilprednisolona. Para el mantenimiento en pacientes relativamente estables se utilizan la dexametasona y la furosemida y en los casos en que se presenten convulsiones los animales son tratados con fármacos anticonvulsivantes como por ejemplo fenobarbital [9,1]

Por otro lado, la siringohidromielia es el acúmulo patológico de LCR en el canal central de la médula espinal. Esta ocurre como consecuencia de patologías que cursan con obstrucción del LCR (ependimitis, meningocelomielitis, malformación de Chiari tipo I y neoplasias) [10]. La malformación de Chiari tipo I es un defecto congénito del agujero magno que produce compresión en la fosa caudal, cerebelo y tronco encefálico,

pudiendo incluso ocurrir la herniación del cerebelo a través del agujero magno [11, 12]. Los primeros signos aparecen entre los 6 meses y los 3 años destacándose dolor cervical o difuso, rascado de la región del cuello y el “air scratching” (rascado en el aire, sin contacto con la piel). El diagnóstico definitivo se realiza mediante resonancia magnética (RM). Su tratamiento médico incluye una combinación de antiinflamatorios con opioides para el control del dolor e inhibidores de la bomba de protones para disminuir la producción de LCR [13]. Sin embargo, los medicamentos disponibles para realizar tratamientos tanto en hidrocefalia, como en la siringohidromielia, muchas veces son ineficaces [13, 10].

Los componentes activos de la planta de Cannabis Sativa L han sido ampliamente estudiados en la búsqueda de nuevas soluciones para el tratamiento de varias patologías neurológicas. De hecho, la Academia Nacional de Ciencias, determinó que el CBD y el THC poseen efectos neuroprotectores, siendo capaces de limitar el daño neurológico posterior a las lesiones isquémicas, tales como derrames cerebrales y traumatismos [14]. También, se ha informado que la ausencia del receptor cannabinoide CB1 exagera el daño cerebral y los déficits cognitivos relacionados con trauma cráneo encefálico (TCE), lo que indica que los receptores cannabinoide desempeñan un papel importante en la neuroprotección [15]. Así mismo, la activación de receptores CB1 reduce el edema cerebral, posiblemente mediante el aumento de la liberación de glucocorticoides en respuesta al estrés [8]. Por otro lado, se ha determinado que la activación del receptor CB2 atenúa el daño de la barrera hematoencefálica en un modelo de roedores con TCE, además la señalización del receptor CB2 regula la migración de células progenitoras y células madre al tejido cerebral lesionado [16]. Por último, Amenta et al. en 2014 [17], señaló que el receptor CB2 es esencial en la regulación de la inflamación y las respuestas neurovasculares en el cerebro. Adicionalmente, se han publicado los resultados de estudios clínicos, tanto humanos, como el estudio de Sulak et al. en el 2017 [18] y veterinarios, entre ellos los de McGrath et al. en 2019 [19] y Medina-Pontigo and Arau-Barra en 2019 [20], que respaldan el uso de extractos de cannabis para el control de las convulsiones. Estos han evidenciado que el $\Delta 9$ -tetrahidrocannabinol (THC) puede potenciar los efectos de la fenitoína y el fenobarbital en un modelo de convulsiones generalizadas [21]. Adicionalmente, se ha descubierto que el Cannabidiol (CBD) también posee actividad anticonvulsivante tanto en los animales como en el hombre [22, 23]. Además, estudios han demostrado que el CBD tiene un alto índice de protección, comparable al de fenobarbital [24, 25].

Es por esto, que consideramos que la administración de Cannabis medicinal en pacientes con hidrocefalia y siringomielia podría ser beneficiosa, no sólo para el tratamiento de los signos clínicos que pueden presentarse (dolor, convulsiones), ya que sabemos que los cannabinoide como el THC, suprimen significativamente el dolor inflamatorio y

neuropático y también por su potencialidad en la reducción del daño generado por el incremento de LCR [26, 27]. En este trabajo, se reporta el caso de un canino hembra con hidrocefalia y siringohidromielia, en el que el tratamiento con un extracto oleoso de cannabis, por vía oral, ha sido exitoso, administrado en forma complementaria a su medicación tradicional.

CASO CLÍNICO



Los cuidadores consultan por la paciente el 9 de Julio de 2019, una maltés de 2 años de edad y 1,9 kg de peso, de nombre “Mía Pascal”. Sus cuidadores señalan que comienza a presentar crisis convulsivas el 19 de mayo de 2019, presentando hasta 9 episodios por día, todos los días, de tipo tónicos de hasta 5 minutos de duración. Además, al momento de la consulta, se destaca la presencia de marcha hiperométrica, espasticidad en los cuatro miembros y dolor cervical inespecífico, razón por la cual, deciden realizar una consulta especializada de neurología.

El 25 de mayo de 2019, se realiza una RM, con un diagnóstico presuntivo de síndrome cerebelar. El resultado de la resonancia, muestra en las secuencias T1 y T2, y en el plano sagital un desplazamiento ventral de la úvula cerebelar, presencia de lesión hiper intensa intra axial de la medula espinal cervical



anterior, surcos moderadamente disminuidos en profundidad y el sistema ventricular se observa moderadamente aumentado de volumen, diagnosticándose una malformación de Chiari e hidrocefalia, con hipertensión cerebral.

La paciente se encontraba desde el 26 de mayo en tratamiento con 6 mg de pregabalina, 2 mg de acetazolamida, 1,4 mg de omeprazol cada 24 horas y 1,25 mg de prednisona cada 12 horas. Con este régimen de tratamiento se mantuvo presentando un episodio único de convulsión de corta duración cada dos días.

signos de marcha hiperométrica, mejorando notablemente su desplazamiento. Hasta el momento sus cuidadores no refieren efectos adversos con el uso del extracto de cannabis.

Su neurólogo de cabecera decide retirar la prednisona en agoto de 2019, sin presentarse agravamientos en su condición, por lo cual, se mantiene con la misma dosis del extracto de cannabis hasta este momento.

DISCUSIÓN

Este trabajo demuestra que el uso de un extracto de cannabis alto en THC fue exitoso en el tratamiento de los signos clínicos asociados a hidrocefalia y siringomielia en un canino. Es de remarcar el importante control de las convulsiones obtenido, que podría deberse a mecanismos de acción asociados del CBD y THC. Por un lado, El THC deprime la transmisión neuronal cortical entre los hemisferios cerebrales, mientras que el CBD, ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de diversos tipos de convulsiones tanto en humanos como en animales [29]. El principal sitio de acción del THC, en el sistema nervioso central (SNC) son los receptores CB1, siendo implicado en mecanismos que regulan el equilibrio y control de la excitabilidad en el SNC, como es la atenuación retrógrada de la liberación de neurotransmisores vesiculares excitadores e inhibitorios en las terminales presinápticas [30]. Esto implica, que el THC, los endocannabinoides y los ligandos del receptor CB1 exógenos pueden ejercer efectos complejos sobre la excitabilidad y sincronización neuronales en regiones cerebrales específicas y en todo el SNC, dependiendo de la localización del receptor a sinapsis neuronales específicas [30]. La activación del receptor CB1 también ha sido relacionada con la reducción del edema después de un traumatismo cerebral, pudiendo existir varios mecanismos por los cuales esto ocurre, incluida la disminución de la presión arterial sistémica y el aumento de la liberación de glucocorticoides en respuesta al estrés. Esta reducción del edema se traduce en una disminución en la presión intracraneana, reduciendo el daño celular producido por la compresión y la hipoperfusión, mejorando la estructura y función de las áreas involucradas [8, 31, 32, 30, 25].

