



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**LESIONES ORALES POR CONSUMO CRÓNICO DE
MARIHUANA Y TRATAMIENTO CON
OZONOTERAPIA.**

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N A D E N T I S T A

P R E S E N T A:

KARINA ITZEL GARCÍA CORREA

TUTOR: Mtra. ARCELIA FELÍCITAS MELÉNDEZ OCAMPO



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS

Gracias a Dios por haberme guiado durante mi vida para poder llegar a esta etapa, poniendo en mi vida a las personas adecuadas para culminar mi carrera universitaria.

Gracias a mi papá Isidro García por impulsarme a ser mucho más grande como persona y profesional.

Gracias a mi mamá Juliana Correa por nunca haber perdido la esperanza y llenarme de cariño cada que me sentía derrotada, por darme siempre palabras de aliento cuando más las necesitaba.

Gracias a la UNAM, mi segunda casa, por brindarme tanto conocimiento, por sus profesores que me impulsaron cada día, para poderme formar profesional, social y culturalmente. Por haberme brindado a las mejores amistades que pude haber tenido.

Gracias a mis amigos Jesús Herrera, Aidé Franco, Adriana Vega, Fátima Rodríguez, Areli Luna, Karina Piña, Karen Mora, Luis Macias, Leticia Martínez, Brenda Eslava y Norma Juárez, por sus regaños, conocimientos y sobre todo por darme su amistad incondicional en las buenas y en las malas.

A ti Julia por siempre estar ahí para mí en las buenas, malas y peores, sabes que ese cariño es reciproco y que igual estaré ahí para ti siempre que lo necesites. ¡Si se pudo!

A la Dra. Alejandra González, por brindarme desde un inicio su confianza y conocimientos, por impulsarme a terminar esta última etapa de mi carrera y ser un ejemplo a seguir como profesional, estoy segura que Dios la puso en mi camino como un ángel y agradezco eso inmensamente.

A Elihú Rugerio, por siempre darme su amor, apoyo e impulsarme a seguir adelante, por ayudarme a levantarme cada que me rendía y por creer en mi hasta cuando yo misma ya no podía.

A mi tutora la Dra. Arcelia Meléndez por su paciencia al brindarme sus conocimientos y apoyarme a poder cumplir mi sueño.

Y a todos esos pacientes que confiaron en mi para poder ser su doctora durante mi desarrollo.

ÍNDICE

| | |
|--|----|
| INTRODUCCIÓN | 4 |
| PROPÓSITO..... | 6 |
| 1. GENERALIDADES DE LA MARIHUANA | 7 |
| 1.1. Clasificación | 12 |
| 1.2. Usos terapéuticos de la marihuana | 14 |
| 1.3. Mecanismo de acción en el organismo | 16 |
| 2. GENERALIDADES DEL OZONO..... | 16 |
| 2.1. Antecedentes del ozono médico | 18 |
| 2.2. Mecanismo de acción del ozono a nivel sistémico..... | 22 |
| 2.3. Usos del ozono en medicina | 23 |
| 2.4. Vías de administración | 30 |
| 3. EFECTOS DEL CONSUMO DE MARIHUANA EN LA CAVIDAD ORAL..... | 35 |
| 3.1. Enfermedad periodontal: flujo salival y pH | 35 |
| 3.2. Caries dental | 37 |
| 3.3. Candidiasis | 39 |
| 3.4. Leucoedema..... | 40 |
| 3.5. Leucoplasia | 41 |
| 3.6. Cáncer oral | 41 |
| 3.7. Hiperplasia gingival | 42 |
| 3.8. Estomatitis nicotínica..... | 42 |

| | |
|--|----|
| 4. UTILIZACIÓN DEL OZONO EN ODONTOLOGÍA..... | 43 |
| 4.1. Alveolitis | 45 |
| 4.2. Endodoncia..... | 46 |
| 4.3. Periodoncia..... | 47 |
| 4.4. Caries dental | 48 |
| 4.5. Tejidos blandos | 49 |
| 4.5.1. Mucositis..... | 50 |
| 4.5.2. Candidiasis | 50 |
| 4.5.3. Herpes | 51 |
| 4.5.4. Pericoronitis | 51 |
| 4.6. Trastorno temporomandibular (ATM) | 52 |
| 4.7. Blanqueamiento dental..... | 53 |
| CONCLUSIONES..... | 54 |
| REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 55 |

INTRODUCCIÓN

Desde hace muchos años la planta de *Cannabis L.* ha sido utilizada para varios fines debido a sus propiedades, estos van desde su uso como analgésico hasta como su uso de forma recreativa, pasando por las industrias textil y alimenticia, siendo objeto de debate y en muchos casos estigmatizando su uso.

A pesar de ser una droga ilegal en varios países es ampliamente consumida por el sector juvenil de la población debido a su popularidad y a su facilidad de su consumo.

El pasado 12 de enero de 2021 se publicó en el Diario Oficial de la Federación la legalización y regulación de la Cannabis para su uso medicinal y terapéutico, el cual será regulado por EL INSTITUTO MEXICANO PARA LA REGULACIÓN Y CONTROL DEL CANNABIS.

Referente al consumo recreativo, aún se encuentra en prórroga su legalización, en la cual se considerará, el consumo exclusivo por adultos y los cuales podrán llevar consigo mismos hasta 28 gr, siendo aun ilegal el uso en vía pública y solo siendo posible su consumo en ciertos establecimientos regulados.

El uso de la marihuana ya sea de forma lúdica o terapéutica es factor de riesgo para múltiples lesiones en boca que deben ser consideradas y atendidas por el Cirujano Dentista, ya que no solo se ve afectada su salud oral, también afecta su estado físico como social de quien la consume. Para esto se debe tener en cuenta dar un buen diagnóstico para así poder proceder con un plan de tratamiento adecuado, el cual puede ir desde la concientización de los efectos además de las lesiones que le causa el consumo de marihuana, hasta la explicación de cómo mejorar su higiene oral y prevención de lesiones más graves.

En la actualidad, hay varias terapias alternativas que ayudan a complementar los tratamientos ya existentes en el consultorio dental, una de ellas es la ozonoterapia, que ha tenido un mayor auge en las últimas dos décadas gracias a su eficacia.

Se ha llevado una gran lucha por la regulación de esta técnica por medio de varias instituciones, a pesar de ello es una terapia que se usa convencionalmente en algunos países como Cuba y España.

Actualmente, el ozono no solo tiene aplicaciones a nivel médico, también se utiliza para la industria en trata de aguas y alimentos, por su efecto desodorizante y desinfectante. En el campo de la odontología se han hecho varias investigaciones, para poder tratar una amplia gama de lesiones orales por medio de la ozonoterapia, teniendo una gran aceptación, debido a que la mayoría de los tratamientos son indoloros y con gran actividad germicida.

PROPÓSITO

Identificar las lesiones orales por el consumo crónico de marihuana y las aplicaciones del ozono como medida terapéutica por medio de revisión bibliográfica.

LESIONES ORALES POR CONSUMO CRÓNICO DE MARIHUANA Y TRATAMIENTO CON OZONOTERAPIA.

1. GENERALIDADES DE LA MARIHUANA

El *Cannabis sativa* L. es una planta derivada de la familia *Cannabaceae*, la cual ha sido empleada por la humanidad a lo largo de los años, obteniendo de ella diversos productos como el cáñamo, el cual es una fibra que se extrae del tallo y tiene diversos usos en la industria textil para la fabricación de velas navales o cordajes, esto gracias a su gran resistencia a la humedad, confección de vestidos, biocombustibles, materiales bioconstructibles, de igual manera tiene usos en la industria automotriz en la cual se realizan materiales aislantes, piezas plásticas y textiles. Otros productos que igual podemos obtener son sus semillas las cuales son ricas en aceites (omega 3) y en proteínas hasta en un 34%. A pesar de que existen regulaciones en diferentes países sobre el consumo de marihuana como droga recreativa, sus usos terapéuticos y medicinales han sido tema de debate en diversos ámbitos, no ha disminuido su producción.^{3,6}

La marihuana es uno de los productos que se obtiene de la planta *Cannabis sativa* L., la cual es una mezcla de hojas, tallos, semillas y flores secas. Estas son generalmente fumadas por los usuarios haciendo con ellas cigarrillos que coloquialmente son llamados “porros”, “churros”, etc. Otras formas de consumo son las semillas, aceites o resinas. (figura 1.)^{10,3,12}

Figura 1



Fuente disponible en: <https://www.dw.com/es/puede-proteger-el-cannabis-contra-el-coronavirus/a-53383938>

En 1930, se aislaron compuestos denominados cannabinoides, de los cuales el más abundante es el: delta-9-tetrahidrocannabinol (THC), el cual presenta el mayor efecto psicoactivo.³ Los cannabinoides son compuestos orgánicos de metabolitos secundarios terpenofenólicos que son extraídos del procesamiento de los tricomas glandulares encontrados mayormente en las flores, los cuales son responsables de los efectos farmacológicos y psicoactivos de la planta.

Estos compuestos se dividen en tres grupos: fitocannabinoides, endocannabinoides y los sintéticos. Los fitocannabinoides (herbarios), son extraídos naturalmente de la planta, los endocannabinoides son los que naturalmente produce el organismo y los sintéticos, los cuales son elaborados en laboratorios.

Estos cannabinoides se unen a receptores ubicados en las células del organismo hasta la fecha se han identificado dos receptores cannabinoides; CB1 y CB2. Estos se diferencian en como transmiten su señal y en cómo se distribuyen en los tejidos.^{3,6}

- **Receptores de cannabinoides tipo 1 (CB1)**

Se encontraron por primera vez en el cerebro; en los ganglios basales, el sistema límbico, en médula espinal, el sistema nervioso periférico, como también en órganos, tejidos periféricos, glándulas endocrinas,

salivales, bazo, corazón, el aparato reproductor, urinario y gastrointestinal. Modula movimientos, procesamiento de memoria y dolor, responsable de la euforia al igual que de los efectos anticonvulsivos.

- **Receptores de cannabinoides tipo 2 (CB2)**

Se encuentran presentes en el sistema inmunitario tanto en leucocitos, bazo y amígdalas, quienes son los responsables de la modulación de la liberación de citoquinas, los cuales a su vez regulan la inflamación como también el sistema inmunológico.^{1, 4, 11}

- **Fitocannabinoides**

Se les llama cannabinoides naturales, herbáceos o clásicos. Se conocen por que se producen en la planta de cannabis y están concentrados en la savia viscosa que producen los tricomas. Por otra parte, la savia contiene terpenos que son los responsables del aroma de la planta.

