

# Cannabis y cannabinoides

---

*Mecanismo de acción y potencial como complemento  
terapéutico en mascotas*

**Informe realizado por:**  
Cristina Moncunill Massaguer  
Dra. en Biomedicina  
Directora Técnica de Producto de Stangest

 **STANGEST**

Carretera del Pla 285  
43800 Valls – Spain  
[www.stangest.com](http://www.stangest.com)  
[stangest@stangest.com](mailto:stangest@stangest.com)

## CONTEXTO HISTÓRICO

El cannabis es una planta que se ha cultivado y utilizado desde hace muchos años y con distintos fines, que han ido variando a lo largo del tiempo: fabricación de tejidos, cuerdas o aceite, psicoactivo durante ceremonias religiosas... Notablemente, su uso como planta medicinal está documentada en civilizaciones tan antiguas como la egipcia, donde se utilizaba para tratar dolencias oculares o inflamaciones, o la árabe, en la que se destacaba su capacidad antihelmíntica. Por su parte, en la cultura china, existen referencias al cannabis como neuroprotector y analgésico <sup>1</sup>.



**Figura 1:** Cannabis en varias lenguas antiguas. Adaptado de Russo et al. 2007 <sup>1</sup>.

Si nos centramos en Europa, el cannabis se utilizaba principalmente a nivel industrial para la obtención de fibras. No fue hasta el siglo XIX que se introdujo en la Medicina Occidental, convirtiéndose, a finales de siglo, en la tercera medicina más utilizada a nivel mundial <sup>2</sup>. El aumento del uso recreativo del cannabis promovió su ilegalización, por lo que las investigaciones de sus aplicaciones terapéuticas disminuyeron significativamente. El interés clínico resurgió en la

década de 1960, cuando se describieron las moléculas activas y su mecanismo de acción en el organismo. Desde ese momento, el número de investigaciones no ha dejado de crecer, desvelando un excelente perfil terapéutico del cannabis, con grandes resultados en patologías complejas, crónicas e incluso de difícil curación.

## ¿QUÉ ES EL CANNABIS?

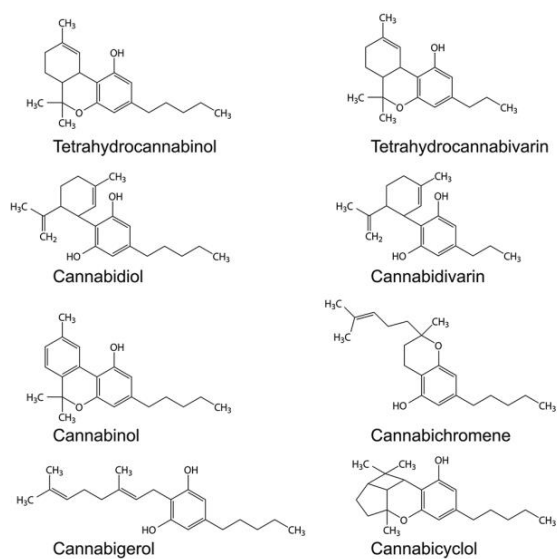
Hay diferentes plantas incluidas en la denominación “cannabis”, “cáñamo” o “marihuana”, todas ellas pertenecientes al género *Cannabis*. Se diferencian entre ellas por la cantidad de fibra que contienen, el tamaño máximo que alcanzan, el perfil de sustancias activas...

Se han descrito más de 421 moléculas en los extractos de cannabis, incluyendo terpenos, flavonoides, antioxidantes, ácidos grasos omega 3 y 6, proteínas, minerales y vitaminas del grupo B <sup>3</sup>. Entre ellas, hay un conjunto de sustancias químicas que destaca por su singularidad: los **fitocannabinoides**. El cannabis contiene más de 60 de estas moléculas, habiendo dos en mayor concentración: el  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol (THC) y el cannabidiol (CBD) <sup>4</sup>.

El THC es una molécula psicoactiva que se considera la responsable de los efectos secundarios clásicos del cannabis: aumento del apetito, euforia, sensación de sequedad bucal, etc. Aunque el THC también ha demostrado un gran potencial terapéutico en variedad de patologías (como cáncer <sup>5</sup> o IBD <sup>6</sup>) al ser la molécula que posibilita el uso recreativo de la marihuana, su presencia en las plantas de cannabis se ha limitado a través de un Reglamento de la Unión Europea, de manera que solo pueden cultivarse aquellas plantas que tengan un contenido no superior al 0.2% de THC <sup>7</sup>.

La segunda molécula principal de la planta de cannabis es el CBD, que está despertando gran

interés entre la comunidad científica en los últimos años. Una de las mayores ventajas del CBD respecto al THC es que no genera efectos secundarios a nivel psicotrópico; es más, el CBD ha demostrado neutralizar los efectos secundarios provocados por el THC. Por ello, se ha convertido en la molécula más prometedora a nivel terapéutico por sus efectos en el organismo: antioxidante, neuroprotector, anticonvulsivo y analgésico, entre otros.



**Figura 2:** Principales fitocannabinoides descritos en la planta de cannabis.

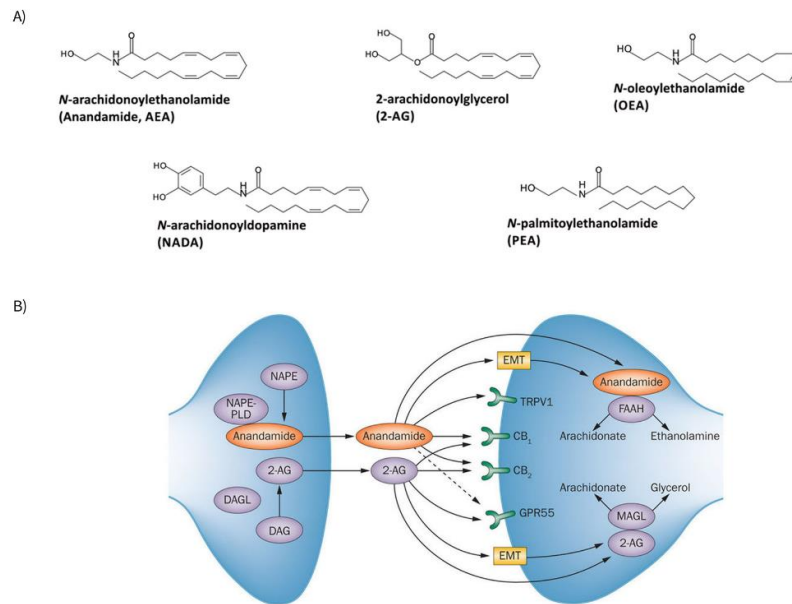
Recomendamos dos revisiones que recopilan gran parte de los artículos técnicos que caracterizan el mecanismo de acción y efectos del CBD <sup>3,8</sup>. En este artículo revisamos las aplicaciones de los cannabinoides, y especialmente del CBD, en distintas patologías tanto a nivel de clínica humana como de veterinaria.

