



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO



**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

APLICACIONES Y EFECTOS DE LOS CANNABINOIDES  
SOBRE LA PULPA DENTAL. REVISIÓN LITERARIA.

**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:

LUZ DANIELA GARCÍA VÁZQUEZ

TUTOR: Esp. BRENDA IVONNE BARRÓN MARTÍNEZ

ASESOR:

Vo Bo.

MÉXICO, Cd. Mx.

2022



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

## ÍNDICE

<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>1</b>
<b>CAPÍTULO 1. Generalidades de Cannabis Sativa</b> .....	<b>3</b>
<b>1.1 Antecedentes históricos de Cannabis Sativa</b> .....	<b>6</b>
<b>1.2 Anatomía de Cannabis Sativa</b> .....	<b>11</b>
<b>1.3 Componentes de Cannabis Sativa</b> .....	<b>17</b>
<b>1.3.1 Cannabinoides</b> .....	<b>17</b>
<b>1.3.2 Terpenos</b> .....	<b>18</b>
<b>1.3.3 Otros componentes</b> .....	<b>19</b>
<b>CAPÍTULO 2. Cannabis Sativa: Cannabinoides</b> .....	<b>20</b>
<b>2.1 Delta-9-tetrahidrocannabinol (<math>\Delta</math>9-THC)</b> .....	<b>21</b>
<b>2.2 Cannabidiol (CBD)</b> .....	<b>23</b>
<b>2.3 Cannabinol (CBN)</b> .....	<b>24</b>
<b>2.4 Otros fitocannabinoides.</b> .....	<b>25</b>
<b>CAPÍTULO 3. Sistema Endocannabinoide</b> .....	<b>26</b>
<b>3.1 Receptores Cannabinoides</b> .....	<b>29</b>
<b>3.1.1 Receptores CB<sub>1</sub></b> .....	<b>29</b>
<b>3.1.2 Receptores CB<sub>2</sub></b> .....	<b>31</b>
<b>3.2 Endocannabinoides</b> .....	<b>33</b>
<b>3.3 Mecanismo de acción del sistema endocannabinoide</b> .....	<b>37</b>
<b>CAPÍTULO 4: Formas de consumo de Cannabis Sativa</b> .....	<b>39</b>
<b>4.1 Marihuana</b> .....	<b>39</b>
<b>4.2 Cannabinoides Sintéticos</b> .....	<b>41</b>
<b>4.3 Cannabis terapéutico</b> .....	<b>44</b>

<b>CAPÍTULO 5: Aplicaciones odontológicas de los cannabinoides.....</b>	<b>46</b>
<b>5.1 Lengua.....</b>	<b>46</b>
<b>5.2 Glándulas salivales .....</b>	<b>47</b>
<b>5.3 Tejido periodontal .....</b>	<b>48</b>
<b>5.4 Mucosa oral .....</b>	<b>49</b>
<b>5.5 Dolor orofacial .....</b>	<b>50</b>
<b>5.6 Efectos del cannabis sobre la cavidad oral .....</b>	<b>51</b>
<b>5.6.1 Cannabis e higiene oral.....</b>	<b>53</b>
<b>5.6.2 Cannabis y enfermedad periodontal .....</b>	<b>54</b>
<b>5.6.3 Cannabis y cáncer oral.....</b>	<b>56</b>
<b>5.6.4 Cannabis y sistema óseo .....</b>	<b>57</b>
<b>CAPÍTULO 6: Generalidades del complejo dentino-pulpar .....</b>	<b>58</b>
<b>6.1 Dentina .....</b>	<b>58</b>
<b>6.2 Tejido pulpar .....</b>	<b>60</b>
<b>6.3 Células del tejido pulpar .....</b>	<b>61</b>
<b>6.4 Efectos de los cannabinoides sobre la pulpa dental .....</b>	<b>62</b>
<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>65</b>
<b>GLOSARIO .....</b>	<b>68</b>
<b>REFERENCIAS .....</b>	<b>71</b>
<b>REFERENCIAS DE FIGURAS .....</b>	<b>74</b>

## INTRODUCCIÓN

Cannabis Sativa es una planta originada en Asia, presenta tres variedades principalmente: *C. sativa*, *C. ruderalis* y *C. indica*, crece en las regiones tropicales y subtropicales, se ha utilizado como planta medicinal durante miles de años y se ha cultivado desde tiempos prehistóricos por sus múltiples usos, como fuente de fibra textil, para extraer el aceite de sus semillas, como planta medicinal y desafortunadamente por su uso psicotrópico.

A través de tiempo fue utilizada para la obtención de fibra y de aceite, sus propiedades curativas aparecían reflejadas en varios y antiguos tratados médicos, además de que formaba parte de algunos rituales religiosos, fue utilizada por sus propiedades curativas, práctica que se ha conservado hasta hace algunos años, sin embargo su uso en la práctica médica fue disminuyendo a lo largo del siglo XX debido a la aparición de otros compuestos y/ o fármacos con mayor eficacia terapéutica, sumando que su cultivo se empezó a utilizar para la producción narcótica y de estupefacientes.

La planta posee muchas partes en función de su anatomía, pero una de las más importantes son las flores, que es en donde se ubican los tricomas, que son las glándulas encargadas de producir una resina que además de brindar características benéficas a la propia planta, posee las sustancias terapéuticas: los cannabinoides y terpenos.

Los cannabinoides son los componentes o principios activos presentes o derivados de cannabis, se dividen en tres grupos según su origen: fitocannabinoides sintetizados de forma natural por la planta del cannabis, endocannabinoides, producidos de forma natural por animales y humanos y cannabinoides sintéticos, que son compuestos similares generados en laboratorios.

El cannabidiol (CBD) y Delta-9-tetrahidrocannabinol ( $\Delta$ 9-THC) son los principales cannabinoides, el CBD es al que se le atribuyen las mayores propiedades terapéuticas mientras que al THC se le atribuyen los efectos psicoactivos; ambos son capaces de unirse a los receptores cannabinoides (CB1 y CB2).

El Sistema Endocannabinoide es uno de los sistemas neuroreguladores más importantes, responsable de la homeostasis de la mayoría de las funciones del cuerpo, se constituye de los receptores cannabinoides tipo I y tipo II, los ligandos endógenos (anadamida y 2-araquinodilglicerol) y algunas enzimas.

El receptor cannabinoide tipo 1 se encuentra principalmente en SNC (cerebro y medula espinal) y el tipo 2 se encuentra en células del sistema inmunitario, sin embargo, ambos se han detectado en diversos órganos y tejidos de todo nuestro cuerpo;

Se han encontrado receptores CB1 y CB2 en boca como en la lengua, glándulas salivales, mucosa oral, tejido periodontal y tejido pulpar, su distribución es un objetivo para posibles tratamientos de enfermedades orales y dentales.

Cannabis es útil para tratar o prevenir enfermedades asociadas a la pulpa dental, ya que los receptores de CB se expresan en el tejido pulpar y en el área subodontoblástica, por las propiedades analgésicas, antiinflamatorias y bactericidas del cannabis, resulta muy útil para tratar la inflamación y el dolor relacionados con la pulpitis, mantener la vitalidad de los odontoblastos y actuar en las distintas etapas de la enfermedad atenuando el proceso necrótico; su aplicación tópica e intraradicular previene la obliteración de los conductos radiculares que comprime los nervios, produciendo analgesia y manteniendo la vitalidad del tejido.

## CAPÍTULO 1. Generalidades de Cannabis Sativa

*Cannabis Sativa* comúnmente conocida como cáñamo o marihuana, es una planta anual, herbácea, anemófila (polinizada por medio del viento), dioica (existen por separado macho y hembra), algunas veces pueden desarrollarse como hermafroditas con flores masculinas y femeninas en la misma; puede alcanzar desde 4 a 6 metros de altura y pertenece a la familia *Cannabaceae*.<sup>(1)</sup>

Fue clasificada botánicamente por primera vez en 1753 por Carl Linnaeus y posteriormente en 1785 Jean Baptiste Lamarck descubre otra especie a la que denomina *Cannabis Indica*.<sup>(2)</sup>

En la actualidad el Jardín Botánico de Missouri reconoce trece especies, incluidas *C. sativa* y *C. indica*: *C. americana*, *C. chinensis*, *C. erratica*, *C. faetens*, *C. generalis*, *C. gigantea*, *C. intersita*, *C. kafiristanica*, *C. lupulus*, *C. macrosperma* y *C. ruderalis*; además de una serie de variedades para las especies *C. sativa* y *C. indica*.<sup>(2)</sup>

*Cannabis* es el nombre botánico de un género dentro de las *Cannabaceae*, este género incluye tres principales variedades: *C. sativa*, *C. ruderalis* y *C. indica*.<sup>(3)</sup>

Se considera una de las plantas cultivadas más antiguas y debido a su larga historia de cultivo es difícil identificar su origen exacto, sin embargo, la mayoría de los investigadores coinciden en que esta especie de planta se originó en Asia.<sup>(4)</sup>

Crece en las regiones tropicales y subtropicales, sin embargo, tolera bien los cambios climáticos, excepto las nevadas; se ha adaptado a varios tipos de climas, y esta adaptación se acompaña por variaciones morfológicas

principalmente en las hojas además de una producción de resina para proteger sus semillas en maduración del calor y de la baja humedad del aire. <sup>(5)</sup>

Es una planta de una sola cosecha, su ciclo comienza en la primavera con la germinación de las semillas, la etapa de crecimiento vegetativo se lleva a cabo en mediados del verano, hasta que las plantas comienzan a florecer y su desarrollo floral se mantiene durante dos o tres meses hasta que la cosecha óptima se da a principios del otoño. <sup>(2)</sup>

La flor femenina es la que produce la mayoría de los componentes químicos incluidos cannabinoides y terpenos, se poliniza por el viento y sobrevive hasta la maduración de las semillas o hasta que llega la temporada de heladas, mientras que la flor masculina muere poco después de haber esparcido el polen. <sup>(5)</sup>

Con la planta se han realizado diversas preparaciones para su consumo; el término *marihuana* describe al preparado elaborado a partir de las flores, hojas y tallos pequeños, mientras que *el hachís* es el término que describe a una pasta hecha con la resina prensada. <sup>(6)</sup>

Actualmente se cultiva con tres propósitos principales: industrial, narcótico/recreativo y medicinal, tradicionalmente se cultivaban principalmente como un cultivo de fibra para la producción de textiles y cuerdas; a pesar de su alto valor nutricional, las semillas se consideraban un subproducto de la producción de fibra, por lo que se utilizaban como alimento para animales; fue hasta la primera mitad del siglo XXI, que el cultivo decayó por la progresiva difusión de las fibras sintéticas y el uso de algunas cepas narcóticas para la producción de estupefacientes. <sup>(4)</sup>



La planta posee muchas aplicaciones, cada parte se puede utilizar en un campo industrial específico: las semillas enteras, descascaradas o sometidas a un proceso de prensado para obtener un aceite se utilizan en las industrias de alimentos y cosméticos; del tallo es posible obtener tanto viruta como fibra, útiles en aplicaciones animales, de construcción, papelería y textiles; las raíces son adecuadas para la fitorremediación del suelo a partir de metales pesados y las flores se pueden utilizar con fines ornamentales o para obtener productos de interés cosmético y farmacéutico, como los aceites esenciales compuestos por extractos puros de delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) y cannabidiol (CBD). <sup>(4)</sup> **Fig. 1**



**Fig 1.** Aplicaciones diversas de la planta *Cannabis Sativa*.

A pesar de sus aplicaciones positivas, debido a sus propiedades psicoactivas el cultivo de *Cannabis sativa* está prohibido o restringido en muchos países. <sup>(6)</sup>

## 1.1 Antecedentes históricos de Cannabis Sativa

Es difícil hablar con exactitud el momento en que el hombre empezó a utilizar alguno de los preparados procedentes de la *Cannabis sativa*, sin embargo, se precisa que fue una de las primeras plantas cultivadas por el hombre, la primera evidencia de su uso se encontró en China, donde los hallazgos arqueológicos e históricos indican que se cultivaba para obtener fibras desde el año 4.000 a. C.<sup>(7)</sup>

**Asia:** En la zona central y el sudeste del continente se han propuesto como regiones potenciales para el origen natural y/o la domesticación primaria de *C. sativa*; su cultivo en China se relacionaba a la obtención de fibra a partir de sus tallos y con ella producir productos textiles, cuerdas y papel; también utilizaban las semillas de la planta como alimento y para obtener aceite.<sup>(8)</sup>

Su registro de uso en la medicina tradicional se registra en el año 2700 a.C. a través de libros de aquella época en los que se indica la relación que tuvo el cannabis con la medicina, como el “Nei Ching”, libro escrito por el emperador Huang Ti en donde aparece la primera referencia documentada sobre las aplicaciones médicas de la planta.<sup>(5)</sup>

Otro texto médico fue el escrito por el emperador “Shen Nung”, en donde el cannabis se expresa con el término “ma”, este idioma tiene una connotación negativa, lo que podría indicar que había un conocimiento acerca de las propiedades psicotrópicas indeseables de la planta; en este libro, el cannabis era recomendado para tratar la malaria, el beri-beri, el estreñimiento o las alteraciones menstruales; sin embargo, también se indicaba que la ingestión en exceso podía producir “visiones diabólicas”.<sup>(5)</sup>

En la India formaba parte del acervo religioso, es mencionada en los Vedas sagrados y aparece relacionado con el dios Shiva, del que se dice “que trajo la planta para el uso y la alegría de su pueblo”. <sup>(5)</sup>

En el Atharvaveda, escrito entre el 1500 y el 1200 a.C., la planta es descrita como una hierba sagrada, por lo que poco a poco se fue extendiendo por toda la India su uso en ceremonias religiosas y sociales. Es una de las plantas más antiguas que producen efectos psicotrópicos, en los textos de la medicina Ayurvédica, se describen por primera vez tres preparaciones de *C. sativa*: el “bhang”, preparado con las hojas secas, el “ganja”, preparado con flores femeninas secas; y el “charas”, que es la resina que se encuentra en las hojas. <sup>(5, 2)</sup>

