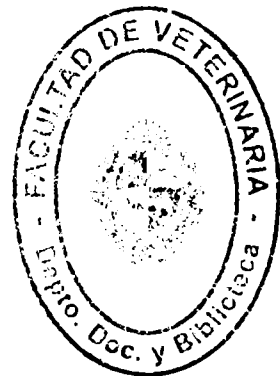


**UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA  
FACULTAD DE VETERINARIA**

**CANNABIS DE USO MEDICINAL PARA EL TRATAMIENTO DE DOLOR  
CRÓNICO DE UN LABRADOR RETRIEVER CON  
OSTEOARTROSIS: RELATO DE CASO**

“por”

**Adriana FURTADO DE ÁLAVA**



TESIS DE GRADO presentada como uno de  
los requisitos para obtener el título de Doctora  
en Ciencias Veterinarias  
Orientación: Higiene, Inspección-Control y  
Tecnología de los Alimentos de origen animal

MODALIDAD: Estudio de caso

**MONTEVIDEO  
URUGUAY  
2019**


**PÁGINA DE APROBACIÓN**

Tesis de grado aprobada por:

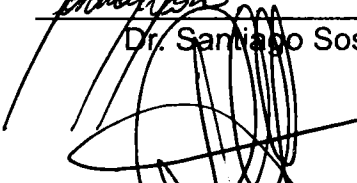
Presidente de mesa:

  
\_\_\_\_\_  
Dr. Florencia Sollier

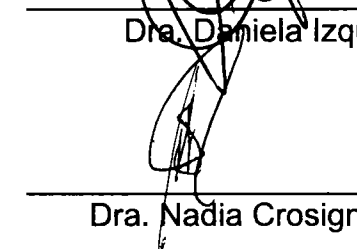
Segundo miembro (Tutor):

  
\_\_\_\_\_  
Dr. Santiago Sosa

Tercer miembro:

  
\_\_\_\_\_  
Dr. Daniela Izquierdo

Cuarto miembro (Co Tutora):

  
\_\_\_\_\_  
Dr. Nadia Crosignani

Fecha:

14 de noviembre de 2019.

Autor:

\_\_\_\_\_  
Br. Adriana Furtado de Álava

**FACULTAD DE VETERINARIA**

Aprobado con 12 (doce) votos

33920

## **AGRADECIMIENTOS**

A Nadia Crosignani y Santiago Sosa, por la confianza, por toda la movida para hacer posible este trabajo y por el apoyo durante este proceso de aprendizaje personal y académico.

A Daniela Izquierdo y Florencia Sollier por su calidez humana y la buena disposición siempre.

A Erika Matías, muchas gracias por toda la ayuda y la buena disposición durante todo el trabajo.

A Rosina, Alejandra, Julia, Andrea y Laura de biblioteca por evacuar todas las consultas con gran amabilidad y ayudarme en la búsqueda bibliográfica.

A toda la familia de Tay, Paola, Andrés y a los pequeños Bauti, Santino y Carmela por todo el cariño, la confianza y por abrirme las puertas de su casa desde el primer momento.

Rodri, mi compañero de vida que me aguantó en este camino lleno de momentos lindos y otro no tanto. Gracias por sostenerme y ser mi cable a tierra, por ser tan generoso, paciente y por estar codo a codo siempre, te amo Roque.

A mi familia, Bea y Álvaro, a Diana y Flor por toda la fuerza, el apoyo, la confianza y por estar cerquita en cada paso. A Vera la sobrina más linda, a Estela, Naty y Cami.

A Ileanita, Luciana y Fabián, gracias por haber estado en momentos claves, conteniendo y ayudándome a seguir creciendo.

A mi familia gatuna Olga, Cássia, Simón y Lorenzo, por el amor incondicional y por elegirnos cada día. ¡Lo más grande que hay! A Sami, mi gran compañera durante 18 años.

A Viri, Michi, Lau, Vicky, Juan y Paul. Amigos de la vida con quienes he compartido muchísimas horas de estudio, tertulias y comilonas. Salú!

A Mage por ser tan generosa persona y profesional, de quien aprendo mucho todos los días.

A Erika por la confianza y el apoyo en las diferentes etapas durante estos últimos años.

## TABLA DE CONTENIDO

|   | <b>Página</b> |
|---|---------------|
| PÁGINA DE APROBACIÓN.....   | 2             |
| AGRADECIMIENTOS.....  | 3             |
| LISTA DE TABLAS Y FIGURAS.....  | 6             |
| ÍNDICE DE ABREVIATURAS.....   | 7             |
| RESUMEN.....  | 8             |
| SUMMARY.....  | 9             |
| <b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>   | <b>10</b>     |
| <b>2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.....</b>                                       | <b>12</b>     |
| 2.1. <i>Cannabis sativa</i> L: principales características.....             | 12            |
| 2.2. Antecedentes sobre el uso de <i>Cannabis</i> sp. en medicina .....     | 13            |
| 2.3. Efecto terapéutico de los cannabinoides en medicina veterinaria.....   | 15            |
| 2.4. Osteoartrosis en perros.....   | 16            |
| 2.5. Dolor crónico asociado a la OA.....                                    | 18            |
| 2.5.1. Fisiopatología del dolor.....  | 19            |
| 2.5.2. Signos clínicos y diagnóstico de dolor crónico en perros con OA..... | 20            |
| 2.5.3. Manejo del dolor crónico en perros con OA.....                       | 20            |
| <b>3. OBJETIVOS</b>   |               |
| 3.1. Objetivo General.....  | 23            |
| 3.2. Objetivos Específicos.....   | 23            |
| <b>4. PRESENTACIÓN DEL CASO CLÍNICO</b>                                     |               |
| 4.1. Anamnesis.....   | 24            |
| <b>5. MATERIALES y MÉTODOS.....</b>   | <b>26</b>     |
| 5.1. Tratamiento.....   | 26            |
| 5.2. Cuestionarios para la tutora del paciente.....                         | 26            |
| 5.3. Examen paraclínico de laboratorio.....                                 | 26            |
| <b>6. RESULTADOS.....</b>   | <b>27</b>     |
| <b>7. DISCUSIÓN.....</b>  | <b>30</b>     |
| <b>8. CONCLUSIONES.....</b>   | <b>32</b>     |
| <b>9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>                                   | <b>33</b>     |
| <b>10. ANEXOS.....</b>  | <b>39</b>     |
| 10.1 Examen paraclínico radiográfico.....                                   | 39            |

|  |    |
|--|----|
| 10.2. Examen ultrasonográfico.....   | 41 |
| 10.3. Escala de Brown: breve inventario de dolor canino (BIDC).....          | 42 |
| 10.4. Índice de dolor crónico de Helsinki para tutores de perros con OA..... | 44 |

## LISTA DE TABLAS Y FIGURAS

### Página

|  |    |
|--|----|
| <b>Tabla 1.</b> Resultados del hemograma y bioquímica sanguínea al comienzo y al final del estudio.....                            | 29 |
| <b>Figura 1.</b> Taylor, nuestro paciente.....   | 24 |
| <b>Figura 2.</b> Evolución del dolor durante el tratamiento medido a partir de la escala BIDC .....                                | 27 |
| <b>Figura 3.</b> Evolución de calidad de vida medida de acuerdo al índice de dolor crónico de Helsinki durante el tratamiento..... | 27 |
| <b>Figura 4.</b> Radiografía de la articulación del codo derecho.....  | 40 |
| <b>Figura 5.</b> Radiografía de cadera.....  | 40 |
| <b>Figura 6.</b> Radiografía de región lumbosacra.....   | 41 |

## ÍNDICE DE ABREVIATURAS

|                 |   |
|-----------------|---|
| AINEs           | antiinflamatorios no esteroideos                                      |
| AEA             | N-araquidonoil etanolamina (Anandamida)                               |
| CBC             | cannabicromeno  |
| CBD             | Cannabidiol   |
| CBDa            | ácido carboxílico de CBD  |
| CBG             | Cannabigerol  |
| DA              | dermatitis atópica  |
| DAR             | diacereína  |
| DC              | displasia de codo   |
| DAGL            | diacilglicerol lipasas $\alpha$ y $\beta$                             |
| DCF             | displasia coxofemoral   |
| $\Delta^9$ -THC | delta-9-tetrahydrocannabinol  |
| 2-AG            | 2-araquidonoil glicerol   |
| EDA             | Enfermedad degenerativa articular                                     |
| EOG             | examen objetivo general   |
| FAAH            | amidohidrolasa de ácidos grasos ( <i>fatty acid amide hydrolase</i> ) |
| FCM             | fragmentación de la apófisis coronoides medial                        |
| GABA            | ácido gamma-aminoburírico   |
| IASP            | Asociación Internacional para el Estudio del Dolor                    |
| OA              | osteoartrosis   |
| OCD             | osteocondritis disecante  |
| PANU            | proceso ancóneo no unido  |
| PO              | posología oral  |
| ME              | médula espinal  |
| MGL             | monoacilglicerol lipasa   |
| NAPE-PLD        | N-acil-fosfatidil-etanolamina   |
| SEC             | sistema endocannabinoide  |
| THCa            | ácido tetra hidro cannabinólico                                       |

## RESUMEN

El dolor en perros asociado a la Osteoartritis (OA) es el signo clínico más frecuente, manifestado por claudicación de uno o más miembros y por tanto afectando negativamente la calidad de vida. Esta artropatía degenerativa representa un desafío para el clínico en el diagnóstico y la elección del tratamiento farmacológico y no farmacológico. Los fármacos más utilizados actualmente han sido vinculados con alteraciones hepáticas y renales. Los fitocannabinoides, como el Cannabidiol (CBD), actúan en receptores cannabinoides específicos CB1 y CB2 presentes en todo el organismo. Estos participan en la modulación del dolor, como analgésicos y disminuyendo la inflamación. Los efectos secundarios generados son menores ante un dolor incapacitante como es el dolor crónico. La evidencia sobre la acción farmacológica de CBD en perros es escasa. El objetivo de este trabajo fue evaluar el efecto analgésico y la calidad de vida en un perro adulto con dolor crónico por OA administrando CBD vía oral. La evaluación del paciente se llevó a cabo mediante dos cuestionarios, uno para evaluar el dolor crónico OA (Breve intervalo de dolor crónico) y otro para estimar la calidad de vida (Índice de dolor crónico Helsinki). Los mismos fueron completados por la tutora del paciente durante 30 días consecutivos. Además se tomaron muestras sanguíneas en el día 0 y el día 30 para controlar y evaluar posibles alteraciones. Se observó a partir del día 3 una disminución del dolor (32%) y un incremento en la calidad de vida. Ambas tendencias se mantuvieron hasta el final del tratamiento con escasas variaciones. La actividad de la enzima fosfatasa alcalina tuvo un leve incremento al final del estudio. Los resultados del estudio sugieren que el CBD tuvo un efecto positivo sobre el confort, movilidad y calidad de vida del animal, sin manifestar efectos secundarios no deseados. Son necesarios futuros estudios que apunten a evaluar la utilización de cannabinoides como parte de la terapia antiálgica multimodal en el tratamiento del dolor crónico asociado a la OA.



