

Explorando nuestro entendimiento de los datos de seguridad que rodean al uso de cannabinoides en pequeños animales

A medida que está aumentando el uso de productos basados en cannabinoides (CBD) por parte de los dueños de animales y también de sus veterinarios, es importante entender los datos de seguridad publicados en torno a su uso.



Deabold *et. al.* (2019) demostró que animales sanos toleraron una dosis de 2 mg/kg durante más de doce semanas de un producto en particular basado en CBD y terpenos. No se observaron alteraciones clínicamente significativas en la hematología o la bioquímica de los animales del estudio, con la excepción de un gato, que mostró un aumento persistente de la alanina aminotransferasa (ALT) durante el transcurso del estudio. Este estudio sugirió que los nutraceuticos del cáñamo ricos en CBD parecen ser seguros en perros adultos sanos, mientras que es necesario realizar más trabajos con gatos para comprender totalmente su utilización y su absorción. Aunque este ensayo demostró la seguridad y la absorción de estas dosis, un buen punto de arranque clínico para la mayoría de los animales sería una dosis de 1 mg/kg por vía oral dos veces al día.

El trabajo desarrollado por Gamble *et. al.* (2018) demostró la seguridad del rango de dosis de 2 mg/kg a 8 mg/kg. Se observó que los perros con osteoartritis que recibieron un extracto industrial del cáñamo rico en CBD con una dosis de 2 mg/kg dos veces al día parecían encontrarse más cómodos y activos. No se apreciaron efectos secundarios del tratamiento en ninguna de las poblaciones base del estudio farmacocinético con ambas dosis de 2 y 8 mg/kg. En perros más grandes, la naturaleza prohibitiva a nivel de coste de las dosis con cantidades mayores tiende a que ésta sea una opción menos práctica, pero demuestra el rango para valorar la dosis frente a la respuesta clínica.

¡No todos los productos son iguales!

De forma alarmante, en el estudio de Bonn-Miller *et. al.* (2017) se analizó un conjunto de productos con cannabinoides dirigidos al uso en humanos obtenidos a través de internet en los Estados Unidos (EE.UU.) En el estudio se encontró que más de un 42% de los productos contenían más CBD del indicado, mientras que un 26% de los productos tenían una menor concentración de CBD que la indicada. Esto significa que cerca de un 70% de los productos vendidos online en los EE.UU. tenían un etiquetado incorrecto.

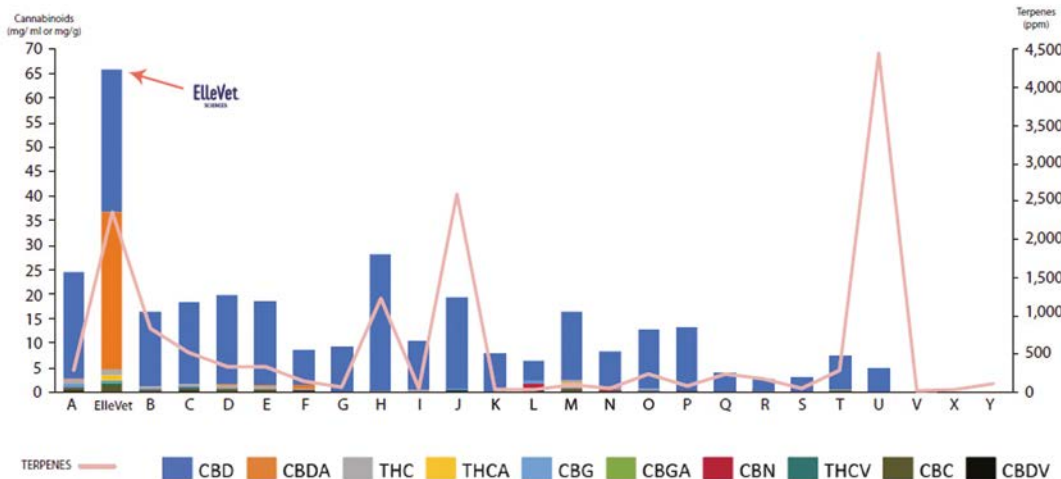
Resultados similares se encontraron en el estudio de Wakshlag *et. al.* (2020) durante su análisis de productos específicos para mascotas comercializados en los EE.UU. De los 29 productos finalmente analizados, dos muestras no contenían CBD detectable y se encontraron cuatro de ellas con niveles apreciables de metales pesados (plomo, arsénico y cadmio). Todos los productos analizados mostraron un contenido de THC por debajo del límite federal de los EE.UU. del 0,3%.