La planta no solo fue utilizada en la realización de rituales religiosos, sino que también se apreciaron sus propiedades medicinales, cuyo poder curativo se extendía a diversos tipos de enfermedad, estos efectos beneficiosos de la planta eran atribuidos a la bondad de los dioses, por lo que la medicina aparecía estrechamente relacionada con la religión. <sup>(5)</sup>

Sushruta-Samhita fue un tratado médico en el que se describen algunos de los usos curativos del cannabis: sus hojas eran recomendadas como un anti flemático, como un remedio para el catarro crónico acompañado de diarrea y como una cura para la fiebre biliar. <sup>(5)</sup>

Su uso estuvo muy extendido para calmar el dolor y como febrífugo mediante una aplicación local u oral y en algunas regiones su uso se amplió a la mejora del estado físico y mental; se pensaba que servía para aumentar el apetito y como tónico general, para aliviar la fatiga, actuar como diurético, reducir el delirium tremens, disminuir la hinchazón de los testículos o actuar como un afrodisiaco. <sup>(5)</sup>

**Asiria:** Cannabis sativa fue utilizada con fines médicos formando parte de diversos tipos de ungüentos o siendo agregada al agua en tratamientos en los que se utilizaba el baño con fines terapéuticos; sus vapores eran usados en una enfermedad llamada “envenenamiento de las piernas” que posiblemente corresponda a la artritis; disuelto en la bebida o mezclado con los alimentos era prescrito para la “depresión del espíritu”, para la impotencia, para las piedras renales y para ciertos tipos de hechicerías; un tipo de cerveza que contenía sus semillas, junto con menta y azafrán, era dado en cierta dolencia femenina, cuyos síntomas eran parecidos a lo que actualmente se llama amenorrea. Los escitas se intoxicaban, durante sus ritos funerarios con los vapores obtenidos al poner las semillas del cáñamo o sus brotes florecidos secos sobre piedras enrojecidas por el calor. <sup>(5)</sup>

**Egipto:** algunos autores consideran que el cannabis no fue conocido por los egipcios y otros indican su utilización en el incienso y como medicina oral para “beneficio de las madres y de sus hijos” con un propósito que podría corresponder a la prevención de la hemorragia en el parto; mezclado con otras hierbas y con miel se utilizaba en la medicación de los ojos, en ungüentos y en vendajes. <sup>(5)</sup>

**Grecia y Roma:** Tanto los griegos como los romanos cultivaban la planta por su fibra, para utilizarla en la fabricación de cuerdas y de velas; los médicos conocieron algunas propiedades medicinales, entre las que se encontraba la producida por una mezcla de cannabis, cenizas y miel para el tratamiento de algunas ulceraciones, un naturalista romano aseguraba que su raíz cocida en agua aliviaba los calambres en las articulaciones, la gota y otros dolores similares. <sup>(5)</sup>

Dioscórides en su obra “De Materia Médica” describió dos tipos de cannabis: uno utilizado para hacer cuerdas de gran resistencia y otro con las que sus

raíces servían para ablandar las inflamaciones, disolver los edemas y disipar lo que él denominó “materia dura” de las articulaciones. <sup>(5)</sup>

Galeno escribió dos libros “De anatomicis administrationibus libri XV” y “De usu partium corporis humanis libri XVII”, en ellos indicó que el juego de las semillas era un analgésico para los dolores causados por la obstrucción del oído y que aliviaba los músculos de las extremidades, aunque también podía producir una conversación carente de sentido. <sup>(5)</sup>

Los médicos árabes describieron otros usos medicinales, como su uso para el oído, para la flatulencia y para curar la epilepsia, se recomendaba el hachís para estimular el apetito; tiempo después, en una farmacopea del siglo XVII era prescrito para una amplia variedad de dolencias. <sup>(5)</sup>

El hachís tuvo un uso muy extendido, sin embargo, ha estado prohibido en diversos periodos a lo largo de la historia, debido a que se creía que la gente que lo usaba habitualmente provocaba sus efectos perniciosos, debilitaba sus mentes, lo que les lleva a la manifestación de sentimientos maníacos, y les conducía en algunos casos a la muerte, algunos autores creen que sus aplicaciones médicas no alcanzaron una importancia debido a su reputación. <sup>(5)</sup>

**Europa:** En el siglo XIX su uso se popularizó en Gran Bretaña en relación con sus propiedades curativas. El divulgador de su aplicación terapéutica fue O`Shaughnessy, que había residido en la India como médico del ejército colonial inglés, observó la utilización que se hacía de esta droga para el tratamiento de la rabia, el reumatismo, la epilepsia y el tétanos; sus estudios facilitaron la incorporación del cáñamo hindú a la farmacopea inglesa y posteriormente, aunque en menor extensión a la de otros países europeos y a la de los Estados Unidos. Su utilización en estos países sirvió para corroborar el poder analgésico de la tintura en la ciática y en los dolores reumáticos y

dentales, se describió la mitigación de varios tipos de espasmos, el alivio de los paroxismos asmáticos, los efectos hipnóticos y la facilitación del parto al aumentar la fuerza de las contracciones uterinas; los extractos de cannabis utilizados no parecían ser lo bastante fuertes para producir efectos psicoactivos pero en algunos casos y sobre todo a concentraciones altas se describió la aparición de psicotoxicidad. <sup>(5)</sup>

Desde 1971, el uso del cannabis fue controlado por la denominada “Acta de drogas de abuso”, que prohibía la utilización médica tanto de la hierba como de sus cannabinoides, por lo que su utilización fue desterrada de la práctica médica; la controversia sobre sus acciones alucinógenas sobre el cerebro había eclipsado sus posibles usos médicos, sumado la utilización de medicamentos opiáceos y otros fármacos con acción analgésica, como la aspirina y los barbitúricos. <sup>(5)</sup>

El cannabis fue introducido en los Virreinos de Perú y de México por los conquistadores españoles y en Canadá y Estados Unidos por los colonos franceses e ingleses. En todos estos países la planta fue usada inicialmente para la obtención de fibra y sus propiedades intoxicantes fueron descubiertas después. <sup>(5)</sup>

**México:** Su uso se remonta a la época de la colonia, en donde su cultivo fue para obtener fibras textiles; los indígenas la sembraban para uso medicinal y por sus propiedades psicoactivas la llamaban “*pipiltzintzintlis*” refiriéndose a sus semillas y hojas; en la independencia se popularizó su uso con propósitos medicinales y para rituales mágico-religiosos; los Otomíes la usaban para el diagnóstico, curación y prevención de enfermedades; en la actualidad su principal uso medicinal es para el tratamiento de reumatismos, en donde se usa un preparado con las hojas secas de la planta maceradas en alcohol etílico

con ajo y hojas de tabaco, aplicándolo mediante fricciones en la parte afectada.<sup>(2)</sup>

## 1.2 Anatomía de Cannabis Sativa

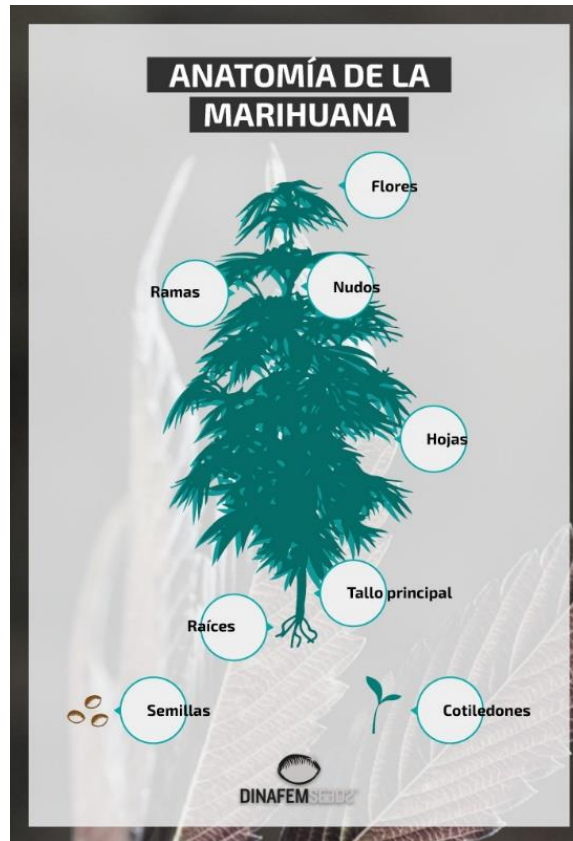
A pesar de que existen múltiples variedades de cannabis, todas las plantas poseen la misma anatomía; están compuesta por diferentes partes, cada una de las cuales cumple funciones determinadas. <sup>(9, 10)</sup>

**Raíces:** El sistema radicular se desarrolla bajo la superficie del medio de cultivo, sus funciones son aportar firmeza, absorber los nutrientes necesarios para la supervivencia y desarrollo de la planta; se conforma de una raíz primaria a partir de la que se desarrollan otras secundarias. <sup>(9)</sup>

**Tallo:** se eleva desde las raíces de las que surge, soporta el crecimiento vertical de la planta, es la principal y más grande vía vascular por la que se transporta el agua y los minerales desde las raíces al resto de zonas. Crece dependiendo el tipo de cannabis, en la sativa puede alcanzar hasta 3-4 mts de altura, se mantiene en posición erecta y es capaz de soportar el peso de las ramas y flores. Las partes del tallo desde donde salen las ramas se denominan **nudos** y las partes del tallo entre un nudo y otro se llaman **entrenudos**. <sup>(9, 10)</sup>

**Cotiledones:** son las hojas embrionarias, el primer conjunto de hojas que aparece tras la germinación, se forman durante la embriogénesis, crece por las reservas de energía almacenadas en las semillas, su aspecto verde indica la presencia de clorofila, permitiendo que realicen la fotosíntesis en las primeras etapas de crecimiento; su vida es corta ya que en cuanto la planta obtiene sus primeras hojas verdaderas se secan. <sup>(9)</sup>

**Hojas:** suelen aparecer en forma de abanico, presentan simetrías y crecen desde el tallo principal y las ramas, cumplen funciones muy importantes como la fotosíntesis y de la transpiración. <sup>(9, 10)</sup> **Fig. 2**



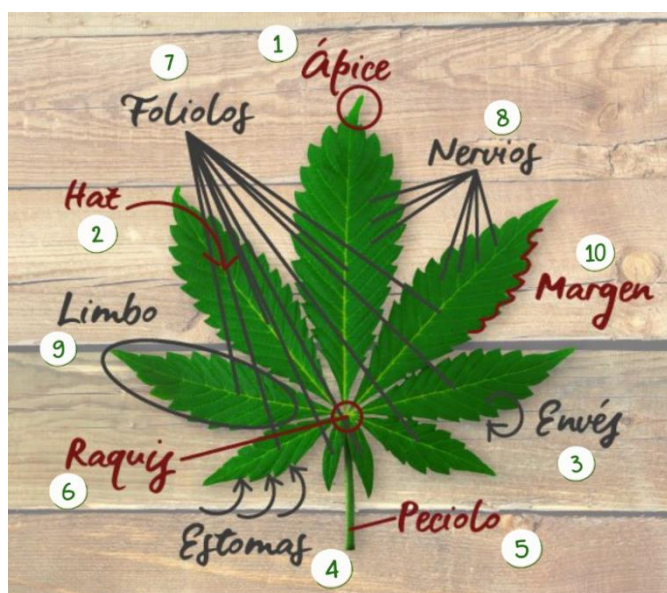
**Fig 2.** Anatomía de la planta *Cannabis Sativa*

**Las principales partes de las hojas son: Fig. 3**

1. **Ápice:** Es la punta de la hoja, en el cannabis se puede decir que contienen un ápice en la punta de cada foliolo. <sup>(11)</sup>
2. **Haz:** cara superior de la hoja, recibe la luz de forma directa y es de color verde intenso. <sup>(10)</sup>



3. **Envés:** cara inferior de la hoja, contiene la mayoría de estomas y es de color verde claro. <sup>(10)</sup>
4. **Estomas:** son aberturas microscópicas que se encuentran en el envés de las hojas y se encargan del intercambio de gases. <sup>(11)</sup>
5. **Pecíolo:** es el rabillo que une la hoja con el tallo. <sup>(10)</sup>
6. **Raquis:** es el eje central de la planta, donde acaba el pecíolo y comienza la formación de los folíolos. <sup>(11)</sup>
7. **Folíolo o pinna:** cada una de las partes separadas del limbo de la hoja. <sup>(11)</sup>
8. **Sistema vascular:** son los nervios de las hojas y se encargan de transportar los nutrientes por ella, se divide entre venación mayor, que es la línea principal que separa un folíolo, y venaciones menores que son las que salen de cada venación mayor. <sup>(10)</sup>
9. **Limbo:** es la superficie de cada folíolo en sí, está dividido en secciones que quedan delimitadas por los nervios. <sup>(11)</sup>
10. **Margen:** Es el borde de la hoja, que en el caso del cannabis normalmente es aserrado, con picos que sobresalen. <sup>(11)</sup>



**Fig 3.** Partes de las hojas de la planta de *Cannabis Sativa*

Existen diferentes tipos de hojas, dependiendo de la subclase de cannabis de la que se hable, debido a que con el paso de los años las distintas variedades se han ido aclimatando a su ambiente, mutando su estructura para adaptarse lo mejor posible a las condiciones de su entorno; entre sus adaptaciones se encuentran que las hojas pueden ser más grandes o pequeñas, amplias o estrechas, finas o gruesas dependiendo de la cantidad e intensidad de luz, el porcentaje de humedad relativa media, temperatura, cantidad de oxígeno y otros factores ambientales de cada hábitat. <sup>(11)</sup> **Fig. 4**

**Hojas sativas:** pueden llegar a tener hasta 13 foliolos o más, pero son muy estrechos comparados con los de las indicas, el color es más claro en general, y su grosor es menor, sin embargo, producen una mayor cantidad de hojas por lo que pueden compensar la falta de superficie de estas. <sup>(11)</sup> **Fig. 4**