## ¿CÓMO ACTÚA EL CANNABIS EN EL ORGANISMO?

El mecanismo de acción de los cannabinoides ha sido un misterio científico hasta hace relativamente pocos años. Raphael Mechoulam es el investigador israelita que aisló y sintetizó por primera vez el THC. Descubrió que este cannabinoide es capaz de unirse a receptores de nuestro organismo de manera muy específica, generando una respuesta intracelular. ¿Qué sentido tenía la presencia de unos receptores para moléculas de una planta? Los resultados apuntaban a que dichos receptores podían tener un sentido fisiológico en el propio organismo, más allá del cannabis. En efecto, investigaciones posteriores describieron unas moléculas endógenas, estructuralmente parecidas al THC, que se unían a los mismos receptores, llamadas endocannabinoides (endo = propio) <sup>9</sup>.

Actualmente conocemos muchos más detalles sobre el que se ha bautizado como **sistema endocannabinoide** (SEC), una compleja estructura regulatoria de los mamíferos que incluye estos endocannabinoides, sus receptores y las enzimas que les regulan <sup>10</sup>. El SEC está presente en todos los vertebrados y está bastante conservado a lo largo de la evolución <sup>11</sup>. Su función principal es asegurar el equilibrio entre procesos fisiológicos clave del organismo, como dolor, memoria, inflamación, control de temperatura, estado de ánimo o función hepática y gastrointestinal.

Hasta el momento, se han descrito 6 ligandos endógenos o **endocannabinoides**, entre los cuales destacan la anandamida y el 2-araquidonoilglicerol (2-AG). Estas moléculas lipídicas se unen a los receptores del SEC y activan una vía de señalización intracelular para desencadenar una respuesta fisiológica en el organismo <sup>12</sup>.



**Figura 3:** **A)** Endocannabinoides, moléculas endógenas que interactúan con el sistema endocannabinoide. Adaptado de Löttsch et al. 2017 <sup>12</sup>. **B)** Esquema básico del funcionamiento del sistema endocannabinoide a nivel sináptico. Figura de Schico et Storr 2014 <sup>13</sup>.

Los receptores predominantes del SEC son CBR1 y CBR2, aunque también se han descrito otros como TRPV1 <sup>14</sup>. **CBR1** se localiza principalmente en neuronas presinápticas del sistema nervioso central y periférico, donde desarrollan un mecanismo de *feedback* negativo en la transmisión neuronal que le permite ejercer efectos analgésicos, sensación de bienestar u otros. Asimismo, los CBR1 también se han descrito en otros tejidos como células del sistema inmune, hueso, piel y tejido reproductor <sup>10,14,15</sup>.

Por otro lado, **CBR2** se encuentra de manera preferente fuera del sistema nervioso central: en células del sistema inmune, hematopoyéticas, hígado, hueso, piel... A través de la modulación de los CBR2 de células inmunitarias, los cannabinoides son capaces de ejercer una acción antiinflamatoria, regulando la liberación de itoquinas y de la migración de las células pro-inflamatorias <sup>10,14</sup>.

Un desequilibrio del SEC puede alterar severamente los procesos que regula, como la transmisión sináptica, el estado emocional o el equilibrio inmunitario... De hecho, alteraciones en el SEC han sido asociadas a diferentes patologías, como epilepsia, artritis, dermatitis atópica, etc. Por ello, las moléculas que pueden regular la actividad del SEC, como los fitocannabinoides, han despertado gran interés terapéutico.



*La Fundación Canna es una asociación española sin ánimo de lucro que promueve la investigación y la divulgación del cannabis como herramienta terapéutica. Las ideas fundamentales del cannabis como herramienta terapéutica quedan muy bien reflejadas en uno de sus [vídeos](#) <sup>16</sup>. ¡No te lo pierdas!*



### **CRONICARE.**

#### **Extracto de cannabis para mascotas**

CroniCare es un suplemento nutricional 100% natural para perros y gatos que incluye extracto de cannabis como ingrediente principal, además de ácidos grasos esenciales  $\omega$ 3.

Ha sido desarrollado por Stangest, un laboratorio español con más de 20 años de experiencia en el sector de la veterinaria y comprometido con la medicina veterinaria integrativa.

## **PERFIL BIOQUÍMICO DE CRONICARE**

El extracto de cannabis presente en CroniCare tiene como fitocannabinoide principal el **cannabidiol (CBD)**, la molécula más interesante a nivel clínico por sus efectos antiinflamatorios, analgésicos y ansiolíticos <sup>3,8,14,17</sup>. El nivel de CBD en el extracto está estandarizado y tiene una concentración del 1% en el producto final.

Por otro lado, el contenido de THC en CroniCare es muy bajo (0.05%), por lo que se espera no observar ningún efecto secundario psicotrópico asociado típicamente al consumo de cannabis. Es más, la ratio de CBD:THC en CroniCare es de 20:1. Este dato es importante, ya que se ha visto que el CBD bloquea la acción del THC dentro del organismo. Por tanto, aparte de los niveles bajos de THC, la gran cantidad de CBD de CroniCare ayudará a neutralizar aún más los potenciales efectos del THC residual.

Es relevante destacar el hecho que CroniCare está formulado con extracto de cannabis de planta entera. Este tipo de extracto incluye, además de CBD, muchos más fitocannabinoides (como CBG o CBN), terpenos y flavonoides, entre otras. Se ha demostrado que las diferentes moléculas se ayudan entre sí para ejercer un efecto más potente que el que puedan generar las moléculas por separado. Esta sinergia se conoce como el efecto *Entourage* o efecto séquito.

Esto contrasta con otros productos que contienen semillas de cannabis en polvo o aceite de semilla de cannabis, con un menor coste. Son considerados como altamente nutritivos por sus altos niveles de omega 3 y 6, proteínas y otras sustancias vitales. Sin embargo, comparado con el extracto de planta entera, contienen niveles muy bajos de CBD. Por otro lado, hay productos con CBD puro (*isolated CBD*) que se diluye en algún aceite, como aceite de semilla de cannabis o aceite de coco o de oliva. Aunque posean un contenido equivalente de CBD, tienen una gran desventaja sobre los extractos de cannabis de planta entera: no incluyen las demás moléculas de la planta (como los otros fitocannabinoides, terpenos o flavonoides), por lo que se pierde el efecto *Entourage* y por tanto tendrá unos efectos más limitados en el animal.

En resumen, pues, **el extracto de cannabis de planta entera presenta el perfil bioquímico más completo y más interesante a nivel clínico.**

## **TIEMPO DE ACCIÓN**

Los fitocannabinoides son compuestos lipofílicos que se absorben mejor en presencia de aceites o disolventes polares, como el etanol <sup>18</sup>. Comparando con una administración inhalada, los

cannabinoides administrados por vía oral ejercen sus efectos más tarde, pero se extienden más en el tiempo.

Un suplemento alimentario natural como CroniCare probablemente no tenga la rapidez de acción que tienen los fármacos habituales, pero tiene una clara ventaja sobre estos: los efectos secundarios mucho más limitados, especialmente cuando hablamos de tratamientos a largo plazo. De acuerdo con experiencias previas con el uso de productos de cannabis en mascotas, el tiempo que se tarda en poder observar sus efectos es variable. Por ejemplo, en casos de artritis, se ha notado mejora ya en los primeros días de tratamiento, o durante el primer mes en casos de epilepsia, etc.