Se vuelve relevante mencionar el papel neuroprotector de los cannabinoides, lo cual, podría estar contribuyendo en la atenuación de los signos clínicos en esta paciente. Se ha demostrado que tanto la anandamida, como el 2-AG se producen durante daños cerebrales, es así como ambos, anandamida y 2-AG, parecen ser agentes neuroprotectores endógenos, producidos por el cerebro [15]. En cuanto a los fitocannabinoides, se ha informado que los cannabinoides como THC y sus análogos psicoactivos son neuroprotectores contra la toxicidad del glutamato in vitro [33, 34]. En adición a esto, el sistema endocannabinoide desempeña un papel importante en la modulación del dolor, es así como, los receptores cannabinoides se encuentran presentes en sitios del cerebro que modulan la percepción de dolor, y se ha



INFORME RESONANCIA MAGNÉTICA
Instituto Neurológico Veterinario
Pepe Vía #25, La Reina, Santiago, Chile
T. 22 356 39 89 - 22 356 39 90
www.instituto-neurologico.cl - contacto@instituto-neurologico.cl

ANTECEDENTES GENERALES

Paciente	MIA PASCAL, Canino, Maltes, hembra, 2 años.
Propietario	SARA GANA
Médico Tratante	Dr. Bosco O.
Hipótesis diagnóstica	Síndrome hiperométrico.
Estudio	RM cerebral
Fecha emisión	25/05/2019
Técnica	Se realizan cortes: sagital y transversos ponderados en secuencias T1, T1 con medio de contraste con sal megluminica de gadolinio, T2, FLAIR y Gradiente Eco

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

Estructura ósea sin signos de afección.
Al estudio del parénquima encefálico en las secuencias T1 y T2, y en plano sagital se observa desplazamiento ventral de úvula cerebelar. Presencia de lesión hiperintensa intra axial alargada en medula espinal cervical anterior (compatible con siringomielia).
Surcos moderadamente disminuidos en profundidad.
Tronco encefálico sin cambios de señal y de estructura.
El sistema ventricular se observa moderadamente aumentado de volumen.
Estudio de hipófisis sin afección alguna.
Estudio de oídos medio e interno sin afección alguna.

IMPRESIÓN DIAGNÓSTICA

Resonancia Magnética de cerebro compatible con Malformación de Chiari e hidrocefalia. Hipertensión cerebral.

Atentamente
Dr. Enzo Bosco Vidal, MV - MSc
RUT: 9.169.167-1

Este informe no constituye diagnóstico definitivo y debe ser interpretado por el médico solicitante

Sus cuidadores, comienzan un tratamiento en base a cannabis medicinal el 12 de Julio de 2019. Se utilizó un extracto con alto contenido en THC, de fabricación artesanal, el proceso de extracción fue realizado por parte de los propios dueños de los pacientes y de acuerdo a las indicaciones entregadas por Fundación Daya, previos cursos y talleres de autocultivo y de preparación de productos medicinales, según lo que indica la Ley de Control de Psicotrópicos en Chile [28].

Se realizó una titulación de dosis, comenzando con 0,5 mg totales cada 24 horas, hasta llegar a 1,5 mg totales cada 12 horas, por vía oral, mientras se continuó con el tratamiento instaurado previamente.

Desde que comenzó el tratamiento, presento un episodio convulsivo de tipo tónico de corta duración en noviembre de 2019, sin volver a presentar más episodios hasta la actualidad, además, disminuyeron los signos de dolor cervical y los

descubierto que los endocannabinoides como la anandamida y el 2-AG juegan un rol importante en la supresión del dolor en condiciones fisiológicas normales [35]. También, se ha comprobado que dosis de fitocannabinoides como el THC que son sub-efectivas como analgésicas per se, pueden potenciar la analgesia inducida por gabapentina en algunos test de analgesia [36], por lo que, estas propiedades podrían estar contribuyendo en el aumento de movilidad de la paciente.

