

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE CIENCIAS AGRARIAS
PROGRAMA DE ESTUDIO DE MEDICINA VETERINARIA Y
ZOOTECNIA



TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MEDICO VETERINARIO Y
ZOOTECNISTA

Efectividad del uso del aceite de *Cannabis sativa* en el manejo del dolor crónico en *Canis lupus familiaris*

Área de Investigación:

Epidemiología y control de enfermedades en los animales

Autora:

Cieza Saavedra, Yadhira

Jurado Evaluador:

Presidente: Huamán Dávila, Angelica María

Secretaria: Guerrero Díaz, Vilma Patricia

Vocal: Carvajal Mestanza, Francisco

Asesor:

Ramírez Reyes Raquel Patricia

Código Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-3988-4571>

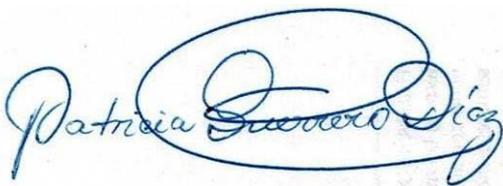
TRUJILLO – PERU 2022

Fecha de sustentación: 2022/12/28

**La presente tesis ha sido revisada (o) y
aprobada (o) por el siguiente Jurado:**



MV. Mg. Huamán Dávila, Angélica María
PRESIDENTE



MV. Mg. Guerrero Díaz, Vilma Patricia
SECRETARIA



MV. Mg. Carvajal Mestanza, Francisco Abel
VOCAL



.....
MV. Mg. Ramírez Reyes Raquel Patricia
ASESORA

DEDICATORIA

Dedicado a mis dos amores de mi vida a mi madre y a mi padre por el gran apoyo y creer en mí, desde el primer día que empecé esta gran trayectoria y nunca dejarme sola. Y por enseñarme lo que es el amor hacia los animales.

Dedicado a mi asesora M.V. Raquel Ramírez por aceptar desde el primer día ser mi guía y orientación a seguir adelante

AGRADECIMIENTO

Agradezco a Dios por darme salud y fuerza para seguir adelante.

Agradezco a mi asesora MV. Raquel Ramírez Reyes por el gran apoyo y aceptar apoyarme desde el primer día.

Agradezco al doctor Cristian Campos por apoyarme a realizar mi tesis.

Agradezco al doctor Saúl Martínez de México por el apoyo y quien me brindo mucha información.

Y por último agradezco a mis animales por ser mi fuente de inspiración.

ÍNDICE

	Págs.
DEDICATORIA	iii
AGRADECIMIENTO	iv
ÍNDICE	v
ÍNDICE DE CUADROS.....	vii
ÍNDICE DE FIGURAS.....	viii
ÍNDICE DE ANEXOS.....	ix
Resumen.....	x
Abstract.....	xi
I. INTRODUCCION.....	1
II. REVISIÓN DE BIBLIOGRAFÍA	3
2.1. <i>Cannabis sativa</i>	3
2.2. Sistema endocannabinoide.....	6
2.2.1. Los endocannabinoides.....	8
2.2.2. Fitocannabinoides	9
2.3. Potencial analgésico y antiinflamatorio	10
2.4. Aporte del Cannabis sativa en la medicina general	11
2.5. El cannabis en la medicina veterinaria.....	12
2.5.1. Uso de cannabinoide en animales.....	12
2.6. El dolor	13
2.6.1. Tipos de dolor	14
2.6.2. Fisiopatología del dolor	16
2.7. Signos y síntomas de dolor crónico en caninos	17
2.8. Tratamiento convencional del dolor crónico.....	17
2.8.1. Efectos colaterales o secundarios.....	18
III. MATERIAL Y METODOS.....	20
3.1. Lugar de ejecución del proyecto	20
3.2. Animales de estudio	20
3.3. Variable independiente	20
3.4. Variable dependiente	21
3.5. Obtención del aceite de Cannabis sativa.....	21
3.6. Tratamientos.....	21

3.7. Evaluación del manejo del dolor	22
3.8. Evaluación de la alteración de valores sanguíneos	23
3.9. Análisis estadísticos	23
IV. RESULTADOS.....	24
V. DISCUSION.....	29
VI. CONCLUSIONES.....	33
VII. RECOMENDACIONES.....	34
VIII. BIBLIOGRAFIA.....	35
IX. ANEXOS	44

ÍNDICE DE CUADROS

Cuadro 1. Valores hematológicos y bioquímicos normales en caninos.....	23
Cuadro 2. Valores de la escala de Glasgow modificada en la semana 1 y 8 según cada tratamiento.....	24
Cuadro 3. Valores de hemoglobina en la semana 1 y 8 según cada tratamiento	26
Cuadro 4. Valores ALT en la semana 1 y 8 según cada tratamiento.	26
Cuadro 5. Valores de FA en la semana 1 y 8 según cada tratamiento.	27
Cuadro 6. Valores de urea en la semana 1 y 8 según cada tratamiento.	28
Cuadro 7. Valores de creatinina en la semana 1 y 8 según cada tratamiento. ...	28

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Imagen que muestra la producción postsináptica de 2-araquidonilglicerol (2-AG) y anandamida (AEA).....	7
Figura 2. Algunas funciones realizadas por los endocannabinoides Anandamida (AEA) y el 2- Araquidonilglicerol (2-AG) en diferentes receptores.....	9

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo 1. Consentimiento informado de tratamiento con aceite de <i>Cannabis sativa</i>	44
Anexo 2. Hoja informativa del aceite de <i>Cannabis sativa</i>	46
Anexo 3. Certificado de análisis del extracto de <i>Cannabis sativa</i> de Ambar Labs	47
Anexo 4. Formato de la Escala de Glasgow modificada	48

Resumen

En el presente trabajo de investigación, el objetivo es determinar la efectividad del uso del aceite de *Cannabis Sativa* en el manejo del dolor crónico en canino. Se evaluaron a 16 animales, bajo los criterios de inclusión: diagnóstico comprobado de dolor crónico sin tratamiento reciente, peso entre 10 a 20 kilos, edad entre 5 a 10 años, y tanto hembra como machos. Los animales fueron divididos en dos grupos de estudio T0 (tratamiento exclusivo con analgésicos antiinflamatorios no esteroides- AINES) y T1 (tratamiento exclusivo con aceite de *Cannabis Sativa*); los animales del T1 recibieron vía oral una dosis inicial de 0,5mg/5kg la que fue aumentada de forma gradual y los animales de T0 recibieron AINES. Se aplicó la escala de Glasgow modificada para la evaluación del grado del dolor y se obtuvieron muestras sanguíneas para la evaluación de hemoglobina (Hb), alanina aminotransferasa (ALT), fosfatasa alcalina (FA), urea y creatinina. Los datos obtenidos fueron procesados estadísticamente mediante la prueba U de Mann-Whitney para la evaluación con la escala de Glasgow modificada observándose una diferencia significativa ($p=0,0016$) frente a la reducción del grado del dolor entre ambos tratamientos. Así mismo, se aplicó la prueba de t-Student para una muestra, observándose diferencia significativa entre ambos tratamientos en los valores de Hb ($p=0.0212$), ALT ($p=0,0002$), urea ($p=0,0037$) y creatinina ($p<0.0001$), respecto a los valores de FA no se observó diferencia ($p=0,2312$). Se concluye que el uso del aceite de *Cannabis Sativa* es efectivo en el manejo del dolor crónico en caninos, no evidenciando efectos secundarios en los parámetros sanguíneos y bioquímicos evaluados en los animales del estudio.

ABSTRACT

In this research work, the objective is to determine the effectiveness of the use of Cannabis Sativa oil in the management of chronic pain in canines. Sixteen animals were evaluated, under the inclusion criteria: proven diagnosis of chronic pain without recent treatment, weight between 10 to 20 kilos, age between 5 to 10 years, and both female and male. The animals were divided into two study groups T0 (exclusive treatment with non-steroidal anti-inflammatory analgesics - NSAIDs) and T1 (exclusive treatment with Cannabis Sativa oil); T1 animals received orally an initial dose of 0.5mg/5kg, which was gradually increased, and T0 animals received NSAIDs. The modified Glasgow scale was applied to assess the degree of pain, and blood samples were obtained to assess hemoglobin (Hb), alanine aminotransferase (ALT), alkaline phosphatase (AP), urea, and creatinine. The data obtained were statistically processed using the Mann-Whitney U test for the evaluation with the Glasgow scale modified, observing a significant difference ($p=0.0016$) in the reduction of the degree of pain between both treatments. Likewise, the t-Student test was applied to one sample, observing a significant difference between both treatments in the values of Hb ($p=0.0212$), ALT ($p=0.0002$), urea ($p=0.0037$) and creatinine ($p<0.0001$), with respect to FA values no difference was observed ($p=0.2312$). It is concluded that the use of Cannabis Sativa oil is effective in the management of chronic pain in canines, not showing secondary effects in the blood and biochemical parameters evaluated in the study animals.

I. INTRODUCCION

A lo largo del tiempo la medicina veterinaria ha permitido prolongar los años de vida de los perros y gatos. Sin embargo, existen dolencias cuyo control demanda el uso de fármacos que a larga cuenta resultan perjudiciales y contribuyen a mermar la calidad de vida del paciente. Así, dentro de las dolencias tenemos aquellas asociadas a la manifestación de dolor, el cual asociado a ciertas patologías como las osteoarticulares, se manifiesta de forma crónica, llegando a genera un gran impacto en la vida del animal (Beale et al. 2005).

El dolor crónico en los perros se puede manifestar con alteración del comportamiento, disminución del desarrollo de actividades, reducción de ingesta de alimento, atrofia muscular, cambio en su postura, cojeras, inestabilidad al caminar o al pararse, lamidos excesivos en la región afectada (Abercromby et al. 2010 y Belshaw, 2018).

Al respecto, el manejo convencional del dolor crónico es por medio de la analgesia, recurriendo en la mayoría de los casos a fármacos analgésicos antiinflamatorio no esteroides (AINES) (Cabezas, 2015). Sin embargo, los reportes de los efectos secundarios de estos fármacos, en el tratamiento de animales geriatras con problemas osteoarticulares se asocian al alteraciones renales y gastrointestinales (Gamble, 2018) considerando que los tratamientos en este tipo de patologías se instauran por periodos largos (Tejada, 2010).

Es así que, en la continua búsqueda de proporcionar mejores tratamientos que generan menos efectos secundarios en la salud del paciente y que tengan mejores efectos sobre el manejo del dolor crónico, se presenta como opción el uso de aceite de *Cannabis sativa*. Honorio (2006) reporta que el uso de cannabinoides tiene un mayor potencial analgésico, siendo unas 200 a 600 veces mayores que otros analgésicos como la morfina. Cabe resaltar que el uso de la planta de Cannabis Sativa, se reporta desde la antigüedad en China, y en países de Europa desde el siglo XIX, donde además de su empleo como alucinógeno, era también usado para el alivio de dolores de cabeza, reumatológicos e inclusive en infecciones bacterias (Kalant, 2001).

Gamble et al. (2018); hizo su investigación en perros con dolor crónico por osteoartrosis, donde evaluó la farmacocinética y el uso de Cannabidiol (CBD), a dosis de 2 mg/kg, dos veces al día. Obteniendo mejoras notorias en los animales tratados, los que demostraron un incremento de su actividad diaria, mayor apetito y no observo ningún efecto secundario asociado al consumo.

El interés por el uso del *Cannabis Sativa* es creciente, desde que se descubrió el sistema endocannabinoide (SEC) dentro del organismo (Mechoulam et al. 1998; Grotenhermen y Muller- Vahl, 2012): En las últimas cuatro décadas, su estudio ha ganado mucho interés mundial. Ya que considerando que existen países donde su consumo y uso no está permitido, se ha conseguido facilitar su uso ante varias enfermedades en el campo de la medicina humana. Sin embargo, en medicina veterinaria faltan incrementar estudios científicos que se orienten a evaluar su efectividad frente a determinadas dolencias.