Estos fitocannabinoides son insolubles en agua, pero solubles en lípidos, alcoholes y otros disolventes orgánicos polares. Los fitocannabinoides más conocidos y estudiados han sido el delta-9-tetrahidrocannabinol (THC), el cannabidiol (CBD) y el cannabinol (CBN).^{3, 4, 5}

- **Delta-9-tetrahidrocannabinol (THC)**

Es el compuesto psicoactivo predominante en la planta. Es el componente por el cual la marihuana es un producto ilícito y el cuarto químico más recreativo después de la cafeína, el alcohol etílico y la nicotina. Desde el punto de vista clínico, tiene propiedades analgésicas para dolores moderados además de ser neruoprotector. Tiene afinidad semejante por el CB1 que por el CB2.

El THC (figura 2.) presenta propiedades hidrófobas por lo cual es soluble en lípidos. Es bastante inestable, por lo cual es degradado fácilmente por el calor, luz, ácidos y oxígeno atmosférico.

El delta-9-tetrahidrocanabinol como el delta-8-tetrahidrocanabinol, tienen una acción similar a la anandamida, la cual es un endocannabinoide.

El delta-8-tetrahidrocanabinol es muy parecido al delta-9-tetrahidrocanabinol, pero su efecto siento mucho más bajo y solo podremos encontrarlo en algunas variedades de la planta. Se piensa que este podría estar implicado en el efecto cataléptico ya conocido de los cannabinoides.^{3, 10, 20}

Figura 2. Fórmula de THC



Fuente disponible en: <https://www.weediid.com/blog/que-es-thc>

- **Cannabidiol (CBD)**

El cannabidiol (figura 3.) un narcótico o estupefaciente no psicoactivo, por lo cual se han estudiado sus efectos clínicos. Se ha demostrado que en dosis relativamente bajas tiene efectos similares a los ansiolíticos y antiinflamatorios. Aunque por otro lado si se administra una dosis mayor este tendría el efecto contrario. De la misma forma se ha estudiado el hecho de que pueda tener efectos moduladores

sobre la actividad psicoactiva del THC, mediando los síntomas que este produce, ya que presenta una gran afinidad por el receptor CB2.

Desde una perspectiva médica, se puede decir que el CBD tiene efectos anticonvulsivos, ansiolíticos y antiinflamatorios ayudando por igual al control de náuseas, ya que existe una supresión de mediadores proinflamatorios entre los cuales están:

- a) IFN- γ (Interferón gamma)
- b) FNT- α (Factor de necrosis tumoral alfa)
- c) IL-1 β (Interleucina 1 beta)
- d) IL-10 (Interleucina diez)
- e) IL-8 (Interleucina ocho).^{3, 11, 12}

Figura 3. Fórmula CBD

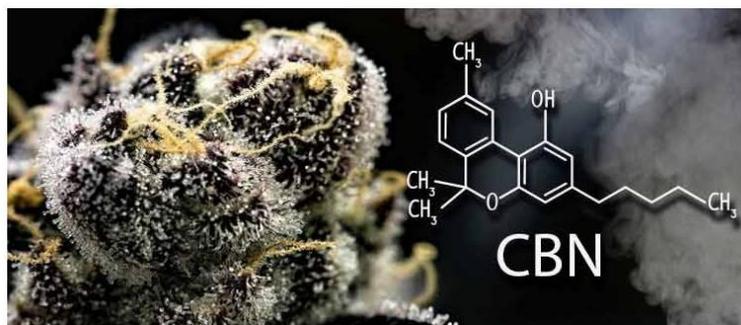


Fuente disponible en: <https://rock101online.mx/cbd-un-remedio-natural-contra-el-insomnio-estres-y-ansiedad/>

- **Cannabinol (CBN)**

El Cannabinol (figura 4.) es una sustancia con propiedades psicoactivas leves con mayor afinidad al receptor CB2, este es un producto de degradación del THC. El CBN parece participar en la modulación del sistema inmune. Disminuye la transcripción del gen para la IL-2.^{3,12}

Figura 4. Fórmula CBN



Fuente disponible en: <https://www.cannaconnection.es/blog/18541-que-es-el-cbn-cannabinol>

1.1. Clasificación

Cannabis Sativa L. pertenece a la familia Cannabaceae, fue clasificada por primera vez por el botánico Carl Linneo en 1735. Más tarde el científico Jean Baptiste Lamarck en 1785 descubre a especie Cannabis Índica. Posteriormente en 1924 el botánico Janischewky descubrió una tercera especie a la cual llamo Cannabis Ruderalis.

- **Cannabis Sativa**

Originaria principalmente de Asia, América y África, cada una tiene diferentes características, pero rasgos generales en común. Presentan una altura de hasta 5 m, sus hojas se encuentran sobre ramas bastante largas, estas hojas se componen de 3 a 9 folíolos angostos de ápice agudo, presentando un color verde pálido (figura 5.). Las plantas provenientes de México, Colombia, Tailandia y Jamaica tienen una proporción elevada de THC en relación con su contenido de CBD, por lo cual su efecto es rápido. Sus ramas principales se encuentran los cogollos al igual que las hojas más grandes para su secado y comercialización.^{3, 6, 8}

Figura 5. Planta Cannabis Sativa



Fuente disponible en: <https://www.cannaconnection.es/blog/896-sativa>

- **Cannabis Índica**

Proviene originalmente de zonas montañosas de Hindu Kush y Tibet. Se caracteriza por su crecimiento rápido, pero de un tamaño menor y más arbustada, de un tallo robusto y de hojas anchas, presentando un color verde más oscuro a comparación con Cannabis sativa, los collogos presentan un color rojizo a púrpura (figura 6.).

Presenta un mayor contenido de CBD, por lo cual es más adecuada para su uso terapéutico, por otro lado, tiene un efecto narcótico mayor sobre quien lo consume. ^{3, 6, 8}

Figura 6. Planta Cannabis Indica



Fuente disponible en: <https://www.cannaconnection.es/blog/1165-indica>

- **Cannabis Ruderalis**

Esta especie es proveniente de Siberia y el norte de Kazajstán. Se muestra como plantas pequeñas con el periodo de floración más

corto, produce unas pocas ramas, de hojas anchas y limbos gruesos (figura 7.). No suele cultivarse por su contenido de THC ya que es mínimo, pero con un gran contenido de CBD, por lo cual es más utilizada por su amplia gama aromática.^{3, 6, 8}

Figura 7. Planta Cannabis Ruderalis.



Fuente disponible en: <https://www.cannaconnection.es/blog/1162-ruderalis>

1.2. Usos terapéuticos de la marihuana

Desde hace varios años se han estudiado las propiedades terapéuticas del cannabis, entre las cuales se encuentran la analgesia, disminución de presión intraocular en el tratamiento de glaucoma, la disminución de náuseas y vómito provocados por la quimioterapia antineoplásica, relajante muscular en pacientes con esclerosis múltiple, además del efecto anticonvulsivante de los cannabinoides.¹³

Actualmente en México, se han llevado a cabo varios debates analizando su legalización para su uso medicinal y terapéutico como también su estudio y producción. El pasado 12 de enero de 2021, se anunció en el Diario Oficial de la Federación, la entrada en vigor del “REGLAMENTO DE LA LEY GENERAL DE SALUD EN MATERIA DE CONTROL SANITARIO PARA LA PRODUCCION, INVESTIGACIÓN Y USO MEDICINAL DE LA CANNABIS Y SUS DERIVADOS FARMACOLÓGICOS”, el cual tiene por objetivo la regulación, control, fomento y vigilancia de los derivados ya sean farmacológicos o

medicamentos con el fin de producirse, investigarse, fabricarse y prescribirse.^{2, 57} (Tabla 1)

| Tabla 1. Usos terapéuticos de la marihuana. ^{4, 5, 9, 10, 12, 13, 14} | |
|--|--|
| Esclerosis múltiple | Enfermedad neurológica de origen autoinmune, en modelos con animales se ha demostrado disminución de signos clínicos gracias a los cannabinoides. |
| Glaucoma | Se produce una disminución en el incremento de la presión intraocular, ya que los cannabinoides se unen a los receptores CB1 y CB2 encontrados en la retina. |
| SIDA | Gracias a la capacidad de incrementar el apetito, ayuda a reducir la caquexia crónica, activando los receptores CB1. |
| Cáncer | Los cannabinoides tienen un efecto antiemético ayudando a la disminución de náuseas y vomito en pacientes tratados con quimioterapia antineoplásica. |
| Dolor | Su efecto analgésico, es gracias a la presencia de receptores de CB1 en las regiones que participan en el control de la nocicepción. |
| Coordinación motora | Ayuda en enfermedades que se caracterizan por hiperquinesia donde se presentan agonistas de los receptores CB1, como la Corea de Huntington y el Síndrome de Gilles de la Tourette, de igual manera los agonistas de los receptores CB1 ayudarían en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. |
| Epilepsia | En este caso el CBD parece ser el cannabinoide de mayor utilidad para la terapia antiepiléptica convencional, al usarlo varios meses se vio mejoras en el cuadro convulsivo de algunos pacientes. |
| Asma bronquial | Se ejerce un efecto broncodilatador, se ha conseguido revertir broncoespasmos, pero aún no se ha investigado lo necesario. |

1.3. Mecanismo de acción en el organismo

El metabolismo de los cannabinoides inicia en los pulmones, esto cuando se fuma, teniendo un efecto entre los primeros 15 a 30 min, al ingerirla por vía oral se metaboliza por el tracto gastrointestinal e hígado. Se han encontrado más de 30 metabolitos de THC mientras que para CBD y CBN se han encontrado más de 20 para cada uno.

El THC cuenta con una alta solubilidad en lípidos por lo cual se acumula en el tejido adiposo, gracias a esto los cannabinoides se pueden concentrar principalmente en membranas lipídicas de las neuronas. Los cannabinoides ejercen sus efectos a través de su acción sobre los receptores CB1 y CB2, los cuales se acoplan a proteínas G. Estos al activar la fosfolipasa, aumentan la liberación del ácido araquidónico, quien es precursor de los eicosanoides, los cuales, producen diversos efectos en la función cerebral como: taquicardias, alteraciones de la percepción del tiempo y euforia momentánea.

