



UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE CIENCIAS VETERINARIAS Y PECUARIAS
ESCUELA DE CIENCIAS VETERINARIAS

Monografía
INTOXICACIÓN POR *CANNABIS SATIVA*
(MARIHUANA) EN PERROS: UNA REVISIÓN
SISTEMÁTICA

Matías Aron Martínez Velásquez

Memoria para optar al Título
Profesional de Médico Veterinario
Departamento de Patología Animal

PROFESOR GUÍA: Gustavo Adolfo Farías Roldán
Universidad de Chile

SANTIAGO, CHILE
2023



UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE CIENCIAS VETERINARIAS Y PECUARIAS
ESCUELA DE CIENCIAS VETERINARIAS

Monografía
INTOXICACIÓN POR *CANNABIS SATIVA*
(MARIHUANA) EN PERROS: UNA REVISIÓN
SISTEMÁTICA

Matías Aron Martínez Velásquez

Memoria para optar al Título
Profesional de Médico Veterinario
Departamento de Patología Animal

NOTA FINAL.....

Profesor Guía	Gustavo A. Farías Roldán
Profesor Corrector	Diego Elgueda González
Profesor Corrector	Marco Galleguillos Caamaño

PROFESOR GUÍA: Gustavo Adolfo Farías Roldán
Universidad de Chile

SANTIAGO, CHILE

2023

AGRADECIMIENTOS

Fue difícil llegar a esta etapa en la que por fin se cierra este ciclo, con mucho esfuerzo y dificultades se logró cumplir gracias a Dios, siempre con el apoyo de mis padres y hermanos en todo momento, al igual que mis amigos que me rodean que siempre estuvieron dispuesto a ayudar y escuchar cuando fue necesario, agradecer a cada una de esas personas que creyeron en mí en cada paso dado, y me ayudaron a levantarme cuando me equivoque y lo necesite.

Agradecerles siempre a mis padres por sus valores entregados y enseñanzas, por darme la posibilidad de poder estudiar una carrera que amo. A mis hermanos por sus consejos y apoyo, en esta etapa que tiene sus dificultades y que sin ellos no hubiera podido lograr.

También me gustaría poder agradecer al Dr. Gustavo Farías, quien me acompañó y ayudó en todo este proceso de memoria de título, siempre con una excelente disposición a responder mis dudas y en ayudarme a mejorar cada vez más.

Por último, agradecer a la clínica Veterinaria Happy Animal de Puente Alto, por ser una excelente clínica en la que puedo desempeñar mis habilidades, por brindarme su apoyo en este proceso, a todo su personal los cuales son excelentes profesionales y han hecho siempre ameno el poder compartir con ellos y brindarme su confianza, por su excelente disposición a enseñar y permitirme poder crecer tanto laboral como personalmente.

ÍNDICE	
RESUMEN	III
ABSTRACT	V
INTRODUCCIÓN	1
REVISION BIBLIOGRÁFICA	2
Generalidades	2
Descripción botánica	4
Composición de la <i>Cannabis sativa</i>	5
Sistema Endocannabinoide	7
Toxicidad	9
Vías de ingreso	10
Toxicodinámia	11
Signos clínicos	13
Diagnostico	15
Tratamiento	18
Pronóstico	21
Importancia del estudio	22
OBJETIVO GENERAL	23
OBJETIVO ESPECÍFICO	23
MATERIALES Y MÉTODOS	24
Búsqueda de información	24
Recopilación de antecedentes	24
Criterios de inclusión y exclusión	25
Clasificación de información incluida	26
Valorización de información	26
Organización de antecedentes y redacción	28
RESULTADOS	29
Propuesta de protocolo de tratamiento	33
DISCUSIÓN.....	37
CONCLUSIONES	41
BIBLIOGRAFÍA	42

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Cantidad de fuentes bibliográficas consultadas, según tipo de fuente y número de ellas que son actuales (publicadas desde el año 2012)	26
Tabla 2. Valoración de las Revistas de las publicaciones de los artículos revisados ..	27
Tabla 3. Valoración del Grado de diseño experimental	27
Tabla 4. Cantidad de fuentes bibliográficas consultadas, según tipo de fuente y número de ellas que son actuales (publicadas desde el año 2012)	30
Tabla 5. Valoración de las Revistas de las publicaciones de los artículos revisados	31
Tabla 6. Síntesis del Factor de Impacto de las Revistas utilizadas en esta monografía.	32
Tabla 7. Valoración del Grado de diseño experimental	33

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Planta de <i>Cannabis sativa</i> . (Modificado de Mondino <i>et al.</i> , 2019)	5
Figura 2. Fuentes de intoxicación por <i>Cannabis sativa</i> en perros. (Mondino <i>et al.</i> , 2019).....	10
Figura 3. Prueba de Duquenois-Levine. (Mondino <i>et al.</i> , 2019)	18
Figura 4. Diagrama de flujo modificado del método PRISMA (Modificado de Page <i>et al.</i> , 2021).....	25
Figura 5. Diagrama de flujo modificado del método PRISMA (Modificado de Page <i>et al.</i> , 2021).....	29
Figura 6. Propuesta de protocolo de tratamiento, para la intoxicación aguda por <i>Cannabis sativa</i> en perros, agrupada para cuatro distintas situaciones	36

RESUMEN

La *Cannabis sativa* es una de las drogas más consumidas a nivel mundial y nacional, actualmente, debido a legislaciones mucho más permisiva enfocada a su uso y posesión por el humano, se ha producido un incremento exponencial de casos de intoxicación por *Cannabis sativa* por parte de mascotas en los últimos años, esto debido a una mayor exposición a este tipo de tóxicos, siendo los perros los que se ven mayormente afectados, debido a su poca selección a la hora de consumir alimentos.

Junto con lo anterior, la falta de información de la situación nacional frente a esta problemática es que se consideró de gran importancia la realización de esta memoria. Así, se estableció como objetivo principal el realizar una revisión sistemática y actualizada sobre la intoxicación por *Cannabis sativa* en perros, considerando los aspectos toxicológicos y clínicos, herramientas diagnósticas, terapéuticas y pronóstico.

Esto permitirá el poder conocer cómo manejar las intoxicaciones de este tipo, las cuales en la práctica clínica han ido en aumento y, además, proponer un protocolo terapéutico para nuestros pacientes caninos.

Para este propósito, de un universo de 317 trabajos científicos obtenidos en la búsqueda, de los cuales fueron seleccionados de acuerdo con los objetivos específicos y con los criterios de inclusión y exclusión propuestos, quedando así 28 manuscritos, estos fueron valorizados y catalogados según su procedencia, a través del factor de impacto y grado de diseño experimental, para así poder ser utilizados en la redacción de esta monografía y proponer un protocolo terapéutico. De esta manera, se logró escribir una monografía cuyas fuentes bibliográficas poseen un factor de impacto promedio de 11,97 puntos, para la realización de esta memoria de título.

Dentro de las principales discusiones generadas en esta temática, surge la problemática de la falta de información a nivel nacional respecto al tema, así como su prevalencia e incidencia en el país, la dificultad de llevar a cabo ciertos tratamientos o diagnósticos debido a la falta de equipamiento y material necesario para realizarlos, y las diferencias en la prevalencia de la signología presentada, entre otras.

Con todo lo anterior, se puede concluir que, la intoxicación por *Cannabis sativa* en perros

es una patología que ha venido en aumento en el último tiempo, esto ha fomentado su investigación, sin embargo, aún quedan interrogantes por responder respecto a su toxicodinámica y a los receptores que participan en la intoxicación, no obstante, a partir de las referencias consultadas, se logró plantear un protocolo terapéutico atinente a la realidad del país.

Palabras claves: Marihuana/*Cannabis sativa*; Intoxicación en pequeños animales de compañía; Intoxicación en perros; Intoxicación por marihuana en perros; Intoxicación por *Cannabis sativa* en perros; Intoxicación por THC en perros.

ABSTRACT

Cannabis sativa is one of the most consumed drugs worldwide and nationally, currently, due to much more permissive legislation focused on its use and possession by humans, there has been an exponential increase in cases of *Cannabis sativa* poisoning by pets in recent years, this due to greater exposure to this type of toxins, with dogs being the ones that are most affected, due to their lower selection abilities when it comes to consuming food.

Along with the above, the lack of information on the national situation regarding this problem is that the preparation of this report will be considered of great importance. Thus, the main objective of this report was to carry out a systematic and updated review on *Cannabis sativa* intoxication in dogs, considering toxicological and clinical aspects, diagnostic and therapeutic tools, and prognosis.

This will allow us to know how to manage poisoning of this type, which in practice has been increasing, and also propose a therapeutic protocol for our canine patients.

For this purpose, from a universe of 317 scientific papers obtained, these were selected according to the specific objectives and with the proposed inclusion and exclusion criteria, thus leaving 28 manuscripts, which were valued and cataloged according to their origin, impact factor and degree of experimental design, in order to be used in the writing of this monograph and propose a therapeutic protocol. This way, it was possible to redact a monograph based on bibliographic sources with an average impact factor of 11.97 points during the realization of this title report.

Among the main discussions generated on this subject, the problem of the lack of information at the national level regarding this subject arises, as well as its prevalence and incidence in the country, the difficulty of carrying out certain treatments or diagnoses due to the lack of equipment and material necessary to carry them out, and the differences in the prevalence of the signology presented, among others.

With all of the above, it can be concluded that *Cannabis sativa* intoxication in dogs is a pathology that has been increasing in recent times, this has encouraged its investigation, however, there are still questions to be answered regarding its toxicodynamics and the recipients involved in poisoning, however, based on the references consulted, a therapeutic

protocol relevant to the reality of the country was proposed.

Keywords: Marijuana/*Cannabis Sativa*; Poisoning in companion animals; Poisoning in dogs; Marijuana intoxication in dogs; *Cannabis* poisoning in dogs; THC intoxication in dogs.

INTRODUCCIÓN

La *Cannabis sativa*, también conocida popularmente como “Marihuana”, es la droga de mayor consumo a nivel mundial, y es usada recreacionalmente por sus efectos psicoactivos, y en menor medida por sus fines terapéuticos. Según lo indicado en el “Décimo Tercer Estudio Nacional de Drogas en Población General de Chile”, realizado en el año 2018, se ha visto un crecimiento exponencial del consumo de marihuana desde la década de los 90 (SENDA, 2019). Junto con lo anterior, hoy en día en Chile, se encuentra autorizado el consumo de *Cannabis sativa* siempre que sea exclusivo, privado y próximo en el tiempo, lo que le ha dado a la “marihuana”, el lugar de la droga de mayor popularidad a nivel nacional para el autoconsumo.

Debido a lo anterior, ha existido un aumento en los casos de intoxicación con “marihuana” en perros de compañía, esto por el consumo como tal o de sus derivados, los cuales se pueden encontrar en alimentos y/o medicamentos, y por ende, pueden quedar al alcance de las mascotas.

Actualmente en Chile, no se han publicado estudios de este tipo de intoxicación en medicina veterinaria, a pesar de tener una casuística en aumento en el último tiempo.

Por lo descrito anteriormente, es que se considera esta revisión necesaria, para así tener una fuente actualizada y confiable sobre cómo abordar este tipo de intoxicaciones, y en el correcto manejo respecto al paciente y sus dueños. Dentro de los animales de compañía, los que mayoritariamente se ven más afectados son los perros, en un gran porcentaje en comparación al resto de las mascotas, debido a ello, es que esta monografía se enfocó principalmente en las intoxicaciones con *Cannabis sativa* causadas en perros, con el propósito de proponer su correcto manejo a la hora del diagnóstico, tratamiento y pronóstico.

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Generalidades

La *Cannabis sativa* conocida popularmente como “Marihuana” es la droga ilícita de mayor consumo a nivel mundial. Esta proviene de las flores de la planta de *Cannabis sativa* y es usada recreacionalmente por sus efectos psicoactivos y en menor cantidad por sus efectos terapéuticos (Huerta y Navarro, 2015). Actualmente se encuentra altamente distribuida por el mundo debido a su adaptación geo climática y ecosistémica (Reekie *et al.*, 2017; Rodríguez y Fontaine, 2020).