Hay que tener en cuenta que cada mascota tiene muchas variables que afectan a la respuesta a CroniCare: el estado de salud general, la fase de desarrollo de la enfermedad, las complicaciones concomitantes, el ambiente donde vive... Por esto es importante buscar aquella dosis que pueda ayudar a la mascota sin causarle ningún perjuicio.

## EDAD MÍNIMA PARA CRONICARE

CroniCare puede usarse a cualquier edad, siempre que se sigan las pautas de administración recomendadas. De hecho, uno de los usos que se da al extracto de cannabis es en cachorros, para aliviar la ansiedad por separación de la madre.

En la misma línea, actualmente se están desarrollando diversas investigaciones sobre cannabinoides en neonatos. Ejemplo de ello es el Dr. Martínez-Orgado, responsable del servicio de Neonatología del Hospital Universitario Clínico San Carlos de Madrid, quien coordina un grupo de investigación centrado en el estudio del papel neuroprotector de los cannabinoides en un tipo de lesión neonatal (hipoxia-isquemia). Han demostrado que el CBD protege del daño neuronal causado por la falta de oxígeno en neonatos.

## SEGURIDAD FARMACOLÓGICA

La citocromo p450 es un grupo de enzimas que metaboliza sustancias en el hígado, entre las cuales se incluyen varios fármacos. Se ha observado que diversos fitocannabinoides, entre ellos el CBD, inhiben la citocromo p450, pero se requieren unas dosis muy elevadas (10 mg CBD/kg peso), 20 veces más altas que las recomendadas para CroniCare, para poder inhibir *in vivo* la actividad de la citocromo p450<sup>19,20</sup>. En la misma línea, en estudios en humanos no se ha observado nunca la inhibición de la citocromo p450 en las dosis utilizadas<sup>17</sup>. De todos modos, recomendamos una vigilancia por parte del veterinario en aquellos casos en que se combine CroniCare con un fármaco cuyo metabolismo implique la participación de la citocromo p450.

Por otro lado, los cannabinoides han demostrado tener efectos **antiinflamatorios, analgésicos, anticonvulsivantes, antioxidantes**, entre otros. Cuando se combinan con otros fármacos que tienen el mismo efecto, es posible ver un **efecto aditivo o sinérgico**. Por ejemplo, los endocannabinoides y cannabinoides sintéticos aumentaron el efecto de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)<sup>21</sup>, los opioides<sup>22</sup> o los anticonvulsivantes en epilepsia<sup>23</sup>. Por ello, en algunos casos podría darse la posibilidad de reducir la cantidad necesaria de fármaco al introducir un suplemento alimentario con cannabis como CroniCare.

Este es un punto importante especialmente para pacientes crónicos, quienes generalmente están polimedicados y, por tanto, con mucha exigencia a nivel renal y hepático. En ellos, la incorporación de una molécula como el CBD, con un buen balance entre eficacia y efectos secundarios, puede abrir nuevos caminos terapéuticos muy interesantes.

## EFFECTOS SECUNDARIOS

CroniCare es un producto muy seguro. La molécula más delicada es el THC, que causa los efectos secundarios asociados al consumo de cannabis. Como CroniCare tiene una concentración muy baja de este fitocannabinoide, se espera no observar ningún efecto secundario psicotrópico asociado al mismo.

Es más, de acuerdo con un estudio de 2012, se estableció una dosis mínima letal de THC para perros de 3 g/kg<sup>27</sup>. Es decir, un perro tendría que tomar 227 botes de CroniCare por kg de peso para alcanzar una dosis letal.

Paralelamente, existen suplementos nutricionales en EE.UU. para mascotas con características similares a CroniCare. En un estudio de campo sobre uno de estos productos, los propietarios indicaron que les era muy útil en casos de dolor, ansiedad y trastornos de sueño<sup>24</sup>. Por otro lado, los efectos no deseados más frecuentes fueron sedación y aumento del apetito. Probablemente, la sedación está relacionada con los efectos ansiolíticos del cannabis, que promueven un estado de equilibrio emocional<sup>25,26</sup>.

Desde Stangest, recomendamos **administrar CroniCare de manera progresiva**: empezar con una cantidad pequeña e ir incrementando gradualmente hasta encontrar una dosis que pueda ayudar a cada mascota en cada situación clínica específica. Por ello, en caso de que se observe alguno de estos efectos no deseados, puede bajarse la dosis para conseguir un beneficio sin reacciones adversas.

## ¿QUÉ OPINA LA COMUNIDAD CIENTÍFICA AL RESPECTO?

Si se busca el término “cannabis” en PubMed, aparecen más de 17,500 entradas (febrero 2018). Incluso la prestigiosa revista *Nature* le dedicó todo un monográfico en 2015<sup>28</sup>.

Hay diferentes grupos de investigación universitaria en España que están profundizando en la utilidad médica de los cannabinoides: Manuel Guzmán, Catedrático de Bioquímica y Biología Molecular en la Universidad Complutense de Madrid; Julián Romero, de la Universidad Francisco de Vitoria; o Susana Mato, de la Universidad del País Vasco. Muchos de ellos forman parte de la Sociedad Española de Investigación sobre Cannabinoides<sup>29</sup>.

A nivel veterinario, destacan tres profesionales de Estados Unidos que llevan años trabajando con extractos de cannabis para tratar a perros y gatos: Gary Richter, Robert Silver y Caroline Coile. Sus experiencias clínicas y recomendaciones sobre el uso terapéutico del cannabis pueden leerse en diferentes publicaciones<sup>2,30,31</sup>. Aunque en Estados Unidos la situación legal de la marihuana es mucho más compleja que en España, la eficacia terapéutica de esta planta ha hecho que se busque la manera de poder administrarla de forma segura a las mascotas.

Existen también multitud de estudios clínicos en marcha sobre la aplicación de extractos de cannabis o de CBD en diferentes patologías: cáncer, ansiedad, epilepsia, etc. que pueden consultarse en la *U.S. National Library of Medicine*<sup>32</sup>.

Es innegable, pues, que los cannabinoides han entrado de lleno en el campo de la investigación por su **novedoso y seguro mecanismo de acción**. Además, está dando respuesta a patologías que actualmente solo pueden abordarse de manera parcial o sintomática, por lo que la expectativa e interés clínico es aún mayor.

## POTENCIALES EFECTOS TERAPÉUTICOS DEL CANNABIS

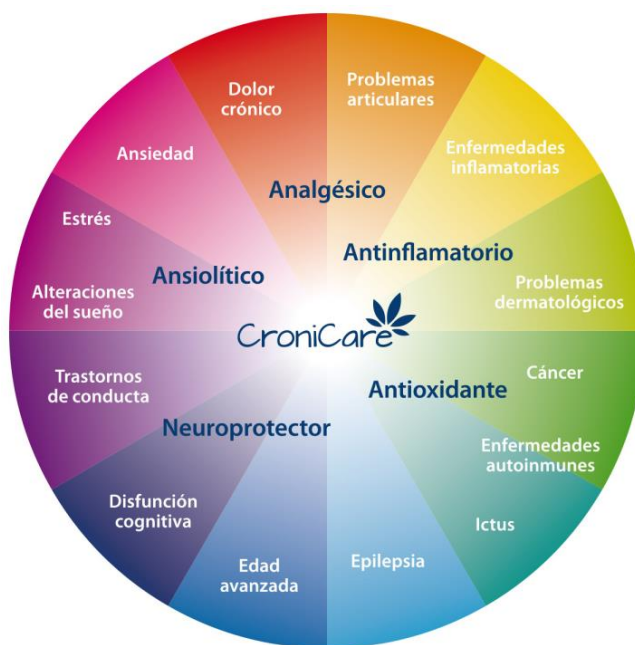
El extracto de cannabis ha demostrado tener un potente efecto antiinflamatorio, analgésico, ansiolítico, antioxidante y neuroprotector <sup>3,8,33</sup>.