CONCLUSIONES

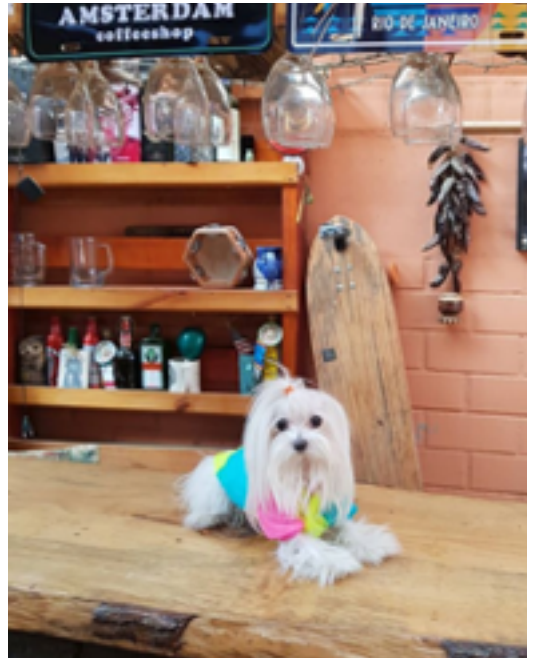
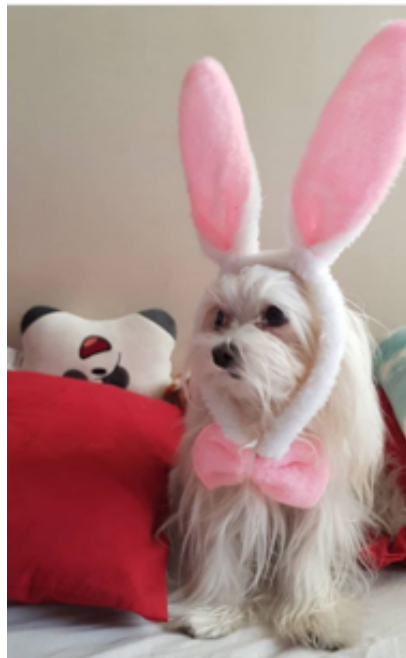
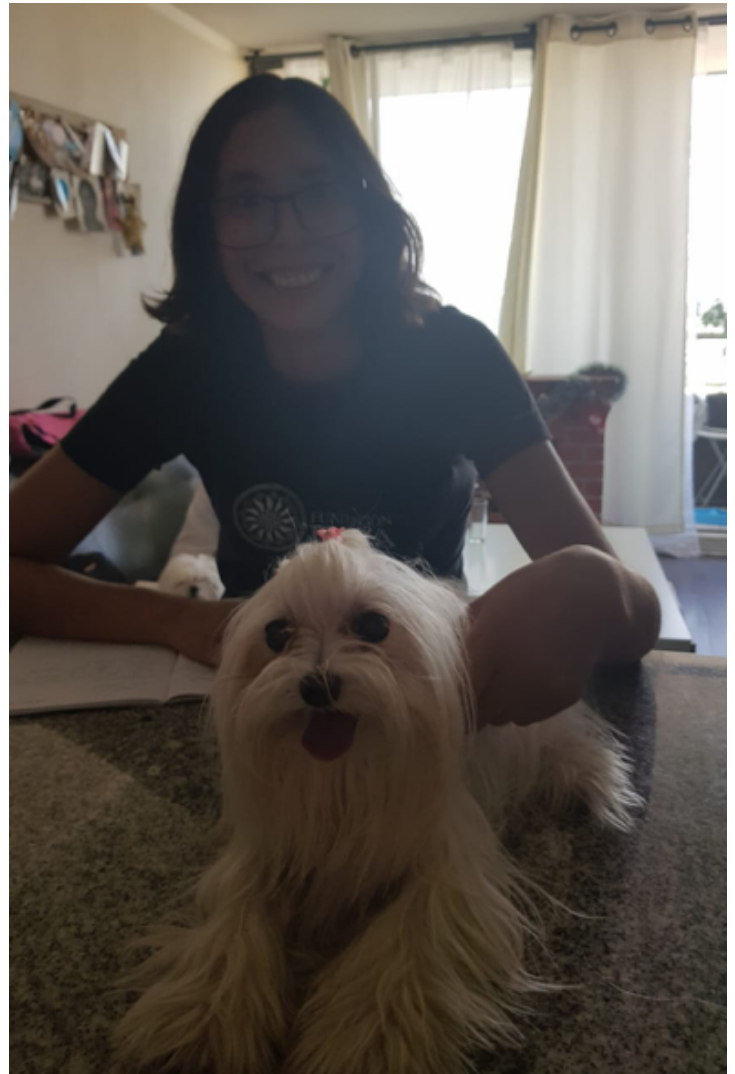
El uso de un extracto de cannabis en vehículo oleoso, administrado por vía oral, demostró ser efectivo en el tratamiento de los signos clínicos en esta paciente canino con un diagnóstico de hidrocefalia y siringohidromiella, observándose una disminución en la frecuencia de los episodios convulsivos y una reducción de la hipermetría. El extracto administrado demostró ser bien tolerado, sin reportarse efectos adversos durante el tiempo que ha permanecido en terapia. Esto sugiere que los cannabinoides como el THC aplicados de forma controlada, pueden representar una herramienta terapéutica valiosa en casos neurológicos, sin llegar a generar efectos psicoactivos en los animales en los que se administra. Por esta razón, es necesario realizar estudios de seguridad y eficacia clínica en perros con extractos de cannabis estandarizados, para así poder determinar las concentraciones óptimas y dosis adecuadas, para obtener mejores resultados terapéuticos en nuestros pacientes

REFERENCIAS

- Pellegrino, F; Suraniti, A; Garibaldi, L. (2003). Neurología para la práctica clínica. Buenos Aires: Intermédica. p. 313–315.
- Kim, H; Itamoto, K; Watanabe, M; Nakaichi, M; Taura, Y. (2006). Application of ventriculoperitoneal shunt as a treatment for hydrocephalus in a dog with syringomyelia and Chiari I malformation. *J Vet Sci.* 7:203-206.
- McNae, J.C. (2003). Surgical treatment and other aspects hydrocephalus in dog. *Aust Vet Pract.* 33:132-139.
- Fenner, W.R. (1995) Diseases of the brain. In: Ettinger SJ, Feldman EC, editores. Textbook of veterinary internal medicine. Diseases of the dog and cat. 4^a ed, Vol 1, Philadelphia: Saunders. p. 578-628.
- Paulus, M.J; Gleason, S.S; Kennel, S.J; Hunsicker, P.R and Johnson, D.K. (2000). High Resolution X-ray Computed Tomography: An Emerging Tool for Small Animal Cancer Research1. *Neoplasia.* Jan; 2(1-2): 62–70.
- Dewey, C.W. (2016). Encephalopathies: Disorders of the Brain. In Curtis Wells Dewey & R.
- Acevedo, C M; Ruiz, I.C; González-Domínguez, M.S; Ramírez, V.L; Balvin, D; Ramírez, M. (2007). Tratamiento quirúrgico de la hidrocefalia en un paciente canino: reporte de caso. *Rev Col Cienc Pec.* 20:352-362.
- Hillard CJ. (2008). Role of cannabinoids and endocannabinoids in cerebral ischemia. *Curr Pharm Des.*;14(23):2347-61. Review. PubMed PMID: 18781985; PubMed Central PMCID: PMC2581413.
- Douglass, K.M; Kenneth, J.D; Struen, C.H; William, D.S. (2005). Small animal emergency and critical care medicine Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. p. 251-253.
- Driver, C. J; Volk, H. A; Rusbridge, C & van Ham, L. M. (2013). An update on the pathogenesis of syringomyelia secondary to Chiari malformation in dogs. *Veterinary Journal (London, England 1997),* 198 (3), 551-9.
- Cerda-Gonzalez, S., Olby, N., McCullough, S., Pease, A. P., Broadstone, R., & Osborne, J. (2009). Morphology of the Caudal Fossa in Cavalier King Charles Spaniels. *Vet. Radiol. Ultrasound,* 50(1), 37–46. <https://doi.org/10.1111/j.1740-8261.2008.01487.x>
- Couturier, J., Rault, D., & Cauzinille, L. (2008). Chiari-like malformation and syringomyelia in normal cavalier King Charles spaniels : a multiple diagnostic imaging approach. *J. Small Anim. Pract.,* 49, 438–443. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2008.00578.x>
- Santana, C.V. (2018). ¿Siringohidromiella, Meningoencefalitis de Origen Desconocido o ambas?. *Psychologia Latina.* Vol. Especial, 461-463.
- Hampson, A.J; Bornheim, L.M; Scanziani, M; Yost, C.S; Gray, A.T; Hansen, B.M; Leonoudakis, D.J. & Bickler, P.E. (1998). Dual effects of anandamide on NMDA receptor-mediated responses and neurotransmission. *J. Neurochem.* 70, 671–676.
- Mechoulam, R; Panikashvili, D; Shohami, E. (2002). Cannabinoids and brain injury: therapeutic implications. *Trends in Molecular Medicine,* 8(2), 58–61. doi:10.1016/s1471-4914 (02)02276-1.
- Butti, E; Bacigaluppi, M; Rossi, S; Cambiaghi, M; Bari, M; Cebrian, S.A; Brambilla, E; Musella, A; De Ceglia, R; Teneud, L; De Chiara, V; D’Adamo, P; Garcia-Verdugo, J.M; Comi, G; Muzio, L; Quattrini, A; Leocani, L; Maccarrone, M; Centonze, D; Martino, G. (2012). Subventricular zone neural progenitors protect striatal neurons from glutamatergic excitotoxicity. *Brain.* Nov; 135(Pt 11):3320-35. doi: 10.1093/brain/aww194. Epub 2012 Sep 24. PubMed PMID: 23008234.
- Amenta, P.S; Jallo, J.I; Tuma, R.F; Hooper, D.C; Elliott, M.B. (2014). Cannabinoid receptor type-2 stimulation, blockade, and deletion alter the vascular inflammatory responses to traumatic brain injury. *J Neuroinflammation.* Nov 22;11:191. doi: 10.1186/s12974-014-0191-6. PubMed PMID: 25416141; PubMed Central PMCID: PMC4248435.
- Sulak, D; Saneto, R & Goldstein, B. (2017). The current status of artisanal cannabis for the treatment of epilepsy in the United States. *Epilepsy & Behavior.*
- McGrath, S; Bartner, L. R; Rao, S; Packer, R. A. and 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. *J. Am. Vet. Med. Assoc.,* vol. 254, no. 11, pp. 1301–1308.
- Medina-Pontigo, F and Arau-Barra, S. (2019). Estudio preliminar de la respuesta clínica al tratamiento con extracto de cannabis sativa en perros con epilepsia refractaria. *REMEVET.* Ciudad de Mexico. pp. 28–30.
- Chesherm, G.B.; Jackson, D.M. (1975). The effect of withdrawal from cannabis on pentylene tetrazol convulsive threshold in mice. *Psychopharmacologia.* 1974; 40: 129-135.
- Karler, B and Turkauis, S. (1981). The cannabinoids as potential antiepileptics. I. *Clin Pharmacol.* 21, 437S-448S.
- Consore, P and Sinder, S. (1986). Therapeutic potential of cannabinoids in neurological disorders. In “Cannabinoids as Therapeutic Agents” (R. Mechoulam, ed.). 21-49. CRC Press, Boca Raton, FL.
- Friedman D, Devinsky O. (2015). Cannabinoids in the treatment of epilepsy. *N Engl JMed.* 373:1048–1058.
- Billakotaa, S; Devinskyb, O and Marshc, E. (2019). Cannabinoid therapy in epilepsy. *co-neurology.* 32(2).



