



SISTEMA ENDOCANNABINOIDE, ALTERNATIVA DE SOPORTE EN LIPIDOSIS HEPÁTICA FELINA, UNA MIRA HACIA LA TERAPÉUTICA

Autor

Juan Andrés Arias Castaño

Est. Medicina veterinaria
juan.ariasca@unisarc.edu.co



Editores:

Jhon J Betancurt Rendon¹

Vannesa Seabra Bueno²

¹ Master Agroecología desarrollo rural U Cordoba España

² Postgrado Cannabis Medicinal Veterinaria UDLA Ecuador

Postgrado Medicina Veterinaria Integrativa Ufsc Curitiba Brasil



REME VET

Palabras clave:

• Anandamida, CB1, 2-AG, CB2, lipidosis hepática, felinos, THC, CBD •

RESUMEN

Se realiza un recorrido por el sistema endocannabinoide el cual ha sido ampliamente estudiado en diferentes especies y la relación farmacológica que tienen los cannabinoides exógenos como el cannabidiol CBD y el delta tetrahidrocannabinol THC en diferentes sistemas orgánicos, con esta revisión se busca específicamente encontrar soporte científico que invite a usar los fitocannabinoides como terapéutica de soporte en enfermedades del tracto gastrointestinal de los felinos en medicina veterinaria, abordando una patología común en Europa, Estados Unidos y las Américas, denominada lipidosis hepática, la cual tiene diferentes signos y síntomas característicos, entre los cuales se observan acumulación excesiva de triglicéridos en el parénquima hepático, emesis recurrentes, anorexia e hiporexia marcadas, que ponen en riesgo la vida de los pacientes felinos. Se pretende revisar los componentes y funcionamiento del sistema endocannabinoide en mamíferos y las bases fisiológicas y anatómicas de este con sus ligandos endógenos y exógenos, para establecer el tratamiento adecuado para las enfermedades digestivas. Se exploran estudios en modelos biológicos en los que se involucran los principales desafíos, al momento de tratar la lipidosis hepática, además se establece como los ligandos endógenos suministrados como medicamento en animales logran regular el sistema y generar homeostasis.

INTRODUCCIÓN

La lipidosis hepática es una enfermedad frecuente en felinos, si no es tratada oportunamente puede conllevar desbalances metabólicos importantes que ponen en riesgo la vida del animal. Una de las principales limitantes en el manejo de la lipidosis hepática felina es garantizar que haya una ingesta apropiada de alimento para no sobrecargar las células hepáticas y que esto provoque su

avance a cuadros severos, comprometiendo la integridad y la vida del felino. El objetivo de este trabajo fue revisar la información disponible sobre el uso de cannabinoides para el control y soporte médico, principalmente en los casos de signos digestivos, que dificultan la recuperación en pacientes internados en cuidados intensivos. Está demostrado que el tracto gastrointestinal esta provisto de receptores cannabinoides CB1 y CB2, propios del sistema endocannabinoide el cual se compone de diferentes rutas donde participan receptores, y enzimas que degradan y sintetizan ligandos; CB1 se encuentra ampliamente distribuido en el sistema nervioso central; como en el hipotálamo, la amígdala, la medula espinal y nervios periféricos además de músculos, adipocitos, hepatocitos y tracto gastrointestinal, mientras que el receptor CB2 tiene mayor afinidad por células del sistema inmunitario (Taguti & Lemes, 2023). Aunque el sistema cannabinoide es cada vez es más estudiado, en los gatos aún se tiene un mayor enfoque hacia la medicina alopática, sin embargo, cada vez hay más información disponible frente a su uso terapéutico para mantener la homeostasis del organismo (Mechoulam *et al* 2020).

Actualmente existen diversas investigaciones enfocadas al campo de los cannabinoides que involucran principalmente las áreas de la fitoquímica, cannabinoides endógenos y cannabinoides similares a los endógenos, gracias a estas investigaciones se han ampliado los conocimientos que no solo esclarecen los procesos fisiológicos sino que además proporcionan nuevas terapias y el desarrollo de nuevos fármacos como punto de partida, además de la tentadora especulación que generan los diferentes compuestos de tipo anandamida en el cerebro, con efectos en el sistema nervioso central (Mechoulam *et al*, 2020).





que la anandamida por vía peritoneal en bovinos estimula receptores CB1, aumentando la ingesta de alimentos (Ackern *et al*, 2021).

