

Intoxicación por Cannabis en Pequeños Animales. Revisión

Cannabis Intoxication in Small Animals. Review

Alejandra Mondino¹ 0000-0002-8746-2464
Santiago Sosa¹ 0000-0002-4625-9478

Pedro Zeinstege² 0000-0001-5186-9804
Carmen García y Santos¹ 0000-0002-2485-0099

¹Área de Toxicología, Departamento de Patobiología, Facultad de Veterinaria UdelaR.

Email: a.monvero@gmail.com

²Cátedra de Farmacología Especial y Toxicología, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Nacional de la Plata.

Veterinaria (Montevideo) Volumen 55
Nº 212 (2019) 86-95

DOI: 10.29155/VET.55.212.7

Recibido: 25/03/2019

Aceptado: 26/08/2019



Resumen

El Cannabis es una de las drogas más consumidas a nivel mundial, Uruguay en particular es el décimo país con mayor consumo per cápita. Dado que en el país se ha regulado legalmente el mercado y consumo de Cannabis tanto de uso recreativo como medicinal y ya que es posible tener acceso a productos medicinales y flores de Cannabis en las farmacias de nuestro país, es esperable que exista mayor exposición accidental de los animales domésticos a estos productos. Así mismo, la legalización ayuda a que los propietarios se sientan seguros a la hora de reconocer que sus mascotas pueden haber tenido acceso a productos a base de Cannabis. Por lo tanto, resulta menester conocer detalladamente la toxicodinamia, toxicocinética, signos clínicos, diagnóstico y tratamiento de la intoxicación por Cannabis en pequeños animales.

Palabras clave: Pequeños animales, Intoxicación, Cannabis.

Summary

Cannabis is one of the most consumed drugs worldwide, being Uruguay the tenth country with higher consume per capita. Due to the legally regulation of the medical and recreational Cannabis market and consume and the possibility to buy medicinal products and Cannabis flowers in the pharmacies of our country, the enhancement of accidental exposure to Cannabis products in small animals is expected. Furthermore, the legalization helps pets' owners to feel confident to recognize that their animals could have ingested Cannabis products. Hence, it is fundamental to be aware in the toxicodynamic, toxicokinetic, clinical signs, diagnosis and treatment of Cannabis intoxication in small animals.

Keywords: Small animals, Poisoning, Cannabis.

Introducción

El Cannabis es la droga ilícita de uso recreativo más consumida a nivel mundial. En el año 2017, un 3,8 % de la población adulta consumió esta droga al menos una vez (UNODC, 2017). Popularmente suele nombrarse como “marihuana”, término que refiere al material crudo de Cannabis (inflorescencias y hojas secas de plantas hembras) utilizado con fines recreativos, usualmente asociado con los efectos negativos y el impacto social de la misma (Hazekamp, 2007; Kisseberth y Trammel, 1990).

No obstante, Cannabis sativa es una de las primeras plantas cultivadas por el hombre; hallazgos arqueológicos indican que 4000 años a.C., en China, ya se practicaba su cultivo para obtener fibras (LI, 1974). Así mismo, los antiguos habitantes de dicho país utilizaban el Cannabis con fines medicinales. Su uso con esta finalidad está reportado en la farmacopea más antigua del mundo, la “Pen-ts’ao ching”, basada en conocimientos del Emperador Shen-Nung quien vivió en el año 2700 a.C. Desde esa época, se reportaban efectos analgésicos, sedantes, antiinflamatorios, antiespasmódicos y anticonvulsivantes del Cannabis (Reekie y col., 2017).

En Uruguay, según la VI Encuesta Nacional en Hogares sobre Consumo de Drogas, el Cannabis es la cuarta droga más consumida luego del alcohol, tabaco y tranquilizantes con y sin receta médica (OUD y JND, 2016). Esto aumenta la probabilidad de que las mascotas tengan acceso a productos con Cannabis y puedan resultar intoxicadas.

Descripción botánica

Cannabis sativa pertenece a la familia Cannabaceae. Es una planta originaria de Asia, es anual, dioica (flores macho y hembras se encuentran en distintas plantas) aunque pueden existir ejemplares hermafroditas. La altura de la planta puede variar de 0,2 a 6 m, pero generalmente miden de 1 a 3 m. Posee tallos erectos, estriados longitudinalmente, ramificados, con interior leñoso. Las hojas son palmeadas, con 7 lóbulos, con borde aserrado, de color verde y con presencia de tricomas. Los tricomas glandulares tienen la función de producir una resina para proteger a la planta contra agresiones externas. Tiene inflorescencias en las axilas de las hojas superiores o en la parte superior del tallo, con brácteas herbáceas y glandulosas (Figura 1).

La floración de la planta comienza cuando las horas de oscuridad superan las once horas, el ciclo puede durar entre cuatro y doce semanas, dependiendo de la variedad y las condiciones ambientales (Farag y Kayser, 2017; Ross, 2005; UNODC, 2010).

Composición del Cannabis

La planta posee más de 538 compuestos químicos de diversas clases, siendo los fitocannabinoides, los terpenos y los compuestos fenólicos los más relevantes (Andre y col., 2016).



Figura 1: Planta de Cannabis

A.Conjunto de especímenes hembras; plantas enteras de aproximadamente 2 metros de altura, en floración. Es posible apreciar las hojas son palmeadas, con 7 lóbulos, con borde aserrado, de color verde. En color naranja se recuadró una de las inflorescencias de la planta.

B. Inflorescencia de una planta de Cannabis de una variedad “Purple Haze” en la que las flores toman un color violáceo. Se pueden observar los tricomas glandulares en las flores y hojas cercanas a las flores. En violeta se recuadra una flor única.

C.Flor de Cannabis con gran cantidad de tricomas glandulares.

Los terpenos constituyen el grupo de fitoquímicos más grande, habiendo sido identificados alrededor de 140 sólo en la planta de Cannabis (Brenneisen, 2007). Estos son responsables del aroma y del sabor de las diferentes variantes de Cannabis; sin embargo, también se han demostrado un alto número de acciones farmacológicas mediadas por estos compuestos (Andre y col., 2016; Clarke y Watson, 2007).

El grupo de los compuestos fenólicos están constituidos por más de diez mil estructuras diferentes, incluyendo ácidos fenólicos y flavonoides. Su función en las plantas es prevenir el estrés oxidativo. En humanos, se ha demostrado una correlación entre el consumo de estos compuestos en la dieta y la reducción de la incidencia de enfermedades crónicas tales como cáncer, enfermedades cardiovasculares y neurodegenerativas (Halliwell y col., 2005).

Los fitocannabinoides se definen como un grupo de compuestos terpenofenólicos de 21 o 22 carbonos (en el caso de las formas carboxiladas) producidos por tricomas glandulares presentes en las flores de Cannabis (Andre y col., 2016). Hasta el presente, se han identificado más de 100 fitocannabinoides. Los más estudiados son el Δ^9 -tetrahidrocannabinol (THC), que es el principal componente con actividad psicoactiva del Cannabis, y el Cannabidiol (CBD) (Hložek y col., 2017). El CBD no posee efectos psicoactivos y es ampliamente utilizado con fines medicinales dado que posee importantes propiedades

antiinflamatorias, anticonvulsivantes, sedantes, ansiolíticas, entre otras. A su vez, el CBD atenúa los efectos psicoactivos y metabólicos causados por el THC (Fadda y col., 2004; Hložek y col., 2017). En esta revisión nos centraremos en los efectos del THC por ser el principal compuesto psicoactivo y por tanto responsable de la mayoría de los signos clínicos observados en los animales domésticos.