## **SUMMARY**

Pain in dogs associated with Osteoarthritis (OA) is the most frequent clinical sign, manifested by claudication of one or more members and therefore negatively affecting the quality of life. This degenerative arthropathy represents a challenge for the clinician in the diagnosis and choice of pharmacological and non-pharmacological treatment. The most commonly used drugs have been linked to liver and kidney disorders. Phytocannabinoids, such as Cannabidiol (CBD), act on specific CB1 and CB2 cannabinoid receptors present throughout the body. These receptors participate in pain modulation, relieving pain and reducing inflammation. The side effects generated are minor in the face of disabling pain such as chronic pain. The evidence on the pharmacological action of CBD in dogs is scarce. The objective of this work was to evaluate the analgesic effect and the quality of life in an adult dog with chronic pain due to OA by administering CBD orally. The evaluation of the patient was carried out by means of two questionnaires, one to evaluate the chronic pain OA (Brief interval of chronic pain) and another to estimate the quality of life (Helsinki chronic pain index). The patient's tutor completed them for 30 consecutive days. Blood samples were also taken on day 0 and day 30 to control and evaluate possible alterations. A decrease in pain (32%) and an increase in quality of life were observed from day 3. Both trends remained until the end of the treatment with few variations. The activity of the enzyme alkaline phosphatase had a slight increase at the end of the study. The results of the study suggest that CBD had a positive effect on the comfort, mobility and quality of life of the animal, without manifesting unwanted side effects. Future studies are needed to evaluate the use of cannabinoids as part of multimodal analgesic therapy in the treatment of chronic pain associated with OA.

## 1. INTRODUCCIÓN

Los avances en la medicina veterinaria han permitido lograr mayor expectativa de vida en perros y gatos. Esto hace que patologías consideradas antes terminales hoy sean tratadas como crónicas. La gama de enfermedades que los pacientes geriátricos pueden presentar es amplia, varias de ellas traen como consecuencia el padecimiento de dolor crónico y/o neuropático (Beale y col., 2005; Brown y col., 2007), afectando negativamente la calidad de vida del animal a corto o largo plazo (Fox, 2010).

La Osteoartrosis (OA), también conocida como enfermedad degenerativa articular (EDA), es una de las enfermedades musculoesqueléticas más comunes en perros geriátricos (Rychel, 2010). Se estima que hasta el 20% de los animales mayores de un año la padecen (Johnston, 1997; Fox, 2010). El dolor es el principal signo clínico, manifestándose a través de alteraciones del comportamiento y reducción general de la actividad, alteraciones en la marcha como claudicación, rigidez, limitación y reducción de la amplitud de movimiento, entre otros. Las alteraciones radiográficas no han mostrado relación con la función de los miembros afectados. Sin embargo, la radiografía simple es el método más utilizado para diagnóstico, aunque los signos radiográficos suelen ser inespecíficos (Abercromby y col., 2010). La resonancia magnética permite detectar más rápidamente la OA que las radiografías, debido a los cambios que pueden ocurrir en los tejidos blandos periarticulares causantes del dolor (Gordon y col., 2003).

El interés y el estudio de medicamentos en base a *Cannabis* han ido aumentando a partir del descubrimiento del sistema endocannabinoide (SEC), la identificación de la Anandamida (AEA) y 2-araquidonilglicerol (2-AE), sus principales agonistas endógenos (Mechoulam y col., 1998; Hohmann, 2006; Grotenhermen y Muller-Vahl, 2012).

En las últimas cuatro décadas la discusión sobre el uso de cannabinoides para la medicina ha ganado atención mundial. Estudios sobre el uso de *Cannabis* ha facilitado su autorización para el uso terapéutico en varios países, sin embargo, en medicina veterinaria falta evidencia científica. Investigaciones para el uso de estos compuestos en el tratamiento de alodinia, hiperalgesia térmica, dolor neuropático, como antiinflamatorio, antidepresivo y dolor crónico han sido estudiadas en ratones y en otras especies como el ser humano y los perros (Landa y col., 2016; Casey y col., 2017; Genaro 2017).

Gamble y col. (2018) realizaron un estudio específico en perros con Osteoartrosis, donde evaluaron la farmacocinética y la eficacia clínica en el manejo del dolor con Cannabidiol (CBD) en base oleosa. Postularon que con una dosis de 2mg/kg de CBD dos veces al día se incrementó la calidad de vida y actividad de los perros tratados. No fueron observados efectos secundarios a no ser un aumento significativo en la fosfatasa alcalina (ALP), sin embargo los valores se mantuvieron dentro del rango fisiológico.

La literatura específica para el tratamiento del dolor crónico en medicina veterinaria es escasa. Por ello, es necesario realizar nuevas investigaciones que aporten información para mejorar la calidad de vida de nuestros pacientes con cuadros de dolor crónico y/o neuropático. Considerando estos antecedentes, este trabajo pretende aportar

información sobre el uso de cannabinoides para el tratamiento de dolor crónico en perros con osteoartrosis.

## 2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

### 2.1. *Cannabis sativa* L: principales características

La planta de *cannabis* o cáñamo (*Cannabis sativa*) es utilizada desde hace miles de años en muchas culturas, siendo unas de las primeras plantas cultivadas por el hombre. Existen relatos de su uso desde la antigua China hace más de cinco mil años y Persia medieval donde era utilizada para la producción de fibra y aceite, por sus efectos psicoactivos y terapéuticos. En Europa a fines del siglo XIX fue uno de los preparados más usados en medicina humana para el tratamiento de convulsiones, infecciones bacterianas, como analgésico, estimulante del apetito, depresión y antiemético, entre otros (Ramos Atance y Fernández Ruiz, 2000; Duran, 2005; Zuardi, 2006; Martín-Sánchez y col., 2009; Grotenhermen y Muller-Vahl, 2012; Temple, 2016). Aunque utilizados por largo tiempo, es reciente la producción científica sobre su potencial terapéutico (Landa y col., 2016).

Los cannabinoides son sustancias químicas que actúan en receptores cannabinoides (CB1 y CB2) específicos en el cuerpo de los vertebrados (Mechoulam y col., 1998; Casey y col., 2017). Se conocen tres grupos: aquellos producidos naturalmente por el cuerpo (endocannabinoides), los herbales o fitocannabinoides y sintéticos (Sativex®, Nabilone®, Rimonabant®, Marinol®, Bedrocan® entre otros) (Grotenhermen y Muller-Vahl, 2012). Los endocannabinoides son ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga derivados del ácido araquidónico y poseen selectividad para uno u otro tipo de receptor endocannabinoide (Campora, 2012). De los fitocannabinoides identificados, más de 100 son exclusivos de *Cannabis sativa* (Landa y col., 2016), entre ellos pueden interactuar y producir efectos sinérgicos o antagónicos (Blake y col., 2006).

Gaoni y Mechoulam (1964) lograron aislar el principal componente activo de *Cannabis sativa*, el delta-9-tetrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC), componente psicoactivo; poco tiempo después se aislaron la mayoría de los cannabinoides herbales como el Cannabidiol (CBD) con propiedades no psicoactivas (Mechoulam y col., 1998; Duran, 2005; Macarrone y col., 2015; Landa y col., 2016). El aislamiento de estos componentes de la planta ha contribuido a profundizar su estudio (Zuardi, 2006). Sin embargo, el uso de sustancias cannabinoides en medicina es limitado en muchos países debido a restricciones legales, éticas y morales (Martín-Sánchez y col., 2009).

A comienzos de los '90, el interés en el estudio del cannabis volvió a tomar importancia con la descripción y clonación de receptores específicos para los cannabinoides en el sistema nervioso, y con el posterior aislamiento de N-araquidonil-etanolamida o anandamida (AEA) y 2-araquidonil glicerol (2-AG), principales agonistas endógenos (Mechoulam y col., 1998; Hohmann, 2006; Zuardi, 2006; Grotenhermen y Muller-Vahl, 2012). Estos agonistas son sintetizados a demanda, además por su naturaleza lipídica tienen la capacidad de difundir y atravesar membranas (Pazos Rodríguez y Grandes Moreno, 2017).

Se ha estudiado que el sistema cannabinoide endógeno o sistema endocannabinoide (SEC) está compuesto por receptores específicos de cannabinoides (CB1 y CB2), sus ligandos o agonistas endógenos (AEA y 2-AG) ambos acoplados a proteína G, y las enzimas responsables de la producción y degradación de estos agonistas: fosfolipasa D selectiva de N-acil-fosfatidil-etanolamina (NAPE-PLD) y diacilglicerol lipasas (DAGL)  $\alpha$  y  $\beta$ , (para AEA y 2-AG, respectivamente), y su inactivación hidrolítica o degradación por acción de la amidohidrolasa de ácidos grasos (FAAH, *fatty acid amide hydrolase*) y la monoacilglicerol lipasa (MGL), entre otras. Estas enzimas determinan que la intervención fisiológica y fisiopatológica de ambos endocannabinoides sea distinta (Pazos Rodríguez y Grandes Moreno, 2017). Se sabe que los receptores del SEC tienen un rol importante en la modulación del dolor, disminución de la inflamación y efectos beneficiosos en la inflamación gastrointestinal y visceral (Galiazzo y col., 2018; Gamble, 2018).

Los receptores CB1 se encuentran en altas concentraciones en el sistema nervioso central (SNC), principalmente en ganglios basales, cerebelo, hipocampo, hipotálamo y región posterior de la médula espinal. Mientras que los receptores CB2 se expresan principalmente en células del sistema inmune, encontrándose en mayores concentraciones en macrófagos y en el bazo. Ambos receptores también se encuentran distribuidos en el sistema nervioso periférico (SNP) y tejido sinovial articular (La Porta y col., 2014; Valastro y col., 2017; Gamble, 2018; O'brien, 2018). La activación de los receptores endógenos CB1, resulta en inhibición retrógrada neuronal de la liberación de acetilcolina, dopamina, GABA (ácido gamma-aminobutírico), histamina, serotonina, glutamato, colecistokinina, D-aspartato, glicina y noradrenalina (Landa y col., 2016). Esta activación se traduce en efectos terapéuticos antieméticos, neuroprotectores, antiinflamatorios y analgésicos, entre otros. Además, fue estudiado que estas sustancias actúan también en receptores de serotonina 5-HT<sub>3</sub>, componente de la neuromodulación del dolor a nivel del SNC (Duran, 2004; Hohmann, 2006; Grotenhermen y Muller-Vahl, 2012; Freundt-Revilla y col., 2017)

## **2.2. Antecedentes sobre el uso de *Cannabis* sp. en medicina.**

Se han publicado numerosos estudios para el tratamiento del dolor oncológico en humanos. Staquet y col. (1978) evaluaron los efectos analgésicos de un análogo sintético nitrogenado de THC (NIB) 4mg, codeína 50 mg y placebo. Más adelante Duran (2005) estudió diferentes dosis de THC para el alivio del dolor crónico oncológico, y en un segundo trabajo lo comparó con la codeína. En este último concluyó que 10 mg de THC tuvieron la misma potencia analgésica que 60 mg de codeína. Encontraron que los efectos de analgesia de NIB y codeína fueron superiores que el efecto placebo y equivalentes entre sí.

Trabajos más recientes en humanos han utilizado nuevas presentaciones farmacológicas de extracto de THC:CBD en spray bucal (Landa, 2016) como adyuvante analgésico en pacientes oncológicos con pobre respuesta a la terapia con opioides, logrando mejorar su bienestar (Johnson y col., 2010; Portenoy y col., 2012). La eficacia analgésica de los cannabinoides THC:CBD también ha sido estudiada en pacientes con dolor neuropático por avulsión de plexo braquial (Berman y col., 2004), esclerosis

múltiple, lesión medular y amputación (Wade y col., 2003). En todos estos trabajos los efectos colaterales observados fueron somnolencia y mareos, calificados como complicaciones menores ante un dolor incapacitante.

Ensayos clínicos controlados realizados en 291 pacientes humanos con epilepsia refractaria entre 25 y 45 años de edad, mostraron que el CBD reducía la frecuencia de convulsiones más del 50% en comparación con un placebo según el tipo de epilepsia o la edad (Notejane y col., 2018). También se ha estudiado que el CBD posee mejor potencial terapéutico como antiepiléptico que el THC, sin embargo se desconoce el mecanismo exacto del CBD para esta función (Samanta, 2019).