Por el efecto **ansiolítico**, **neuroprotector** y **antioxidante**, puede administrarse en casos de:

- Ansiedad, estrés
- Separación de la madre
- Alteraciones del sueño
- Trastornos de conducta
- Enfermedades neurodegenerativas (ej.: disfunción cognitiva)
- Perros y gatos de edad avanzada

Por el efecto **analgésico**, **antiinflamatorio** y **antioxidante**, CroniCare puede usarse como coadyuvante en:

- Dolor crónico
- Problemas articulares: artritis, artrosis...
- Enfermedades autoinmunes
- Cáncer
- Enfermedades inflamatorias
- Ictus, Epilepsia



**Figura 4:** Efectos y potenciales aplicaciones terapéuticas de CroniCare en base a los efectos demostrados de sus dos principales ingredientes, el extracto de cannabis y los ácidos grasos omega 3. Puede consultarse la ficha técnica completa en la web de Stangest: <http://www.stangest.com/product/cronicare/>

A continuación, revisaremos los estudios científicos que se han publicado en los últimos años con respecto a las principales patologías que afectan a las mascotas.



## ARTRITIS

Las mascotas pueden verse afectadas por la osteoartritis (OA), una enfermedad degenerativa que no tiene cura y que se ha convertido en una de las principales causas de dolor crónico en perros. Entre los síntomas más frecuentes se encuentran las articulaciones deformadas, la osteocondrosis y la inestabilidad articular. Aunque mayormente afecte a mascotas de edad avanzada, también se han descrito casos en individuos jóvenes.

Otro tipo de artritis que puede afectar las mascotas es la de tipo inmunológico, conocida como artritis reumatoide. En estos casos, el sistema inmune lidera un proceso de degeneración de la mayoría de las articulaciones de las extremidades. Sus síntomas más frecuentes son la rigidez generalizada y una implicación de las articulaciones simétrica.

El SEC se ha visto implicado en la progresión de OA canina en un estudio muy reciente, donde midieron moléculas endógenas que regulan la actividad del SEC <sup>34</sup>. Sorprendentemente, se vio que los niveles de dos de ellas (2-AG y oeoiletanolamida) estaban más elevados en los pacientes con OA comparados con perros sanos, sugiriendo, por primera vez, una participación directa del SEC en el desarrollo de esta patología articular en perros. Los autores del artículo apuntan que los agonistas de los CBR, como los fitocannabinoides de *Cannabis sativa*, pueden convertirse en un tratamiento innovador para tratar la OA canina <sup>34</sup>. De hecho, ya se han desarrollado terapias con diferentes cannabinoides (sintéticos o de origen vegetal) para pacientes humanos con OA o artritis reumatoide (AR) <sup>14</sup>. Es más, en el año 2000, investigadores del *Kennedy Institute of Rheumatology* de Londres demostraron que el CBD tiene capacidad anti-artrítica en ratones <sup>35</sup>.

### ¿A qué se debe esta capacidad anti-artrítica?

Viene dada por la suma de los efectos antiinflamatorios, inmunomoduladores, antioxidantes y antinociceptivos del extracto del cannabis. Es por ello que los fitocannabinoides pueden ser de utilidad tanto en OA como en artritis reumatoide.

Los endocannabinoides ayudan a preservar la integridad del cartílago mediante la inhibición de:

- Producción de óxido nítrico (NO)
- Actividad de las metaloproteinasas
- Generación de especies reactivas de oxígeno (ROS, por sus siglas en inglés)
- Secreción de TNF- $\alpha$  y otras citoquinas pro-inflamatorias <sup>14</sup>

Así mismo, evidencias preclínicas y clínicas apoyan la aplicación terapéutica de los cannabinoides en dolor crónico articular.

Probablemente, **la reducción de la sensación del dolor** pueda explicarse por la **capacidad antiinflamatoria, sumado a la modulación de los mecanismos neurológicos del dolor**. La activación del SEC ha demostrado reducir las señales de dolor en el sistema nervioso central y periférico, probablemente a través de la modulación de las vías antinociceptivas y la inhibición de los mediadores inflamatorios responsables del dolor (ver apartado *Dolor crónico*). En esta línea, los endocannabinoides y cannabinoides sintéticos aumentaron el efecto antinociceptivo de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) <sup>21</sup>.

**El sistema endocannabinoide emerge como una gran diana terapéutica tanto para la causa primaria de la osteoartritis como para aliviar el dolor y la inflamación.**

## DOLOR CRÓNICO

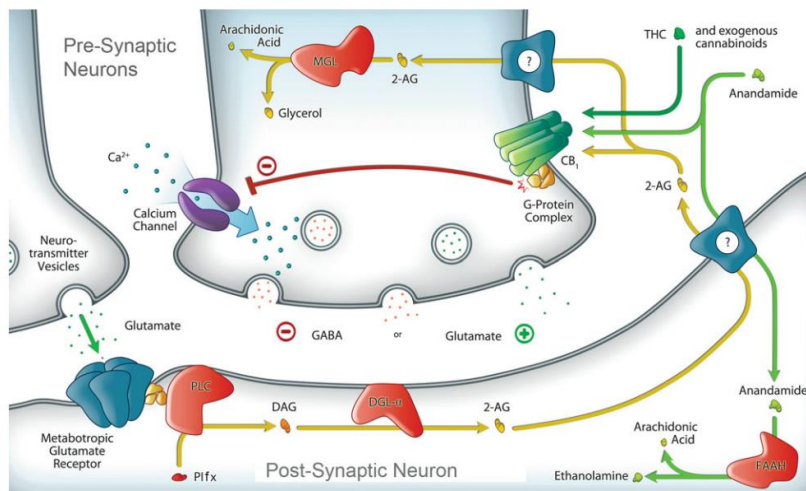
El dolor crónico se define como una sensación molesta y aflictiva que persiste más de 3 meses. Puede estar asociado a enfermedades concomitantes, como cáncer, diabetes o artritis, o puede deberse a lesiones que inflaman el tejido, incluso el neuronal. No tiene sentido fisiológico aparente y en la mayoría de los casos es refractario al tratamiento habitual. Se estima que entre un 10% y un 25% de la población humana sufre de dolor crónico y ya se ha convertido en un problema ampliamente reconocido. Aunque la incidencia en perros y gatos es desconocida, su importancia en la clínica cada vez es más patente.<sup>36</sup> En un informe de UK, los veterinarios consideraron la osteoartritis, las enfermedades dentales, auditivas y dérmicas, las patologías vertebrales y medulares y las neoplasias como las causas más importantes de dolor en perros<sup>37</sup>.

El sentido fisiológico del dolor es la transmisión del potencial peligro en una zona del organismo al sistema nervioso. Los nociceptores periféricos envían esta información mediante neurotransmisores, y uno de los principales implicados en la señalización del dolor es el glutamato<sup>38</sup>.