Entre otros efectos adversos podemos destacar, la alteración de la presión arterial, náuseas, vómito, xerostomía y aumento de apetito, en ocasiones crisis de ansiedad y pánico.^{4, 6, 10, 11}

En el campo médico la prescripción de medicamentos a base de cannabis se llevará a cabo por medio de recetas especiales que incluirán un código de barras, este será emitido por la COFEPRIS. Por esto se creó el INSTITUTO MEXICANO PARA LA REGULACIÓN Y CONTROL DEL CANNABIS, quien será el encargado de regular los trámites y permisos para su correcto manejo.^{1, 2, 57}

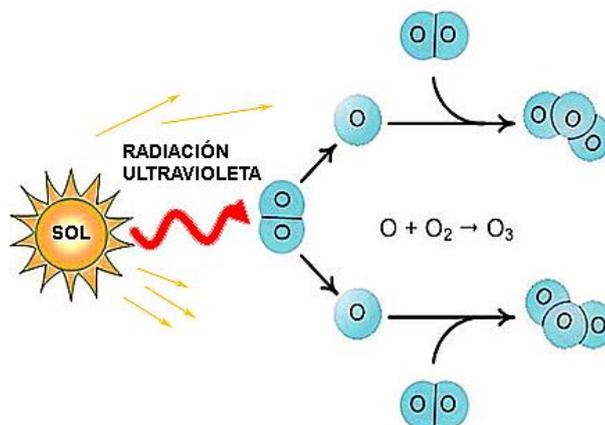
2. GENERALIDADES DEL OZONO

El Ozono es una variedad alotrópica del oxígeno, se forma por medio de 3 átomos de oxígeno (O₃). Es uno de los gases más importantes

en la atmósfera, se encuentra a una altura de 20-30 km, cumpliendo con una función protectora absorbiendo la radiación U.V. que llega a la Tierra. (Figura 8)

Es un oxidante más potente que el oxígeno, que tiene un tiempo de vida aproximadamente de 20 min a temperatura ambiente. Su formación natural es por medio de descargas eléctricas producidas en la atmósfera o por los rayos U.V. frente al oxígeno que existe en la atmósfera. Para su formación artificial es por medio de electrólisis del ácido perclórico concentrado a $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ entre cátodo de plomo y ánodo de platino, por lámparas ultravioletas entre longitudes de onda de 1.942 a 1.949 D.^{39, 41} (Tabla 2)

Figura 8. Formación de la molécula de ozono



Fuente disponible en:

<http://quimica522equipodeltapsi.blogspot.com/2016/11/ozono-estratosferico-la-estratosfera-es.html>

| Tabla 2. Características principales del ozono. ⁴¹ | |
|---|-------------------------|
| Peso molecular | 48 |
| Temperatura de condensación | 112°C |
| Temperatura de fusión | 192.5°C |

| | |
|--|-------------------------|
| Temperatura crítica | 12.1°C |
| Presión crítica | 54 atm |
| Densidad (líquido a 182°C) | 1572 gr/cm ³ |
| Peso del litro de gas a 0° y 1 atm | 2144 |
| Es 3 veces más pesado que el aire | |

2.1. Antecedentes del ozono médico

A continuación, hablaremos de los avances que ha habido en cuanto al desarrollo del ozono en el área de la medicina.

El físico holandés Maritus Van Marum (figura 9) descubre el ozono en el año 1875 al percibir un olor peculiar en las maquinas electrostáticas. No fue hasta el año 1840 cuando el químico alemán Christian Friedrich Schönbein (Figura 10) le da su nombre “ozono” y lo sintetiza.^{41, 56}

Figura 9. Martinus Van Marum (1750-1837)



Fuente disponible en:
https://es.wikipedia.org/wiki/Martinus_van_Marum

Figura 10. Christian Friedrich Schönbein (1799-1868)



Fuente disponible en:
<https://www.worldofchemicals.com/507/chemistry-articles/christian-friedrich-schonbein-discoverer-of-ozone.html>

Posteriormente en el año 1863, el científico Soret confirma que es un compuesto formado solo por átomos de oxígeno.⁴¹

En 1857 el inventor Werner Von Siemens (Figura 11) diseña el primer generador de ozono por efluvio eléctrico por medio de un tubo de inducción superior. En 1870, el médico Lender publica por primera vez los efectos biológicos en la desinfección de aguas. Sus propiedades antimicrobianas revolucionaron el área de la medicina, al parecer el primer informe de como el ozono se usaba para purificar la sangre.⁵¹

Figura 11. Werner Von Siemens
(1816-1892)



Fuente disponible en:

<https://ozonate.es/tecnologia-de-ozono/>

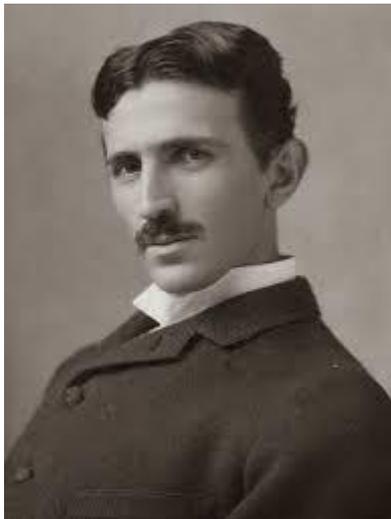
Fox, en el año 1873, descubre que este agente tiene capacidad de eliminar microorganismos. Esto siendo confirmado por el Dr. Kellogg en su libro “Difteria” publicado en el año 1881.

Posteriormente en el año 1885 Kenworth por medio de la Florida Medical Association, donde menciona las aplicaciones médicas del ozono.^{36, 39}

En Ousbaden (Holanda) en el año 1893, se realiza la primera instalación para la desinfección y potabilización de aguas para el consumo humano.

Tesla (figura 12), quien fue el primero en ozonizar el aceite de oliva, patentó el primer generador de ozono (figura 13) en el año 1896, posteriormente funda la “Tesla Ozone Co” en el año 1900, donde se fabrican generadores de ozono de uso médico.

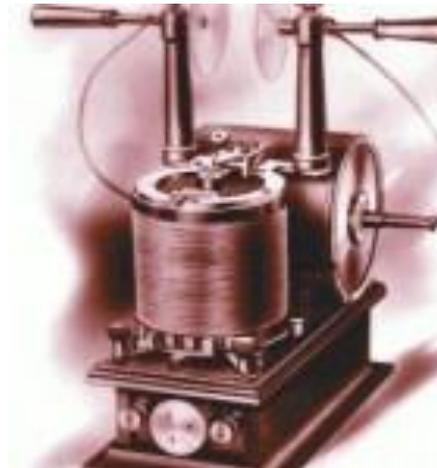
Figura 12. Nikola Tesla



Fuente disponible en:

<https://cienciadesofa.com/2013/10/nikola-tesla.html>

Figura 13. Generador de ozono de Nikola Tesla



Fuente disponible en:

<https://ozonate.es/tecnologia-de-ozono/>

El Dr. Noble Eberhart publica en el año 1911 el “Manual de funcionamiento de alta frecuencia”, aquí menciona el uso de ozono para tratar tuberculosis, anemia, asma, bronquitis, fiebre del heno, diabetes, insomnio, gota y sífilis.^{55, 56}

En la Primera Guerra Mundial durante el año 1915, el Dr. Wolff utiliza el ozono como tratamiento tópico en heridas infectadas, pie congelado, gangrena y úlceras de decúbito.

En Suiza, en el año 1932 Fish publica las aplicaciones en odontología del ozono como caries y desinfección de heridas de cirugías dentales.⁴²

Durante la Segunda Guerra Mundial el Dr. Wolff publica el libro “Medical Ozone” el cual es una guía para su uso, y sigue vigente hasta nuestros días.

En la Habana, Cuba se utiliza por primera vez el ozono probando su efectividad como agente bactericida en la desinfección del agua potable contaminada, posteriormente en 1986 se crea la primera sala experimental de Ozonoterapia donde desarrollaron tratamientos para enfermedades experimentales no relacionadas entre sí.

En Rusia en 1992 se informa el uso exitoso de ozono en un baño de salmuera para el tratamiento de quemaduras. Este mismo año en Cuba se crea el centro de investigaciones de ozono.⁵⁵

En el año 2006 en España se prohíbe la práctica en centros ambulatorios, dando pie al inicio de la lucha para la regulación de esta práctica, gracias a la AEPRMO (Asociación Española de Profesionales Médicos en Ozonoterapia), consiguiéndola en marzo de 2009. En 2011 dicha asociación publica la obra “Guía para el uso médico del ozono: fundamentos terapéuticos e indicaciones”.

En Cuba, en el año 2011 se crea Sección de Ozonoterapia en la Sociedad Cubana de Medicina Física y Rehabilitación.

La ozonoterapia es practicada ampliamente en el mundo. En América Latina el país que más practica tiene y reportes efectivos ha dado es Cuba.^{56, 51}

2.2. Mecanismo de acción del ozono a nivel sistémico

El ozono es capaz de reaccionar al tener contacto con la mayoría de sustancias orgánicas e inorgánicas hasta que llegan a su oxidación completa. Tiene una influencia selectiva sobre sustancias que poseen enlaces dobles y triples, entre los cuales se encuentran las proteínas, los aminoácidos y los ácidos grasos insaturados, que son parte de las membranas celulares.

Su mecanismo de acción se liga a la producción de cuatro especies fundamentales al reaccionar con fosfolípidos de membrana: ozónidos, aldehídos, peróxidos, peróxido de hidrógeno. Interactúa mayormente con sustancias con dobles enlaces que están presentes en células, fluidos o tejidos. Interactuando por igual con moléculas de ADN y restos de proteínas.

Al encontrarse en las cantidades adecuadas y controladas correctamente estos derivados del O₃ ejercen diferentes funciones tanto biológicas como terapéuticas, actuando como segundos mensajeros, activando enzimas las cuales actúan como mediadores químicos y de respuesta inmune entre muchos más.

El ozono al entrar en conjunto con sangre, plasma, linfa, suero salino fisiológico, orina, etc., se disuelve en el agua presente reaccionando en segundos.

Se agota una gran cantidad de la dosis de ozono en los antioxidantes hidrófilos y lipófilos que se encuentran en dichos fluidos biológicos, pero si tanto la dosis como la concentración es la adecuada se

produce una apropiada cantidad de especies reactivas del oxígeno (ERO) además de productos de oxidación de lípidos (LOP). La formación de ERO en el plasma es extremadamente rápida, esta formación está acompañada de la disminución transitoria y dependiente del ozono, de la capacidad antioxidante (5% al 25%). Esta se recupera entre los 15-20 min. Mientras tanto el peróxido de hidrógeno junto con otros mediadores ya la difundieron en el interior de las células así activando las rutas metabólicas de eritrocitos, leucocitos y plaquetas.

Actúa como mediador metabólico, que ayuda a que se encuentre en rangos normales mediadores como los de la glucosa, creatinina, hemoglobina, hematocrito, proteínas totales, LDH, calcio, enzimas hepáticas, bilirrubina, triglicéridos, colesterol, lipoproteínas y ácidos como el úrico y láctico.^{40, 48, 55, 56}

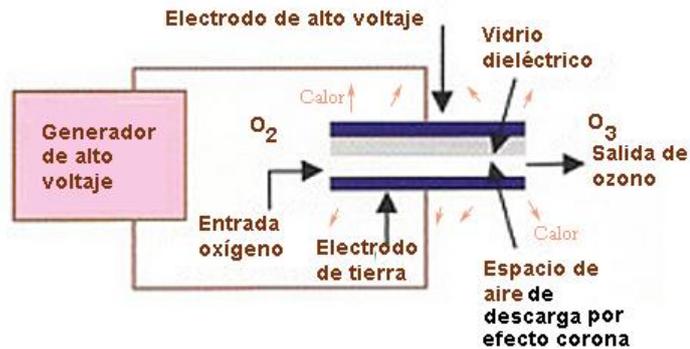
2.3. Usos del ozono en medicina

El ozono medico aun no es reconocido totalmente como un tratamiento oficial debido a que la medicina convencional ignoran su capacidad como pro-fármaco, los clínicos no son conscientes de cambiar el curso de enfermedades por medio de varias vías, su costo es menor y no puede ser patentable ya que hay una falta de patrocinadores para poder ser estudiado adecuadamente.