Blake y col. (2006) estudiaron el efecto analgésico de los cannabinoides en 58 pacientes humanos con artritis reumatoide a los cuales se les suministró Cannabis sintético (Sativex®) vía oral durante 5 semanas para el tratamiento del dolor, evidenciando una mejora significativa del dolor en movimiento, en reposo y mejora en la calidad del sueño. El único efecto colateral observado en 8 de los pacientes fueron mareos transitorios calificados como leves, sin embargo ninguno optó por salir del estudio a causa de estos.

Según la Sociedad Uruguaya de Pediatría, los efectos adversos principalmente derivan de estudios realizados en personas adultas. Los más frecuentemente observados han sido: somnolencia, sedación, mareos, debilidad, fatiga, síntomas gastrointestinales y ganancia o pérdida de peso. Estos fueron descritos de leves a moderados (Notejane y col., 2018).

En algunos estudios preclínicos con modelos animales (ratas) se ha encontrado evidencia de los efectos terapéuticos beneficiosos que poseen los principales cannabinoides de las plantas sobre las convulsiones, epilepsia y como neuroprotectores, coincidentes con ensayos realizados en humanos (Rosenberg y col., 2016). En perros que padecen epilepsia idiopática, se ha encontrado en el líquido cefalorraquídeo un aumento de anandamida (AEA) en comparación con perros sanos. A partir de ello Freundt-Revilla y col. (2017) realizaron por primera vez un estudio para describir la distribución espacial de los receptores CB1 en el SNC y SNP de animales sanos (un cachorro de 4 semanas, 3 perros de 6 meses y uno de 10 años de edad). La inmunohistoquímica realizada en varias regiones del encéfalo, médula espinal y nervios periféricos, mostró una fuerte inmunorreactividad en todas ellas. Además, fueron pocas las diferencias encontradas en la expresión de CB1 de acuerdo a las localizaciones anatómicas analizadas en los perros de diferente edad. Concluyeron, que la expresión de este receptor en estas regiones estaría relacionado con los efectos que tienen los cannabinoides en la cognición, memoria, funciones motoras y la sensibilidad al dolor.

Décadas atrás ya se estudiaban los efectos del THC en perros. Bajo anestesia, Jandhyala y col. (1976b) administraban THC i/v a perros mestizos para evaluar la hemodinámica pulmonar. En otro trabajo, Jandhyala y col. (1976a) pone a prueba perros anestesiados a los que les administraron THC i/v durante 35 días, para evaluar la función cardiovascular. No encontraron alteraciones en la contractilidad y función del miocardio.

Harvey y col. (1991) encontraron metabolitos urinarios de CBD en humanos, ratas y perros. Posteriormente varios autores comenzaron a estudiar la farmacocinética y la vida media de CBD en el plasma de perros a partir de diferentes dosis y vías de administración: intravenosa, oral y transdérmica. La vida media que encontraron Samara y col. (1998) fue de 8hs promedio en plasma. La vida media de la dosis oral no pudo ser determinada debido a los bajos valores en plasma de CBD, a las 12hs (Bartner y col., 2018) y 24hs de administrado el CBD.

Recientemente en Australia, Casey y col. (2017) realizaron un estudio en ratones con dolor crónico neuropático inducido, donde evaluaron la interacción con los fitocannabinoides THC y CBD para el alivio del dolor. Mostraron que los efectos secundarios (incoordinación motora, catalepsia y sedación) producidos por la administración de THC solo, desaparecieron al combinarlo con dosis bajas de CBD. Propusieron que la coadministración de THC:CBD a dosis bajas mejoró sinérgicamente los efectos analgésicos del THC para este modelo.

Si bien existen pocos estudios preclínicos publicados que evalúen los moduladores del SEC en humanos con OA, se ha encontrado en pacientes con OA que los tejidos sinoviales expresan tanto receptores CB1 como CB2, y también que el líquido sinovial contiene AEA y 2-AG. Sin embargo, en el líquido sinovial de personas sanas estos endocannabinoides estaban ausentes. Se han identificado también, receptores CB1 y CB2 en el tejido sinovial de roedores (O'Brien y McDougall, 2018). Por primera vez, Valastro y col. (2017) lograron identificar y cuantificar los niveles de endocannabinoides y compuestos séquito en el líquido sinovial de perros con osteoartritis.

### **2.3. Efecto terapéutico de los Cannabinoides en medicina veterinaria**

Son escasos los estudios realizados en medicina veterinaria que muestran el efecto terapéutico de los cannabinoides para el manejo del dolor en perros (Sampaio Fonseca Repetti y col., 2019). Se conoce que el componente psicoactivo (THC) es tóxico en perros y gatos, mientras que los compuestos no psicoactivos como el CBD son mejor tolerados y no producen toxicidad en las personas ni animales (Sosa y col., 2017; Bartner, 2018). Sin embargo aún no hay evidencia clara en perros sobre la acción farmacológica de estos compuestos químicos (Łebkowska-Wieruszewska y col., 2019), ni los efectos secundarios a largo plazo del CBD en el hígado y su eficacia (McGrath y col., 2018).

McGrath y col. (2018) evaluaron la tolerabilidad de CBD en un grupo de 30 perros sanos de raza Beagle. Éstos, recibieron de forma aleatoria CBD en forma de cápsulas con aceite + CBD, aceite con CBD o crema infundida con CBD a diferentes dosis (10 mg/kg/día o 20 mg/kg/día) durante 6 semanas. En todos los casos fue bien tolerado, sin embargo todos experimentaron diarrea que no estuvo relacionada a la formulación o la dosis de CBD administrada. Los que recibieron CBD vía oral tuvieron un aumento sérico de la enzima fosfatasa alcalina dependiente de la dosis.

El receptor CB2 es fácilmente estimulado durante un proceso inflamatorio o luego de una lesión tisular, pudiendo aumentar hasta 100 veces (Pazos Rodríguez y Grandes

Moreno, 2017). Campora y col. (2012) estudiaron la distribución de receptores CB1 y CB2 en la piel de perros sanos y otros con Dermatitis atópica (DA). Encontraron que la inmunoreactividad en la piel de animales con DA era más fuerte que la piel de animales sanos. Concluyeron que el SEC y compuestos cannabimiméticos tienen acción protectora contra los efectos alérgicos inflamatorios. Un trabajo similar fue realizado por Miragliotta y col. (2018) en la piel de gatos sanos y gatos con hipersensibilidad dérmica (dermatitis alérgica). Encontraron mayor expresión de los receptores cannabinoides CB1 y CB2 en la piel de los gatos hipersensibles en comparación con la piel de los gatos sanos. Se ha observado también la inmureactividad de los receptores CB1 y CB2 en la lámina propia, células epiteliales y plexo submucoso del tracto gastrointestinal de perros, con efecto protector y antiinflamatorio (Galiazzo y col., 2018).

McGrath y col. (2019) por primera vez en un ensayo clínico aleatorio, ciego y controlado realizado en perros con epilepsia idiopática refractaria, evaluaron la variación en la frecuencia de convulsiones a partir de la administración de *cannabidiol* vs. placebo, complementario al tratamiento convencional que estaban recibiendo. Un grupo recibió aceite (n = 9) con CBD (2.5 mg/kg, PO) dos veces al día durante 12 semanas y el grupo placebo (n = 7) solo aceite en las mismas condiciones. Los perros que recibieron CBD tuvieron una disminución en la frecuencia de convulsiones del 33% en comparación con el grupo placebo. A su vez correlacionaron las concentraciones plasmáticas de CBD con la disminución en las frecuencias de crisis al encontrar una mayor actividad de la enzima fosfatasa alcalina en los perros que recibieron CBD. Los tutores de los animales no reportaron efectos secundarios.

Recientemente Gamble y col. (2018) realizaron un estudio con 4 perros Beagle adultos castrados entre 3 y 7 años de edad que padecían OA. Se les administró aceite de oliva conteniendo CBD [(~10mg/mL de CBD: partes iguales de CBD y ácido carboxílico de CBD (CBDa), 0.24mg/mL tetrahydrocannabinol (THC), 0.27mg/ml cannabicromeno (CBC), y 0.11mg/mL cannabigerol (CBG); los demás cannabinoides fueron menores a 0.01mg/mL)]. Las dosis administradas fueron de 2mg/kg y 8mg/kg, PO cada 12 horas (dos horas previas al alimento) durante 4 semanas con intervalo de 2 semanas entre una dosis y otra. Mostraron que la vida media promedio fue de 4,2 horas para ambas dosis. En todos los perros se observaron efectos analgésicos que mejoraron la actividad y el confort de los animales, sin observarse efectos secundarios no deseados por parte de los propietarios durante las primeras 24 horas.

#### **2.4. Osteoartrosis en perros**

La OA es un proceso patológico degenerativo de las articulaciones móviles, caracterizada por el deterioro y pérdida del cartilago articular hialino, formación de tejido óseo en la superficie y márgenes articulares (remodelación) y la inflamación intermitente de la membrana sinovial (Renberg, 2005; Abercromby y col., 2010). Esta degeneración crónica osteoarticular se caracteriza por ser de lenta progresión y tener una etiología múltiple con un mismo estadio final: degeneración y disfunción articular, por ello es considerada como un proceso patológico y no una enfermedad única (Fox, 2010; Kapoor y col., 2011). En la articulación sinovial afectada existen varias fuentes de dolor ya que



todos sus componentes están involucrados: el cartílago articular hialino, hueso subcondral, membrana y líquido sinovial, cápsula articular y tejidos blandos periarticulares. De esta forma la articulación podría considerarse como un órgano (López-Armada y col., 2004; Fox y Millis, 2010; Rizzo, 2016).

Es una causa habitual de dolor y disfunción que afecta a perros de mediano a gran porte, cuyos signos clínicos pueden variar mucho entre individuos (Beale y col., 2005; Brown y col., 2007; Fox y Millis, 2010; Rizzo, 2016). Frecuentemente es subdiagnosticada o no tratada debido a que en ocasiones es considerada por los tutores como un signo común del envejecimiento del animal (Abercromby y col., 2010; Rychel, 2010). En estadios tempranos suele ser asintomática, al progresar la enfermedad la incomodidad del animal se vuelve más frecuente, siendo exacerbado por la carga del peso corporal y el movimiento. En etapas avanzadas el dolor puede generalizarse interfiriendo con varias de las actividades y comportamientos (Fox, 2010).

La etiología y patogenia de este proceso degenerativo aún continúan en estudio (López-Armada y col., 2004; Kapoor, 2011). La OA según su origen o su causa puede clasificarse en primaria (idiopática) o secundaria. La OA primaria es un proceso que se asocia a la vejez, así como también a factores genéticos que influyen en la edad de inicio del proceso y el desarrollo de la degeneración primaria. Mientras que la OA secundaria, con mayor frecuencia de presentación en caninos puede ocurrir a consecuencia de trastornos en el desarrollo (displasia de cadera y codo, osteocondrosis, entre otros) o ser adquirida (traumatismos, inestabilidad articular, enfermedad de ligamento cruzado craneal, entre otros) (Fox, 2010; Rizzo, 2016).

Existen dos mecanismos, desde el punto de vista biomecánico que generan estrés en las articulaciones: fuerzas anormales ejercidas sobre una articulación normal (OA asociada a trastornos adquiridos) o por fuerzas normales que actúan sobre una articulación anormal (OA secundaria por trastornos del desarrollo). La obesidad observada en perros adultos, es un factor que acentúa el estrés en la o las articulaciones afectadas (Fox, 2010). A su vez, la influencia de factores genéticos y ambientales asociados explicarían las variaciones entre individuos con un trastorno etiológico común, sobre la velocidad de progresión y severidad de la enfermedad (Rizzo, 2016).