**Hojas indicas:** son las hojas más grandes, gruesas y oscuras, un foliolo puede llegar a ser más grande que una hoja sativa o ruderalis entera, sin embargo, suelen contener menos foliolos (unos 9 como máximo).<sup>(11)</sup> **Fig. 4**

**Hojas ruderalis:** son las más pequeñas en general, al igual que la planta entera, que también suelen ser de menor tamaño que las otras subespecies, sus foliolos pueden ser 5 o 7 normalmente y son más parecidos a los de las sativas, tanto en disposición como en tamaño. <sup>(11)</sup> **Fig. 4**



**Fig 4.** Variedades de hojas de la planta de *Cannabis S.*

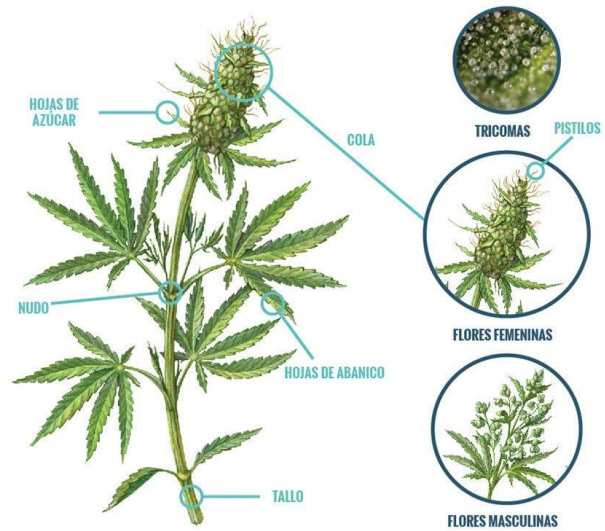
**Hojas de azúcar:** Son las pequeñas hojitas que crecen en los cogollos, se encuentran más escondidas y solo se asoman en las puntas de las hojas, reciben su nombre debido a la capa blanca de exquisitos tricomas que las cubre al final de la fase de floración. Cada variedad tiene cantidades diferentes de hojas azucaradas, con cantidades de tricomas variables; su tamaño también es variable, en ocasiones cubren el cogollo y otras veces apenas se asoman fuera de la flor. <sup>(12)</sup> **Fig. 5**

**Flores:** es el órgano reproductor de la planta, que se poliniza con el viento, su función principal es producir semillas para asegurar la reproducción de la especie; en el cannabis las flores hembra que se acumulan y consumen se conocen como **cogollos**. <sup>(10)</sup> **Fig. 5**

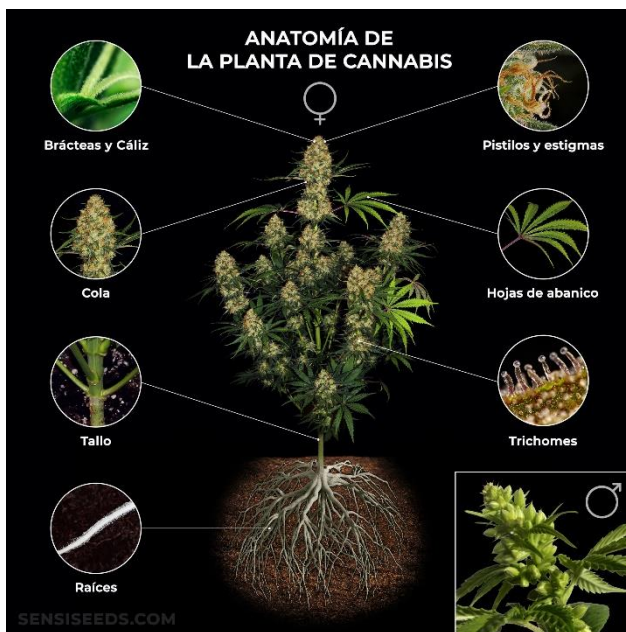
En el cannabis, existen dos tipos de flores:

1. **Flores macho:** son ramificadas y tienen estambres donde se encuentra el polen que sirve para fecundar las flores hembra. <sup>(10)</sup> **Fig. 5**
2. **Flores hembra:** son pistiladas y tienen cálices donde se encuentran los ovarios y los estigmas; sus partes son: <sup>(10)</sup> **Fig. 5**
  - **Cola:** es el cogollo situado en el extremo de la planta y que también se conoce como ojo, en la parte superior de la planta se encuentra el cogollo apical. <sup>(10)</sup> **Fig. 5**
  - **Cáliz:** suelen tener forma de lágrima y es donde se encuentra el ovario, tiene elevadas concentraciones de tricomas que contienen THC y otros cannabinoides. <sup>(10)</sup> **Fig. 6**
  - **Pistilo:** se encargan de sostener las partes reproductivas de la flor, es el hogar de los **estigmas** que son las hebras blancas y tenues que parecen pelitos, se encargan de recoger el polen de las plantas macho, en un principio tienen color blanco y van adquiriendo un color rojo, naranja, amarillo o marrón conforme la planta va madurando. <sup>(10)</sup> **Fig. 6**

- **Tricomas:** son glándulas microscópicas encargadas de producir la resina aromática y potente que se encuentran principalmente en la flor aunque también en menor medida en las hojas y en los tallos, ayuda proteger a la planta de los depredadores, en esta zona se encuentran los *cannabinoides* y los *terpenos*.<sup>(10)</sup> **Fig. 6**



**Fig 5.** Tipos de flores en la *Cannabis S.*



**Fig 6.** Partes de la flor femenina

## 1.3 Componentes de Cannabis Sativa

Se han identificado aproximadamente 500 compuestos diferentes, entre los que se encuentran: cannabinoides, terpenos, flavonoides, alcaloides, estilbenos, amidas fenólicas y lignanamidas, todos ellos varían en número y cantidad dependiendo del clima, tipo de suelo, variedad cultivada e incluso de la forma en que se haya realizado su cultivo. <sup>(2)</sup>

La mayor parte de los componentes no cannabinoides, son los constituyentes normales de una planta por lo que no se espera que contribuyan al perfil farmacológico. <sup>(13)</sup>

### 1.3.1 Cannabinoides

Son aquellas sustancias que tienen una estructura carbocíclica con 21 carbonos, entre los que se incluyen sus análogos y los productos procedentes de su transformación; están formados generalmente por tres anillos, ciclohexeno, tetrahidropirano y benceno. <sup>(5)</sup>

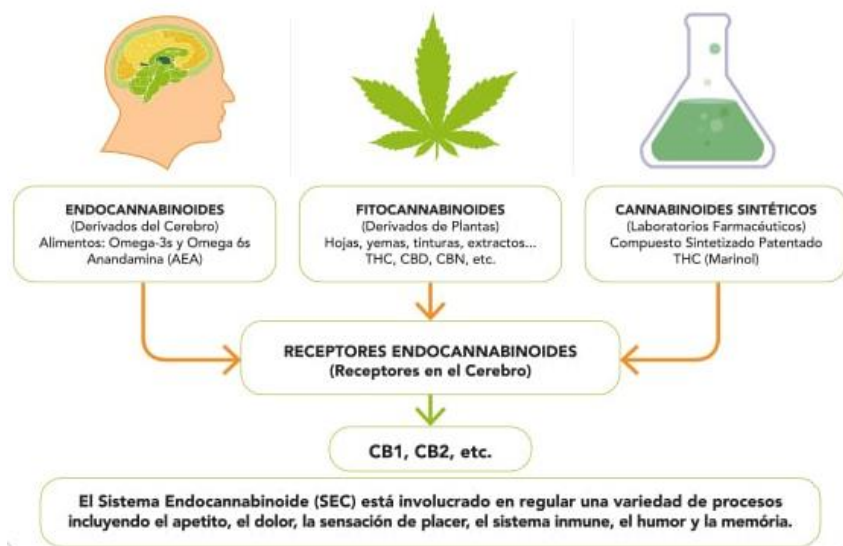
Son los componentes biológicamente activos del cannabis que suelen tener afinidad y actividad en los receptores de cannabinoides, son los componentes más abundantes y exclusivos. <sup>(2, 14)</sup>

Actualmente se conocen tres tipos de cannabinoides según su origen: <sup>(14)</sup>

#### Fig. 7

1. **Endocannabinoides:** Son ligando endógenos que se encuentra en el cuerpo de humanos y otros animales, tienen afinidad y actividad en los receptores de cannabinoides, por ejemplo: *Anandamida* y *2-AG*. <sup>(14)</sup>

2. **Fitocannabinoides:** son los cannabinoides que se encuentra en plantas de cannabis o purificado/extraído de material, se unen a los receptores para generar algún efecto terapéutico o psicotrópico, por ejemplo: *THC* y *CBD*. <sup>(14)</sup>
3. **Cannabinoides sintéticos:** son los diseñados en laboratorios. <sup>(14)</sup>



**Fig 7.** Tipos de cannabinoides

### 1.3.2 Terpenos

Los terpenos son compuestos orgánicos aromáticos y volátiles que están constituidos por la unión de unidades de un hidrocarburo de 5 átomos de carbono, llamado isopreno, en la planta se han identificado alrededor de 120 que son sintetizados en los tricomas glandulares presentes en las hojas y en las flores, y se acumulan en gran proporción en la resina producida. <sup>(2, 15)</sup>

Se evaporan a temperaturas elevadas creando corrientes de aire que enfrían la planta y que reducen la transpiración, así la ayudan a resistir la temperatura elevada sin sufrir desecación. <sup>(15)</sup>

Son los encargados de crear olor y el sabor de la planta, algunos de los más comúnmente identificados son *mirceno*, *pineno*, *limoneno*, *linalool*, *eucaliptolo*, y *el sesquiterpeno cariofileno*.<sup>(2, 15)</sup>

Se unen a los receptores pudiendo causar un efecto terapéutico, ya sea de forma independiente o de forma conjunta con los cannabinoides creando un efecto sinérgico (“entourage effect”).<sup>(2)</sup>

### 1.3.3 Otros componentes

Los flavonoides son las sustancias que le dan el color a la planta y se encuentran en forma libre o conjugada con un glucósido, se producen más de 20 y se encuentran principalmente en las hojas, dos de ellos: *la canflavina A* y *canflavina B* muestran actividad farmacológica como antiinflamatorias, antioxidantes, antialérgicas, antibióticas, antidiarreicas y anticancerígenas, otros estudios sugieren que modulan la acción de los cannabinoides.<sup>(2)</sup>

Los alcaloides son compuestos nitrogenados que se encuentran en menor proporción, tienen una actividad biológica a dosis bajas y puede derivar de aminoácidos, se han identificado por lo menos 10 en raíces, tallos, hojas, polen y/o semillas; debido a su baja concentración su evaluación farmacológica es difícil.<sup>(2)</sup>

Los estilbenoides son compuestos fenólicos cuya función es participar en los mecanismos de defensa de la planta, se han identificado alrededor de 19, algunos presentan actividad farmacológica como antibacteriana, antifúngica, antiinflamatoria, antineoplásica, neuroprotectora, protección cardiovascular y antioxidante.<sup>(2)</sup>

De las lignanamidas y amidas fenólicas, se han identificado alrededor de 11 compuestos; algunas lignanamidas han presentado actividad citotóxica (grossamida, cannabisisina D y G). mientras que las amidas fenólicas tienen actividad citotóxica, antiinflamatoria, antineoplásica y analgésica, mientras que algunas. <sup>(2)</sup>

## **CAPÍTULO 2. Cannabis Sativa: Cannabinoides**

También llamados “Fitocannabinoides”, son los componentes que se encuentran en plantas de cannabis, producen acciones farmacológicas principalmente a distintos niveles del sistema nervioso al tener interacción con el sistema endocannabinoide, al unirse a uno o más receptores, existen más de 100 diferentes, son de naturaleza terpenofenólica y se concentran en la resina producida en los tricomas sobre todo en las inflorescencias femeninas, están presentes en menor cantidad en hojas y tallos y ausentes en raíces y semillas. <sup>(3, 14, 16)</sup>

En la planta se encuentran en su forma ácida conformando ácidos carboxílicos, formados por un grupo carboxilo, en posición 3´ o 5´ del anillo de benceno, son muy inestables y al calentarse pierden su grupo carboxílico en la descarboxilación, lo que los transforma en cannabinoides neutros; el ácido cannabigerólico (CBGA) es el precursor de todos los cannabinoides y tiene una actividad antibiótica, aparece en las etapas iniciales del desarrollo de la planta y aumenta su presencia en las etapas finales de la maduración. <sup>(13, 17)</sup>

Su efecto psicotrópico se encuentra bien documentado, pero también se les han atribuido otros efectos farmacológicos, tales como: antinociceptivo, antiepiléptico, cardiovascular, inmunosupresivo, antiemético, estimulante del apetito, antimicrobiano, antiinflamatorio, neuroprotector; y efectos positivos en síndromes psiquiátricos, tales como depresión, ansiedad y desórdenes del



sueño, estos efectos pueden ser producirse por la naturaleza agonista o antagonista de algunos de estos cannabinoides sobre los receptores CB<sub>1</sub> y/o CB<sub>2</sub>.<sup>(2)</sup>

<b>Los principales cannabinoides son:</b> <sup>(13)</sup>
▪ '9 -tetrahidrocannabinol ('9 -THC o THC)
▪ '8 -tetrahidrocannabinol ('8 -THC)
▪ Cannabidiol (CBD)
▪ Cannabinol (CBN)

<b>Otros cannabinoides presentes en la planta:</b> <sup>(13)</sup>
Estos cannabinoides aparecen en diferentes cantidades, según la variedad de cannabis sativa. <sup>(13)</sup>
▪ Cannabicromeno (CBC)
▪ Cannabicitrol (CBL)
▪ Cannabigerol (CBG)
▪ Monometiliter del cannabigerol (CBGM)
▪ Cannabielsoina (CBE)
▪ Cannabinodiol (CBND)
▪ Cannabitriol (CBT)
▪ Dehidrocannabifurano
▪ Cannabicitrano