Sistema endocannabinoide

El sistema endocannabinoide (SEC) fue descubierto luego de que, habiendo sido identificados los principales fitocannabinoides (CBG, CBD y THC) y sintetizados análogos sintéticos al THC, se demostrara la existencia de receptores específicos para cannabinoides (Di Marzo y Piscitelli, 2015). En 1990 Matsuda y col. describieron un receptor acoplado a proteína G presente en el sistema nervioso central, al que llamaron CB1. Por otra parte, Munro y col. (1993), demostraron la existencia de un segundo receptor (CB2) expresado principalmente en células del sistema inmune y hematopoyético. El hallazgo de dichos receptores permitió que rápidamente fueran identificados una familia de transmisores lipídicos que funcionaban como ligandos naturales del receptor CB1: los endocannabinoides (EC), la araquidoniletanolamida (AEA) también conocida como andandamida y el 2-araquidonilglicerol (2AG) (De Fonseca y col., 2005).

El SEC es definido como un sistema de señalización lipídica presente en todos los vertebrados, que cumple importantes funciones de regulación (De Fonseca y col., 2005). El SEC ha sido involucrado en procesos fisiológicos y fisiopatológicos como desarrollo neural, función inmune, inflamación, apetito, metabolismo energético, plasticidad sináptica, reproducción, memoria, ciclo sueño-vigilia y regulación del estrés, entre otros (Grotenhermen, 2006; Health Canada, 2013). Por lo tanto, los cannabinoides presentes en la planta de Cannabis modulan dichos procesos actuando sobre receptores del SEC.

Actualmente se acepta que el SEC consiste en los EC, las enzimas responsables de la síntesis, captación celular y degradación de los mismos y al menos los dos subtipos de receptores ya mencionados, CB1 y CB2 (Di Marzo y Piscitelli, 2015; Maccarrone y col., 2015; Pertwee, 2006). En los últimos años ha habido estudios que sugieren que existen receptores adicionales al CB1 y CB2 sobre los que actúan los EC y fitocannabinoides; por ejemplo, el receptor “orphan GPR55”, el de potencial transitorio vanilloide 1 (TRPV1), el “proliferator activated receptor” (PPARs), y el GPR119 (Maccarrone y col., 2015; Ryberg y col., 2007). La mayoría de los receptores de este sistema están localizados a nivel presináptico y se ha demostrado que los EC juegan un papel clave como mensajeros retrógrados modulando sinapsis excitatorias e inhibitorias (Kano y col. 2002).

Los receptores CB1 pueden ser encontrados en gran cantidad en el sistema nervioso tanto de humanos como de animales de laboratorio (Howlett y col., 2002; Moldrich y Wenger, 2000; Herkenham y col., 1990), mientras que los CB2 se expresan principalmente en células del sistema inmune. Además,

ambos receptores pueden ser localizados en otros sistemas como el cardiovascular, digestivo, músculo esquelético y piel (Maccarrone y col., 2015). En los animales de compañía, se ha detallado la localización de receptores CB1 en el sistema nervioso central (SNC) de caninos, encontrándose una importante densidad en astrocitos de la sustancia gris y sustancia blanca de cerebro, cerebelo y médula espinal, así como en las células ependimarias que rodean los ventrículos laterales, tercer y cuarto ventrículo y el canal central de la médula espinal. Así mismo, la red de fibras de la capa glomerular del bulbo olfatorio presenta también alta densidad de receptores CB1 (Freundt-Revilla y col., 2017). La localización de estos receptores fuera del SNC ha sido poco estudiada; hasta el momento se han identificado receptores CB1 en glándulas salivales (Dall’Aglio y col., 2010), folículos pilosos (Mercati y col., 2012) y en la piel de caninos (Campora y col., 2012).

Uso medicinal del Cannabis

El uso medicinal del Cannabis fue introducido en la medicina occidental en la década de 1830 (Russo, 2014). Se han documentado numerosos efectos benéficos del Cannabis y/o sus derivados, entre ellos disminución de náuseas y vómitos, estimulación del apetito en pacientes en tratamiento quimioterápico y enfermos de SIDA, disminución de la presión intraocular (mostrando ser eficaz para el tratamiento del glaucoma), mejora de enfermedades gastrointestinales y efecto analgésico (Babson y Bonn-Miller, 2014; Babson y col., 2017; Belendiuk y col., 2015; Chait, 1990; Duda y col., 2012). La mayor parte del conocimiento referido a los efectos médicos de Cannabis se ha obtenido a través de la experimentación con animales, principalmente roedores (Croxford, 2003; Grimaldi y col., 2006; Luongo y col., 2013). Existe un número mucho más reducido de estudios preclínicos que utilizan otras especies experimentales como conejos, perros y gatos (Carlini y col., 1974; Dixon, 1899; Pate y col., 1998) y son aún menos los estudios clínicos que avalen en pequeños animales (Landa y col., 2016). En estos últimos, ha sido demostrado, por ejemplo, que un mensajero lipídico análogo al THC, la palmitoetanolanamida, mejora los síntomas de gatos con granulomas y placas eosinofílicas (Scarampella y col., 2001), así como los síntomas de alergias cutáneas en perros con hipersensibilidad a *Ascaris* (Cerrato y col., 2012).

Si bien aún no existen demasiados estudios clínicos, dada la gran variedad de potenciales usos de los derivados de Cannabis para el tratamiento de diversas enfermedades, es de esperar que brevemente comience a incrementar la bibliografía científica que avale su uso en medicina veterinaria.

Regulación del uso del Cannabis

Como fue expresado anteriormente, el Cannabis tiene la potencialidad de volverse una medicina muy útil; no obstante, su empleo se ha dificultado a causa de su clasificación como un narcótico peligroso (Hazekamp, 2007). En 1941 fue removido de la farmacopea de EE.UU., luego de haber sido prohibida la

posesión o comercialización de marihuana con fines recreativos en 1937 (Christiansen, 2010; Mathre, 1997). En 1970, la Ley de Control de Sustancias de EE.UU. declaró el Cannabis como una droga nivel I (nivel de mayor peligrosidad), junto con la heroína y la dietilamida de ácido lisérgico (LSD) (Reekie y col., 2017). No obstante, el consumo de Cannabis ha sido legalizado en diferentes países y estados, tanto para su uso medicinal como recreativo (de la Hoz Schilling, 2015). Uruguay en el año 2014 mediante la ley 19.172, fue el primer país en regular legalmente el mercado del Cannabis desde la producción hasta la venta (Ley 19.172, 2014; Taylor y col., 2014). En el año 2017 el gobierno autorizó la venta de Cannabis en farmacias de Uruguay. Esto podría aumentar las consultas por intoxicación por Cannabis en animales domésticos, de hecho, en California, EEUU, uno de los primeros estados en legalizar el consumo de Cannabis, se ha podido comprobar una correlación positiva entre el incremento del número de licencias otorgadas para el acceso a Cannabis medicinal con las consultas por intoxicación por THC en perros (Meola y col., 2012).

Este incremento en el número de consultas registradas podría deberse no sólo a la mayor facilidad de acceso a productos de Cannabis tanto de uso recreativo como medicinal, incrementando la probabilidad de que los animales domésticos puedan ingerir accidentalmente alguno de estos productos y resultar intoxicados, sino también a que los propietarios no son tan reacios a admitir que su mascota pudo haber tenido acceso a la misma, facilitando los diagnósticos (Meola y col., 2012). De hecho, en países donde el consumo y/o tenencia de Cannabis son ilegales, se estima que han ocurrido casos de eutanasia de animales por no llegar a un diagnóstico, debido a la falta de declaración por parte de los propietarios que temen sufrir represalias legales (Bischoff, 2018).

Intoxicación por Cannabis en animales domésticos

Fuentes

Existen diversas formas de presentación de productos de Cannabis (Figura 2); siendo el fumado de cigarrillos la principal vía de consumo de Cannabis con fines recreativos. El contenido de THC del Cannabis utilizado con este fin puede variar entre las diferentes variedades de los cultivares, pudiendo ir desde un 0,4% hasta un 20% (Fitzgerald y col., 2013).