La síntesis y degradación de los componentes de la matriz del cartílago está relacionada con la liberación de mediadores inflamatorios (IL-1, citoquinas, factor de necrosis tumoral (FNT), óxido nítrico (ON) y factores de crecimiento); a su vez esta liberación depende de la nutrición e integridad de la matriz y la carga articular. Si bien el cartílago cuenta con procesos endógenos de reparación, cuando estos no son suficientes para compensar el daño, se vuelve irreversible (Fox, 2010). Se conoce que en las etapas finales de la OA, la membrana sinovial desarrolla un proceso inflamatorio que es decisivo en la patogenia y en el grado en que se exprese la enfermedad clínicamente. Si recordamos que el cartílago articular hialino es un tejido avascular que se nutre mediante difusión simple, cualquier perturbación mecánica que altere la presión normal sobre el cartílago produce un desequilibrio en su metabolismo (formación y destrucción de condrocitos) (López-Armada y col., 2004, Rizzo, 2016).

Dentro de las enfermedades ortopédicas no traumáticas de perros en crecimiento, la displasia de cadera y codo (DC) son muy frecuentes. Ambos trastornos al estar asociados a la incongruencia articular y la lesión del cartílago articular, tienden a desarrollar a largo plazo osteoartrosis (Manfredi y col., 2018).

La displasia de codo (DC) se origina por un desarrollo anormal de la articulación del codo, y se puede presentar de acuerdo a cuatro condiciones: proceso uncóneo no unido (PANU); fragmentación de la apófisis coronoides medial (FCM) y osteocondritis disecante (OCD) de la porción medial del cóndilo humeral e incongruencia articular (Michelsen, 2012; Manfredi y col., 2018). Pueden aparecer de forma aislada o asociadas una a otra, aunque no es habitual que aparezcan al mismo tiempo. El PANU se ve con mayor frecuencia en perros de razas grandes, cuya característica principal es que el centro de osificación del proceso uncóneo no se logra fusionar con el olécranon en el tiempo de desarrollo estimado a los cinco meses de edad. El resultado es inestabilidad de la articulación, con o sin desprendimiento del proceso uncóneo que conlleva a posterior osteoartrosis y dolor crónico si no es diagnosticada a tiempo; desarrollándose con frecuencia un proceso bilateral (Beale y col., 2005; Fox, 2017).

## **2.5. Dolor Crónico asociado a la Osteoartrosis**

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) define el dolor como una “experiencia emocional y sensorial desagradable asociado a una lesión tisular real o potencial, o descrita en términos de dicha lesión” (Martín-Sánchez y col., 2009; IASP, 2017). Esta definición ha sido modificada para su adecuación a los animales por Molony y Kent de la siguiente forma: “El dolor en los animales es una experiencia aversiva sensorial y emocional que representa el estado consciente del animal de amenaza o daño a la integridad de sus tejidos; modificando la fisiología y el comportamiento de dicho animal para reducir o evitar el daño, disminuir la probabilidad de recurrencia y promover la recuperación” (Van Loon y col., 2010). A sí mismo, el dolor ha sido clasificado de varias formas, según su duración en: agudo, crónico o intermitente; de acuerdo al origen anatómico: somático, visceral o neuropático y según la gravedad: leve, moderado y severo (Belshaw, 2018).

Anteriormente se decía que el dolor crónico era aquel que existía más allá de la duración esperada asociada con el dolor agudo, de 3 a 6 meses, ya que la distinción entre agudo y crónico no es estricta (Mathews y col., 2014; Belshaw, 2018). Recientemente se describe como el dolor que persiste más allá del tiempo de curación normal o aquel que persiste en condiciones en que la curación no ha ocurrido o no ocurrirá por no tener cura, solo se realiza el control de los síntomas (Fox, 2010). Por la complejidad en la percepción del dolor en los animales, las pautas de comportamiento, únicas en cada individuo, se vuelven de gran importancia y sus tutores son quienes mejor las identifican (Tranquilli y col., 2001). El dolor crónico poco reconocido o no tratado en los animales puede llevar a una eutanasia prematura. Sin embargo, el reconocimiento y un manejo adecuado del dolor crónico son tan importantes para la vida del paciente como cualquier otro tratamiento médico (Epstein y col., 2015).

### 2.5.1. Fisiopatología del dolor

La vía del dolor podría ser considerada una vía nociceptiva de una cadena de tres neuronas. La neurona de primer orden (o neurona aferente primaria) con origen en la periferia que se dirige hacia la médula espinal (ME); la de segundo orden asciende por la ME de forma contralateral y la neurona de tercer orden se dirige hacia la corteza cerebral y otras estructuras supraespinales (Fox, 2010).

La nocicepción comprende entonces la transducción, conducción y procesamiento en el SNC de las señales producidas por la estimulación de los nociceptores. Este mecanismo se da a partir de tres procesos fisiológicos.: 1) Transducción: transformación de la energía física (estímulo nocivo) en actividad eléctrica en el nociceptor periférico; 2) Transmisión: es la propagación de los impulsos nerviosos a través del SNP (fibras A-delta de rápida conducción y fibras C de lenta conducción); 3) Modulación: producida a través de los sistemas endógenos analgésicos descendentes (sistema opioide, serotoninérgico y noradrenérgico) que modifican la transmisión inhibiendo los estímulos procesados en las células de los cuernos de la médula espinal. (Tranquilli y col., 2001).

Los nociceptores están localizados en las terminaciones libres de neuronas sensoriales periféricas especializadas anatómicamente y fisiológicamente, que responden a estímulos nocivos. Su función es indicar si una lesión es real o potencial, a partir de un estímulo mecánico, químico, eléctrico o térmico, y transformarlos en potenciales de acción. Estas señales eléctricas se transportan a través de axones A-delta poco mielinizados y de gran diámetro, que conducen los impulsos rápidamente. La transmisión por las fibras C es más lenta debido a su menor diámetro y ser desmielinizadas, y su función es la de reforzar la respuesta inmediata producida por las fibras A-delta. Ambas fibras están distribuidas por toda la piel, peritoneo, pleura, periostio, zona ósea subcondral, cápsulas articulares, vasos sanguíneos, músculos, tendones, fascias y vísceras. Los cuerpos celulares de estas fibras aferentes se encuentran en la raíz dorsal de los ganglios nerviosos, extendiendo sus axones hasta el cuerno dorsal de la médula espinal (sustancia gris) (Tranquilli y col., 2001; Fox, 2010; Shilo y Pascoe, 2014).

Sin embargo, el dolor asociado a la OA es más complejo que este mecanismo, ya que además ocurren varios procesos diferentes de mayor complejidad en las funciones de transducción, transmisión, modulación y percepción. Los mismos son resultado de la interacción de cambios estructurales, alteraciones bioquímicas, mecanismos de procesamiento del dolor a nivel periférico y central y proceso cognitivo individual de la nocicepción. El origen del dolor es multifocal: a partir de estímulos directos sobre la cápsula articular y receptores óseos (citoquinas mediadoras de procesos inflamatorios y degenerativos), estimulación mecánica de la cápsula articular (efusión o distensión general), sobre el hueso subcondral (por cargas anormales) y sobre estructuras periarticulares (músculos, tendones y ligamentos). A diferencia del cartílago articular que es aneural, el hueso subcondral contiene fibras nerviosas no mielinizadas que aumentan en número con la OA, llevando a un aumento de presión y consecuente estimulación de estos nociceptores, responsables de la experiencia del dolor (Fox y Millis, 2010, Fox 2017).

### 2.5.2. Signos clínicos y diagnóstico de dolor crónico en perros con OA

El dolor es el signo más frecuente asociado a la OA, con manifestaciones clínicas como la claudicación (Fox, 2010). Es frecuente que los pacientes que sufren dolor por OA no vocalicen, eso hace que algunos tutores tengan dificultad para advertir el dolor de sus mascotas. Los signos de dolor crónico pueden ser muy sutiles y la respuesta de carácter individual. Incluyen comportamiento social y de juego reducido, alteración de la postura, atrofia muscular, cambios en la marcha con reducción en la amplitud de movimiento, cojera e inestabilidad, malestar general, vocalizaciones, inapetencia, lamido excesivo de la región afectada, rechazo a saltar y actividad general reducida según el individuo (Beale y col., 2005; Fox y Millis, 2010; Belshaw, 2018).

Para realizar el diagnóstico es necesaria la historia clínica del paciente, un examen físico general, ortopédico y neurológico, los hallazgos radiográficos del área afectada, artroscopia y artrocentesis, tomografía computarizada y resonancia magnética entre otros estudios complementarios. (Beale y col., 2005; Fox, 2010). Una vez diagnosticada no tiene cura, sin embargo, su tratamiento antiálgico a largo plazo se hace imprescindible para la articulación enferma y para la calidad de vida del paciente (Abercromby y col., 2010; Fox, 2014; Fox, 2017).

### 2.5.3. Manejo del dolor crónico en perros con OA

Es frecuente que animales geriatras con OA posean otra enfermedad concomitante como hepatopatías, insuficiencia renal o patologías gastrointestinales. Estos pacientes junto con los que no toleran la administración de antiinflamatorios no esteroidales (AINEs), necesiten otras opciones para el tratamiento del dolor (Rychel, 2010). Se sabe que los AINE son la primera elección para el tratamiento de OA y se asocian con efectos negativos en la filtración glomerular y tracto gastrointestinal (Gamble, 2018).

Debido a la compleja neurobiología del dolor crónico, se hace difícil establecer un único tratamiento que se adapte a todas las situaciones. Es razonable pensar entonces que un abordaje multimodal es la mejor opción para aliviar el dolor y mejorar la calidad de vida de los pacientes. El enfoque de este abordaje está asociado al manejo farmacológico y no farmacológico. El manejo farmacológico incluye principalmente medicamentos analgésicos antiinflamatorios no esteroidales (AINEs), condroprotectores y suplementos nutracéuticos para la articulación; mientras que el manejo no farmacológico consiste en una dieta adecuada, control de peso, ejercicio controlado, adaptación del ambiente y rehabilitación física como el láser o acupuntura que ayudan a mejorar la movilidad (Johnston y col., 2008; Grubb, 2010; Rychel, 2010; Shilo y Pascoe, 2014; Fox, 2017).

Para que el tratamiento sea exitoso, es importante mantener un buen diálogo con los tutores del paciente para lograr un mejor entendimiento de la enfermedad, sabiendo que va a durar toda la vida del animal y que este tipo de dolor OA no se trata de un proceso normal del envejecimiento. Es frecuente que los tutores sólo distingan los signos cuando hay una claudicación asimétrica en la marcha. Pero en casos donde el proceso es bilateral como ocurre en la displasia de cadera y/o codo, el andar es simétricamente

anormal, alternando el peso hacia los miembros anteriores o posteriores con marcada atrofia muscular en el o los miembros afectados. En muchas ocasiones sólo es posible tratar sus signos de forma conservadora, por lo que el tratamiento y manejo del paciente dependerá de la severidad y su localización (Rychel, 2010). El principal objetivo es eliminar la causa subyacente a la OA, necesitando en muchas ocasiones realizar cirugías para estabilizar la articulación, disminuir el dolor y la inflamación, mejorar la función articular y retrasar o mitigar el proceso artrósico (Beale y col., 2005; Fox, 2017).

