

EMPLEO DEL CANNABIDIOL (CBD) EN LA OSTEOARTROSIS CANINA

Use of cannabidiol (CBD) for canine osteoarthritis

Herrera, V; Cárceles Rodríguez, CM

Departamento de Farmacología. Facultad de Veterinaria, Campus Espinardo. 30100. Universidad de Murcia. Murcia. España.

Autor para correspondencia: Víctor Lara Herrera: victor.larah@um.es

Tipo de artículo: Trabajo Fin de Grado (Veterinaria)

Enviado: 15/03/2023

Aceptado: 27/09/2023

RESUMEN

La planta *Cannabis sativa* está formada por una gran variedad de principios activos, que reciben el nombre de cannabinoides. Existen 3 tipos diferentes de cannabinoides: los endocannabinoides, los fitocannabinoides y los cannabinoides sintéticos.

Este estudio se centra en el desarrollo del CBD, puesto que es un producto que produce mínimos o nulos efectos psicoactivos y carece de toxicidad frente a los animales.

La gran mayoría de los animales presentan un sistema endocannabinoide, formado por agonistas endógenos y sus receptores. Asimismo, fisiológicamente interviene en la regulación de la analgesia, el aprendizaje, la actividad locomotora, la ansiedad, el apetito, la motilidad gastrointestinal, el control inmune y la función cardiovascular.

El CBD actúa en multitud de receptores en el organismo produciendo una gran diversidad de acciones terapéuticas.

La osteoartritis es una enfermedad autodegenerativa articular, cuyo principal signo clínico es el dolor. Actualmente, el manejo farmacológico de la OA puede no producir una correcta analgesia y generar efectos indeseables.

En este estudio se propuso como principal objetivo determinar si el CBD podría ser una alternativa en el tratamiento de la OA o bien utilizarse conjunto a un tratamiento multimodal. Para ello, se escogieron 5 artículos diferentes.

Los resultados de los estudios demostraron que el CBD disminuía notablemente la sensación de dolor y mejoraba la calidad de vida. No se observaron signos clínicos secundarios a su administración, a excepción de un aumento de la fosfatasa alcalina. Existiendo la posibilidad de que el uso del CBD pudiera ocasionar daño hepático.

Las conclusiones que se pueden sacar de este estudio es que el CBD es un producto que presenta un gran potencial terapéutico, una dosis efectiva mínima y mínimos efectos adversos. Demostrando ser un fármaco muy completo, que necesita más estudios para poder utilizarse de manera más amplia y sin riesgos.

Palabras clave: Cannabidiol, CBD, osteoartritis canina, medicina veterinaria, *cannabis sativa*, dolor, analgesia, farmacocinética.

SUMMARY

The *Cannabis sativa* plant is made up of a wide variety of active ingredients, which are called cannabinoids. There are 3 different types of cannabinoids: endocannabinoids, phytocannabinoids or herbal cannabinoids and synthetic cannabinoids.

This study focuses on the development of CBD, as it is a product that produces minimal or no psychoactive effects and has no toxicity to animals.

The vast majority of animals have an endocannabinoid system. This system consists of endogenous agonists and their receptors. This endocannabinoid system is also physiologically involved in the regulation of analgesia, learning, locomotor activity, anxiety, appetite, gastrointestinal motility, immune control and cardiovascular function.

CBD acts on a multitude of receptors in the body, producing a wide range of therapeutic actions.

Osteoarthritis is an autodegenerative joint disease for which pain is the main clinical sign. Currently, the pharmacological management of OA may not produce adequate analgesia and may have undesirable effects.

The main objective of this study was to determine whether CBD could be an alternative in the treatment of OA or whether it could be used together in a multimodal treatment. To this end, five different articles were chosen.

The results of the studies showed that CBD significantly reduced the sensation of pain and improved quality of life. Secondary clinical signs were not observed when administering CBD, except from an increase in alkaline phosphatase which could cause liver damage.

The conclusions that can be drawn from this study are that CBD is a product with great therapeutic potential, minimal effective dose and minimal adverse effects. It proves to be a very complete drug, which needs further studies to be used more widely and without risk.

Key words: Cannabidiol, CBD, canine osteoarthritis, veterinary medicine, *cannabis sativa*, pain, analgesia, pharmacokinetics.

INTRODUCCIÓN

1. *Cannabis sativa* (cannabis)

La planta *Cannabis Sativa* tiene su origen en Asia Central y, desde su descubrimiento, se empezó a cultivar en todos los países del mundo. Para su crecimiento óptimo necesita temperaturas que se asemejen a los climas templados o tropicales y, si las condiciones son adecuadas, es capaz de crecer hasta los 5 metros de altura (Yu & Rupasinghe, 2021).

Cannabis Sativa contiene una gran variedad de principios activos, cuyo grupo principal recibe el nombre de cannabinoides. Además

de los cannabinoides, existen otras sustancias químicas presentes en la planta *Cannabis Sativa*, como terpenoides, flavonoides y esteroides (Deabold et al., 2019).

Los cannabinoides se pueden diferenciar en tres grandes grupos:

- Endocannabinoides, son aquellos que se producen en el mismo individuo.
- Fitocannabinoides o herbales, son los que encontramos en el cannabis.
- Cannabinoides sintéticos, son los que se sintetizan en un laboratorio.

Todos estos cannabinoides desempeñan su acción en unos receptores específicos presentes

en los animales, denominados receptores cannabinoides CB1 y CB2.

Los endocannabinoides se pueden definir como ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga procedentes del ácido araquidónico. Pueden presentar diferente afinidad dependiendo del receptor cannabinoide.

Los fitocannabinoides son el grupo de cannabinoides más numerosos, se han identificado más de 100 diferentes únicamente en la planta *Cannabis Sativa*. Tienen la capacidad de interaccionar entre ellos, produciendo un mayor efecto o la anulación de ambas moléculas.

En 1964, Gaoni y Mechoulam identificaron el principal fitocannabinoide presente en *Cannabis Sativa*, el delta-9-tetrahidrocannabinol (THC). A partir de este descubrimiento, se comenzaron a identificar el resto de las componentes de *C. Sativa*, entre los que se encontraba el cannabidiol (CBD). El THC es el principal cannabinoide psicoactivo y el CBD presenta una baja toxicidad y un buen potencial terapéutico (EISohly et al., 2014).

A pesar de todos los datos anteriores, no fue hasta el descubrimiento del sistema endocannabinoide (SEC) y la identificación de la anandamida (AEA) y el 2- araquidonilglicerol (2-AE), los agonistas endógenos del sistema endocannabinoide, cuando se comenzó a investigar con mayor profundidad la posible utilización de estas sustancias para su uso clínico y la fabricación de medicamentos.

Se observó que la planta *C. Sativa* presentaba una amplia gama de soluciones terapéuticas para diferentes enfermedades y alteraciones como el dolor, la inflamación, la ansiedad, la epilepsia, el glaucoma, las afecciones gastrointestinales, la esclerosis múltiple y el cáncer (Yu & Rupasinghe, 2021).

Pese a que *C. Sativa* había levantado cierto interés en los investigadores por sus características farmacodinámicas, a comienzos del siglo XX fue categorizado como una droga (estupefaciente incluido en la lista I) en multitud de países, incluidos EE.UU (Yu & Rupasinghe, 2021).