Otra fuente de consumo es la resina de Cannabis colectada de las plantas en flor, conocida como "Hashish", así como los aceites de Hash en los que el THC se encuentra muy concentrado, alcanzando 20% o más (Fitzgerald y col., 2013). Actualmente, las alternativas a la vía inhalatoria están volviéndose cada vez más comunes, como por ejemplo, la "cocina cannábica" a través de la cual se elaboran galletas, brownies, bebidas, entre otros (Russell y col., 2018). Además, se pueden encontrar formulaciones para uso percutáneo como ungüentos, cremas y aceites (Health Canada, 2013). Se debe tener en cuenta, además, el incremento sostenido de la producción de cannabinoides sintéticos, los cuales pueden ser consumidos como alternativa a la marihuana. De hecho, existe un reporte de una intoxicación



Figura 2: Fuentes de intoxicación por Cannabis en pequeños animales

Las principales fuentes de intoxicación son el consumo de material vegetal (principalmente flores de Cannabis), la ingestión de alimentos elaborados con Cannabis (brownies, galletas, entre otros), de cigarrillos de marihuana, de resina (hachís) o de productos elaborados con fines medicinales.

en un perro por un cannabinoide sintético en Estados Unidos (Williams y col., 2015).

En la mayoría de los casos de intoxicación en pequeños animales, la causa se debe al consumo accidental de alguna de las fuentes de Cannabis mencionadas anteriormente. Sin embargo, también puede ocurrir la administración intencional por parte de los propietarios (principalmente adolescentes) ya sea de alimentos que contengan Cannabis o por humo residual del fumado (Fitzgerald y col., 2013; Janczyk y col., 2004; Meola y col., 2012). Janczyk (2004) estudió 213 casos de intoxicación por Cannabis vía oral de los cuales el 95% se debió a la ingestión accidental de material vegetal de Cannabis o cigarrillos de marihuana, mientras que, el 5% restante fue por ingestión de alimentos preparados con Cannabis. Los perros menores de 1 año son las víctimas más frecuentes de esta intoxicación. Según el Centro de Control de Intoxicación Animal de los Estados Unidos de la American Society for the Prevention of Cruelty in Animals (ASPCA), el 96% de las intoxicaciones por Cannabis ocurren en caninos y 3% en los gatos, estando el 1% restante representado por intoxicaciones ocasionales en otras especies (Donaldson, 2002).

Toxicidad

Han sido reportados muy pocos casos de muerte tras la intoxicación por Cannabis en pequeños animales. De 125 casos analizados por Meola y col. (2012) sólo 2 fueron fatales y en ambos casos, los animales habían ingerido concomitantemente chocolate. Por lo cual, la muerte puede haber sido debida a una combinación de la toxicidad de Cannabis y de las metilxantinas presentes en el chocolate (Meola y col., 2012).

Si bien no se ha establecido la dosis letal 50 (DL50) para perros y gatos, dosis de 3 a 9 g/kg por vía oral de THC, en perros, mostraron ser seguras, recuperándose los animales 24 horas

luego de la ingestión (Thompson y col., 1973). En ratas, la DL50 de THC fue establecida en 42 mg/kg tras la administración inhalatoria y en 672 mg/kg por vía intraperitoneal (Rosenkrantz y col., 1974). Resulta muy complejo establecer una dosis tóxica de las formulaciones a base de Cannabis crudo o del consumo de material vegetal, debido a las grandes variaciones en contenido de cannabinoides de las distintas variedades de la planta.

Toxicocinética

Tanto la vía de administración como la formulación determinan la tasa de absorción del Cannabis. La inhalatoria es una vía que provoca una rápida y eficiente absorción (Huestis, 2005) y produce un pico de concentración plasmática de 3 a 10 minutos post administración (Bischoff, 2018; Grotenhermen, 2003). Sin embargo, en humanos se ha visto que existe una gran variabilidad inter e intra sujeto en cuanto a la biodisponibilidad tras el consumo inhalado, que podría deberse a factores tales como la profundidad de la inhalación y el tiempo de retención del aire inhalado (Huestis, 2005).

La absorción por vía oral es impredecible y errática, el inicio de la acción es más lento, y se produce un pico de concentración en sangre mucho menor debido a un efecto de primer paso en el hígado, donde el THC es degradado por enzimas del sistema citocromo P450 (Lanz y col., 2016; Manwell y col., 2014; Shiplo y col., 2016). El pico de concentración de THC en plasma ocurre usualmente luego de 60 a 120 minutos (Grotenhermen, 2003) de la ingestión oral y las concentraciones obtenidas equivalen de un 25% a un 30% de las conseguidas por vía inhalatoria en humanos (Ashton, 2001). Su absorción se incrementa si se ingiere con grasas, aceites o solventes polares como el etanol, dado que los cannabinoides son altamente lipofílicos (MacCallum y Russo, 2018).

El THC circulante presenta alta tasa de unión a proteínas plasmáticas (Volmer, 2005). La distribución dentro de los tejidos parece depender únicamente de sus propiedades fisicoquímicas, dado que no se conocen transportadores específicos de membrana (Grotenhermen, 2006). Dada su alta afinidad con el tejido graso, ocurren cambios en la distribución a medida que pasa el tiempo desde el consumo. En primer lugar, el THC se distribuye en los tejidos más vascularizados como el hígado, corazón, pulmones, yeyuno, bazo, glándula mamaria, córtex adrenal, posteriormente empieza a acumularse en órganos menos vascularizados y finalmente se acumula en la grasa corporal (Garrett y Hunt, 1977; Harvey y col., 1982). Tras la administración inhalatoria en ratas, los niveles encefálicos de THC se mantienen altos durante aproximadamente una hora, sin embargo, tras la administración oral, se encuentran niveles 3 a 6 veces mayores permaneciendo altos durante al menos 4 horas. Esto explica que los efectos psicoactivos del consumo de Cannabis por vía oral sean más prolongados que los obtenidos mediante la vía inhalatoria (Hložek y col., 2017).

En humanos, el THC puede ser detectado en plasma hasta 7 días luego del consumo, esta lenta eliminación se debe a la redifusión del cannabinoide desde el tejido adiposo hacia la circulación sanguínea (Huestis, 2005). En perros, el 80% del THC es eliminado del organismo en aproximadamente 5 días (Fitzgerald

y col., 2013). Entre 65% y 90% es eliminado de forma directa o en forma de metabolitos a través de las heces, pudiendo existir circulación enterohepática. El 10% al 35% restante se excreta por orina (Ashton, 2001; Bischoff, 2018).

La metabolización ocurre principalmente a nivel hepático, aunque el corazón y los pulmones contribuyen en una tasa menor (Wall, 1971). Hasta el momento se han identificado más de 100 metabolitos, siendo el 11-OH- Δ^9 -THC el principal compuesto fisiológicamente activo en humanos (Bischoff, 2018). El 11-OH- Δ^9 -THC tiene un espectro de acción y perfil cinético muy similar al THC per se (Grotenhermen, 2006). Existen diferencias en la metabolización por las diferentes especies animales, principalmente en el sitio inicial de hidroxilación (Harvey, 1999).

Mecanismo de acción

La mayoría de las acciones de los fitocannabinoides ocurren por interacción con los receptores pertenecientes al sistema cannabinoide. El descubrimiento del espectro de acción se ha ampliado mucho en los últimos tiempos, estableciéndose que el sistema endocannabinoide es un sistema modulador de tres sistemas esenciales de regulación fisiológica: el sistema de neurotransmisores, el sistema inmune y el sistema endócrino (Marturet, 2003).