El SEC es uno de los principales sistemas de control del dolor, funcionando en paralelo al sistema opioide. Tiene un papel clave en el desarrollo y resolución del dolor, así como en aspectos afectivos y cognitivos del dolor<sup>39</sup>.

Consecuentemente, los cannabinoides han demostrado tener efectos analgésicos a través de distintos mecanismos<sup>39</sup>. Uno de ellos está relacionado con la neurotransmisión del **glutamato** (Fig. 5). La activación del receptor de glutamato en la neurona postsináptica induce la síntesis de 2-AG, que se libera y activa CBR1 en las neuronas presinápticas. Esto bloquea la entrada de calcio y frena la liberación de neurotransmisores. Es decir, los cannabinoides ejercen un mecanismo de *feedback* negativo (señalización retrógrada), que pueden actuar de manera directa, activando CBR1, o indirectamente, alterando la actividad de las enzimas de síntesis y degradación de los cannabinoides (FAAH o MGL, por ejemplo).

Probablemente, el **efecto antinociceptivo** puede estar mediado por la **inhibición de la secreción de glutamato** en las regiones asociadas al dolor<sup>22</sup>.



**Figura 5:** Esquema del potencial mecanismo de señalización retrógrada del sistema endocannabinoide a nivel sináptico. Figura adaptada de Russo et Hohmann<sup>22</sup>.

Otro mecanismo descrito implica la estimulación de receptores de glicina, que modulan la respuesta de los receptores de NMDA. A la vez, a través de la modulación de CB2R, los cannabinoides aumentan la liberación de opioides endógenos por parte de queratinocitos y células del sistema inmune que, a su vez, reducen la sensación de dolor <sup>12</sup>.

El cannabis también se ha utilizado contra el dolor causado por la quimioterapia. Por ejemplo, el **CBD reduce el dolor neuropático causado por el paclitaxel**, sin disminuir la eficiencia de la quimioterapia. La modulación del receptor 5-HT<sub>1A</sub> es, al menos parcialmente, la responsable de este efecto analgésico. Es más, el cotratamiento con paclitaxel y CBD mostró efectos aditivos o sinérgicos en la reducción de la viabilidad de las células tumorales <sup>40</sup>.

El dolor neuropático se asocia a la activación de la microglía en medula espinal y cerebro, que induce una secreción de sustancias proinflamatorias y de especies reactivas de oxígeno. Se sospecha que este aumento de ROS es la causa inicial del dolor neuropático. Hay fármacos con fitocannabinoides que han demostrado eficacia en la reducción del dolor neuropático <sup>41</sup>. El CBD, por sus efectos inmunomoduladores, puede regular la actividad de la microglía, a la vez que se reduce el daño tisular causado por esta gracias a sus efectos antiinflamatorios y antioxidantes <sup>33</sup>.

Las evidencias moleculares y los estudios preclínicos apuntan a un **potente efecto analgésico de los cannabinoides**. De todos modos, los resultados de estudios clínicos han sido de momento poco concluyentes, probablemente debido a un número reducido de participantes, la corta duración, la variedad en las presentaciones de cannabinoides, entre otras variables <sup>42,43</sup>. En un futuro, pues, sería de interés el desarrollo de

estudios que incluyeran poblaciones más grandes y con sistemas controlados de administración.

Aun así, parece más un problema de estadística clínica que no de potencial terapéutico: el informe de la *National Academies of Sciences Engineering Medicine* afirma que **hay evidencias sustanciales o conclusivas que muestran la eficiencia del cannabis en el tratamiento del dolor crónico en adultos** <sup>44</sup>, resaltando una vez más el gran potencial del cannabis en el dolor.

Así mismo, hay un par de ejemplos que sirven, una vez más, como gran indicativo de este efecto analgésico:

- **La mejora en el dolor fue el efecto que más se observó en mascotas que tomaron un producto con cannabis** <sup>24</sup>.
- En aquellos países en que se ha legalizado el cannabis medicinal, el uso de opioides se ha reducido de manera drástica <sup>36</sup>.

## PROBLEMAS DÉRMICOS

Un motivo que genera frecuentes visitas al veterinario es el **prurito**, ya que molesta notablemente tanto a la mascota como al propietario. En estas patologías, hay un claro componente inmunitario, nervioso e inflamatorio donde el extracto de cannabis tiene una ventana terapéutica.

El sistema endocannabinoide está implicado en el mantenimiento de la proliferación, la diferenciación y la supervivencia de las células epiteliales, así como en la tolerancia de las células inmunitarias de la piel. El desequilibrio entre estos procesos puede facilitar el desarrollo de patologías, como seborrea, dermatitis atópica o psoriasis, entre otras <sup>50</sup>.

En esta línea, un estudio describió una sobreexpresión de CBR1 y CBR2 en epitelios de

**perros con dermatitis atópica** <sup>51</sup>. Estos resultados abren la puerta al uso de fitocannabinoides como una herramienta terapéutica para estas patologías. Ejemplo de ello es la administración de N-palmitoiletanolamida (PEA), una molécula que se considera un cannabimimético: no se une de manera directa a los CBRs, pero es capaz de regular el sistema endocannabinoide indirectamente. En esta línea, un **estudio en Beagles** con hipersensibilidad alérgica demostró que la administración de PEA ejerce efectos **antinflamatorios, analgésicos y antipruri-ginosos** <sup>52</sup>.

Además, la capacidad inmunomoduladora de los fitocannabinoides <sup>33</sup> puede ayudar también a controlar los trastornos dérmicos, ya no solo para rebajar los molestos síntomas, sino también para regular la hiperactividad de las células inmunitarias implicadas en su fisiopatología.

## EPILEPSIA

La epilepsia es uno de los trastornos neurológicos crónicos más comunes en perros, caracterizada por un desequilibrio en la excitabilidad neuronal que causa convulsiones recurrentes <sup>45</sup>. Se calcula que esta enfermedad no puede controlarse en un 25% de perros que la sufren <sup>46</sup>, poniendo en evidencia la necesidad urgente de encontrar tratamientos alternativos y con menos efectos secundarios.

El SEC está presente en el sistema nervioso central, modulando la actividad eléctrica neuronal. Los endocannabinoides son secretados por las neuronas post-sinápticas para activar un mecanismo de *feedback* negativo, que generalmente disminuye la transmisión sináptica, por lo que podrían estar involucrados en el mantenimiento del control del umbral de las convulsiones <sup>47</sup>. No sorprende, pues, que diversos componentes del SEC hayan sido involucrados en patologías

neuronales. Ejemplo de ello es un estudio donde describieron alteraciones en los niveles de endocannabinoides en perros epilépticos <sup>48</sup>.

Los fitocannabinoides, por su capacidad de modular la actividad del SEC, pueden tener su *rationale* como herramienta terapéutica en epilepsia. Y así lo demuestran en diferentes estudios, donde la administración de CBD tuvo efectos **anticonvulsivos, neuroprotectores y antioxidantes** en diferentes modelos *in vivo* de epilepsia <sup>5-8</sup>. Otro ejemplo: se observó que el CBD era capaz de bloquear la toxicidad de altos niveles del neurotransmisor excitatorio glutamato en un estudio *in vitro* <sup>9</sup>.