Por lo expuesto, al evaluar la efectividad del uso del aceite de *Cannabis Sativa* como fármaco exclusivo en el manejo del dolor crónico y así mismo, determinar la existencia de alteraciones hematológicas y bioquímicas a consecuencia de su uso, permitiría brindar un opción terapéutica que genere menor riesgo en la salud del animal, sobre todo en aquellos cuyos tratamientos requieren de manejos terapéuticos en tiempos prolongados, así también, contribuir con la mejora de la calidad de vida no solo del paciente sino también del propietario al observar una efectiva mejoría en su mascota.

II. REVISIÓN DE BIBLIOGRAFÍA

2.1. *Cannabis sativa*

Hace unas décadas en Asia Central, se descubrió el Cannabis como un medicamento variado, siendo característico por su aroma y su capacidad de alterar rápidamente la conciencia, lo que lo convierte en un medicamento de consumo ilegal en algunos países. Sin embargo, se le reconoce también como un medicamento alternativo de gran eficacia y potencia.

En China en los años 4.000 a.c. empezaron a usar el cannabis. Un herbario tradicional llamado Shen Nong, relató cada tratamiento terapéutico con esta planta. En esos años el cannabis solo era una semilla comestible, con efectos psicoactivos y que actuaba como una fuerte droga. Shen Nong describió la gran capacidad del cannabis para calmar la senilidad (Shou-zhong, 1997). Hua-Tho fue el segundo emperador a quien se le administró cannabis como producto anestésico durante una operación (Julien, 1849). El uso del *Cannabis sativa* como tratamiento para el dolor, la malaria, trastornos gastrointestinales ente otros; para luego ser considerado en tratamientos de pacientes con problemas de ansiedad, psiquiátricos, problemas de insomnio. Hacia el segundo milenio a.c., en la India; se encontraron escrituras donde el Cannabis *sativa* denominada como bhang, y su principal uso como tratamiento de ayuda en problemas de ansiedad (Dwarakanath, 1965).

García de Orta en 1563, fue el primer europeo que describió la sensación de psicoactividad. En 1962, Robert Burton; se interesó en el contexto de García de Orta, que empezó a estudiar cada sensación del bange (cannabis). Donde reconoció que era un agente que daba la sensación de éxtasis y ayudaba mucho en la depresión de la persona, luego los británicos denominaron al bange como una planta taxonómica denominándolo como cannabis (Burton, 1907).

En el siglo XIX, en Europa; todos los médicos de ese año dieron su apoyo para usar el cannabis como medicina (Reynolds, 1868). En 1964, en Israel; gracias al equipo de trabajo de Raphael Mechoulam aislaron y sintetizaron el tetrahidrocannabinol (THC) o componente esencial siendo un psicoactivo del cannabis (Gaoni y Mechoulam, 1964). Luego de unos años se observaron cada beneficio del cannabis como un buen analgésico, antiemético, reumático y también aumentaba el apetito en personas que tenían SIDA (British Medical Association, 1997). En esta misma época, médicos humanos empezaron a utilizarla como medicamento para las convulsiones, analgésico, antidepresivo y para aumentar el apetito dando buenos resultados. Desde hace miles de años atrás la humanidad cultivo esta planta de cannabis para utilizarla en su vida cotidiana. En Persia lo usaron como producción de fibra y como aceite para tratamiento terapéutico por sus efectos psicoactivo (Grotenhermen, 2006).

Cannabis sativa proviene de la palabra griega con su significado “que produce humo”. Se tiene varias especies de cannabis que son; cannabis indica, que tiene baja concentración de THC. Cannabis sativa también conocida como “marihuana”, “cáñamo”; que es la más utilizada a nivel mundial y proviene de la familia Moraceae, una planta que se adapta a diferentes climas. A la fecha se han detectado 100 compuestos en *C. sativa* denominados como cannabinoides (Santos, 2011).

Cannabis sativa proviene de la familia Cannabaceae, donde en 1753 lo clasificaron como planta. Para luego en 1785, Jean Baptiste encuentra la especie de *C. indica*. En la actualidad el jardín Botánico de Missouri descubre once especies más; *C. chinensis*, *C. americana*, *C. faetens*, *C. errática*, *C. gigantea*, *C. generalis*, *C. lupulus*, *C. kafiristancia*, *C. ruderalis*, *C. macrosperma* y *C. intersita* (Missouri Botanical Garden, 2013).

El *Cannabis sativa* se han encontrado unos 500 compuestos aproximado, encontrándose cannabinoides, flavonoides, terpenos, alcaloides, lignanamidas y amidas fenólicas (Mc Partland, 2001). Los metabolitos más concentrados son lo cannabinoides, hay más de 70 componentes y el THC es el

más investigado. Su naturaleza es terpenofenólica y se produce en los tricomas de cada planta femenina (Atakan, 2012). Los efectos de estos compuestos son; antiepiléptico, antimicrobiano, antiinflamatorio, neuroprotector, para la depresión, para desordenes de sueño y para ansiedad. También existe 120 terpenos en esta planta, estos componentes son responsable del sabor y los óxidos de cariofileno es su componente principal aromático. Otros compuestos químicos son los alcaloides teniendo menos concentración, también presentan estilbenoides, amidas fenólicas y lignanamidas, unos 19 compuestos entre los tres componentes siendo su actividad farmacológica como antiinflamatorio, antibacterial, antifúngica, neuroprotector, antineoplásica, antioxidante y protección cardiovascular (Mc Partland, 2002).

Las composiciones cannabinoides son 9tetrahidrocannabinol (9-THC) en mayor cantidad psicoactivo, cannabícromeno (CBC) son capaces de disminuir los efectos de 9-THC, 8tetrahidrocannabinol (8-THC) similar al 9THC, pero con efectos muy mínimos y cannabinol (CBN) que tiene efectos psicoactivos teniendo una parte mínima del THC. Otros componentes de cannabinoides son cannabíciclol (CBL), Cannabidiol (CBD), monometiléter del cannabigerol (CBGM), cannabinodiol (CBND), cannabitriol (CBT), cannabicitrano y dehidrocannabifurano que varían en sus proporciones (Pertwee, 2006 y Sociedad Española de investigación sobre Cannabinoides, 2002).

Cada mamífero tiene su sistema endocannabinoide donde actúan los cannabinoides de la planta que ayuda a regular sistemas fisiológicos. Los cannabinoides esenciales son tetrahidrocannabinol (THC), cannabidiol (CBD) que aporta un 40 % de la planta y no llegan a tener efectos psicóticos; los dos actúan como efectos terapéuticos interactuando con los receptores del sistema endocannabinoide (Schier, 2012). El cannabinoide van a los receptores que tiene el cuerpo de los mamíferos que son los receptores cannabinoides CB1 y CB2. Se clasifican en tres grupos: endocannabinoide (natural), fitocannabinoides y sintéticos (Mechoulam, 2002).

En la actualidad algunos países europeos como Holanda y Bélgica, así como algunos lugares estadounidenses legalizaron el consumo de cannabis como uso medicinal frente al cáncer, síndrome de Tourette, esclerosis múltiple y dolores agudo o crónico (Santos, 2011).

2.2. Sistema endocannabinoide

El sistema endocannabinoide, tiene muchas funciones en los mamíferos, pero trabaja en el sistema nervioso central (SNC) y en el sistema inmunológico Manteniendo la homeostasis. Formado por dos receptores CB1 y CB2, se activa en tratamiento de dolor, náuseas, vómitos, inflamación, epilepsia y enfermedad cardiaca. Los cannabinoides son endógenos y exógenos, y actúan sobre sistema endocannabinoide, dividiéndose en endocannabinoides, fitocannabinoides y cannabinoides sintéticos. Los endocannabinoides (endógeno) participan como mensajeros retrógrados, pero también como mensajeros no retrógrados; siendo los identificados hasta el momento; la anandamida (“molécula de la felicidad”) y el 2- araquidonoilglicerol (2-AG); así como enzimas metabólicas que se encargan de regular y descomponer los endocannabinoides para evitar su excesiva acumulación (enzimas FAAH y MAGL) (Carvalho, 2017 y Matsuda et al., 1990).

Los receptores CB1 y CB2 del sistema endocannabinoide son importantes para la activación de los efectos farmacológicos de todos los cannabinoides; ya que estos receptores están unidos a la proteína G para la liberación de los neurotransmisores, en el lugar donde se activa las proteínas G. Da lugar a varias reacciones como la inhibición del adenilato ciclasa (AC). Para luego abrirse los canales de potasio y cerrándose los canales de calcio, esto disminuye la liberación de los neurotransmisores (Felder, 1995).

El 2-araquidoniglicerol es producido por diacilglicerol lipasa (DAGL) y fosfolipasa C (PLC) que son dos enzimas, que luego de ser reconocido por los receptores CB1 y CB2 llevando al monoacilglicerol lipasa (MAGL) (Figura 1); que

va a catabolizar, dando como resultado el glicerol y ac. araquidónico. Por otro lado, viene la enzima N-acil-fosfatidiletanolamina fosfolipasa D (NAPEPLD) que se deteriora por el amidohidrolasa de ácidos grasos (FAAH), donde actúa la anandamida activando los canales de receptores de potencial transitorio Vanyloid 1 (TRPV1) y reduce la liberación de neurotransmisores (Felder, 1995).

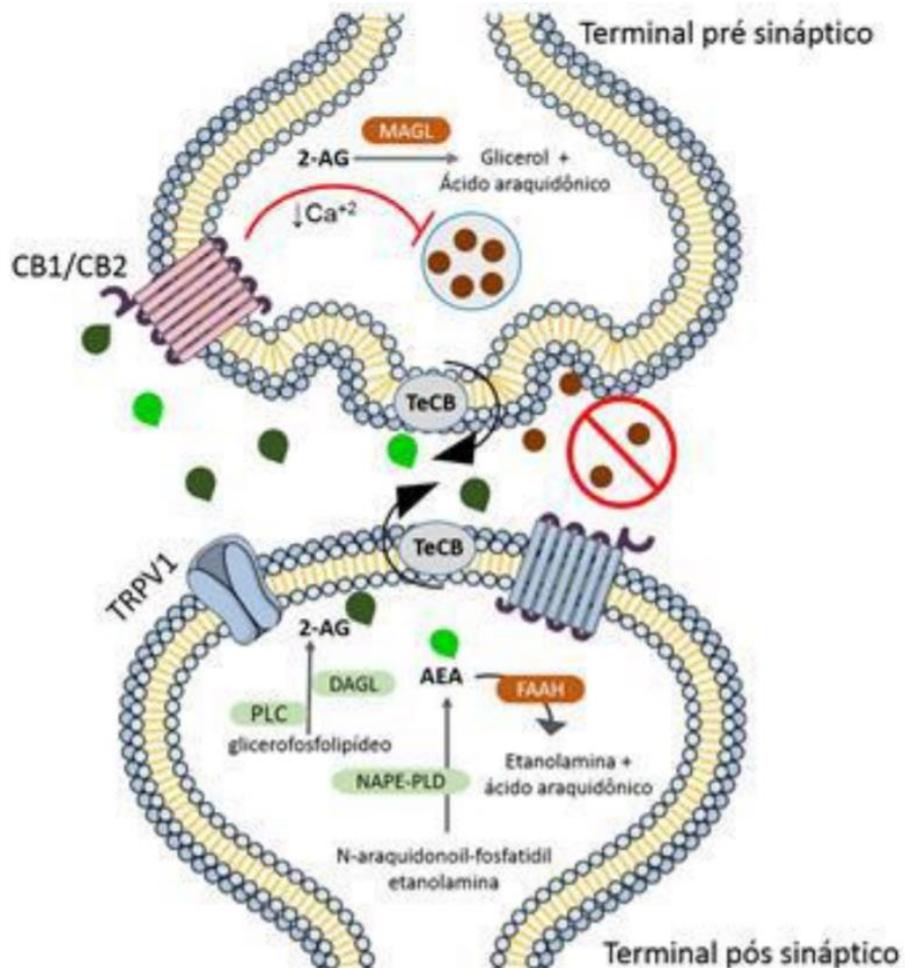


Figura 1: Imagen que muestra la producción postsináptica de 2-araquidilglicerol (2-AG) y anandamida (AEA). Fuente: Carvalho et al. (2017).