## **2.1 Delta-9-tetrahidrocannabinol ( $\Delta$ 9-THC)**

Se aisló e identificó por primera vez como uno de los principales compuestos psicoactivos de cannabis sativa en la década de 1960, es un compuesto altamente hidrofóbico, lipofílico y es el más abundante, se une a ambos receptores de cannabinoides con afinidades similares por CB<sub>1</sub> y CB<sub>2</sub>, pero se ha demostrado que posee menos afinidad intrínseca por CB<sub>2</sub>; imita las

acciones de los cannabinoides endógenos que regulan la homeostasis del organismo y su estado de salud. (3, 14, 17)

La administración de THC a modelos animales y humanos destacó las enormes y potentes propiedades psicoactivas de este compuesto con efectos sobre la locomoción, la ansiedad, el dolor, la cognición y la percepción de la realidad. (18)

Es el principal cannabinoide producido por las variedades de cannabis sativa, sus niveles pueden alcanzar hasta el 20 o 30 % de la flor femenina seca, si su contenido es inferior al 0,3% de la masa de flores secas (la legislación varía del 0,2 al 1% entre países) y su consumo no tiene efectos alucinógenos, la planta se considera cáñamo. (3)

Es un agonista parcial de ambos receptores cannabinoides: **CB<sub>1</sub>**, modulador de efectos psicoactivos, y **CB<sub>2</sub>**, modulador de efectos inmunológicos y antiinflamatorios. Sus efectos psicoactivos incluyen ansiedad, paranoia, alteraciones perceptivas y déficits cognitivos; estos efectos mediados por CB<sub>1</sub> son causados por la perturbación de la neurotransmisión GABA/glutamatérgica y la liberación de dopamina, son generalmente agudos, transitorios y auto limitados; después de su administración se han informado casos de hipo locomoción, hipotermia, catalepsia , analgesia y aumento de la ingesta de alimentos. (8)

A pesar de ser conocido por sus efectos psicotrópicos principalmente, también posee propiedades terapéuticas que pueden aprovecharse con fines medicinales, como: analgésico, antiinflamatorio, anticonvulsivante, antiespasmódico, miorelajante, antinociceptivo, inductor del sueño, antiemético y antinauseoso. (17)

## 2.2 Cannabidiol (CBD)

Es un isómero del THC que no presenta actividad psicoactiva, tiene una afinidad significativamente menor por los receptores CB<sub>1</sub> y CB<sub>2</sub> comparado con THC, se le han propuesto varios otros objetivos cerebrales y efectores moleculares además de receptores de cannabinoides, incluidos numerosos canales iónicos clásicos, receptores, transportadores y enzimas. <sup>(18)</sup>

Ejerce efectos farmacológicos a través de objetivos moleculares específicos, como los receptores de adenosina, los receptores de glicina, los receptores de opioides, los receptores de serotonina, los receptores acoplados a la proteína G no endocannabinoide, los receptores nicotínicos de acetilcolina, los receptores activados por proliferadores, por lo que muestra propiedades anticonvulsivas, antiinflamatorias, antimicrobianas, antiespasmódicas, ansiolíticas, antináuseas, antiartritis reumatoide y neuroprotectoras. Es capaz de inducir la muerte de células cancerígenas e inhibir la reabsorción ósea. <sup>(8, 17)</sup>

Se le ha atribuido recientemente un papel neuroprotector al comprobar su actuación como antioxidante frente a los efectos oxidativos producidos en las neuronas por la liberación de glutamato, aunque los resultados son preliminares, al tratarse de un estudio en cultivo de células de rata, apuntan a una posible actividad protectora de este compuesto en el cerebro. <sup>(13)</sup>

Ha sido relacionado con el sistema inmune, al suprimir la producción de anticuerpos en cultivos celulares de bazo de ratón, en presencia de células T y de macrófagos activado, se ha observado que, en algunas líneas celulares del sistema inmune, inhibe la producción de diversas citoquinas (IL-8, IL-10, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ ), lo que indica sus posibles efectos beneficiosos en enfermedades inflamatorias/autoinmunes. <sup>(13)</sup>

Recientemente, se ha demostrado que el CBD es un agonista inverso de los receptores acoplados a proteína G, como GPR3, GPR6 y GPR12, lo que sugiere nuevos usos terapéuticos del CBD para la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, el cáncer y la infertilidad. <sup>(8)</sup>

Algunos de sus efectos en estos objetivos en ensayos in vitro solo se manifiestan en concentraciones altas, lo que puede ser difícil de lograr in vivo, particularmente dada la biodisponibilidad relativamente baja del CBD. <sup>(18)</sup>

Es capaz de afectar la biodisponibilidad, la unión al receptor y las acciones moleculares del THC al administrarse juntos (efecto sequito), se demostró que se reducen los efectos adversos que puede presentar el THC logrando un mejor efecto terapéutico con un buen perfil de seguridad. <sup>(17, 18)</sup>

### **2.3 Cannabinol (CBN)**

Es producto resultante de la degradación del THC durante el proceso de secado y no tanto un cannabinoide presente en la planta, sin embargo, presenta características psicoactivas leves comparado con su molécula original, tiene mayor afinidad por los receptores CB<sub>2</sub> que por los CB<sub>1</sub>. <sup>(18)</sup>

Su actuación sobre el receptor CB<sub>2</sub> en esplenocitos y timocitos, al inhibir la adenilato ciclasa, reduce la actividad de la proteína quinasa A y de los factores de transcripción dependientes del AMPc, esta reducción, implica una disminución en la transcripción del gen para la interleuquina-2 (IL-2), la disminución de la liberación de IL-2 podría contribuir a explicar la capacidad de inmunomodulación atribuida a los cannabinoides, dado que esta proteína participa en la regulación de la actividad del sistema inmune. <sup>(13)</sup>

## 2.4 Otros fitocannabinoides.

**Cannabigerol (CBG):** tienen una estructura química heterogénea y no producen acción psicoactiva mediada por el receptor CB<sub>1</sub>, Es un agonista de los receptores adrenérgicos  $\alpha$ -2 capaz de inhibir la liberación de catecolaminas, con efectos de sedación, relajación muscular y analgesia, disminuye las contracciones inducidas por la acetilcolina en la vejiga humana, y esta acción no se ve afectada por los antagonistas de los receptores CB<sub>1</sub> o CB<sub>2</sub>.<sup>(8)</sup>

**Cannabicromeno (CBC):** Desde un punto de vista estructural, es uno de los fitocannabinoides más estables, se han encontrado contenidos más altos en la etapa vegetativa de la planta en comparación con su etapa reproductiva. Sus compuestos no muestran ninguna psicoactividad mediada por CB<sub>1</sub>, parece reducir los niveles de óxido nítrico, IL-10 e interferón- $\gamma$  en los macrófagos peritoneales activados por LPS, por lo que podría limitar los efectos del NO y tener un efecto curativo sobre la enfermedad inflamatoria intestinal; algunos autores sugieren que tiene un efecto potencial en las células madre neurales en el cerebro adulto.<sup>(8)</sup>

**$\Delta$ -9-tetrahidrocannabivarina ( $\Delta$  9-THCV):** es un compuesto de tipo THC, se considera antagonista del receptor CB<sub>1</sub> ya que a dosis bajas (< 3 mg/kg) antagoniza los efectos del  $\Delta$  9-THC actuando sobre la ingesta de alimentos en ratones, por el contrario, a dosis más altas (10 mg/kg) muestra un perfil agonista; es capaz de activar los receptores CB<sub>2</sub> e inhibir la producción de óxido nítrico estimulada por LPS en los macrófagos.<sup>(8)</sup>

### CAPÍTULO 3. Sistema Endocannabinoide

El descubrimiento del THC en la década de 1960 como componente psicoactivo del *cannabis* inspiró la investigación sobre su farmacología y mecanismo de acción. <sup>(14)</sup>

En la década de 1990 al descubrirse los receptores de cannabinoides: el receptor (CB<sub>1</sub>) localizado inicialmente en cerebro de rata y posteriormente en el cerebro humano y después en 1993 el segundo receptor (CB<sub>2</sub>) localizado en una línea celular leucémica promielocítica humana y en bazo de rata, se dio el descubrimiento del Sistema Endocannabinoide (ECS). <sup>(14)</sup>

Es uno de los sistemas neuroreguladores más importantes, es responsable de la homeostasis de la mayoría de los sistemas del cuerpo, es decir, mantener al organismo en condiciones de equilibrio fisiológico que brinden un estado de salud lo más óptimo posible. Se compone de ligandos endógenos (endocannabinoides), receptores de cannabinoides (receptores CB<sub>1</sub> y CB<sub>2</sub>) y enzimas participantes en la síntesis y degradación de endocannabinoides, que contribuyen en conjunto a la regulación de diversas funciones entre las que se encuentran el aprendizaje y la memoria, la respuesta al estrés y el dolor, la regulación del sueño, los mecanismos de recompensa, la ingesta de alimentos, los movimientos y el control de la postura; además de servir como modulador en distintos sistemas como el inmunológico, cardiovascular, gastrointestinal y reproductivo, e incluso en el desarrollo neuronal. <sup>(14, 19, 21)</sup>

Es un sistema con receptores distribuidos en todo el cuerpo: cerebro, órganos, tejido conectivo, piel, órganos y células de nuestro sistema inmunitario, incluso se sabe que está involucrado en el desarrollo fetal; no solo está presente en humanos, también lo poseen los animales. <sup>(19)</sup>

Durante el proceso de desarrollo cerebral regula la proliferación, migración, especificidad y supervivencia de las células neuronales progenitoras, dirige la diferenciación fenotípica neural y favorece la comunicación sináptica, su influencia durante el desarrollo cerebral durante el embarazo puede generar alteraciones importantes en los bebés. <sup>(25)</sup>

<b>El sistema endocannabinoide modula los procesos fisiológicos que regulan: <sup>(19)</sup></b>
▪ Sistema inmunológico (innato y adaptativo)
▪ Inflamación
▪ Dolor / analgesia
▪ Respuesta al estrés, emociones, estados de ánimo, ansiedad y depresión
▪ Función cognitiva, memoria y aprendizaje
▪ Ciclo de sueño y vigilia
▪ Homeostasis del tracto gastrointestinal, incluida la regulación de ingesta de alimentos y saciedad, gastroprotección, náuseas y emesis, secreción gástrica, motilidad, inflamación intestinal y proliferación celular en el intestino
▪ Homeostasis energética y regulación del metabolismo de lípidos y glucosa
▪ Fertilidad, embarazo, desarrollo prenatal y posnatal
▪ Ciclo de vida y muerte celular, control de células cancerosas y citoprotección
▪ Neurotransmisores, neuroprotección y plasticidad neuronal

En general desempeña un papel en múltiples procesos fisiológicos, pero cuando funciona mal también lo hace en procesos fisiopatológicos. <sup>(19, 20)</sup>

Es un objetivo valioso para el tratamiento de muchas enfermedades y trastornos, como múltiples tipos de cáncer, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, trastornos psiquiátricos, trastornos del estado de ánimo y ansiedad, obesidad y abuso de sustancias. <sup>(20)</sup>

Principalmente está formado por tres componentes:

- 1. Ligandos endógenos** (endocannabinoides), los dos principales son N-araquidonoiletanolamina, mejor conocida como anandamida (AEA) y 2-araquidonoilglicerol (2-AG). <sup>(19)</sup>
- 2. Receptores de cannabinoides** (CB), los dos principales son los receptores CB<sub>1</sub> y CB<sub>2</sub>, que pertenecen a los receptores acoplados a proteína G, que se unen a los endocannabinoides, sin embargo, hay otras clases de receptores que parecen unirse también a los endocannabinoides). <sup>(19)</sup>

**CB<sub>1</sub>** se encuentra en mayor abundancia en áreas del sistema nervioso central, relacionadas con la actividad motora (ganglios basales y cerebelo), de memoria y aprendizaje (hipotálamo), de las emociones (amígdala) y endocrinas (hipotálamo y médula espinal) aunque se ha encontrado también en órganos y tejidos periféricos; mientras que **CB<sub>2</sub>** tiene una presencia mayor en las células de los sistemas inmune y hematopoyético. Ambos receptores se expresan en la mayoría de los órganos y tejidos del organismo. <sup>(21)</sup>

- 3. Enzimas:** responsables de su síntesis, metabolismo y degradación de los endocannabinoides, regulan su disponibilidad in vivo y son responsables de mantener lo que se conoce como “tono endocannabinoide”. <sup>(19)</sup>



### 3.1 Receptores Cannabinoides

En este sistema se encuentran dos principales receptores de cannabinoides: el CB<sub>1</sub> y el CB<sub>2</sub>, que son miembros de la familia de receptores acoplados a proteína G (GPCR), Ambos son receptores metabotrópicos acoplados a través de proteínas G a la adenilil ciclasa y la proteína quinasa activada por mitógeno (MAPK), inhiben la adenilil ciclasa y activan la proteína quinasa activada por mitógeno (MAPK) mediante la señalización a través de proteínas G <sub>i/o</sub>.<sup>(19)</sup>

El primero, se encuentra en mayor abundancia en áreas del sistema nervioso central, relacionadas con la actividad motora (ganglios basales y cerebelo), de memoria y aprendizaje (hipotálamo), de las emociones (amígdala) y endocrinas (hipotálamo y médula espinal) aunque se ha encontrado también en órganos y tejidos periféricos; el segundo tiene una presencia mayor en las células de los sistemas inmune y hematopoyético. Ambos receptores se expresan en la mayoría de los órganos y tejidos del organismo.<sup>(21)</sup>

A estos receptores se ligan tanto los cannabinoides de la planta como los ligandos sintetizados por el propio organismo (cannabinoides endógenos: anandamida y 2-araquidonilglicerol).<sup>(24)</sup>