26. Wei, X; Tanxing, C; Kejun, C; Fei, Yang; Shao-Rui, Chen; Dan, W; Yun, G; Hui-Lin, P; Ke, R; Yan, X and Li, Z. (2012). Cannabinoids suppress inflammatory and neuropathic pain by targeting $\alpha 3$ glycine receptors.. *J Exp Med*. 209(6): 1121–1134.
27. Gilbert, P.E. A comparison of THC, nantradol, nabilone, and morphine in the chronic spinal dog. 1981. *J Clin Pharmacol*. 311S-319SHillard, C. (2008). Role of Cannabinoids and Endocannabinoids in Cerebral Ischemia. *Curr. Pharm. Des.*, 14(23), 2347–2361. <https://doi.org/10.2174/138161208785740054>.
28. Fundacion Daya. (2020). ¿Qué hacemos? Fundación Daya [internet]. [citado 2020 julio 22]. Disponible en: <http://www.fundaciondaya.org/que-hacemos/>.
29. Leza, J.C.; Lorenzo, P. (2000). Efectos farmacológicos de los Cannabinoides.2000. En: Monografía de Cannabis sativa. Editores: Bobes, J.; Calafat, A. *Adicc*.12 (2).
30. Hill, A. J.; Weston, S. E.; Jones, N. A.; Smith, I.; Bevan, S. A.; Williamson, E. M.; and Whalley, B.J. (2010). $\Delta 9$ -Tetrahydrocannabivarin suppresses in vitro epileptiform and in vivo seizure activity in adult rats. *Epilep*. 51(8): 1522-1532.
31. Mendizabal, V.E and Adler-Graschinsky, E. (2007). Cannabinoids as therapeutic agents in cardiovascular disease: a tale of passions and illusions. *Br J Pharmacol*. 151:427–40. [PubMed: 17450170].
32. Patel, S; Roelke, C.T; Rademacher, D.J; Cullinan, W.E; Hillard, C.J. (2004). Endocannabinoid signaling negatively modulates stress-induced activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Endocrinology*. 145:5431–8. [PubMed: 15331569].
33. Skaper, S.D; Buriani, A; Dal Toso, R; Petrell, I.L; Romanello, L; Facci, L & Leon, A. (1996). The ALIamide palmitoylethanolamide and cannabinoids, but not anandamide, are protective in a delayed postglutamate paradigm of excitotoxic death in cerebellar granule neurons. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 93, 3984–3989.
34. Sugiura, T; Kondo, A; Sukagawa, S; Nakane, A; Shinoda, K; Itoh, A; Yamashita, K; Waku. (1995). 2-Arachidonoylglycerol: a possible endogenous cannabinoid receptor ligand in brain. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 215, 89–97.
35. Guindon, J & Hohmann, A.G. (2009). The endocannabinoid system and pain. *CNS.Neurol. Disord Drug Targets*. 8: 403–421.
36. Atwal, N; Casey, S.L; Mitchell, V.A and Vaughan, C.W. (2018). THC and Gabapentin interactions in a Mouse Neuropathic Pain Model. *Neuropharmacology*. 908(18)30777-9.



¿QUÉ PERCEPCIÓN TIENEN LOS VETERINARIOS FRENTE AL CANNABIS MEDICINAL? Reporte de encuesta.

Patricia Archila; Jhon J. Betancurt
Red de Cannabis Medicinal Veterinaria

www.vetcann.org

La modulación del sistema endocannabinoide para la salud y el bienestar animal es una realidad que cuenta con evidencia científica y concluyente. En el contexto internacional, cada vez más países se manifiestan a favor de su uso medicinal y hacen transformaciones legales y políticas para su regularización, ocupando un valor central el papel de los profesionales de la salud, a la que se suman los Médicos Veterinarios, quienes han venido incorporando en sus clínicas tratamientos a base de cannabis, como un fitofármaco seguro, efectivo e inocuo para diferentes patologías. Ello ha repercutido directamente en la necesidad de acceder a información y productos de calidad. Es importante recordar que la regulación del Cannabis para uso medicinal o terapéutico ha estado en el centro del debate mundial en los últimos años. En la actualidad hay más de 40 países en el mundo que tienen regulado algunos de los usos del cannabis (fines medicinales; científicos o uso adulto); si bien existen unos parámetros generales; cada país incorpora la regulación de manera particular; por ello, existe un sistema de regulación con modelos heterogéneos, en consonancia con la agenda pública de cada Estado; en estos países son permitidos principalmente el uso medicinal y científico del cannabis, con diferencias marcadas por la concentración de Delta9 Tetrahidrocannabinol (THC) y sus isómeros.