El cerebelo donde se encuentra las células nerviosas que son receptores CB1 también en la médula espinal y sistema nervioso periférico, encontrándose en mayor cantidad en la corteza, en las amígdalas y en la vía mesocorticolímbica. También se encuentra en los leucocitos, sistema urinario, las

glándulas endocrinas y sistema gastrointestinal; los efectos se encuentran en los receptores CB1, que encuentra en las GABAérgica y glutaminérgicas. Cada de estos receptores protege al sistema nervioso, de la activación de cada neurotransmisor (Di Marzo, 2009). El CB2 son receptores, hay poca cantidad en sistema nervioso central, pero en las células inmunes y microgliales también bazo y algunos macrófagos se encuentra en mayores cantidades. Cada uno de estos receptores donde aumentan cuando hay un estímulo inflamatorio (Benito, 2008). En los humanos incrementa los receptores CB2, en enfermedades neuroinflamatorias crónicas y neurodegenerativas por ejemplo como enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson. Anandamida activa receptores transitorios potenciales (TRP) donde varia sus efectos, también activando PPAR μ (Hu-Chen, 2016 y Tavares, 2007).

2.2.1. Los endocannabinoides

Se descubrieron en los años 90, son derivados de ácidos grasos de cadena larga, tiene como principal cadena el ácido araquidónico que se encuentra en el sistema nervioso central y en varios tejidos (Godoy, 2006). Se encuentra en el sistema endocannabinoide, que actúa en el cerebro como un neuromodulador (Hui-Chen, 2016). El primer cannabinoide endógeno reportado fue la anandamida, derivado de ananda que significa “felicidad”, le colocaron ese nombre porque los efectos similares al fitocannabinoides (Zach, 2015).

En el cuerpo y cerebro hay efectos de anandamida (AEA), que ayuda a regular en la memoria, el estado de ánimo. Anandamida da una despolarización, actúa como depresivo o como potencial, dando supresión de GABA en todos los receptores de TRPV1. Actúa sobre el receptor pre-sinápticamente, aumenta el glutamato (excitador), actuando en algunos receptores post-sinápticos, actuando en el receptor CB2, generando una neuro inflamación (Saito, 2010). Los ligandos de la anandamida, son elementos que ayuda a regular la memoria, los estados de ánimos. El endocannabinoide, actúa en los receptores pre-sinápticos CB1 produciendo supresión. En los receptores de Vallioid 1, la anandamida minimiza la

señalización de glutamato, produciendo depresión a largo plazo. Inhibiendo la producción de 2- araquidonilglicerol, actuando en los receptores CB1 pre-sinápticos. En los receptores pre-sinápticos CB1 actúa el 2-araquidonilglicerol controlando la inhibición de la neurona. Para una inhibición autocrina, actúa en los receptores CB1 post-simpáticos (Figura 2) (Di Marzo y Petrocellis, 2012).

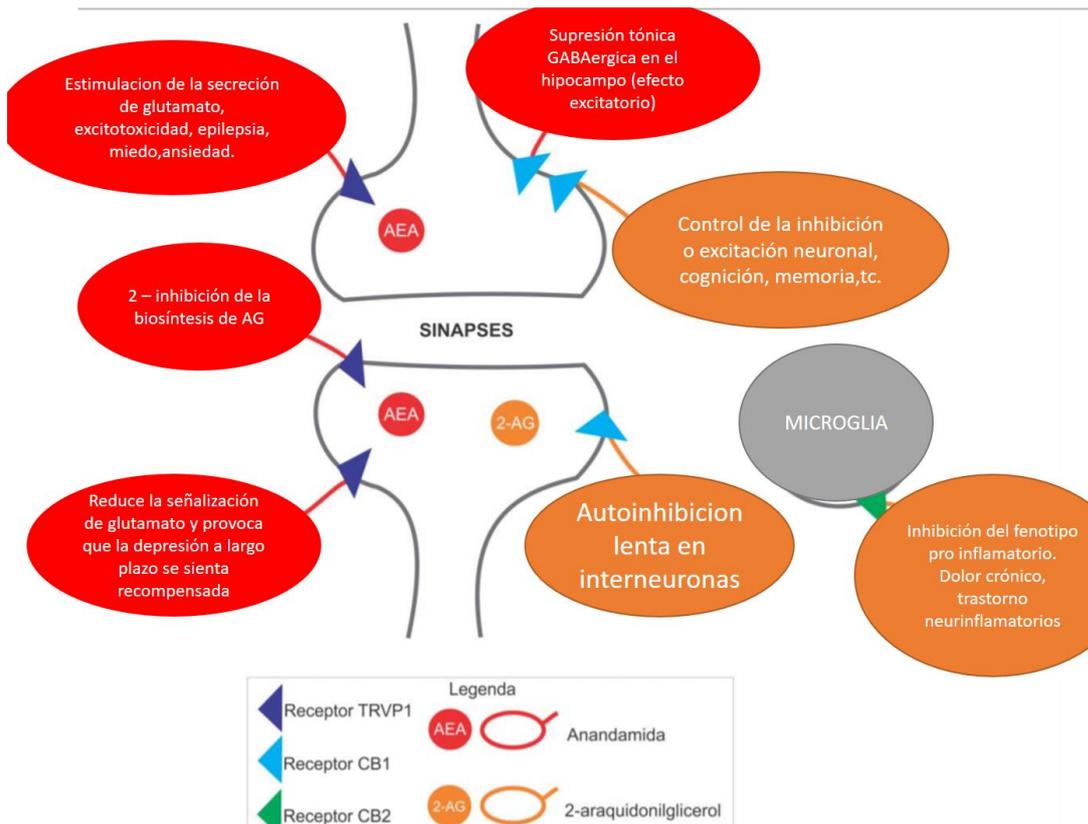


Figura 2: Algunas funciones realizadas por los endocannabinoides Anandamida (AEA) y el 2- Araquidonilglicerol (2-AG) en diferentes receptores. Fuente: Adaptado de Di Marzo y Petrocellis (2012).

2.2.2. Fitocannabinoides

El *Cannabis sativa* está compuesto por más de 100 *fitocannabinoides*, derivado del resorcinol con una similitud de los endocannabinoides. Los principales fitocannabinoides son THC y CBD. En la década de 1970, fueron descubiertas las

propiedades del cannabis (Carvalho, 2017). El primer *fitocannabinoides* del cannabis aislado por Gaoni y Mechoulam en 1964 fue el tetrahidrocannabinol.

El tetrahidrocannabinol es el componente con propiedades psicoactivas, también existe otros componentes, pero con menos efectos (Grotenhermen, 2006). La relación de tetrahidrocannabinol y los endocannabinoides se asocia con los receptores CB1 relacionado con la depresión de las neuronas. El CB1 está relacionado con todos los efectos del THC. Con los receptores CB2 se unen, para conducir una reducción en la inmunidad celular, disminuyendo a los medidores pro-inflamatorios (Hui-chen, 2016). El Δ -9-tetrahidrocannabinol (Δ 9-THC), es el más potente e importante por su alto efecto farmacológico (Belém, 2017). Teniendo sus propiedades como analgésico, anticonvulsivos, ansiolíticos, estimulante del apetito, también tiene efectos como depresivo y sedación (Guilherme, 2014).

El cannabidiol (CBD) tiene el 40%, siendo el segundo compuesto principal del cannabis y teniendo menos actividad con los receptores CB1 y CB2. Sus efectos están relacionados con propiedades analgésicas, antiinflamatorias, antipsicóticas y ansiolíticas y equilibra el THC, no siendo psicoactivo, no afecta la memoria (Grotenhermen, 2006). El Cannabidiol usado en terapias neurológicas como anticonvulsivos y como tratamiento para el insomnio agudo y crónico (Guilherme, 2014).

2.3. Potencial analgésico y antiinflamatorio

En la medicina veterinaria, el uso de opioides se asocia al tratamiento del dolor agudo con mayor eficacia en animales de compañía. Los opioides y cannabinoide, actúan sobre las proteínas G acopladas, el opioides se usa para la pérdida de apetito, náuseas entre otros (Elikottil, 2009).

El uso de cannabinoide tiene un mayor potencial analgésico, unos 200 a 6000 veces más aproximadamente, que otros analgésicos como la morfina (Honorio, 2006).

La investigación de Costa (2007), demostró el alto potencial terapéutico del componente cannabidiol, el investigador lo aplicó vía oral en el dolor neuropático (nervio ciático) y para el dolor crónicos en ratas. Utilizó una dosis 2.5 a 20mg/kg para controlar el dolor neuropático y para el dolor de la inflamación aplicó 20 mg/kg. Dando resultado óptimo reduciendo el daño tisular y control de inflamaciones crónicas sin ningún efecto psicoactivo.

Por otra parte, la investigación de Philpott (2017), donde evaluó el cannabidiol como analgésico como tratamiento de la osteoartritis para el dolor articular. Los resultados fueron positivos para bloquear el dolor de la osteoartritis. Así también, Ribeiro (2012) empleo CBD en el tratamiento de la inflamación pulmonar aguda o crónica. Actualmente se tiene productos como Cannador y Sativex que han indicado como analgésico para tratar dolores neuropáticos dando buenos resultados. Igualmente, Weiss (2006) y Lodzki (2003); tuvieron buenos resultados empleando el Cannabidiol como antiinflamatorio y analgésico en ratas, como tratamiento transdérmico y oral, teniendo buenos efectos analgésico y antiinflamatorio, sin evidencias de efectos secundarios.

2.4. Aporte del Cannabis sativa en la medicina general

Staquet (1978); estudió al cannabis como tratamiento al dolor oncológico en los seres humanos con 4 mg de THC. Por otro lado, Duran (2005); evaluó las variaciones de dosis de THC para controlar el dolor agudo y crónico oncológico comparando con la codeína, empleo codeína a 60 mg y THC a 10 mg, funcionando como un buen analgésico en baja dosis. Notejane (2018); realizó su estudio en 291 pacientes humanos con problema de epilepsia, demostrando que el CBO reducía un 50% las convulsiones.

Blake (2006); estudio la función analgésica de los cannabinoides en 58 personas con problema de artritis reumatoide, mediante el uso de cannabis sintético, por un periodo de 5 semanas para el control del dolor, siendo el único efecto adverso reportado, la manifestación de mareos leves en 8 pacientes del estudio.

2.5. El cannabis en la medicina veterinaria

En medicina veterinaria no hay una amplia información sobre el uso de cannabis, solo existe el experimento de Landa (2016) en animales de laboratorio como el cobayo usado con fines clínicos para la aplicación en humanos.

En este experimento; en las terapias usó cannabinoides, en ratones, cobayos y ratas, dando efectos beneficiosos como tratamiento para dolores crónicos, problemas respiratorios y cardiovasculares. En otros tipos de especies son pocos los estudios teniendo una reducida información sobre efectos terapéutico ya que en el campo específico de la medicina veterinaria no se ha continuado experimentando (Sampairo, 2019).

2.5.1. Uso de cannabinoide en animales

La información sobre los efectos de los cannabinoides en animales se reporta de manera experimental, obteniendo pruebas en ratones, cobayos y ratas (Solo en roedores de laboratorio).LA gran cantidad de información es acerca de intoxicación por marihuana (Girling, 2011).

En 1950 en Checoslovaquia, se reporta el uso de ácidos cannabinoide siendo esto precursores neutrales de cannabinoide (THC y CBD), teniendo propiedades antibióticas (Appendino, 2008). Así mismo, se indica el uso de cannabinoides en animales, para el tratamiento de glaucoma tópico (Pate, 1998).

McGrath (2018); evaluó la resistencia de CBD en 30 perros, recibieron CBD en forma de capsulas con aceite y algunos en crema durante 6 semanas. Todos los animales del estudio reaccionaron tolerante a la aplicación, solo algunos presentaron diarrea, pero no hubo ninguna relación con la dosis de CBD.

También McGrath (2019); realizo un experimento en dos grupos de un perro con epilepsia idiopática refractaria, administrando al grupo A, solo aceite con CSO dos veces al día por 12 semanas y el grupo B, placebo su medicamento habitual. Resultado en la disminución de los cuadros epilépticos al 33% de animales del grupo A comparado con el grupo B, ningún dueño de los caninos evidencio efectos secundarios.