Actualmente, en muchas regiones siguen considerando el cannabis como una droga por sus efectos psicotrópicos y de dependencia. Hay algunos países en los que ya es legal, como Canadá desde 2018 y en algunos estados de los Estados Unidos. Este estado de ilegalidad en tantos países provoca que siga sin estudiarse profundamente su capacidad terapéutica (Landa et al., 2016; Yu & Rupasinghe, 2021).

2. SISTEMA ENDOCANNABINOIDE (SEC)

El sistema endocannabinoide (SEC) podemos encontrarlo en la gran mayoría de grupos animales, incluyendo las especies vertebradas e invertebradas (Silver, 2019; Yu & Rupasinghe, 2021). Fisiológicamente, interviene en la regulación de la analgesia, el aprendizaje y la memoria, la actividad locomotora, la ansiedad y depresión, el apetito, el vómito, la motilidad gastrointestinal, el control inmune, y la función cardiovascular (Pertwee, 2012; Zou & Kumar, 2018).

Este sistema está formado por ligandos o agonistas endógenos y sus receptores. Los agonistas endógenos más identificados y estudiados hasta el momento, son la anandamida (AEA) y el 2-araquidonilglicerol (2-AE), que, a través de las proteínas transportadoras, son enviados a los receptores cannabinoides que son de tipo metabotrópico, asociados a proteínas G (Papaigianni & Stevenson, 2019; Silver, 2019; Yu & Rupasinghe, 2021).

Dichos receptores se sitúan en la cara externa de las células presinápticas, y podemos encontrarnos dos grandes grupos, los receptores CB1 y los receptores CB2 (Silver, 2019; Yu & Rupasinghe, 2021).

Los receptores CB1 se localizan en mayor medida en:

- El sistema nervioso central: sobre todo en la corteza cerebral, los ganglios basales, cerebelo, hipocampo, hipotálamo y la médula espinal.
- El sistema nervioso periférico.

Tanto en el sistema nervioso central como en el sistema nervioso periférico se encargan de la regulación y liberación de neurotransmisores (Howlett et al., 2002; Yu & Rupasinghe, 2021).

Por otra parte, son minoritarios en el tejido cardiovascular, gastrointestinal y reproductivo (Howlett et al., 2002; Yu & Rupasinghe, 2021). La localización y la densidad de los receptores en cada una de ellas varían según la especie animal y también dentro de éstas. Sin embargo, su estructura apenas difiere en toda la población de mamíferos (Yu & Rupasinghe, 2021).

Cabe destacar que cuando se produce la activación de los receptores CB1, tiene lugar una inhibición neuronal de la descarga de serotonina, dopamina, acetilcolina, histamina, noradrenalina, GABA (ácido gamma-aminobutírico), glutamato, D-aspartato, colescitokinina y glicina. Esta inhibición provoca una serie de acciones terapéuticas analgésicas, antieméticas, antiinflamatorias, etc.

En cambio, los receptores CB2 se sitúan sobre todo en las células del sistema inmune, concretamente en los glóbulos blancos, en los macrófagos, en el bazo y en las amígdalas (Yu & Rupasinghe, 2021). Estos receptores se encargan de regular la liberación de citoquinas y regular funciones antiinflamatorias e inmunomoduladoras (Howlett et al., 2002; Yu & Rupasinghe, 2021).

Al contrario que los receptores CB1, los receptores CB2 presentan una estructura, con una secuencia de aminoácidos, diferente en cada una de las especies de mamíferos. Asimismo, los receptores CB2 de la especie canina presentan una afinidad 30 veces inferior respecto a los receptores CB2 de la especie humana y de la rata (Yu & Rupasinghe, 2021).

Ambos tipos de receptores también los podemos encontrar en el tejido sinovial de las articulaciones.

Por todo lo anterior, se debe profundizar más en el estudio de este sistema, puesto que los resultados pueden variar mucho de una especie a otra y, sobre todo, si en ellos intervienen

los receptores CB2 (Yu & Rupasinghe, 2021).

Los endocannabinoides pueden presentar mayor afinidad por uno u otro receptor y serán creados, cuando sea preciso su uso, por determinadas enzimas de la membrana neuronal postsináptica. Dicha producción comienza cuando hay una subida en el nivel de iones calcio (Pappianni & Stevenson, 2019; Yu & Rupasinghe, 2021). Estas enzimas son la fosfolipasa D selectiva de N-fosfatidiletanolamina (NAPE-PLD) y la diacilglicerol lipasa (DAGL) alfa y beta, que se encargan de producir la anandamida (AEA) y el 2-araquidonilglicerol (2-AG) respectivamente. En ocasiones, estas mismas enzimas también pueden degradar a los agonistas endógenos.

Inmediatamente después de que los ligandos endocannabinoides, liberados postsinápticamente, se unan a los receptores endocannabinoides presinápticos, se produce una veloz inhibición de la liberación de varios neurotransmisores, dando lugar a diversos procesos biológicos esenciales, entre los que se encuentran el dolor, la ansiedad, la inflamación, la función del sistema inmune, la regulación del metabolismo, la flexibilidad neuronal y el desarrollo óseo (Yu & Rupasinghe, 2021).

Tras la actuación de los ligandos endógenos sobre los receptores, estos son inmediatamente degradados o inactivados hidrolíticamente como sistema de equilibrio del tono endocannabinoide. La anandamida (AEA) es degradada postsinápticamente por la hidrolasa de ácidos grasos (FAAH) y el 2-araquidonilglicerol (2-AE) es degradado por la monoacilglicerol lipasa (MAGL) pre-sinápticamente y por la serina hidrolasa alfa-beta-hidrolasa dominio 6 (ABHD6) postsinápticamente (Silver, 2019; Yu & Rupasinghe, 2021).

Los agonistas endógenos (AEA y 2-AG) son unos de los primeros grupos del organismo en actuar ante un daño o lesión tisular. Como hemos comentado anteriormente, los endocannabinoides son enviados a los receptores cannabinoides, provocando su activación, desencadenando una serie de reacciones neu-

roinmunes que a través de diferentes métodos modulan el dolor (Silver, 2019; Yu & Rupasinghe, 2021).

La anandamida actúa frente al dolor por medio de los siguientes mecanismos (Silver, 2019; Yu & Rupasinghe, 2021): activando los receptores CB1, que bloquean las señales de dolor en la sinapsis; transformándose en prostamidas, que minimizan la sensación de dolor gracias a la enzima COX-2; activando otros receptores del organismo, como el receptor CB2, que actúan modulando la inflamación.

Por otra parte, el 2-araquidonilglicerol participa en el control del dolor descendente durante situaciones de estrés agudo (Yu & Rupasinghe, 2021).

La inflamación actúa en los organismos como un sistema de protección, aunque la cronicidad de esta puede conllevar el desarrollo y aparición de diferentes enfermedades y discapacidades. Está controlada por determinados agentes proinflamatorios, entre los que destacan: las quimiocinas, las citoquinas, las prostaglandinas, etc. (Yu & Rupasinghe, 2021).

Las prostaglandinas (PG) son unos de los principales agentes que regulan el mecanismo de la inflamación y, es por ello, que se mantienen como uno de los objetivos primordiales en el tratamiento de la inflamación. (Yu & Rupasinghe, 2021).