Aunque no se ha descrito el mecanismo molecular exacto, los principales estudios apuntan a un papel crítico de los CBR1 que se encuentran en neuronas glutamatergicas <sup>23</sup>. Ante un ataque epiléptico, el organismo libera endocannabinoides, que se unen al CBR1 y activan una respuesta de protección celular mediante:

- Reducción del influjo de calcio, que reduce la transmisión de la neurona glutamatergica asociada a epilepsia.
- Rectifica la excitabilidad neuronal mediante la modulación de los canales de potasio.
- Reduce la función GABAérgica a través de señalizaciones retrógradas.

Hay una amplia investigación en torno al uso de los cannabinoides para la epilepsia en humanos <sup>23</sup>, incluyendo cinco estudios clínicos en marcha <sup>32</sup>. Aunque el uso de fitocannabinoides en epilepsia canina y felina no haya sido largamente estudiado, el gran número de experiencias clínicas veterinarias, sumadas a los buenos resultados como anticonvulsivos en pacientes humanos, sugieren que los fitocannabinoides pueden representar una excelente herramienta terapéutica de apoyo en estas patologías. De hecho, el CBD tiene efectos **aditivos o sinérgicos con diferentes fármacos antiepilépticos** <sup>23</sup>.

## EDAD AVANZADA Y DISFUNCIÓN COGNITIVA

Igual que en los humanos, las diferentes etapas de la vida de un perro o un gato implican cambios en sus funciones cognitivas y comportamiento. Cierta reducción en estos parámetros, pues, se considera normal en edades avanzadas. En los casos en que esta degeneración es muy acelerada, puede estar desarrollando el síndrome de disfunción cognitiva (SDC), que se caracteriza por los signos clínicos resumidos en el acrónimo inglés DISHA: **d**esorientación, reducción de las **i**nteracciones sociales, alteraciones de los ciclos de **s**ueño-vigilia, eliminación inadecuada (*house soiling*) y falta de **a**ctividad <sup>53</sup>. Neuropatológicamente, se han descrito mecanismos muy similares al Alzheimer en humanos: pérdida de neuronas y de masa cerebral, patología amiloide y reducción de la neurogénesis. Los depósitos de placas  $\beta$ -amiloides se consideran neurotóxicos, ya que inducen la degeneración de la sinapsis, la depleción de neurotransmisores y la muerte neuronal. Además, el daño oxidativo también parece estar relacionado con el desarrollo de SDC. En este sentido, hay estudios que han visto correlación entre la severidad del SDC y los marcadores de oxidación de lípidos y proteínas <sup>54</sup>. Por otro lado, la hiperactivación crónica de la microglía es un punto en común en patologías neurodegenerativas tales como Alzheimer, SDC, Parkinson o esclerosis múltiple. Estas células inmunitarias secretan citoquinas proinflamatorias y radicales libres de manera excesiva, dañando el tejido cerebral.

Actualmente, el SDC no tiene cura. El abordaje actual incluye aliviar el daño causado por el exceso de estrés oxidativo durante el envejecimiento o el apoyo a la función mitocondrial. Varias intervenciones nutricionales, como la suplementación con antioxidantes o ácidos grasos omega 3, han demostrado mejorar

ciertas capacidades de perros con SDC <sup>54</sup>. En este sentido, pues, los ácidos grasos omega 3 de CroniCare ya suponen una **protección y apoyo a la función cognitiva** de las mascotas.

En cuanto a los cannabinoides, existen varios estudios que demuestran su capacidad de proteger las neuronas frente a las lesiones producidas por la inflamación o el estrés oxidativo <sup>3,8,33</sup>. Hay distintos mecanismos que pueden explicar esta neuroprotección:

- Inhibición de moléculas proinflamatorias
- Efecto antioxidante
- Bloqueo de la excitotoxicidad
- Reducción del flujo de entrada de calcio

Los cannabinoides han demostrado ser capaces de modular la actividad de la microglía en diversos modelos *in vitro* e *in vivo* <sup>55</sup>. En un modelo de Alzheimer en ratones, la administración de CBD redujo la expresión de diversas citoquinas pro-inflamatorias de la microglía (como iNOS y IL-1 $\beta$ ) <sup>56</sup>, lo que se tradujo en una mejora de la función cognitiva <sup>57</sup>. Así mismo, en animales con pérdida de memoria, el CBD ayuda a mejorarla <sup>58</sup>. De manera interesante, el CBD también protege a las neuronas mediante el aumento de la expresión de genes antioxidantes, como la superóxido dismutasa <sup>8</sup>.

En resumen, **los cannabinoides, y en especial el CBD, ejercen efectos protectores en neuronas que están bajo alta presión inflamatoria u oxidativa, como en el caso del SDC**. Los resultados de estos estudios *in vivo* son contundentes y, una vez más, señalan un gran potencial terapéutico de los cannabinoides en enfermedades neurodegenerativas.

## ANSIEDAD Y MIEDO

La ansiedad es la anticipación de futuros peligros de origen desconocido o imaginario que inducen reacciones en el organismo asociadas al miedo, como micciones, destrucción de objetos, excesivos ladridos o lloriqueos... Las causas que más frecuentemente afectan a los animales de compañía son la separación del dueño, los ruidos fuertes y la presencia de nuevas mascotas o personas <sup>59</sup>.

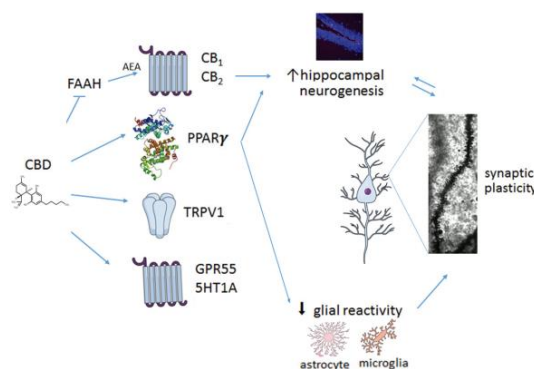
Existen numerosos estudios que vinculan el SEC en la regulación de los trastornos relacionados con la ansiedad. Una primera evidencia es la presencia del SEC en todas las áreas del sistema nervioso central implicadas en ansiedad, miedo y estrés, incluyendo el hipocampo, la amígdala central y lateral y el córtex prefrontal <sup>60</sup>. Como hemos visto anteriormente, el SEC puede regular las transmisiones sinápticas a través de distintos mecanismos. Precisamente, el efecto ansiolítico de los cannabinoides exógenos se ha vinculado a la modulación de CBR1 en neuronas glutamérgicas presinápticas. En esta misma línea, los ratones que no tienen CBR1 tienden a tener comportamientos más ansiosos ante estímulos muy aversivos <sup>60</sup>.

La actividad del SEC también puede modularse mediante sus enzimas de regulación. La FAAH es la principal enzima de degradación de la anandamida en el sistema nervioso central. Si se bloquea su actividad enzimática mediante un fármaco o la depleción genética, la vida media de la anandamida se alarga y se observan efectos ansiolíticos <sup>60</sup>.

Así pues, **no sorprende que los fitocannabinoides tengan efecto ansiolítico, ya que pueden regular la actividad del SEC a nivel de sistema nervioso central y modular así los procesos relacionados con la ansiedad** <sup>26</sup>.