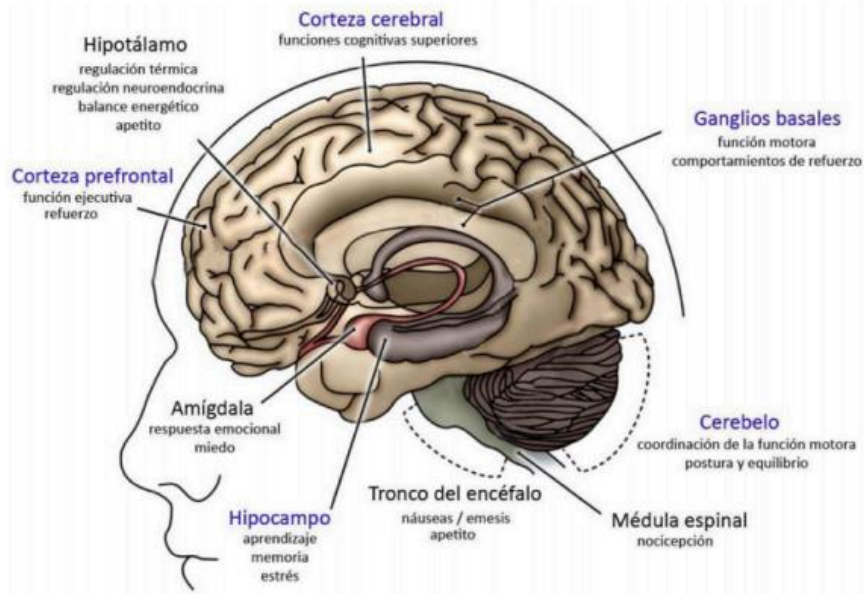
#### 3.1.1 Receptores CB<sub>1</sub>

Descubierto en 1990, se localiza principalmente en el sistema nervioso central, la mayor concentración de estos receptores se encuentra en los ganglios basales, capa molecular del cerebelo y ciertas partes del hipocampo y, en menor concentración, en las capas I y IV de la corteza cerebral, mientras que un escaso número se localizan en el hipotálamo, el tallo cerebral y la médula espinal; en concentraciones menos importantes, los receptores CB<sub>1</sub> se encuentran en algunos tejidos periféricos, tales como el bazo, el corazón, la

próstata, los ovarios, el útero, hígado, pulmones, musculatura lisa, adipocitos, tracto gastrointestinal, células pancreáticas, endotelio vascular, órganos reproductivos y sistema inmunológico. (22)

La expresión de este receptor es mayoritariamente pre sináptica en axones y terminales nerviosos, aunque también puede estar en dendritas y somas de las neuronas; Su presencia en los ganglios basales, explica sus efectos sobre la actividad motora, en áreas del hipocampo y zonas corticales justifica los efectos sobre la memoria, cognición y aprendizaje, así como sus acciones anticonvulsivantes. (21, 22) **Fig. 8**

Estos efectos son posibles debido a que su activación modula la liberación de otras sustancias endógenas como la acetilcolina, noradrenalina, serotonina, glutamato, dopamina, GABA y D-asparato. (21)



**Fig 8.** Áreas en donde se expresa el receptor CB<sub>1</sub> y funciones en las que interviene

Se encuentran principalmente en las terminales de las neuronas centrales y periféricas, su activación conduce a efectos centrales y periféricos y a los efectos específicos sobre los sistemas nervioso, cardiovascular, gastrointestinal, reproductivo y otros que son esenciales para el funcionamiento fisiológico normal. <sup>(19)</sup>

La unión de ligandos endógenos a los receptores CB<sub>1</sub> generalmente media la inhibición de la liberación en curso de varios neurotransmisores inhibidores y excitatorios diferentes. <sup>(19)</sup>

Es el receptor responsable del “subidón” asociado con el uso recreativo del cannabis ya que este es el receptor que el tetrahidrocannabinol (THC) se une en el cerebro. <sup>(19)</sup>

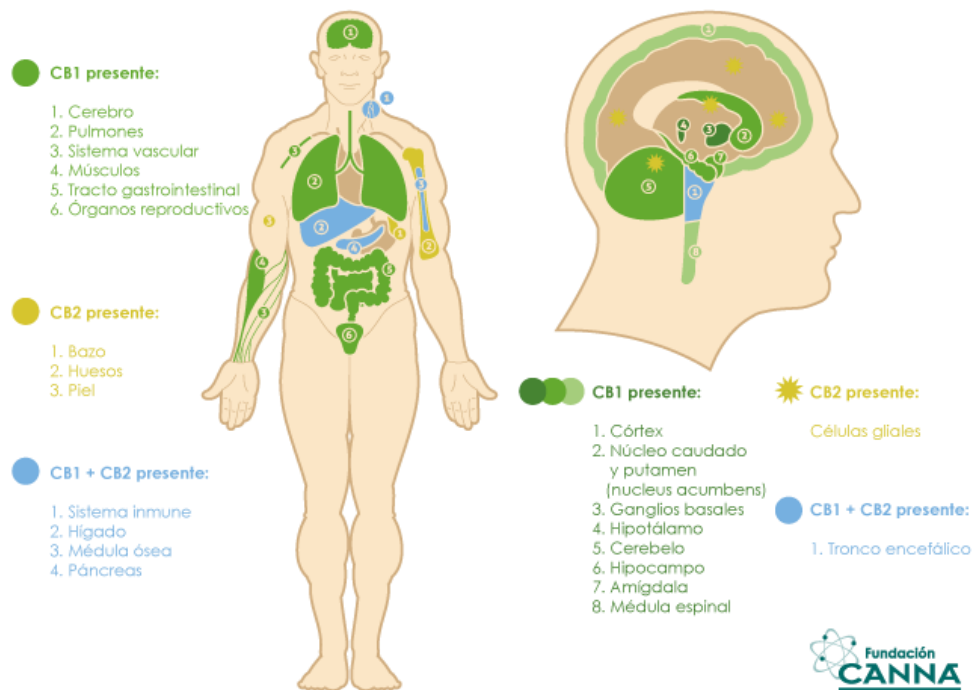
### **3.1.2 Receptores CB<sub>2</sub>**

Identificados en 1963, su distribución de los receptores se encuentra predominantemente en tejidos periféricos, especialmente en células y órganos inmunitarios donde actúan como inmunomoduladores; están principalmente en el bazo, amígdalas y células del sistema inmunitario como por ejemplo los macrófagos, neutrófilos, monocitos, linfocitos B, linfocitos T y células microgliales, su presencia en estos tejidos explica sus efectos inmunosupresores. <sup>(19, 22)</sup>

Recientemente se ha demostrado su presencia en las fibras nerviosas de la piel y en los queratinocitos, en las células óseas como los osteoblastos, los osteocitos y los osteoclastos, en las células hepáticas y en las secretoras de somatostatina del páncreas. Su presencia también se ha demostrado en el tracto gastrointestinal y en baja concentración el sistema nervioso central, en

los astrocitos, en las células microgliales y en las neuronas del tallo cerebral.<sup>(22)</sup>

**Fig. 9**



**Fig 9.** Distribución de los receptores cannabinoides

La estimulación de los receptores CB<sub>2</sub> en las células y tejidos del sistema inmunitario generalmente conduce a mecanismos de protección: la inflamación o la lesión tisular desencadenan aumentos rápidos en los niveles de endocannabinoides locales, que regulan las respuestas de señalización rápida en las células inmunitarias y otras células, modulando sus funciones. Su activación en las células inmunitarias suele mediar los efectos inmunosupresores, atenuando la respuesta inflamatoria autoinmune, lo que limita la lesión tisular, es decir, la inhibición de la proliferación, la inducción de apoptosis, la supresión de la producción de citocinas y quimiocinas y la migración de células inmunitarias estimuladas, y la inducción de células T reguladoras.<sup>(19)</sup>

Los receptores CB<sub>2</sub> se expresan en el cerebro y son un componente importante del sistema nervioso, están implicados en el control de la proliferación, diferenciación y supervivencia en células neurales y no neurales, están involucrados en la inflamación del SNC, parte de la fisiopatología de varias afecciones. <sup>(19)</sup>

### **3.2 Endocannabinoides**

Los endocannabinoides son moléculas lipídicas que contienen cadenas largas de ácidos grasos poliinsaturados, amidas, ésteres y éteres; son ligando endógenos que se encuentra en el cuerpo de humanos y otros animales que tiene afinidad y actividad en los receptores de cannabinoides. <sup>(14, 16)</sup>

Su existencia empezó a investigarse cuando se dio a conocer la existencia de receptores para cannabinoides en el organismo humano, se sospechaba de la existencia de algún compuesto endógeno que pudiera actuar sobre ellos, lo que llevo a que en 1992 a partir de cerebro de porcinos se aislara el primer cannabinoide endógeno, al que se le llamo anandamida, que luego fue detectado en humanos y en muchos otros animales. Posteriormente en 1995 se informó de la presencia de otro compuesto, el 2-araquidonoilglicerol. <sup>(13, 22)</sup>

Los endocannabinoides actúan sintetizándose bajo demanda cuando es necesario, se unen a los receptores para efectuar el cambio y luego se degradan y eliminan rápidamente cuando han cumplido su propósito, se describen como transmisores retrógrados porque normalmente viajan hacia atrás en contra del flujo habitual de transmisores sinápticos, es decir, se liberan de la célula postsináptica y actúan sobre la célula presináptica, donde los receptores diana están densamente concentrados. <sup>(1, 19)</sup>

Los principales endocannabinoides son **araquidonoiletanolamina (anandamida, abreviado como AEA) y 2-araquidonoilglicerol (2-AG)**, con otros tres identificados: 2-araquidonil gliceril éter (2-AGE, éter de noladina), O-araquidonoil etanolamina (O-AEA, virodhamine) y N-araquidonoil dopamina (NADA).<sup>(19)</sup>

Anandamida y 2-AG se sintetizan postsinápticamente bajo demanda en respuesta a una señal interna, a través de un proceso de escisión enzimática de los precursores de lípidos unidos a la membrana presentes en la capa de fosfolípidos, por lo que no actúan tan rápidamente como los neurotransmisores típicos, si no que actúan principalmente en la zona presináptica de los receptores CB<sub>1</sub> y su acción principal en los nervios es reducir la liberación neuronal de otros transmisores, por lo que cuando se desencadena la síntesis, los endocannabinoides se mueven de forma retrógrada, desde la región postsináptica a la presináptica.<sup>(19)</sup>

Los precursores y las enzimas que sintetizan los endocannabinoides están presentes en la superficie, anandamida y 2-AG se forman a partir del ácido araquidónico (AA) de fosfolípidos unidos a la membrana, sintetizados en terminales postsinápticos tras el aumento de los niveles de calcio intracelular, se liberan por difusión, ya sea de forma pasiva o facilitada por proteínas de unión a lípidos.<sup>(19)</sup>

Se unen a los dos principales receptores extracelulares de cannabinoides, los receptores CB<sub>1</sub> y CB<sub>2</sub>, y se dice que son agonistas de estos receptores (lo que significa que activan los receptores): Anandamida es un agonista parcial de alta afinidad de CB<sub>1</sub> y casi inactivo en CB<sub>2</sub> y 2-AG actúa como un agonista completo en ambos CBR con una afinidad de moderada a baja.<sup>(19, 23)</sup>

Los endocannabinoides también se unen a otros receptores no CB<sub>1</sub>/CB<sub>2</sub> como GPR55, así como a sitios de unión intracelulares (como el receptor transitorio de potencial vanilloide 1 o canal TRPV<sub>1</sub>) y a receptores que residen en el núcleo. <sup>(19)</sup>

Una vez que los endocannabinoides han cumplido su función, un sistema de recaptación finaliza su acción (los endocannabinoides se internalizan en la célula y se metabolizan o degradan rápidamente); se cree que un sistema transportador de membrana celular endocannabinoide está involucrado en el control del transporte y metabolismo de anandamida y 2-AG y en la eliminación rápida de los endocannabinoides de la circulación, aunque este proceso aún no se comprende del todo. <sup>(19)</sup>

Las enzimas de degradación de anandamida (amida hidrolasa de ácidos grasos [FAAH-1 y FAAH-2]) se unen a las membranas intracelulares y las proteínas de unión a ácidos grasos (FABP) transportan anandamida a FAAH intracelular para su inactivación y degradación, FAAH hidroliza anandamida a ácido araquidónico y etanolamina, la enzima degradante anandamida-FAAH se expresa ampliamente en el cerebro, en las estructuras postsinápticas. Existen otras enzimas que pueden degradar la anandamida se encuentran dentro de los lisosomas, pero lo hacen de forma deficiente. <sup>(19)</sup>

La metabolización de 2-AG tiene al menos ocho enzimas diferentes participando, estas degradan el 2-AG en sus partes componentes de ácido araquidónico y glicerol o lo transforman en moléculas de señal altamente bioactivas, se ubican postsináptica y presinápticamente, proporcionando mecanismos paralelos para el control espacial de la señalización endocannabinoide. El monoacilglicerol (MAGL) se considera la principal enzima que degrada el 2-AG, responsable del 85 % de su hidrólisis y el MAGL se localiza con los receptores CB<sub>1</sub> en las terminales de los axones. <sup>(19)</sup>

**Anandamida (AEA):** es un agonista parcial de los receptores CB<sub>1</sub> y CB<sub>2</sub>, tiene una mayor afinidad por los receptores CB<sub>1</sub> y tiene una actividad intrínseca relativa más baja en los receptores CB<sub>2</sub>; es tónicamente activo durante el desarrollo y actúa como un factor de crecimiento: su función es promover y regular el desarrollo neuronal donde es fundamental en la formación de sinapsis y la búsqueda de rutas axonales, en la edad adulta, actúa como un modulador de la respuesta al estrés y los efectos dentro del cerebro están muy localizados, actúa como un neurotransmisor retrógrado y afecta a las células en las inmediaciones. <sup>(19)</sup>

Se une a varios receptores no cannabinoides que incluyen: <sup>(19)</sup>

- Receptores transitorios del miembro 1 de la subfamilia V del canal catiónico del potencial del receptor (TRPV<sub>1</sub>)
- Receptores activados por el proliferador de peroxisomas (PPAR- $\alpha$  y PPAR- $\gamma$ ): receptores que se dirigen a genes involucrados en la regulación del metabolismo, homeostasis energética, la inflamación y la diferenciación celular.
- Receptor de proteína G 55 (GPR55)