Los endocannabinoides contrarrestan la inflamación mediante los siguientes mecanismos (Silver, 2019; Yu & Rupasinghe, 2021): anulando quimiocinas y citoquinas proinflamatorias como IL-6, IL-10, GM-CSF, IFN-gamma, TNF-alfa; promoviendo la producción de células T reguladoras; desencadenando la apoptosis de las células T; restringiendo la invasión de células del sistema inmune; anulando la producción de células T efectoras.

Los receptores CB2, junto a los endocannabinoides, también ejercen una gran función en la regulación del proceso inflamatorio, puesto que se encargan de regular la secreción de citoquinas (Yu & Rupasinghe, 2021).

3. FITOCANNABINOIDES

Los fitocannabinoides más importantes y numerosos de *C. Sativa* son el THC y el CBD. Ambos presentan similares características farmacocinéticas, pero difieren en sus particularidades farmacodinámicas (Greb & Puschner, 2018; Yu & Rupasinghe, 2021)

El CBD es un fitocannabinoide, creado en los tricomas glandulares del cannabis, con propiedades mínimas o nulas de THC, por lo que no genera efectos psicotrópicos. Además, este dispone de un ácido derivado, el ácido carboxílico de CBD (CBDA), que se transforma inmediatamente en CBD tras aumentos de la temperatura o cambios en el pH.

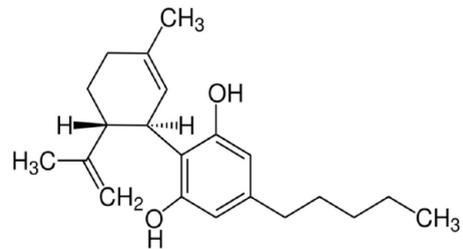


Figura 1. Estructura química del CBD.

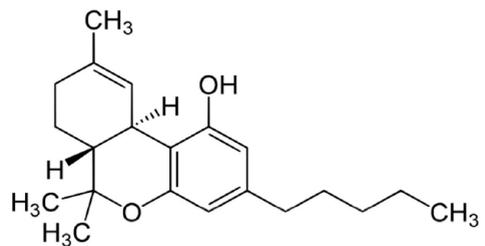


Figura 2. Estructura química del THC.

El CBDA, al igual que el cannabidiol, ofrece propiedades mínimas en THC, cannabigerol, cannabicromeno y cannabinol (Deabold et al., 2019; Kogan, 2020.; Morris et al., 2021).

A pesar de que este producto presenta propiedades atractivas para la medicina, su estudio se ha visto afectado por su condición jurídica a lo largo de los años. En la actualidad, ha llamado la atención de muchos investigadores provocando un incremento de los estudios acerca de su poder terapéutico.

El auge de los últimos años ha provocado que aumente el deseo, de los dueños de las mascotas, en utilizar artículos con infusión de CBD. Como consecuencia, se han diseñado golosinas, cápsulas y aceites de CBD que se comercializan para perros y gatos. Esto supone un problema, puesto que se desconocen los efectos a largo plazo que pueden producir estos productos en los animales.

Farmacocinética

Absorción

La absorción transdérmica, mediante el empleo de una pomada con infusión de CBD colocada en las orejas, es incompleta y, como consecuencia, presenta unas concentraciones plasmáticas de CBD muy bajas (Yu & Rupasinghe, 2021).

La absorción gastrointestinal del CBD en solución oleosa, demostró ser la mejor, ya que genera una concentración plasmática más alta y una mayor distribución por el organismo. No obstante, esta vía dispone de una biodisponibilidad reducida, probablemente a causa del efecto de primer paso que tiene lugar en el hígado (Brioschi et al., 2020; Yu & Rupasinghe, 2021).

Asimismo, los resultados de la absorción gastrointestinal mostraron una gran mejoría cuando se administró el aceite de CBD junto a alimentos. Este resultado se obtuvo en la especie humana, pero perfectamente podría extrapolarse a la especie canina, ya que el alimento impide que el cannabidiol sufra tanta degradación gastrointestinal (Taylor et al., 2018; Wallace et al., 2020; Yu & Rupasinghe, 2021).

A la hora de evaluar la absorción oral del CBD hay que tener en cuenta los siguientes factores: el tipo de CBD que estamos utilizando,

la forma farmacéutica empleada, el estado de la mucosa gastrointestinal del paciente y la cantidad de medicamento aplicada (Deabold et al., 2019; Potschka et al., 2022).

La absorción transmucosa ha ganado popularidad en los últimos tiempos a causa de los beneficios que aporta. La vía transmucosa es fácil de aplicar, es indolora, presenta una gran vascularización y, lo más importante, es capaz de esquivar el efecto de primer paso del hígado y la degradación por parte del tejido gastrointestinal. Lo que la convierte en una gran alternativa para la administración de CBD (Brioschi et al., 2020).

Distribución

El CBD es una sustancia lipofílica, lo que le permite distribuirse fácilmente por todo el organismo. Estas características lipídicas suponen un problema, ya que se desconocen las consecuencias que pueden ocurrir tras la permanencia crónica de CBD en el tejido subcutáneo (de Briyne et al., 2021; Yu & Rupasinghe, 2021).

Metabolismo

El CBD se metaboliza en el hígado, sometándose a procesos de glucuronidación, oxidación y carboxilación. Este proceso transforma el cannabidiol en diferentes metabolitos que son eliminados del organismo por vía urinaria. Tanto los metabolitos como las vías metabólicas pueden diferir según el animal que se someta al tratamiento (Deabold et al., 2019).

Farmacodinámica

El cannabidiol, al igual que los endocannabinoides, interviene en los receptores endocannabinoides CB1 y CB2, pero estos no son los únicos receptores en los que actúa (Deabold et al., 2019).

Según Cindy H.J Yu *et al.* (2021) “Interactúa indirectamente con los receptores al ser

un modulador alostérico negativo en el sitio ortostérico de CB1 y alterando la potencia y la eficacia del ligando ortostérico sin activar el receptor. Además, el CBD antagoniza a los agonistas CB1/CB2, lo que le permite la interacción con los receptores del cerebro a bajas concentraciones de CBD”. Según Kelly A. Deabold *et al.* (2019) “El CBD parece ser un agonista parcial de los receptores CB2, así como un agonista de los canales iónicos de potencial del receptor transitorio (TRPV1), de receptores 5 HT (1^a, 2^a y 3^a), de receptores de glicina, de receptores opioides y de receptores colinérgicos nicotínicos, entre otros. También es un inhibidor de la actividad de captación de la adenosina en concentraciones micromolares bajas o nanomolares altas”. Además, es capaz de promover la acción traslacional y la transcripción por medio del receptor proliferativo de peroxisomas que activa al receptor g, regula a la baja la manifestación y la acción de la ciclooxigenasa (Deabold *et al.*, 2019; Yu & Rupasinghe, 2021).

Todos estos receptores, que modula el CBD, participan en el control del dolor, la inflamación, la ansiedad y la epilepsia. De ahí el creciente interés en su utilización en diferentes patologías, incluyendo en estas la osteoartritis canina (Deabold *et al.*, 2019; Dhital *et al.*, 2017; Gugliandolo *et al.*, 2021; Yu & Rupasinghe, 2021).

Asimismo, las características del cannabidiol ocasionan que sea menos afín a los receptores cannabinoides, con lo que no produce los efectos psicoactivos propios del THC (Nichols *et al.*, 2021). Algunos artículos revelan que el cannabidiol procedente del cannabis natural es más potente que el sintético, pudiendo indicar que hay otras moléculas que ejercen un efecto sinérgico con el CBD (Deabold *et al.*, 2019).