La primera línea para el tratamiento médico es el uso de AINEs de acción antiinflamatoria-analgésica-antipirética, con el objetivo de inhibir la producción de prostaglandina (PG) que contribuye directamente con los signos clínicos de la OA y otros procesos fisiológicos. En el perro las complicaciones (polidipsia, poliuria y polifagia) y efectos secundarios por el uso de AINE están asociadas a la sobredosis y la combinación con otro AINE y/o corticoesteroides (Fox, 2017).

Los AINEs utilizados con más frecuencia en perros son el Carprofeno, Meloxicam, Firocoxib, Piroxicam y Dipirona, entre otros (Fox, 2017). Otros fármacos utilizados son el Tramadol, un opioide analgésico de débil acción (Fox, 2010), Gabapentina y Amantadina empleadas frecuentemente para el dolor crónico, pero con pocos estudios preclínicos realizados en perros (Crosignani y col., 2017); La Diacereína, un alcaloide que se diferencia de los AINEs por actuar inhibiendo la IL-1 $\beta$  y no sobre la síntesis de prostaglandinas (Henrotin y col., 2005; Rizzo, 2016).

Hay una tendencia cada vez mayor en el uso de medicamentos naturales por parte de los tutores de mascotas, algunos de éstos pueden tener efecto potencial con el uso simultáneo de un AINE. Los suplementos nutracéuticos, como el ácido graso poliinsaturado omega 3, poseen propiedades antiinflamatorias y efectos terapéuticos para el cartílago, así como también beneficios adicionales en la salud cardíaca, renal, encefálica y sistema inmune. (Johnston y col., 2008; Rychel, 2010). Otros aditivos dietéticos condroprotectores como la glucosamina y sulfato de condroitin ayudan a modificar algunos procesos en el desarrollo de la OA. Éstos modulan la respuesta inflamatoria y nutren al cartílago para una mejor reparación y proteger del daño oxidativo (Manfredi y col., 2018) para favorecer la homeostasis (Henrotin y col., 2005). Estudios recientes en perros con OA suplementados en la dieta con ácidos grasos omega 3 mejoran la comodidad y función, disminuyendo la necesidad del uso de algún AINE (Fox, 2017).

Parte del tratamiento no farmacológico incluye terapia con láser que es bien tolerada por perros y gatos con dolor, incluso en aquellos pacientes con dolor severo disminuyendo los espasmos musculares y mejorando la circulación en la zona afectada. La Acupuntura tiene efectos positivos sobre el dolor brindándoles mayor confort y movilidad a los animales en tratamientos a largo plazo, aunque por sí sola no es suficiente (Rychel, 2010). El control del peso corporal en la OA es muy importante ya que la obesidad en perros adultos puede predisponer a desarrollar lesiones en tejidos blandos adyacentes que debilitan las articulaciones generando inestabilidad, manteniendo un estado de inflamación crónico. Si bien no hay estudios publicados sobre el efecto

colectivo del tratamiento integrativo, cada vez se utiliza más este formato. Existen nuevas herramientas terapéuticas y de diagnóstico para pacientes que tienen una pobre respuesta con las terapias tradicionales o efectos secundarios adversos, como la radiosinovioortesis, células madre y plasma rico en plaquetas que cada vez son más utilizados para el manejo de OA (Fox, 2017).

Si bien la evidencia disponible sugiere que el tratamiento con fitocannabinoides (CBD) es moderadamente eficaz para el tratamiento del dolor crónico, los efectos beneficiosos pueden ser compensados parcial o completamente ante un daño potencialmente grave (Martín-Sánchez y col., 2009). Sin embargo en el estudio de Gamble y col, (2018) concluyeron que los animales tratados con aceite de alto contenido en CBD mejoraron notoriamente el confort y la calidad de vida durante el tratamiento. Por ello este trabajo pretende sumar información sobre el uso de fitocannabinoides como opción para el tratamiento multimodal de dolor crónico osteoartrosico en perros.

### 3. OBJETIVOS

#### 3.1. Objetivo general

Evaluar la eficacia en el tratamiento de dolor crónico de un perro adulto raza Labrador con osteoartrosis, utilizando 1 mg/kg de CBD, extracto de *Cannabis sativa* L.

#### Objetivos específicos

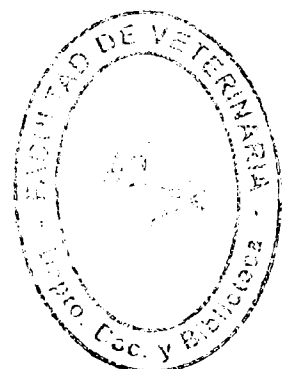
Evaluar el efecto analgésico de un preparado a base de *Cannabis sativa* L mediante el uso de una escala validada para dolor crónico en perros con osteoartrosis.

Establecer si existe modificación en la calidad de vida del paciente tratado con un preparado a base de *Cannabis sativa* L.

Evaluar posibles alteraciones mediante estudios paraclínicos (hemograma y bioquímica sanguínea) al comienzo y al final del tratamiento.

---

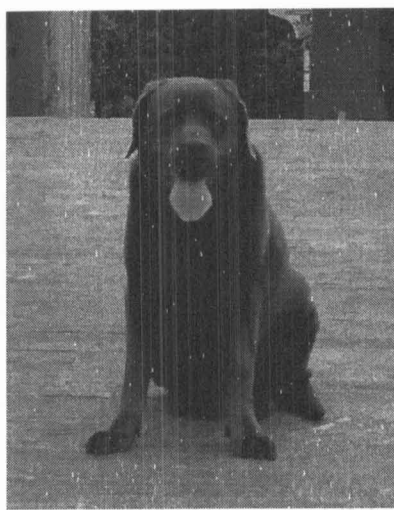
<sup>1</sup> Medic Plast s.a.



## 4. PRESENTACIÓN DEL CASO CLÍNICO

### 4.1. Anamnesis

El día 4 de noviembre de 2016 se realizó la primera consulta del paciente (Taylor) en el Centro Hospitalario del Departamento de Pequeños Animales de la Facultad de Veterinaria, UdelaR. Taylor es un canino macho que al momento tenía 8 años, raza Labrador Retriever, capa color chocolate, entero y con un peso corporal de 37,750 kilos.



**Figura 1.** Taylor, nuestro paciente.

El motivo de consulta fue *“hace más de cuatro años renguea, principalmente luego del ejercicio y con frecuentes crisis de dolor”*.

Anamnesis sanitaria: plan de vacunación anual al día, desparasitaciones internas realizadas de forma trimestral y las externas mensualmente con pipeta. Le dan Artrin®<sup>2</sup> desde hace varios años (1 comprimido al día), cuando tenía crisis de re agudización le administraban Previcox®<sup>3</sup> o Rimadyl®<sup>4</sup>, administrados vía oral.

Anamnesis ambiental: es parte de la familia desde los 2 meses de edad. Durante 8 años ha vivido en apartamento con acceso a un patio de piso duro. Durante este período realizaba paseos diarios de al menos una hora por la vereda, pasto y playa, algunos fines de semana lo llevan al campo. Siempre lo alimentaron con ración balanceada, acceso ad libitum a agua potable con reposición diaria. Hace tres años vive en una casa con parque de pasto.

Anamnesis remota fisiológica: Tuvo dos montas con descendencia en ambas.

---

<sup>2</sup> Brouwer; <sup>3</sup> Merial; <sup>4</sup> Pfaizer.



Anamnesis próxima fisiológica: come, bebe agua, orina y defeca normalmente, y juega.

Anamnesis próxima patológica: hace más de cuatro años que Taylor presenta claudicación luego del ejercicio, en algunas ocasiones con crisis de dolor severo acompañado de quejidos e imposibilidad para levantarse. En el año 2016 se le diagnosticó osteoartrosis de codo derecho y fue tratado durante varios meses con Apiterapia. Posteriormente, luego de la consulta en el Centro Hospitalario del Departamento de Pequeños Animales de la Facultad de Veterinaria, UdelaR, se diagnosticó por examen clínico ortopédico: OA de codo bilateral, Síndrome de cauda equina y Displasia coxofemoral (DCF). En miembro torácico derecho presentó déficit en la flexión de codo (90°); miembro posterior derecho dolor coxofemoral Grado 3; miembro torácico izquierdo con crepitación en la articulación del codo y dolor en hombro Grado 1; miembro posterior izquierdo presentaba dolor coxofemoral Grado 4. Se realizaron estudios paraclínicos radiológicos (Anexo 1) y examen ultrasonográfico (Anexo 2), donde se constató enfermedad degenerativa articular e hiperplasia prostática. Ambos estudios fueron realizados por el Área de Imagenología del Centro Hospitalario del Departamento de Pequeños Animales de la Facultad de Veterinaria, UdelaR. Fue tratado con analgésicos, antiinflamatorios (Tramadol<sup>5</sup> 5 mg/kg cada 8 horas, PO durante 10 días, Carprofeno<sup>6</sup> 2 mg/kg cada 12 horas, PO durante 10 días, Diacereína<sup>7</sup> 50 mg/día una vez al día, PO durante 90 días y acupuntura para el dolor y mejorar movilidad. En marzo de 2017 fue sometido a dos procedimientos quirúrgicos: Denervación coxofemoral bilateral para eliminar el dolor en el tren posterior y Orquiectomía bilateral. Durante todo el proceso se realizaron controles médicos y paraclínicos de sangre y orina.

---

<sup>5</sup> Richmond Vet Pharma; <sup>6</sup> Drag Pharma; <sup>7</sup> IVAX.

## 5. MATERIALES Y MÉTODOS

El estudio se llevó a cabo con el paciente descrito en la anamnesis: un canino macho de 10 años de edad, raza Labrador Retriever color chocolate, castrado, con un peso de 39,350 kilos, diagnosticado con dolor crónico osteoarticular en codo derecho. N° de protocolo de CHÉA: CEUAFVET-562.

**5.1. Tratamiento médico:** Se indicó administrar Epifractán®<sup>1</sup> 5% en solución (gotas), que contiene 5 g de CBD (cannabidiol), menos de 0.2% de THC y ácido tetra hidro cannabinólico (THCa) cada 100 ml. Único extracto de *Cannabis sativa* L disponible en el mercado con presentación de 10 mL y 30 mL y venta bajo receta profesional. Dosis: 1mg/kg cada 12 horas, PO (25 gotas) administradas junto con alimento, durante 30 días consecutivos. El paciente no estaba recibiendo drogas analgésicas y/o anti-inflamatorias que pudieran enmascarar algún signo clínico, con previo wash-out de 15 días de otras medicaciones analgésicas.

**5.2.** Para la evaluación del paciente le fueron entregados a la tutora dos cuestionarios. Uno para evaluar el dolor crónico de origen osteoarticular, la escala validada "Breve inventario de dolor canino" (BICD) (Brown y col., 2007) (Anexo 3), y el Índice de dolor crónico de Helsinki, escala validada específica para evaluar calidad de vida en pacientes con patologías crónicas (Hielm-Bjorkman, 2009) (Anexo 4). Todas las escalas se realizaron cada tres días durante todo el tratamiento comenzando el día 0. También debieron llevar registro en caso de presentarse efectos no deseados.

El BICD es un cuestionario que consta de 11 ítems agrupados de acuerdo a dos factores: severidad del dolor y la interferencia con la función. Se puntúan de 0 (no interfiere) a 10 (interfiere completamente), a medida que aumentan los puntajes para la severidad e interferencia, el dolor es mayor y la calidad de vida disminuye (Brown y col., 2007).

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

**5.3. Examen paraclínico de laboratorio:** Fueron tomadas dos muestras sanguíneas: día 0 (previo al inicio del tratamiento) y día 30 (último día de tratamiento), con 12 horas de ayuno sólido para realizar hemograma completo y bioquímica sanguínea (perfil hepático y renal) en el Laboratorio de Análisis Clínicos del Centro Hospitalario del Departamento de Pequeños Animales de la Facultad de Veterinaria, UdeLaR.