En la actualidad se han realizado estudios respecto a la posesión legalizada de la *Cannabis sativa* y su impacto en la población humana vulnerable, sin embargo, son pocos los estudios realizados respecto a la población de perros y su vulnerabilidad (Howard-Azzeh *et al.*, 2021). Es así como Amissah *et al.*, (2022), destaca un estudio desarrollado en Colorado (USA), que indica una fuerte correlación entre el número de registrados para la tenencia de *Cannabis* medicinal y los casos de intoxicación por *Cannabis* en perros, con un aumento de 4 veces entre los años 2005 a 2010. Además, destaca que, en los últimos 6 años, hubo un aumento del 448% en informes de casos de intoxicación por *Cannabis sativa* en animales de compañía en los Estados Unidos (USA) y Canadá. Además, que el Centro de Control de Envenenamiento Animal (APCC) informa un aumento del 765% en las llamadas con respecto a las mascotas que ingirieron cannabis en 2019 en comparación al año anterior.

Tanto el uso de *Cannabis sp.*, como de productos derivados del *Cannabis* han aumentado a nivel mundial, de igual forma, se ha evidenciado un aumento en el interés científico, esto se ve reflejado en el aumento de citas relacionadas con el cannabidiol (CBD), en *Pubmed* desde 40 en los años 2000-2002 a 458 entre el 2014 y 2016. Junto con esto, en América del Norte y Europa, se han aprobado leyes que permiten el uso medicinal de productos derivados del *Cannabis* en humanos e incluso, algunos países han aprobado leyes que permiten el uso recreativo de esta (De Briyne *et al.*, 2021).

Estudios realizados por Howard-Azzeh *et al.*, (2021), en que se evaluó el aumento de intoxicaciones por *Cannabis sativa* en perros de compañía en USA, debido a una legislación más permisiva respecto al consumo humano y factores socioeconómicos, concluyeron en que hay un aumento en las llamadas por intoxicación por *Cannabis sativa* en perros, a medida que las sanciones estatales disminuyen o se eliminan, respecto a la posesión y uso de la marihuana, así como también, la urgente necesidad de una educación pública y de las comunidades médico veterinarias, respecto a la identificación y atenciones por intoxicaciones por *Cannabis sativa*.

Según datos del centro de control de intoxicaciones animales, de los Estados Unidos de la *Society for the Prevention of Cruelty in Animals* (ASPCA), los perros menores de 1 año son las víctimas más frecuentes de intoxicación, junto con esto, se indica que alrededor de un 96% de las intoxicaciones por marihuana ocurren principalmente en perros, seguido de un 3% de gatos y de un 1% en otras especies (Mondino *et al.*, 2019; Cardoso *et al.*, 2020).

Estudios realizados por Meola *et al.*, (2012), en los que, se evaluaron los casos de toxicosis por consumo de marihuana en perros en estados de USA, donde se encuentra legalizada el uso de marihuana medicinal, concluyeron en que a medida que se encuentra una mayor disponibilidad de marihuana medicinal en la población general, se observó un aumento exponencial en el número y gravedad de los casos de intoxicación por marihuana en animales de compañía.

Según lo indicado en el “Décimo Tercer Estudio Nacional de Drogas en Población General de Chile”, realizado en el año 2018, se ha visto un crecimiento exponencial del consumo de marihuana desde la década de los 90 (SENDA, 2019). Junto con lo anterior, hoy en Chile el consumo de *Cannabis*, se encuentra permitido siempre que este sea exclusivo, privado y próximo en el tiempo, de esta manera, se ha posicionado como la droga de mayor popularidad en el país para el autoconsumo. Esto genera a su vez, una mayor probabilidad del consumo accidental de estas sustancias por parte de las mascotas de compañía, lo que puede resultar en su intoxicación. (Domínguez, 2015; Huerta y Navarro, 2015).

Descripción botánica

La *Cannabis Sativa* es una de las primeras plantas cultivadas por el hombre, 4.000 años antes de Cristo ya se encuentran hallazgos arqueológicos de su cultivo, para la obtención de fibras y usos medicinales en Asia. Actualmente se encuentra altamente distribuida por el mundo, debido a su adaptación geo climática y ecosistémica (Rodríguez y Fontaine, 2020).

La *Cannabis sativa* proviene de la familia Cannabaceae, esta es originaria de Asia, es anual y dioica (es decir, flores macho y hembras se encuentran en distintas plantas). Sin embargo, pueden existir ejemplares hermafroditas. La altura promedio que suelen alcanzar va de 1 a 3 metros, es de tallos erectos, estriados longitudinalmente, ramificados con interior leñoso. Es de hojas palmeadas, con 7 lóbulos, de bordes aserrados de color verde y con presencia de tricomas. Los tricomas glandulares producen una resina para proteger a la planta contra las agresiones externas. Tiene inflorescencias en las axilas de las hojas superiores o al terminar las ramas, con brácteas herbáceas y glandulosas (Figura 1). La época de floración comienza cuando las horas de oscuridad superan las 11 horas, con un ciclo que dura desde 4 a 12 semanas, dependiendo de la variedad y condiciones ambientales (Ángeles *et al.*, 2014; Mondino *et al.*, 2019; Rodríguez y Fontaine, 2020).



Figura 1: Planta de *Cannabis sativa*. A. Grupo de *Cannabis sativa* hembras; son plantas enteras de aproximadamente 2 metros de altura, en floración. Se puede ver que las hojas son palmeadas, con 7 lóbulos, de bordes aserrados, de color verde. Recuadro de color naranja, se logra ver una de las inflorescencias de la planta. B. Inflorescencia de *Cannabis sativa* de una variedad “*Purple Haze*”, donde las flores tienen un color más violáceo. Se observan los tricomas glandulares, así como hojas cercanas a las flores. En el recuadro amarillo, se aprecia una flor única. C. Flor de *Cannabis sativa* con gran cantidad de tricomas glandulares. (Modificado de Mondino *et al.*, 2019)

El término "marihuana", se usa típicamente para los capullos de flores resinosos secos y psicoactivos y las hojas de la planta de cannabis, pero puede referirse a cualquier parte de la planta de *Cannabis* que contenga más del 0,3% de THC (De Briyne *et al.*, 2021).

Composición de la *Cannabis sativa*

La composición de la planta consta de aproximadamente de 538 compuestos químicos de diversas clases, siendo los más relevantes los fitocannabinoides, terpenos y compuestos fenólicos (André *et al.*, 2016; Mondino *et al.*, 2019).

Los fitocannabinoides son los metabolitos más abundantes y exclusivos, que se encuentran principalmente en la resina que se produce por los tricomas glandulares de las flores

femeninas (Ángeles *et al.*, 2014; André *et al.*, 2016). Estos son representados como un grupo de compuestos terpenofenólicos de entre 21 a 22 carbonos. Hoy en día se han reportado más de 100 de estos metabolitos, siendo los más estudiados el Δ^9 -tetrahidrocannabinol (THC) y el Cannabidiol (CBD). Los fitocannabinoides son de gran importancia ya que, son capaces de interactuar con receptores endógenos, produciendo diferentes efectos. Los efectos psicotrópicos se deben principalmente al THC, y actualmente se están atribuyendo diferentes efectos farmacológicos positivos al CBD, tales como antiepilépticos, inmunosupresivos, cardiovasculares, antiinflamatorios, entre otros (Ángeles *et al.*, 2014; André *et al.*, 2016; Mondino *et al.*, 2019).

Los terpenos son considerados uno de los grupos fitoquímicos más grandes y solo en la planta de *Cannabis*, se han logrado identificar más de 140 metabolitos (Ángeles *et al.*, 2014; André *et al.*, 2016; Mondino *et al.*, 2019). Estos son los encargados de dar sabor y olor a las diferentes variedades de la planta, y se pueden obtener fácilmente al realizar una destilación por arrastre con vapor, lo que permite la elaboración del aceite esencial de *Cannabis*, el cual varía en su composición y variedad de terpenos dependiendo del tipo de planta *Cannabis*, el estado de maduración de esta, las condiciones ambientales y del mismo proceso utilizado para la elaboración de los aceites (Ángeles *et al.*, 2014; André *et al.*, 2016). Últimamente, se les han atribuido diferentes actividades farmacológicas e incluso, que podría producir efectos sinérgicos junto con los *Cannabinoides* (Ángeles *et al.*, 2014; Mondino *et al.*, 2019).

El grupo de los compuestos fenólicos, está distribuido ampliamente y en gran cantidad en el reino vegetal, en el caso del *Cannabis*, se han identificado alrededor de 20 de estos metabolitos, los cuales son compuestos aromáticos que se encuentran ubicados principalmente en las hojas y su función es prevenir el estrés oxidativo. La canflavina A y canflavina B, son dos flavonoides que son exclusivos del *Cannabis sativa* y se les han logrado atribuir actividad farmacológica, al inhibir la producción de prostaglandina E, además de sugerir que modulan la acción de los *Cannabinoides* (Ángeles *et al.*, 2014; André *et al.*, 2016; Mondino *et al.*, 2019).

Sistema Endocannabinoide

El sistema endocannabinoide (SEC), es un importante sistema neuromodulador del Sistema Nervioso, y comprende una señalización intracelular compleja en la que se ve la participación de receptores específicos para *Cannabinoides* (CB), junto con sus ligandos endógenos denominados endocannabinoides (CE), y por último, las enzimas responsables tanto de sus síntesis como de su degradación, todo esto, con el fin de desempeñar una función fisiológica en diferentes sistemas, en los que principalmente se ven afectados el sistema neurológico, inmunitario e inflamatorio (Freundt-Revilla *et al.*, 2017; Brutlag y Hommerding, 2018).

El SEC se ve involucrado en múltiples procesos, tanto fisiológicos como fisiopatológicos, entre los que se pueden identificar el desarrollo neuronal, la plasticidad sináptica, la memoria, la función inmunitaria y la inflamación, en el apetito, el metabolismo energético, la regulación de estrés, entre muchos otros, es por esto, por lo que, los *Cannabinoides* encontrados en la planta de *Cannabis* pueden modular estos procesos, actuando en los receptores del SEC (Mondino *et al.*, 2019).

Una vez que fueron descubiertos los principales fitocannabinoides y se lograra la síntesis de análogos sintéticos de THC, en el año 1988 fueron descubiertos los receptores de los *Cannabinoides*, seguidos de los receptores específicos CB1 y CB2, en los años 1990 y 1993 respectivamente (Brutlag y Hommerding, 2018; Mondino *et al.*, 2019).

Estudios realizados por Matsuda *et al.*, (1990), a través de la experimentación con ratas, lograron describir un receptor acoplado a la proteína G, ubicado en el sistema nervioso central y en menor cantidad en el periférico, este fue llamado CB1 y fue el primer receptor específico descrito para los *Cannabinoides*. Posterior a esto, estudios realizados por Munro *et al.*, (1993), lograron identificar un segundo receptor, al cual llamaron CB2, y este se encuentra expresado principalmente en células del sistema inmune y hematopoyético.

Los receptores CB1 se encuentran principalmente localizados en el Sistema Nervioso Central (SNC), y en menor medida en el Sistema Nervioso Periférico (SNP). Al encontrarse ubicados en el SNC, están involucrados en la función cognitiva, emocional, el movimiento, el apetito y tener una función neuro-protectora en eventos postraumáticos, así como en enfermedades degenerativas. Mientras que aquellos receptores ubicados en el SNP se ven implicados en la percepción del dolor y en efectos cardiovasculares, gastrointestinales y respiratorios. Al activarse inhiben la liberación retrograda de la acetilcolina, dopamina, GABA, serotonina, histamina, glutamato, noradrenalina, entre otros, es por lo que su activación puede derivar en efectos psicotrópicos (Brutlag y Hommerding, 2018).

En la especie canina, además, se han detectado receptores CB1 en la piel de perros sanos, en las glándulas sudoríparas, sebáceas, salivales, los folículos pilosos y en el hipocampo, así lo confirman estudios realizados por Dall'aglio *et al.*, (2010), y Campora *et al.*, (2012).