Es un hecho conocido que la presencia de CBDA proporciona un mayor efecto antiinflamatorio. Las técnicas de extracción a altas temperaturas durante el procesamiento de la planta del cáñamo producen la descarboxilación del CBDA para formar CBD; una mezcla superior contendría CBDA y CBD con una relación aproximada de 1:1. Algunos fabricantes parecen tener un perfil sólido de terpenos aromáticos; esto da la impresión de ser un producto más potente, pero enmascara el hecho de que, en general, la presencia de CBD en el producto es menor. Hoy en día, los veterinarios se encuentran en la posición única de poder controlar en gran medida la recomendación, la prescripción, el suministro y la supervisión del uso y la administración de productos con cannabinoides en animales. Los dueños también deberían recibir la educación adecuada acerca de los riesgos asociados a la obtención y la administración de productos no probados, potencialmente con dosis incorrectas, que probablemente derive en una falta de eficacia o incluso en posibles riesgos para la salud. Al prescribir un producto con CBD, deberíamos asegurarnos de que el producto que utilizamos disponga de un certificado de análisis verificado, el cual será proporcionado por el fabricante sin ningún problema si así se le solicita.

Cannabinoides, terpenos y el efecto séquito

Los compuestos presentes de forma natural en la planta, los *terpenos*, tienen su papel en la gestión farmacológica de las enfermedades. Funcionan con un efecto sinérgico junto con los fitocannabinoides, aunque tienen sus propiedades beneficiosas individuales, e incluyen compuestos como el mirceno, el cariofileno, el pineno, el linalool y el limoneno. Son antidepresivos, antiinflamatorios, ansiolíticos y analgésicos, así como que cuentan otros beneficios diversos (Russo, 2011).

CONSTITUYENTES ANALIZADOS DE PRODUCTOS DERIVADOS DEL CÁÑAMO EN EL MERCADO DE LAS MASCOTAS EN LOS EE.UU. (ADAPTADO DE WAKSHLAG ET. AL., 2020)



¡Los terpenos son algo más que aromaterapia!

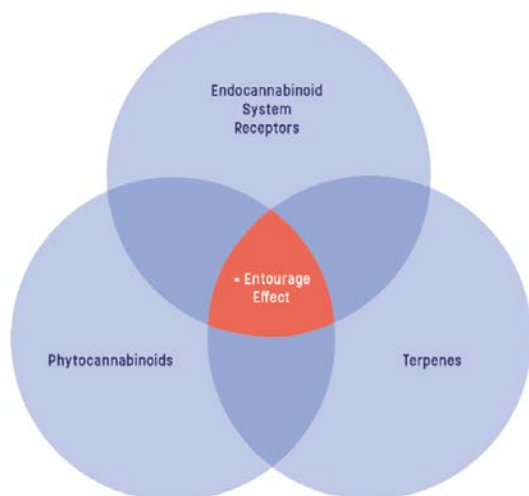
Los terpenos son los responsables del potente aroma encontrado en los productos de calidad y de espectro completo con cannabinoides. Son potentes y afectan a los comportamientos de los animales y también de los humanos, incluso cuando se inhalan en bajas concentraciones. De-

muestran tener efectos terapéuticos únicos que contribuyen al efecto séquito de los extractos medicinales basados en el cannabis. Utilizamos los terpenos en el día a día de nuestras vidas, quizás sin darnos cuenta. Por ejemplo, podemos rociar las almohadas con lavanda para facilitar la relajación antes del sueño y a veces se enciende una vela de cítricos en casa para animar el ambiente.