Se ha demostrado como el THC tiene un factor antiemético, mediante su aplicación intraperitoneal se logró controlar emesis generada por el uso de quimioterapéuticos como el cisplatino (Cluny *et al*, 2008). El sistema orexinérgico modula y tiene participación en la homeostasis energética, la temperatura, los ciclos circadianos, la conducta alimenticia, el tono muscular, así como la locomoción y en algunas funciones neuroendocrinas. Se logró demostrar que en el hipotálamo (órgano diana en estrecha relación entre el intestino y el cerebro), se logró demostrar como la anandamida regular y estimula el sistema orexinérgico aumentando la actividad neuronal a este nivel (Belali *et al*, 2023).

La lipidosis hepática felina es una patología multifactorial que afecta a felinos de diferentes edades y se caracteriza por la incapacidad del hígado para oxidar ácidos grasos que puede ser generada por deficiencias nutricionales (falta de taurina en la dieta) o por enfermedades primarias/segundarias. En esta patología se ven comprometidos el sistema gastroentérico con sus órganos accesorios y el sistema nervioso y puede comprometer la vida del paciente, por tanto, requiere atención médica urgente y soporte medicamentoso paliativo que no sea agresivo con los órganos afectados (Couto, 2010).

Modelos biológicos que respaldan tratamientos con cannabinoides en tracto gastrointestinal:

En estudio que ya se mencionó en bovinos la administración intraperitoneal de Anandamida y 2-AG de manera simultánea, aumentó la concentración de anandamida en plasma 2.5 horas posteriores a la aplicación, se sugiere que la activación de las neuronas oxinérgicas ocurre en la primera hora posterior a la aplicación de endocannabinoides, se evidenció que la privación de alimento a corto plazo aumentó las concentraciones de 2-AG en plasma, mientras que la anandamida permanece sin alteraciones plasmáticas, sugiriendo que 2AG es más sensible a cambios dietarios inmediatos en los bovinos. (Ackern *et al*, 2021).

Se ha experimentado con musarañas *Suncus murinus*, el control del sistema nervioso gástrico donde se involucra el sistema nervioso central (SNC) y sistema nervioso periférico, relacionado con la modulación de la emesis. Se lograron identificar receptores CB1 en el complejo del núcleo vestibular donde se da el control neuroquímico de los reflejos vestibulares, se demostró que la administración intraperitoneal de CBD no tiene efecto sobre el mareo mientras THC podría inhibir la emesis por movimiento (Nina *et al*, 2008). En otro estudio con musarañas *Cryptotis parva* se evaluó la aplicación de THC como antiemético para el control de vómito, mediado por la administración de cisplatino, se evitó la emesis en el 80 % de las musarañas con dosis de THC intraperitoneal de 5-10mg/Kg, al mismo tiempo se comprobó que dosis elevadas generaban emesis en los individuos (Darmani, 2001).

La anandamida mejora la ingesta de alimentos y la actividad neuronal orexinérgica en modelos de privación crónica de sueño en ratas al modular la expresión del receptor CB1 en el hipotálamo lateral, se concluyó que la administración de anandamina mejora la ingesta de alimentos y el apetito mediante la modulación de la actividad de neuronas oxinérgicas (Van Ackern *et al*, 2023). Se ha comprobado que el sistema endocannabinoide controla y estimula la ingesta de alimento mediante el bulbo olfatorio, los receptores CB1 promueven la detección de olores, la manipulación farmacológica y genética revelan que los endocannabinoides y cannabinoides exógenos actúan como agonistas en la transmisión excitatoria olfativa regulando la ingesta de alimentos por la señalización del receptor CB1, que se vinculan con la sensación de hambre mediante el procesamiento de olores.

Se ha estudiado la activación de los receptores cannabinoides en la especie felina comprobando efectos benéficos sobre la inflamación gastrointestinal y la hipersensibilidad visceral, se comparó mediante métodos de inmunohistoquímica la distribución de receptores CB1 - CB2 y los receptores de serotonina, identificando inmunorreactividad de CB1 sobre tejido del tracto gastro intestinal, células endocrinas intestinales y macrófagos y mastocitos de la lámina propia, células caliciformes y en neuronas entéricas, el receptor CB2 se distribuye ampliamente en las células en mención, demostrando un sustrato anatómico útil para el uso de cannabinoides en enfermedades gastrointestinales en felinos (Stanzani *et al* 2020).