**2-araquidonilglicerol (2-AG):** es un agonista completo de los receptores CB<sub>1</sub> y CB<sub>2</sub> con una afinidad ligeramente mayor por los receptores CB<sub>1</sub>, tiene una potencia CB<sub>1</sub> y CB<sub>2</sub> más alta que AEA; es más tónicamente activo en el SNC adulto, actuando más como un neuromodulador, en forma de neurotransmisor retrógrado, ejerciendo efectos sobre los receptores CB<sub>1</sub> ubicados en las neuronas reguladoras presinápticas que pueden ser excitatorios (neurotransmisor = glutamato) o inhibidores (neurotransmisor = receptores GABA), es un mensajero sináptico retrógrado particularmente rápido. <sup>(19)</sup>



### 3.3 Mecanismo de acción del sistema endocannabinoide

Existen varios mecanismos de acción por los cuales los endocannabinoides ejercen sus efectos, la comprensión clásica y documentada es lo que sucede dentro del sistema nervioso, sin embargo, el sistema está involucrado en casi todas las células del cuerpo. <sup>(19)</sup>

En el sistema nervioso el sistema endocannabinoide promueve la homeostasis, central y también periféricamente mediante la reducción de la tasa de activación o transmisión neuronal al limitar la liberación de otros neurotransmisores; en condiciones homeostáticas normales, los endocannabinoides se encuentran en niveles bajos; sin embargo, se sintetizan en las neuronas postsinápticas en grandes cantidades cuando se estimulan en respuesta a estímulos dolorosos, infecciones bacterianas o virales, estrés, inflamación y ejercicio, en específico se sintetizan bajo demanda en la neurona postsináptica a partir de los fosfolípidos de la membrana plasmática en respuesta a una mayor concentración de calcio intracelular y/o receptores acoplados a proteína G activados. <sup>(19)</sup>

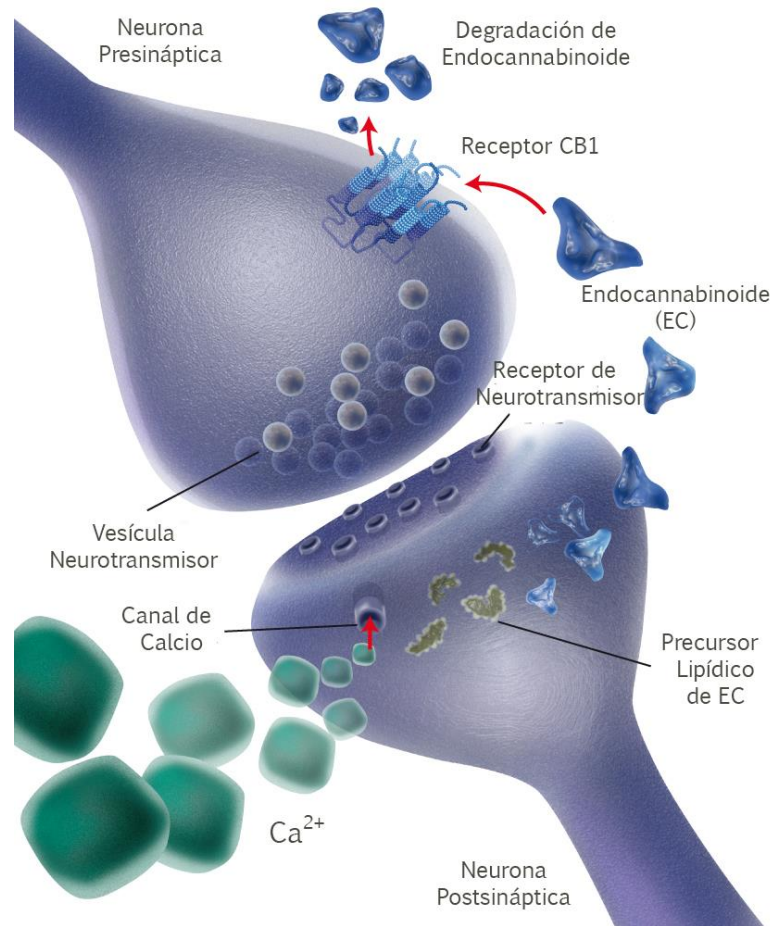
Se cree que el 2-AG es el principal ligando endógeno para los receptores de cannabinoides en todo el SNC, sin embargo, anandamida desempeña un papel en la transmisión sináptica al activar TPPV1 e inhibir los canales de calcio de tipo L y puede regular negativamente la biosíntesis de 2-AG y los efectos fisiológicos en el cuerpo. <sup>(19)</sup>

Los endocannabinoides viajan de forma retrógrada y se unen a los receptores de cannabinoides en las terminales presinápticas, actuando como “mensajeros retrógrados”, se cree que esta señalización retrógrada endocannabinoide está mediada principalmente por 2-AG, la AEA producida en las terminales postsinápticas también puede activar los receptores CB<sub>1</sub>

presinápticos, así como otros receptores no cannabinoides; los endocannabinoides, principalmente 2-AG, cruzan fácilmente la membrana de la terminal postsináptica hacia la hendidura sináptica, sin embargo, dado que se derivan de precursores de lípidos, no tienen carga y son hidrófobos, no pueden difundirse libremente y se cree que se difunden a través de gradientes de concentración generados o a través de endocitosis que involucran caveolas/balsas de lípidos a través de proteínas transportadoras, su unión a los receptores de cannabinoides suprime la liberación de neurotransmisores al inhibir los canales de calcio dependientes de voltaje (tipos L, N, P, Q) (que luego reducen el flujo de entrada de calcio presináptico), así como al activar los canales de K<sup>+</sup> y al inhibir la adenilato ciclasa y los niveles de la vía cAMP/PKA. <sup>(19)</sup>

La unión de los endocannabinoides a los receptores de cannabinoides provoca esencialmente la supresión de la excitación neuronal y la inhibición de la liberación de neurotransmisores inducida por la despolarización, incluidas las monoaminas, los aminoácidos y los neuropéptidos. <sup>(19)</sup>

El 2-AG adicional en la hendidura sináptica es absorbido por las terminales presinápticas y luego es degradado (predominantemente) por el monoacilglicerol (MAGL) en ácido araquidónico y glicerol; la anandamida es degradada por la amida hidrolasa de ácidos grasos (FAAH) dentro de la terminal presináptica (o dentro de las células en el caso de la señalización no neuronal) en ácido araquidónico y etanolamina. <sup>(19)</sup> **Fig. 10**



**Fig 10.** Sistema Endocannabinoide

## CAPÍTULO 4: Formas de consumo de *Cannabis Sativa*

### 4.1 Marihuana

La *Cannabis Sativa* comúnmente se consume en un preparado elaborado a partir de las flores, hojas y tallos pequeños, conocida como “marihuana”.<sup>(25)</sup>

Su principal sustancia psicoactiva, es el *delta-9-tetrahidrocannabinol* (THC), el cual posee una afinidad natural tanto con los receptores CB<sub>1</sub> y CB<sub>2</sub>, lo que en parte explica sus efectos asociados como: la disminución de la actividad

motora, la hipotermia, la reducción del dolor y las acciones psicoactivas propiamente dichas. <sup>(21)</sup>

Puede administrarse por varias vías, la preferida por los consumidores es la inhalada, con la inhalación de humo la absorción es rápida y la cantidad absorbida depende de la manera en que se fume, el humo llega a los pulmones y la alta liposolubilidad de sus componentes, en especial del THC, favorece su paso rápido a través de la membrana de los capilares alveolares y alcanza la circulación pulmonar, la sistémica y finalmente, llega al SNC, donde ejerce sus efectos principales. <sup>(25)</sup>

La razón principal para consumirla es experimentar su efecto euforizante, con sensación de bienestar, locuacidad, disminución de la ansiedad, del estado de alerta, de la irritabilidad y aumento de la sociabilidad, la sensación de bienestar y placer suele acompañarse de distorsiones en las percepciones, de tal manera que los colores parecen más brillantes, la música más vívida y las emociones más intensas y con mayor sentido. Se afectan negativamente el juicio, el aprendizaje, la memoria, la capacidad de abstracción, de concentración y de resolver problemas; además aumenta la latencia de respuesta a estímulos y se reduce la coordinación muscular. <sup>(25)</sup>

Se fuma de manera diferente al tabaco, usualmente los usuarios aspiran profundamente y tienden a retener el humo por el mayor tiempo posible, aumentando la presión local, la inflamación de las vías aéreas lo que favorece el desarrollo de bronquitis crónica; contiene varios carcinógenos, por ello su consumo crónico se asocia a cáncer pulmonar. <sup>(25)</sup>

Su consumo durante el embarazo da lugar a un peso menor del producto, a diversos defectos en el desarrollo cerebral (encefalocèle, hidrocefalia,

microcefalia) y orgánico (defectos ventriculares, atresia intestinal, etc.) y a grave déficit cognitivo. <sup>(25)</sup>

El consumo repetido de marihuana está asociado al desarrollo de dos fenómenos farmacológicos: la tolerancia y la dependencia (psíquica y física); con el uso crónico se desarrolla cierto grado de tolerancia a todos sus efectos sistémicos, en especial a los que dependen del SNC, se atribuye a cambios farmacodinámicos, en especial de regulación a la baja o desensibilización de sus receptores específicos. La dependencia física, que se desarrolla paulatinamente, es función de la dosis y tiempo de administración. <sup>(25)</sup>

La intoxicación crónica con marihuana suele acompañarse de fallas consistentes en la atención, en la memoria, la habilidad de procesar correctamente la información y alteración de las percepciones, lo cual puede perdurar por semanas, meses y años incluso después de suspender su consumo; además que su consumo aumenta el riesgo de padecer enfermedades mentales. <sup>(25)</sup>

## 4.2 Cannabinoides Sintéticos

**El dronabinol** (comercializado como Marinol) es la forma sintética del  $\Delta$ -9-THC, aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) en 1986 para el tratamiento de las náuseas y los vómitos provocados por la quimioterapia y también como estimulante del apetito en pacientes con enfermedades debilitantes como el cáncer y el VIH/SIDA, ha demostrado su eficacia superior a los antieméticos tradicionales y su efecto beneficioso sobre algunos síntomas de esclerosis múltiple y un alivio del dolor en pacientes tratados con opioides. <sup>(24)</sup> **Fig. 11**

**La nabilona** (comercializado como Cesamet), es otro cannabinoide sintético, análogo del  $\Delta$ -9-THC, aprobado por la FDA para el tratamiento de las náuseas y los vómitos intensos asociados con la quimioterapia, puede mejorar el dolor neuropático y el asociado con cáncer y fibromialgia, y los síntomas de los pacientes con cáncer avanzado y la espasticidad en la esclerosis múltiple, se usa comúnmente como terapia complementaria y, como tal, produce reducciones pequeñas pero significativas del dolor. <sup>(24, 26)</sup> **Fig. 12**

El dronabinol como la nabilona se administran por vía oral, al ser compuestos muy liposolubles, su biodisponibilidad por vía oral es muy variable, en función del contenido gástrico, el índice de masa corporal, el sexo o dosis terapéutica. <sup>(24, 26)</sup>

Se han buscado otras vías de administración, como la transmucosa, que permitan administrar estos compuestos de manera más uniforme. <sup>(24)</sup>

**Nabiximol** (comercializado Sativex), es un aerosol oromucosal administrado por vía sublingual basado en una mezcla de tetrahidrocannabinol y cannabidiol, está aprobado en 24 países para el tratamiento de la espasticidad muscular asociada a la esclerosis múltiple, recibió la designación de vía rápida de la FDA en 2014, es administrado como un aerosol oral con sabor a menta, cada spray de 100 microlitros contiene 2,7 mg. de THC y 2,5 mg. de CBD, además de hasta 0.04 gr. de alcohol, actualmente se encuentra en ensayos clínicos de fase 3 en los Estados Unidos para el tratamiento del dolor relacionado con el cáncer. <sup>(26)</sup> **Fig. 13**

Estos productos medicinales con aprobación regulatoria deben distinguirse de los llamados aceites o extractos de cannabis o CBD, que son numerosos, normalmente se venden en tiendas naturistas, farmacias, dispensarios de

cannabis o a través de Internet, pero a menudo tienen propiedades inciertas y/o no verificadas. <sup>(14)</sup>

Nombre	Composición	Indicaciones establecidas	Vía de administración
Dronabinol (Marinol®)	Forma sintética del $\Delta$ -9-THC	Náuseas y vómitos asociados a quimioterapia Síndrome de caquexia-anorexia asociado a sida	Oral
Nabilona (Cesamet®)	Análogo del $\Delta$ -9-THC	Náuseas y vómitos asociados a quimioterapia Síndrome de caquexia-anorexia asociado a sida Tratamiento coadyuvante del dolor	Oral
Tetrahidrocannabinol/cannabidiol (Sativex®)	Extracto de cannabis con concentración fija de cannabinoides	Tratamiento sintomático del dolor en la esclerosis múltiple Tratamiento analgésico coadyuvante en el cáncer en fases avanzadas	Sublingual

### Fármacos comercializados derivados del cannabis <sup>(24)</sup>



Fig 11. Presentación comercial de Dronabinol



Fig 12. Presentación comercial de Nabilona



Fig 13. Presentación comercial de Nabiximol

### 4.3 Cannabis terapéutico

En México la Cámara de Diputados aprobó el uso medicinal de la marihuana el 13 de diciembre del 2016, eliminándose la prohibición y penalización de su uso medicinal. <sup>(27)</sup>

Entre las patologías que pueden ser tratadas con la marihuana están: el glaucoma, artritis reumatoide, VIH, Alzheimer, asma, cáncer, dolores crónicos de difícil control, enfermedad de Crohn, epilepsia, esclerosis múltiple, insomnio y Parkinson. <sup>(27)</sup>

El cannabis terapéutico se puede administrar a través de muchas modalidades, como aceites, cremas, cápsulas orales o rectales, parches transdérmicos, aerosoles bucales o dérmicos, y mediante vaporización o fumado; su mecanismo de administración afecta la biodisponibilidad de los cannabinoides y el efecto sobre el paciente. <sup>(28)</sup>