Gamble (2018); demostró mediante la administración de CBD con aceite de oliva, cada doce horas durante cuatro semanas con dos semanas de descanso, a cuatro perros con edades entre 3 y 7 años que padecían de osteoartritis buenos efectos analgésicos evidenciados en la reducción del dolor y ningún efecto secundario reportado.

2.6. El dolor

El dolor es un mecanismo sensorial que incluye al sistema nervioso central y periférico (Mathews, 2008). Es una emoción y proceso sensorial que tiene relación al daño tisular (International Association for the Study of Pain, 1979). El dolor se puede calificar como fisiológico, siendo un protector de las lesiones tisulares o también patológica, si hay una lesión tisular. Puede dividirse en neuropático (lesión en los nervios periférico), visceral (lesiones en las vísceras) o somático (lesión en los huesos, músculos, articulación y piel) (Thompson, 2004). El veterinario practica su ética profesional reconociendo, previniendo, aliviando y evaluando el dolor de los animales de compañía, encontrando el origen de su dolencia (Aige, 2001).

2.6.1. Tipos de dolor

2.6.1.1. Duración

Encontramos al dolor agudo que viene ser una limitación de tiempo c y el dolor crónico que viene ser una ilimitación de tiempo (Puebla,2005). El dolor agudo viene a tener una duración muy pequeña de 2 semanas y el dolor crónico viene a tener una duración más de 3 a 6 meses (Cabezas, 2015).

2.6.1.2. Patogenia

El dolor se encuentra en tres clasificaciones:

Dolor **neuropático**; tiene una originalidad del sistema nervioso periférico o central, sintiendo como punzante o quemante. Teniendo cambios celulares, que se evidencia unas descargas nerviosas espontaneas y los cambios moleculares como la “acumulación en los canales de Na⁺ donde incrementa los receptores de glutamato, reduciendo la actividad GABAergica, penetrando Ca en cada neurona y esto incrementa las citoquinas” toso este dolor lo encontramos en la compresión medular (Puebla, 2005).

Dolor **psicogénico**; comprende a la depresión o hipocondría, generando un dolor incontrolable (Puebla, 2005).

Dolor **nociceptivo**; esta originado por nociceptores somático o viscerales estimulando directamente (Cabezas, 2015).

2.6.1.3. Intensidad

La intensidad del dolor se divide en tres categorías; intensidad leve es un dolor que el paciente puede llevarlo con su vida cotidiana, intensidad moderada es un dolor que el paciente dificultad en su vida cotidiana y el dolor con mayor intensidad esto interfiere definitivamente todas las actividades cotidianas aplicando un descanso al paciente (Cabezas, 2015).

2.6.1.4. Escala de medición del dolor

Es como una herramienta que facilita para la evaluación del dolor de un paciente teniendo así a la escala descriptiva simple, escala dinámica analógica visual (DIVAS), escala analógica visual (VAS), escala de evaluación del dolor descriptivo y la escala del dolor de Glasgow modificada (Amant, 2013).

En la investigación para evaluar el dolor de los caninos se utilizó la escala de Glasgow modificada. Así como lo utilizó Murell et al. (2008) aplicaron la escala de Glasgow modificada, en 60 perros durante las 24 horas posterior a cirugía. Considerando en la evaluación 3 preguntas: primero, cómo se relacionaba la puntuación de dolor modificada con el dolor evaluado subjetivamente, segundo, cómo se relacionaba con variables como el procedimiento quirúrgico y la salud del perro y tercero, cómo cambiaba con el tiempo. Concluyendo que la escala modificada es de fácil aplicación y permite obtener un resultado adecuado. Así como Castro (2021); empleó la amantadina aplicada en humanos, como tratamiento para controlar el dolor degenerativo crónico en perros y gatos, teniendo dos grupos de estudio (n=8), un grupo placebo y el otro con amantadina. Para la evaluación del grado de dolor los propietarios de los pacientes resolvieron diariamente el cuestionario de Glasgow y Melbourne, reportando así, dolor nulo en 66%, dolor medio en 27% y dolor intenso un 7% de los pacientes. También Achi (2021); empleó el uso de CBD como analgésico en canino por vía oral frente al uso de ketoprofeno inyectable (I.M.) utilizando la Escala de Glasgow modificada. Donde control el dolor el CBD ante el Ketoprofeno y obtuvo una mayor facilidad para usar la escala de Glasgow modificado.

2.6.2. Fisiopatología del dolor

La exposición de la piel como los órganos teniendo estímulos dañinos produce dolor (Otero, 2004). Todo empieza y acaba en el sistema nervioso, llevando muchas señales nociceptivas desde la estructura superior hasta los receptores y de regreso lleva por todas las estructuras dando una respuesta ante el estímulo (Cabeza, 2015).

El dolor tiene una vía que empieza en la periferia que va a la médula espinal donde la neurona recibe el primer estímulo; luego sube de origen contralateral por la médula espinal y por último se dirige hacia la corteza cerebral y algunas supra espinales. Donde todo este proceso se considera una vía nociceptiva de un circuito de tres neuronas (Fox, 2010).

Los nociceptores se encuentran al final de las neuronas sensoriales periféricas anatómica y fisiológicamente, que dan a los estímulos nocivos, su trabajo es indicar si una lesión es muy potencial, a partir de un estímulo químico, mecánico, transfórmalo en una advertencia. Todas estas señales se transportan en muchos anexos A-delta esto va a conducir impulsos muy rápidos (Shilo, 2014).

2.6.2.1. Vías de dolor

Comprendiendo la transducción, conducción y procesamiento de las señales que lleva al Sistema Nervioso Central. La transducción; la energía física lo transforma a la actividad eléctrica en todo el nociceptor periférico (Tranquilli, 2001). Estímulo muy doloroso en descargas eléctrica, esto va a generar el pase a los canales catiónicos de todos los nociceptores dando un estímulo nervioso, por ejemplo, en el estímulo térmico que va a pasar de los 45°C da una activación de los receptores vanilloides (TRPV1) (Mathews, 2008). Luego la transmisión, es la multiplicación de todos los impulsos a través del Sistema nervioso periférico (Tranquilli, 2001) Al tener una estimulación nociva por una temperatura generando una desunión de los nociceptores donde lleva un estímulo a toda

lamedura espinal llegando a la neurona, esta activación permite la activación de los iones Na^+ y Ca^{2+} dentro y afuera de la célula. Y, por último, la modulación, que viene del sistema endógenos analgésicos descendentes (Tranquilli, 2001). Todos los mamíferos contienen un sistema analgésico intrínseco, que con lleva mensajes dolorosos ascendentes junto con señales descendentes todo está relacionado con varias estructuras como el tálamo, sustancia gris periacuaductal (SGP) y también el cuerpo ventral de la medula. (Cabezas, 2015). Tiene dos zonas como modulación espinal (actúa a nivel medular, por ejemplo, en una apicultura donde activa a las células nociceptiva) y modulación supraespinal (actúa en el tronco encefálico, que el origen va ser las neuronas por las vías inhibitorias en el tálamo, corteza cerebral e hipotálamo donde hay una acción menor pero la analgesia va ser más abierta donde los químicos mediadores son adrenérgicos y opioide (Cabezas, 2015) (Fox, 2014).

2.7. Signos y síntomas de dolor crónico en caninos

Dentro de los signos del dolor crónico tenemos a la disminución de las actividades físicas, como el juego, evidencia de atrofia muscular, cambio en la postura, cojera, inestabilidad al caminar o al pararse, inapetencia, lamidos va ser excesivo en la región afectada (Belshaw, 2018).

Para un diagnóstico exacto se tiene que loa historia clínica del paciente, exámenes físicos, neurológico y realizar una radiografía para ver la zona afectada y se puede complementar con una resonancia magnética (Beale, 2005). Una vez diagnosticado no tiene cura regresiva solamente un tratamiento con analgésico y darle calidad de vida (Abercromby, 2010) (Fox, 2017).

2.8. Tratamiento convencional del dolor crónico

La analgesia disminuye la sensación dolorosa y puede ayudar el animal en su vida cotidiana (Epstein, 2015). El objetivo de los AINES es controlar la hipersensibilidad de las neuronas de la medula espinal, haciendo efecto los

analgésicos ante que llegue al sistema nervioso y hagan un efecto de disminución del dolor (Cabezas, 2015).

Controlar el dolor es muy importante por misma razón ética y física, ya que el dolor intenso puede causar estrés en el paciente y esto va a aumentar el cortisol, las hormonas antidiuréticas, aldosterona y glucosa y va a disminuir la testosterona y la insulina; todos estos cambios producen una retención de agua y sodio, generando citosis y catabolismo proteico de los músculos (Cata, 2014).

Un indicador del estrés va a disminuir la velocidad de cicatrización dando efectos en el sistema cardiovascular y a nivel pulmonar y a nivel del gastrointestinal. El dolor oncológico comienza siempre por un dolor leve y luego pasando el tiempo va aumentando el dolor llegando a ser algo crónico (Mathews, 2008).

Primero es identificar el origen del dolor, porque no todo el fármaco actúa igual va a depender de la zona de dolor, por ejemplo, el osteosarcoma viene de un dolor somático. El dolor puede evaluarse con una escala de puntuación, donde el objetivo es asignar un valor cuantitativo a una variable que ya está establecida, luego se suma las variables y nos da el total de cuanto es el dolor (Fox 2014).

En el caso de animales geriatras con osteoartritis siempre va relacionado con hepatopatías, problemas renales o complicaciones gastrointestinales. Estos pacientes por la edad no toleran los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) por eso necesitan otras opciones para el tratamiento osteoartritis (Rychel, 2010).

2.8.1. Efectos colaterales o secundarios

El uso de AINES en paciente geriátricos, tienen efectos negativos como la filtración glomerular y problemas gastrointestinal (Gamble, 2018).

Los tratamientos con fármacos utilizado para osteoartritis está vinculado con las alteraciones renales y hepática. Tejada (2010) la falla hepática por recetar medicina en periodos largos se ha convertido en un problema de salud

donde afecta a los pacientes. Causando una falla hepática aguda crónica pasando luego hasta la muerte. Hinkelmann (2004) los antiinflamatorios no esteroideos lo usan frecuentemente en humanos como en animales. Aplicándolo directamente para el dolor e inflamación, su efecto secundario se observa en el tracto gastrointestinal y los riñones trayendo muchas consecuencias a lo largo de la vida del animal. Cano (2017) las lesiones hepáticas por los excesos de fármacos mal manejado se pueden manifestar no en el momento si no a lo largo de la vida por algunos signos y síntomas como fatiga, vómitos, ictericia, cambio de color en la orina entre otros, y esto se confirma con unas pruebas bioquímicas con el aumento del ALT. Farrel (2004) la ingesta de medicamento con fines terapéutico tiene efectos secundarios grave para el ser vivo. Pérez (2012) Los AINEs es un medicamento que calma los dolores e inflamaciones, como consecuencia da un desgaste de los riñones y también puede presenciarse un daño hepático como cirrosis.

III. MATERIALES Y METODOS

3.1. Lugar de ejecución del proyecto

El presente estudio fue realizado en el centro veterinario Star Dog que están ubicado en el distrito Trujillo, provincia de Trujillo, departamento de La Libertad.

3.2. Animales de estudio

La muestra fue obtenida aplicando la técnica de muestreo no probabilístico por conveniencia. Se seleccionaron 16 caninos que cumplieron los siguientes criterios de inclusión y exclusión

- Criterio de inclusión:
 - Animales con diagnóstico de dolor a causa de enfermedad en común y sin tratamiento aplicado recientemente.
 - Animales cuyos propietarios autoricen su participación en la investigación firmando el consentimiento informado (Anexo 1).
 - Animales con el mismo peso entre 10 y 20 kg.
 - Animales de edades similares entre 5 a 10 años.
 - Animales de sexo hembra y macho.

- Criterio de exclusión:
 - Animales con patologías infecciosas
 - Animales que reciban otros tipos de tratamientos o suplementos.