Para producirlo se utilizan generadores de ozono, estos ayudan a asegurar una dosis y volumen para generar concentraciones exactas, dichos concentradores trabajan mediante la luz ultravioleta de una determinada longitud de onda y por medio de la descarga de alta tensión sobre el oxígeno puro mediante la generación de una alta tensión eléctrica "efecto corona" lo cual produce ozono. El ozono medicinal debe contener en su composición 95% de O₂ y 5% de O₃.

El “efecto corona” (figura 14) esta causado por la ionización del aire circundante al conductor debido a los altos niveles de tensión que se encuentra el oxígeno, y por ello se produce en el lugar y momento donde será empleado.^{36, 37, 38}

Figura 14. Esquema de “efecto corona”



Fuente disponible en:

<http://www.sapiensman.com/tecnoficio/electricidad/ozono.php>

Estos generadores de ozono médico, son aparatos que trabajan a diferentes concentraciones (1-80 $\mu\text{g/ml}$) a partir del oxígeno puro médico.

El generador por sí mismo ajusta la concentración de ozono y oxígeno para que la mezcla sea homogénea. (figura 15)

La vida media del ozono es de 30-45 min a 20°C, mientras que su concentración desciende pasando las primeras 2 horas.³⁶

Figura 15. Generador de ozono médico homologado CE 0535, clase II b



Fuente disponible en:

<http://www.naturozone.com/espanol/desmaq.htm>

Otro tipo de generador de ozono es por medio de plasma en frío (figura 16), los cuales consisten en una sonda de cristal con gas He, Ne y Ar, este generador se activa por una fuente eléctrica que al ponerse en contacto con los tejidos estimula el oxígeno contenido en la hemoglobina y produciendo así el ozono. Estos dos tipos de generadores son a su vez los más utilizados en odontología.^{36, 48}

Figura 16. Generador de ozono de plasma frío



Fuente disponible en: 37

El ozono es utilizado en medicina por sus múltiples propiedades:

- **Antimicrobiano/ germicida**

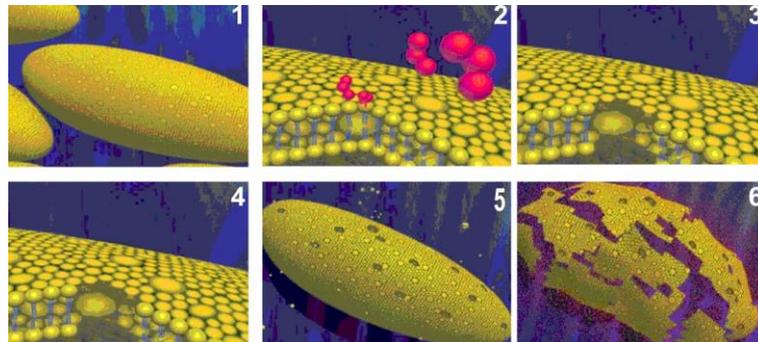
Es el mayor germicida existente en la naturaleza que actúa dañando la membrana citoplasmática por medio de ozonólisis, que es la oxidación de glucoproteínas y glucolípidos de las células causando la permeabilidad en la membrana para que así el ozono entre a ella y pueda eliminarla.

- **Efecto bactericida**

El ozono al ser bactericida tiene la capacidad de poder matar a las bacterias, para así poder impedir su reproducción y frenar la colonización. (figura 17)^{41, 45, 52}

Tiene efecto desde concentraciones bajas (0.01 ppm o menos) y en tiempos muy cortos.

Figura 17. Lisis en pared bacteriana

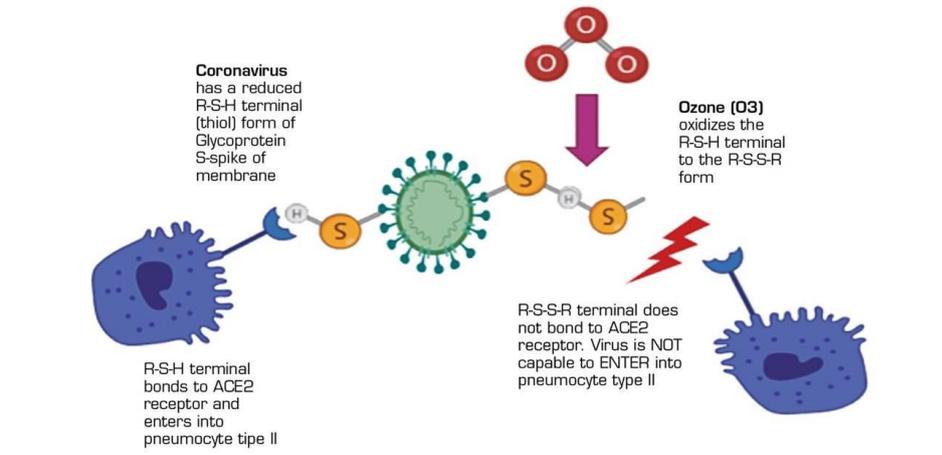


Fuente disponible en: <https://www.ozono21.com/actualidad-interna/acciones-del-ozono/102/>

- **Efecto viricida**

El ozono actúa sobre ellas oxidando las proteínas de su envoltura y modificando su estructura tridimensional, destruyendo la cápside de este y así haciendo que sea imposible anclarse a alguna otra célula y logrando que muera (figura 18).^{41,45, 52}

Figura 18. Efecto viricida sobre coronavirus



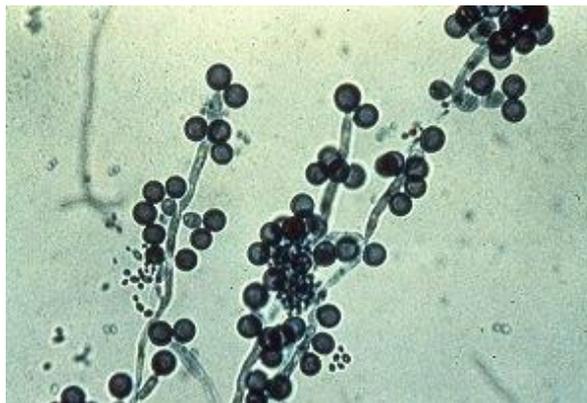
Fuente disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-80462021000200027

- **Efecto fungicida**

Existen hongos con capacidad de enfermar al ser humano, otros alteran los alimentos (figura 19).

En este caso el ozono los elimina por medio de su acción oxidante provocando daño celular irreversible.

Figura 19. *Candida albicans*



Fuente disponible en:

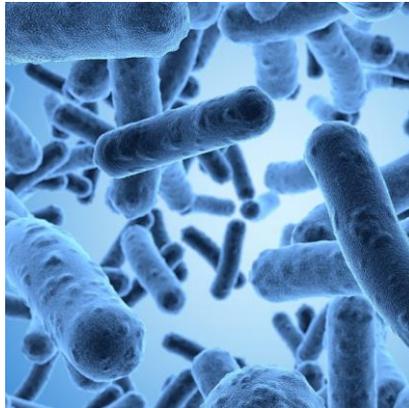
<https://elmedicointeractivo.com/candida-albicans-ha-desarrollado-tecnica-evadir-ataque-sistema-inmune-20150909125408030553/>

- **Efecto esporicida**

Algunas bacterias que desarrollan una envoltura gruesa alrededor de ellas paralizando su actividad si las condiciones de supervivencia no son favorables y en el momento que vuelven a ser favorables reactivan su metabolismo recuperando su actividad (figura 20).

El ozono si se utiliza a concentraciones más altas, es capaz de acabar con las esporas de resistencia.^{41, 45, 52}

Figura 20. *Geobacillus stearothermophilus*



Fuente disponible en:

<https://www.keysurgical.com/News/News/Geobacillus-Stearothermophilus-Say-It-Five-Times-F>

- **Antiinflamatorio y analgésico**

Tiene efecto neutralizador sobre los mediadores neuroquímicos que provocan dolor, y estimula los mediadores antiinflamatorios. (figura 21)

Su forma de aplicación es local y presenta diversos efectos como:

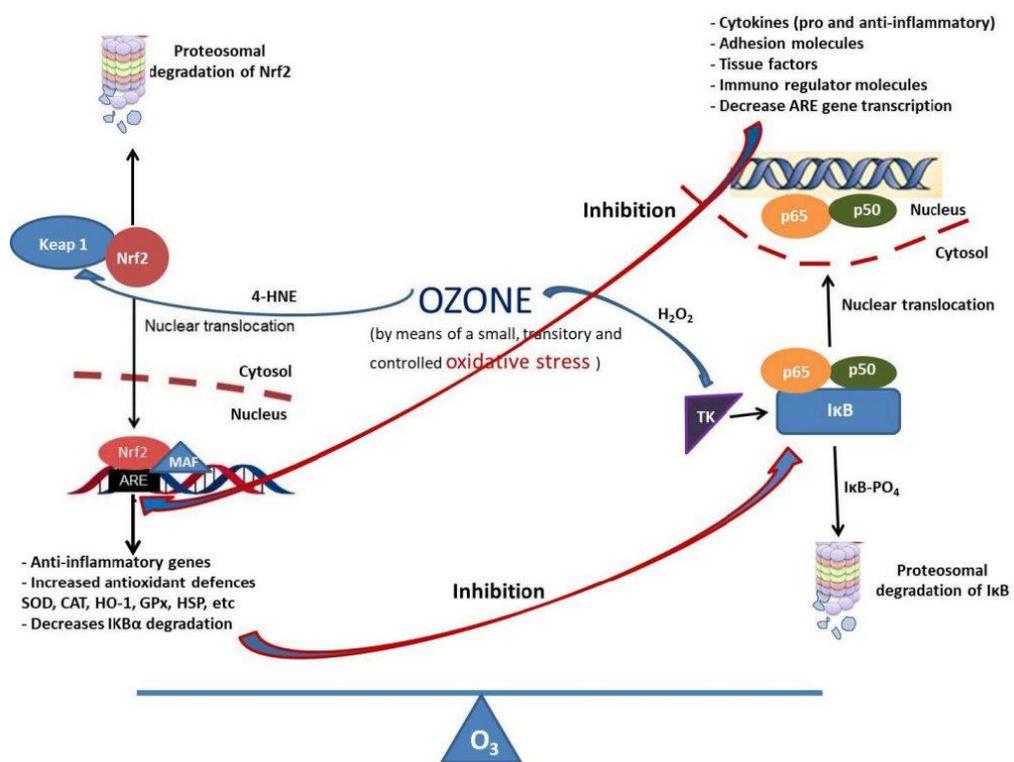
- Estimulación del metabolismo del oxígeno: aumenta la tasa de glicosilación de los glóbulos rojos, estimulando la enzima 2,3-difosfoglicerato, lo que aumenta la cantidad de oxígeno en los tejidos, aumentando la producción de ATP disminuyendo el

NADH ayudando a la oxidación del citocromo C. Permitiendo la producción de enzimas y protectores de paredes celulares.