DISCUSIÓN

Los cannabinoides endógenos tienen gran potencial de acción sobre todo el sistemático gastro entérico, se demuestra en diferentes estudios al comprobar la gran distribución del SEC que involucra receptores CB1/2 sobre todo en el tejido intestinal y los ligandos endógenos; por su actividad como antagonistas de la inflamación, el dolor, porque disminuyen el vaciado gástrico y los movimientos peristálticos, entre otros. La terapia con fitocannabinoides puede afectar el curso de la lipidosis hepática felina actuando como terapia de soporte, ayuda a restablecer la homeostasis del sistema gastroentérico para mitigar el impacto de tratamientos invasivos y de alta carga de estrés. Las futuras investigaciones en esta área se deberían centrar en identificar moléculas con efectos terapéuticos en diferentes tipos de patologías que afectan los gatos como en la es la Lipidosis hepática que es frecuente en la clínica diaria. El uso terapéutico de los cannabinoides en enfermedades inflamatorias gastrointestinales en felinos continúa teniendo muchas incógnitas, se requieren estudios clínicos que validen y promuevan el uso en pequeñas especies. (Stanzani, *et al* 2020), también se debe prestar particular atención a la posibilidad del uso de THC, dado sus efectos en el sistema nervioso central, debido a su alto potencial medicinal en diferentes especies animales.



CONCLUSIONES

Está claro que el sistema endocannabinoide actualmente ha generado diversos estudios enfocados al tratamiento de patologías algunas con soporte científico fehaciente. El sistema endocannabinoide se ha descubierto hace poco tiempo comparado con la existencia y el uso de *Cannabis sativa L* a lo largo del mundo y aún existen vacíos fisiológicos que respalden muchos enfoques terapéuticos en los felinos; está claro que los gatos cuentan con un sistema endocannabinoide y los modelos biológicos usados para evaluar el efectos de la emesis, consumo de alimento, metabolismo de ácidos grasos tienen similitud con la especie felina, se deberían realizar estudios en los que se pueda confirmar la eficiencia del sistema para la modulación de signos producidos por la lipodosis hepática felina, donde se puedan modular inflamación, emesis, estrés y estímulo del apetito, está claro que las dosis de administración siempre serán independientes en cada individuo donde se debe tener en consideración el balance del fármaco ya que puede generar antagonismos importantes en el sistema de homeostasis del organismo y pasar el umbral entre lo terapéutico y los efectos toxicológicos que puede producir cannabis sativa en pequeñas especies animales.

BIBLIOGRAFÍA

- Cristina Torres Pérez. (2022). El sistema cannabinoide en enfermedades digestivas, Revisión de Literatura, Tesis de grado, Universitas Miguel Hernandez; Elche – España.
- Daniela A. Rodríguez Robles. (2023). Reporte de caso: Lipodosis hepática felina, Tesis de grado, Universidad Unisallista; Caldas – Antioquia.
- De Fonseca, F. R., Gorriti, M. A., Fernandez-Ruiz, J. J., Palomo, T., & Ramos, J. A. (1994). Downregulation of rat brain cannabinoid binding sites after chronic Δ^9 -tetrahydrocannabinol treatment. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 47(1), 33-40.
- Nelson, R. W., y Couto, C. G. (2010). Medicina interna de pequeños animales (4ª Ed. en español). Elsevier.– Cap 35, parte 4, Trastornos hepatobiliares y del páncreas exocrino.
- Belali, R., Mard, S. A., Khoshnam, S. E., Bavarsad, K., Sarkaki, A., & Farbood, Y. (2023). Anandamide improves food intake and orexinergic neuronal activity in the chronic sleep deprivation induction model in rats by modulating the expression of the CB1 receptor in the lateral hypothalamus. *Neuropeptides*, 101(102336), 102336. <https://doi.org/10.1016/j.npep.2023.102336>
- Cluny, N. L., Naylor, R. J., Whittle, B. A., & Javid, F. A. (2008). The Effects of Cannabidiol and Tetrahydrocannabinol on Motion-Induced Emesis in *Suncus murinus*. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 103(2), 150-156. <https://doi.org/10.1111/j.1742-7843.2008.00253.x>
- Darmani, N. A. (2001). Delta-9-tetrahydrocannabinol differentially suppresses cisplatin-induced emesis and indices of motor function via cannabinoid CB1 receptors in the least shrew. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 69(1-2), 239-249. [https://doi.org/10.1016/s0091-3057\(01\)00531-7](https://doi.org/10.1016/s0091-3057(01)00531-7)
- Mechoulam, R. (2023). A delightful trip along the pathway of cannabinoid and endocannabinoid chemistry and pharmacology. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 63(1), 1-13. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-051921-083709>
- Pacher, P., Kogan, N. M., & Mechoulam, R. (2020). Beyond THC and endocannabinoids. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 60(1), 637-659. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010818-021441>
- Soria-Gómez, E., Bellocchio, L., Reguero, L., Lepousez, G., Martin, C., Bendahmane, M., Ruehle, S., Remmers, F., Desprez, T., Matias, I., Wiesner, T., Cannich, A., Nissant, A., Wadleigh, A., Pape, H.-C., Chiarlone, A. P., Quarta, C., Verrier, D., Vincent, P., ... Marsicano, G. (2014). The endocannabinoid system controls food intake via olfactory processes. *Nature Neuroscience*, 17(3), 407-415. <https://doi.org/10.1038/nn.3647>
- Soria-Lara, D. M., Gaitán-Vélez, B. V., Jiménez-Islas, H., & Miranda-López, R.