3.3. Variable independiente

- Uso del aceite de *Cannabis sativa*

3.4. Variable dependiente

- Manejo de dolor crónico (Escala del dolor de Glasgow modificada)
- Hemoglobina (g/dl)
- ALT (U/L)
- Urea (U/L)
- Creatinina (U/L)
- Fosfatasa alcalina (U/L)

3.5. Obtención del aceite de Cannabis sativa

Se utilizó el producto Canna4pet de Ambar Labs del Perú conteniendo dos fórmulas de la ratio THC con 1:1 y CBD 1:20 (Anexo 2) el mismo que cuenta con certificado en su extracto base para la concentración de cannabinoides (Anexo 3)

3.6. Tratamientos

Se trabajó con dos tratamientos (T0 y T1) constituidos cada uno por 8 animales con diagnóstico de dolor crónico asociado a una enfermedad en común entre los animales del estudio, que para la investigación fueron patologías osteoarticulares.

El T0 correspondió al grupo de animales tratados con fármacos convencionales que para el caso del estudio fueron, AINES y el T1 correspondió al grupo de animales que recibió exclusiva y únicamente el tratamiento alternativo en base al aceite de *Cannabis Sativa* en su presentación comercial denominado como Cannapet.

Se utilizó la dosis de Cannapet indicada por el laboratorio (0.5 mg/ 5 Kg) la primera semana y se incrementó de forma progresiva 0.5 mg / 5 kg semanalmente hasta llegar 5 mg/ 5 kg en las 8 semanas programadas. La administración del aceite de *Cannabis Sativa* fue vía oral, en las primeras horas del

día después de la primera comida. Se administró cada 12 horas ya que la duración de su efecto es entre 5 a 8 horas.

	T0	T1
Semana 1	Tratamiento convencional (establecido)	0.5 mg/5kg
Semana 2	Tratamiento convencional (establecido)	1 mg/5kg
Semana 3	Tratamiento convencional (establecido)	1.5 mg/5kg
Semana 4	Tratamiento convencional (establecido)	2 mg/5kg
Semana 5	Tratamiento convencional (establecido)	2.5 mg/5kg
Semana 6	Tratamiento convencional (establecido)	3 mg/5kg
Semana 7	Tratamiento convencional (establecido)	3.5 mg/5kg
Semana 8	Tratamiento convencional (establecido)	4 mg/5kg

3.7. Evaluación del manejo del dolor

El diagnóstico de la displasia de cadera de cada canino, fue diagnosticado por el doctor Guillermo Nicanor Cruz Aguilar CMVP. 10205; en la veterinaria Star Dog.

La evaluación de ambos tratamientos se realizó semanalmente desde el inicio del estudio con la aplicación de la escala del dolor de Glasgow modificada (Anexo 4). Esta evaluación se realizó durante 8 semanas, en las que el propietario brindó información sobre diversas preguntas planteadas. Evaluando así los cambios en el grado de la manifestación del dolor de acuerdo a la puntuación obtenida en cada aplicación de la escala.

También se recogieron datos relacionados a la manifestación de posible alteración o posibles efectos secundarios visibles por él propietario, estos datos fueron recolectados en una Ficha de recolección de datos para su posterior análisis.

3.8. Evaluación de la alteración de valores sanguíneos

Así mismo, en ambos tratamientos se evaluaron parámetros hematológicos y bioquímicos, como hemoglobina, ALT, fosfatasa alcalina, urea y creatinina, tanto en la semana de inicio como al finalizar el estudio. Se tuvieron en cuenta los siguientes rangos de valores normales.

Cuadro 1. Valores hematológicos y bioquímicos normales en caninos

Hemograma	Valores Normales
Plaquetas	150 000 – 250 000
Glóbulos Rojos	5.5 – 8.5 x 10 ¹² /UL
Glóbulos Blancos	9000 – 12000
VCM	60 – 77 fL
Hemoglobina	12 – 18 g/ dl
Hematocritos	40 – 60 %
Neutrófilo segmentado	9 – 10000/ UL
Neutrófilo abastonado	Hasta 200/ UL
Basófilo	0
Eosinófilo	Hasta 700/ UL
Monocito	Hasta 500 /UL
Linfocito	2000 – 4000 /UL
Perfil Hepático	Valores Normales
ALT	10 – 118 U/L
Fosfatasa alcalina	20 – 150 U/L
Perfil Renal	Valores Normales
Creatinina	Hasta 1.6 U/L
Urea	20 – 50 U/L

Fuente: López et al. 2015

3.9. Análisis estadísticos

Para el procesamiento de los datos obtenidos se elaboraron hojas en Excel para recolección de datos y se procesaron en el software SPSS. Así mismo, se empleó la prueba de U de Mann-Whitney y también la prueba de t-Student para una muestra, evaluando así la diferencia entre los datos obtenidos.

IV. RESULTADOS

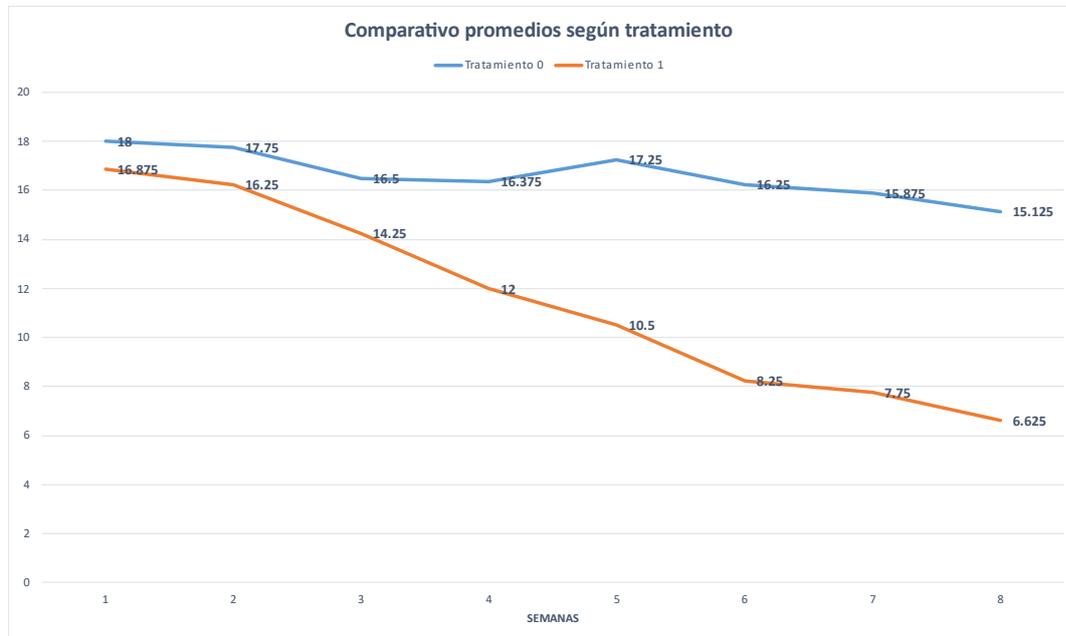
4.1. Escala del dolor de Glasgow modificada

Respecto a la evaluación de la escala de dolor de Glasgow modificada en los 16 ejemplares de estudio, en el Cuadro 2 se muestra una marcada disminución de los valores obtenidos por tratamiento entre semana 1 y 8. Siendo mucho menor la mediana obtenida en la semana 8 para el tratamiento con Cannabis respecto al tratamiento con AINES, resultado que demuestra diferencia significativa entre ambos tratamientos ($p=0.0016$).

Cuadro 2. Valores de la escala del dolor de Glasgow modificada en la semana 1 y 8 según cada tratamiento.

	N	Semana 1*	p	Semana 8*	p
AINES	8	19	0.0623 ^a	10.0	0.0016 ^a
CANNABIS	8	16		3.5	
a Prueba U de Mann-Whitney		*mediana	p (probabilidad) $p<0,05$		

En la figura 3 se evalúa el promedio de la escala del dolor de Glasgow modificada (Murell,2018); semanalmente de los tratamiento 0 con AINES y tratamiento 1 con *Cannabis Sativa* donde se observa un cambio muy favorable para el aceite de *Cannabis Sativa*.



4.2. Valor hematológico

4.2.1. Hemoglobina

En el Cuadro 3 se muestra la mediana de los valores de hemoglobina de los 16 ejemplares de estudio, los que se mantuvieron dentro del rango de valores referenciales durante la investigación. Las medianas obtenidas en la semana 8 para cada tratamiento muestran ligeras variaciones respecto de la semana 1, y a la aplicación de la prueba T de Student, se muestra que existe diferencia significativa en la semana 8 ($p=0.0212$) entre ambos tratamientos.

Cuadro 3. Valores de hemoglobina en la semana 1 y 8 según cada tratamiento

	N	Semana 1	p	Semana 8	p	Valores referenciales
AINES	8	14.53*	0.5030 ^a	13.13*	0.0212 ^a	12 – 18 g/ dl
CANNABIS	8	15.0*		14.89*		

Prueba de t de Student. *mediana p (probabilidad) p<0,05

4.3. Bioquímica

4.3.1. Perfil Hepático

4.3.1.1. Alanina aminotransferasa (ALT)

En el Cuadro 4, se muestra los valores de ALT, lo que se mantuvieron dentro del rango de valores referenciales durante la investigación. A la evaluación de la mediana de los datos obtenidos por tratamiento y la aplicación de la prueba de T de Student en la semana 8, se demuestra que existe diferencia significativa entre ambos tratamientos ($p=0.0002$).

Cuadro 4. Valores ALT en la semana 1 y 8 según cada tratamiento.

	N	Semana 1 (a)	p	Semana 8 (b)	p	Valores referenciales
AINE	8	105.88*	0.3629	120 ^(c)	0.0002	10 – 118 U/L
CANNABIS	8	112.88*		97.50 ^(c)		

(a)Prueba de t de Student (b)U de Mann-Whitney * media (c) mediana p (probabilidad) p<0,05

4.3.1.2. Fosfatasa alcalina (FA)

En el Cuadro 5 se muestran los valores de FA, donde en ambos tratamientos se observa el aumento de la media obtenida en la semana 8 respecto de la semana 1, sobrepasando los valores referenciales en el tratamiento con Cannabis, pero sin diferencia significativa ($p=0.2312$) respecto al tratamiento con AINES.

Cuadro 5. Valores de FA en la semana 1 y 8 según cada tratamiento.

	N	Semana 1	p	Semana 8	p	Valores referenciales
AINE	8	114.75*	0.1561	143.88*	0.2312	20 – 150 U/L
CANNABIS	8	95.88*		155.13*		
Prueba de t de Student *media p (probabilidad) $p<0,05$						

4.3.2. Perfil Renal

4.3.2.1. Urea

En el Cuadro 6 se observa los resultados de la media para los datos obtenidos en ambos tratamientos tanto en la semana 1 y semana 8. Demostrando un ligero aumento de la media para este parámetro en los animales del tratamiento con AINES y una disminución entre los del tratamiento de Cannabis, manteniéndose dentro de los valores referenciales, pero demostrando una diferencia significativa entre los dos tratamientos en la semana 8 ($p=0.0037$).

Cuadro 6. Valores de urea en la semana 1 y 8 según cada tratamiento.

	N	Semana 1	p	Semana 8	p	Valores referenciales
AINE	8	43.63*	0.5662	49.75*	0.0037	20 – 50 U/L
CANNABIS	8	45.11*		42.13*		
Prueba de t de Student *media p (probabilidad) p<0,05						

4.3.2.2. Creatinina

En el Cuadro 7 se muestra la media de los valores de creatinina de los 16 ejemplares de estudio, los que se mantuvieron dentro del rango de valores referenciales para este parámetro. Después de aplicar de prueba T de Student a los datos obtenidos, se muestra que no existe diferencia significativa entre ambos tratamientos ($p=0.6663$) en la semana 1, mientras que en la semana 8 se demuestra una alta diferencia significativa ($p<0.0001$).

Cuadro 7. Valores de creatinina en la semana 1 y 8 según cada tratamiento.

	N	Semana 1	p	Semana 8	p	Valores referenciales
AINE	8	1.11*	0.6663	1.60*	<0.0001	Hasta 1.6 U/L
CANNABIS	8	1.17*		0.99*		
Prueba de t de Student *media p (probabilidad) p<0,05						

V. DISCUSION

En la presente investigación se evaluó el manejo terapéutico del dolor a través de AINES y el aceite de *Cannabis Sativa* en su presentación comercial Canna4pet (THC+CBD), en dos grupos de caninos. Obteniendo un resultado favorable para el grupo de animales tratados con cannabis, demostrando cambios para su calidad de vida, sin reportar efectos secundarios durante el desarrollo de la investigación.