El efecto séquito

La utilización de varios compuestos de cannabinoides y terpenos, trabajando de forma sinérgica para producir beneficios fisiológicos positivos y actuando sobre una serie de receptores endocannabinoides y caminos fisiológicos, da lugar a lo que denominamos el “efecto séquito” (Figura 2). El escenario más representativo de este efecto sería la “analgesia multimodo”, mediante la cual dos o más medicamentos que actúan a través de mecanismos diferentes se utilizan para proporcionar alivio para el dolor. Un ejemplo sencillo de esto sería el uso de un medicamento antiinflamatorio no esteroideo, o NSAID, de forma conjunta con el tramadol o la amantadina. Estos medicamentos complementan sus efectos entre sí, mejorando la eficacia, si se compara con la utilización de una única molécula de medicamento.

FIGURA 2: DIAGRAMA DE VENN QUE ILUSTRAS LA RELACIÓN ENTRE FITOCANNABINOIDES, TERPENOS Y EL SISTEMA ENDOCANNABINOIDE DEL CUERPO



Los productos basados en extractos de espectro completo de la planta del cáñamo, que contienen principalmente CBD y CBDA y un espectro completo de beneficiosos terpenos, se consideran productos superiores. El trabajo de Gallily *et. al.* (2015) destacaba que un CBD purificado produce una curva bifásica de respuesta a la dosis. Este fenómeno es menos deseable y significa que pequeñas dosis reducen las respuestas al dolor, hasta que se alcanza un pico; a partir de ese momento, aumentos sucesivos de la dosis parecen perder su eficacia e incluso resultar contraproducentes. Además, encontraron que los extractos de espectro completo, con dosis equivalentes

¡Los gatos no son perros pequeños!

Los perros aceptan el aroma y el sabor de estos compuestos bastante rápidamente. La administración de productos con CBD parece ser segura en gatos, aunque la cinética de su absorción requiere más investigaciones. Mientras que no son tóxicos para los gatos, éstos parecen tener una aversión a la administración de terpenos y pueden mostrar un exceso de salivación o movimientos de cabeza tras dicha administración.

FIGURA 3: GRÁFICAS QUE SEÑALAN LA RESPUESTA BIFÁSICA A LA DOSIS (EN FORMA DE CAMPANA) DE UN PRODUCTO CON CBD PURIFICADO FRENTE A UN EXTRACTO DE ESPECTRO COMPLETO (ADAPTADO DE GALLILY ET. AL., 2015)

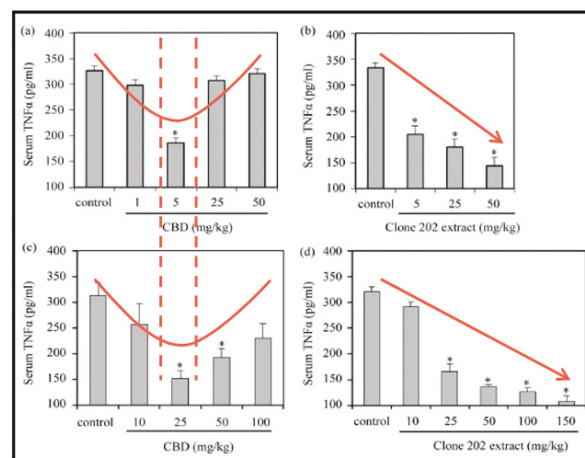


TABLA 1. COMPARACIÓN ENTRE EL CBD AISLADO Y PRODUCTOS DE ESPECTRO COMPLETO

CBD aislado	Espectro completo
Ventana terapéutica más estrecha	Ventana terapéutica más amplia
Mayores dosis pueden ser contraproducentes	Márgenes seguros de dosis
Respuesta a la dosis en forma de campana: ventana terapéutica estrecha (Gallily, 2015)	Respuesta lineal a la dosis (Gallily, 2015)
A menudo con sabores o sin ningún sabor	Potente aroma (de los terpenos) y sabor (de los flavonoides) a cáñamo

tes de CBD, no mostraban estas respuestas bifásicas sino una respuesta lineal a la dosis; es decir, al aumentar la dosis se disminuye la expresión de TNF- α (Figura 3). Esto sugiere que una mezcla botánica es analgésica con cualquier dosis sin que se observe un efecto techo, y que los diferentes componentes en la mezcla ejercen una actividad analgésica a diferentes niveles del camino del dolor.