Por otra parte, el cannabidiol también presenta connotaciones negativas, dado que puede producir efectos adversos. Entre los efectos adversos, los más reseñables son: vómitos, heces diarreas, cambios en el comportamiento, con-

tracciones musculares involuntarias, alteraciones oftalmológicas, etc. (Potschka *et al.*, 2022).

4. OSTEOARTROSIS CANINA (OA)

La osteoartritis canina, también definida como artrosis canina, es una enfermedad degenerativa articular que afecta principalmente a perros de edad avanzada, aunque puede afectar incluso a animales de un año. Como su propio nombre indica, esta enfermedad produce un deterioro progresivo de la articulación y su posterior remodelación. Esta alteración puede afectar a cualquier zona de la articulación, sobre todo al cartílago hialino, y causará dolor en el animal de forma crónica. Con el tiempo, terminará con la falta de función orgánica de la articulación.

Puede estar causada por una infinidad de factores, pero parece ser que tiene un importante carácter genético. Los factores predisponentes de la enfermedad son: el historial genético de los progenitores, sexo, edad, lesiones que desestabilicen la articulación, traumatismos por accidentes, raza, tamaño, condición corporal...

Se desconocen los motivos que causan la osteoartritis primaria, pero se relaciona a edades avanzadas y predisposición racial o genética.

La osteoartritis secundaria se vincula a lesiones adquiridas o traumatismos que desequilibran el estado normal de la articulación como la rotura del ligamento cruzado craneal, displasia de cadera, displasia de codo por fragmentación del proceso coronoideo medial del cúbito o por no unión de la apófisis anónea, luxación de rótula, osteocondritis disecante (OCD), malformaciones óseas...

El comienzo de la enfermedad se relaciona con la acción de citoquinas que estimulan la matriz de las metaloproteinasas y desintegranas (ADAMTS), agentes mediadores del crecimiento, factor de necrosis tumoral (FNT), óxido nítrico, IL-6, IL-17, IL-21 y IL-1. No obstante, la articulación dispone de mecanismos de reparación. Cuando estos mecanismos

no son capaces de resolver el problema, la enfermedad se transforma en irreparable y crónica (Verrico et al., 2020).

Al comienzo de la enfermedad, al ser de progresión lenta, suele ser subclínica, pero conforme el animal va creciendo, la sintomatología irá siendo más notable.

El principal signo clínico es el dolor, pero podemos observar otros como inflamación articular, chasquidos de la articulación, atrofia de la musculatura, cojera, cambios comportamentales, intolerancia al ejercicio, movimientos anómalos, etc.

Con respecto al diagnóstico, se realiza mediante: la anamnesis, en la que se pueden emplear cuestionarios para la osteoartritis (LOAD, CBPI ...); la exploración clínica, en la que se intenta clasificar el grado de osteoartritis utilizando un método de clasificación (COAST); el análisis del líquido articular; la utilización de dispositivos de diagnóstico por imagen como la resonancia magnética, radiografía, tomografía computerizada, artrocentesis o artroscopia.

Al tratarse de una enfermedad degenerativa sin recuperación de las partes afectadas, no tiene cura y el tratamiento es paliativo. Lo primordial es evitar el sufrimiento del animal, empleando medicamentos que disminuyan o anulen los signos clínicos y así proporcionándole una vida plena. En ocasiones, no se trata porque se entiende como un fenómeno propio de la senectud del animal.

El tratamiento farmacológico modelo se basa en el uso de AINE, ya que proporcionan efectos antipiréticos, antiinflamatorios y analgésicos. La acción que se busca es la desaparición de los signos clínicos mediante la inhibición de las prostaglandinas, que contribuyen en la osteoartritis. Los más empleados son el meloxicam, el carprofeno, el firocoxib y la dipirona, y se pueden suministrar de diferentes formas. Estos medicamentos pueden producir deshidratación, úlceras gástricas, polifagia, incorrecta analgesia, etc. Su uso está contraindicado con la ad-

ministración de un corticoesteroide u otro aine y en pacientes que padecen una insuficiencia renal o patologías gastrointestinales (Gamble et al., 2018).

Los opioides también pueden utilizarse, siendo los más destacados el tramadol, la codeína, el fentanilo y los derivados de la morfina. Pueden generar un estado de aturdimiento en el animal, vómitos y sensación de cansancio. Ofrecen una buena analgesia, pero su uso está muy limitado (Morrow & Belshaw, 2020; Verrico et al., 2020).

La pregabalina y la gabapentina, a pesar de ser medicamentos para el tratamiento de la epilepsia, proporcionan generalmente una buena analgesia frente al dolor crónico a través del cierre de los canales de calcio. Entre los efectos adversos más destacados está la depresión, que genera en el paciente, tras su aplicación. Están contraindicados en pacientes con problemas hepáticos porque pueden ser tóxicos en combinación con otros fármacos que actúen en el hígado. Asimismo, faltan artículos realizados en veterinaria (Brioschi et al., 2020; Gamble et al., 2018).

Los nutracéuticos favorecen el desarrollo del cartílago hialino mediante la formación de proteoglicanos y glicaminoglicanos. Un ejemplo es el omega 3 que favorece la recuperación del cartílago y, además, ejerce efectos productivos en el resto del organismo.

Los condroprotectores presentan efectos antiinflamatorios débiles, controlan la formación de colágeno en el cartílago hialino y se encargan de los mecanismos de destrucción que influyen en la articulación. Los más empleados son la condroitina y la glucosamina.

La diacereína es un fármaco que, al contrario que los AINE, actúa contra la IL-1 beta impidiendo su producción.

La amitriptilina, aunque no es un fármaco que se utilice normalmente para el alivio del dolor, impide la reabsorción de norepinefrina y serotonina en el SNC. Por ello, debería ayudar a controlar la nocicepción inhibitoria descen-

dente. Frecuentemente, se utiliza como fármaco antidepressivo. El principal problema que presenta la utilización de este fármaco es la escasez de estudios publicados en medicina veterinaria (Brioschi et al., 2020).

A la luz de los estudios realizados, los objetivos del estudio eran determinar si el cannabidiol puede ser una alternativa farmacológica adecuada en el tratamiento de la osteoartritis canina y si es capaz de sustituir o complementar a los tratamientos médicos que se aplican actualmente.

Para ello, el CBD debe proporcionar:

- Un cociente beneficios/efectos adversos lo más alto posible.
- Una dosis efectiva mínima.
- Eficacia y seguridad.
- Una vía de tratamiento segura a los pacientes geriátricos.

MATERIAL Y MÉTODOS

En este trabajo se ha realizado una revisión bibliográfica tradicional, con diversos artículos científicos, acerca del uso del cannabidiol (CBD) en el tratamiento de la osteoartritis canina.

Las bases de datos utilizadas durante la búsqueda de estudios científicos fueron Google Scholar y Pubmed.

Los criterios de inclusión que se emplearon durante la búsqueda de artículos científicos fueron los siguientes:

- Artículos dirigidos a perros que han sido diagnosticados de OA por un veterinario.
- Artículos dirigidos a perros que muestran signos de dolor crónico a causa de la OA.
- Artículos publicados en un intervalo inferior a los 5 años.
- Estudios enfocados en la administración del CBD oral o por la vía transmucosa.
- Artículos realizados a perros que no presentan enfermedades concomitantes

graves o que puedan afectar a los resultados.