A la evaluación de los resultados obtenidos en la aplicación de la escala del dolor de Glasgow modificada, se determinó una diferencia significativa en estos resultados ($p=0,0016$). Evidenciándose disminución del dolor en ambos tratamientos, pero siendo más favorable para el grupo de animales del tratamiento con el aceite de Cannabis. Esto se puede explicar considerando que los fitocannabinoides contenidos en el producto estimulan los receptores CB1 y CB2 ya que van a actuar de forma similar a los endocannabinoides, Anandamida y el 2-araquidonoilglicerol (2-AG), actuando como mensajeros retrógrado en el nivel periférico (en las terminaciones nociceptivas, a nivel espina; siendo que la activación del receptor CB2 modula la sensibilidad neuronal durante el dolor crónico y a nivel supra espinal la acción con el receptor (CB1 modifica la sensación del dolor) (Maldonado et al. 2016 y Xavier et al. 2013). En el estudio de Murell y col.(2008); utilizo la escala de Glasgow modificada, en 60 perros durante las 24 horas posterior de cirugía. Donde considero 3 preguntas: primero cómo se relacionaba la puntuación de dolor modificada con el dolor evaluado subjetivamente, segundo, cómo se relacionaba con variables como el procedimiento quirúrgico y la salud del perro y tercero, cómo cambiaba con el tiempo. Teniendo facilidad y un buen resultado.

Según los resultados obtenidos para el valor de la hemoglobina luego de la aplicación de la prueba T Student se obtuvo una diferencia significativa en la semana ocho ($p=0.0212$) entre ambos tratamientos, determinándose así que la variación que existe entre los resultados es favorable para el uso de aceite de

cannabis ya que la variación de los valores del rango normal fue menor desde el inicio del tratamiento. Estos resultados obtenidos guardan relación con el estudio realizado por Furtado (2019); en el cual afirma que al inicio de su estudio en un canino este presentaba una disminución en la hemoglobina, pero en el proceso al aplicar el cannabis, esta se restableció y se mantuvo en su rango normal considerando que hubo mejoría en la alimentación y el comportamiento del animal. Según Engeli (2012) esto se asocia con la capacidad de los fitocannabinoides para la activación de los receptores CB1 y CB2 periféricos, generando con ello una rápida absorción de la glucosa en sangre; la misma que llega a almacenarse en forma de grasa en los adipocitos; produciendo de forma consecuente, un aumento del hambre y la ingesta de alimentos, lo que se puede reflejar en los valores de hemoglobina.

En los resultados obtenidos, de la evaluación de la alanina aminotransferasa (ALT) se evidencia una diferencia significativa en los tratamientos ($p=0,0002$); en el tratamiento de AINES se observa el incremento de los valores hasta la octava semana, lo que no sucede con el tratamiento del aceite de Cannabis ya que se observa una disminución comparativa entre la primera y octava semana.

Gamble et al. (2018), realizó un estudio en perros con osteoartritis, donde utilizó aceite con CBD (2 y 8 mg/kg), donde a la evaluación de ALT, hay una disminución ligera pero favorable para el animal. Por el contrario, el uso de AINES por un periodo largo frente al manejo del dolor, ha evidenciado cambios en las enzimas hepáticas que no son favorable para el animal. (Diaz et al. 2018).

Así mismo, McGrath et al. (2019), evaluaron a 30 perros Beagle sanos que recibieron CBD en capsula y crema transdérmica por un tiempo de 6 semanas, mostrando que se produjo una ligera elevación de algunas enzimas hepáticas en algunos perros, pero no tuvo un efecto secundario visible; tal como sucedió en presente investigación.

En la evaluación de la fosfatasa alcalina (FA) no se evidenció una diferencia significativa ($p=0,2312$) sin embargo, con el tratamiento de cannabis se observó que la fosfatasa alcalina (FA) tuvo un aumento en sus valores, pero no se evidencio un efecto secundario o toxicidad ante el CBD, dicho incremento de FA se podría explicar por efecto de aceptación del sistema endocannabinoide en el

organismo (McGrath, 2018) . Este resultado guarda relación con los estudios realizados por Furtado (2019) quien administró CBD en caninos vía oral y Alva (2018) quien aplicó a un canino dosis de CBD (5g) y THC (0,2%) observándose la elevación del FA, pero sin evidenciar daño hepático en el paciente.

Así mismo, el estudio realizado por McGrath et al. (2019); con un grupo de perros con problema de epilepsia que en términos generales pese al incremento de la fosfatasa alcalina no tuvo efectos adversos evidenciables tal como lo manifestaron los propietarios de los mismos.

Igualmente, Kauffman et al. (2021) realizaron un estudio sobre el impacto observado del consumo a largo plazo de Cannabidiol (CBD) oral sobre la función hepática en adultos sanos, obteniendo que no se evidencio una asociación entre las alteraciones de los valores hepáticos y el consumo de CBD, sino que las alteraciones presentadas probablemente se deban a las afecciones y/o medicamentos para los que las personas consumen el CBD.

Por otro lado, en un estudio en perros realizado por Szweda et al. (2014) quien aplicó la terapéutica con AINES, demostró que el Carprofeno y robenacoxib tiene una toxicidad hepática demostrando lesiones microscópicas en la parte parenquimatosa en el hígado. Este resultado tiene relación con los resultados que se ha obtenido donde se observa un aumento dentro del rango normal de Fosfatasa alcalina (FA), con el uso de AINES, si este tratamiento se continua a largo plazo hay la probabilidad de que manifiesten problemas hepáticos.

En relación la evaluación de los valores de urea, se evidenció una diferencia significativa ($p=0,0037$), se observó el tratamiento a base del Cannabis, en la última semana los valores indican una disminución de la Urea mientras que con el AINES hay un aumento, pero manteniéndose en el rango normal; si este tratamiento con AINES continuaría es probable que se evidenciaría un incremento notable en la urea y generaría efectos negativos para la salud de los animales.

Díaz (2008) aplicó un tratamiento con AINES en caninos y felinos teniendo consecuencias secundarias, como daño en el tracto gastrointestinal alterando el pH gástrico, daño en el tejido renal y hepatotóxico. Al nivel del riñón se producen las prostaglandinas (PGE) encargada de la regulación del flujo sanguíneo, la filtración glomerular y excreción de sodio y agua. Tanto PGE2 (nivel

glomerular) y PGI₂ (nivel medular) son funcionalmente vasodilatadores (Piella,1997). Cuando los AINES interfieren en la producción de prostaglandinas, no se ejecuta la función vasoconstrictora, disminuyendo el flujo sanguíneo en la parte glomerular causando falla renal aguda y necrosis (Ynaraja,1997).

En los resultados obtenido de creatinina, hubo una diferencia significativa ($p < 0,0001$). Se observa aumento del valor con el uso de AINES en la octava semana llegando al valor máximo, mientras que con el Cannabis hay una disminución favorable para los perros. Resultados que son coincidentes con lo reportado por Ellis (2019), quien después de aplicar el tratamiento convencional a una yegua de 4 años que presentaba sensibilidad al tacto en la cruz consistente en dexametasona, gabapentina, vitamina E y acupuntura sin mejoría de signos clínicos. Administro Cannabidiol (CBD) puro a dosis (250 mg) mostrando mejoría notable y a la evaluación de los parámetros sanguíneos entre ellos la creatinina, se mantuvo dentro del rango establecido.

Al respecto, en condiciones normales, el sistema endocannabinoide desempeña un papel fundamental en la homeostasis renal, en relación con el control de la hemodinámica renal y la reabsorción tubular de sodio, en gran parte a través de la activación del receptor CB₁ (Park et al., 2017).

VI. CONCLUSIONES

1. En la presente investigación se ha demostrado la eficacia del uso del aceite de *Cannabis sativa* frente al uso de AINES, en el manejo del dolor crónico.
2. El uso del aceite de *Cannabis sativa* en los animales con dolor crónico durante el estudio, no se asocia con efectos perjudiciales sobre los valores de hemoglobina, ALT, fosfatasa alcalina, urea y creatinina; mientras que respecto a los AINES se evidencia una asociación con tendencia a generar posibles efectos secundarios.

VII. RECOMENDACIONES

1. Replicar la investigación en una muestra de mayor tamaño, así como en animales con otras patologías que se pueden asociar con dolor crónico.
2. Realizar investigaciones donde además se evalué de forma individual los diversos cambios producidos según cada para metro de la escala del dolor de Glasgow modificado.
3. Realizar investigaciones con periodos de tiempo más prolongados de administración del aceite de *Cannabis sativa* que lo considerado en este estudio, con la finalidad de evaluar algún efecto adverso.

VIII. BIBLIOGRAFIA

- Abercromby R., Innes J., May C. 2010. Manual de alteraciones musculoesqueléticas en pequeños animales. Barcelona. 111-151p.
- Achi , Macay. Efecto analgésico del aceite cannabidiol (cbd) en el post operatorio de ooforosalingohisterectomía en *Cannis Familiaris*. 2021. Calceta.
- Aigé V., Cruz I. 2001. El Dolor en los Pequeños Animales. Bases neuroanatómicas, reconocimiento y tratamiento. Revista Consulta de Difusión Veterinaria N° 78.63 –70p. Disponible en el URL: [http://cirugiaveterinaria.unizar.es/Inicio/Trabajos/Temas_anestesia/ELDOLOR.PDF\(13/12/16\)](http://cirugiaveterinaria.unizar.es/Inicio/Trabajos/Temas_anestesia/ELDOLOR.PDF(13/12/16))
- Amant M. Camps, T. 2013. Cambios de comportamiento asociados al dolor en animales de compañía. Zaragoza, España. Ed. Servet.
- Atakan Z. 2012. Cannabis, a complex plant: different compounds and different effects on individuals. Ther Adv Psychopharmacol. 241-254 p.
- Beale B.S. 2005. Orthopedic problems in geriatric dogs and cats. Vet Clin North Am Small Anim Pract. 655-674p.
- Beale. B.S. 2005. Orthopedic problems in geriatric dogs and cats. Vet Clin North Am Small Anim Pract; 35.655-674p.
- Belém, B. 2017. Uso de Canabidiol em Doenças Neurológicas: Informação e Educação em Saúde. Boletim Informativo da Farmácia Universitária, São Paulo, v. 1.
- Belshaw Z., Yeates J. 2018. Assessment of quality of life and chronic pain in dogs.
- Belshaw Z., Yeates J. 2018. Assessment of quality of life and chronic pain in dogs.
- Benito, R. M. 2008. Cannabinoid CB2 receptors in human brain inflammation. British Journal of Pharmacology, v. 153, n. 2, p. 277-285.
- Blake DR, Robson P, Ho M , Jubb RW, McCabe C. 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*. 50-52 p.

British Medical Association. 1997. *Therapeutic Uses of Cannabis*. Amsterdam: Harwood Academic Publishers. Noviembre . Edición 1.

Burton R. 1907. *The Anatomy of Melancholy*. London. Edición Chatto and Windus.

Cabezas M. 2015. "Manejo práctico del dolor en pequeñas especies". Barcelona. España. Ed. Multimédica ediciones veterinarias.

Cabezas M. 2015. *Manejo práctico del dolor en pequeñas especies*. Barcelona. España. Ed. Multimedia ediciones veterinarias.

Carvalho C. R. 2017. Canabinoides e Epilepsia: potencial terapêutico do canabidiol. *Vitalle – Revista de Ciências da Saúde*, v. 29, n. 1. 54-63p.

Castro Arredondo M. 2021. Amantadina; seguridad y control del dolor postquirúrgico en perros. Universidad de Guanajuato – México.

Costa B. 2007. The non-psychoactive cannabis constituent cannabidiol is an orally effective therapeutic agent in rat chronic inflammatory and neuropathic pain. *European Journal of Pharmacology*, v. 556. 75-83p.

Di marzo, V.; Petrocellis, L. 2012. Why do cannabinoid receptors have more than one endogenous ligand *Philosophical Transactions of the Royal Society, Itália*, v. 367.