El receptor CB1 se localiza en regiones del encéfalo asociadas con la cognición, la memoria, el sistema de recompensa, la ansiedad, la percepción del dolor, la coordinación motora y funciones endócrinas. La mayoría de los signos clínicos encontrados tras la intoxicación con Cannabis se deben a la activación de estos receptores (Marturet, 2003). El THC es un agonista parcial los receptores CB1 (Paronis y col., 2012). Esto implica que su acción va a depender de la concentración de receptores y de agonistas endógenos, pudiendo en algunos casos llegar a actuar como antagonista. A su vez, el THC ejerce una acción menor a la lograda con agonistas totales de los receptores CB1 (Petitet y col., 1998). Es por esto que la intoxicación con cannabinoides sintéticos, que se comportan como agonistas totales CB1, podría tener signos clínicos más graves que las que ocurren por el consumo de THC (Williams y col., 2015).

La mayoría de los receptores de cannabinoides están localizados a nivel presináptico y se ha demostrado que su activación modula sinapsis excitatorias e inhibitorias (Kano y col., 2002). Como los CB1 son receptores acoplados a proteína G, la unión de los cannabinoides provoca una inhibición del AMP cíclico y estimula quinasas que regulan la apertura de canales iónicos, principalmente canales de calcio activados por voltaje. Esto lleva a una disminución de la liberación de neurotransmisores, ya sean inhibitorios o excitatorios (Bischoff, 2018; Di Marzo y Piscitelli, 2015).

Signos clínicos de la intoxicación

Los efectos de la intoxicación son dependientes de la dosis ingerida y de la vía de administración. La sintomatología neurológica es la predominante, con signos clínicos muy variados, pudiendo ocurrir en algunos animales depresión y en otros, excitación del sensorio. En perros, con mayor frecuencia

ocurre la depresión del sensorio (viéndose en un 53 a 60% de los casos), ataxia e incoordinación (en un 58 a 88%). También puede ocurrir incontinencia urinaria, hiperestesia y midriasis. Estos últimos, fueron reportados con prevalencias bastante diversas entre diferentes autores; 5% vs 47%, 6% vs 47% y 11% vs 48% respectivamente (Janczyk y col., 2004; Meola y col., 2012). En un 30% de los casos pueden observarse temblores musculares. Ocasionalmente, los animales presentan vocalizaciones e hiperexcitabilidad. En un reporte de intoxicación en un gato se observaron incoordinación, depresión del sensorio, cambios de comportamiento y midriasis (Janeczek y col., 2018).

La intoxicación por Cannabis puede provocar también efectos a nivel cardiovascular. Con dosis bajas y medias se observa comúnmente taquicardia sinusal; sin embargo, dosis más altas pueden generar bradicardia e hipotensión (Bischoff, 2018; Fitzgerald y col., 2013; Volmer, 2005). En un canino con sospecha de intoxicación con un cannabinoide sintético se reportó alternancia entre taquicardia y bradicardia (Williams y col., 2015).

El Cannabis también puede provocar signos gastrointestinales, en aproximadamente un tercio de los casos de intoxicación reportados en la literatura se constató emesis, principalmente en aquellos en los que el consumo fue por vía oral. Esto se debe a que los componentes del Cannabis pueden resultar irritantes para el tracto gastrointestinal (Bischoff, 2018; Fitzgerald y col., 2013; Janczyk y col., 2004). Puede ocurrir, además, ingesta compulsiva de alimentos así como polidipsia (Bischoff, 2018; Fitzgerald y col., 2013; Janeczek y col., 2018).

Si bien la mayoría de los estudios se han centrado en la toxicidad del THC, dado que gran parte de los productos derivados de Cannabis para uso medicinal contienen principalmente CBD, es posible que los pequeños animales consuman de forma accidental dosis de CBD más altas de las utilizadas para fines clínicos. Al respecto, Mcgrath y col. (2018) describieron los efectos de la administración de 10 y 20 mg/kg de CBD en forma de aceite, cápsulas y cremas dérmicas en perros sanos. En este trabajo los signos gastrointestinales fueron los más frecuentemente observados, constatándose diarrea en el 100% de los animales y vómitos en el 20%. Otros signos clínicos observados fueron descarga ocular y nasal (33%), hipertermia (3,3%) y claudicación de apoyo leve en 17% de los animales.

Diagnóstico

La anamnesis es fundamental para el diagnóstico de este tipo de intoxicaciones. Dado que en algunos casos los propietarios pueden ser reacios a confesar que sus mascotas pueden haber tenido acceso al consumo de Cannabis, es menester transmitir confianza a los mismos y explicar la importancia de llegar a un diagnóstico definitivo para establecer un pronóstico y tratamiento adecuado (Bischoff, 2018; Volmer, 2005).

Existen diversas técnicas disponibles para la detección de THC en matrices biológicas. En medicina humana son ampliamente utilizados tests rápidos de inmunocromatografía para la detección de THC y 11-OH- Δ^9 -THC en orina que, si bien tienen la ventaja de brindar un resultado en pocos minutos, no están validados para su uso en pequeños animales. Existe el riesgo

de obtener resultados falsos negativos, dado que el THC en los caninos es metabolizado a una gran mezcla de compuestos conjugados, específicos de caninos, muchos de los cuales difieren de los presentes en la orina de humanos, no siendo por ende detectados por esta técnica (Meola y col., 2012; Teitler, 2009). También ha sido validada la técnica de ELISA como método de screening en saliva (Schwope y col., 2010), suero, sangre entera y orina (Kerrigan y Phillips, 2001). Si bien este método es relativamente fácil de utilizar y adaptable a diversas matrices biológicas, es posible que ocurran reacciones cruzadas entre metabolitos de los cannabinoides e interferencias con otras sustancias presentes en las matrices biológicas, como por ejemplo el Zinc. Esto genera una potencial ocurrencia de resultados falsos positivos y negativos (Lin y Strathmann, 2013; Schwope y col., 2010).

La espectrometría de masas acoplada a la cromatografía de gases o cromatografía líquida (GC-MS, HPLC-MS) es la técnica de oro para la confirmación de la presencia de cannabinoides en muestras como sangre entera, orina, cabello, saliva, entre otros. Se ha demostrado que posee alta sensibilidad, especificidad y robustez (Salazar Mogollon y col., 2018). Sin embargo, es una técnica de mayor costo, que demanda más tiempo y personal especializado.

En caso de no contar con la posibilidad de realizar un análisis por GC-MS o HPLC-MS, si se dispone de material vegetal obtenido por emésis o lavado gástrico, además del reconocimiento macroscópico de estructuras típicas de la planta de Cannabis (Figura 3), es posible la realización de análisis no tan específicos pero que pueden orientar un diagnóstico.



Figura 3: Material vegetal obtenido luego de un lavado gástrico en un canino que había ingerido flores de Cannabis.

Es posible identificar macroscópicamente las flores y semillas de Cannabis luego de un lavado gástrico en animales que ingirieron material vegetal recientemente.

En primer lugar, se pueden tomar muestras de restos vegetales encontrados en el contenido estomacal e identificar, mediante lupa binocular, algunas estructuras epidérmicas características de *C. sativa*, como por ejemplo tricomas tectores y glandulares (Figura 4).

Además, las muestras de vómito o lavado gástrico pueden ser sometidas a una prueba fitoquímica rápida de tipo cualitativo, el test de Duquenois-Levine (Brenneisen, 2007; Fochtman y

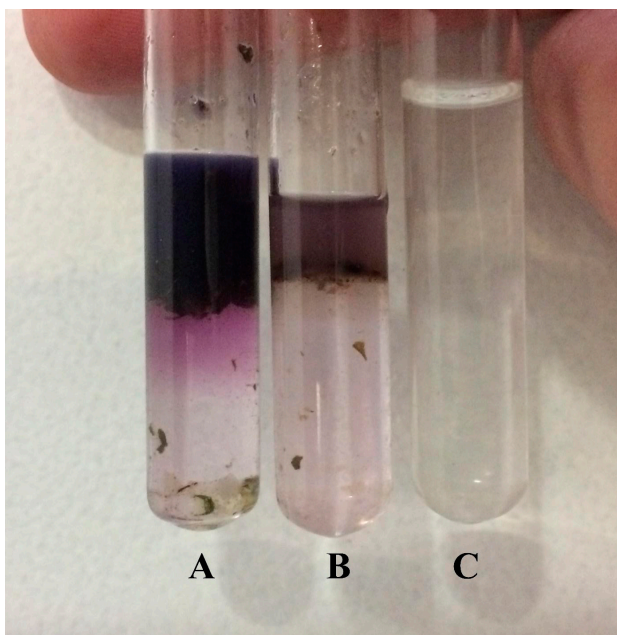


Figura 4: Tricomas tectores y glandulares de flores de *Cannabis Sativa*.