- El ozono también permite el aumento de la producción de interferón y un mayor rendimiento de FNT- α y de IL-2, quienes inician la cascada moduladora de la respuesta inflamatoria.^{45, 54,}

56

Figura 20. Acción del ozono en la inflamación causada por Covid-19



Fuente disponible en: <https://clinalgia.com/efectos-terapeuticos-de-la-ozonoterapia-que-justifican-su-uso-para-el-tratamiento-de-covid-19/>

- **Efecto inmunoestimulante**

El ozono puede estimular la síntesis inmunológica biológicamente activas como interleucinas, leucotrienos y prostaglandinas, así como la proliferación de células inmunocompetentes y la síntesis de inmunoglobulinas.

También ayuda a la estimulación de macrófagos y hace a los microorganismos más sensibles para su fácil fagocitosis.

- **Oxigenante**

Se aumenta la capacidad de la sangre para poder absorber y transportar mayor cantidad de oxígeno, esto mejora la circulación y ayuda a las funciones celulares.^{45, 52, 54}

El incremento de oxígeno en los tejidos se da por los metabolitos del ozono que son producidos por la interacción en las membranas celulares, incrementando la producción de 2,3-difosfoglicerato, que estimula la liberación de oxígeno por medio de la oxihemoglobina disminuyendo el ácido úrico.⁴⁵

- **Regeneradora**

El ozono es capaz de promover la regeneración de tejidos, ayudando a la cicatrización de lesiones, en ulceraciones en tejidos articulares etc.

- **Efecto antioxidante**

El ozono tiene la capacidad de estimular todas las enzimas celulares antioxidantes que eliminan radicales libres y otros oxidantes (glucatión, peroxidasa, catalasa, superóxido dismutasa y otras).

La capacidad general de células para defenderse de radicales y oxidantes, las ayuda a luchar contra procesos de envejecimiento y algunas enfermedades.^{52,56}

2.4. Vías de administración

El ozono se administra en el organismo por diversas vías, esto dependerá del tratamiento que se llevará a cabo.

- **Autohemoterapia mayor**

Tratamiento sanguíneo extracorpóreo y re-infusión intravenosa o intramuscular de la misma sangre del paciente (figura 22).

Es muy útil para afecciones como:

- Angiopatías
- Trastornos circulatorios arteriales
- Enfermedades inflamatorias crónicas
- Hepatitis crónica
- Terapia complementaria en oncología
- Enfermedades infecciosas
- Enfermedades autoinmunes
- Alergias
- Artritis reumatoide^{39, 48}

Figura 22. Autohemoterapia mayor



Fuente disponible en: <https://www.ozonoterapia.com/apoyo-en-oncologia/>

- **Autohemoterapia menor**

Se extraen 10 cc. de sangre del paciente que son mezclados con 10 cc. de ozono, para volver a inyectar por vía intramuscular, ya sea solo la sangre o junto con el gas (figura 23).^{39,51}

Figura 23. Autohemoterapia menor



Fuente disponible en: <https://ipscines.com/product/autohemoterapia-menor-con-ozono/>

- **Vía rectal**

Se realiza por medio de una sonda, utilizando un generador de ozono. Con la jeringa adecuada se procede a insuflar lentamente de 50-300 cc. en este caso se puede usar lubricante, el cual deberá ser hidrófilo (figura 24).

Es usado en pacientes pediátricos o con insuficiencia venosa, favoreciendo la circulación sanguínea y la oxigenación de tejidos cianóticos.⁵²

Figura 24. Insuflación rectal con ozono



Fuente disponible en: <https://www.cuballama.com/blog/cuba-terapia-rectal-covid-19/>

- **Tópica**

Se aplica por medio de aceite, agua o estado gaseoso directamente sobre la lesión. Esta es la forma más utilizada en odontología (figura 25).⁵²

Figura 25. Tratamiento corporal con ozonoterapia



Fuente disponible en:

<http://www.cosmetologas.com/noticias/val/1729-35/ozonoterapia-m%C3%BAltiples-beneficios-para-el-cuerpo.html>

- **Inyección intra-articular**

El ozono es colocado en una jeringa (5-20 cc.) inyectándolo lentamente en la cápsula articular (figura 26).

Figura 26. Infiltración intra articular con ozono



Fuente disponible en:

<https://www.ozonomontoya1.com.mx/tratamientos/dolor-musculo-esqueletico-o-articular-infiltracion-con-ozono/>

- **Inyección peri-articular**

Se coloca el ozono en una jeringa de mesoterapia (10-20 cc.) inyectándolo intradérmicamente alrededor de la articulación.⁵² (figura 27)

Figura 27. Infiltración peri articular con ozono



Fuente disponible en:

<https://www.ozonoterapiaencuyo.com.ar/index.php/2015/10/06/ozonoterapia/>

- **Ventajas del ozono**

- a) Tiene acción específica y selectiva de células microbianas.
- b) En cepas resistentes presenta gran eficacia.
- c) Estimula la proliferación de células inmunocompetentes y síntesis de inmunoglobulinas.
- d) Incita la síntesis de sustancias tales como interleucinas, leucotrienos y prostaglandinas.⁵⁴

- **Contraindicaciones de la ozonoterapia**

A pesar de que la ozonoterapia es una opción segura para los pacientes, presenta algunas contraindicaciones en el caso de insuflación rectal y la autohemoterapia mayor o menor:

- a) Embarazo
- b) Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (favismo)
- c) Hipertiroidismo y trombocitopenia
- d) Infarto de miocardio reciente
- e) Anemia severa
- f) Miastenia severa
- g) Hemorragia activa

- h) Intoxicación alcohólica aguda
- i) Mal manejo de dosis adecuada
- j) Episodios convulsivos^{48, 50}

3. EFECTOS DEL CONSUMO DE MARIHUANA EN LA CAVIDAD ORAL

Como se mencionó anteriormente el cannabis es la droga ilegal más consumida para su uso recreativo, a pesar de tener múltiples repercusiones en el organismo, principalmente en el sistema cardiovascular, respiratorio y nervioso.

Varios de sus efectos nocivos inician en la cavidad oral, los cuales son producidos por la combustión al fumarla, o al consumirla oralmente, ya que los consumidores suelen desarrollar lo que es conocido como “síndrome amotivacional”, el cual provoca apatía, introversión, falta de espontaneidad, pérdida de interés como de ambiciones personales, lo que los lleva a desatender su apariencia, nutrición e higiene personal, así como su higiene oral. Esto es de gran importancia para el odontólogo quien debe identificar las diferentes lesiones en boca, ocasionadas por su consumo, para poder aportar un buen diagnóstico y plan de tratamiento.

3.1. Enfermedad periodontal: flujo salival y pH

La saliva es segregada predominantemente por 3 glándulas salivales bimaxilares: parótidas, sublinguales y submaxilares, junto con cientos de glándulas menores dispersas en toda la cavidad oral.²²

Como es bien conocido la saliva protege en diferentes aspectos a la cavidad oral actuando como buffer, el cual ayuda en la protección de las estructuras de esta misma, así como para la digestión creando el bolo alimenticio y los procesos inmunológicos, esta tiene un pH neutro oscilando entre 6.5 y 7. El THC obtenido de la marihuana a través de

su efecto colinérgico sobre las glándulas salivales disminuye significativamente el flujo salival provocando xerostomía en quienes la consumen. En los pacientes que la consume la capacidad amortiguadora de la saliva baja, ya que el pH se vuelve más ácido.^{15,}

25

La enfermedad periodontal es considerada una patología de etiología inflamatoria, multifactorial. El principal agente etiológico de dicha enfermedad es la placa dentobacteriana la cual se organiza para su favorable crecimiento ecológico, creando una bolsa periodontal, ligado a aumento de los factores locales y sistémicos del huésped, ocasionando la destrucción de los tejidos de soporte del periodonto (ligamento periodontal, hueso alveolar, cemento radicular y encía).

El sistema inmune del hospedero genera una respuesta inflamatoria, activada por el aumento de citoquinas proinflamatorias (IL-1- α , IL-6, FNT- α), esto aumenta la respuesta inmune elevando la población de células epiteliales y dendríticas, fibroblastos, linfocitos y células polimorfonucleares; el aumento de estas células genera la respuesta proinflamatoria que con el paso del tiempo genera una resorción del tejido conectivo, dando lugar a las principales manifestaciones clínicas de la enfermedad las cuales son: inflamación gingival, sangrado, bolsa periodontal, recesión gingival, pérdida de hueso alveolar, movilidad dental y por último pérdida dental.^{15, 16, 19, 21}

El consumo crónico de THC tiene un efecto inmunosupresor en macrófagos, células NK y linfocitos haciendo a los hospederos más susceptibles a infecciones, de igual manera el THC aumenta la secreción de citoquinas proinflamatorias, como la IL-1- α . Agregando el hecho de que después de consumir cannabis se presenta una hiposalivación y aumento de pH salival, aumentando el desinterés por la higiene oral, hay un mayor acumulo de placa dentobacteriana en

las superficies lisas de los dientes, dando lugar a una respuesta proinflamatoria que relaciona el consumo de cannabis con la presencia de enfermedad periodontal en pacientes consumidores de cannabis que en pacientes no consumidores (figura 28).^{15, 17, 24, 25}

Figura 28. Enfermedad periodontal causada por consumo de cannabis



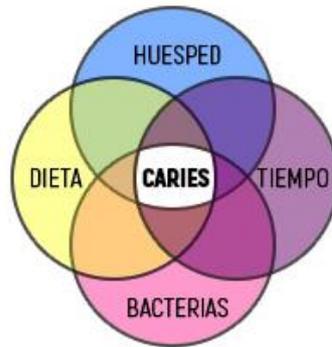
Fuente disponible en: ²⁵

3.2. Caries dental

La caries dental es una enfermedad infecciosa multifactorial, en la cual los ácidos orgánicos que desechan los microorganismos orales, desmineralizan gradualmente el esmalte dental, creando así la destrucción de la estructura dental.^{18, 25, 30}