(2019). El Sistema de Endocannabinoides como regulador de la lipogénesis y su posible modulación por la mangiferina. *REVISTA BIOMÉDICA*, 30(2), 83-102. <https://doi.org/10.32776/revbiomed.v30i2.638>

- Stanzani, A., Galiazzo, G., Giancola, F., Tagliavia, C., De Silva, M., Pietra, M., Fracassi, F., & Chiocchetti, R. (2020). Localization of cannabinoid and cannabinoid related receptors in the cat gastrointestinal tract. *Histochemistry and Cell Biology*, 153(5), 339-356. <https://doi.org/10.1007/s00418-020-01854-0>
- Taguti, A. Y., & Soares, L. dos S. M. L. (2023). Uso de cannabinoides para o tratamento de anorexia nervosa: revisão de literatura. *Brazilian Journal of Development*, 9(6), 18867-18887. <https://doi.org/10.34117/bjdv9n6-011>
- Valtolina, C., & Favier, R. P. (2017). Feline hepatic lipodosis. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*, 47(3), 683-702. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2016.11.014>
- van Ackern, I., Kuhla, A., & Kuhla, B. (2021). A role for peripheral anandamide and 2-arachidonoylglycerol in short-term food intake and orexigenic hypothalamic responses in a species with continuous nutrient delivery. *Nutrients*, 13(10), 3587. <https://doi.org/10.3390/nu13103587>

KindRx

A Maven Bioscience Company





CBD Inhaler
Inhalador de CBD soluble en agua



Miel de CBD
Cuidado de heridas



Balsamo para oídos, nariz y patas
Balsamo calmante para mascotas



Premios de Caballos
Ingredientes naturales

Productos veterinarios y para mascotas **totalmente naturales e innovadores**

KindRx es un nuevo tipo de empresa. Nos asociamos con veterinarios de todo el mundo para ofrecer soluciones eficaces, seguras y basadas en pruebas para pacientes animales. Estamos a la vanguardia de la medicina de precisión, revolucionando los enfoques médicos para animales mediante tratamientos derivados de los cannabinoides y otros tratamientos avanzados.

Proveedor de



ADAPTA LEVANTAMIENTO

En colaboración con



Suplementos Naturales Para Cães

En colaboración con



Nuestros distribuidores



JANTOS ORÇANOS BENEFICÍAS



VETCAM



MILATIN

Ingredientes naturales

CBD de espectro completo

Formulado por veterinarios

Mayor bienestar



Una Marca Mundial
<http://www.kind-rx.com>

EL SISTEMA ENDOCANNABINOIDE EN LA LIPIDOSIS HEPÁTICA FELINA

La lipidosis hepática es una enfermedad frecuente en los gatos. En la medida que progresa, puede comprometer la vida del animal.