- Artículos que comprueben el estado del animal antes, durante y al final del estudio.
- Trabajos realizados en español o inglés.
- Estudios en los que no se varió la alimentación estándar del animal.

Por otra parte, se aplicaron diferentes criterios de exclusión para ser más precisos en la selección de los artículos y, de esta forma, evitar la mínima distorsión de los resultados. Establecimos los siguientes:

- Artículos que introdujeran en el estudio a pacientes que no finalizaron el tratamiento.
- Artículos en los que los propietarios no hayan observado el comportamiento del animal durante el tiempo de estudio.
- Artículos que hayan seleccionado a perros de la misma raza o del mismo peso.

Al comenzar la búsqueda en las bases de datos, se obtuvo un número total de 190 artículos. Tras la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión y la selección de los artículos más apropiados para esta revisión se obtuvo un total de 5 artículos. Los autores, características y variables estudiadas aparecen plasmados en la Tabla 1.

Asimismo, todos los artículos presentan una serie de características comunes: los animales mantuvieron su dieta estándar durante todo el transcurso del estudio; disponían de agua potable *ad libitum*; a lo largo del estudio, los animales fueron sometidos a evaluaciones por parte del veterinario, propietarios o ambos; todos los animales padecen dolor crónico a causa de OA; los pacientes no presentaban enfermedades concomitantes graves así como comorbilidades que pudiesen alterar los resultados del estudio; todos los estudios realizaron diferentes hemogramas completos, bioquímicas sanguíneas y exploraciones físicas durante el periodo de desarrollo del estudio.

Tabla 1. Características de los artículos de la revisión bibliográfica.

Referencia, fecha y país	Característica de la muestra	Manejo farmacológico y terapia física	Vía de administración del CBD	Variables empleadas	Escalas o cuestionarios utilizados
Furtado & Álava, 2019. Uruguay.	Golden Retriever castrado de 10 años y de 39,350 kg.	- PL (15 días) Terapias adicionales no permitidas.	Epifractán, VO: - 30 días consecutivos. - Dosis: 1 mg/kg cada 12h.	Dolor crónico articular y calidad de vida del animal.	Cada 3 días: - Breve intervalo de dolor crónico (BICD) e índice de dolor crónico de Helsinki.
Gamble <i>et al</i> , 2018. EE.UU.	N inicial= 22 N final=16	- PL (15 días) Permitidos: AINE, aceites de pescado y/o glucosamina/sulfato de condroitina.	Aceite a base de CBD y aceite placebo, VO: - 4 semanas cada uno. - 2 mg/kg cada 12h.	Dolor articular, actividad física y grado de cojera.	Semanas 1, 2 y 4: - Inventario breve de dolor canino (CBPI) y Escala de actividad de Hudson.
Kogan, 2020. EE.UU.	N inicial= 37 N final=32	Permitidos: gabapentina, glicosaminoglicano polisulfatado y/o acupuntura.	Aceite a base de CBD, VO: - 90 días. - 0.25 mg/kg.	Dolor articular.	- Índice de discapacidad ortopédica de Cincinnati.
Verrico <i>et al</i> , 2020. EE.UU.	N= 20	- PL (15 días) Terapias adicionales no permitidas.	4 semanas: - Placebo VO - CBD puro VO (0.5 mg/kg), - CBD desnudo VO (1.2 mg/kg) - CBD liposomal VO (0.5 mg/kg).	Dolor articular.	Semanas 1, 4 y 6: - Índice de dolor crónico de Helsinki (HCPI). Semanas 1 y 6: - Evaluación locomoción al inicio y al final.
Brioschi <i>et al</i> , 2020. Italia.	N inicial= 24 N final=21 N grupo CBD= 9 N placebo= 12	Permitidos: amitriptilina, antiinflamatorios (firocoxib o prednisona) y gabapentina. Terapias físicas no permitidas	- CBD transmucoso (2 mg/kg cada 12h) - Placebo.	Gravedad del dolor (PSS), interferencia del dolor (PIS) e índice de calidad de vida (CDV).	Semanas 1, 2, 4 y 12: - Inventario breve de dolor canino (CBPI).

*PL: periodo de lavado; VO: vía oral; N: número de pacientes.

RESULTADOS

En el ensayo clínico realizado por Furtado de Álava en 2019 se pudieron observar los siguientes resultados: el paciente experimentó, a partir del día 3, un descenso del dolor articular junto con una mejora en la calidad de vida (modificaciones inferiores al 30% de las variables), cuyos valores se mantuvieron constantes hasta

el final del tratamiento; durante los 30 días del tratamiento no se observaron efectos adversos provocados por el Epifractán; todos los parámetros de los análisis laboratoriales permanecieron dentro de los valores normales, a excepción de la fosfatasa alcalina (FA) que aumentó de forma sutil al final del estudio.

En el artículo publicado por Gamble *et al.* en 2018, se observó un descenso del dolor arti-

cular y un aumento de la calidad de vida en los pacientes tratados con aceite de CBD durante las semanas 2 y 4 del tratamiento con respecto a las puntuaciones anotadas al inicio del estudio. La dosis aplicada de aceite de CBD en la semana 2 fue inferior a la dosis que se aplicó de placebo en la semana 1 y 4 del estudio. Los animales con cojera mostraron un incremento de la misma conforme adquirirían más edad. Los pacientes que comenzaron el estudio con un tratamiento a base de AINE revelaron unas puntuaciones de dolor y cojera más bajas al inicio del experimento. Asimismo, tanto placebo como CBD no produjeron modificaciones en la fuerza de carga. Durante el tratamiento con CBD, en 9 de 16 pacientes se incrementó la fosfatasa alcalina en comparación con los valores iniciales. Por el contrario, la administración de placebo produjo un aumento de la glucosa. En ambos estudios ascendieron los niveles de creatinina. No obstante, los parámetros analíticos anteriormente mencionados no sobrepasaron los rangos de referencia.

Los datos más relevantes que se extrajeron del estudio de Kogan en 2020 fueron: únicamente 2 de los 32 pacientes que terminaron el estudio no mostraron una disminución del dolor articular, a pesar de recibir una dosis de 2 mg/kg cada 12 horas de aceite de CBD; los 30 pacientes restantes sí mostraron una disminución del dolor; 7 animales presentaron las mismas puntuaciones de dolor tanto al inicio como al final del estudio, pero se redujo el volumen de gabapentina que recibieron al inicio, manteniendo el mismo nivel de bienestar; 10 de los 23 pacientes que comenzaron el estudio con un tratamiento de gabapentina fueron capaces de suplir la totalidad del tratamiento mediante la aplicación de aceite de CBD; 11 de los 23 que comenzaron el estudio con gabapentina pudieron rebajar su dosis (variaciones entre el 20-60% con respecto a la dosis inicial) manteniendo el mismo nivel de bienestar gracias a la administración de CBD; todos los perros que demostraron una mejoría tras la administración

de CBD, terminaron con unas puntuaciones de dolor que variaban entre 0 y 2 sobre 10; la cantidad de CBD aplicada en los animales que experimentaron algún efecto beneficioso variaba entre 0.3 y 4.12 mg/kg; la bioquímica sanguínea registró aumentos de la FA y descensos de la ALT en comparación con los datos iniciales. El descenso de la ALT fue mínimo, por lo que no supuso ningún cambio significativo.