Keyes en 1960 creó un esquema (triada de Keyes), donde hace ver la relación de los principales factores etiopatogénicos para la formación de la caries dental: microorganismos, huésped y sustrato, más adelante Newbron en 1989 aumenta a esta triada el factor tiempo, creando así el esquema Keyes modificado (figura 29).³⁰

Figura 29. Esquema de Keyes modificado



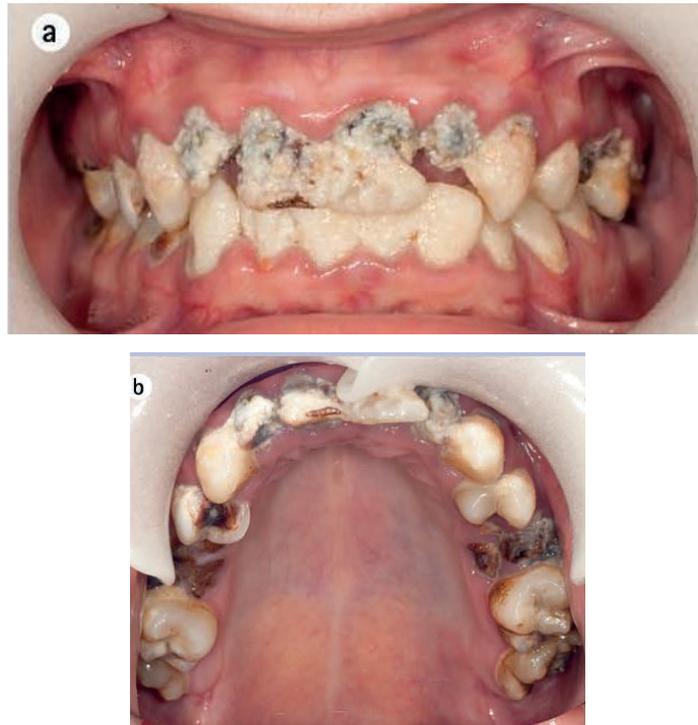
Fuente disponible en:

<https://www.odontologicamente.com/patologia/caries-dental/>

- **Clasificación de la caries dental por localización en las superficies (Black).**
 - a) Clase I. Superficie oclusal de molares y premolares.
 - b) Clase II. Superficie proximal de molares y premolares.
 - c) Clase III. Superficie proximal de dientes anteriores.
 - d) Clase IV. Superficie proximal de dientes anteriores que incluya pérdida de ángulo.
 - e) Clase V. Lesiones cariosas en tercio gingival de superficie vestibular y lingual de todos los dientes.
 - f) Clase VI. Cúspides afectadas.^{18, 30}
- **Clasificación de la caries dental por profundidad.**
 - 1er grado: esmalte.
 - 2do grado: esmalte y dentina.
 - 3er grado: esmalte, dentina y pulpa.
 - 4to grado: necrosis pulpa.^{18, 30}

Los pacientes consumidores de cannabis llegan a presentar múltiples lesiones cariosas en superficies lisas, principalmente en las zonas cervicales de la superficie dental, esto se asocia a la hiposalivación, su dieta alta en carbohidratos, la acidez de la droga que de igual manera aumenta la acidez de la saliva, agregando la falta de higiene oral. (figura 30)^{17,22}

Figura 30. Caries cervical inducidas por consumo de marihuana



Fuente disponible en: ¹⁷

3.3. Candidiasis

Es una infección fúngica superficial de la mucosa oral. La colonización por especies de *Candida* aumenta cuando hay una inmunosupresión en el huésped, por esto es una infección oportunista que tiene como manifestación clínica la inflamación de la mucosa oral.

Anteriormente se ha mencionado que el consumo de THC genera una inmunosupresión del huésped, lo cual ayuda a la colonización oportunista por *Candida albicans* (figura 31), esto ayudado por la alta temperatura generada por la combustión al ser fumada.

En pacientes portadores de prótesis removible y enfermedades sistémicas como la diabetes mellitus, combinado con una mala higiene oral y alimentación deficiente, contribuye a la manifestación de *Candida*.^{17, 19, 31}

Figura 31. Candidiasis oral



Fuente disponible en: <https://www.onsalus.com/la-candidiasis-bucal-es-contagiosa-21282.html>

3.4. Leucoedema

Lesión de la mucosa oral blanquecina o grisácea translúcida, bilateral, simétrica y difusa sin delimitación, afectando la mucosa de carrillos y lengua. (figura 31)

Puede llegar a tener un aspecto esponjoso con una superficie irregular, formada por arrugas, pliegues y áreas erosivas y escamosas.

Su aparición en boca aumenta por el consumo elevado de cigarrillos independiente de la nicotina y el alquitrán que se producen por la combustión.^{19, 26}

Figura 31. Leucoedema en carrillo



Fuente disponible en: <https://www.clinicaarthurnouel.com/leucoedema>

3.5. Leucoplasia

Son placas blancas en la mucosa oral, pueden ser no palpables, translúcidas, lisas, rugosas hasta placas papilomatosas, nodulares con presencia de fisuras o úlceras en su superficie (figura 33). Estas no se desprenden al ser frotadas y son consideradas lesiones premalignas.^{17, 35}

Figura 33. Leucoplasia en lengua



Fuente disponible en: https://actualidadmedica.es/articulo/803_a001/

3.6. Cáncer oral

La frecuencia de cáncer oral ha aumentado en la última década, esto es por el aumento en el consumo de drogas legales e ilegales entre ellas el alcohol y tabaco principalmente.

El humo generado por la combustión del cannabis al igual que con el tabaco contiene carcinógenos los cuales se encuentran en mayor cantidad en el tracto respiratorio de los fumadores de cannabis a comparación de los fumadores de tabaco.

Los sitios de los casos reportados son mayormente en lengua y piso de boca, sin embargo, ha habido hallazgos en faringe y tonsilas (figura 34).

Los fumadores de cannabis consumen por igual alcohol y tabaco los cuales también son factores para la presencia de cáncer oral, lo que genera una confusión en cuanto a su estudio, por ello es difícil

demostrar que el cannabis sea un factor de riesgo para la aparición de cáncer oral.^{17, 19, 25, 35}

Figura 34. Carcinoma epidermoide en piso de boca



Fuente disponible en: ³⁵

3.7. Hiperplasia gingival

Se observa una proliferación de fibroblastos gingivales que se encuentra ligado con la activación del sistema endocannabinoide. Esto genera una inflamación de papilas y margen gingival (figura 35), con presencia de nódulos similares a los producidos por la fenitoína, principalmente en los dientes anteriores.^{16, 25}

Figura 35. Hiperplasia gingival



Fuente disponible en: <https://www.redalyc.org/jatsRepo/2312/231254499010/html/index.html>

3.8. Estomatitis nicotínica

También conocida como leucoqueratosis nicotínica es un trastorno benigno ubicado en la mucosa del paladar, estas lesiones predominan

en paladar duro en forma de pápulas blanquecinas, centradas en una depresión eritematosa parecido a un empedrado. (figura 36)

Esta lesión es ocasionada principalmente por el humo de los cigarrillos, especialmente por los productos que despide la combustión como el alquitrán y la nicotina.

Las altas temperaturas de la combustión tienen de igual manera un papel importante en la aparición de dicha lesión.²⁷

Figura 36. Paciente con leucoqueratosis



Fuente disponible en: ²⁷

4. UTILIZACIÓN DEL OZONO EN ODONTOLOGÍA

En odontología hay varias formas de emplear el ozono, la más común es la tópica, pero esto dependerá del efecto terapéutico que se quiera lograr. Para eso se usan tres vehículos, los cuales son: ozono gaseoso, agua ozonizada y aceite ozonizado.

Como ya se mencionó anteriormente los pacientes consumidores de marihuana, presentan múltiples lesiones en la cavidad oral, algunas causadas por las altas temperaturas a las que llega la combustión de los cigarrillos y otras causadas por la inmunosupresión que genera el THC en el organismo.

El ozono puede llegar a ser una terapia alternativa a varias de estas lesiones, lo que lo hace una opción factible para su tratamiento, gracias a sus acciones como germicida, inmunoestimulador, oxigenante, antiinflamatorio etc.

El ozono no tiene contraindicación hacia la toxicidad generada en el cuerpo por el consumo de cannabis, entonces no genera ningún efecto adverso en el organismo del paciente, actuando sobre diversas bacterias y hongos producidas por el consumo de esta.^{43, 52}

- **Ozono gaseoso**

Se utiliza con mayor frecuencia en odontología restauradora y endodoncia, puede ser por medio de un sistema abierto o cerrado para evitar su inhalación y efectos adversos.

Se ha demostrado un gran efecto bactericida en lesiones cariogénicas. También algunos estudios *in vitro* han demostrado su eficiencia en la desinfección de prótesis dentales.^{52,54, 56}

- **Agua ozonizada**

El agua ozonizada tiene una gran eficacia como efecto fungicida, bactericida y viricida. Tiene un gran espectro contra patógenos grampositivos y gramnegativos, como con hongos tales como la *Candida albicans*.

Esta presentación es más segura ya que no hay contacto con el tracto respiratorio a diferencia del gaseoso.

Es un gran medio para tratar enfermedad periodontal y caries dental.^{52, 54, 56}

- **Aceite ozonizado**

El vehículo es aceite de girasol, la presentación oleosa de este lo hace un gran agente microbiano. Tiene un gran espectro contra *Staphylococcus spp.*, *Escherichia coli.*, *Enterococcus spp.*, *Pseudomonas spp.*, por ello es un tratamiento frecuente en infecciones fúngicas.^{52, 54, 56}

4.1. Alveolitis

Es una complicación post-operatoria que es definida como una inflamación del alveolo. Su etiología es desconocida, pero puede estar ligada a traumatismos o infecciones post-operatorias.

En los pacientes consumidores de marihuana se puede llegar a generar por la presencia de placa dentobacteriana y por la combustión generada al fumar los cigarrillos.

Se ha encontrado que la aplicación diaria de agua ozonizada o aceite ozonizado, por un tiempo de 3 días desde el inicio de los síntomas, se fomenta una rápida cicatrización.

El alveolo se irriga inicialmente con solución salina ozonizada, esto para limpiar el coágulo necrótico que se encuentre dentro de este. Se procede a secar el alveolo para así poder colocar una torunda con aceite ozonizado, realizando el proceso cada 3 días (figura 37).^{42, 44}

Figura 37. Tratamiento de alveolitis con aceite ozonizado



Fuente disponible en: <https://ozolifecosmetics.com/blog/aceite-ozonizado-ozolife-en-odontologia/>

4.2. Endodoncia

Uno de los objetivos principales de la terapia endodóntica es lograr la completa desinfección completa del sistema de conductos, esto se logra mediante los agentes irrigantes que disuelven los desechos orgánicos que se encuentran en donde el material mecánico le es imposible llegar.