Los receptores CB2 se localizan principalmente en el SNP y su activación no tiene un efecto psicotrópico. Estos se ven involucrados en la reducción de la inflamación y el alivio en el dolor crónico, su activación se ve reflejada en la inhibición de la activación de citoquinas proinflamatorias y la posterior liberación de citoquinas antiinflamatorias (Brutlag y Hommerding, 2018).

Los receptores, se encuentran en abundancia dentro de los tejidos epiteliales del embrión en desarrollo, con concentraciones más altas en el sistema nervioso, los órganos sensoriales y el tejido tiroideo. El CB1, es importante en la diferenciación neuronal normal y en el crecimiento axonal durante el desarrollo neuronal. El animal desarrollado, tiene la concentración más alta de CB1 en los ganglios basales y el cerebelo, es por lo que, la señalización a través del receptor CB1, es necesaria para el aprendizaje motor en el cerebelo, así como, en la ayuda en la codificación de la memoria, la modulación del apetito, el dolor y ánimo. Mientras que, los receptores CB2 cumplen un papel en el sistema inmunitario (Reekie *et al.*, 2017; Brutlag y Hommerding, 2018; Mondino *et al.*, 2019).

Al interactuar los CE y el THC con los receptores CB, estos están presentes en la neurona postsináptica donde actúan a través de mecanismos de señalización sináptica retrógrados, para inhibir la liberación de neurotransmisores de las neuronas presinápticas. Los endocannabinoides se sintetizan, según sea necesario, a partir de fosfolípidos de membrana, para actuar de forma autocrina o paracrina, y se inactivan rápidamente mediante hidrólisis después de la internalización en la célula cercana (Brutlag y Hommerding, 2018).

En los últimos años, se han realizado estudios en los que se indica la existencia de receptores adicionales a los CB, los cuales pueden interactuar con los CE, como por ejemplo, el TRPV1, el cual puede tener una importancia significativa al desempeñar funciones en los trastornos motores, la protección en oídos y piel, así como, protección en mucosas gastrointestinales, entre otras (Brutlag y Hommerding, 2018; Mondino *et al.*, 2019)

Toxicidad

La dosis letal 50 (DL50), así como la dosis letal mínima (DLM) de marihuana en perros y gatos, no se ha logrado establecer, debido a que resulta bastante complejo establecer la dosis tóxica en base a *Cannabis sativa* crudo o del consumo del material vegetal, esto debido a las grandes variaciones que existe en el contenido de *Cannabinoides* en las distintas variedades de planta y sus preparaciones. Sin embargo, dosis de 3 a 9 g/kg por vía oral de THC en perros, han mostrado ser seguras, recuperándose a las 24 horas post ingestión (Brutlag y Hommerding, 2018; Mondino *et al.*, 2019; Howard-Azzeh *et al.*, 2021).

Vías de Ingreso

Existen múltiples formas en las que se pueden encontrar productos de *Cannabis sativa* (Figura 2), dentro de estas presentaciones se puede describir: en forma de cigarrillos de *Cannabis sativa* con fines recreacionales, en esta presentación el contenido de THC puede variar por múltiples factores como: las variedades de cultivo, el tipo de cepa entre otros, y puede ir desde un 0,4% hasta un 20% de concentración de THC. Otra de las fuentes de consumo es la resina de *Cannabis* conseguido de la planta en flor, se le conoce comúnmente como “*Hashish*” o aceites de *Hash*, en este formato las cantidades de THC suelen ser muy concentradas, llegando a un 20% o más. Actualmente también se ha observado un aumento en la “cocina *cannábica*”, entre las que se elaboran galletas, *brownies*, bebidas, entre otros productos, en los cuales varía la concentración de THC, asimismo se encuentran formulaciones con contenido de *Cannabis* en ungüentos, cremas, aceites y fármacos. Además, se ha observado un aumento en la producción de *Cannabinoides* sintéticos, los cuales son consumidos como alternativas a la “marihuana” (Janeczek *et al.*, 2018; Mondino *et al.*, 2019).



Figura 2: Fuentes de intoxicación por *Cannabis sativa* en perros. Principales fuentes de intoxicación por consumo de material vegetal, así como alimentos en base a marihuana, cigarrillos, aceites de *Cannabis*, productos medicinales, entre otros, elaborados con marihuana (Mondino *et al.*, 2019).

La forma más común de intoxicación en pequeños animales es la ingestión accidental de productos comestibles, ya sean caseros o comerciales, en su mayoría suelen ser galletas o *brownies*, preparados con aceites de *Cannabis sativa* o con “mantequilla de marihuana”, los cuales contienen altas concentraciones de THC. En segundo lugar, la fuente de exposición es el consumo de hojas de la planta en sí, las cuales se puede encontrar en las colillas de los cigarrillos de marihuana. En tercer lugar, se encuentra el consumo de preparaciones medicinales con base de *Cannabis sativa* y/o medicamentos (Brutlag y Hommerding, 2018). Las razas de perros pequeños tienen mayor susceptibilidad a la intoxicación, esto debido a que necesitan una menor dosis para producir la signología. Si bien los gatos pueden verse afectados por esta intoxicación, estos al poseer conductas mucho más selectivas, al momento de ingerir alimentos, presentan una menor probabilidad de consumo de *Cannabis sativa* o alguno de sus derivados (De Briyne *et al.*, 2021).

Toxicodinamia

El THC tiene un patrón farmacocinético con múltiples comportamientos, los cuales cuentan con una fase de distribución y una caída repentina de las concentraciones plasmáticas. La distribución se inicia inmediatamente después de la absorción. Una vez en circulación, el THC presenta un alto porcentaje de unión a una proteína plasmática de baja densidad, además, una pequeña parte se une a albumina o a las células sanguíneas, de esta manera, llega primero a los tejidos más irrigados como los riñones, pulmones, hígado, cerebro, entre otros, posteriormente se acumula en tejidos menos vascularizados y finalmente se acumula en el tejido graso, donde alcanza una vida media de hasta 30 horas. Debido a la naturaleza lipofílica del THC, este puede atravesar la barrera hematoencefálica y placentaria, es por esto, que presenta una vida media plasmática corta, pero una vida media biológica prolongada (Brutlag y Hommerding, 2018; Mondino *et al.*, 2019; Cardoso *et al.*, 2020; Amissah *et al.*, 2022).

Al atravesar la barrera placentaria, la salud del feto se verá afectada y tendrá concentraciones equivalentes al 10% de lo que presente a la madre (Cardoso *et al.*, 2020). Mientras que en el cerebro, el THC interactúa con neurotransmisores y neuromoduladores.

Como lo indican Brutlag y Hommerding, (2018), se ha descubierto que los perros tienen una mayor cantidad de receptores de *Cannabinoides* en el cerebro que los humanos, lo que resulta en una mayor sensibilidad a los efectos psicoactivos que provoca el THC. Cuando un *Cannabinoides* interactúa con un receptor como el CB1, las proteínas G se activan, lo que provoca que los canales de calcio (Ca^{+2}) y de potasio (K^{+}), se abran y se cierren, y de esta forma alteran el SNC. El THC y la anandamida, que es su agonista endógeno, inhiben la enzima adenilato ciclasa, de esta manera disminuye la producción de monofosfato de adenosina cíclico, lo que provocaría la apertura de los canales de potasio y el cierre de los canales de calcio, y de esta forma, reducen la liberación de diversos neurotransmisores ya sean inhibitorios o excitatorios, alterando así el patrón de funcionamiento de varios neurotransmisores, como dopamina, serotonina, noradrenalina, entre otros (Cardoso *et al.*, 2020).

Tanto la vía de administración, así como la formulación, determinan la tasa de absorción de *Cannabis sativa*. Si la vía de administración es inhalatoria, esta provoca una rápida y eficiente absorción, llegando al *peak* de concentración plasmática entre 3 a 10 minutos *post* inhalación. Si la vía es oral, la absorción es mucho más impredecible y lenta, además de producir un pico de concentración menor en sangre, debido al paso primero por estómago, donde se observa una disminución por los jugos gástricos, y su paso por el hígado, donde el THC se ve degradado por enzimas del sistema citocromo p450, es por esto, que el pico de concentración en plasma ocurre naturalmente entre 60 a 120 minutos *post* ingestión, y estas concentraciones, suelen alcanzar un 25 a 30% de las conseguidas por la vía inhalatoria en los humanos. Cabe destacar que, si el alimento ingerido con *Cannabis* viene acompañado de grasas, aceites o solventes polares, la absorción puede aumentar debido a su naturaleza lipofílica y así, alcanzar mayores concentraciones en el plasma (Brutlag y Hommerding, 2018; Mondino *et al.*, 2019; Cardoso *et al.*, 2020).

Mondino *et al.*, (2019), indica que, en ratas después de la administración de THC por vía inhalatoria, los niveles encefálicos de THC se mantienen altos aproximadamente por 1 hora, mientras que, por vía oral, los niveles de THC se encuentran 3 a 6 veces mayores,

permaneciendo altos durante al menos 4 horas. Esto explicaría que los efectos psicoactivos de *Cannabis* consumido por vía oral sean más prolongados que los obtenidos mediante la vía inhalatoria.

La mayor parte de la metabolización del THC ocurre en el hígado, aunque en el corazón y los pulmones puede ocurrir en una tasa menor, además, de presentar una recirculación enterohepática. En perros, el 80% del THC es eliminado del organismo en aproximadamente 5 días *post* ingestión, entre el 65 a 90% es eliminado de forma directa o como metabolitos que son excretados por heces, y el 10% al 35% restante, se puede excretar por orina (Brutlag y Hommerding, 2018; Mondino *et al.*, 2019)

Signos clínicos

La gravedad del cuadro clínico está ligado directa y proporcionalmente a la dosis que ingiere el paciente, esto debido a que los receptores de *Cannabinoides* tienen un comportamiento bifásico. Junto con esto, la vía de administración también es de importancia, en donde, si la vía es inhalatoria, el cuadro es mucho más leve en signología y duración, en cambio por la vía oral presenta mayores síntomas y tiempo necesario para su recuperación (Mondino *et al.*, 2019; Cardoso *et al.*, 2020).

Dosis desde 0,5 mg/kg vía oral, son suficientes para que tanto perros como gatos manifiesten signología clínica, la cual suele ocurrir dentro de 30 a 90 minutos después de la exposición al THC, y estos pueden permanecer hasta 72 horas o más, dependiendo de la cantidad consumida (Cardoso *et al.*, 2020). Cabe destacar que para de los animales de compañía, la intoxicación con marihuana es un evento agudo y temporal, por lo que signología crónica no suele presentarse (Fitzgerald *et al.*, 2013).

En los perros se han descrito signologías similares a la de los humanos, con la dificultad de la interpretación de estos por parte del médico veterinario, para la correcta implementación de un tratamiento adecuado. Además, el cuadro clínico puede verse afectado por factores intrínsecos, como lo es la tasa de metabolización y de excreción de cada paciente, e incluso

se ha observado que en pacientes mujeres presentan mayor sensibilidad al THC, esto debido a su interacción con el estrógeno (Mondino *et al.*, 2019; Cardoso *et al.*, 2020).

Según la recopilación de diversos estudios, realizados por Mondino *et al.*, (2019), Cardoso *et al.*, (2020), De Briyne *et al.*, (2021), Fitzgerald *et al.*, (2021), Amissah *et al.*, (2022), es que, se pueden identificar una gran variedad de síntomas, de los cuales, en su mayoría se pueden clasificar como signología principalmente neurológica, seguido de signos gastrointestinales y en mucho menor medida, se presentan compromiso cardiorrespiratorio, además, de existir la posibilidad de la combinación de estas signologías en un mismo paciente.

Como se mencionó anteriormente, la signología neurológica es la predominante, la cual clínicamente es muy variada. En alrededor de 60% de los pacientes caninos, se observa principalmente una depresión del sistema sensorial. Sin embargo, en algunos casos existe excitación del sistema sensorial, seguido de esto, se encuentra ataxia y descoordinación en los pacientes, con una presentación que ve entre un 58% a 88% de los casos, así mismo, pero en menor medida, se pueden presentar temores musculares, vocalizaciones e hiperexcitabilidad. Otros signos que pueden presentar corresponden a: incontinencia urinaria, hiperestesia, midriasis, nistagmo, “*head pressing*” y debilidad muscular, aunque la prevalencia de estos signos varía entre los diferentes autores (Mondino *et al.*, 2019; Cardoso *et al.*, 2020; Fitzgerald *et al.*, 2021).