Verrico *et al.* realizaron un estudio en 2020 en el que diferenciaba 4 grupos diferentes de tratamiento, obteniendo los siguientes resultados: en las evaluaciones completadas por los propietarios y el veterinario no se observaron diferencias significativas entre el grupo placebo y el grupo que recibió 20 mg/día de CBD puro, puesto que no mostraron mejoría en el dolor articular o en los signos clínicos; por otro lado, los grupos que recibieron 50 mg/día de CBD puro y 20 mg/día de CBD liposomal revelaron mejoras significativas en el dolor articular, cuyos efectos se mantuvieron en el tiempo hasta 15 días posteriores a la finalización de la terapia; no se demostraron diferencias significativas en la efectividad del tratamiento según el sexo del paciente; al final del estudio los resultados del hemograma y del panel metabólico se mantuvieron dentro de los valores de referencia.

Brioschi *et al.* publicaron un estudio en 2020 acerca de la administración transmucosa de CBD y los resultados conseguidos fueron los siguientes: las variables antes del inicio del tratamiento fueron muy parecidas entre los 2 grupos (CBD y C); el grupo CBD experimentó una mejora en todas las variables en comparación con el grupo C, destacando un descenso en el índice de gravedad del dolor en las semanas 1, 2 y 4, un descenso en el índice de interferencia del dolor en las semanas 1, 2 y 12 y un aumento en la calidad de vida en la semana 1; en el grupo CBD hubo descensos en todas las variables en comparación con el inicio de estudio; en el grupo C no se mostraron diferencias significativas en los diferentes intervalos del estudio, pero aun así mejoraron de forma general los

índices de dolor y de calidad de vida porque los pacientes recibieron un tratamiento multimodal; en ambos grupos se empleó un tratamiento multimodal, pero los resultados fueron bastante mejores en el grupo CBD, pudiendo incluso disminuir la dosis de AINE en algunos pacientes; en el grupo CBD se observaron efectos adversos muy leves, afectando al aparato gastrointestinal y a la producción de saliva (ptialismo); en ambos grupos, como efectos secundarios se visualizaron letargo y perturbaciones leves del sistema nervioso; durante los 90 días de estudio los valores de las pruebas complementarias se mantuvieron similares.

DISCUSIÓN

En el estudio llevado a cabo por Furtado de Álava en 2019, podemos observar cómo se produce un descenso del dolor articular y una mejora en la calidad de vida gracias al uso de aceite de CBD. El paciente sometido al tratamiento era un canino de 10 años y de 39.350 kg. Por los resultados obtenidos y las características del paciente, podemos decir que el CBD superó por completo todas las expectativas. Con una dosificación de 1 mg/kg cada 12 horas el animal presentó un descenso considerable de la sensación de dolor y, además, no se mostraron efectos secundarios tras su utilización, lo que es un hecho bastante destacable en un animal de esa edad. Revelando que el CBD es una buena alternativa para el control del dolor secundario a la OA, puesto que es efectivo a dosis mínimas, es seguro y el cociente beneficios/efectos adversos es muy positivo. Al final del estudio y tras la visualización de los resultados de las pruebas complementarias, se elevó de forma leve la fosfatasa alcalina. Siendo este dato algo alarmante, puesto que podría indicar cierto daño hepático. A pesar de ello, el aumento de la FA fue mínimo y se tendrían que realizar más estudios a largo plazo para determinar si el daño hepático puede llegar a ser significativo. De esta forma, su empleo en animales geriátricos con problemas

hepáticos podría no ser adecuado hasta que se determine con exactitud las consecuencias de su administración de forma crónica.

En el estudio de Gamble *et al.* (2018) permitieron el uso de AINE como terapia adicional en algunos pacientes. Durante las 4 semanas que se administró el aceite de CBD a una dosis de 2 mg/kg mejoraron todas las variables del estudio. Esta mejoría se mostró tanto en los pacientes que recibieron únicamente el CBD como en los pacientes que recibieron CBD y AINE. Con estos resultados, podemos destacar la capacidad de interacción del CBD con otros fármacos, produciendo una reacción sinérgica entre ambos y desencadenando una mejor analgesia frente a la OA. Sin olvidar, que también es efectivo como única terapia para el control de la analgesia en la OA. Cabe resaltar que la dosis empleada de CBD no fue muy elevada, pero aun así los efectos terapéuticos fueron suficientes para disminuir el dolor articular y aumentar la calidad de vida. En el total de 16 caninos que finalizaron el estudio no se vieron efectos adversos, lo que recalca la eficacia y seguridad de este producto. Los resultados de la bioquímica sanguínea revelaron un aumento de la FA y de la creatinina. La creatinina ascendió tanto en el tratamiento con CBD como en el tratamiento con placebo, por lo que su aumento no se achaca a una reacción adversa del CBD. Asimismo, los animales fueron tratados con AINE, que producen deshidratación y, por lo tanto, podrían aumentar los niveles de creatinina. En cambio, el aumento de la FA, como en el anterior artículo, resalta la importancia de realizar más estudios. Estos ascensos de la FA hacen que surjan inconvenientes en la utilización del CBD en los animales geriátricos, puesto que podrían crear problemas en animales con insuficiencia hepática.

Kogan (2020) llevó a cabo un estudio similar al de Gamble, pero en este caso utilizó gabapentina como terapia adicional en algunos pacientes y la duración del experimento fue de 90 días. En este artículo, 30 de los 32 caninos que

terminaron el estudio mostraron alivio del dolor osteoarticular. La gran mayoría de los animales que estaban siendo tratados con gabapentina pudieron reducir la dosis administrada e incluso eliminarla del tratamiento gracias a la analgesia aportada por el CBD. La cantidad de dosis que se empleó en los pacientes que experimentaron algún beneficio fue de entre 0.3 y 4.12 mg/kg, siendo efectivo el CBD a dosis excesivamente bajas. Además, en los 2 pacientes que se emplearon las dosis más altas no se observaron efectos adversos ni alteraciones de las enzimas hepáticas. Todos estos resultados resaltan la increíble eficacia y seguridad del CBD. Se desconoce el motivo por el que a ciertos perros el CBD afecta en menores o mayores cantidades, puesto que en este estudio los pacientes que requirieron dosis más altas fueron dos caninos de raza Cavalier King. Excluyendo, de esta manera, la posibilidad de que su eficacia se asocie al peso del paciente. Cabe la posibilidad de que se deba al tipo de alimentación del paciente, el tipo de vida, predisposición genética, etc. Al fin y al cabo, todas estas hipótesis se podrían resolver si se efectúan más estudios y con un número mayor de perros, ya que la mayoría de los estudios incluyen un número muy bajo. El CBD como en los artículos anteriores no mostró sintomatología secundaria a su aplicación, a excepción del ascenso de la FA. A diferencia de los anteriores estudios, se apreció un descenso de la ALT, pero este fue mínimo y no se asoció a una posible consecuencia del CBD.