La alta incidencia de caries y la poca higiene oral en los pacientes consumidores de marihuana, genera lesiones muy amplias, ya que estas se encuentran en áreas donde el esmalte dental es más delgado, siendo así una progresión más agresiva y rápida hacia el paquete vasculonervioso del diente, generando inicialmente una pulpitis desarrollándose a una necrosis pulpar.

En este caso el ozono ofrece una alternativa, ya sea que se aplique en forma acuosa o de gas. El ozono se aplicará directo en los conductos después de que el conducto ya fue preparado. Antes de la terminar su conformación y la obturación de los conductos, se colocará aceite ozonizado en una concentración del 5% al 20% para lubricar y desinfectar posteriormente se irrigará con agua ozonizada y

se procederá al secado. Posteriormente se realizará una insuflación lenta con gas de ozono (figura 38).^{42, 52}

Figura 38. Puntas para tratamiento de endodoncia con ozono



Fuene disponible en: https://www.endodoncia-sae.com.ar/info_cientifica_desinfeccion.htm

4.3. Periodoncia

Al realizar un raspado y alisado radicular no quirúrgico, se puede irrigar con agua ozonizada, durante 30 a 60 segundos, para así poder reducir el índice de placa, sangrado y patógenos anaerobios en la cavidad oral.

Este tratamiento es seguro para los tejidos del paciente ya que el ozono tiene un efecto selectivo en cuanto a los patógenos a atacar.

Esta irrigación se debe realizar subgingival, dentro de la bolsa periodontal con una dosificación de 1.25-20 µg/ml.

Anteriormente hemos visto que el consumo de cannabis genera una hiposalivación lo cual ocasiona una acumulo de placa dentobacteriana mayor en las superficies dentales.

El ozono ayuda disminuir la placa dentobacteriana y la inflamación del periodonto, y su óptima regeneración para así disminuir la pérdida de hueso alveolar y posteriormente la pérdida dental (figura 39).^{42, 52, 54}

Figura 39. Irrigación de bolsa periodontal con ozono



Fuente disponible en:

<https://www.odontologiavirtual.com/2014/08/ozonoterapia-una-alternativa-en.html>

4.4. Caries dental

Los pacientes consumidores de THC presentan una disminución en la salivación horas después de haber consumido la droga, aunado a esto se encuentra el hecho de que tienen una higiene oral deficiente presentando un mayor acumulo de placa en superficies lisas como los cuellos, a esto se le suma la acidez que presenta por sí misma la droga dando lugar a caries cervicales.

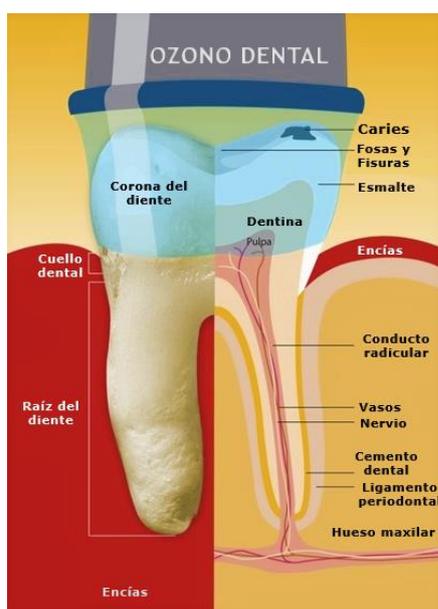
Gracias a su efecto bactericida el ozono destruye los microorganismos junto con sus membranas, presentes en las lesiones cariosas eliminando por igual las glicoproteínas y glicolípidos junto con otros aminoácidos quedando los túbulos dentinarios abiertos, esto permite una remineralización, por medio de un agente remineralizante.

El ozono presenta poder bactericida ante microorganismos como *Actinomyces naeslundii*, *Streptococcus mutans* y *Lactobacillus casei*.

Se recomienda una exposición de 10-30 segundos por el riesgo a la degradación de proteínas salivales (figura 40).

En el manejo de caries radiculares se recomienda la remoción de tejido infectado previa al tratamiento con ozono y su posterior restauración.^{42, 45, 52}

Figura 40. Tratamiento de caries dental con ozonoterapia



Fuente disponible en:

<https://www.pinterest.com.mx/pin/344595808988986472/>

4.5. Tejidos blandos

La mucosa en boca es una de las más afectadas debido a la combustión de la marihuana al ser fumada igual mente por el hecho de que hay una inmunosupresión en el organismo, están más propensas a bacterias, virus y hongos oportunistas.

Para ello hay distintos tratamientos, pero en este apartado hablaremos sobre como la ozonoterapia es una opción generando resultados desde las primeras sesiones.

4.5.1. Mucositis

La mucositis oral se caracteriza por ser un proceso patológico causado por un daño microvascular que genera la aparición de lesiones dolorosas que van desde pequeñas erosiones hasta úlceras (figura 41).

Estas lesiones están mayormente presentes en pacientes que fueron sometidos a quimioterapia.

La ozonoterapia gracias a sus propiedades antiinflamatorias y antimicrobianas es un tratamiento seguro, ya sea por su forma acuosa o gaseosa, mejorando la calidad de vida.⁵²

Figura 41. Mucositis



Fuente disponible en: <https://www.actaodontologica.com/ediciones/2018/2/art-13/>

4.5.2. Candidiasis

Para su uso se debe indicar al paciente que realice enjuagues con agua destilada para posteriormente colocar con un algodón aceite ozonizado sobre las lesiones, indicándole al paciente que no debe comer o beber en los siguientes 30 min (figura 42).^{31, 52, 54}

Figura 42. Candidiasis oral



Fuente disponible en: <https://www.mdsau.de.com/es/enfermedades-infecciosas/algodoncillo-candidiasis-oral/>

4.5.3. Herpes

Para este tratamiento es recomendable aplicar en forma de gas o aceite durante 40-80 segundos en la zona afectada, para una óptima cicatrización (figura 43).

En este caso el ozono por su acción viricida ayuda a dañar la cápside viral alterando su ciclo replicativo, evitando que siga expandiéndose en el organismo.^{42, 52}

Figura 43. Herpes labial tratada con ozonoterapia



Fuente disponible en: <https://odontologiasalud.blogspot.com/2009/05/ozonoterapia-en-odontologia.html>

4.5.4. Pericoronitis

Se caracteriza por ser un proceso infeccioso que rodea al diente retenido, en el cual el tratamiento puede ser llevado por medio de aceites ozonizados tres veces al día durante tres días (figura 44).⁵²

En este caso la ozonoterapia es una alternativa ya que gracias a su acción bactericida ayuda a disminuir el proceso infeccioso y así poder realizar sin complicaciones la cirugía del molar afectado.

Figura 44. Pericoronitis



Fuente disponible en: <https://bq dentalcenters.es/odontologia-general/pericoronario/>

4.6. Trastorno temporomandibular (ATM)

Los pacientes consumidores de marihuana, tienen una tasa elevada en la pérdida de dientes, esto nos lleva a una disminución de dimensión vertical lo que llega a generar una alteración en la ATM, causando dolor e inflamación articular.

Al administrarse una inyección intra-articular de gas o agua ozonizada hay una reducción de dolor muscular. Esta se puede realizar directo en la ATM o en los puntos gatillo, inyectando 2 ml de ozono mezclado con oxígeno a una concentración de 10 µg/ml.

El ozono ayuda a que sane rápidamente al ser inyectado en la cápsula articular estimulando las habilidades fibroblásticas y así reparando la articulación, de igual manera reduciendo la inflamación.⁵²

Figura 45. Infiltración intra articular



Fuente disponible en: <https://www.dentalborras.com/la-eficacia-de-la-infiltracion-intraarticular-de-acido-hialuronico-en-el-desplazamiento-discal-reducible-de-la-atm/>

4.7. Blanqueamiento dental

Su aplicación es directa por medio de cucharillas individuales de silicón, con orificios para poder conectar mangueras y poder permitir la entrada del ozono y las superficies dentales.

Esta técnica resulta ser eficiente ya que hay cambios significativos de color desde la primera sesión, sin causar daños adversos como sucede con los peróxidos en los tratamientos convencionales (figura 46).^{45, 52}

Figura 46. Blanqueamiento dental con ozono



Fuente disponible en: <https://www.elaesi.edu.mx/el-ozono-en-la-odontologia/ozono-blanqueamiento-dental/>

CONCLUSIONES

Aunque la marihuana es aún una droga ilegal en varios países, no se puede negar que su consumo entre la población va en aumento, agregando el hecho de la reciente legalización para su uso medicinal y las regulaciones para su uso lúdico en México, hace que sea mas viable para la población poderla obtener y abusar de ella.

El abuso de esta droga crea problemas en diversos sistemas de cuerpo, siendo uno de los más afectados el estomatognático, ya que por la naturaleza de dicha droga se dañan severamente los diversos tejidos de la cavidad oral que van desde caries hasta el posible desarrollo de cáncer en cabeza y cuello.

Esto hace de suma importancia que el odontólogo esté preparado para poder identificar las diversas lesiones causadas en boca por el consumo de cannabis y así poder concientizar a los consumidores de productos derivados de esta planta, para así poderlos tratar por medio de diferentes prácticas.

Una práctica que se ha desarrollado a lo largo de los años, ha sido la ozonoterapia la cual está tomando un lugar importante como una alternativa ante los diferentes tratamientos realizados en la medicina convencional y la odontología.

Esta terapia es una alternativa en los pacientes consumidores de marihuana ya que no hay ninguna contraindicación hacia esta droga, teniendo así una técnica más de tratamiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Castaño G, Velásquez E, Olaya Pelaéz A. Aportes al debate de legalización del uso medicinal de la marihuana en Colombia. *Revista Facultad Nacional de Salud Pública*. 2017;35(1):16–26.
2. Peña Nieto E. hoja de firma de la iniciativa de decreto por el que se reforman, adicionan y derogan diversas disposiciones de la Ley General de Salud y se reforma el párrafo tercero del artículo 195 del código penal federal. Ciudad de México; 2016. pp. 1–12.
3. Small E. *Cannabis: A complete guide*. 1.^a ed. California: CRC Press; 2016.
4. Covarrubias-Torres N. Uso medicinal de la Marihuana. *Anestesia en México*. 2019;(31):49–58.
5. Carretero Colomer M. Uso terapéutico del cannabis ¿Rehabilitación farmacéutica de una sustancia prohibida? *OFFARM*. 2004;(23):124–125.
6. Guía de los Canabinoides Libro [Internet]. *Medihuana !!*. 2016 [citado 12 febrero 2021]. Disponible en: <http://marihuanymedicina.blogspot.com/2016/02/guia-de-los-canabinoides-libro.html?zx=5d60c3d9f506051f>
7. Rojas-Jara C, Polanco-Carrasco R, Cisterna A, Hernández V, Miranda F, Moreno A, Alarcón L. *TERAPIA PSICOLÓGICA*. 2019; Vol. 37(Nº 2):166–180.
8. Cervantes J. *Marijuana Horticulture: the Indoor/Outdoor Medical Grower's Bible*. 5.^a ed. California: Van Patten Publishing; 2011.
9. Lorenzo P, Leza J. Utilidad terapéutica del Cannabis y derivados. *Adicciones*. 2000;(12):149–168.
10. Campollo O. Marihuana: generalidades y efectos médicos de su uso. *ANUARIO DE INVESTIGACIÓN EN ADICCIONES*. 2008;9 (1):1–10.