En **A** y **B** se muestran bajo lupa binocular (20x) dos flores de *Cannabis* recientemente cosechadas y en **C** una flor de *Cannabis* obtenida mediante lavado gástrico de un canino que había ingerido material vegetal. Las flechas negras señalan los tricomas tectores. La flecha roja señala tricomas glandulares cargados con resina. Si bien durante la digestión se pierde gran cantidad de tricomas, es posible identificarlos en material obtenido por emesis o lavado gástrico.

Winek, 1971; Thornton y Nakamura, 1972). Este test es capaz de detectar la presencia de *Cannabis* y algunos de sus productos, aunque el mecanismo químico exacto de la reacción no se ha elucidado completamente (Fochtman y Winek, 1971; Thornton y Nakamura, 1972). Al poner en contacto el reactivo con muestras que contengan material vegetal de *Cannabis*, este reacciona formando un halo azul y tornándose por debajo de color violeta (Figura 5).

Tratamiento

Los animales intoxicados en la mayoría de las veces con cuidados adecuados se recuperan en 24-36 horas, pudiendo llegar a presentar síntomas hasta 72 horas posteriores al consumo. Dado que no existe un antídoto específico para la intoxicación por *Cannabis*, el tratamiento a instaurar en un animal intoxicado será siempre sintomático y de soporte (Janczyk y col., 2004; Volmer, 2005). En el caso de que el consumo haya sido por vía oral, la descontaminación del tracto digestivo se puede realizar siempre y cuando el animal se encuentre asintomático, ya que en animales con depresión del sensorio puede correr el riesgo de aspiración. En caso de que la ingestión haya sido reciente (entre 15 a 60 minutos), se recomienda inducir la emesis en los animales intoxicados (Brutlag y Hommerding, 2018; Donaldson, 2002; Fitzgerald y col., 2013; Janczyk y col., 2004). Para ello puede administrarse peróxido de hidrógeno al 3%, en dosis de 1-2 mL/kg vía oral, la presencia de alimento en el estómago aumenta las probabilidades de éxito (Brutlag y Hommerding, 2018). Posteriormente, es recomendable la administración de carbón activado, teniendo la misma precaución que al inducir la emesis, realizarlo en animales asintomáticos para evitar el riesgo

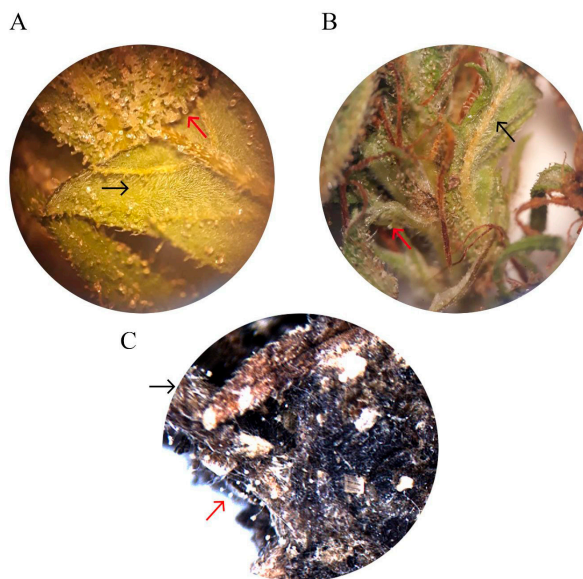


Figura 5: Prueba de Duquenois-Levine

En el tubo de ensayo **A** se observa un control positivo para *C. sativa*; un anillo sobrenadante azulado sobre un tinte violeta hacia inferior del tubo. El tubo **B** corresponde al test realizado con material obtenido por lavado gástrico, el anillo azulado y el tinte violeta son más tenues por menor concentración (debido a la digestión parcial del material). El tubo **C** corresponde a un control negativo, con agua destilada, a modo de comparación de los colores.

de falsa ruta. Dado que los cannabinoides realizan circulación enterohepática, la administración debe repetirse cada 6-8 horas por 24 horas. La dosis de ataque recomendada es de 1-4 g/kg vía oral, con sorbitol, para luego continuar con 0,5-1 g/kg (Brutlag y Hommerding, 2018; Donaldson, 2002; Fitzgerald y col., 2013). Se aconseja la administración de fármacos gastroprotectores luego de la inducción de la emesis con peróxido de hidrógeno, por ejemplo, ranitidina (0,5-2 mg/kg oral, SC, IV) y sucralfato (0,25-1 g vía oral).

En caso de que el animal haya ingerido gran cantidad de material vegetal o preparaciones con cannabinoides, es recomendable la realización de lavado gástrico, así como enemas (Brutlag y Hommerding, 2018).

En caso de que el paciente presente convulsiones o agitación puede administrarse Diazepam 0,25 a 0,5 mg/kg I/V, comenzando siempre con la dosis más baja para evitar potenciar la posible depresión del sensorio producida por el THC. Si no es posible la vía IV, se puede administrar por vía intrarrectal. Si el animal está muy deprimido o tuvo vómitos se recomienda realizar fluidoterapia. En caso de hipotermia, se debe administrar suero templado y administrar calor mediante camillas térmicas (Brutlag y Hommerding, 2018; Fitzgerald y col., 2013; Janczyk y col., 2004).

En las últimas décadas se ha comenzado a reportar evidencia tanto en humanos (y en menor proporción en medicina veterinaria) la eficacia de la emulsión lipídica intravenosa (ELI) para revertir los signos clínicos asociados a intoxicaciones por principios activos lipofílicos (Kaplan y Whelan, 2012). El primer caso exitoso publicado al respecto en medicina veterinaria fue un cachorro intoxicado con moxidectina (Crandell y Weinberg, 2009). Este tipo de emulsiones fueron desarrolladas como formulaciones para nutrición parenteral. El mecanismo de acción como anti-

tóxico, no está totalmente dilucidado, sin embargo, la teoría más aceptada es la de “sumidero de lípidos”; se produciría una fase lipídica en el plasma que atraería los tóxicos lipofílicos (en el caso particular de cannabis, los cannabinoides), retirándolos de los tejidos donde ejercerían sus efectos, como el sistema nervioso central (Kaplan y Whelan, 2012).

Pronóstico

En general la intoxicación por Cannabis presenta un pronóstico favorable, si bien los signos clínicos pueden ser severos, la letalidad por esta intoxicación es muy baja (Meola y col., 2012).

Conclusiones

Son varias las fuentes de intoxicación por Cannabis en los pequeños animales, desde la ingestión de cigarrillos de marihuana, de material vegetal de plantas, de productos destinados al uso medicinal o de alimentos de la moderna “cocina cannábica”.

Los signos clínicos de la intoxicación son predominantemente neurológicos, con una importante depresión del sensorio de los animales afectados. Si bien los signos pueden ser alarmantes, la letalidad por esta intoxicación es muy baja.

Existen diversas técnicas diagnósticas, siendo la espectrometría de masas acoplada a la cromatografía de gases la técnica de detección más específica y sensible.

No existe un antídoto específico por lo que se recomiendan medidas de tratamiento sintomático.