Verrico *et al.* (2020) contemplaron en su ensayo clínico 4 formas diferentes de CBD, siendo la más innovadora el CBD liposomal. Los animales tratados con placebo y CBD puro a una dosis de 0.5 mg/kg no experimentaron cambios en el dolor o signos clínicos. Como se ha visto en todos los artículos, el CBD puede actuar a dosis muy bajas, pero esto no es lo normal. La mejor dosificación que se ha observado hasta el momento ha sido 2 mg/kg cada 12h, revelando una vida media de eliminación de 4.2h y una concentración máxima de 102 ng/ml

en 1.5h (Gamble *et al.*, 2018). Por el contrario, los pacientes tratados con una dosis de 1.5 mg/kg de CBD puro y 0.5 mg/kg de CBD liposomal sí mostraron mejoras en la analgesia del dolor, cuyo efecto se mantuvo hasta 15 días después de la aplicación del tratamiento. Esto nos indica que el CBD liposomal presenta una mayor biodisponibilidad que el CBD desnudo, ya que a pesar de presentar una dosis muy baja, la misma que el anterior grupo de tratamiento mencionado, produjo efectos beneficiosos en todos los pacientes e incluso su efecto perduró los días posteriores. Este tipo de dosificación nos permitiría trabajar con dosis muy bajas y, por lo tanto, aumentando la seguridad, la eficacia y disminuyendo el gasto innecesario de producto. Asimismo, el poder trabajar con dosis bajas y presentar una alta biodisponibilidad puede ser de mucha utilidad en los animales geriátricos, dado que el posible daño hepático sería menor. Los liposomas se formaron teniendo como base lecitina de girasol (fosfatidilcolina) y actúan como una cápsula impidiendo la degradación del CBD por el aparato gastrointestinal. Tampoco se observaron diferencias entre sexos en los diferentes tratamientos, lo que genera grandes dudas acerca de por qué ciertos animales son más sensibles al CBD que otros. Finalmente, uno de los hechos más característico de este estudio en comparación con el resto, es que no se observaron alteraciones de las enzimas hepáticas en ningún momento del estudio.

Brioschi *et al.* (2020) optaron en su estudio por utilizar la vía transmucosa, una alternativa en la administración del CBD que está ganando bastante popularidad. La vía transmucosa es capaz de evitar el efecto de primer paso del hígado y la degradación gastrointestinal. En el grupo CBD los resultados fueron mejores en todas las variables en comparación con el grupo C y con el inicio del estudio. En ambos grupos se empleó un tratamiento multimodal compuesto por amitriptilina, gabapentina y AINE. Lo que demuestra que el CBD no solo es capaz de ejercer una acción analgésica por sí solo, sino

que además es capaz de interactuar con multitud de fármacos y ejercer una acción analgésica conjunta. De hecho, gracias a la adición del CBD algunos pacientes pudieron disminuir los niveles de AINE aplicados. El grupo C también experimentó un descenso de las variables, pero que no fueron muy significativas en los diferentes intervalos del estudio. Al final del estudio, en el grupo CBD se observaron efectos adversos gastrointestinales y en la producción de saliva. En ambos grupos apareció letargo y ataxia leve. Dichos efectos no parecen estar provocados por el CBD, dado que los fármacos que intervienen en el tratamiento multimodal pueden provocar esta sintomatología. Los AINE producen alteraciones gastrointestinales, la gabapentina puede generar letargo y la amitriptilina puede intervenir en el sistema nervioso dando ataxia. Asimismo, en este estudio los valores de la bioquímica sanguínea fueron normales, siendo el CBD en este estudio un medicamento idóneo para los pacientes geriátricos.

En todos los artículos incluidos en la revisión, el CBD ha superado con creces todos los objetivos planteados. El único efecto secundario preocupante es la subida de la FA en determinados pacientes, lo que puede suponer un problema en los pacientes geriátricos si presentan alguna enfermedad hepática.

CONCLUSIONES

El CBD es un producto en auge y gran parte de ello se debe a los propietarios de los animales, cada día más informados acerca de este tipo de sustancias e interesados por sustituir los productos sintéticos por productos naturales.

A pesar de la creciente iniciativa por parte de múltiples sectores en medicina veterinaria, el CBD sigue siendo un producto poco estudiado y utilizado debido a las connotaciones negativas presentes en su entorno. Uno de los principales causantes del rechazo a este tratamiento es el uso del THC como componente psicoactivo en humanos.

Como se observa a lo largo de la revisión bibliográfica, el CBD es una alternativa más para el tratamiento farmacológico de la OA, demostrando aportar una analgesia adecuada para la disminución de los signos clínicos tanto de forma independiente como de forma conjunta a otros medicamentos.

Es un fármaco eficaz y seguro que, hasta al momento, solamente ha producido como efecto adverso subidas en la fosfatasa alcalina. Todo ello, ha supuesto dudas acerca de su poder terapéutico por el posible daño hepático que puede producir, aunque el aumento de la FA es mínimo en todos los casos.

Su investigación es muy importante porque podría implicar una mejora en la calidad de vida de los pacientes geriátricos, dado que multitud de estos no pueden utilizar los medicamentos que se emplean para el tratamiento de la OA en la actualidad. El manejo farmacológico de la OA consiste en el uso de AINE, opioides, gabapentina, amitriptilina, etc. Todos estos fármacos producen efectos secundarios fundamentalmente en el hígado, riñones, aparato gastrointestinal y sistema nervioso, limitando, de esta forma, su uso en animales de mayor edad.

Son necesarios más estudios en los que se evalúe el efecto a largo plazo del CBD en pacientes con OA para poder evaluar los cambios que experimentan las enzimas hepáticas. Asimismo, se deberían abrir nuevas líneas de investigación acerca de esta alternativa, dado que podría emplearse para el tratamiento de diversas patologías como la ansiedad, la epilepsia, la inflamación, etc.

REFERENCIAS

Bloomfield, M. A. P., Hindocha, C., Green, S. F., Wall, M. B., Lees, R., Petrilli, K., Costello, H., Ogunbiyi, M. O., Bossong, M. G., & Freeman, T. P. (2019). The neuropsychopharmacology of cannabis: A review of human imaging studies. *Pharmacology & Therapeutics*, 195, 132–161. <https://doi.org/10.1016/J.PHARMTHERA.2018.10.006>