La administración de fitocannabinoides ha demostrado tener efectos ansiolíticos en un gran

número de estudios *in vivo*, como el test de conflicto de Vogel o el laberinto elevado <sup>3,26</sup>. El CBD, por ejemplo, redujo la ansiedad comparado con el placebo en pacientes humanos con trastorno de ansiedad social. Este efecto ansiolítico coincidió con una reducción de la actividad límbica/paralímbica <sup>61</sup> y se describió que está mediada por la interacción de CBD con el receptor 5-HT<sub>1A</sub> <sup>3,62</sup>.



**Figura 6:** Mecanismos propuestos para explicar el efecto del CBD en trastornos neuropsiquiátricos. Adaptado de Campos <sup>63</sup>.

De hecho, de un modo similar a los antidepresivos o los fármacos antipsicóticos atípicos, se vio que el CBD induce cambios plásticos. Por ejemplo, la administración de CBD redujo la neurogénesis en el hipocampo y la densidad de espinas dendríticas causada por el estrés crónico en un modelo de esquizofrenia <sup>63</sup>.

En mascotas, un informe reveló que **el 50%** de los propietarios observaron **una mejora notable en la ansiedad de sus perros** cuando les administraban **un producto con cannabis** <sup>24</sup>.

En resumen, pues, las evidencias preclínicas demuestran de manera concluyente que los fitocannabinoides como el CBD tienen efecto ansiolítico. Las investigaciones clínicas van en la misma línea y apoyan los datos obtenidos, por lo que, una vez más, los fitocannabinoides emergen como gran herramienta terapéutica para controlar la ansiedad en distintos trastornos neuropsiquiátricos.

## CONCLUSIONES

El uso de la planta de cannabis ha efectuado un efecto péndulo a lo largo de la historia: pasó de ser una de las más utilizadas en el siglo XIX a tener un uso prácticamente nulo debido a su prohibición. Actualmente, gracias a la multitud de estudios científicos que están caracterizando su actividad, se ha puesto en evidencia su relación única con nuestro organismo. Gracias a su capacidad de modular el sistema endocannabinoide, que asegura el equilibrio entre procesos fisiológicos clave, se ha abierto un campo nuevo en la investigación, no solo del funcionamiento del organismo, sino también sobre el potencial terapéutico tan singular del cannabis.

## BIBLIOGRAFÍA

- Russo, E. B. *History of cannabis and its preparations in saga, science, and sobriquet*. *Chem. Biodivers.* 4, 1614–48 (2007).
- Coile, D. C. *Cannabis and CBD science for dogs: natural supplements to support healthy living and graceful aging*. (Assisi Bio Press, 2016).
- Izzo, A. A., Borrelli, F., Capasso, R., Di Marzo, V. & Mechoulam, R. *Non-psychoactive plant cannabinoids: new therapeutic opportunities from an ancient herb*. *Trends Pharmacol. Sci.* 30, 515–527 (2009).
- Brenneisen, R. *Chemistry and Analysis of Phytocannabinoids and Other Cannabis Constituents*.
- Velasco, G., Sánchez, C. & Guzmán, M. *Anticancer mechanisms of cannabinoids*. *Curr. Oncol.* 23, S23–32 (2016).
- Hasenoebl, C., Storr, M. & Schicho, R. *Cannabinoids for treating inflammatory bowel diseases: where are we and where do we go?* *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 11, 329–337 (2017).
- Reglamento (UE) No 1307/2013 del Parlamento Europeo y del Consejo.
- Pisanti, S. *et al.* *Cannabidiol: State of the art and new challenges for therapeutic applications*. *Pharmacol. Ther.* 175, 133–150 (2017).
- Mechoulam, R. & Hanus, L. *A historical overview of chemical research on cannabinoids*. *Chem. Phys. Lipids* 108, 1–13 (2000).
- Svizenská, I., Dubový, P. & Sulcová, A. *Cannabinoid receptors 1 and 2 (CB1 and CB2), their distribution, ligands and functional involvement in nervous system structures—a short review*. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 90, 501–11 (2008).
- Elphick, M. R. *The evolution and comparative neurobiology of endocannabinoid signalling*. *Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci.* 367, 3201–3215 (2012).
- Lötsch, J., Weyer-Menckhoff, I. & Tegeder, I. *Current evidence of cannabinoid-based analgesia obtained in preclinical and human experimental settings*. *Eur. J. Pain* (2017). doi:10.1002/ejp.1148
- Schicho, R. & Storr, M. *IBD: Patients with IBD find symptom relief in the Cannabis field*. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 11, 142–3 (2014).
- Barrie, N. *et al.* *Endocannabinoids in arthritis: current views and perspective*. *Int. J. Rheum. Dis.* 20, 789–797 (2017).
- Frenndt-Revilla, J., Kegler, K., Baumgärtner, W. & Tipold, A. *Spatial distribution of cannabinoid receptor type 1 (CB1) in normal canine central and peripheral nervous system*. *PLoS One* 12, e0181064 (2017).
- Fundación Canna. *El cannabis y el sistema endocannabinoide*. (2017).
- Devinsky, O. *et al.* *Cannabidiol: pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders*. *Epilepsia* 55, 791–802 (2014).
- MacCallum, C. A. & Russo, E. B. *Practical considerations in medical cannabis administration and dosing*. *Eur. J. Intern. Med.* (2018). doi:10.1016/j.ejim.2018.01.004
- Narimatsu, S. *et al.* *Inhibition of hepatic microsomal cytochrome P450 by cannabidiol in adult male rats*. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*. 38, 1365–8 (1990).
- Benowitz, N. L., Nguyen, T.-L., Jones, R. T., Herning, R. I. & Bachman, J. *Metabolic and psychophysiological studies of cannabidiol-hexobarbital interaction*. *Clin. Pharmacol. Ther.* 28, 115–120 (1980).
- Anand, P., Whiteside, G., Fowler, C. J. & Hohmann, A. G. *Targeting CB2 receptors and the endocannabinoid system for the treatment of pain*. *Brain Res. Rev.* 60, 255–66 (2009).
- Russo, E. B. & Hohmann, A. G. in *Comprehensive Treatment of Chronic Pain by Medical, Interventional, and Integrative Approaches* (American Academy of Pain Medicine, 2013). doi:10.1007/978-1-4614-1560-2\_18
- Capasso, A. *Do Cannabinoids Confer Neuroprotection Against Epilepsy? An Overview*. *Open Neurol. J.* 11, 61–73 (2017).
- Kogan, L. R., Hellyer, P. W. & Robinson, N. G. *CONSUMERS' PERCEPTIONS OF HEMP PRODUCTS FOR ANIMALS* Scientific Report. *AHVMA J. @BULLET* 42, (2016).
- Lee, J. L. C., Bertoglio, L. J., Guimarães, F. S. & Stevenson, C. W. *Cannabidiol regulation of emotion and emotional memory processing: relevance for treating anxiety-related and substance abuse disorders*. *Br. J. Pharmacol.* 174, 3242–3256 (2017).
- Blessing, E. M., Steenkamp, M. M., Manzanares, J. & Marmar, C. R. *Cannabidiol as a Potential Treatment for Anxiety Disorders*. *Neurotherapeutics* 12, 825–836 (2015).
- Fitzgerald, K. T., Bronstein, A. C. & Newquist, K. L. *Marijuana poisoning*. *Top. Companion Anim. Med.* 28, 8–12 (2013).
- Grayson, M. *Cannabis*. *Nature* 525, S1–S1 (2015).
- SEIC. *Sociedad Española de Investigación sobre Cannabinoides*. Available at: <http://www.seic.es/>.
- Richter, G. *The ultimate pet health guide: breakthrough nutrition and integrative care for dogs and cats*. (Hay House, Inc., 2017).
- Silver, R. J. *Medical marijuana and your pet: the definitive guide*. (Lulu Publishing Service, 2015).
- U.S. National Library of Medicine. *Clinical Trials*. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>.
- Booz, G. W. *Cannabidiol as an emergent therapeutic strategy for lessening the impact of inflammation on oxidative stress*. *Free Radic. Biol. Med.* 51, 1054–61 (2011).
- Valastro, C. *et al.* *Characterization of endocannabinoids and*