## 6. RESULTADOS

En la Fig. 2 se muestra la evolución del dolor a lo largo del tratamiento, medido según la escala de Brown y col, (2007). Se observó una disminución a partir del día 3 que se mantuvo constante hasta el final (variaciones menores a 30%).

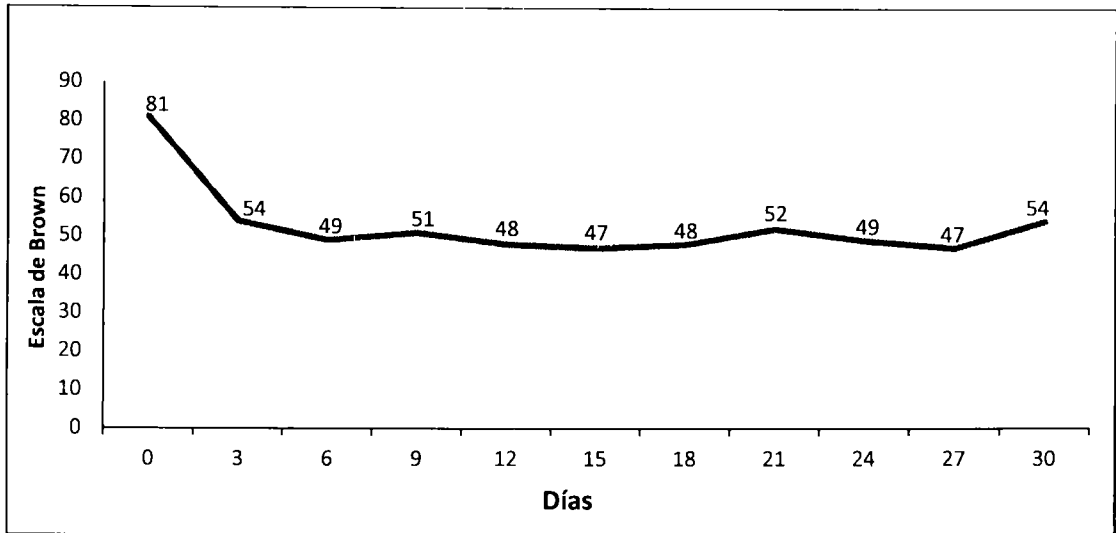


Figura 2. Evolución del dolor durante el tratamiento medido a partir de la escala BIDC (Brown y col., 2007).

Los cambios en la calidad de vida durante el tratamiento obtenidos a partir de la escala de Helsinki (Hielm-Björkman y col., 2009) se muestran en la Fig. 3. La disminución del valor a partir del día 3 indica un aumento de la calidad de vida que se mantuvo constante hasta el día 30 (variaciones menores a 30%).

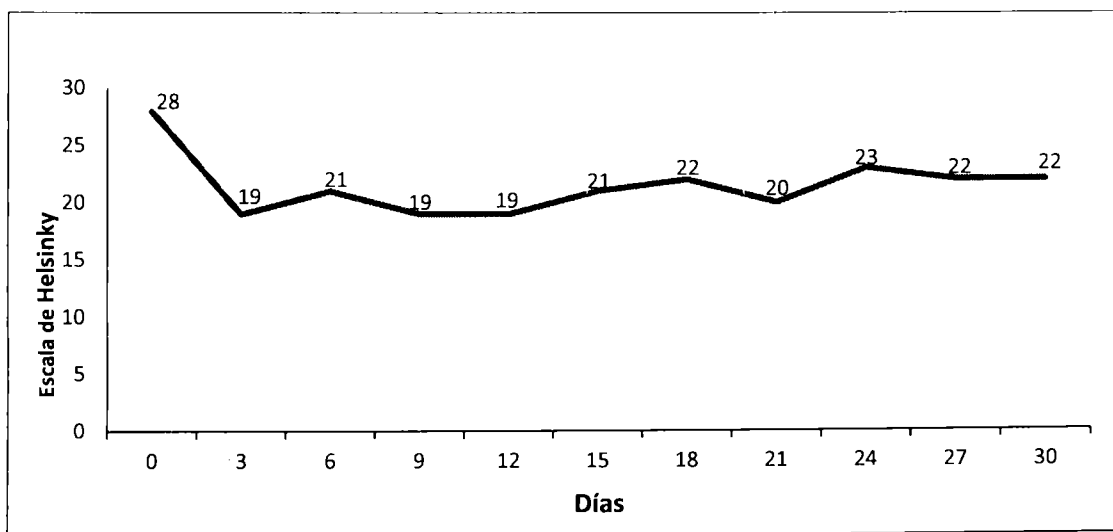


Figura 3. Evolución de calidad de vida medida de acuerdo al índice de dolor crónico de Helsinki (HCPI) (Hielm-Björkman y col., 2009) durante el tratamiento.

En ninguna ocasión fueron observados por la tutora efectos secundarios no deseados que pudieran vincularse al uso de Epifractán®.

Los resultados de los exámenes paraclínicos de laboratorio realizados para el día 0 y 30 del tratamiento se detallan en la Tabla 1. Si bien se observaron algunas variaciones, las mismas se encontraron dentro de los rangos de referencia, exceptuando la enzima fosfatasa alcalina que mostró un leve incremento al finalizar el estudio.

**Tabla 1.** Resultados del hemograma y bioquímica sanguínea al comienzo y al final del estudio.

|                                    | <b>Día 0</b> | <b>Día 30</b> | <b>Valores de referencia</b> |
|------------------------------------|--------------|---------------|------------------------------|
| <b>HEMOGRAMA</b>                   |              |               |                              |
| Hematocrito (%)                    | 40,7         | 38,3          | 37-55                        |
| Rec. eritrocitario (mill/ $\mu$ l) | 6,15         | 5,92          | 5,5-8,5                      |
| Hemoglobina (g/dl)                 | 15,8         | 15            | 12-18                        |
| VCM (fL)                           | 66,2         | 64,7          | 60-77                        |
| HCM (pg)                           | 25,7         | 25,3          | 19,2-24,5                    |
| CHCM (gr/dl)                       | 38,8         | 39,2          | 31,9-35,9                    |
| Leucocitos ( $\mu$ l)              | 10300        | 8300          | 6000-17000                   |
| <i>Fórmula absoluta</i> ( $\mu$ l) |              |               |                              |
| Neutrófilos                        | 8034         | 5146          | 3000-11400                   |
| Linfocitos                         | 1648         | 2407          | 1000-4800                    |
| Monocitos                          | 103          | 415           | 150-1350                     |
| Eosinófilos                        | 515          | 332           | 100-750                      |
| Basófilos                          | 0            | 0             | Raro                         |
| <b>BIOQUIMICA SANGUÍNEA</b>        |              |               |                              |
| <b>PERFIL RENAL</b> (mg/dl)        |              |               |                              |
| Urea                               | 45,42        | 36,78         | 21,42-64,28                  |
| Creatinina                         | 0,8          | 1,2           | 1,0-2,0                      |
| <b>PERFIL HEPÁTICO</b>             |              |               |                              |
| Albúmina (gr/dl)                   | 3,3          | 3,1           | 3,1-4,2                      |
| Globulinas (gr/dl)                 | 2,90         | 3,09          | 1,9-3,6                      |
| Proteínas Totales (gr/dl)          | 6,2          | 6,2           | 5,4-7,6                      |
| AST (GOT) (UI/l)                   | 42           | 23            | 14-51                        |
| ALT (GPT) (UI/l)                   | 49           | 44            | 20-98                        |
| Fosfatasa alcalina (UI/l)          | 96           | 191           | 17-111                       |
| Colesterol (mg/dl)                 | 199          | 183           | 150-275                      |
| Bilirrubina Total (mg/dl)          | 0,0          | 0,0           | 0,0-0,5                      |

## 7. DISCUSIÓN

Los resultados del estudio sugieren que el Cannabidiol tuvo un efecto positivo sobre el confort, movilidad y calidad de vida del animal, sin manifestar efectos secundarios no deseados, a no ser por el aumento de la fosfatasa alcalina observada al final del estudio.

Gamble y col. (2018) evaluaron la seguridad y la eficacia clínica de Cannabidiol en el tratamiento de perros con osteoartritis, mediante el uso de la escala BIDC (Brown y col., 2007). Dichos autores utilizaron un preparado de aceite conteniendo CBD, THC, CBC y CBG, a una dosis de 2 mg/kg cada 12 horas. En nuestro ensayo el aceite empleado contenía mayormente CBD y la dosis utilizada fue de 1 mg/kg cada 12 horas. Sin embargo los resultados fueron positivos en ambos estudios, observándose mejor confort y calidad de vida de los pacientes, sin observarse efectos como sedación o excitación, principal miedo de algunos colegas al recetar cannabis para uso medicinal. El efecto sinérgico de los diferentes compuestos de la planta es conocido en investigaciones ya publicadas (efecto entourage). Las mismas afirman que las diferentes combinaciones son capaces de generar diferentes respuestas en el organismo (Valastro y col., 2017). Sería interesante realizar estudios comparativos para evaluar estas posibles variaciones y su respuesta ante el dolor crónico.

El uso de una escala validada y confiable para evaluar y cuantificar el dolor crónico en perros con osteoartritis, permitió cuantificar el efecto analgésico del CBD a lo largo del tratamiento (Brown y col., 2017; Gamble y col., 2018). Los valores sugieren que el paciente presentaba un severo dolor al inicio del estudio. Rápidamente tuvo una disminución del valor inicial que se mantuvo con leves variaciones hasta el final. La diferencia en la puntuación entre el inicio y el final del estudio representó un 32% en la disminución del dolor. Si se considera el promedio en las puntuaciones a partir del día 3, la disminución del dolor fue del 38%. Según Nicácio y col, (2019), una disminución igual o mayor al 30% en las escalas de dolor crónico califican al tratamiento antiálgico como exitoso, situación que fue observada en el paciente.

La OA es una de las causas principales de claudicación en los perros mayores de 4 años que concurren a la clínica. Perros de raza media y grande son los más afectados, asociado o no con posible sobrepeso u obesidad (Rizzo, 2016). El dolor es el signo más frecuente asociado a la OA y la claudicación la principal manifestación clínica. Este dolor incapacitante tiene efecto directo sobre la calidad de vida y bienestar de los animales (Fox y Millis, 2010). La escala del índice de dolor crónico (HCPI) permite evaluar por parte de los tutores, el resultado de los tratamientos de dolor en perros con osteoartritis (Hielm-Björkman y col., 2009). En el trabajo realizado el índice de Helsinki en perros con OA, se evidenció una disminución del puntaje que se relaciona con un incremento en la calidad de vida. Podemos decir entonces, que la administración de CBD tuvo efecto analgésico que se manifestó en mejor calidad de vida para el paciente.

Ambas escalas utilizadas resultaron ser herramientas rápidas y sencillas para ser realizadas por los tutores del paciente (Brown y col., 2007; Hielm-Björkman y col., 2009). Esto sin dudas permite que las mismas puedan ser utilizadas en la consulta clínica como

un recurso adicional para cuantificar y evaluar el dolor crónico y calidad de vida de los pacientes durante el tratamiento. Otras ventajas son que al ser aplicadas en condiciones cotidianas para los animales (en su propio hogar) se minimiza el estrés, permitiendo obtener información que difícilmente pueda ser evaluada en el consultorio.