La signología gastrointestinal, se describe en un tercio de los casos en la literatura, esta consta principalmente de emesis, sobre todo en los casos en que el consumo fue por la vía oral, esta emesis es consecuencia de la irritación del tracto gastrointestinal que producen los componentes del *Cannabis*. Además, se puede presentar sialorrea, polidipsia e ingesta compulsiva de alimentos (Mondino *et al.*, 2019; Cardoso *et al.*, 2020; Fitzgerald *et al.*, 2021).

Las alteraciones cardiovasculares corresponden a: taquicardia sinusal en casos de dosis

bajas a medias, aunque cuando las dosis son altas se pueden presentar hipotensión y bradicardia (Mondino *et al.*, 2019). En el reporte de un caso realizado por Williams *et al.*, (2015), se describe la variación desde la bradicardia a la taquicardia en un paciente intoxicado por *Cannabinoïdes* sintéticos.

Entre los signos poco comunes que se describen están las convulsiones y las condiciones comatosas. Sin embargo, en estos casos el consumo del producto se había realizado junto con chocolate u otras drogas, lo que puede generar las convulsiones. Estudios presentados por Brutlag y Hommerding, (2018), en los que se evaluó la susceptibilidad de convulsiones producidas por el consumo de *Cannabis sativa* en perros y ratas, no se observaron convulsiones en perros, en que se utilizaron dosis diarias crónicas de extractos de *Cannabis* con altas concentraciones de THC.

Los casos de muerte de mascotas producto de intoxicación por *Cannabis sativa*, son extremadamente raros, y aquellos que se describen en la literatura, no se han logrado comprobar la causa exacta de muerte, debido a que muchos de estos casos el consumo fue junto con chocolate u otras drogas que complicaron el cuadro (Brutlag y Hommerding, 2018).

Diagnóstico

El desarrollo de una buena anamnesis es fundamental para lograr un diagnóstico acertado, esto es un verdadero desafío para el médico veterinario, debido principalmente al carácter ilícito que tienen estas drogas, es por ello que los tutores pueden negarse a brindar la información necesaria, o desconocer la exposición de la mascota a la droga, debido a esto es que debe tener especial cuidado en el desarrollo de la anamnesis y en la información obtenida de los tutores. Además, identificar la signología con la que cursa el paciente, una correcta exploración física y los posibles diagnósticos diferenciales, ayuda a llegar al diagnóstico y así establecer un correcto tratamiento y pronóstico (Mondino *et al.*, 2019; Cardoso *et al.*, 2020; Fitzgerald *et al.*, 2021).

Entre los diagnósticos diferenciales que se deben tener presentes y que se pueden encontrar están principalmente, las intoxicaciones por: etanol, etilenglicol, barbitúricos, ivermectina, opioides, benzodiazepinas, fenotiazinas, relajantes musculares entre otras, esto debido a la similitud en las características clínicas que presenta el paciente (Cardoso *et al.*, 2020).

Diversos autores indican la prueba de la espectrometría de masa acoplada a la cromatografía de gases o cromatografía líquida (GC-MS, HPLC-MS) como el “*Gold Standard*” para el diagnóstico de las muestras de una intoxicación por marihuana en perros, al identificar la presencia de *Cannabinoides* en muestras de sangre entera, cabello, orina, saliva, entre otros. Esta prueba posee una alta sensibilidad y especificidad, no obstante, se trata de una prueba de mayor costo monetario, tiempo y de personal especializado para su realización (Brutlag y Hommerding, 2018; Mondino *et al.*, 2019; Cardoso *et al.*, 2020).

Otro método diagnóstico descrito es la prueba de ELISA, como *screening* que se ha realizado en muestras de: saliva, suero, sangre entera u orina. Este método es relativamente fácil de efectuar, de un costo monetario más accesible y se puede adaptar a diversas matrices biológicas. Sin embargo, la interacción entre metabolitos de los *Cannabinoides* y otras sustancias presentes en las matrices biológicas como el zinc pueden causar reacciones cruzadas, lo que puede dar como resultado falsos negativos y positivos (Mondino *et al.*, 2019).

Asimismo, se puede utilizar la prueba de detección de drogas en orina, que es de uso humano. No obstante, este *kit* no se encuentra validado para el uso en perros, debido a que los metabolitos del THC conjugados producidos en los perros, pueden causar falsos negativos, por lo que se considera una prueba no confiable para uso diagnóstico en esta especie (Meola *et al.*, 2012). Así, en estudios realizados por Fitzgerald *et al.*, (2021), en los que se analizaron la orina de 19 perros confirmados o con sospecha de intoxicación por marihuana, concluyeron en que el uso de *kits* de detección de drogas para la orina de uso humano, no es aplicable para los perros, esto debido a sus bajas concentraciones de THC-COOH en la orina, lo que generaría los falsos negativos, además, proponen que el método

UPLC-MS/MS, puede ser más útil para el diagnóstico de intoxicación por marihuana en perros.

Por otra parte, se puede obtener material vegetal mediante la emesis o lavado gástrico, de esta forma se puede identificar macroscópicamente estructuras típicas de la planta de *Cannabis*, además, de poder ser observada con una lupa binocular, para así identificar estructuras epidérmicas características de *Cannabis sativa*, como tricomas (Mondino *et al.*, 2019; Cardoso *et al.*, 2020).

Además, el material obtenido mediante emesis o lavado gástrico, también puede ser sometido a pruebas fitoquímicas rápidas de tipo cualitativo, como el *test* de Duquenois-Levine (Figura 3), el cual puede detectar la presencia de *Cannabis* y algunos de sus productos. Sin embargo, el mecanismo químico exacto no está del todo dilucidado. La prueba, consiste en agregar la muestra sospechosa de *Cannabis sativa* en un tubo de ensayo, al cual se le agrega el reactivo Duquenois-Levine (Vainillina, etanol al 95% y acetaldehído) y se agita. Posterior a esto se debe agregar 2mL de HCl a la muestra, agitar nuevamente y dejar reposar; si la muestra toma algún color, se debe agregar cloroformo y dejar reposar por 2 minutos. Al poner el reactivo en contacto con muestras que contengan el material vegetal de *Cannabinoides*, este reaccionara formando un halo azul y tornándose por debajo de este un color violeta (Heredia, 2015; Mondino *et al.*, 2019).

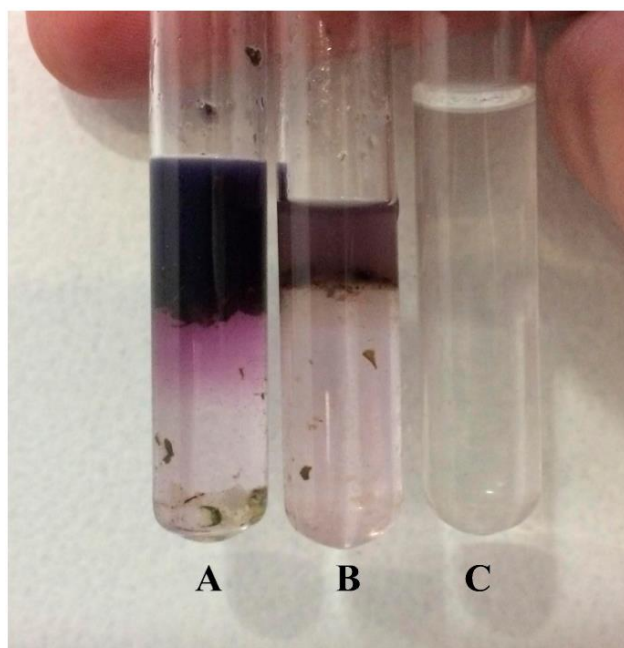


Figura 3: Prueba de Duquenois-Levine. El tubo **A**, corresponde a un control positivo para *Cannabis sativa*, en el que se puede ver un anillo azulado en la superficie y bajo este un tinte más violeta. Mientras que, el tubo **B**, es la prueba realizada con material que se obtuvo por lavado gástrico, se puede apreciar el anillo azulado y el tinte violeta que son más tenues por una menor concentración (debido principalmente a la digestión parcial que sufrió la muestra). El tubo **C**, corresponde a un control negativo, el cual es solo para comparar los colores (Mondino *et al.*, 2019).

Tratamiento

Debido a que no existe un antídoto específico, para revertir la intoxicación por consumo de *Cannabis*, el tratamiento es principalmente sintomático y con terapia de apoyo para el paciente, además, de los manejos médicos para intentar reducir la absorción del agente (Mondino *et al.*, 2019; Cardoso *et al.*, 2020).

En el caso de que el animal haya consumido por vía oral, la descontaminación del tracto digestivo se puede realizar siempre y cuando el paciente esté asintomático y no presente una depresión del SNC. La inducción de la emesis se recomienda dentro de los primeros minutos de contacto con el fármaco, la que se puede realizar entre 15 hasta 60 minutos post ingestión (Brutlag y Hommerding, 2018; Mondino *et al.*, 2019; Cardoso *et al.*, 2020). El fármaco de primera elección para inducir la emesis en perros es la apomorfina (0,04 mg/kg por vía IV o IM), el de segunda opción es un irritante local, como lo es el peróxido de

hidrógeno, el cual debe ser utilizado en concentración iguales o menor a un 3%, para así evitar daño de la mucosa gástrica, en una dosis de 1-2 mL/kg, sin exceder la dosis total de 50 mL en perros (Brutlag y Hommerding, 2018; Cardoso *et al.*, 2020). También es aconsejable el uso de fármacos gastroprotectores, posterior a la inducción de la emesis, estos pueden ser el uso de ranitidina (0,5-2 mg/kg SC, IV) o sucralfato (0,25-1 g vía oral) (Brutlag y Hommerding, 2018; Mondino *et al.*, 2019).

En el caso de una ingestión masiva por vía oral, se puede realizar un lavado gástrico en el paciente, sometido a anestesia y con las vías respiratorias aseguradas, conjuntamente, se pueden realizar enemas cuando se encuentre material sospechoso a la inspección clínica, para facilitar la excreción (Brutlag y Hommerding, 2018; Mondino *et al.*, 2019).

En relación con los síntomas de excitación del SNC, como agitación, hiperestesia y temores, se describe que se puede administrar acepromazina o benzodiazepinas, siempre y cuando no exista una hipotensión concomitante. Mientras que, la depresión del SNC o respiratorio, pueden ser revertidas con la administración IV de 0,04 mg/kg de naloxona, además de la terapia con oxígeno, a pacientes con dificultades respiratorias. En el caso que el paciente presente convulsiones, se puede hacer uso de Diazepam 0,25-0,5 mg/kg, comenzando siempre con la dosis más baja, para así no deprimir aún más el SNC de lo causado por el THC. Cuando no sea posible la administración IV, se puede realizar la administración por vía intrarectal. En pacientes que presenten bradicardia, se puede utilizar atropina a una dosis de 0,02 mg/kg por vía IV (Brutlag y Hommerding, 2018; Mondino *et al.*, 2019; Cardoso *et al.*, 2020).

En aquellos pacientes que se encuentren deprimidos o hayan presentado vómitos, se recomienda establecer terapia de fluidos y uso de antieméticos para evitar la neumonía por aspiración, si existe hipotermia se puede hacer uso de suero templado y/o sabanillas térmicas para administrar calor (Brutlag y Hommerding, 2018; Mondino *et al.*, 2019; Cardoso *et al.*, 2020).

Debido a que los *Cannabinoides* tienen la capacidad de realizar recirculación enterohepática y a la vez buscando reducir la vida media del THC en el cuerpo, es que se recomienda la administración de carbón activado por vía oral, la dosis recomendada es de 1-4 g/kg, esto se debe repetir a intervalos de 6 a 8 horas, al menos por 24 horas, junto con esto, se recomienda en la primera dosis de carbón activado acompañarlo con sorbitol, para así mejorar la eliminación y en las siguiente administración disminuir la dosis de carbón activado a 0,5-1 g/kg (Brutlag y Hommerding, 2018; Mondino *et al.*, 2019; Cardoso *et al.*, 2020).