- related acylethanolamides in the synovial fluid of dogs with osteoarthritis: a pilot study. *BMC Vet. Res.* 13, 309 (2017).
35. Malfait, A. M. et al. The nonpsychoactive cannabis constituent cannabidiol is an oral anti-arthritic therapeutic in murine collagen-induced arthritis. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 97, 9561–9566 (2000).
  36. MacFarlane, P. D., Tute, A. S. & Alderson, B. Therapeutic options for the treatment of chronic pain in dogs. *J. Small Anim. Pract.* 55, 127–134 (2014).
  37. Bell, A., Helm, J. & Reid, J. Veterinarians' attitudes to chronic pain in dogs. *Vet. Rec.* 175, 428–428 (2014).
  38. González-Ramírez, R., Chen, Y., Liedtke, W. B. & Morales-Lázaro, S. L. TRP Channels and Pain. *Neurobiology of TRP Channels* (CRC Press/Taylor & Francis, 2017). doi:10.4324/9781315152837-8
  39. Woodhams, S. G., Chapman, V., Finn, D. P., Hohmann, A. G. & Nengebauer, V. The cannabinoid system and pain. *Neuropharmacology* 124, 105–120 (2017).
  40. Ward, S. J. et al. Cannabidiol inhibits paclitaxel-induced neuropathic pain through 5-HT<sub>1A</sub> receptors without diminishing nervous system function or chemotherapy efficacy. *Br. J. Pharmacol.* 171, 636–645 (2014).
  41. Rahn, E. J. & Hohmann, A. G. Cannabinoids as Pharmacotherapies for Neuropathic Pain: From the Bench to the Bedside.
  42. Fitzcharles, M. A. & Eisenberg, E. Medical cannabis: A forward vision for the clinician. *Eur. J. Pain* 22, 485–491 (2018).
  43. Meng, H., Johnston, B., Englesakis, M., Monlin, D. E. & Bhatia, A. Selective Cannabinoids for Chronic Neuropathic Pain. *Anesth. Analg.* 125, 1638–1652 (2017).
  44. National Academies of Sciences, E. and M. The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids. (National Academies Press, 2017). doi:10.17226/24625
  45. Charalambous, M., Brodbelt, D. & Volk, H. A. Treatment in canine epilepsy – a systematic review. *BMC Vet. Res.* 10, 257 (2014).
  46. Thomas, W. B. Idiopathic Epilepsy in Dogs and Cats. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 40, 161–179 (2010).
  47. Katona, I. & Freund, T. F. Endocannabinoid signaling as a synaptic circuit breaker in neurological disease. *Nat. Med.* 14, 923–930 (2008).
  48. Gesell, F. K. et al. Alterations of endocannabinoids in cerebrospinal fluid of dogs with epileptic seizure disorder. *BMC Vet. Res.* 9, 262 (2013).
  49. Hampson, A. J., Grimaldi, M., Axelrod, J. & Wink, D. Cannabidiol and (-)Delta9-tetrahydrocannabinol are neuroprotective antioxidants. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 95, 8268–73 (1998).
  50. Biró, T., Tóth, B. I., Haskó, G., Paus, R. & Pacber, P. The endocannabinoid system of the skin in health and disease: novel perspectives and therapeutic opportunities. *Trends Pharmacol. Sci.* 30, 411–420 (2009).
  51. Campora, L. et al. Cannabinoid receptor type 1 and 2 expression in the skin of healthy dogs and dogs with atopic dermatitis. *Am. J. Vet. Res.* 73, 988–995 (2012).
  52. Cerrato, S. et al. Effects of palmitoylethanolamide on the cutaneous allergic inflammatory response in *Ascaris* hypersensitive Beagle dogs. *Vet. J.* 191, 377–382 (2012).
  53. Chapagain, D., Range, F., Huber, L. & Virányi, Z. Cognitive Aging in Dogs. *Gerontology* 64, 165–171 (2018).
  54. González-Martínez, A., Rosado, B., García-Belenguer, S. & Suárez, M. Síndrome de disfunción cognitiva en el perro geriátrico. *Clin. Vet. Peq. Anim* 32, 159–167 (2012).
  55. Martín-Moreno, A. M. et al. Cannabidiol and Other Cannabinoids Reduce Microglial Activation In Vitro and In Vivo: Relevance to Alzheimer's Disease. *Mol. Pharmacol.* 79, 964–973 (2011).
  56. Esposito, G. et al. Cannabidiol in vivo blunts  $\beta$ -amyloid induced neuroinflammation by suppressing IL-1 $\beta$  and iNOS expression. *Br. J. Pharmacol.* 151, 1272–1279 (2009).
  57. Ramírez, B. G., Blázquez, C., Gómez del Pulgar, T., Guzmán, M. & de Ceballos, M. L. Prevention of Alzheimer's Disease Pathology by Cannabinoids: Neuroprotection Mediated by Blockade of Microglial Activation. *J. Neurosci.* 25, 1904–1913 (2005).
  58. Karl, T., Cheng, D., Garner, B. & Arnold, J. C. The therapeutic potential of the endocannabinoid system for Alzheimer's disease. *Expert Opin. Ther. Targets* 16, 407–20 (2012).
  59. Ballantyne, K. C. Separation, Confinement, or Noises: What Is Scaring That Dog? *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* (2018). doi:10.1016/J.CVSM.2017.12.005
  60. Lutz, B., Marsicano, G., Maldonado, R. & Hillard, C. J. The endocannabinoid system in guarding against fear, anxiety and stress. *Nat. Rev. Neurosci.* 16, 705–718 (2015).
  61. Crippa, J. A. S. et al. Neural basis of anxiolytic effects of cannabidiol (CBD) in generalized social anxiety disorder: a preliminary report. *J. Psychopharmacol.* 25, 121–130 (2011).
  62. de Mello Schier, A. R. et al. Antidepressant-like and anxiolytic-like effects of cannabidiol: a chemical compound of *Cannabis sativa*. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets* 13, 953–60 (2014).
  63. Campos, A. C. et al. Plastic and Neuroprotective Mechanisms Involved in the Therapeutic Effects of Cannabidiol in Psychiatric Disorders. *Front. Pharmacol.* 8, 269 (2017).