Dichos modelos de regulación se enmarcan dentro del sistema de fiscalización mundial de las Naciones Unidas-ONU-Junta Internacional de Fiscalización de estupefacientes -JIFE atendiendo al marco internacional a saber: Comisión única de estupefacientes de 1961; El Convenio sobre Sustancias Sicotrópicas de 1971 y la Convención de las Naciones Unidas contra el Tráfico Ilícito de Estupefacientes y Sustancias Sicotrópicas de 1988; instrumentos que ampliaron las responsabilidades de la Junta; de cara a la nueva realidad mundial; pero que, desafortunadamente no cambiaron de manera definitiva el status del cannabis y los cannabinoides. En ese sentido, La Convención Única de Naciones Unidas de 1961 sobre estupefacientes entiende por “cannabis y sus derivados” los productos extraídos de la planta de cannabis (...) incluyen las sumidades floridas (marihuana), la resina de cannabis prensada (hachís), aceites de cannabis, extractos de cannabis concentrado (ceras) y preparados comestibles (...). Los cannabinoides son sustancias que se encuentran únicamente en la planta de cannabis. Se estima que hay 104 cannabinoides naturales diferentes, pero los dos que más se han estudiado son el THC y el CBD” (1). En esta línea, como se mencionó La JIFE reconoce 104 principios activos en

cada planta de cannabis, con independencia de que esta sea estupefaciente o industrial: “Cada uno de esos componentes activos, agrupados (extracto/resina/aceite) o individualmente aislados, constituye un API farmacéutico, esto es, un Principio Activo Farmacéutico en su acrónimo anglosajón.” (2)

Sin embargo, la disparidad que existe entre los medicamentos sometidos a fiscalización como el cannabis; es el acceso y disponibilidad de los mismos. Partiendo de la premisa de que el cannabis es un medicamento que tiene altas propiedades medicinales, se evidencia que, a la hora del acceso seguro e informado ha primado más intereses políticos y económicos, por encima del Derecho que tienen los pacientes a acceder a un tratamiento que pueda generar alivio a sus enfermedades. Se considera que la regulación del cannabis debe ser un asunto relacionado más a la salud pública que a un tema de seguridad. No obstante, cabe señalar que, en América Latina y el Caribe, la regulación ha venido ganado cada vez más espacio; optando principalmente por modelos mixtos (Estado- Empresas) que impulsan la producción nacional regulada por los Gobiernos, pero desarrollado por inversiones de alta intensidad (en muchos casos de inversión extranjera), promoviendo principalmente el uso medicinal y científico, a excepción de Uruguay, dónde desde 2013 es legal el cannabis en todos sus usos. Allí se encuentran dos líneas de regulación: Una, en comunión con las políticas estrictas de la ONU, que reconocen el componente medicinal del cannabis principalmente el Cannabidiol -CBD- como es el caso de Ecuador y México; y, la segunda, que se estableció en países como Colombia y Chile, donde tienen regulado el uso completo de la planta (CBD-THC y todos los demás fitocannabinoides).

Estas diferencias en la regulación, afectan directamente a las posibilidades de uso de cannabinoides en medicina veterinaria; ya que la disponibilidad y acceso legal de dichos medicamentos, está limitado a las disposiciones legales de cada país y no a las necesidades del paciente en el abordaje de su tratamiento; aunque el Tetrahidrocannabinol (THC) y el Cannabidiol (CDB) como otros compuestos de la planta son medicinales (3) y tienen diversos usos para patologías como el cáncer, la epilepsia; la artroartritis, el asma; entre otras muy frecuentes en animales de compañía, aún persiste el mito sobre la “psicoactividad” exclusiva y dañina del THC y el concepto medicinal solamente asociado al CBD, omitiendo que existen otros metabolitos de uso médico y veterinario que también son psicoactivos, inclusive dentro de la misma plata



de Cannabis Sativa L. muchos de los efectos medicinales de estos metabolitos se logran con microdosis, sin tener efectos psicoactivos y por el contrario aliviar dolencias de los pacientes tratados. (4)

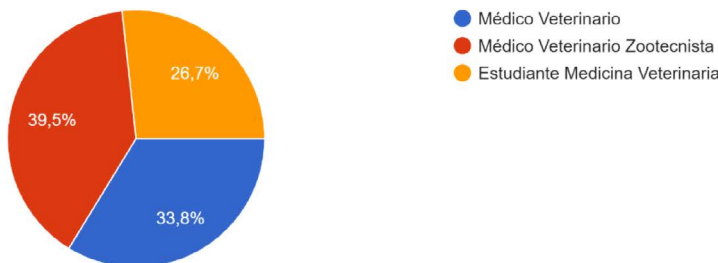
De otro lado, es necesario destacar que otro factor que influye en la falta de acceso al cannabis medicinal, es que si bien existen regulaciones muy robustas como la de Colombia (5) (Ley 1787 de 2016); aún no se evidencia el desarrollo de políticas públicas que garanticen el derecho de los pacientes a esta medicina y la democratización en el acceso a los medicamentos seguros e inocuos.

Ahora bien; es importante resaltar que, en la mayoría de legislaciones no es expreso el uso de cannabinoides para medicina veterinaria; pero tampoco está notablemente prohibido el mismo; en el caso de Colombia y Chile; es claro en sus respectivas Leyes (Col, Ley 1787 de 2016// Chile: Ley 20000/Decreto 466) que los Médicos y Médicos veterinarios pueden prescribir Cannabis medicinal; de hecho; según la misma JIFE; considera a los profesionales de la salud cómo únicos autorizados para tal fin; ya que se requiere un conocimiento específico en las ciencias médicas para recetar

un fitofármaco como lo es el cannabis bajo diagnóstico y tratamiento. En Colombia; por ejemplo, se deben cumplir tres requisitos para formular cannabis: 1). Historia clínica; 2) Consentimiento informado; 3) Prescripción médica del Colegio Médico o del ente correspondiente. En todo caso, hay que tener en cuenta el origen, trazabilidad y la composición del fitofármaco a la hora de prescribirlo. En otros países como Argentina; no es claro en la Ley (ley 27.350, para el uso medicinal de la planta de cannabis y sus derivados) el marco legal para la prescripción médica del cannabis para uso animal; sin embargo, se espera que en las reformas que se están haciendo a la Ley, se pueda incluir de manera expresa. Como se ha expuesto anteriormente, el marco legal es muy importante para el uso de cannabis en medicina veterinaria; sin embargo, hay otro factor muy determinante y es el acceso a la información de calidad; por ello; desde la Red de Cannabis Medicinal Veterinaria, se realizó una Encuesta en la participaron 400 veterinarios de 20 países de América; Asia y Europa; sobre la percepción; desarrollo y principales intereses con respecto al cannabis en medicina veterinaria; lo cual arroja un primer estado del arte, sobre el camino que se está abriendo en esta temática y los retos que se deben seguir trabajando. A continuación, los resultados:

1. PERFIL DE LOS ENCUESTADOS

Profesión
400 respuestas

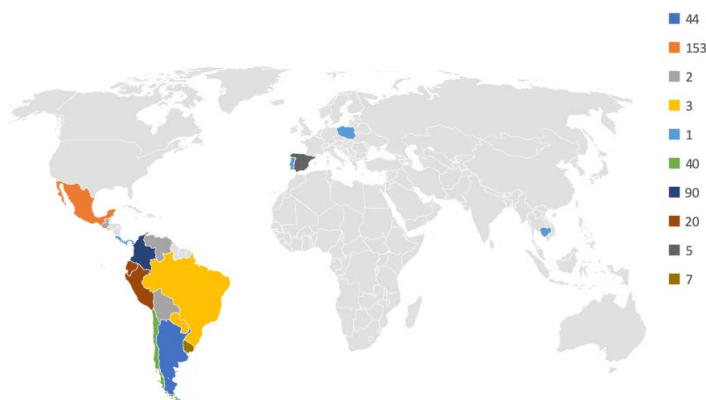


La gráfica denota la participación en la encuesta de un 33,8% Médicos Veterinarios; 39,5% Médico Veterinario Zootecnista; y un 26,7% estudiantes de último año de Medicina Veterinaria.

Fuente: Encuesta Red Cannabis Medicinal Veterinaria. 2020.

2. VETERINARIOS ENCUESTADOS POR PAÍSES

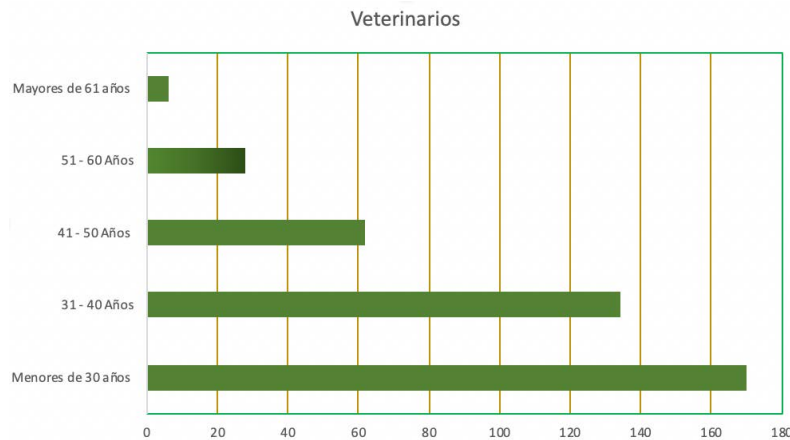
Veterinarios por países



Fuente: Encuesta Red Cannabis Medicinal Veterinaria. 2020.

El mapa muestra la participación en la encuesta de Médicos Veterinarios de 20 países de América; Asia y Europa. Dentro de los cuales se destaca una amplia participación en Iberoamérica principalmente de México; Argentina, Colombia, Perú y Ecuador. Se encuentra una coincidencia importante entre el interés en esta temática y el avance de las legislaciones de sus países; sea porque ya esté completamente regulado o porque durante el fin de año pasado y este año ha estado en la agenda pública de sus gobiernos la regulación del cannabis para usos medicinales. También se evidencia el creciente movimiento de la industria del cannabis en América Latina y el protagonismo que empieza a tener el gremio veterinario en dicha industria. Para el caso de países Iberoamericanos y algunos Americanos ya cuentan con organizaciones y/o asociaciones que permiten un mayor acceso a la información y productos de cannabis para uso animal y en algunos países de Asia y Europa, aún sigue siendo muy individual el interés sin encontrar mayor respaldo en los colegios y/o agremiaciones veterinarias.

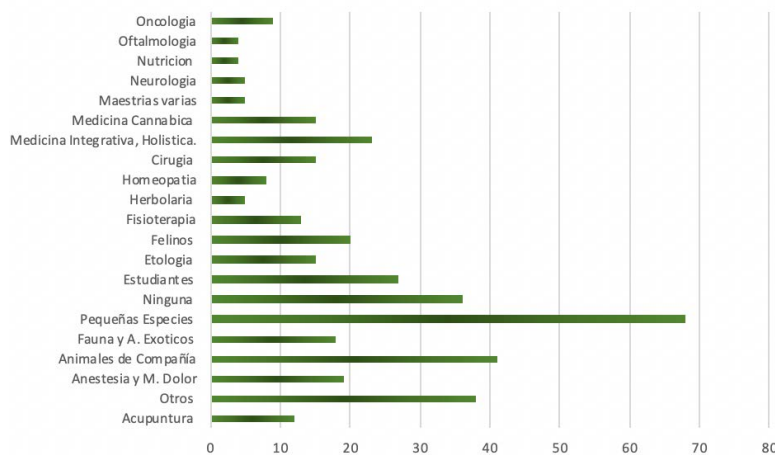
3. PARTICIPACIÓN DE VETERINARIOS POR EDADES



En la gráfica se puede ver que la gran mayoría de participantes son jóvenes entre los 25 y 30 años; seguidos por un segmento de encuestados entre los 31 a los 40 años de edad. En esta relación se denota la apertura que tienen las nuevas generaciones en explorar los nuevos paradigmas de la medicina; ya que si bien, el cannabis es una planta medicinal milenaria; en los últimos años ha tenido un renacimiento como terapia integrada en la salud, de la mano de nuevas regulaciones y un amplio espectro de investigaciones y práctica clínica.

Fuente: Encuesta Red Cannabis Medicinal Veterinaria. 2020.