Es importante que los médicos veterinarios alerten a los propietarios de mascotas del riesgo de intoxicación por Cannabis para que se tomen medidas de prevención, evitando el acceso de los animales a las posibles fuentes de intoxicación. Así mismo, resulta imprescindible generar un clima de confianza con los propietarios, explicando que no deben sentir pudor a la hora de admitir que sus mascotas pueden haber consumido Cannabis ya que una correcta anamnesis es clave a la hora de entablar un diagnóstico.

Agradecimientos

Agradecemos a todo el equipo del área de Toxicología de la Facultad de Veterinaria UdelaR por el apoyo en la realización de esta revisión. También agradecemos a Jimena Ramos por el diseño de la figura de “Fuentes de intoxicación por Cannabis” y al Ing. Agr. Leandro Martinelli por las fotos de flores y plantas de Cannabis.

Bibliografía

Andre, C. M., Hausman, J.-F. y Guerriero, G. (2016). Cannabis sativa: The Plant of the Thousand and One Molecules. *Front Plant Sci*, 7, 19. <https://doi.org/10.3389/fpls.2016.00019>

Ashton, C. H. (2001). Pharmacology and effects of cannabis: A brief review. *Br J Psychiatry*, 178(FEB.), 101-106. <https://doi.org/10.1192/bjp.178.2.101>

Babson, K. A. y Bonn-Miller, M. (2014). Sleep Disturbances: Implications for Cannabis Use, Cannabis Use Cessation, and Cannabis Use Treatment. *Curr Addict Reports*, 1(2), 109-114. <https://doi.org/10.1007/s40429-014-0016-9>

Babson, K. A., Sottile, J. y Morabito, D. (2017). Cannabis, Cannabinoids, and Sleep: a Review of the Literature. *Curr Psychiatry Rep*, 19(4), 23. <https://doi.org/10.1007/s11920-017-0775-9>

Belendiuk, K., Babson, K., Vandrey, R. y Bonn-Miller, M. (2015). Cannabis species and cannabinoid concentration preference among sleep-disturbed medicinal cannabis users. *Addict Behav*, 50, 178-181. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2015.06.032>

Bischoff, K. (2018). Drugs of Use and Abuse. En: R. C. Gupta (Ed.), *Veterinary Toxicology, Basic and Clinical Principles* (Third, pp. 387-408). Academic Press.

Brenneisen, R. (2007). Chemistry and analysis of phytocannabinoids and other cannabis constituents. En: M. A. Elsohly (Ed.), *Marijuana and the Cannabinoids* (1st ed., pp. 17-49). Totowa, New Jersey: Humana Press.

Brutlag, A. y Hommerding, H. (2018). Toxicology of Marijuana, Synthetic Cannabinoids, and Cannabidiol in Dogs and Cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 48(6), 1087-1102. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2018.07.008>

Campana, L., Miragliotta, V., Ricci, E., Cristino, L., Biol, D., Di Marzo, V., Abramo, F. (2012). Cannabinoid receptor type 1 and 2 expression in the skin of healthy dogs and dogs with atopic dermatitis. *AJVR*, 73(7), 988-995.

Carlini, E. A., Karniol, I. G., Renault, P. F., & Schuster, C. R. (1974). Effects of marijuana in laboratory animals and in man. *Br J Pharmacol*, 50(2), 299-309. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1974.tb08576.x>

Cerrato, S., Brazis, P., della Valle, M. F., Miolo, A., Petrosino, S., Di Marzo, V. y Puigdemont, A. (2012). Effects of palmitoylethanolamide on the cutaneous allergic inflammatory response in *Ascaris* hypersensitive Beagle dogs. *Vet J*, 191(3), 377-382. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2011.04.002>

Chait, L. D. (1990). Subjective and behavioral effects of marijuana the morning after smoking. *Psychopharmacology (Berl)*, 100(3), 328-333. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1007/BF02244601>

Christiansen, M. A. (2010). A Great Schism: Social Norms and Marijuana Prohibition. *Harv Law Policy Rev*, 4, 229-246.

Clarke, R. y Watson, D. (2007). Cannabis and Natural Cannabis Medicines. En: M. A. Elsohly (Ed.), *Marijuana and the Cannabinoids* (1st ed., pp. 1-17). New Jersey: Humana Press.

Crandell, D. E. y Weinberg, G. L. (2009). Moxidectin toxicosis in a puppy successfully treated with intravenous lipids. *J Vet Emerg Crit Care*, 19(2), 181-186. <https://doi.org/10.1111/j.1476-4431.2009.00402.x>

Croxford, J. L. (2003). Therapeutic potential of cannabinoids in CNS disease. *CNS Drugs*, 17(3), 179-202. <https://doi.org/10.2165/00023210-200317030-00004>

Dall'Aglio, C., Mercati, F., Pascucci, L., Boiti, C., Pedini, V. y Ceccarelli, P. (2010). Immunohistochemical localization of CB1 receptor in canine salivary glands. *Vet Res Commun*, 34(1), 10-13. <https://doi.org/10.1007/s11259-010-9379-0>

De Fonseca, F. R., del Arco, I., Bermudez-Silva, F. J., Bilbao, A., Cippitelli, A. y Navarro, M. (2005). The endocannabinoid system: Physiology and pharmacology. *Alcohol Alcohol*, 40(1), 2-14. <https://doi.org/10.1093/alcalc/agh110>

de la Hoz Schilling, M. (2015). *Latin America's New Discourse towards Drug Policies: The Role of Cannabis Legalization in Uruguay* (Tesis). Leiden University. Recuperado de: <https://openaccess.leidenuniv.nl/handle/1887/33373>

Di Marzo, V. y Piscitelli, F. (2015). The Endocannabinoid System and its Modulation by Phytocannabinoids. *Neurotherapeutics*, 12(4), 692-698. <https://doi.org/10.1007/s13311-015-0374-6>