Posterior al procedimiento para reducir la absorción del THC, los pacientes deben permanecer en observación, los cuales se deben monitorear periódicamente, detectando parámetros cardíacos, respiratorios y termorreguladores. Si aun así se presentan síntomas, estos requieren de un mayor cuidado, requiriendo la monitorización antes mencionada, junto con la medición de presión arterial y evaluación del SNC. Los pacientes con enfermedades concomitantes o que fueron expuestos a altas dosis de THC, están más propensos a presentar síntomas más graves, en estos casos, se recomiendan medidas de desintoxicación y tratamientos más energéticos (Cardoso *et al.*, 2020).

En aquellos pacientes más graves, en las últimas décadas, se ha reportado como tratamiento el uso de emulsión lipídica intravenosa (ELI), la cual es usada principalmente como nutrición parenteral en los humanos, sin embargo, hay evidencia en humanos y en menor medida en medicina veterinaria, de su uso para revertir los signos clínicos producidos por principios activos lipofílicos (Brutlag y Hommerding, 2018; Mondino *et al.*, 2019; Cardoso *et al.*, 2020). El primer caso de este tratamiento, fue publicado por Crandell y Weinberg, (2009), en que se utilizaron este método, para la intoxicación por moxidectina en una cachorra. El mecanismo de acción como antitóxico, no se encuentra del todo dilucidado, sin embargo, la teoría más aceptada corresponde a la de “sumidero lipofílico”, el cual, al administrar por vía parenteral se crea una fase lipídica intravascular, lo que remueve las sustancias lipofílicas como los *Cannabinoides*, en el caso de la *Cannabis sativa*, retirándolos así de los tejidos diana que estos tenían y trasladándolos a la emulsión lipídica,

reduciendo de esta manera su absorción (Mondino *et al.*, 2019; Cardoso *et al.*, 2020). La recomendación para la emulsión de lípidos, es la administración inicial de 1,5 ml/kg en bolo lento, durante 20 a 30 minutos, seguido de la administración continua de 0,25 mg/kg/min, durante un máximo de 60 minutos, realizando esto cada 4 horas, hasta que el paciente responda adecuadamente (Cardoso *et al.*, 2020). Sin embargo, hay médicos veterinarios toxicólogos que no recomiendan el uso de esta técnica, debido principalmente a los escasos datos que se encuentran en la literatura al respecto, y de su utilidad como método antitóxico y además porque, la administración de ILE puede afectar negativamente el efecto de terapias sedantes y anticonvulsivantes (Brutlag y Hommerding, 2018).

El control del entorno para la mascota intoxicada también es un manejo que se debe realizar. La restricción de espacio puede ser beneficioso para pacientes con dificultad motora, evitando así traumatismos. De igual manera, es importante minimizar los estímulos externos como sonidos, movimientos bruscos e iluminación excesiva para pacientes con hiperestesia. En el caso de pacientes en estado comatoso o depresión severa, se deben mantener decúbito lateral con rotación para evitar úlceras por presión (Brutlag y Hommerding, 2018; Cardoso *et al.*, 2020).

En pacientes con un grado de intoxicación potencialmente mortal con THC, se puede realizar una terapia extracorpórea (TEC), es decir, con el uso combinado de hemoperfusión y la hemodiálisis. El primer caso documentado en la literatura corresponde a Culler y Vigani (2017), en el que se realiza TEC en serie, con resultados exitosos en un paciente canino, labrador de 7 meses de edad, con una intoxicación severa de THC.

Pronóstico

En general la intoxicación por *Cannabis sativa* presenta una variedad de signos clínicos, incluso llegando a ser severos, sin embargo, la letalidad por la intoxicación suele ser muy baja, la rápida implementación de una terapia de soporte adecuada, especialmente en pacientes con otras complicaciones concomitantes, es fundamental para brindar una buena terapia y así tener un pronóstico favorable. La mayoría de los animales de compañía, se recuperan de la exposición a la marihuana en un plazo de 24 a 36 horas, mientras que los

casos más graves pueden perdurar por hasta 78 horas *post* ingestión. A pesar de todo, el pronóstico es favorable con una buena recuperación y cuidados de apoyo (Brutlag y Hommerding, 2018; Mondino *et al.*, 2019; Cardoso *et al.*, 2020).

Importancia del estudio

Cabe destacar la escasa investigación realizada en Latinoamérica, a pesar de presentar un alza en la cantidad de casos de intoxicación por *Cannabis sativa* en perros, lo que deja en evidencia una necesidad de seguir educando a la población y a la comunidad médico veterinaria, para así poder manejar de forma correcta esta intoxicación.

Por otra parte, el sistema endocannabinoide aún se encuentra en estudio, y no se tiene completa claridad de su funcionalidad y sus receptores, los cuales se siguen investigando, haciéndolo un complejo sistema aún difícil de entender.

Los métodos diagnósticos y tratamientos se recopilarán con la información más reciente y de mejor resultado para los pacientes. Siendo esta una intoxicación que genera una amplia signología y que varía según la cantidad consumida.

OBJETIVO GENERAL

Realizar una revisión sistemática y actualizada sobre la intoxicación por *Cannabis sativa* en perros, considerando los aspectos toxicológicos y clínicos, herramientas diagnósticas, terapéuticas y pronóstico.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Revisar en forma sistemática la toxicología y las características clínicas de la intoxicación por *Cannabis sativa*, de acuerdo con la bibliografía reciente.
2. Analizar los reportes de casos de intoxicación por *Cannabis sativa*, comparando los hallazgos clínicos y las pruebas diagnósticas, así como la respuesta a los protocolos terapéuticos.
3. Exponer un protocolo terapéutico para la intoxicación por *Cannabis sativa* en perros, útil para la práctica clínica diaria.

MATERIALES Y MÉTODOS

Búsqueda de información

Para la elaboración de la presente monografía se procedió de forma sistemática, a la búsqueda de información bibliográfica actualizada acerca de la “intoxicación por *Cannabis sativa* en perros”. La bibliografía provino de libros, revistas y publicaciones científicas especializadas en intoxicación y medicina veterinaria, ya sea como recurso físico en las bibliotecas de la Región Metropolitana (RM) o como medio virtual. En el último caso, se utilizó como recurso la biblioteca virtual en línea de la Universidad de Chile, complementándose con buscadores como *Google Scholar*, *Pub Med*, *Science Direct*, *Scielo*, entre otros.

Para la búsqueda de recursos en línea se utilizaron las siguientes palabras claves y sus combinaciones tanto en español como en inglés:

- Marihuana / *Cannabis sativa* (*Marijuana / Cannabis Sativa*).
- intoxicación en pequeños animales de compañía (*Poisoning in companion animals*).
- Intoxicación en perros (*Poisoning in dogs*).
- Intoxicación por marihuana en perros (*Marijuana intoxication in dogs*).
- Intoxicación por *Cannabis sativa* en perros (*Cannabis poisoning in dogs*).
- Intoxicación por THC en perros (*THC intoxication in dogs*).

Recopilación de antecedentes

Se realizó una recopilación de la información existente de esta intoxicación en los motores de búsqueda y en las bibliotecas de la RM, seleccionando a partir de los títulos y/o resúmenes de los artículos entregados por la búsqueda, evaluando su relevancia y atinencia al presente trabajo. Posteriormente, se realizó una segunda selección en base al contenido completo del texto, verificando que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión. Para luego clasificar la cantidad de fuentes consultadas según tipo de fuentes y número de ellas que son actuales (Tabla 1). Además, los artículos encontrados se valorizaron de acuerdo con su impacto según la tabla de “valorización de las revistas de las publicaciones de los artículos revisados” (Tabla 2). La calidad de manuscritos con casos clínicos consultados se valoró según el “Grado de diseño experimental” (Tabla 3).

Criterios de inclusión y exclusión

La revisión y filtración de las publicaciones científicas se realizó en base al título, palabras claves, resumen, fecha de publicación y autor. Los criterios de selección en la búsqueda de artículos corresponderán a:

- Se incluyeron las publicaciones que realizan una descripción detallada de la intoxicación por *Cannabis sativa* en perros, o que, entreguen información relacionada a esta intoxicación y puedan ser utilizadas para elaborar una monografía más completa.
- Se excluyeron las publicaciones que no hayan sido revisadas por un comité editorial.
- Se excluyeron aquellas publicaciones que no posean información relevante para cumplir con los objetivos planteados previamente.

Este proceso de selección, se realizó en base a un diagrama de flujo del método PRISMA (Figura 4) (Page *et al.*, 2021).

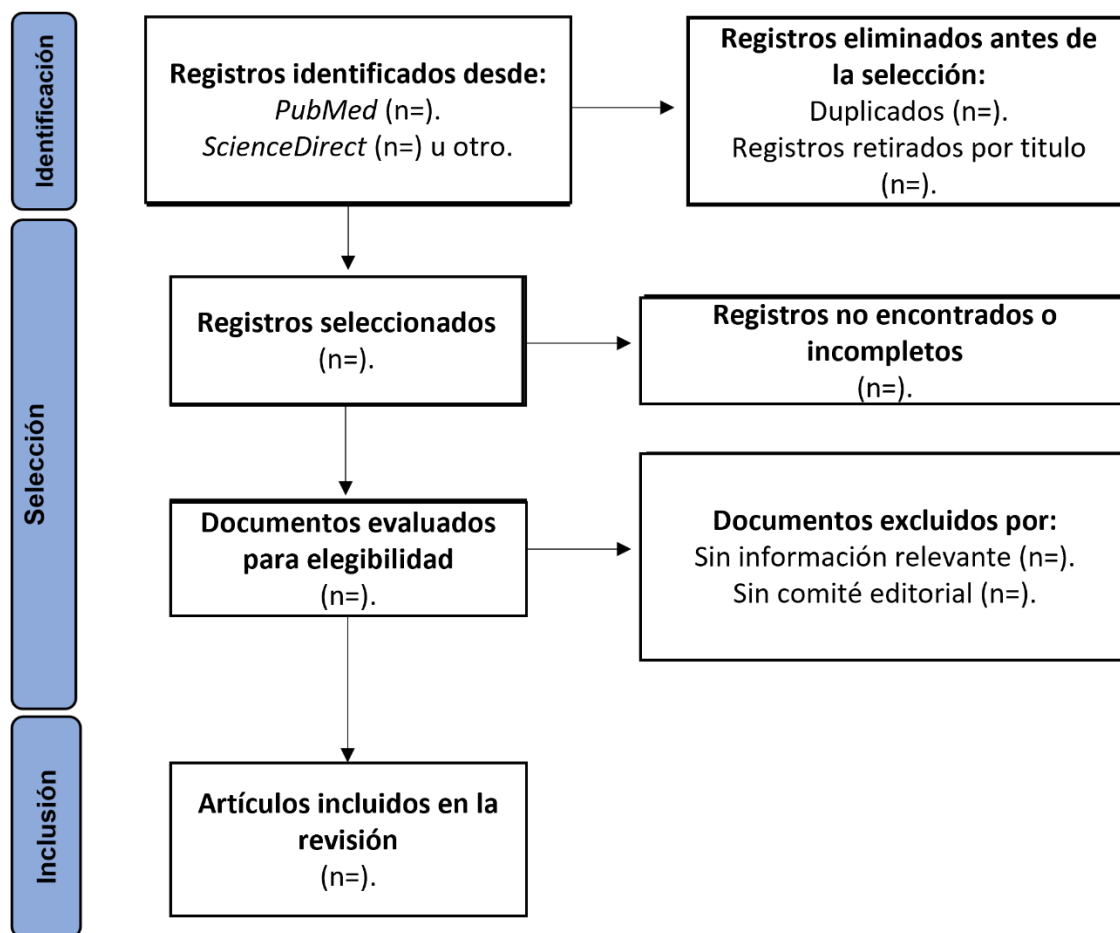


Figura 4. Diagrama de flujo, modificado del método PRISMA (Page *et al.*, 2021).