ElleVet Sciences ha desarrollado recientemente una pasta de cannabinoides específica para felinos (ElleVet, 2022).

Resumen

En resumen, el uso de productos con CBD parece ser seguro dentro de los rangos de dosis sugeridos, con mínimos efectos secundarios. Es prudente educar y animar al uso de productos de alta calidad, respaldados por estudios y con medidas estrictas de producción y control de calidad. Los estudios sugieren que los productos con CBD de espectro completo proporcionan mejores efectos que los aislados. La presencia de compuestos de terpenos en un producto mejora su eficacia, maximizando la utilización del fenómeno descrito como “el efecto séquito”. En la práctica clínica, el uso de productos con cannabinoides junto con otros medicamentos prescritos de forma habitual parece seguro, habiéndose observado mínimos efectos secundarios clínicos o bioquímicos. 🐾

Autor:
Dave Tittle,
BVetMed CertVA GPCert (WVA&CPM) MRCVS, es un médico avanzado del RCVS en anestesia veterinaria y ejerce su actividad clínica en la zona del Sureste de Inglaterra. Forma parte del Comité internacional de asesoría para ElleVet Sciences en los EE.UU. y proporciona servicios de consultoría para ElleVance Sciences en el Reino Unido.



Referencias:

- Bonn-Miller, M.O., Loflin, M.J.E., Thomas, B.F., Marcu, J.P., Hyke, T., Vandrey, R. (2017) Labelling Accuracy of Cannabidiol Extracts Sold Online (Precisión del etiquetado de los extractos de cannabidiol vendidos online). *JAMA*. 318 (17) 1708–1709
- 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 (Farmacocinética de dosis única y evaluación preliminar de seguridad del uso de nutracéuticos del cáñamo ricos en CBD en perros y gatos sanos). *Animals (Basilea)*. 9 (10) 832
- ElleVet Sciences (2022) The Only CBD+CBDA Product Proven Safe for Cats (El único producto con CBD y CBDA que ha demostrado ser seguro en gatos). ElleVet Sciences. <https://www.ellevetsciences.com/news/the-only-cbdcbda-product-to-have-been-proven-safe-for-cats/> [Acceso del 24/01/2022]
- Gallily, R., Yekhtin, Z. y Hanuš, L.O. (2015) Overcoming the Bell-Shaped Dose-Response of Cannabidiol by Using Cannabis Extract Enriched in Cannabidiol (Superando la respuesta a la dosis en forma de campana del cannabidiol mediante el uso de extracto de cannabis enriquecido con cannabidiol). *Pharmacology & Pharmacy*. (6) 75-85.
- Gamble, L. J., Boesch, J. M., Frye, C. W., Schwark, W. S., Mann, S., Wolfe, L., Brown, H., Berthelsen, E. S., y Wakshlag, J. J. (2018) Pharmacokinetics, Safety, and Clinical Efficacy of Cannabidiol Treatment in Osteoarthritic Dogs (Farmacocinética, seguridad y eficacia clínica del tratamiento con cannabidiol en perros con osteoartritis). *Frontiers in Veterinary Science*. 5: 165
- Russo, E. B. (2011) Taming THC - Potential Cannabis Synergy and Phytocannabinoid -Terpenoid Entourage Effects (Domesticando el THC: sinergia potencial del cannabis y efecto séquito de los fitocannabinoides y los terpenoides). *British Journal of Pharmacology*. (163) 1344-1364
- Wakshlag, J.J., Cital, S., Eaton, S.J., Prussin, R., Hudalla, C. (2020) Cannabinoid, Terpene, and Heavy Metal Analysis of 29 Over-the-Counter Commercial Veterinary Hemp Supplements (Análisis de cannabinoides, terpenos y metales pesados en 29 suplementos veterinarios comerciales con cáñamo disponibles para el público general). *Vet Med (Auckl)*. Abril 15 (11) 45-55