Dixon, W. (1899). The pharmacology of Cannabis indica. *Br Med J*, 2, 1354-1357

- Donaldson, C. (2002). Marijuana Exposure in Animals. *Vet Med*, 97(6), 437-439.
- Duda, M. M., Dan, A. y Moldovan, C. (2012). Medicinal and therapeutic uses of Cannabis Sativa L. *Hop Med Plants*, 20(1-2), 87-89.
- Fadda, P., Robinson, L., Fratta, W., Pertwee, R. G. y Riedel, G. (2004). Differential effects of THC- or CBD-rich cannabis extracts on working memory in rats. *Neuropharmacology*, 47(8), 1170-1179. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2004.08.009>
- Farag, S. y Kayser, O. (2017). The Cannabis Plant: Botanical Aspects. *Handbook of Cannabis and Related Pathologies: Biology, Pharmacology, Diagnosis, and Treatment*. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800756-3.00001-6>
- Fitzgerald, K. T., Bronstein, A. C. y Newquist, K. L. (2013). Marijuana Poisoning. *Top Companion Anim Med*, 28(1), 8-12. <https://doi.org/10.1053/j.tcam.2013.03.004>
- Freundt-Revilla, J., Kegler, K., Baumgärtner, W. y Tipold, A. (2017). Spatial distribution of cannabinoid receptor type 1 (CB1) in normal canine central and peripheral nervous system. *PLoS One*, 12(7), 1-21. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0181064>
- Fochtman, F. W. y Winek, C. L. (1971). A note on the duquenois-levine test for marijuana. *Clin Toxicol*, 4(2), 287-289. <https://doi.org/10.3109/15563657108990968>
- Garrett, E. R. y Hunt, C. A. (1977). Pharmacokinetics of delta-9-tetrahydrocannabinol in dogs. *J Pharm Sci*, 66(3), 395-407.
- Grimaldi, C., Pisanti, S., Laezza, C., Malfitano, A. M., Santoro, A., Vitale, M., Bifulco, M. (2006). Anandamide inhibits adhesion and migration of breast cancer cells. *Exp Cell Res*, 312(4), 363-373. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2005.10.024>
- Grotenhermen, F. (2003). Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Cannabinoids. *Clin Pharmacokinet*, 42(4), 327-360. <https://doi.org/10.1093/jat/19.6.459>
- Grotenhermen, F. (2006). Cannabinoids and the Endocannabinoid System. *Cannabinoids*, 1(1), 10-14.
- Halliwell, B., Rafter, J. y Jenner, A. (2005). Health promotion by flavonoids, tocopherols, tocotrienols, and other phenols: direct or indirect effects? Antioxidant or not? *Am J Clin Nutr*, 81(1) 268-276.
- Harvey, D. J. (1999). Absorption, Distribution, and Biotransformation of the Cannabinoids. En: *Marihuana and Medicine*. Totowa, NJ.: Humana Press. https://doi.org/10.1007/978-1-59259-710-9_10
- Harvey, D. J., Leuschner, J. T. A. y Paton, D. M. (1982). Gas chromatographic and mass spectrometric studies on the metabolism and pharmacokinetics of Δ^1 -tetrahydrocannabinol in the rabbit. *J Chromatogr*, 239, 243-250.
- Hazekamp, A. (2007). *A general introduction to cannabis as medicine. Cannabis; extracting the medicine* (Tesis). Leiden University. <https://doi.org/10.1081/JLC-200028170>
- Health Canada (2013). *Information for health care professionals: cannabis (marihuana, marijuana) and the cannabinoids*. Ottawa: Health Canada.
- Herkenham, M., Lynn, A. B., Little, M. D., Johnson, M. R., Lawrence, S., Costa, B. R. De, Riceo, K. C. (1990). Cannabinoid receptor localization in brain. *Proc Natl Acad Sci USA*, 87(5), 1932-1936.
- Hložek, T., Uttl, L., Kadeřábek, L., Balíková, M., Lhotková, E., Horsley, R. R., Páleníček, T. (2017). Pharmacokinetic and behavioural profile of THC, CBD, and THC+CBD combination after pulmonary, oral, and subcutaneous administration in rats and confirmation of conversion in vivo of CBD to THC. *Eur Neuropsychopharmacol*, 27(12), 1223-1237. <https://doi.org/10.1016/J.EURONEURO.2017.10.037>
- Howlett, AC., Barth, F., Bonner, T. I., Cabral, G., Casellas, P., Devane, W. A., Pertwee, R. G. (2002). International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors. *Pharmacol Rev*, 54(2), 161-202. <https://doi.org/10.1124/pr.54.2.161>
- Huestis, M. (2005). Pharmacokinetics and Metabolism of the Plant Cannabinoids, Δ^9 -Tetrahydrocannabinol, Cannabidiol and Cannabinol. In R. Pertwee (Ed.), *Cannabinoids* (pp. 657-690). Berlin Heidelberg: Springer-Verlag.
- Janczyk, P., Donaldson, C. W. y Gwaltney, S. (2004). Two hundred and thirteen cases of marijuana toxicoses in dogs. *Vet Hum Toxicol*, 46(1), 19-21.
- Janczek, A., Zawadzki, M., Szpot, P. y Niedzwiedz, A. (2018). Marijuana intoxication in a cat. *Acta Vet Scand*, 60, 44. <https://doi.org/10.1186/s13028-018-0398-0>
- Kano, M., Ohno-Shosaku, T., & Maejima, T. (2002). Retrograde signaling at central synapses via endogenous cannabinoids. *Mol Psychiatry*, 7(3), 234-235. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4000999>
- Kaplan, A. y Whelan, M. (2012). The Use of IV Lipid Emulsion for Lipophilic Drug Toxicities. *JAAHA*, 48(4), 221-227. <https://doi.org/10.5326/JAAHA-MS-5761>
- Kerrigan, S. y Phillips, J. (2001). Comparison of ELISAs for opiates, methamphetamine, cocaine metabolite, benzodiazepines, phencyclidine, and cannabinoids in whole blood and urine. *Clin Chem*, 47(3), 540-547. <https://doi.org/10.1097/ID.0000000000000377>
- Kisseberth, W. C. y Trammel, H. L. (1990). Illicit and Abused Drugs. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 20(2), 405-418. [https://doi.org/10.1016/S0195-5616\(90\)50035-2](https://doi.org/10.1016/S0195-5616(90)50035-2)
- Landa, L., Sulcova, A. y Gbelec, P. (2016). The use of cannabinoids in animals and therapeutic implications for veterinary medicine: A review. *Vet Med (Praha)*, 61(3), 111-122. <https://doi.org/10.17221/8762-VETMED>
- Lanz, C., Mattsson, J., Soydaner, U. y Brenneisen, R. (2016). Medicinal Cannabis: En: Vitro Validation of Vaporizers for the Smoke-Free Inhalation of Cannabis. *PLoS One*, 11(1). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147286>
- Ley 19.172 (2014). *Marihuana y sus derivados. Control y regulación del Estado de la impotación, producción, adquisición, almacenamiento, comercialización y distribución*. Uruguay. Disponible en: <https://legislativo.parlamento.gub.uy/temporales/leytemp6965815.htm>
- Li, H. -L. (1974). An Archaeological and Historical Account of Cannabis in China. *Econ Bot*, 28, 437-448.
- Lin, C. N. y Strathmann, F. G. (2013). Elevated urine zinc concentration reduces the detection of methamphetamine, cocaine, THC and opiates in urine by EMIT. *J Anal Toxicol*, 37(9), 665-669. <https://doi.org/10.1093/jat/bkt056>
- Luongo, L., Guida, F., Boccella, S., Bellini, G., Gatta, L., Rossi, F., Maione, S. (2013). Palmitoylethanolamide Reduces Formalin-Induced Neuropathic-Like Behaviour Through Spinal Glial/Microglial Phenotypical Changes in Mice. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 12(1), 45-54. <https://doi.org/10.2174/1871527311312010009>
- MacCallum, C. A. y Russo, E. B. (2018). Practical considerations in medical cannabis administration and dosing. *Eur J Intern Med*, 49(January), 12-19. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2018.01.004>
- Maccarrone, M., Bab, I., Biró, T., Cabral, G. a., Dey, S. K., Di Marzo, V., Zimmer, A. (2015). Endocannabinoid signaling at the periphery: 50 years after THC. *Trends Pharmacol Sci*, 36(5), 227-296. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2015.02.008>
- Mcgrath, S., Bartner, L. R., Rao, S., Kogan, L. R. y Hellyer, P. W. (2018). A Report of Adverse Effects Associated With the Administration of Cannabidiol in Healthy Dogs. *J Am Holist Vet Med Assoc*, 52(Fall), 34-38.
- Manwell, L. A., Ford, B., Matthews, B. A., Heipel, H. y Mallet, P. E. (2014). A vaporized δ^9 -tetrahydrocannabinol (δ^9 -THC) delivery system part II: Comparison of behavioural effects of pulmonary versus parenteral cannabinoid exposure in rodents. *J Pharmacol Toxicol Methods*, 70(1), 112-119. <https://doi.org/10.1016/j.vascn.2014.06.004>
- Marturet, D. -L. (2003). Estado actual de los conocimientos sobre la bioquímica y la fisiología del SCE. En: *Actualización sobre el potencial terapéutico de los cannabinoides* (pp. 9-29). Madrid: Sociedad Española de Investigación sobre Cannabinoideos.
- Mathre, M. L. (1997). *Cannabis in medical practice: a legal, historical, and pharmacological overview of the therapeutic use of marijuana*. (M. L. Mathre, Ed.) (1st ed.). North Carolina: McFarland y Company