Duran M. 2005. Uso terapéutico de los cannabinoides. *Eguzkilore*. Pg. 139-149

Dwarakanath C. 1965. Use of opium and cannabis in the traditional systems of medicine in India.

Elikottil J. Gupta P., Gupta K. 2009. The Analgesic Potential of Cannabinoids *Journal of Opioid Management*. Vol. 5 . N 6. 341-357p.

Engeli S. 2012 . Central and peripheral cannabinoid receptores as therapeutic targets in the control of food intake and body weight, *Handbook of experimental pharmacology*. 357-381 p.

- Felder C. 1995. Comparison of the pharmacology and signal transduction of the human cannabinoid CB1 and CB2 receptors. *Molecular Pharmacology*, v. 48, n. 3. 443-450p.
- Fox S.M. 2010. *Chronic pain in small animal medicine*. Londres. Ed. Manson 257 p.
- Fox S.M. 2017. *Multimodal management of canine osteoarthritis*. .Ed 2. Boca Raton. 229p.
- Fox, S. 2014. "Pain management in small animal medicine". Ed. 1. Florida, Estados Unidos. 416p
- Furtado de Alava A. 2019. *cannabis de uso medicinal para el tratamiento de dolor crónico de un labrador retriever con osteoartrosis: relato de caso*. Montevideo. Uruguay.
- Gamble L.J. Boesch J.M., Frye C.W., Schwark W.S., Mann S., Wolfe L., Brown H., Berthelsen E.S. , VVakshlag J.J. 2018. Pharmacokinetics, safety, and clinical efficacy of Cannabidiol treatment in osteoarthritic dogs.
- Gamble L.J. Boesch J.M., Frye C.W., Schwark W.S., Mann S., Wolfe L., Brown H., Berthelsen E.S. , VVakshlag J.J. 2018. Pharmacokinetics, safety, and clinical efficacy of Cannabidiol treatment in osteoarthritic dogs.
- Gamble L.J., Boesch J.M., Frye C.W., Schwark W.S., Mann S., Wolfe L., Brown H., Berthelsen E.S. , VVakshlag J.J. 2018. Pharmacokinetics, safety, and clinical efficacy of Cannabidiol treatment in osteoarthritic dogs.
- Gamble L.J., Boesch J.M., Frye C.W., Schwark W.S., Mann S., Wolfe L., Brown H., Berthelsen E.S. , VVakshlag J.J. 2018. Pharmacokinetics, safety, and clinical efficacy of Cannabidiol treatment in osteoarthritic dogs.
- Gaoni Y. , Mechoulam R. 1964. Isolation, structure and partial synthesis of an active constituent of hashish. *Edición J Am Chem Soc*. 1646–1647p.
- Girling S.J. , Fraser M.A. 2011. Cannabis intoxication in three Green iguanas (*Iguana iguana*). *Journal of Small Animal Practice*. Pag. 113–116.

- GODOY MATOS, A. F. 2006. O Sistema Endocannabinóide: Novo Paradigma no Tratamento da Síndrome Metabólica. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, v. 50, n. 2, p. 390-399.
- Grotenhermen, F. 2006. Cannabinoids and the Endocannabinoid System. *Cannabinoids*, v. 1, n. 1. 10-14p.
- Grotenhermen F., Müller-Vahl K (2012) The therapeutic potential of cannabis and cannabinoids. *Dtsch Arzteblnt*; 109:495-501p.
- Guilherme C. 2014. Cannabis sativa (maconha): uma alternativa terapêutica no tratamento de crises convulsivas. *Revista Científica: Saúde Nova Esperança*, v. 12, n. 2.
- Honorio K.; Arroido A.; Silva A. 2006. Aspectos terapêuticos de compostos da planta Cannabis sativa. *Química Nova*, v. 29, n. 2, 318-325p.
- <https://www.sup.org.uy/2018/05/02/cannabis>. Fecha de consulta: 01/07/19
- Hui-chen, L.; MACKIE, K. 2016. An Introduction to the Endogenous Cannabinoid System. *Biological Psychiatry*, v. 79, p. 516-525.
- International Association for the Study of Pain (IASP) . 1979. Taxonomia. (En Linea): [http://www.iasp-pain.org/Taxonomy?navltermNumber=576#Pain\(13/16\)](http://www.iasp-pain.org/Taxonomy?navltermNumber=576#Pain(13/16))
- Kalant H. 2001. Medicinal use of cannabis. *Pain Research and Management*. 80–91p.
- Kalant H. 2001. Medicinal use of cannabis. *Pain Research and Management* 6, 80–91p.
- Kaufmann R., Aqua K., Lombardo J. y Lee M.2021. Observed Impacto of Long Term. Consumptios of Oral Caannabidiol on Liver. Funcion in HEalthy Aduls. Cannabs and cannbinoid research. 10-inflammatory drugs on the liver in dogs and hepatoprotective effect of plant remedies. *Bull Vet Inst Pulawy*. 2014; 58(3):459-466. <https://doi.org/10.2478/bvip-2014-0070>

- Landa, L.; SULCOVA, A.; GBELEC, P. 2016. The use of cannabinoides in animals and therapeutic implications for veterinary medicine: a review. *Veterinárni medicína*, v. 61, n. 3, p. 111-122.
- Lodzki, M. 2003. Cannabidiol-transdermal delivery and anti-inflammatory effect in a murine model. *Journal of Controlled Release*, v. 93, n. 3, p. 377-387, 20
- Maldonado R. 2016. "The endocannabinoid system and neuropathic pain".
- Mathews K. 2008. *Clinicas veterinarias de Norteamérica: medicina de pequeños animales, actualización en el tratamiento del dolor*. España. Ed. Elsevier Masson. Vol. 38. Nro. 6.
- Mathews K. 2008. *Clinicas veterinarias de Norteamérica: medicina de pequeños animales, actualización en el tratamiento del dolor*. España. Ed. Elsevier Masson. Vol 38. No 6.
- Mathews, K. 2008 . "Clínicas veterinarias de Norteamérica: medicina de pequeños animales, actualización en el tratamiento del dolor". España. Ed. Elsevier Masson. Vol. 38. No. 6.
- Matsuda L., Lolait S., Browstein M., Young A. y Bonner T. 1990 Structure of a cannabinoid receptor and functional expresión of the cloned cDNA. 561 – 564p.
- Mc Partland J.M. , Mediavilla, V. 2002. Noncannabinoid components. In: Grothenhermen, F, Russo, E (Eds). *Cannabis and cannabinoids: pharmacology, toxicology and therapeutic potential*. New York: The Haworth Integrative Healing Press. 401-409p.
- McGrath S. , Bartner L.R., Rao S., Packer R.A., Gustafson D.L., 2019. Randomized blinded controlled clinical trial to assess the effect of oral cannabidiol administration in addition to conventional antiepileptic treatment on seizure frequency in dogs with intractable idiopathic epilepsy.
- McGrath S. , Bartner L.R., Rao S., Packer R.A., Gustafson D.L., 2019. Randomized blinded controlled clinical trial to assess the effect of oral cannabidiol administration in addition to conventional antiepileptic treatment on seizure frequency in dogs with intractable idiopathic epilepsy.

- McGrath S., Bartner L.R. , Rao S. , Kogan L.R. , Hellyer P.W. 2018. A report of adverse effects associated with the administration of cannabidiol in healthy dogs. Editora Vet. Med Assoc.
- McGrath S., Bartner L.R. , Rao S. , Kogan L.R. , Hellyer P.W. 2018. A report of adverse effects associated with the administration of cannabidiol in healthy dogs. Editora Vet. Med Assoc.-inflammatory drugs on the liver in dogs and hepatoprotective effect of plant remedies. Bull Vet Inst Pulawy. 2014; 58(3):459-466. <https://doi.org/10.2478/bvip-2014-0070>.
- Mechoulam R. ; Parker L. A.; Gallily R. 2002. Cannabidiol: an overview of some pharmacological aspects. Journal of Clinical Pharmacology, v. 42, n. S1, 11-19p.
- Mechoulam R., Parker L. A.; Gallily R. 2002. Cannabidiol: an overview of some pharmacological aspects. Journal of Clinical Pharmacology, v. 42, n. S1, 11-19p.
- Missouri Botanical Garden. 2013. *Cannabis sativa*. (En Línea): <http://www.tropicos.org/Name/21302042>. Acceso 26 Feb 2014.
- Murrell JC, Psatha EP, Scott EM, Reid J, Hellebrekers LJ. 2008. Aplicación de una forma modificada de la escala de dolor de Glasgow en un centro de enseñanza veterinaria en los Países Bajos.
- 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. Disponible en.:
- Otero P. 2004.Dolor: evaluación y tratamiento en pequeños animales. Buenos Aires. Argentina. Ed. 1.
- Park F. Potukuchi P. Moradi H. y Kovesdy C. 2017. Cannabinoides and the kidney: effects, in health and disease. American journal of physiology, Renal physiology. 1124-1132p.

- Pate D.W. , Jarvinen K., Urtti A. , Mahadevan V. , Jarvinen T. 1998. Effect of the CB1 receptor antagonist, SR141716A, on cannabinoid-induced ocular hypotension in normotensive rabbits. *Life Sciences* . Pg 63.
- Puebla F. 2005. "Tipos de dolor y escala terapéutica de la O.M.S. Dolor iatrogénico". Instituto Madrileño de Oncología San Francisco de Asís. No. 28. 139-143p.
- Reynolds J. R. 1868. On some of the therapeutic uses of Indian hemp. Edicion: *Arch Medic* 2. 154–160p.
- Ribeiro, A. 2012. Efeitos do Canabidiol, um canabinóide derivado da *Cannabis sativa*, em um modelo murinho de inflamação pulmonar aguda: uma avaliação imune-neuroendocrinológica. Tese (Doutorado em Ciências) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo.
- Rychel J.K. 2010. Diagnosis and treatment of osteoarthritis. *Top Companion Anim M*; 25:20-26p.
- SAITO, V. V.; WOTJAK, C. T.; MOREIRA, F. A. 2010. Exploração farmacológica do sistema endocanabinoide: novas perspectivas para o tratamento de transtornos de ansiedade e depressão. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, v. 32, p. S7-S14.
- Sampaio E. , Silva Girio R.J., Friolani M., Barbalho S.M. 2019. Perspectives in veterinary medicine on the use of cannabinoids as complementary palliative therapy for pain in cancer patients. *Ciencia Rural*.Pag. 49.
- Santos M., Santos C., Carvalho, M. 2011. *Cannabis sativa* e *Salvia divinorum* – Uso irresponsável de plantas medicinais com atividades psicoativas. *Revista Universo*, n. 2.17p.
- Santos M.; SANTOS C.; CARVALHO M. 2011. *Cannabis sativa* e *Salvia divinorum* – Uso irresponsável de plantas medicinais com atividades psicoativas. *Revista Universo*. n. 2.17p.
- Schier A. R. 2012. Cannabidiol, a *Cannabis sativa* constituent, as an anxiolytic drug. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, v. 34. 104-110 p.