Las formulaciones de cannabis pueden ser administradas por diferentes vías tales como la inhalatoria, oral, sublingual, rectal, intranasal, transdérmica o tópica. Esto otorga la posibilidad de administrar cannabinoides con dosis controladas en función de cada patología y de las características de cada paciente. Dado que los diferentes cannabinoides tienen efectos diversos, es importante conocer su calidad y cantidad en las formulaciones que serán utilizadas para tratar cada patología o sintomatología particular. <sup>(17)</sup>

Los diferentes cannabinoides tienen efectos diversos, es importante conocer su calidad y cantidad en las formulaciones que serán utilizadas para tratar cada patología o sintomatología particular, su acción depende de múltiples factores y puede no ser el mismo en pacientes con patologías o



sintomatologías similares, e incluso las mismas dosis no siempre producen el mismo efecto. <sup>(17)</sup>

Administrar el cannabis a través de cigarrillos no es la vía adecuada ni recomendada, ya que la combustión del cannabis genera sustancias cancerígenas y tóxicas, durante la combustión, también se pierden cannabinoides, e incluso algunos quedan retenidos en los filtros, la combustión del papel también genera sustancias nocivas que son inhaladas al fumar. <sup>(17)</sup>

Si se elige la vía inhalada, se recomienda el uso de vaporizador, a partir del cual se obtiene una vía limpia, sin combustión ni derivados tóxicos para el organismo. <sup>(17)</sup>

En caso de la cavidad oral, al tener un acceso sencillo, la vía de administración adecuada es la vía tópica, es ideal para tratar afecciones bucodentales, ya que permite obtener un efecto local, minimizar las dosis utilizadas y evitar repercusiones sistémicas. <sup>(17)</sup>

El cannabidiol (CBD) es uno de los principales cannabinoides farmacológicamente activos de *Cannabis sativa*; no es psicoactivo, pero ejerce una serie de efectos farmacológicos beneficiosos, como el alivio de la ansiedad, la depresión, el dolor, las convulsiones, la psicosis, la inflamación, el espasmo, las náuseas, es antiemético, analgésico, antioxidante, antimicrobiano, induce la muerte de células cancerígenas y bloquea la reabsorción ósea. Es una herramienta farmacológica con un sorprendente perfil de seguridad y un gran potencial terapéutico, además, tiene la importante función de modular los efectos psicoactivos del THC y la combinación de ambos componentes hace que los efectos secundarios del THC se reduzcan, a la vez que mejora algunos de sus efectos terapéuticos. El CBD tiene muy pocos efectos adversos, y son: intolerancia digestiva, mareos y cefalea. <sup>(28)</sup>

En diferentes países del mundo existe una amplia gama de productos en el mercado a base de CBD para la higiene y tratamiento de patologías bucales; estos productos incluyen: cápsulas, píldoras, tinturas, aceites, pastas dentales, aerosoles orales, enjuagues bucales y goma de mascar. A nuestro país aún no han llegado en forma masiva, pero a través de ONG locales dedicadas al cannabis, los productos artesanales están ganando terreno, y se consigue pasta dental con CBD de fabricación artesanal para la aplicación tópica. <sup>(17)</sup>

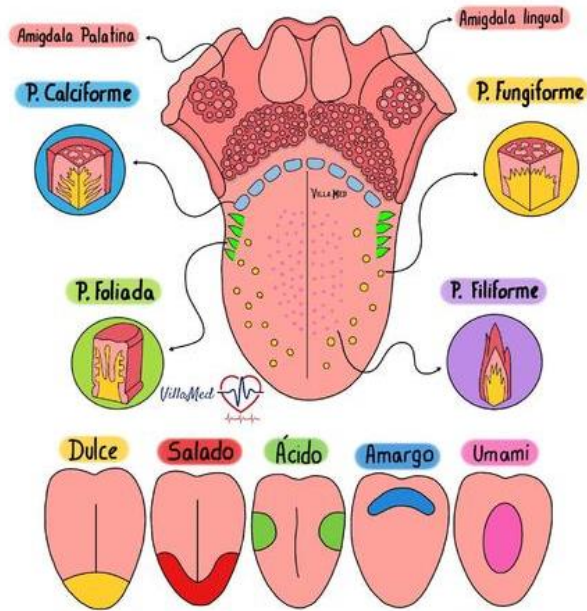
Los productos antes mencionados se utilizan principalmente como analgésicos para aliviar el dolor de muelas y las encías, y como agentes antimicrobianos y antisépticos para mantener la higiene bucal y agentes antiinflamatorios para controlar la inflamación de las encías; a pesar de la gran cantidad de productos orales basados en cannabinoides existentes, la literatura científica sobre la seguridad, eficacia, toxicidad y calidad de estos productos farmacéuticos es limitada, por lo que se sugiere que los pacientes busquen consejo médico profesional antes de usar productos orales a base de cannabinoides. <sup>(20)</sup>

## **CAPÍTULO 5: Aplicaciones odontológicas de los cannabinoides**

### **5.1 Lengua**

Algunos estudios encontraron la expresión de los receptores CB<sub>1</sub> y CB<sub>2</sub> en todo el espesor del epitelio en las células epiteliales de la lengua y en las papilas circunvaladas y fungiformes. La administración de agonistas exógenos y cannabinoides endógenos aumenta las respuestas de los nervios gustativos a los edulcorantes, a las mezclas de dulce y amargo. Algunas pruebas encontraron una mayor expresión de los receptores CB<sub>1</sub> y CB<sub>2</sub> en pacientes

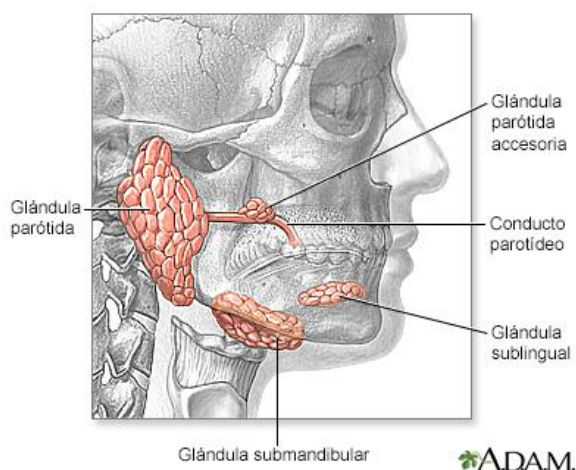
que padecían carcinoma de células escamosas (SCC) de lengua móvil; A la actualidad no está muy claro como los cannabinoides se involucran en sus funciones. <sup>(18)</sup> **Fig. 14**



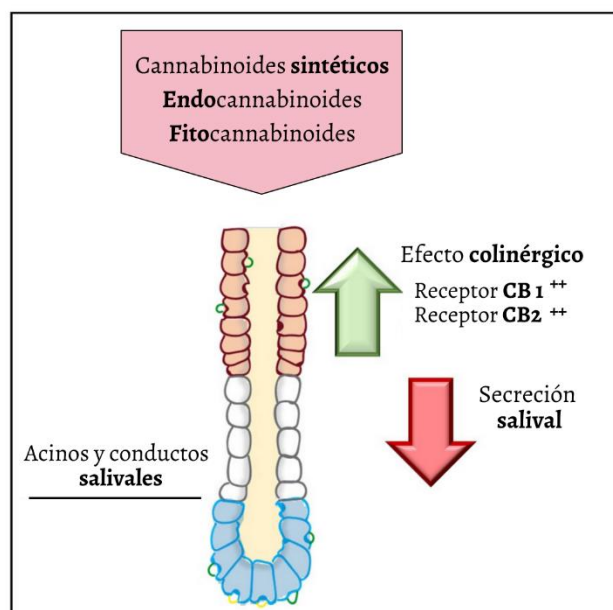
**Fig 14.** Papilas gustativas

## 5.2 Glándulas salivales

Las glándulas expresan receptores CB<sub>1</sub> y CB<sub>2</sub> con patrones específicos; los receptores CB<sub>1</sub> se detectaron en las glándulas salivales mayores; sin embargo, su expresión no se observó en las células acinares, se restringió a las células del conducto estriado cerca de la membrana apical. Los receptores CB<sub>2</sub> se observaron principalmente en las células mioepiteliales que rodean los acinos, donde tiene lugar la producción y liberación de saliva, así como en las neuronas de los ganglios de los conductos secretores. Varias pruebas del laboratorio practicada señalaron una acción negativa de la activación de los receptores CB<sub>1</sub> y CB<sub>2</sub> en la regulación de la saliva lo que podría explicar la sensación de boca seca que siempre experimentan los grandes consumidores de cannabis. <sup>(18)</sup> **Fig. 15, 16**



**Fig 15.** Glándulas salivales mayores



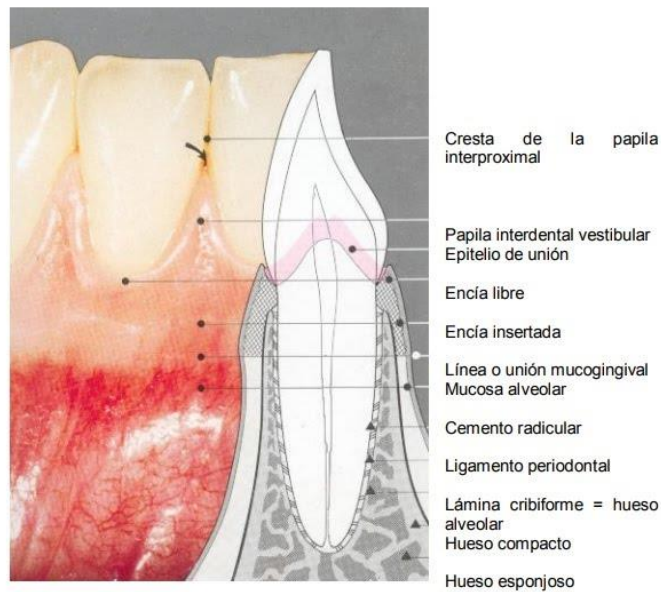
**Fig 16.** Actividad de los acinos y conductos de las glándulas salivales

### 5.3 Tejido periodontal

En los tejidos periodontales se han encontrado receptores  $CB_1$  y  $CB_2$  en condiciones patológicas, como la inflamación y la cicatrización de heridas, expresándose en un nivel más alto los  $CB_1$  que los receptores  $CB_2$  tanto en el epitelio como en el ligamento periodontal, en tejidos periodontales de sujetos sanos. <sup>(18)</sup>

Además, hay un cambio en la sobreexpresión del receptor  $CB_2$  dentro del ligamento después de la inflamación bacteriana. <sup>(18)</sup>

Se ha sugerido que los receptores cannabinoides del tejido periodontal regulan diferencialmente el crecimiento y la diferenciación celular, los procesos inflamatorios y la cicatrización de tejidos. <sup>(18)</sup> **Fig. 17**



**Fig 17.** Anatomía del periodonto

## 5.4 Mucosa oral

Los receptores CB<sub>1</sub>, CB<sub>2</sub> se identifican en el tejido conectivo de la capa de la lámina propia de la mucosa oral, especialmente en las glándulas salivales, los vasos sanguíneos, las terminaciones nerviosas y las células inmunitarias que pertenecen a este tejido. <sup>(18)</sup>

Sin embargo, hasta la fecha existe una descripción científica deficiente de la expresión de los receptores de cannabinoides en la mucosa oral, un problema que debe profundizarse, ya que la mucosa es la primera línea de tejido que interactúa con los cannabinoides durante el consumo de marihuana, por lo que explorar el papel fisiológico y fisiopatológico de los cannabinoides en la salud y las enfermedades de la mucosa oral podría representar la forma de mejorar la medicina basada en el cannabis o mitigar los efectos secundarios del consumo recreativo de cannabis. <sup>(18)</sup>

## 5.5 Dolor orofacial

El dolor es el síntoma más frecuente de la consulta odontológica, puede tener distintos orígenes, desde una pulpitis hasta el dolor neuropático; existe evidencia científica que muestra que los receptores de cannabinoides CB1 y CB2 están implicados en la modulación del dolor inflamatorio. Los cannabinoides inhiben la liberación de neurotransmisores y neuropéptidos de las terminales nerviosas presinápticas, modulan la excitabilidad de las neuronas postsinápticas, median la activación de las vías descendentes inhibitorias del dolor y reducen la inflamación. <sup>(17)</sup>

El cannabis es una buena alternativa para tratar el dolor y, dado que este síntoma es característico de muchas patologías o lesiones bucales, constituye una alternativa interesante a los analgésicos y antiinflamatorios tradicionales utilizados en odontología. <sup>(17)</sup>

**Dolor Neuropático:** Es un dolor que surge como consecuencia de una lesión que afecta el sistema nervioso, se manifiesta en patologías como la neuralgia del trigémino, el síndrome de boca ardiente y el herpes zoster; sus síntomas pueden ser parestesias, dolor espontáneo, punzante, ardor, quemazón e hiperalgesia, puede ser intermitente o agudo, viene acompañado de trastornos del sueño y alteraciones psicológicas. <sup>(17, 18)</sup>

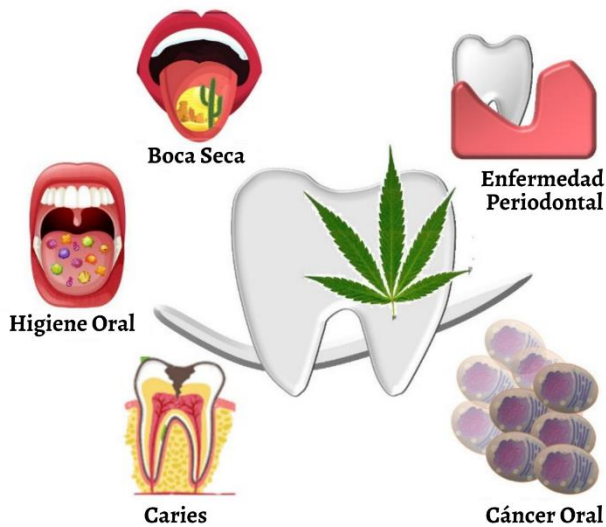
Los tratamientos actuales para tratarlo se basan en medicamentos de primera línea: antidepresivos, anticonvulsivantes, como gabapentina y pregabalina, y opioides; sin embargo, los pacientes suelen convertirse en dependientes a estos medicamentos, por lo que aumentan la dosificación sin lograr el efecto terapéutico buscado, propiciando la manifestación de efectos secundarios no deseados. <sup>(17)</sup>