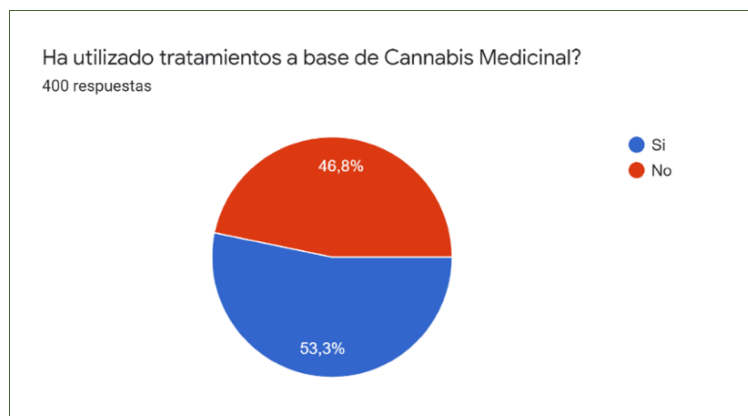
4. ESPECIALIDADES VETERINARIAS



Entre los encuestados las principales especialidades veterinarias se encuentran las pequeñas especies; medicina integrativa y holística; fisioterapia; etología; medicina felina; acupuntura; entre otros. Como dato interesante se ve que hay también un interés desde los Veterinarios dedicados a la fauna y animales exóticos. El uso de cannabinoides sigue ocupando un espacio importante en las clínicas veterinarias de pequeños animales.

Fuente: Encuesta Red Cannabis Medicinal Veterinaria. 2020.

5. USO DE CANNABINOIDES EN CANNABIS EN VETERINARIA



La gráfica expone del 100% de las respuestas que un 53,3% de los encuestados ha utilizado tratamientos a base de cannabis medicinal; y por su parte un 46,8% no lo han utilizado; aunque manifiestan un interés por iniciar estas terapias. Es importante señalar, que las respuestas no corresponden directamente con el estatuto legal del cannabis en los diferentes países; pues muchos médicos han desarrollado esta terapia, incluso dentro de las zonas grises de las legislaciones nacionales. También cabe resaltar, que hay un alto porcentaje de Médicos Veterinarios que ya desarrollan dicha terapia.

Fuente: Encuesta Red Cannabis Medicinal Veterinaria. 2020.



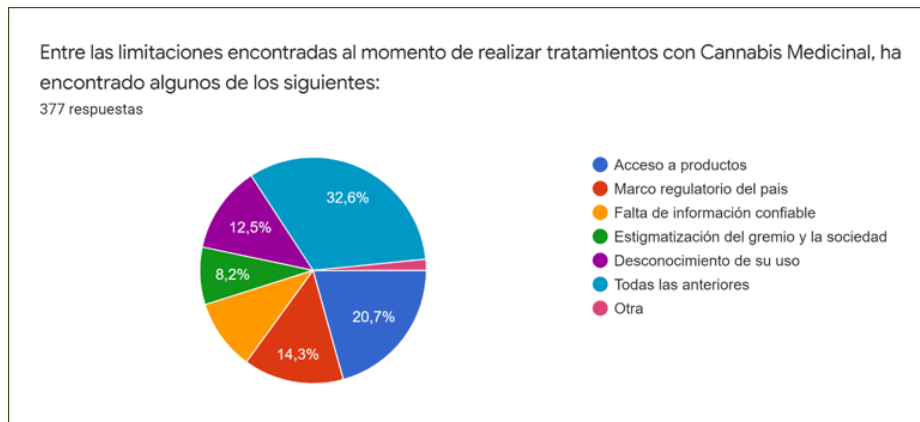
6. LIMITACIONES PARA USO DE CANNABINOIDES EN MEDICINA VETERINARIA



El gráfico señala que un porcentaje alto de los encuestados han encontrado algún tipo de limitación a la hora de utilizar tratamientos con cannabis medicinal; el 57,8% responden que sí han encontrado limitaciones; mientras que el 28% señala que en algunas ocasiones; sólo un 14,2% dice no haber tenido ninguna limitación. De acá se puede inferir que aún resulta muy complejo para los médicos veterinarios acceder a la prescripción de cannabis medicinal y no necesariamente se corresponde con la legislación; sino también con el acceso y disponibilidad de información y de productos de calidad.

Fuente: Encuesta Red Cannabis Medicinal Veterinaria. 2020.

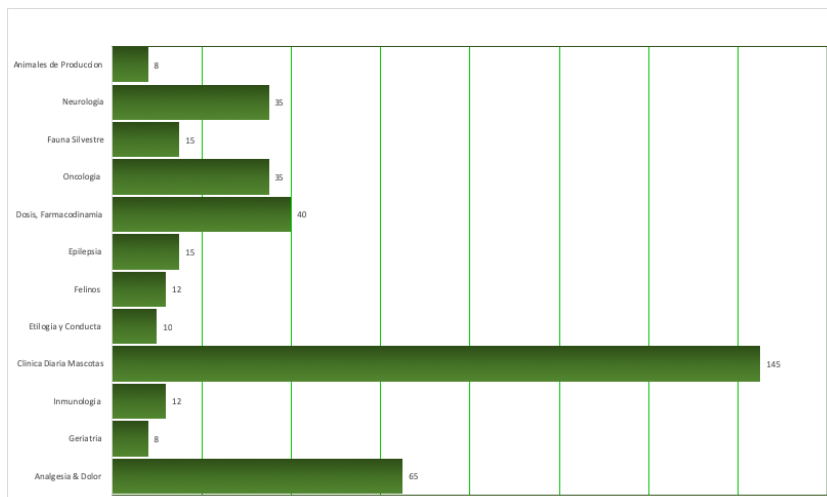
6. LIMITACIONES PARA USO DE CANNABINOIDES EN MEDICINA VETERINARIA



En secuencia con la gráfica anterior, se puede evidenciar las principales limitantes que encuentran los médicos veterinarios que deciden incluir en su clínica diaria, el uso de cannabinoides en sus pacientes; la mayor limitante es el acceso a productos, con un porcentaje del 32,6%; seguido del marco regulatorio con un 14,3% y la falta de información confiable con un 13,5%. Entre otras limitantes, señalan la estigmatización del gremio veterinario 12,5% y el desconocimiento de su uso con un 12,5%. Es claro señalar que para el 20,7% de los encuestados han encontrado todas las limitaciones anteriormente señaladas.

Fuente: Encuesta Red Cannabis Medicinal Veterinaria. 2020.

8. PRINCIPALES INTERÉS PARA EL USO DE CANNABINOIDES EN MEDICINA VETERINARIA.



En el gráfico se evidencia, en consonancia con las especialidades veterinarias; el interés por el uso de cannabis medicinal en animales de compañía; dentro de ello; el tema de mayor interés para tratamientos con cannabinoides son las patologías relacionadas al dolor; oncología, epilepsia y neurología; también existe gran interés saber sobre farmacodinamia y el abordaje para la dosificación. El conocimiento sobre el funcionamiento del cannabis en medicina felina como especialidad, también es un tema de alta consulta en la comunidad veterinaria. Por último, señalar que el acceso a productos inocuos y fuentes confiables de información siguen siendo temas fundamentales a la hora de iniciar este tipo de tratamientos.

Fuente: Encuesta Red Cannabis Medicinal Veterinaria. 2020.