Se ha comprobado que los receptores cannabinoides (CB1) están presentes tanto en el cerebro como en el SNP, incluyendo el hígado (Tam y col., 2011). Varios de los trabajos publicados que han estudiado los efectos del CBD sobre dolor, epilepsia y otras patologías, han encontrado un aumento en la actividad de la enzima fosfatasa alcalina (Samanta, 2019). El trabajo realizado por McGrath y col. (2018) mostró que en perros sanos la administración vía oral de aceite con CBD aumentó la actividad de la fosfatasa alcalina sérica a partir de las 4 semanas, sin embargo no hay evidencia del potencial daño hepático a largo plazo. En nuestro estudio de caso se registró un leve incremento de la enzima FAS. Este aumento podría estar vinculado a la edad del paciente y el uso previo de AINEs. Gamble y col. (2018) postularon que este aumento de la actividad enzimática por la administración de CBD, podría estar asociada a la metabolización oxidativa del cannabis en el hígado, pero falta evidencia que lo demuestre.

La creatinina también tuvo un incremento durante el tratamiento, sin embargo los valores se mantuvieron dentro de los rangos fisiológicos. Este aumento en la creatinina también fue evidenciado en el trabajo realizado por Gamble y col. (2018). El resto de los parámetros se mantuvieron dentro de los rangos fisiológicos de referencia (Rizzo, 2016) Teniendo en cuenta los trabajos publicados y el resultado obtenido en el presente caso de estudio, cabría plantearse la posibilidad de realizar ensayos a largo plazo para evaluar posibles alteraciones hepáticas y la variación en la actividad de las enzimas durante el período de estudio.

## **8. CONCLUSIONES**

La administración de CBD en esquema monodroga para este caso de estudio, fue bien tolerado por el animal y mostró un efecto clínico positivo en la analgesia y calidad de vida del paciente, sin observarse efectos secundarios no deseados.

Esto genera la necesidad de continuar sumando información para evaluar el uso de este medicamento como parte de la terapia antiálgica multimodal en el tratamiento de dolor crónico OA.

La evaluación del dolor crónico y calidad de vida de los pacientes mediante el uso de escalas validadas, facilita el seguimiento del tratamiento médico. Para que esto ocurra es necesario que exista buen diálogo y compromiso entre los tutores de los animales y médicas/os tratantes.



## 9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abercromby R, Innes J, May C (2010) Artritis, En: Houlton JEF, Cook JL, Innes JF, Langley-Hobbs SJ. BSAVA Manual de alteraciones musculoesqueléticas en pequeños animales. Barcelona, Ediciones S, pp. 111-151.
2. Bartner LR, McGrath S, Rao S, Hyatt LK, Wittenburg LA (2018) Pharmacokinetics of cannabidiol administered by 3 delivery methods at 2 different dosages to healthy dogs. *Can J Vet Res*; 82:178-183.
3. Beale BS (2005) Orthopedic problems in geriatric dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*; 35:655-674.
4. Belshaw Z, Yeates J (2018) Assessment of quality of life and chronic pain in dogs. *Vet J*; 239:59-64.
5. Berman JS, Symonds C, Birch R (2004) Efficacy of two cannabis based medicinal extracts for relief of central neuropathic pain from brachial plexus avulsion: results of a randomized controlled trial. *Pain*; 112: 299-306.
6. Blake DR, Robson P, Ho M, Jubbs RW, McCabe CS (2006) Preliminary assessment of the efficacy, tolerability and safety of a cannabis-based medicine (Sativex) in the treatment of pain caused by rheumatoid arthritis. *Rheumatology*; 45:50-52.
7. Brown DC, Boston RC, Coyne JC, Farrar JT (2007). Development and psychometric testing of an instrument designed to measure chronic pain in dogs with osteoarthritis. *Am J Vet Res*; 68: 631-637.
8. Campora L, Miragliotta V, Ricci E, Cristino L, Di Marzo V, Albanese F, della Valle MF, Abramo F (2012) Cannabinoid receptor type 1 and 2 expression in the skin of healthy dogs and dogs with atopic dermatitis. *Am J Vet Res*; 73:988-995.
9. Casey SL, Atwal N, Vaughan CW (2017) Cannabis constituent synergy in a mouse neuropathic pain model. *Pain*; 158:2452-2460.
10. Crosignani Outeda N, Pacca Loureiro Luna S, Suarez Veirano G, Alvariza S, Medero A, Disevo V, García C, Sosa S, Recchi L, Badía J, Marichal G, Puentes R, García S, Matias E, Camilo N, Furtado A, Piccardo H, Navratil A, Machín V, Rossini E, Hernández C, Pérez G, Inocente B, Zinola R, Figueiro G (2017) Terapia antiálgica. *Jornadas Técnicas Veterinarias. X*, Montevideo, Uruguay, p. 329-330.
11. Duran M (2005) Uso terapéutico de los cannabinoides. *Eguzkilore*; 19:139-149.
12. Duran M, Laporte JR, Capellà D (2004) Novedades sobre las potencialidades terapéuticas del Cannabis y el sistema cannabinoide. *Med Clin*; 122:390-398.

13. Epstein ME, Rodan I, Griffenhagen G, Kadriik J, Petty MC, Robertson SA, Simpson W (2015) AAHA/AAFP pain management guidelines for dogs and cats. *J Am Anim Hosp Assoc*; 51:67-84.
14. Fox SM (2010) *Chronic pain in small animal medicine*. Londres, Ed. Manson, 257p.
15. Fox SM (2014) *Pain management in small animal medicine*. Boca Raton, Ed. CRC Press, 416p.
16. Fox SM (2017) *Multimodal management of canine osteoarthritis*. 2a.ed. Boca Raton, Ed. CRC Press, 229p.
17. Fox SM, Millis D (2010) *Multimodal management of canine osteoarthritis*. Barcelona, Ed. Manson, 96p.
18. Freundt-Revilla J, Kegler K, Baumgärtner W, Tipold A (2017) Spatial distribution of cannabinoid receptor type 1 (CB1) in normal canine central and peripheral nervous system. *PLoS One*; 12:e0181064.
19. Galiazzo G, Giancola F, Stanzani A, Fracassi F, Bernardini C, Forni M, Pietra M, Chiocchetti R (2018) Localization of cannabinoid receptors CB1, CB2, GPR55, and PPAR $\alpha$  in the canine gastrointestinal tract. *Histochem Cell Biol*; 150:187-205.
20. Gamble LJ, Boesch JM, Frye CW, Schwark WS, Mann S, Wolfe L, Brown H, Berthelsen ES, Wakshlag JJ (2018) Pharmacokinetics, safety, and clinical efficacy of Cannabidiol treatment in osteoarthritic dogs. *Front Vet Sci*; 5:165.
21. Gaoni Y, Mechoulam R (1964) Isolation, structure, and partial synthesis of an active constituent of Hashish. *J Am Chem Soc*; 86:1646-1647.
22. Genaro K, Fabris D, Arantes ALF, Zuardi AW, Crippa JAS, Prado WA (2017) Cannabidiol is a potential therapeutic for the affective-motivational dimension of incision pain in rats. *Front Pharmacol*; 8:391.
23. Gordon WJ, Conzemius MG, Riedesel E, Besancon MF, Evans R, Wilke V, Ritter MJ (2003) The relationship between limb function and radiographic osteoarthrosis in dogs with stifle osteoarthrosis. *Vet Surg*; 32:451-454.
24. Grotenhermen F, Müller-Vahl K (2012) The therapeutic potential of cannabis and cannabinoids. *Dtsch Arztebl Int*; 109:495–501.
25. Grubb T (2010) Introduction: Chronic Pain. *Top Companion Anim Med*;25:1-4.
26. Harvey DJ, Samara E, Mechoulam R (1991) Comparative metabolism of Cannabidiol in dog, rat and man. *Pharmacol Biochem Behav*; 40:523-532.

27. Henrotin Y, Sánchez C, Balligand M (2005) Pharmaceutical and nutraceutical management of canine osteoarthritis: present and future perspectives. *Vet J*; 170:113-123.
28. Hielm-Björkman AK, Rita H, Tulamo RM (2009) Psychometric testing of the Helsinki chronic pain index by completion of a questionnaire in Finnish by owners of dogs with chronic signs of pain caused by osteoarthritis. *Am J Vet Res*; 70:727-734.
29. Hohmann AG, Suplita RL (2006) Endocannabinoid mechanisms of pain modulation. *AAPS J*; 8:693-708.
30. IASP (2017) <https://www.iasp-pain.org>. Fecha de consulta: 01/07/2019
31. Jandhyala BS, Malloy KP, Buckley JP (1976a) Effects of acute administration of delta-9-tetrahydrocannabinol on pulmonary hemodynamics on anesthetized dogs. *Eur J Pharmacol*; 38:183-187.
32. Jandhyala BS, Malloy KP, Buckley JP (1976b) Effects of chronic administration of delta-9-tetrahydrocannabinol on the heart rate of mongrel dogs. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol*; 14:201-204.
33. Johnson JR, Burnell-Nugent M, Lossignol D, Ganæ-Motan ED, Potts R, Fallon MT (2010) Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of the efficacy, safety, and tolerability of THC:CBD extract and THC extract in patients with intractable cancer-related pain. *J Pain Symptom Manage*; 39:167-179.
34. Johnston SA (1997) Osteoarthritis: joint anatomy, physiology, and pathobiology. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*; 27:699-723.
35. Johnston SA, McClauhlin RM, Budsberg SC (2008) Nonsurgical management of osteoarthritis in dogs. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*; 38:1449-70.
36. Kapoor M, Martel-Pelletier J, Lajeunesse D, Pelletier JP, Fahmi H (2011) Role of proinflammatory cytokines in the pathophysiology of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*; 7:33-42.
37. Landa L, Šulcová A, Gbelec P (2016) The use of cannabinoids in animals and therapeutic implications for veterinary medicine: a review. *Vet Med-Czech*; 61:111-122.
38. La Porta C, Bura SA, Negrete R, Maldonado R (2014) Involvement of the endocannabinoid system in osteoarthritis pain. *Eur J Neurosci*; 39:485-500.
39. Łebkowska-Wieruszewska B, Stefanelli F, Chericoni S, Owenc H, Poapolathepd A, Lisowskie A, Giorgi M (2019) Pharmacokinetics of Bedrocan®, a cannabis oil extract, in fasting and fed dogs: an explorative study. *Res Vet Sci*; 123:26-28.

40. López-Arnadaa MJ, Caramesb B, Cillero-Pastorb B, Blanco García FJ (2004) Fisiopatología de la artrosis: ¿cuál es la actualidad? *Rev Esp Reumatol*; 6:379-93.
41. Maccarrone M, Bab I, Biró T, Cabral GA, Dey SK, Di Marzo V, Konje JC, Kunos G, Mechoulam R, Pacher P, Sharkey KA, Zimmer A (2015) Endocannabinoid signaling at the periphery: 50 years after THC. *Trends Pharmacol Sci*; 36:277-296.
42. Manfredi S, Di Ianni F, Di Girolamo N, Canello S, Gnudi G, Guidetti G, Miduri F, Fabbi M, Daga E, Parmigiani E, Centenaro S, Volta A (2018) Effect of a commercially available fish-based dog food enriched with nutraceuticals on hip and elbow dysplasia in growing Labrador retrievers. *Can J Vet Res*; 82:154-158.
43. Martín-Sánchez E, Furukawa TA, Taylor J, Martin JLR (2009) Systematic review and meta-analysis of Cannabis treatment for chronic pain. *Pain Med*; 10:1353-1368.
44. Mathews K, Kronen PW, Lascelles D, Nolan A, Robertson S, Steagall PV, Wright B, Yamashita K (2014) Guidelines for recognition, assessment and treatment of pain: WSAVA Global Pain Council members and co-authors of this document. *J Small Anim Pract*; 55:E10-68.
45. Mechoulam R, Fride E, Di Marzo V (1998) Endocannabinoids. *Eur J Pharmacol*; 359:1-18.
46. Michelsen J (2012) Canine elbow dysplasia: Aetiopathogenesis and current treatment recommendations. *Vet J*; 196(1):12-9.
47. Miragliotta V, Ricci PL, Albanese F, Pirone A, Tognotti D, Abramo F (2018) Cannabinoid receptor types 1 and 2 and peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$ : distribution in the skin of clinically healthy cats and cats with hypersensitivity dermatitis. *Vet Dermatol*; 1-9.
48. McGrath S, Bartner LR, Rao S, Kogan LR, Hellyer PW (2018) A report of adverse effects associated with the administration of cannabidiol in healthy dogs. *J Am Vet Med Assoc*; 52:34-38.
49. McGrath S, Bartner LR, Rao S, Packer RA, Gustafson DL (2019) Randomized blinded controlled clinical trial to assess the effect of oral cannabidiol administration in addition to conventional antiepileptic treatment on seizure frequency in dogs with intractable idiopathic epilepsy. *J Am Vet Med Assoc*; 254:1301-1308.
50. Nicácio GM, Luna SPL, Cavaleti P, Cassu RN (2019) Intra-articular botulinum toxin A (BoNT/A) for pain management in dogs with osteoarthritis secondary to hip dysplasia: A randomized controlled clinical trial. *J Vet Med Sci*; 81:411-417.