- Shilo Y. , Pascoe P.J. 2014. Anatomy, physiology, and pathophysiology of pain. En: Egger CM, Love L, Ooherty T. Pain Management in Veterinary Practice. Iowa, Wiley. Pag 9- 10.
- Shou-zhong Y. 1997. The Divine Farmer's Materia Medica.
- Sociedad Española de investigación. 2002. Cannabinoides. Guía Básica sobre los Cannabinoides.
- Staquet R., Gantt C. , Machin O. 1978. Effect of a nitrogen analog of tetrahydrocannat)inol on cancer pain. Clin Pharmacol Ther. Pag. 397-401.03.
- Tavares, V.; Hirata, M. H.; Hirata, R. D. 2007. Receptor Ativado por Proliferadores de Peroxissoma Gama (PPAR γ): estudo molecular na homeostase da glicose, metabolismo de lipídeos e abordagem terapêutica. Arquivo Brasileiro Endocrinologia Metabólica, v. 51, n. 4, p. 526-533.
- Thompson D. 2004. El Dolor Crónico. Veterinary Anesthesia & Analgesia Support Group. Disponible en el URL: [http://www.vasg.org/el_dolor_cronico.htm\(13/12/16\)](http://www.vasg.org/el_dolor_cronico.htm(13/12/16))
- Thompson, D. 2004. El Dolor Crónico. Veterinary Anesthesia & Analgesia Support Group. Disponible en el URL: [http://www.vasg.org/el_dolor_cronico.htm\(13/12/16\)](http://www.vasg.org/el_dolor_cronico.htm(13/12/16))
- Tranquilli N.J. , Grimm K.A. , Lamont L.A. 2001. Tratamiento del dolor en pequeños animales. Barcelc)na, Gráfica IN S. Pag 128.
- Weiss, L. 2006 . Cannabidiol lowers incidence of diabetes in non-obese diabetic mice. Autoimmunity, v. 39, n. 2, p. 143-51.
- Xavier N. 2013. "Involvement of the opioid and cannabinoid systems in pain control: New insights from knockout studies". European Journal of Pharmacology
- Ynaraja E. y Mayoral I. 1997. Uso clínico de Anti-inflamatorios no esteroideos en el perro y el gato. : 1-21 In Iams Symposium. Manejo del Paciente Crítico. Buenos Aires . Argentina. . 12 de junio de 1997. Proceedings Iams Symposium. Manejo del Paciente Crítico. Buenos Aires . Argentina.

Ynaraja, E. y Mayoral, I. 1997. Uso clínico de Anti-inflamatorios no esteroideos en el perro y el gato. : 1-21 In Iams Symposium. Manejo del Paciente Crítico. Buenos Aires . Argentina. . 12 de junio de 1997. Proceedings Iams Symposium. Manejo del Paciente Crítico. Buenos Aires . Argentina. . 12 de junio de 1997.

IX. ANEXOS

Anexo 1. Consentimiento informado de tratamiento con aceite de *Cannabis sativa*

Yo.....
.....
DNI.....
.....

Como Propietario
 Representante del propietario

Doy mi consentimiento para que mi mascota de nombre:
.....
.....

sea tratado naturalmente bajo el tratamiento médico con *Cannabis Sativa* en las condiciones que me han sido propuestas.

He leído y aceptado la información indicada al reverso. También he realizado las preguntas oportunas y he sido informado de las ventajas y desventajas del procedimiento.

Acepto las modificaciones de los métodos que se puedan producir en el transcurso de dicho procedimiento y que se justifiquen por una mejora de la calidad del mismo y en beneficio del paciente.

Trujillo _____ de _____ del 202____

Hoja Informativa del tratamiento

Este documento está destinado a informarles del tratamiento, de sus ventajas y desventajas. Leer con mucha atención y ya entendido todos los puntos que se dará, firmar para dar un consentimiento con su canino al tratamiento que se les será propuesto. Los propietarios pueden preguntar de cada procedimiento que se hará con su canino.

¿Por qué debería ser tratado su animal?

Los analgésicos sintéticos, hay excelentes tratamientos naturales en la medicina veterinaria que aportaran resultados positivos, favoreciendo a su mascota y evitando ciertos riesgos a su organismo aportando a una mejor calidad de vida.

¿Cómo nos encargaremos que no sufra dolor?

No tendrá ningún sufrimiento ya que lo único que actuará será como analgésico para calmar el dolor.

Antes del tratamiento

Se realizará una bioquímica sanguínea:

Perfil hepático: (ALT y AST)

Perfil renal: (Urea y creatinina)

Consulta pretratamiento

Para todo tratamiento necesita una exploración previa durante la cual ustedes pueden realizar todo tipo de preguntas que les puedan surgir. La elección de la dosis de analgésico se determinará en función del tipo de diagnóstico. Esta consulta previa podrá realizarse antes del tratamiento.

Exámenes complementarios

Para el control del canino se realizará algunos exámenes complementarios que son de carácter obligatorio. Incluirá un hemograma y bioquímicas sanguíneas.

Desarrollo del tratamiento

Se utilizará el producto Canna4pet de laboratorio Ámbar de Perú, conteniendo dos fórmulas de la ratio THC con 1:1 y CBD 1:20. Se utilizará la dosis indicada (0.5 mg/ 5 Kg) la primera semana y se incrementará progresivamente 0.5 mg / 5 kg semanalmente hasta llegar 5 mg/ 5 kg en las 8 semanas programadas. La aplicación del aceite de Cannabis Sativa es oral, el propietario tendrá este producto que lo podrá administrar a las primeras horas del día después de una comida ya que el pico más alto es entre 1 a 6 horas. Se aplicará cada 12 horas ya que su duración es entre 5 a 8 horas. Primero se va administrar a los del T1 una dosis de 0.5 mg/ 5 kg por una semana, si no tiene ningún efecto secundario se le aumentara 0.5 mg/5 kg así va aumentando a 1 mg/5kg y así progresivamente aumentara cada semana. Si uno de los caninos presenta unos efectos secundarios se disminuye 0.5mg/ 5kg.

Posibles riesgos del tratamiento

Todo acto médico, incluso conducido con competencia y respetando los conocimientos científicos actuales conlleva un riesgo, por ejemplo: vómitos, diarrea, inapetencia, alergia pueden surgir exponencialmente sin que exista negligencia. La existencia de estos riesgos debe ser aceptadas por ustedes

Postratamiento

Se realizará nuevamente los exámenes previos al tratamiento para la comparación de valores

Anexo 2. Hoja informativa del aceite de *Cannabis sativa*



Descripción Información adicional Valoraciones (0)

Canna4pet Oil es un producto elaborado por laboratorios Ámbar (Perú) 100% natural de uso exclusivamente terapéutico, diseñado específicamente para mascotas. Este aceite es una extracción completa de 200mg/10ml, con todos los cannabinoides, terpenos y flavonoides extraídos de las flores de una cepa híbrida exclusiva del laboratorio diluida en aceite de olivo extra virgen.

Contamos con dos formulas de ratio 1.1 y 1.20 predominante en CBD. Se recomienda su uso en dolor **crónico, ansiedad, disfunción cognitiva, inflamación, crisis convulsivas, cicatrizaciones, insomnio, hiperactividad**, entre otros.

¿Por qué genera tantos beneficios?

Todos los seres vivos con columna vertebral tenemos un sistema endocannabinoide, sistema de comunicación intracelular con receptores para los cannabinoides que nuestro propio organismo produce y que están presentes en esa planta. Estos receptores trabajan para mantener todos los demás sistemas funcionando de manera óptima. Este su objetivo principal: la homeostasis óptima, en otras palabras, trabajar para mantener el cuerpo en una condición estable donde todo funcione de la mejor manera, a pesar de lo que pueda estar sucediendo externamente.

Dosis

Cada sistema endocannabinoide tiene su propia respuesta a la intensidad de los fitocannabinoides, por ello se usa mediante ensayo y aproximación, por lo cual se requiere supervisión los primeros días hasta hallar la dosificación óptima.

*Dosis de seguridad: 1 gota (1mg) cada 12 horas

Anexo 3. Certificado de análisis del extracto de *Cannabis sativa* de Ambar Labs



Certificate of Analysis
For R+D Use Only

Ambar Labs



238.720

Total THC per Package (mg)

23.872

Total THC per Serving (mg)

33.940

Total CBD per Package (mg)

3.394

Total CBD per Serving (mg)

Total THC %: 2.387%

Total CBD %: 0.338%

Total Cannabinoids %: 2.781%

Total Cannabinoids % (Non-Decarboxylated): 2.944%

THC per Serving (mg): 12.624

THC per Package (mg): 126.240

Account Name: Urban Roots
Producer Name: N/A
Producer Address: N/A
Producer Lic#: N/A
Distributor Name: N/A
Distributor Address: N/A
Distributor Lic#: N/A

Sample ID: 3008135

Sample Type: Orally Consumed Concentrate

Pick-Up Date: N/A

Received Date: 2021-06-28

Sample Accession Date: 2021-06-28

Analysis Completed Date: 2021-07-02

Lot/Batch #: S:1 (THC:CBD) 3%

Sample Weight/Volume: 29.45 g

Sample Unit Count: N/A

Batch Weight/Volume: N/A

Batch Unit Count: N/A

Package Weight/Volume: 10.00 ml

Serving Weight/Volume: 1 ml

Density: 0.9188

Water Activity (aw): NT

Water Activity Pass/Fail: N/A

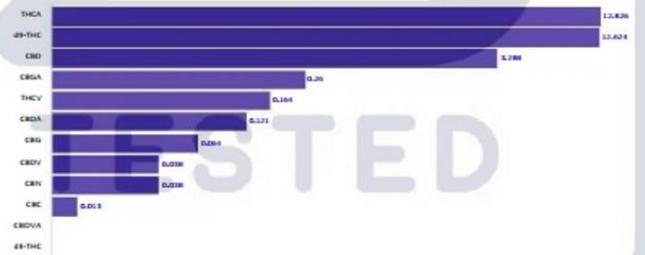
Moisture Content (%): NT

Foreign Matter Pass/Fail: N/A

METRC Source UID: N/A

Cannabinoid Analysis

Analyte	LOD (mg/g or mg/ml)	LOQ (mg/g or mg/ml)	Results (mg/g or mg/ml)	Results (%)
THCA	0.000625	0.00125	12.826	1.2826%
9S-THC	0.000625	0.005	12.624	1.2624%
CBD	0.000625	0.00125	3.388	0.3388%
CBGA	0.000313	0.000625	0.26	0.0260%
THCV	0.000313	0.000625	0.364	0.0364%
CBDA	0.000313	0.000625	0.121	0.0121%
CBG	0.000625	0.00125	0.064	0.0064%
CBN	0.000625	0.00125	0.038	0.0038%
CBDV	0.000313	0.000625	0.038	0.0038%
CBC	0.000625	0.00125	0.013	0.0013%
9B-THC	0.000625	0.005	ND	ND
CBDVA	0.000313	0.000625	ND	ND



Think20 Labs
3 Mason Irvine, CA 92618
(949) 288-5337

Sample ID: 3008135
Expiration Date: 2022-07-02

pg # 1 of 2
BCC Lic# CS-000014-JC

SIGNATURE OF CONFIRMATION

Mike Tunis
MIKE TUNIS
LAB DIRECTOR

2021-07-02

QUALITY REVIEW

Joshua C. Oschrope
JOSHUA C OSCHROPE
LA MANAC-FR

2021-07-02

Anexo 4. Formato de la Escala de Glasgow modificada

Valoración del dolor	() Puntuación sobre 15 () Puntuación sobre 24
Vocalización	(0) Callado sin vocalizar (1) Lloro/lloqueo (2) Gime (3) Chilla/aúlla
Comportamiento	(0) Contento: activo, alegre, vital (1) Tranquilo: es capaz de descansar (2) Indiferente/ no responde al ambiente: sin llamarle la atención el animal no responde a lo que pasa a su alrededor (3) Nervioso o ansioso: el animal presenta sobre excitación, es incapaz de descansar. (4) Deprimido/no responde a estímulos: aun llamándole la atención
Posición y actividad	(0) Cómodo: está tranquilo, alegre o descansa (1) Inquieto: está intranquilo, ligeramente nervioso, muy atento a su alrededor. (2) Molesto/incómodo: está a disgusto, agobiado, nervioso, perturbado, fastidiado. (3) Encorvado: situación de tensión representada con esta postura. (4) Tenso: no puede relajarse, con los músculos rígidos, excesivamente alerta.
Atención a la herida	(0) Ignora la zona de dolor (1) Mira la zona de dolor (2) Lame la zona de dolor (pasa la lengua con suavidad por la zona de la herida) (3) Frota la zona de dolor (pasa la lengua insistencia e intensidad por la zona que tiene dolor) Mordisquea la zona de dolor
Reacción a la palpación	(0) No hace nada (1) Mira a la herida (2) Se encoge o pone mueca de dolor (3) Gruñe o marca la zona: saca los dientes (4) Amenaza: intenta morder (5) Lloro
Movilidad	(0) Normal (1) Cojea (2) Le cuesta caminar o camina lento (3) Rígido (4) Se niega a caminar
Efectos Secundarios	a. Diarrea b. Vómitos c. Inapetencia d. Sin ánimos e. Exceso de jadeos