ENDOCANNABINOIDES

Anandamide e 2-arachidonoyl-glycerol (2-AG) producen por el organismo que se producen por organismo



Efectos de la ACTIVACIÓN de los receptores CB1 y CB2:

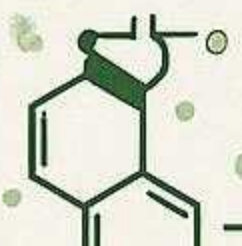
- Estimulación del apetito
- Acción antiinflamatoria
- Regulación del metabolismo lipídico

Efectos de la ACTIVACIÓN de los receptores CB1 y CB2:

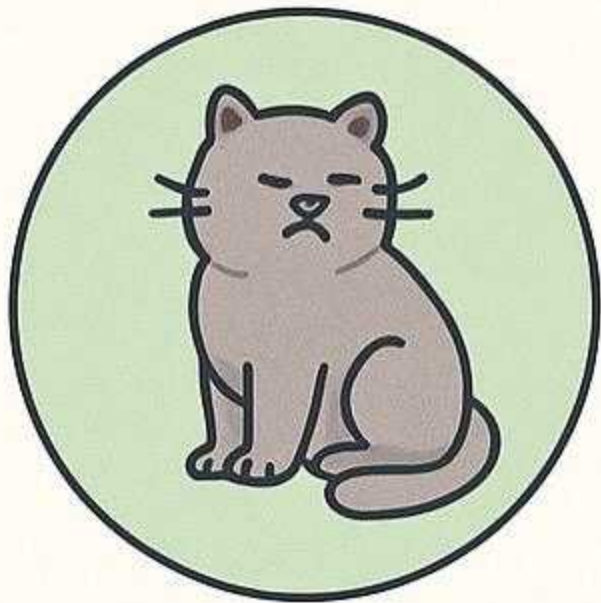


POSIBLE ALTERNATIVA TERAPÉUTICA:

Los fitocannabinoides como el cannabidiol (CBD) podrían ayudar en el tratamiento de la lipidosis hepática felina.