51. Notejane M, Zunino C, Rodríguez A, Speranza N (2018) Derivados cannábicos para uso medicinal en niños, niñas y adolescentes: aportes para un uso responsable y seguro. SUP. Disponible en. <https://www.sup.org.uy/2018/05/02/cannabis>. Fecha de consulta: 01/07/19
52. O'Brien M, McDougall JJ (2018) Cannabis and joints: scientific evidence for the alleviation of osteoarthritis pain by cannabinoids. *Curr Opin Pharmacol*; 40:104–109.
53. Pazos Rodríguez MR, Grandes Moreno P (2017) Cannabinoides y sistema endocannabinoide. En: Ramos Atance JA, Madrid, Ed. Instituto universitario de Investigación en Neuroquímica de la Universidad Complutense de Madrid, pp.7-23.
54. Portenoy RK, Ganae-Motan E, Allende S, Yanagihara R, Shaiova L, Weinstein S, McQuade R, Wright S, Fallon MT (2012) Nabiximols for opioid-treated cancer patients with poorly-controlled chronic pain: a randomized, placebo-controlled, graded-dose trial. *J Pain*; 13:438-449.
55. Ramos Atance JA, Fernández Ruiz J (2000) Uso de los cannabinoides a través de la historia. *Adicciones*; 12:19-30.
56. Renberg WC (2005) Pathophysiology and management of arthritis. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*; 35:1073-1091.
57. Rizzo Bentancor, S. (2016.). Uso de diacereína en el tratamiento de osteoartrosis coxofemoral: relato de caso en un Labrador Retriever. Tesis de grado. Universidad de la República (Uruguay). Facultad de Veterinaria., 60p.
58. Rosenberg EC, Patra PH, Whalley BJ (2016). Therapeutic effects of cannabinoids in animal models of seizures, epilepsy, epileptogenesis, and epilepsy-related neuroprotection. *Epilepsy Behav*; 70(Pt B):319-327.
59. Rychel JK (2010) Diagnosis and treatment of osteoarthritis. *Top Companion Anim M*; 25:20-26.
60. Samanta D (2019) Cannabidiol: A review of clinical efficacy and safety in epilepsy. *Pediatr Neurol*; 96:24-29.
61. Samara E, Bialer M, Mechoulam R (1998) Pharmacokinetics of cannabidiol in dogs. *Drug Metab Dispos*; 16:469-472.
62. Sampaio Fonseca Repetti C, Silva Girio RJ, Friolani M, Barbalho SM (2019) Perspectives in veterinary medicine on the use of cannabinoids as complementary palliative therapy for pain in cancer patients. *Ciência Rural*; 49:e20180595.



63. Shilo Y, Pascoe PJ (2014) Anatomy, physiology, and pathophysiology of pain. En: Egger CM, Love L, Doherty T. Pain Management in Veterinary Practice. Iowa, Wiley, pp.9-28.
64. Sosa S, Ingold A, Greno D, Schild C, Capelli A, Crosignani N, García y Santos C (2017) Estudio de la farmacocinética y farmacodinamia del delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) en sangre y saliva de perros (*Cannis familiaris*) Jornadas Técnicas Veterinarias. X, Montevideo, Uruguay, p.340-341.
65. Staquet M, Gantt C, Machin D (1978) Effect of a nitrogen analog of tetrahydrocannabinol on cancer pain. Clin Pharmacol Ther; 23:397-401.
66. Tam J, Liu J, Mukhopadhyay B, Cinar R, Godlewski G, Kunos G (2011) Endocannabinoids in liver disease. Hepatology; 53:346-355.
67. Temple LM (2016) Medical marijuana and pain management. Dis Mon; 62:346-352.
68. Tranquilli WJ, Grimm KA, Lamont LA (2001) Tratamiento del dolor en pequeños animales. Barcelona, Gráfica IN S., 128p.
69. Valastro C, Campanile D, Marinaro M, Franchini D, Piscitelli F, Verde R, Di Marzo V, Di Bello A (2017) Characterization of endocannabinoids and related acylethanolamides in the synovial fluid of dogs with osteoarthritis: a pilot study. BMC Vet Res; 13:309.
70. Van Loon JPAM, Back W, Hellebrekers LJ, van Weeren PR (2010) Application of a composite pain scale to objectively monitor horses with somatic and visceral pain under hospital conditions. J Equine Vet Sci; 30(11):641-649.
71. Wade DT, Robson P, House H, Makela P, Aram J (2003) A preliminary controlled study to determine whether whole-plant cannabis extracts can improve intractable neurogenic symptoms. Clin Rehabil; 17:21-29.
72. Zuardi AW (2006) History of cannabis as a medicine: a review. Rev Bras Psiquiatr; 28:153-157.

## **Anexos**

### **10.1 Examen paraclínico radiográfico**

En la Fig. 4 se observa la imagen radiográfica del codo derecho señalando los hallazgos de acuerdo al informe: "En el estudio solicitado se observan osteófitos, hueso neo formado y entesófitos alrededor de la articulación, espacio articular disminuido y esclerosis subcondral". El diagnóstico definitivo fue "enfermedad articular degenerativa" (EDA).



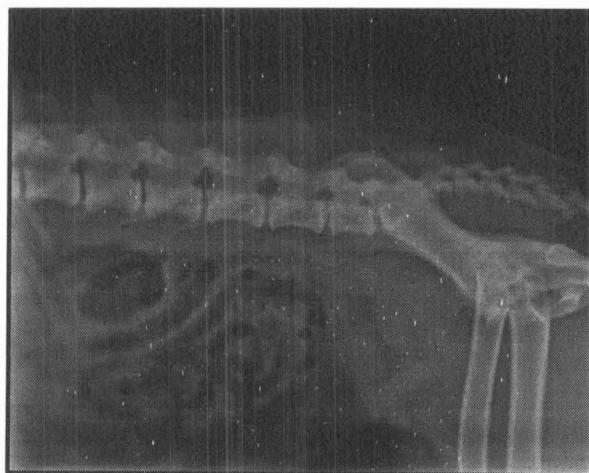
**Figura 4.** Radiografía de la articulación del codo derecho.

La Fig. 5 muestra la imagen de cadera, encontrándose en ambas articulaciones coxofemorales engrosamiento del cuello y cabeza femoral, aplanamiento de la cabeza femoral, acetábulo superficial, esclerosis subcondral y presencia leve de osteófitos, constatando displasia bilateral severa.



**Figura 5.** Radiografía de cadera.

En la Fig. 6 se observa la imagen de columna lumbosacra, encontrándose imagen de disco entre las vértebras sacras 1 y 2, sugerente de vertebra transicional (lumbarización del sacro).



**Figura 6.** Radiografía de región lumbosacra.



## 10.2. Examen ultrasonográfico.

El informe del estudio ultrasonográfico de abdomen realizado por el Servicio de Imagenología de la Facultad de Veterinaria - UdelaR señala los siguientes hallazgos: la vejiga se observa con una leve irregularidad de la pared y contenido normal; próstata de 3,5 x 3 cm aproximadamente con ecogenicidad difusamente aumentada; ambos riñones de ecoestructura y tamaño normal; testículos de tamaño normal y homogéneos; bazo de espesor normal, con lesión nodular hipoecoica de 8mm en región de cola sin cambios (Hiperplasia benigna/neoplásica); hígado de tamaño y ecoestructura normal. Resto del abdomen sin otras particularidades.

### 10.3 Breve Inventario de dolor canino (BIDC) (Brown, 2007)

**Descripción del dolor:** Clasifique el dolor de su perro

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

0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10

Sin dolor

Dolor extremo

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

0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10

Sin dolor

Dolor extremo

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

0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10

Sin dolor

Dolor extremo

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

0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10

Sin dolor

Dolor extremo

#### **Descripción de la función:**

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

5. **Actividad en general:**

0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10

No interfiere

Interfiere Completamente

6. **Placer por la Vida**

0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10

No interfiere

Interfiere Completamente

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

0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10

No interfiere

Interfiere Completamente

**8. Capacidad de caminar:**

0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10

No Interfiere

Interfiere Completamente

**9. Capacidad de correr**

0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10

No interfiere

Interfiere completamente

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

0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10

No interfiere

Interfiere completamente

**IMPRESIÓN GENERAL:**

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

Mala  Razonable  Buena  Muy buena  Excelente

10.4. Índice de dolor crónico de Helsinki para propietarios de perros con OA (Hielm-Björkman y col., 2009).

Nombre del animal \_\_\_\_\_ Peso \_\_\_\_\_  
Numero de control \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
Propietario \_\_\_\_\_

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

- 1- Estado de ánimo  
(0) muy activo (1) activo (2) ni activo ni deprimido (3) deprimido (4) muy deprimido
- 2- El animal **juega**  
(0) Con muchas ganas (1) con ganas (2) con menos ganas (3) con muchas menos ganas (4) no salta
- 3- El animal **llora de dolor**  
(0) Nunca (1) raramente (2) a veces (3) frecuentemente (4) muy frecuente
- 4- El animal **camina**  
(0) Con mucha facilidad (1) con facilidad (2) con dificultad (3) con mucha dificultad (4) no camina
- 5- El animal **trota** (anda de prisa)  
(0) Con mucha facilidad (1) con facilidad (2) con dificultad (3) con mucha dificultad (4) no trota
- 6- El animal **galopa** (corre)  
(0) Con mucha facilidad (1) con facilidad (2) con dificultad (3) con mucha dificultad (4) no galopa
- 7- El animal **salta**  
(0) Con mucha facilidad (1) con facilidad (2) con dificultad (3) con mucha dificultad (4) no salta
- 8- El animal **se acuesta**  
(0) Muy fácilmente (1) fácilmente (2) razonablemente (3) difícilmente (4) muy difícilmente
- 9- El animal **se levanta** de estar acostado  
(0) Muy fácilmente (1) fácilmente (2) razonablemente (3) difícilmente (4) muy difícilmente
- 10- Después de un **largo descanso**, el animal **se mueve**  
(0) Muy fácilmente (1) fácilmente (2) razonablemente (3) difícilmente (4) muy difícilmente
- 11- Después de un **esfuerzo físico o un esfuerzo intenso**, el animal **se mueve**  
(0) Muy fácilmente (1) fácilmente (2) razonablemente (3) difícilmente (4) muy difícilmente