11. Grotenhermen F. Los cannabinoides y el sistema endocannabinoide. *Cannabinoids*. 2006;1(1):10–14.
12. Bobes García J, Calafat Far A. MONOGRAFÍA CANNABIS. *Addicciones*. 2000;(Vol. 12, suplemento 2):7–330.
13. Ángeles López, GE, Brindis F, Niizawa SC, Martínez RV. Cannabis sativa L., una planta singular. *REVISTA MEXICANA DE CIENCIAS FARMACÉUTICAS*. 2014;(45):36–42.
14. Rengifo C. HM. Marihuana: no tan inocente como parece. *Revista Tribuna Ética Médica*. 2014;(9):13–16.
15. Mederos M, Francia A, Chisini LA, Grazioli G, Andrade E. Influencia del consumo de cannabis en la enfermedad periodontal: una Scoping Review. *Odontoestomatología*. 2018; XX (31):4–15.
16. Arce RM, Tamayo O, Cortés A. Apoptosis de fibroblastos gingivales en periodontitis. *Colombia Médica*. 2007;(38):199-209.
17. Joshi S, Ashley M. Cannabis: A joint problem for patients and the dental profession. *British Dental Journal*. 2016;(220):597–601.
18. Fontana M, Young DA, Wolff MS, Pitts NB, Longbottom C. Defining Dental Caries for 2010 and Beyond. *Clinics of North America*. 2010;54(226):104–129.
19. Versteeg P, Slot D, Velden U. Effect of cannabis usage on the oral environment: a review. *International Journal Dental Hygiene*. 2008;(6):315.
20. Méndez Gonzáles AP. Efectos del consumo de marihuana en la enfermedad periodontal [Cirujana dentista]. Universidad Nacional Autónoma de México; 2009.
21. Pardo Romero PR, Hernández LJ. Enfermedad periodontal: enfoques epidemiológicos para su análisis como problema de salud pública. *Revista Salud Pública*. 2018;(20):258–264.

22. Tschoppe P, Wolgin M, Pischon N, Kielbassa AM. Factores etiológicos de la hiposalivación y sus consecuencias en la salud oral. *Quintessence*. 2012;(25):41–52.
23. Cho C, Hirsch R, Johnstone S. General and oral health implications of cannabis use. *Australian Dental Journal*. 2005;(50):70–74.
24. Tambe m, Enriquez n, Martell M, Nicolau B, Macdonald M. Oral Health Implications of Cannabis Smoking: A Rapid Evidence Review. *J Can Dent Assoc*. 2020;1–10.
25. Serrano Sánchez-Rey MC, Rubio Ramírez L, López-Pintor Muñoz RM, Alonso Álvarez B. Implicaciones periodontales del abuso del cannabis. Revisión y casos clínicos. *Científica Dental*. 2018;(15):173–178.
26. Viñals Iglesias H. Leucoedema: una revisión de la literatura. *Avances en Odontoestomatología* . 2000;(16):161–169.
27. Paricio Rubio JF, Boned Blas P, Ramírez Gasca T, Revenga Arranz F. Leucoqueratosis nicotínica del paladar. *Actas Dermosifiliogr*. 2002;(93):38–41.
28. Chunyan Liu CL, Xia Qi XQ, Dongru Yang DY, Anthony Neely AN, Zheng Zhou ZZ. The effects of cannabis use on oral health. *Oral Diseases*. 2019;(26):1366–1374.
29. Trinidad Chaparro-González1N, Fox-Delgado MA, Pineda-Chaparro RT, Perozo-Ferrer BI, Rosalis Díaz-Amell A, Torres V. Oral and maxillofacial manifestations in patients with drug addiction. *Odontoestomatología*. 2018;(20):24–31.
30. González Sanz Ángel M, González Nieto BA, González Nieto E. Salud dental: relación entre la caries dental y el consumo de alimentos. *Nutrición Hospitalaria*. 2013;(28(Supl. 4):64–71.
31. Puerto J.L., García-Martos P., Márquez A., García-Agudo L., Mira J. Candidiasis orofaríngea. *Rev Diagn Biol [Internet]*. 2001 Dic [citado 2021 Abr 14] ; 50(4): 177-181. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-79732001000400001&lng=es.

32. Lesiones Blancas de la Mucosa Bucal. Acta odontol. venez [Internet]. 2000 Sep [citado 2021 Abr 14]; 38(3): 71-72. Disponible en:
http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-63652000000300015&lng=es.
33. Silvia Isabel Caviglia SIC, Susana Bajda, SB, Sergio Víctor Simón SVS. Estudio epidemiológico descriptivo de lesiones estomatológicas en pacientes adolescentes que consumen sustancias psicoactivas. Revista ADM. 2014;(71):226–230.
34. Gallegos Hernández JF. Factores de riesgo en cáncer de cavidad oral [Internet]. APAUNAM. 2011 [citado 10 marzo 2021]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/aapaunam/pa-2011/pa112d.pdf>
35. Traviesas Herrera EM, Márquez Arguellez D, Rodríguez Llanes R, Rodríguez Ortega J, Bordón Barrios D. Necesidad del abandono del tabaquismo para la prevención de enfermedad periodontal y otras afecciones. Revista Cubana de Estomatología. 2011;(48):257–267.
36. Jimenez S. Ozonoterapia en Odontología [Internet]. Webdental.cl. 2010 [citado 10 marzo 2021]. Disponible en: <https://webdental.wordpress.com/2010/06/15/ozonoterapia-en-odontologia/>
37. Cuadra D. Generadores de ozono médico [Internet]. Slideshare. 2014 [citado 10 marzo 2021]. Disponible en: <https://es.slideshare.net/DanielCuadra2/generadores-de-ozono-mdico>
38. MONTOYA DIAZ MA. Ozono epidural [Internet]. Slideshare. 2021 [citado 26 febrero 2021]. Disponible en: https://es.slideshare.net/OZONOMONTOYA/ozono-epidural-power-point?next_slideshow=1
39. Viebahn Haensler R. El uso del ozono en medicina. 4.^a ed. Iffezheim: Medicina Biologica; 2002.}

40. Vianna Néri J dos S, Lomba E, Karam AM, de Almeida Reis SR, Teixeira AM, Alves Peixoto Medrado AR. Ozone therapy influence in the tissue repair process: A literature review. *Journal of Oral Diagnosis*. 2017;(2):2–6.
41. INFORME DEL OZONO <https://rilize.com/>
42. Limeback H, Azarpazhooh A. The application of ozone in dentistry: A systematic review of literature. *journal of dentistry*. 2008;(36):104–116.
43. Pérez Barrero, Bernardo Ricardo, Rodríguez Mediaceja, Gertrudis, Paneque Gamboa, María Rosa, Pérez Castro, Adelaida, La ozonoterapia en estomatología. *MEDISAN [Internet]*. 2009;13(4): . Recuperado de: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=368448454010>
44. Cruz Guerra O, Menéndez Cepero S, Martínez Jordán M. E., Clavera Vázquez T. Aplicación de la ozonoterapia en el tratamiento de la alveolitis. *Rev Cubana Estomatol [Internet]*. 1997 Jun [citado 2021 Mar 20]; 34(1): 21-24. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75071997000100004&lng=es.
45. Hernández Méndez DK. Ozono terapia y sus aplicaciones en la estomatología [Cirujana dentista]. Universidad Nacional Autónoma de México; 2015.
46. Casillas García M. Ozonoterapia: Una alternativa en odontología [Cirujana dentista]. Universidad Nacional Autónoma de México; 2005.
47. Mehlman MA, Borekt C. Toxicity and Biochemical Mechanisms of Ozone. *ENVIRONMENTAL RESEARCH*. 1987;(42):36–53.
48. Bocci VA. Scientific and Medical Aspects of Ozone Therapy. *State of the Art. Archives of Medical Research*. 2006;37(D-05-00204):425–435.
49. Kosachenco B, Calliari C, Appel B, Mentz F, Malschitzky . E. Efecto terapéutico de la Ozonoterapia en la cicatrización de heridas en

perros: Reporte de casos. Revista Española de Ozonoterapia. 2018;(8):197–210.

50. Díaz Batista A, García Mesa M, Piña Manresa C, Menéndez Cepero S. Efecto del ozono sobre la activación plaquetaria en pacientes con enfermedades vasculares periféricas: Informe preliminar. Revista Cubana de Investigación Biomédica. 2001;(20):42–44.
51. Martínez-Sánchez G. La ozonoterapia gana evidencias científicas en el campo clínico. Revista Cubana de Farmacia 2013;47(1):1-4. 2013;(47):1–4.
52. Fernandez Sánchez B, Radovic Sendra BE. APLICACIONES DE LA OZONOTERAPIA EN LA ODONTOLOGÍA [Cirujano dentista]. Escuela de Odontología de la Universidad Finis Terrae; 2018.
53. Ozbay I, Ital I, Kucur C, Akcilar R, Deger A, Aktas S, Oghan a F. Efectos de la ozonoterapia en la regeneración del nervio facial. Revista Brasileña de otorrinolaringología. 2016;(2):168–175.
54. Morillo Monegro, LM, Rodríguez Pulido JI. Ozonoterapia como adyuvante en el tratamiento periodontal no quirúrgico. Revisión de la bibliografía. REVISTA MEXICANA DE PERIODONTOLOGÍA. 2015;(6):136–142.
55. Cabot J. LA OZONOTERAPIA. HISTORIA y CÓMO ACTUA [Internet]. drcabot.es. 2013 [citado 10 febrero 2021]. Disponible en: <https://www.drcabot.es/wp-content/uploads/2013/09/INFORMACION-TECNICA-OZONOTERAPIA.pdf>
56. Scwhartz A, Martínez-Sánchez. G. La ozonoterapia y su fundamentación científica. Revista Española de Ozonoterapia. 2012;(2):163–198.
57. López Obrador AM. REGLAMENTO DE LA LEY GENERAL DE SALUD EN MATERIA DE CONTROL SANITARIO PARA LA PRODUCCIÓN, INVESTIGACIÓN Y USO MEDICINAL DE LA CANNABIS Y SUS DERIVADOS FARMACOLÓGICOS. México: Andrés Manuel López Obrador; 2020. pp. 1–4.