Patogenia de la lipidosis hepática felina



Obesidad



Estrés

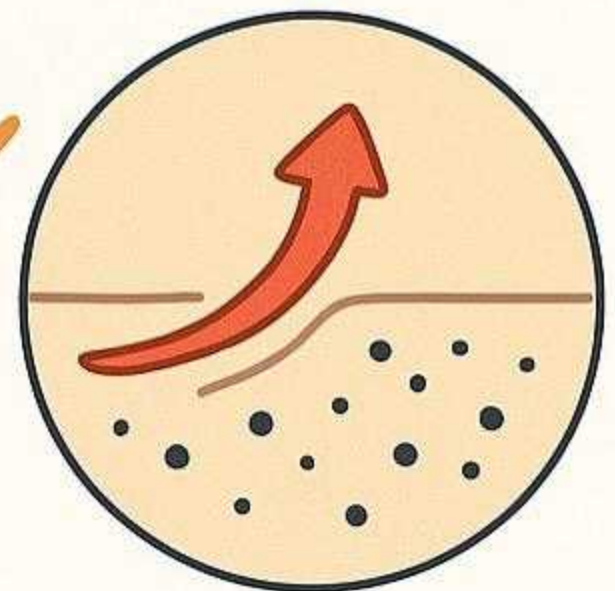


Acumulación de triglicéridos en el hígado



Anorexia

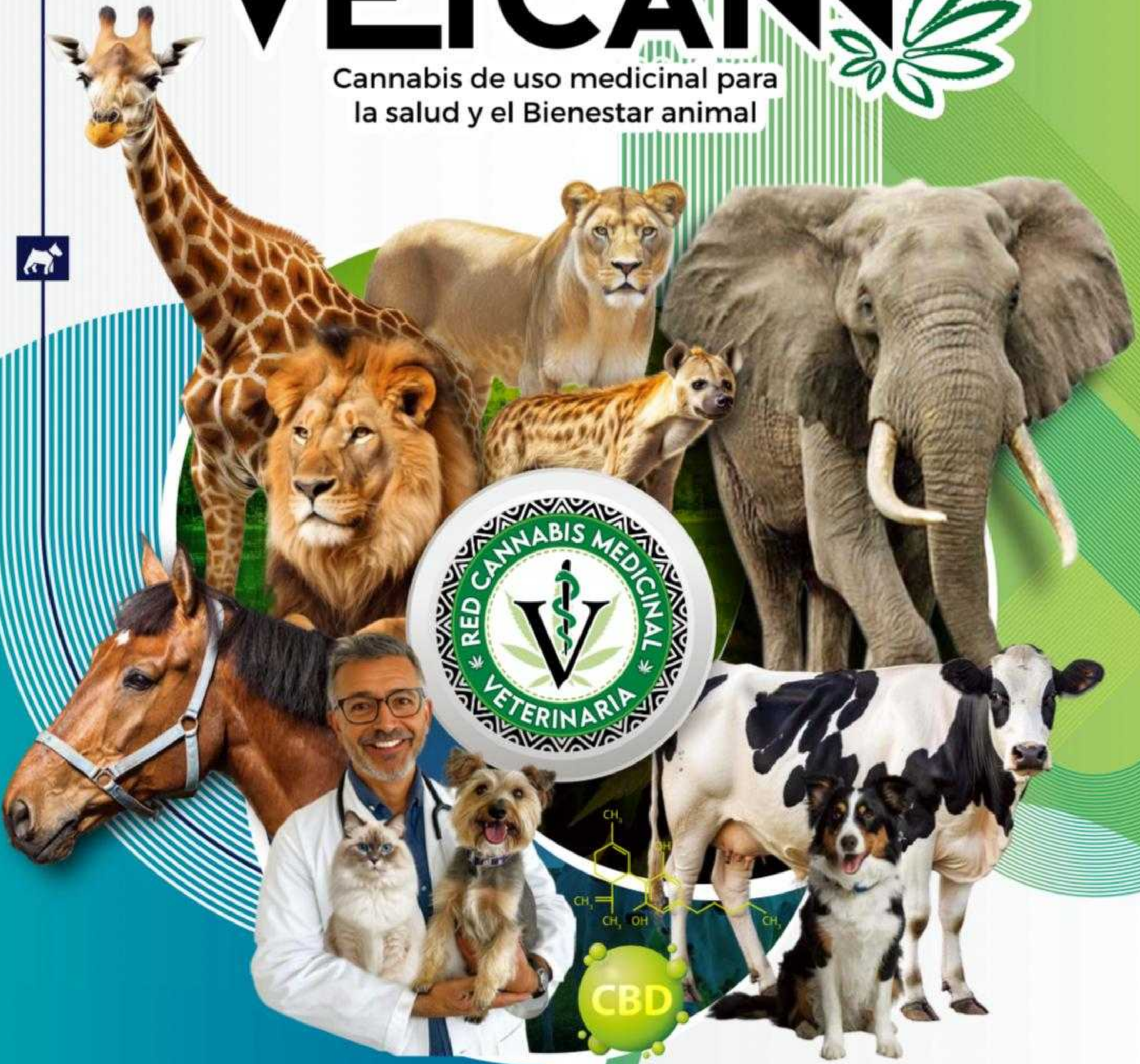
Cambio de fuente de alimento, enfer-



Movilización de grasas desde el tejido adiposo

VETCANN

Cannabis de uso medicinal para la salud y el Bienestar animal



WWW.CONGRESOVETCANN.COM
INFO@VETCANN.ORG



REMEVET



KindRx+

A Maven Bioscience Company



CBD Inhaler

Inhalador de CBD soluble en agua



Miel de CBD

Cuidado de heridas



Bálsamo para oídos, nariz y patas

Bálsamo calmante para mascotas



Premios de Caballos

Ingredientes naturales



Productos veterinarios y para mascotas **totalmente naturales** e innovadores

KindRx es un nuevo tipo de empresa. Nos asociamos con veterinarios de todo el mundo para ofrecer soluciones eficaces, seguras y basadas en pruebas para pacientes animales. Estamos a la vanguardia de la medicina de precisión, revolucionando los enfoques médicos para animales mediante tratamientos derivados de los cannabinoides y otros tratamientos avanzados.

Proveedor de

NutriDapt™
ADAPTIVE LIQUID NUTRITION

Suplemento Alimentar Para Cães
NUTRAfases™

En colaboración con

VETCANN
Cannabis de uso medicinal para la salud y el bienestar animal

Nuestros distribuidores

MONTANA
JUNTOS CREAMOS BIENESTAR

VZ
VETZAM

MILATIN
GROUP



Ingredientes naturales



CBD de espectro completo



Mayor bienestar



Formulado por veterinarios



Una Marca Mundial
<http://www.kind-rx.com>

CANNABINOIDES EN LIPIDOSIS HEPÁTICA FELINA