CONCLUSIONES

1. La modulación del sistema endocannabinoide para la salud y el bienestar animal es una realidad que cuenta con evidencia científica y concluyente.
2. El Cannabis es un medicamento de amplio espectro, y, por tanto, sus posibilidades terapéuticas son inmensas y han demostrado gran efectividad en muchas patologías y en enfermedades de difícil tratamiento en pacientes animales.
3. Los médicos veterinarios tienen el deber de brindar las alternativas terapéuticas para garantizar el Derecho a la salud y bienestar animal; por ello; los Estados y entidades multilaterales deben facilitar las vías legales; de información y acceso para poder implementar en su ejercicio profesional las terapias a base de Cannabis medicinal.
4. Es importante que la academia y los centros de investigación abran sus currículos al estudio del sistema endocannabinoide en la medicina veterinaria; y así mismo destinen inversión para el desarrollo e investigación en este campo, especialmente en las nuevas generaciones; que como lo indica en la encuesta; tienen un alto interés en esta terapia.
5. El papel de las familias de las mascotas o animales de compañía es fundamental para los tratamientos con cannabinoides; contar con su consentimiento informado y acompañamiento en esta terapia es fundamental para tener éxito en los tratamientos. De igual manera; brindar educación e información en torno al cannabis ayuda a desmitificar su uso como medicamento.

6. Si bien la planta de cannabis ha acompañado a la humanidad por cientos años; hoy se encuentra en un renacimiento, siendo cada vez más frecuente su uso en medicina animal; por ello, se considera necesario ampliar el espectro de las investigaciones a diferentes especialidades veterinarias; vincular a más actores relevantes y seguir procesos de educación y desarrollo que fortalezca el gremio en torno al cannabis medicinal.

*Agradecemos a todos los participantes en esta encuesta; gracias a los datos, para optimizar y fortalecer la comunidad de cannabis Medicinal en Veterinaria.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) JIFE. Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes de la ONU. Informe 2018 (Publicado el 5 de Marzo de 2019).
- (2) A. Bezanilla, Análisis legal del empleo de cannabinoides en los productos veterinarios de la Unión Europea. REMEVET-VETCANN, Ciudad de México, pp. 13, 2019.
- (3) J.C. Bouso, Breve Introducción al sistema endocannabinoide. REMEVET-VETCANN, Ciudad de México, pp. 9, 2019.
- (4) J. Betancurt, R. Santisteban, P. Teruggi, C. Opocue, V. Opocue, and P. Archila, "Perfil fitocannabinoide de extracto de Cannabis sativa empleado en terapia animal en Colombia," in Encuentro Nacional de Investigadores en Ciencias Pecuarias ENICIP, 2019, p. 121.
- (5) Ley 1787 de 2016. República de Colombia.

II Congreso Internacional de Cannabis Medicinal en Veterinaria

D 9 al 13
Noviembre de 2020

Educación en Línea 

Conferencias •
Mesas redondas •
Casos clínicos •
Revista Remevet •
Vetcann II-2020

#RedCannabisMedicinalVeterinaria
#VetcannOnline
#RedConecta #ForsenRed

f VetcannInternacional  @vetcanninternacional

VETCANN 
"Cannabis Medicinal Veterinaria para la Salud y el Bienestar Animal"



Haz parte de la red: www.vetcann.org
Info@vetcann.org - vetcanninternacional@gmail.com



LA RED DE CANNABIS MEDICINAL VETERINARIA

¿Qué es?

La Red es una plataforma de educación e investigación, enfocada en la Educación Continuada en Cannabis para el sector Agropecuario.

Su objetivo misional es garantizar el bienestar y la salud animal a través del uso de extractos naturales de fitocannabinoides, terpenos y flavonoides en diversas enfermedades autoinmunes y neurodegenerativas; cáncer, tratamientos ortopédicos, postquirúrgicos y manejo del dolor entre otras; presentadas en mascotas, especies menores y animales exóticos. El abordaje médico demuestra mediante casos clínicos documentados la efectividad de esta medicina. La Red de Cannabis Medicinal Veterinaria adelanta investigaciones en el uso de cannabis medicinal en animales con médicos veterinarios certificados en Colombia, América Latina y España.

La Red de Cannabis Medicinal en Veterinaria cuenta con una filial en Europa desde puedes también contactarnos y vincularte con nuestro equipo y Médicos Veterinarios expertos en los tratamientos con fitocannabinoides y la industria de Cannabis Medicinal.

Qué acciones desarrolla:

- Capacitación virtual (no formal) y presencial (formal) de forma periódica con contenido de actualidad académica relacionado con el uso médico del cannabis en el ejercicio veterinario.
- Congresos, seminarios, cursos nacionales e internacionales.
- Apoyo a iniciativas de eventos académicos y/o empresariales que fomenten la industria del cannabis Medicinal en Veterinaria.
- Boletín y/o directorio de profesionales
- Apoyo mediante interconsulta, estudios de caso, interacción con otros colegas y acompañamiento.
- Foro web de intercambio con profesionales desde la práctica médica e información científica actualizada.
- Acceso a información de interés en inglés y español relacionado con el cannabis medicinal y su uso en medicina veterinaria y ciencias animales.
- Apoya los esfuerzos de investigación de diversas maneras que incluyen el suministro de información epidemiológica a la red, redacción y participación de artículos técnicos y científicos en revistas indexadas o no indexadas.
- Acceso a un índice de extractos nacionales e importados recomendados.
- Análisis de perfil cannabinoide (técnica CCF).





¿Cómo pueda participar?

La Red tiene abiertas membresías para los médicos Veterinarios abierta a todos los profesionales de todos los países del mundo. Ser parte de la Red de Cannabis Medicinal Veterinaria te hará parte del nuevo paradigma de la salud y el Bienestar animal; conectarte con colegas veterinarios a nivel global, generando e intercambiando conocimiento e innovando con tratamientos con fitocannabinoides en todo tipo de animales: mascotas, especies menores, equinos, exóticos entre otros. Investigación, educación y emprendimientos de cannabis Medicinal en veterinaria.





VETCANN

¿Qué es?

EL VETCANN ES EL CONGRESO INTERNACIONAL DE CANNABIS MEDICINAL EN VETERINARIA como un escenario de encuentro científico-investigativo y empresarial en torno al avance de estos tratamientos; la industria veterinaria y agropecuaria, en torno al cannabis Medicinal a nivel global. Este Año se realizará su segunda edición 2020 de manera online.

OBJETIVOS

- Ofrecer un espacio académico y científico sobre los usos potenciales del cannabis medicinal y la modulación del sistema endocannabinoide.
- Intercambiar conocimientos, investigaciones y experiencias en el uso de cannabis medicinal en veterinaria desde diversos países del mundo.
- Brindar un espacio de integración entre el sector agropecuario y la creciente industria del cannabis medicinal.
- Propiciar un escenario para los desarrollos científicos y empresariales del cannabis medicinal en el sector agropecuario a escala global.