Clasificación de información incluida

La cantidad de fuentes consultadas fue clasificada según el tipo de fuente y los años de publicación de dichos artículos (Tabla 1).

Tabla 1. Cantidad de fuentes bibliográficas consultadas, según tipo de fuente y número de ellas que son actuales (publicadas desde el año 2012).

Tipo de fuente bibliográfica	Número de fuentes bibliográficas consultadas	Número de fuentes bibliográficas publicadas desde el 2012 en adelante	Número de fuentes bibliográficas publicadas antes del año 2012
Libros de Medicina Veterinaria			
Artículos científicos			
Tesis/Memorias de Título			
Recursos en línea			
Total			

(Elaboración propia)

Valoración de la información

Se revisaron los artículos y se valoró la calidad de la fuente según su factor de impacto, que es un instrumento útil para comparar revistas científicas y evaluar la importancia relativa de cada una, de acuerdo con las citas recibidas por los artículos que publica, de esta forma se les otorgó un valor de I al III, siendo I de mayor calidad y III de menor calidad respectivamente (Tabla 2).

Tabla 2. Valoración de las revistas, de las publicaciones de los artículos revisados.

Valor de la publicación	Jerarquía de la revista	Número de artículos revisados
I	<i>Journal Citation Reports ISI</i> (<i>Web of Science</i>)	
II	<i>Scielo</i> (<i>Scientific electronic library online</i>)	
III	Revistas con comité editor	

(Elaboración propia)

Por otra parte, para los casos clínicos encontrados, estos se valoraron de acuerdo con el grado de su diseño experimental (Tabla 3), donde I fueron los de mayor valor y corresponden a ensayos clínicos prospectivos, mientras que IV fueron los de menor valor por ser reportes de casos de un paciente único u opinión de experto.

Tabla 3. Valoración del grado de diseño experimental.

Grado de diseño experimental	Categorías de estudios de intoxicación por <i>Cannabis sativa</i> en perros	Número de artículos revisados
I	Ensayos clínicos prospectivos	
II	Series de casos retrospectivos (n>10)	
III	Serie de casos retrospectivos (n<10)	
IV	Reporte de caso, de paciente único; opinión experta	

(Universidad de Oxford, 2009)

Organización de antecedentes y redacción

Se organizó la información seleccionada y se comenzó el proceso de redacción de la monografía. La revisión bibliográfica se estructurará de la siguiente manera:

1. Resumen en español e inglés: se sintetizó los principales elementos contenidos en la monografía.
2. Introducción: se describió la importancia del trabajo realizado.
3. Revisión Bibliográfica
 - 3.1 Generalidades de la intoxicación por *Cannabis sativa* en perros.
 - 3.2 Toxicodinamia: se describió el agente causante de esta intoxicación, su clasificación botánica y las consecuencias de este en el perro.
 - 3.3 Aspectos clínicos: se relacionó la toxicodinamia con los signos clínicos que se generan en los distintos sistemas del paciente.
 - 3.4 Diagnóstico: se describió las técnicas diagnósticas actuales, mencionando las ventajas y desventajas de cada una de ellas, para luego proponer un protocolo diagnóstico atinente a la práctica clínica diaria.
 - 3.5 Tratamiento: se establecieron objetivos de la terapia y como abordarlos según la sinología clínica del paciente, formulando así un protocolo de tratamiento para dicha intoxicación.
 - 3.6 Pronóstico: se expuso los posibles pronósticos de acuerdo a la gravedad del cuadro
- 4 Material y Métodos: se describió los elementos usados para la construcción de la monografía, tanto la búsqueda de antecedentes, los criterios de inclusión y exclusión y la valoración de la información recopilada.
- 5 Resultados: se clasificó y se valoró la bibliografía utilizada para entregar una propuesta de protocolo terapéutico para la intoxicación por *Cannabis sativa* en perros.
- 6 Discusión: se realizó un análisis crítico de forma sistemática, basándose en la bibliografía encontrada y en la situación actual de esta intoxicación.
- 7 Conclusiones: se propone de acuerdo con los resultados obtenidos y su discusión, en base al cumplimiento de los objetivos propuestos.
- 8 Bibliografía.

RESULTADOS

En la búsqueda de información bibliográfica para la intoxicación por *Cannabis sativa* en perros, de acuerdo con las bases de datos consultados, se obtuvieron un total de 317 trabajos científicos, de los cuales fueron seleccionados aquellos que cumplieron con los criterios de inclusión, quedando 21 manuscritos de *Science Direct*, 10 de *Pubmed* y 33 de *Web of Science*. De estos últimos, se excluyeron 5, aquellos que no cumplieron con los criterios previamente establecidos de inclusión y exclusión, quedando finalmente 28 trabajos científicos elegidos, lo que se muestra en la figura 5.

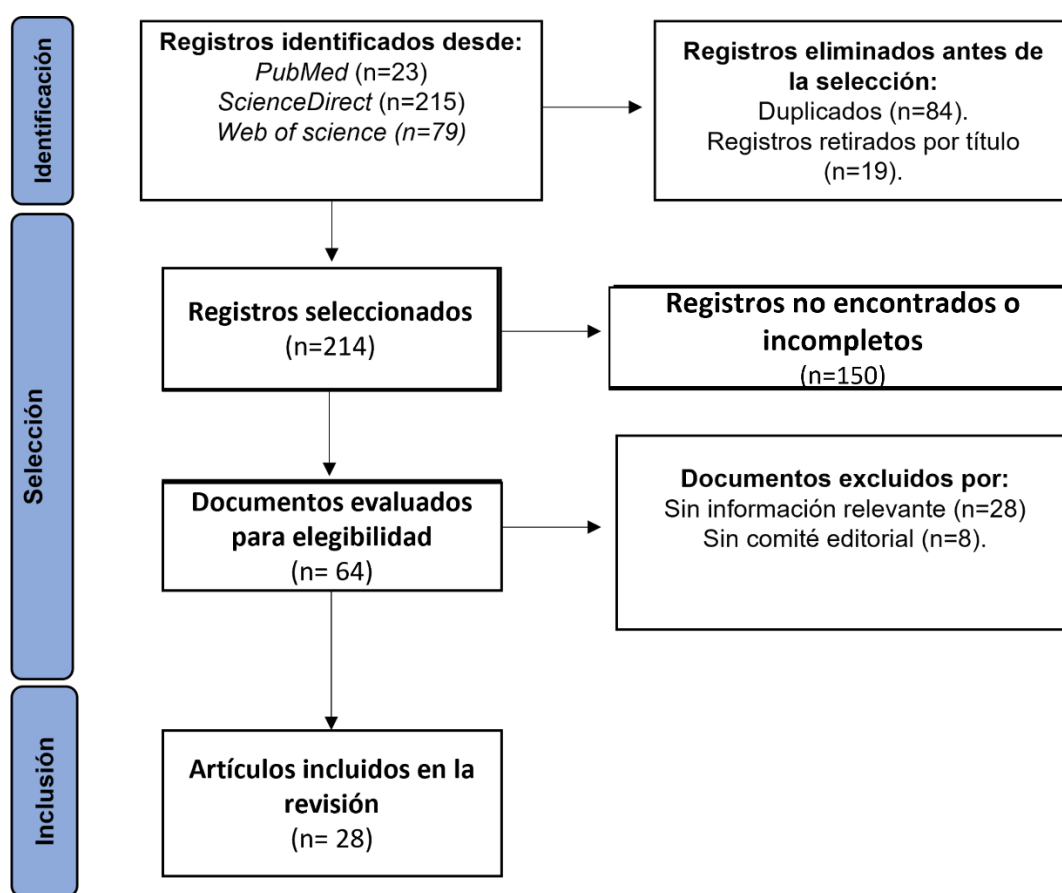


Figura 5. Diagrama de flujo, modificado del método PRISMA (Modificado de Page *et al.*, 2021)

De este total de 28 artículos consultados, estos fueron clasificados, indicando el tipo de fuente bibliográfica, el número de veces consultada de cada una de estas y de acuerdo al

año de su publicación, si eran anteriores o posteriores al año 2012, lo que de esta manera se ve representado en la tabla 4.

Tabla 4. Cantidad de fuentes bibliográficas consultadas, según tipo de fuente y número de ellas que son actuales (publicadas desde el año 2012).

Tipo de fuente bibliográfica	Número de fuentes bibliográficas consultadas	Número de fuentes bibliográficas publicadas desde el 2012 en adelante	Número de fuentes bibliográficas publicadas antes del año 2012
Libros de Medicina Veterinaria	0	0	0
Artículos científicos	23	19	4
Tesis/Memorias de Título	3	3	0
Recursos en línea	2	1	1
Total	28	23	5

(Elaboración propia).

De esta información, podemos indicar que de un total de 28 bibliografías consultadas, un 83% (23) de estas corresponden a bibliografías desde el año 2012 en adelante, es decir, la información que se considero fue actualizada, y en la cual, se basó en gran parte el desarrollo de esta monografía, mientras que, tan solo un 17% (5) de la información obtenida, corresponden a años anteriores al 2012, es decir, información no tan actual, sin embargo, siguen siendo útiles, ya que, mucha de esta información aún no ha sido actualizada y fue utilizada principalmente en casos específicos.

De la tabla anterior, se tomaron el total de artículos científicos consultados (23), para darles una valorización a la calidad de la fuente, de acuerdo con la jerarquía de las revistas en los que fueron publicados, en relación a su factor de impacto, representado en la tabla 5 que se presenta a continuación.

Tabla 5. Valoración de las revistas, de las publicaciones de los artículos revisados.

Valor de la publicación	Jerarquía de la revista	Número de artículos revisados
I	<i>Journal Citation Reports ISI (Web of Science)</i>	19
II	<i>Scielo (Scientific electronic library online)</i>	3
III	Revistas con comité editor	1

(Elaboración propia).

De esta tabla 5, podemos visualizar que gran parte de los artículos consultados pertenecen a revistas pertenecientes a ISI (*Web of Science*), a las cuales se les asignó un valor de publicación I, ya que, éstas cuentan con factor de impacto por sus citas científicas, junto con esto, son consideradas revistas en las cuales los artículos para ser publicados en ellas, deben pasar por diferentes correcciones y opiniones de expertos en el tema, antes de poder ser publicados. Este hecho, otorga confiabilidad respecto a la información que aportan y fue de estas, donde se obtuvo la mayor parte de la información para la realización de esta monografía. Mientras que, aquellas revistas con un valor asignado de publicación II, pertenecen a la base de datos *Scielo*, de las cuales solo 3 de los artículos consultados corresponden a esta valorización, y sigue siendo información de relevancia y confiable para esta monografía. Además, con un valor de publicación III, es decir, revistas solo con comité editorial, sólo uno de los artículos consultados estuvo dentro de esta categoría, pero que, a pesar de ser de menor calidad que el resto de las revistas, fue utilizada para una información específica, que no se logró encontrar en otro tipo de fuente bibliográfica.

De la tabla anterior (tabla 5) se pudieron obtener, además, los siguientes datos de importancia que se muestran en la tabla 6.

Tabla 6. Síntesis del factor de impacto de las revistas utilizadas en esta monografía.

Revista con mayor impacto	Revista medicina veterinaria con mayor impacto	Revista con menor impacto	Promedio del factor de impacto de revistas utilizadas
<ul style="list-style-type: none"> • Revista <i>Nature</i> • 69,504 puntos de impacto. 	<ul style="list-style-type: none"> • Revista <i>Animals</i> • 3,231 puntos de impacto. 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Pubvet</i> • Revista no pertenece a <i>Journal citation reports ISI</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • 11,97 puntos de impacto promedio.

(Elaboración propia).