- Boggs, D. L., Nguyen, J. D., Morgenson, D., Taffe, M. A., & Ranganathan, M. (2017). Clinical and Preclinical Evidence for Functional Interactions of Cannabidiol and Δ^9 -Tetrahydrocannabinol. *Neuropsychopharmacology* 2018 43:1, 43(1), 142–154. <https://doi.org/10.1038/npp.2017.209>
- Brioschi, F. A., di Cesare, F., Gioeni, D., Rabogliatti, V., Ferrari, F., D'urso, E. S., Amari, M., & Ravasio, G. (2020). Oral transmucosal cannabidiol oil formulation as part of a multimodal analgesic regimen: Effects on pain relief and quality of life improvement in dogs affected by spontaneous osteoarthritis. *Animals*, 10(9), 1–14. <https://doi.org/10.3390/ani10091505>
- de Briyne, N., Holmes, D., Sandler, I., Stiles, E., Szymanski, D., Moody, S., Neumann, S., & Anadón, A. (2021). Cannabis, Cannabidiol Oils and Tetrahydrocannabinol—What Do Veterinarians Need to Know? *Animals* 2021, Vol. 11, Page 892, 11(3), 892. <https://doi.org/10.3390/ANI11030892>
- Deabold, K. A., Schwark, W. S., Wolf, L., & Wakshlag, J. J. (2019). Single-Dose Pharmacokinetics and Preliminary Safety Assessment with Use of CBD-Rich Hemp Nutraceutical in Healthy Dogs and Cats. *Animals*, 9(10). <https://doi.org/10.3390/ani9100832>
- Dhital, S., Stokes, J. v., Park, N., Seo, K. S., & Kaplan, B. L. F. (2017). Cannabidiol (CBD) induces functional Tregs in response to low-level T cell activation. *Cellular Immunology*, 312, 25–34. <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2016.11.006>
- D'Souza, D. C., Perry, E., MacDougall, L., Ammerman, Y., Cooper, T., Wu, Y. te, Bralley, G., Gueorguieva, R., & Krystal, J. H. (2004). The Psychotomimetic Effects of Intravenous Delta-9-Tetrahydrocannabinol in Healthy Individuals: Implications for Psychosis. *Neuropsychopharmacology* 2004 29:8, 29(8), 1558–1572. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300496>
- ElSohly, M. A., Gul, W., Wanas, A. S., & Radwan, M. M. (2014). Synthetic cannabinoids: Analysis and metabolites. *Life Sciences*, 97(1), 78–90. <https://doi.org/10.1016/J.LFS.2013.12.212>
- Francesc Pla Juncá. (2022). Farmacología de la interacción del tetrahidrocannabinol y cannabidiol en voluntarios sanos. *Departament de farmacologia, terapèutica y toxicologia, universitat autònoma de Barcelona*.
- Gamble, L. J., Boesch, J. M., Frye, C. W., Schwark, W. S., Mann, S., Wolfe, L., Brown, H., Berthelsen, E. S., & Wakshlag, J. J. (2018). Pharmacokinetics, Safety, and Clinical Efficacy of Cannabidiol Treatment in Osteoarthritic Dogs. *Frontiers in Veterinary Science*, 5. <https://doi.org/10.3389/fvets.2018.00165>
- Greb, A., & Puschner, B. (2018). Cannabinoid treats as adjunctive therapy for pets: gaps in our knowledge. <https://doi.org/10.1080/24734306.2018.1434470>, 2(1), 10–14. <https://doi.org/10.1080/24734306.2018.1434470>
- Gugliandolo, E., Licata, P., Peritore, A. F., Siracusa, R., D'amico, R., Cordaro, M., Fusco, R., Impellizzeri, D., di Paola, R., Cuzzocrea, S., Crupi, R., & Interlandi, C. D. (2021). Effect of cannabidiol (Cbd) on canine inflammatory response: An ex vivo study on lps stimulated whole blood. *Veterinary Sciences*, 8(9). <https://doi.org/10.3390/vetsci8090185>
- Howlett, A. C., Barth, F., Bonner, T. I., Cabral, G., Casellas, P., Devane, W. A., Felder, C. C., Herkenham, M., Mackie, K., Martin, B. R., Mechoulam, R., & Pertwee, R. G. (2002). International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of Cannabinoid Receptors. *Pharmacological Reviews*, 54(2), 161–202. <https://doi.org/10.1124/PR.54.2.161>
- Kogan, L. R. (2020). *The Use of Cannabidiol-Rich Hemp Oil Extract to Treat Canine Osteoarthritis-Related Pain: A Pilot Study* The frequency and type of vehicular restraint of dogs within the UK, USA and

- Australia View project Emotional support animals View project.* <https://www.researchgate.net/publication/339698157>
- Landa, L., Sulcova, A., & Gbec, P. (2016). The use of cannabinoids in animals and therapeutic implications for veterinary medicine: a review. *http://Agriculturejournals.Cz/Doi/10.17221/8762-VETMED.html*, 61(3), 111–122. <https://doi.org/10.17221/8762-VETMED>
- Maida, V., & Daeninck, P. J. (2016). A User's Guide to Cannabinoid Therapies in Oncology. *Current Oncology 2016, Vol. 23, Pages 398-406*, 23(6), 398–406. <https://doi.org/10.3747/CO.23.3487>
- Morris, E. M., Kitts-Morgan, S. E., Spangler, D. M., Gebert, J., Vanzant, E. S., McLeod, K. R., & Harmon, D. L. (2021). Feeding Cannabidiol (CBD)-Containing Treats Did Not Affect Canine Daily Voluntary Activity. *Frontiers in Veterinary Science*, 8. <https://doi.org/10.3389/fvets.2021.645667>
- Morrow, L., & Belshaw, Z. (2020). Does the addition of cannabidiol alongside current drug treatments reduce pain in dogs with osteoarthritis? In *Veterinary Record* (Vol. 186, Issue 15, pp. 493–494). British Veterinary Association. <https://doi.org/10.1136/vr.m1594>
- Nichols, J. M., Kummari, E., Sherman, J., Yang, E. J., Dhital, S., Gilfeather, C., Yray, G., Morgan, T., & Kaplan, B. L. F. (2021). CBD Suppression of EAE Is Correlated with Early Inhibition of Splenic IFN- γ + CD8+ T Cells and Modest Inhibition of Neuroinflammation. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, 16(2), 346–362. <https://doi.org/10.1007/s11481-020-09917-8>
- Papagianni, E. P., & Stevenson, C. W. (2019). Cannabinoid Regulation of Fear and Anxiety: an Update. *Current Psychiatry Reports*, 21(6), 1–10. <https://doi.org/10.1007/S11920-019-1026-Z/METRICS>
- Pertwee, R. G. (2012). Targeting the endocannabinoid system with cannabinoid receptor agonists: pharmacological strategies and therapeutic possibilities. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 367(1607), 3353–3363. <https://doi.org/10.1098/RSTB.2011.0381>
- Potschka, H., Bhatti, S. F. M., Tipold, A., & McGrath, S. (2022). Cannabidiol in canine epilepsy. *Veterinary Journal*. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2022.105913>
- Silver, R. J. (2019). The Endocannabinoid System of Animals. *Animals 2019, Vol. 9, Page 686*, 9(9), 686. <https://doi.org/10.3390/ANI9090686>
- Taylor, L., Gidal, B., Blakey, G., Tayo, B., & Morrison, G. (2018). A Phase I, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Single Ascending Dose, Multiple Dose, and Food Effect Trial of the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Highly Purified Cannabidiol in Healthy Subjects. *CNS Drugs*, 32(11), 1053–1067. <https://doi.org/10.1007/S40263-018-0578-5/TABLES/9>
- Verrico, C. D., Wesson, S., Konduri, V., Hoffer-ek, C. J., Vazquez-Perez, J., Blair, E., Dunner, K., Salimpour, P., Decker, W. K., & Halpert, M. M. (2020). A randomized, double-blind, placebo-controlled study of daily cannabidiol for the treatment of canine osteoarthritis pain. *Pain*, 161(9), 2191–2202. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001896>
- Wallace, J. E., Kogan, L. R., Carr, E. C. J., & Hellyer, P. W. (2020). Motivations and expectations for using cannabis products to treat pain in humans and dogs: a mixed methods study. *Journal of Cannabis Research 2020 2:1*, 2(1), 1–12. <https://doi.org/10.1186/S42238-020-00045-X>
- Yu, C. H. J., & Rupasinghe, H. P. V. (2021). Cannabidiol-based natural health products for companion animals: Recent advances in the management of anxiety, pain, and inflammation. In *Research in Veterinary Science* (Vol. 140, pp. 38–46). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2021.08.001>

- Zou, S., & Kumar, U. (2018). Cannabinoid Receptors and the Endocannabinoid System: Signaling and Function in the Central Nervous System. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(3). <https://doi.org/10.3390/IJMS19030833>