- Inc.
- Matsuda, L., Lolait, S. J., Brownstein, M. J., Young, C. y Bonner, T. I. (1990). Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature*, 346(6284), 561-564. <https://doi.org/10.1038/346561a0>
- Meola, S. D., Tearney, C. C., Haas, S. A., Timothy, B. y Mazzaferro, E. M. (2012). Evaluation of trends in marijuana toxicosis in dogs living in a state with legalized medical marijuana: 125 dogs (2005 - 2010). *J Vet Emerg Crit Care*, 22(6), 690-696. <https://doi.org/10.1111/j.1476-4431.2012.00818.x>
- Mercati, F., Dall'Aglio, C., Pascucci, L., Boiti, C. y Ceccarelli, P. (2012). Identification of cannabinoid type 1 receptor in dog hair follicles. *Acta Histochem*, 114(1), 68-71. <https://doi.org/10.1016/j.acthis.2011.01.003>
- Moldrich, G. y Wenger, T. (2000). Localization of the CB1 cannabinoid receptor in the rat brain. An immunohistochemical study. *Peptides*, 21(11), 1735-1742. [https://doi.org/10.1016/S0196-9781\(00\)00324-7](https://doi.org/10.1016/S0196-9781(00)00324-7)
- Munro, S., Thomas, K. L., & Abu-Shaar, M. (1993). Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature*, 365(6441), 61-65. <https://doi.org/10.1038/365061a0>
- OUN y JND (2016). *VI Encuesta Nacional en Hogares sobre Consumo de Drogas, 2016. Informe de Investigación*. Disponible en: https://www.gub.uy/junta-nacional-drogas/sites/junta-nacional-drogas/files/documentos/publicaciones/201609_VI_encuesta_hogares_OUN_ultima_rev.pdf
- Pate, D. W., Järvinen, K., Urtti, A., Mahadevan, V. y Järvinen, T. (1998). Effect of the CB1 receptor antagonist, SR141716A, on cannabinoid-induced ocular hypotension in normotensive rabbits. *Life Sci*, 63(24), 2181-2188. [https://doi.org/10.1016/S0024-3205\(98\)00499-8](https://doi.org/10.1016/S0024-3205(98)00499-8)
- Paronis, C. A., Nikas, S. P., Shukla, V. G. y Makriyannis, A. (2012). Δ^9 -Tetrahydrocannabinol acts as a partial agonist/antagonist in mice. *Behav Pharmacol*, 23(8), 802-805. <https://doi.org/10.1097/FBP.0b013e32835a7c4d>
- Pertwee, R. G. (2006). Cannabinoid pharmacology: the first 66 years. *Br J Pharmacol*, 147 Suppl, S163-S171. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0706406>
- Petitot, F., Jeantaud, B., Reibaud, M., Imperato, A. y Dubroeuq, M. C. (1998). Complex pharmacology of natural cannabinoids: Evidence for partial agonist activity of Δ^9 -tetrahydrocannabinol and antagonist activity of cannabidiol on rat brain cannabinoid receptors. *Life Sci*, 63(1), 1-6. [https://doi.org/10.1016/S0024-3205\(98\)00238-0](https://doi.org/10.1016/S0024-3205(98)00238-0)
- Reekie, T. A., Scott, M. P. y Kassiou, M. (2017). The evolving science of phytocannabinoids. *Nat Rev Chem*, 2, 0101. <https://doi.org/10.1038/s41570-017-0101>
- Rosenkrantz, H., Heyman, I. A. y Braude, M. C. (1974). Inhalation, parenteral and oral LD50 values of Δ^9 -tetrahydrocannabinol in Fischer rats. *Toxicol Appl Pharmacol*, 28(1), 18-27. [https://doi.org/10.1016/0041-008X\(74\)90126-4](https://doi.org/10.1016/0041-008X(74)90126-4)
- Ross, Ivan A. (2005). Cannabis sativa. En Ross, Ivan A. (Ed.), *Medical Plants of the World* (Vol. 3, p. 623). Towota, New Jersey: Humana Press.
- Russell, C., Rueda, S., Room, R., Tyndall, M. y Fischer, B. (2018). Routes of administration for cannabis use - basic prevalence and related health outcomes: A scoping review and synthesis. *Int J Drug Policy*, 52, 87-96. <https://doi.org/10.1016/J.DRUGPO.2017.11.008>
- Russo, E. B. (2014). Constituents, History, International Control, Cultivation and Phenotypes of Cannabis. En: R. G. Pertwee (Ed.), *Handbook of Cannabis* (1st ed., pp. 3-109). Oxford: Oxford University Press.
- Ryberg, E., Larsson, N., Sjögren, S., Hjorth, S., Hermansson, N. -O., Leonova, J., Greasley, P. J. (2007). The orphan receptor GPR55 is a novel cannabinoid receptor. *Br J Pharmacol*, 152(7), 1092-1101. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707460>
- Salazar Mogollon, N., Quiroz-Moreno, C., Santana Prata, P., de Almeida, J., Cevallos, A., Torres-Gutierrez, R. y Augusto, F. (2018). New Advances in Toxicological Forensic Analysis Using Mass Spectrometry Techniques. *J Anal Methods Chem*, 2018, 4142527. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1155/2018/4142527>
- Scarpella, F., Abramo, F. y Noli, C. (2001). Clinical and histological evaluation of an analogue of palmitoylethanolamide, PLR 120 (micronized Palmidrol INN) in cats with eosinophilic granuloma and eosinophilic plaque: A pilot study. *Vet Dermatol*, 12(1), 29-39. <https://doi.org/10.1046/j.1365-3164.2001.00214.x>
- Schwoppe, D. M., Milman, G. y Huestis, M. A. (2010). Validation of an enzyme immunoassay for detection and semiquantification of cannabinoids in oral fluid. *Clin Chem*, 56(6), 1007-1014. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2009.141754>
- Shiplo, S., Asbridge, M., Leatherdale, S. T. y Hammond, D. (2016). Medical cannabis use in Canada: vapourization and modes of delivery. *Harm Reduct J*, 13(30). <https://doi.org/10.1186/s12954-016-0119-9>
- Taylor, B., Blickman, T. y Jelsma, M. (2014). Auge y caída de la prohibición del cannabis. *Global Drug Policy Obs*, 1-80.
- Teitler, J. B. (2009). Evaluation of a Human On-site Urine Multidrug Test for Emergency Use With Dogs. *J Am Anim Hosp Assoc*, 45(2), 59-66. <https://doi.org/10.5326/0450059>
- Thompson, G. R., Rosenkrantz, H., Schaeppi, U. H. y Braude, M. C. (1973). Comparison of acute oral toxicity of cannabinoids in rats, dogs and monkeys. *Toxicol Appl Pharmacol*, 25(3), 363-372. [https://doi.org/10.1016/0041-008X\(73\)90310-4](https://doi.org/10.1016/0041-008X(73)90310-4)
- Thornton, J. I. y Nakamura, G. R. (1972). The identification of marijuana. *J Forensic Sci Soc*, 12(3), 461-519. [https://doi.org/10.1016/S0015-7368\(72\)70716-1](https://doi.org/10.1016/S0015-7368(72)70716-1)
- UNODC (2010). *Métodos recomendados para la identificación y el análisis del cannabis y los productos del cannabis*. Nueva York: Naciones Unidas.
- UNODC (2017). *Global Overview of Drug Demand and Supply*. Viena: United Nations Office on Drugs and Crime. Recuperado de: https://www.unodc.org/wdr2017/field/Booklet_2_HEALTH.pdf
- Volmer, P. (2005). Recreational Drugs. En: M. Peterson y P. Talcott (Eds.), *Small Animals Toxicology* (2nd ed., p. 1205). Philadelphia: Elsevier.
- Wall, M. E. (1971). The in Vitro and in Vivo Metabolism of Tetrahydrocannabinol (The). *Ann N Y Acad Sci*, 191(1), 23-39. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1971.tb13984.x>
- Williams, K., Wells, R. J. y McLean, M. K. (2015). Suspected synthetic cannabinoid toxicosis in a dog. *J Vet Emerg Crit Care*, 25(6), 739-744. <https://doi.org/10.1111/vec.12378>

Nota de Contribución:

Alejandra Mondino 25%

Santiago Sosa 25%

Pedro Zeinsteger 25%

Carmen García y Santos 25%