En relación a la tabla 6, se puede observar que la revista de mayor factor de impacto utilizada en esta monografía pertenece a la revista *Nature*, la cual tiene casi 70 puntos de impacto, sin embargo, hay que hacer hincapié en que corresponde a una revista de las Ciencias en general y por eso, su tan alto impacto. En comparación con las revistas de Medicina Veterinaria, en que, la de mayor factor de impacto utilizada correspondió a *Animals*, la cual cuenta con 3,2 puntos de impacto, sin embargo, dentro de su categoría (revistas de Medicina Veterinaria), sigue siendo un factor de impacto importante. Por otra parte, la revista con menor impacto utilizada corresponde a *Pubvet*, la cual es la única revista de las utilizadas que solo cuenta con comité editorial, como se indica en la tabla 5. Es así cómo, se obtuvo un promedio de factor de impacto de las revistas utilizadas en esta monografía de 11,97 puntos de impacto, lo que podría demostrar, la buena calidad de la información utilizada en esta monografía.

Por otra parte, de los 28 artículos consultados, se tomaron aquellos que presentaban casos clínicos, los que correspondieron a 11 artículos y estos fueron valorados, y se distribuyeron de acuerdo con su grado de diseño experimental, lo cual se observa en la tabla 7.

Tabla 7. Valoración del Grado de diseño experimental y su distribución.

Grado de diseño experimental	Categorías de estudios de Intoxicación por <i>Cannabis sativa</i> en perros	Número de artículos revisados
I	Ensayos clínicos prospectivos	4
II	Series de casos retrospectivos (n>10)	3
III	Serie de casos retrospectivos (n<10)	0
IV	Reporte de caso, de paciente único; opinión experta	4

(Elaboración propia).

De acuerdo con lo mostrado en la tabla 7, podemos indicar que gran parte de los casos clínicos consultados, presentan un valor en relación al grado de su diseño experimental, de I y IV, con 4 artículos en cada valor, seguidos por los de un valor II, con 3 trabajos, y no se utilizaron artículos clasificados en el grado III. Se debe destacar que, los artículos con grado de diseño experimental de categoría I, son considerados de mayor valor, esto debido a que son estudios dentro de un ambiente controlado, en que se propone una hipótesis y esta puede ser confirmada o rechazada, de acuerdo con los resultados obtenidos en el grupo de individuos en estudio. De esta forma, es considerado un estudio de mayor calidad, con mejor información científica y, además, novedosa y útil principalmente para el diagnóstico y el tratamiento, en la intoxicación con *Cannabis sativa* en perros. Los artículos, con grado de diseño experimental II, si bien son de menor valor, siguen siendo de buena calidad y de igual forma, es de donde se obtuvo la mayor parte de la información, respecto al diagnóstico y tratamiento de la intoxicación. Asimismo, los estudios con un valor IV, fueron principalmente casos de pacientes único, anómalos y graves de intoxicación por *Cannabis sativa* en perros, y es de aquí, de donde se obtuvo parte de la información, respecto a los tratamientos apropiados, para este tipo de pacientes de mayor gravedad, complejidad y con peligro de fallecer.



Propuesta de protocolo de tratamiento

Para la intoxicación con *Cannabis sativa* en perros, de acuerdo con el análisis de lo obtenido en la revisión la literatura consultada, se determinaron 3 pilares fundamentales

para un correcto protocolo de tratamiento, los cuales corresponden a:

1. Tratamiento sintomático: puesto que no existe un antídoto específico para esta intoxicación, se debe realizar inicialmente un tratamiento de acuerdo a las características clínicas que presente el paciente.
2. Terapia de soporte: dependiendo del grado de intoxicación y a la condición clínica que presente del paciente, se debe considerar la observación por 24 horas o su hospitalización. Establecer una fluidoterapia y realizar un monitoreo periódico del paciente, en relación con sus parámetros cardiacos, respiratorios, termorreguladores, presiones arterial y venosa, y la evaluación del compromiso del SNC.
3. Control del entorno: debido a que son pacientes con signología neurológica de forma predominante, se debe tener control de su ambiente y entorno, para no sobre estimularlos y cuidarlos de posibles traumas.

Considerando los 3 pilares establecidos anteriormente, es que se realizó la propuesta de un protocolo de tratamiento, para la intoxicación aguda por *Cannabis sativa* en perros (Figura 6). Así, evaluando y clasificando, la situación del paciente que se presenta en la clínica, se describen las recomendaciones respecto a su tratamiento, de acuerdo con la revisión actualizada y sistemática de la literatura consultada. De esta manera, lo que se muestra en la figura 6, corresponde con un tratamiento actualizado y acorde a la realidad de la clínica chilena, y, asimismo, se detallan algunos comentarios de acuerdo con la situación de cada paciente.

Situación del paciente	Recomendaciones	Comentarios
<p>1. Paciente estable con consumo de marihuana hace menos de 1 hora.</p> 	<ul style="list-style-type: none"> • Inducción de emesis • Uso de protectores gástricos • Uso de carbón activado • Se puede realizar lavado gástrico • Uso de benzodiazepinas si es necesario (a dosis baja para evitar depresión de SNC) 	<ul style="list-style-type: none"> • Paciente que debe mantenerse en observación, hospitalizar al menos 24 horas. • En caso de no poder hospitalizar, control médico al día siguiente.
Situación del paciente	Recomendaciones	Comentarios
<p>2. Paciente intoxicado de forma aguda con depresión del SNC.</p> 	<ul style="list-style-type: none"> • NO inducir emesis • Hospitalización del paciente • Establecer fluidoterapia calculando pérdidas • Uso de antieméticos y carbón activado • Uso de protectores gástricos • Monitoreo de FC, FR y T° • Uso de suero tibio o placas térmicas si es necesario. 	<ul style="list-style-type: none"> • Hospital hasta estabilizar paciente (de 24 hasta 72 horas aprox.) • Control del entorno: restricción del espacio, reducción de estímulos.



Situación del paciente	Recomendaciones	Comentarios
<p>3. Paciente con intoxicación aguda masiva de marihuana y en estado comatoso.</p> 	<ul style="list-style-type: none"> Hospitalización del paciente Establecer fluidoterapia calculando perdidas Uso de antieméticos y carbón activado Uso de protectores gástricos Monitoreo de FC, FR, T°, presiones arteriales y estado de conciencia Uso de suero tibio o placas térmicas Oxigenoterapia Uso de emulsión lipídica intravenosa (ELI) 	<ul style="list-style-type: none"> PACIENTE GRAVE Hospitalización por más de 72 horas. Control del entorno: restricción del espacio, reducción de estímulos.
Situación del paciente	Recomendaciones	Comentarios
<p>4. Paciente en estado comatoso por intoxicación masiva por marihuana junto con otro toxico.</p> 	<ul style="list-style-type: none"> Hospitalización del paciente Establecer fluidoterapia calculando perdidas Uso de antieméticos y carbón activado Uso de protectores gástricos Monitoreo de FC, FR, T°, presiones arteriales, y estado de conciencia Uso de suero tibio o placas térmicas Oxigenoterapia Uso de emulsión lipídica intravenosa (ELI) Terapia extracorpórea (TEC), uso combinado de hemoperfusión y hemodiálisis 	<ul style="list-style-type: none"> PACIENTE DE ALTA GRAVEDAD MORTALIDAD ALTA Hospitalización por mas de 72 horas Vigilancia en todo momento APLICABLE EN CHILE ??

Figura 6. Propuesta de protocolo de tratamiento, para la intoxicación aguda por *Cannabis sativa* en perros, agrupada para cuatro distintas situaciones. (Elaboración propia).

DISCUSIÓN

Se seleccionaron y utilizaron 28 fuentes bibliográficas en total, de las cuales 23 corresponde a artículos científicos, 3 a memorias de título, y 2 a recursos digitales. Se excluyeron las publicaciones que no hayan sido revisadas por un comité editorial, o que no contaran con información relevantes para esta monografía. De estas fuentes bibliográficas se basó la monografía y se consideraron los siguientes puntos como discusión.

La mayoría de los autores y estudios concuerdan en que hay un aumento directamente proporcional con las legislaciones más permisivas, respecto a la tenencia de *Cannabis sativa* y el aumento de casos de intoxicación por marihuana en perros (Meola *et al.*, 2012; Mondino *et al.*, 2019; Cardoso *et al.*, 2020; Howard-Azzeh *et al.*, 2021; Amissah *et al.*, 2022), sin embargo, en Latinoamérica y en Chile no se han encontrado estudios al respecto, a pesar de que, actualmente sus legislaciones respecto a *Cannabis sativa* también se ha vuelto más permisiva con los años, por lo que queda la interrogante respecto a la realidad nacional.

Respecto al sistema endocannabinoide (SEC), si bien hay estudios realizados en perros como los descritos por Dall'aglio *et al.*, (2010), y Campora *et al.*, (2012), este sigue siendo un sistema bastante complejo y aún, se encuentra en estudio respecto a la funcionalidad de los diferentes receptores y del papel que estos desempeñan en el sistema, por lo que aún quedan interrogantes respecto a su funcionalidad y participación en la toxicodinamia (Brutlag y Hommerding, 2018; Mondino *et al.*, 2019).

Dentro de las vías de ingreso del toxico al organismo, se destacan la vía inhalatoria así como la oral, sin embargo, se pueden evidenciar diferencias principalmente en las concentraciones de THC plasmáticas que pueden alcanzar, donde si es por vía inhalatoria llega más rápido y con mayores concentraciones de THC, en comparación a la vía oral, y esto se debe principalmente a que, por la vía oral pasa por la digestión del estómago y su metabolización en el hígado, de esta manera llega más lento a la sangre y con menores concentraciones de THC (Brutlag y Hommerding, 2018; Mondino *et al.*, 2019; Cardoso *et*

al., 2020).

A su vez, aun no se logra establecer la DL50, así como tampoco la DLM, debido a sus dificultades y a la gran variabilidad de las concentraciones de *Cannabinoides*, dependiendo de la planta y de las preparaciones que esta sufra, lo cual dificulta conocer la cantidad o concentración segura que se pueda consumir de THC (Brutlag y Hommerding, 2018; Mondino *et al.*, 2019; Howard-Azzeh *et al.*, 2021).

En relación a los hallazgos clínicos, tanto Mondino *et al.*, (2019), como Cardoso *et al.*, (2020), indican que la gravedad del cuadro clínico está ligada a la vía de ingreso del toxico, en que, si la vía fue inhalatoria, los signos son mucho más leves y el cuadro que se presenta es de menor duración. En cambio, si la vía de ingreso es oral, la sintomatología es de mayor gravedad y se necesita mayor tiempo para su recuperación.

Si bien, hay consenso en que la presentación clínica de la intoxicación, en cuanto a su sintomatología es principalmente neurológica, existen diferencias entre los autores respecto a la prevalencia de los diferentes signos que se pueden presentar, es así como, Janeczek *et al.*, (2018), y Mondino *et al.*, (2019), concuerdan principalmente en que la depresión sensorial, ataxia y descoordinación son de mayor prevalencia, sin embargo, Meola *et al.*, (2012), indica como mayor prevalencia la incontinencia urinaria.

Por otra parte, si bien el método diagnóstico “*Gold standard*” para este tipo de intoxicación, corresponde a la HPLC-MS (Brutlag y Hommerding, 2018; Mondino *et al.*, 2019; Cardoso *et al.*, 2020), actualmente en Chile se debe optar por métodos diagnósticos secundarios, ya que, no es posible instaurar y realizar este tipo de exámenes, debido al alto costo monetario que implica y, además, a que no se encuentra disponible en la realidad de la clínica médico veterinaria chilena.

Como lo indican los estudios de Meola *et al.*, (2012), y Fitzgerald *et al.*, (2021), el uso de *kits* de detección de drogas a través de la orina en humanos no es aplicable en perros, por lo que, debe ser una prueba diagnóstica que se debe dejar de utilizar.

Todos los autores concuerdan en que, el pronóstico de esta intoxicación generalmente es favorable, con buena respuesta al tratamiento y de mortalidad baja. En los casos en que se describe la muerte del paciente, suelen ser casos agudos, donde la causa de muerte es indeterminada, ya que, el perro consumió alimentos a base de marihuana junto con algún otro tóxico o droga que agravo el cuadro (Brutlag y Hommerding, 2018).

En los casos de mayor gravedad, se proponen técnicas más complejas como la realización de emulsión lipídica intravenosa (ELI) donde Crandell y Weinberg, (2009), fueron los primeros en utilizar y publicar el uso de esta terapia, pero a pesar de tener buenos resultados, actualmente su uso es cuestionado como lo expone Brutlag y Hommerding, (2018), debido principalmente a la falta de investigación respecto a la técnica y por, su efecto negativo a la terapia anticonvulsivante.

En el caso de utilizar terapias extracorpóreas, como son la hemoperfusión y la hemodiálisis, en que Culler y Vigani (2017), publicaron un caso clínico de un labrador de 7 meses con intoxicación grave de THC, y que mostro tener buenos resultados, sin embargo, se pone en cuestionamiento el poder realizar este tipo de terapias en la realidad médico veterinaria del país. Esto debido a que estas técnicas, no suelen ser realizadas debido a su alto costo monetario, además de la falta del equipo necesario para su ejecución en nuestra realidad, por lo que, resulta imposible poder establecer este tipo de tratamientos en la clínica diaria.

En los casos de muerte del paciente intoxicado con *Cannabis sativa*, que se encuentran descritos en la literatura revisada, no fue posible determinar la causa que la produjo, tal como lo indican Brutlag y Hommerding (2018). Esto debido principalmente a que muchas de estas muertes, en estos cuadros de intoxicación estas fueron acompañadas de otro tóxico consumido, lo cual agravó más la presentación de la intoxicación, y esto hace sospechar que fue la mezcla de tóxicos, la causante real de la muerte de la mascota. Por lo que, hace pensar que los casos de mortalidad en perros por esta intoxicación son casi nulos.

Del universo de los estudios, artículos y autores consultados, se puede destacar que este

cuadro clínico, se presenta principalmente como una intoxicación aguda, y por ende, su tratamiento apunta esencialmente a corregir la sintomatología, en conjunto con una terapia de soporte. De esta forma, para proponer el protocolo terapéutico para la intoxicación por *Cannabis sativa* en perros, se consideraron como los 3 pilares fundamentales para el tratamiento de esta intoxicación en perros, el dar una terapia sintomatológica, unida a la de soporte y a un correcto control del entorno ambiental, teniendo así una buena respuesta al tratamiento (Mondino *et al.*, 2019; Cardoso *et al.*, 2020).

Es así, como evaluando y clasificando, la situación de cada paciente que se presenta con este tipo de intoxicación en la clínica, se describieron las recomendaciones respecto a su tratamiento, de acuerdo con la revisión actualizada y sistemática de la literatura consultada. De esta manera, se formuló el protocolo para esta intoxicación, que se corresponde con un tratamiento actualizado y acorde, en lo posible, a la realidad de la clínica médico veterinaria chilena.

CONCLUSIONES:

En base a lo revisado en las fuentes bibliográficas y los objetivos planteados para la construcción de esta monografía se concluye que:

1. La intoxicación por *Cannabis sativa* en perros, es una patología que ha venido en aumento en el último tiempo, lo cual ha fomentado su investigación, sin embargo, aún quedan interrogantes por responder respecto a su toxicodinamia y receptores.
2. A medida que se ve un aumento de las legislaciones más permisivas para la tenencia de *Cannabis sativa*, se ve un aumento en los casos de intoxicación por esta sustancia, en especial de los perros, debido a su baja selectividad a la hora de consumir alimentos.
3. Se evidenciaron escasos estudios, tanto en Latinoamérica, así como en Chile, lo cual deja la interrogante respecto a la realidad del país frente a la intoxicación por *Cannabis sativa* en las mascotas, desconociendo su prevalencia y el aumento de esta en los últimos años, además, de saber el cómo abordarla en la clínica diaria.
4. Su tratamiento se basa principalmente en tratar la signología presentada, aunque el pronóstico suele ser favorable para los pacientes en su gran mayoría.
5. En este estudio, se logró plantear un protocolo terapéutico apropiado para el uso rápido y centrado en la realidad de la clínica médico veterinaria chilena, estableciendo como pilares fundamentales un tratamiento sintomatológico, terapia de soporte y control del entorno.
6. En el caso de una intoxicación grave de THC, se plantea la duda si en Chile, se encuentran el equipo y la preparación médica necesaria para abordar dicha patología, debido a sus altos costos monetarios y equipo especializado, que en la realidad de la clínica médico veterinaria chilena no se encuentran.

BIBLIOGRAFÍA:

1. **AMISSAH, R.Q.; VOGT, N.A.; CHEN, C.; URBAN, K.; KHOKHAR, J.** 2022. Prevalence and characteristics of cannabis induced toxicoses in pets: Results from a survey of veterinarians in North America. *PLoS One*. 7(4):1-18.
2. **ANDRÉ, C.M.; HAUSMAN, J.F.; GUERRIERO, G.** 2016. Cannabis sativa: The Plant of the Thousand and One Molecules. *Front Plant Sci*. 19:1-17.
3. **ÁNGELES, G.E.; BRINDIS, F.; NIIZAWA, S.; VENTURA, R.** 2014. *Cannabis sativa* L., una planta singular. *Rev. Mex. Cienc. Farm.* 45(4):1-6.
4. **BRUTLAG, A.; HOMMERDING, H.** 2018. Toxicology of Marijuana, Synthetic Cannabinoids, and Cannabidiol in Dogs and Cats. *Vet. Clin. Small. Anim.* 48(6):1087-1102.
5. **CAMPORA, L.; MIRAGLIOTTA, V.; RICCI, E.; CRISTINO, L.; DI MARZO, V.; ALBANESE, F.; DELLA-VALLE, M.F.; ABRAMO, F.** 2012. Cannabinoid receptor type 1 and 2 expressions in the skin of healthy dogs and dogs with atopic dermatitis. *Am. J. Vet. Res.* 73(7):988-995.
6. **CARDOSO, O.L.; FERREIRA, K.C.; CORREIA DA SILVA, T.B.; WIECHETECK DE SOUZA, F.; KIKUYO, M.** 2020. Intoxicação por Cannabis sativa: Desafios relacionados à clínica de animais de companhia. *Pubvet*. 14(9):1-9.
7. **CRANDELL, D.E.; WEINBERG, G.L.** 2009. Moxidectin toxicosis in a puppy successfully treated with intravenous lipids. *J Vet Emerg Crit Care*.19(2):181-186.
8. **CULLER, C.A.; VIGANI, A.** 2019. Successful treatment of a severe cannabinoid toxicity using extracorporeal therapy in a dog. *J. Vet. Emerg. Crit. Care*. 29(6):674-679.
9. **DALL'AGLIO, C.; MERCATI, F.; PASCUCCI, L.; BOITI, C.; PEDINI, V.; CECCARELLI, P.** 2010. Immunohistochemical localization of CB1 receptor in canine salivary glands. *Vet. Res. Commun.* 34:10-13.
10. **DE BRIYNE, N.; HOLMES, D.; SANDLER, I.; STILES, E.; SZYMANSKI, D.; MOODY, S.; NEUMANN, S.; ANADÓN, A.** 2021. Cannabis, cannabidiol oils and tetrahydrocannabinol—what do veterinarians need to know? *Animals*. 11(3):1-19.
11. **DOMÍNGUEZ, A.** 2015. Análisis Costo-Beneficio de la Política del Cannabis en Chile. Memoria para optar al Título de Magíster en Gobierno y Sociedad. Santiago, Chile. Universidad Alberto Hurtado, Departamento de Ciencias Políticas y Relaciones Internacionales. 87 pp.
12. **FITZGERALD, K.T.; BRONSTEIN, A.C.; NEWQUIST, K.L.** 2013. Marijuana Poisoning. *Top. Companion. Anim. Med.* 28:8-12.
13. **FITZGERALD, A.H.; ZHANG, Y.; FRITZ, S.; WHITEHOUSE, W.H.; BRABSON, T.; POHLMAN, L.; CERNICCHIARO, N.; TONOZZI, C.; ENSLEY, S.** 2021. Detecting and quantifying marijuana metabolites in serum and

- urine of 19 dogs affected by marijuana toxicity. *J. Vet. Diagn. Invest.* 33(5):1-6.
14. **FREUNDT-REVILLA, J.; KEGLER, K.; BAUMGÄRTNER, W.; TIPOLD, A.** 2017. Spatial distribution of cannabinoid receptor type 1 (CB1) in normal canine central and peripheral nervous system. *PLoS One.* 12(7):1-21.
 15. **HEREDIA, E.G.** 2015. Validación del método de cromatografía de gases para la determinación de laboratorio de química forense del departamento de criminalística de la provincia de Chimborazo. Memoria de pregrado para optar al título de Bioquímica y farmacéutica. Riobamba, Ecuador. Escuela superior politécnica de Chimborazo, Facultad de Ciencias, Escuela de Bioquímica y Farmacia. 79pp.
 16. **HOWARD-AZZEH, M.; PEARL, D.; SWIRSKI, A.; WARD, M.; HOVDEY, R.; O'SULLIVAN, T.; BERKE, O.** 2021. The impact of state cannabis legislation, county-level socioeconomic and dog-level characteristics on reported cannabis poisonings of companion dogs in the USA (2009–2014). *PLoS One.* 16(4):1-18.
 17. **HUERTA, M.E.; NAVARRO, P.A.** 2015. Las posibilidades de regulación del uso y consumo de cannabis en Chile. Memoria de grado para optar al título de Periodista. Santiago, Chile. Universidad de Chile, Instituto de la comunicación en imagen, Escuela de Periodismo. 111pp.
 18. **JANECZEK, A.; ZAWADZKI, M.; SZPOT, P.; NIEDZWIEDZ, A.** 2018. Marijuana intoxication in a cat. *Acta Vet. Scand.* 60(1):1-4.
 19. **MATSUDA, L.A.; LOLAIT, S.J.; BROWNSTEIN, M.J.; YOUNG, A.C.; BONNER, T.I.** 1990. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature.* 346(6284):561-564.
 20. **MEOLA, S.D.; TEARNEY C.C.; HAAS, S.A.; HACKETT, T.B.; 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.
 21. **MONDINO, A.; SOSA, A.; ZEINSTEGER, P.; GARCÍA-SANTOS, C.** 2019. Intoxicación por Cannabis en Pequeños Animales Revisión. *Veterinaria (Montevideo)* 55(212):86-95.
 22. **MUNRO, S.; THOMAS, K.L.; ABU-SHAAR, M.** 1993. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature.* 365(6441):61-65.
 23. **PAGE, M.; MCKENZIE, J.; BOSSUYT, P.; BOUTRON, I.; HOFFMANN, T.; MULROW, C.; SHAMSEER, L.; TETZLAFF, J.; AKL, E.; BRENNAN, S.; CHOU, R.; GLANVILLE, J.; GRIMSHAW, J.; HRÓBJARTSSON, A.; LALU, M.; LI, T.; LODER, E.; MAYO-WILSON, E.; MCDONALD, S.; MCGUINNESS, L.; STEWART, L.; THOMA, J.; TRICCO, A.; WELCH, V.; WHITING, P.; MOHER, D.** 2021. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Syst. Rev.* 372:71-85.

24. **REEKIE, T.A.; SCOTT, M.P.; KASSIOU, M.** 2017. The evolving science of phytocannabinoids. *Nat. Rev. Chem.* 2(1):1-12.
25. **RODRÍGUEZ, E.; FONTAINE, J.E.** 2020. Situación actual de Cannabis sativa, beneficios terapéuticos y reacciones adversas. *Rev. Haban. Cienc. Méd.* 19(6):1-17.
26. **SENDA.** 2019. Décimo Tercer Estudio Nacional de Drogas en Población General de Chile, 2018. [En línea] https://www.bibliodrogas.gob.cl/biblioteca/documentos/ESTADISTICAS_CL_7528.PDF [consulta: 13-01-2022].
27. **UNIVERSIDAD DE OXFORD. CENTRO DE MEDICINA BASADA EN LA EVIDENCIA.** 2009. Oxford Centre for Evidence-based Medicine – Levels of Evidence. [en línea] <<https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>> [consulta: 15-01-2022].
28. **WILLIAMS, K.; WELLS, R.J.; MCLEAN, M.K.** 2015. Suspected synthetic cannabinoid toxicosis in a dog. *J. Vet. Emerg. Crit. Care.* 25(6):739-744.