La evidencia científica indica que los cannabinoides son útiles en la modulación del dolor al inhibir la transmisión neuronal en las vías del dolor; el CBD actúa como neuroprotector y antioxidante, aportando numerosos beneficios en el tratamiento del dolor neuropático; es seguro, efectivo y bien tolerado por los pacientes, con efectos secundarios leves y pasajeros. <sup>(17)</sup>

Todavía faltan ensayos clínicos con resultados más concluyentes, pero el cannabis podría ser una opción terapéutica segura y efectiva para tratar cualquier tipo de dolor neuropático. <sup>(17)</sup>

## 5.6 Efectos del cannabis sobre la cavidad oral

El abuso de cannabis tiene un impacto en el estado de salud oral inadecuado, el humo del cannabis brinda a los consumidores un mayor riesgo de sequedad bucal, caries dental, enfermedad de los tejidos blandos, mala higiene, enfermedad periodontal e incluso cáncer oral. <sup>(18)</sup> **Fig. 18**



**Fig 18.** Enfermedades orales relacionadas con el consumo de cannabis

El consumo de cannabis puede provocar **xerostomía** al reducir el flujo salival, la sequedad o hiposalivación aparece de forma inmediata, esto se puede explicar como un efecto del THC mediado por el receptor CB<sub>1</sub> / CB<sub>2</sub> en la

transmisión colinérgica de las glándulas salivales; también se ha informado que el consumo con frecuencia aumenta la incidencia de **caries**, esto probablemente esté mediado por varios factores como la menor producción de saliva, una **higiene bucal deficiente** y puntuaciones más altas de placa dentobacteriana; fumar cannabis también puede provocar lesiones en los tejidos blandos de la boca como la estomatitis con leucoedema e hiperqueratosis en la mucosa bucal probablemente como resultado de la alta temperatura del humo o de las sustancias químicas inhaladas; debido a la mala higiene y deficiencia nutricional, los grandes consumidores de cannabis también son más propensos a las infecciones por ***Candida albicans***; el humo del cannabis aumenta la posibilidad de desarrollar **cáncer oral**, ya que contiene carcinógenos similares a los del tabaco, algunos estudios indican que el consumo de cannabis aumenta las lesiones premalignas orales como la **leucoplasia y la eritroplasia**, especialmente en el piso anterior de la boca y la lengua, se ha sugerido que fumar cannabis es una posible causa de **carcinoma de lengua y/o de orofaringe**.<sup>(18)</sup> **Fig. 19, 20, 21, 22**



**Fig 19. Candidiasis oral**



**Fig 20. Leucoplasia**





**Fig 21.** Eritroplasia



**Fig 22.** Carcinoma de células escamosas

### **5.6.1 Cannabis e higiene oral**

El cannabis es un bactericida altamente efectivo, sin efectos secundarios evidenciados luego de su aplicación local, que proporciona un potencial terapéutico interesante para la prevención de caries, enfermedad periodontal y gingivitis; se puede aplicar diariamente y hasta tres veces por día con el cepillado dental, chicles o colutorios. <sup>(17)</sup>

Se puede agregar polvo de CBD al polvo/pasta de pulido para eliminar la placa bacteriana con aire abrasivo, hay estudios que demuestran que de esta forma se elimina más placa bacteriana; por lo tanto, el cannabis se puede utilizar para el mantenimiento de la higiene bucal y prevenir así las infecciones orales, aprovechando su efecto bactericida, antiinflamatorio, analgésico, osteoprotector y modulador del sistema inmunitario. <sup>(17)</sup>

En estudios realizados se demostró que los cannabinoides combaten la placa con la misma eficacia que la Clorhexidina al 0,2%, y que son mucho más efectivos que los enjuagues bucales a base de alcohol y fluoruros, agregando que el cannabis no produce la decoloración en los dientes. <sup>(17)</sup>

El cannabis podría ser útil para tratar lesiones e infecciones orales asociadas a otras patologías tales como liquen oral plano, tuberculosis, sífilis, VIH, leucoplasia oral, gingivoestomatitis herpética y estomatitis aftosa entre otras, dado su efecto analgésico y antiinflamatorio, inmunomodulador y antioxidante; sin embargo, se requieren más estudios para poder validar su utilización para el tratamiento de estas patologías. <sup>(17)</sup>

### **5.6.2 Cannabis y enfermedad periodontal**

La enfermedad periodontal o periodontitis es una patología infecciosa e inflamatoria progresiva que produce el deterioro de los tejidos de soporte (hueso alveolar, cemento radicular y ligamento periodontal) y protección del diente (encía y epitelio de unión), y que por lo tanto puede provocar pérdida de piezas dentarias. El inicio y la propagación de la enfermedad se deben a la deposición de placa bacteriana en las piezas dentarias y su tejido gingival asociado, lo que provoca un proceso inflamatorio exagerado. Existen factores que pueden agravar la enfermedad, tales como el tabaquismo, el alcoholismo y la predisposición genética. <sup>(17)</sup>

El vínculo entre el consumo de cannabis y la enfermedad periodontal está respaldado por una literatura limitada e inconsistente; algunos estudios sugieren el uso crónico de cannabis como un factor de riesgo potencial para las enfermedades periodontales, incluida la leucoplasia gingival, la hiperplasia gingival, la pérdida de hueso alveolar y la gingivitis, al igual que una incidencia de periodontitis más grave asociada con el consumo recreativo. <sup>(18)</sup>

Existen distintos tratamientos para la periodontitis, entre ellos la terapia antimicrobiana con antibióticos de alto espectro administrados de forma sistémica, los enjuagues bucales con agentes antisépticos, la terapia periodontal no quirúrgica tradicional y la terapia quirúrgica. <sup>(17)</sup>

El cannabis está siendo estudiado como coadyuvante para tratar o prevenir esta enfermedad; la anandamida y los receptores CB1 y CB2 están presentes en los tejidos periodontales sanos, y que su expresión se incrementa durante la enfermedad periodontal, lo que indica que el SEC está involucrado en los mecanismos fisiológicos que protegen los tejidos periodontales contra la inflamación excesiva, regulando las respuestas inflamatorias exageradas, además de promover efectos analgésicos y bactericidas. <sup>(17)</sup>

A nivel óseo alveolar, la activación de SEC vía receptores CB1 y CB2 promueve la osteoprotección regulando la osteoclastogénesis exacerbada durante la periodontitis, además de actuar como agente antiinflamatorio y atenuar el deterioro de los tejidos periodontales, estudios demuestran que la aplicación tópica gingival e interdental de agonistas de receptores de CB1 o CB2 previene el desarrollo de periodontitis experimental en ratas. <sup>(17)</sup>

Las evidencias de los efectos de los cannabinoides en la enfermedad periodontal provienen del papel del sistema endocannabinoide en la curación periodontal, los cannabinoides, al activar los receptores CB<sub>1</sub> /CB<sub>2</sub>, promueven la proliferación de fibroblastos gingivales en la cicatrización periodontal, especialmente al atenuar la pérdida de hueso alveolar y aumentar el mediador inflamatorio. La administración de CBD inhibió la expresión de RANK/RANKL, lo que resultó en una disminución de la reabsorción ósea y de citocinas proinflamatorias en el tejido periodontal. <sup>(18)</sup>

Existen muchos hallazgos que respaldan los efectos antiinflamatorios y protectores de los cannabinoides, aunque también múltiples factores y diseños de investigación pueden explicar los hallazgos contradictorios sobre el vínculo entre el consumo de cannabis y la enfermedad periodontal, por ejemplo: pacientes que presentan varios factores de riesgo además del consumo de cannabis, como la edad, la salud sistémica, el tabaquismo concurrente y la

higiene bucal o consumidores varían en cantidades, frecuencias, duración y modos de administración del consumo de cannabis. <sup>(18)</sup>

Los efectos del consumo de cannabis en los tejidos bucales y la salud bucal se describen en informes limitados, pero podría ser una opción terapéutica integral, segura y eficaz para reforzar otros tratamientos periodontales, sin embargo, se necesitan más estudios bien diseñados para abordar estos problemas. <sup>(17, 18)</sup>

### **5.6.3 Cannabis y cáncer oral**

El cáncer de la cavidad oral es una de las neoplasias malignas más comunes en todo el mundo; se conoce una asociación entre el consumo de marihuana y el cáncer oral, el humo del cannabis aumenta la posibilidad de desarrollarlo ya que contiene carcinógenos similares a los del tabaco, algunos estudios indican que el consumo de cannabis aumenta las lesiones premalignas orales como la leucoplasia y la eritroplasia, especialmente en el piso anterior de la boca y la lengua, fumar cannabis frecuente y permanentemente aumenta significativamente la posibilidad de desarrollar cáncer de orofaringe, carcinoma de lengua, displasia epitelial en la mucosa bucal, cáncer de cabeza y cuello. <sup>(17, 18)</sup>

La evidencia experimental acumulada durante la última década respalda que los cannabinoides y sus derivados poseen actividad anticancerígena, ya que inducen la apoptosis de las células tumorales sin dañar las células sanas, evitan la angiogénesis y las metástasis al menos de dos maneras: al inhibir la proliferación de células cancerosas y/o inducir la autofagia y la apoptosis celular, al suprimir la migración de células cancerosas; ayudan a tratar los efectos secundarios de la quimioterapia, disminuyendo el dolor y evitando náuseas y vómitos; el tratamiento adyuvante con cannabinoides potencia el

efecto antitumoral de los tratamientos quimioterápicos y con radiación a la vez que incrementa la potencia de los opioides), permitiendo disminuir su dosis y los efectos secundarios asociados. (17, 18)

El cannabis confiere múltiples beneficios en el tratamiento del cáncer y por lo tanto su utilización se recomienda como parte de un abordaje oncológico integral. (17)

#### **5.6.4 Cannabis y sistema óseo**

El sistema endocannabinoide cumple un papel muy importante en el metabolismo del hueso, con una participación activa en la regulación de la osteoclastogénesis durante los procesos de modelación y remodelación ósea, es esencial para el mantenimiento de la masa ósea normal a través de la señalización vía receptores CB2 presentes en las células del hueso, estos receptores se expresan en osteoblastos, osteoclastos, células estromales y células del sistema inmune, lo que sugiere que la señalización de CB2 contribuye al mantenimiento de la masa ósea mediante la estimulación o inhibición directa de dichas células, CB2 se expresa en la gran mayoría de las células hematopoyéticas, incluidos los macrófagos, por lo que está implicado en el control de las respuestas inmunitarias; por lo cual el cannabis es una herramienta muy útil para tratar patologías como enfermedad periodontal, osteoporosis, enfermedades reumáticas, trastornos de ATM, heridas post exodoncia, heridas quirúrgicas, traumatismos y osteointegración de implantes dentales. (17)

Estudios científicos han demostrado la efectividad de cannabis rico en CBD, en el tratamiento de defectos óseos, aplicado junto con sustitutos óseos o plasma rico en plaquetas, en las heridas por traumatismos, existe evidencia científica que demuestra que el cannabis puede utilizarse para tratar defectos

óseos dentales y/o estimulación de la integración de un implante mediante aplicación intraósea en el sitio del defecto y/o sitio de implantación. <sup>(17)</sup>

## **CAPÍTULO 6: Generalidades del complejo dentino-pulpar**

La pulpa es un tejido conectivo localizado en el interior de los dientes y delimitada por la dentina que es un tejido duro, calcificado y en continua formación; ambas son tejidos con un mismo origen embriológico e implicaciones estructurales por lo que se consideran una unidad funcional o “complejo dentino pulpar”. <sup>(29)</sup>

### **6.1 Dentina**

La dentina es un tejido mineralizado del diente, rodeando por el esmalte en la zona de la corona y por el cemento en la zona radicular, delimita a la cámara pulpar y conductos radiculares (tejido pulpar), tiene un espesor que varía entre 1 y 3 mm, dependiendo de la localización, diente y a su formación continua por condiciones fisiológicas o patológicas. Su color blanco amarillento depende de la mineralización, edad, estado del tejido pulpar y determinados pigmentos, es menos traslúcida, dura y radiopaca que el esmalte, es elástica y permeable. <sup>(29)</sup>

Se compone de 70% de materia orgánica (colágeno tipo I y proteínas), 18% de materia inorgánica (cristales de hidroxiapatita) y 12% agua, se constituye de una serie de túbulos dentinarios y una matriz o dentina intertubular. <sup>(29)</sup>

Los túbulos dentinarios son estructuras cilíndricas y huecas que se extienden desde la pulpa hasta el límite amelodentinario, el número y diámetro son variables más dependiendo del nivel estructural en el que se encuentren, presentan túbulos secundarios que contactan unos con otros, bifurcándose en sus extremos en la dentina superficial, en su interior tienen prolongaciones de

dentínoblastos “prolongaciones de Tomes”, entre el citoplasma celular y la pared del túbulo está el espacio peridentínoblastico en donde se encuentra fluido dentinario o linfa, fibras nerviosas amielínicas, fibras colágenas y algunos cristales de hidroxiapatita. <sup>(29)</sup>

La dentina intertubular es menos mineralizada y se forma por una trama tridimensional de fibras colágenas sobre las que se depositan cristales de hidroxiapatita. <sup>(29)</sup>

Se distinguen 3 tipos de dentina dependiendo de su formación:

**Dentina primaria:** se forma en los primeros estadios del desarrollo embriológico hasta que el diente entra en contacto con su antagonista, es ella se distingue la dentina del manto que es la más superficial y la primera en formarse y la dentina circumpulpar que rodea la cámara pulpar. <sup>(29)</sup>

**Dentina secundaria o fisiológica:** se forma durante toda la vida del diente una vez que éste entra en oclusión con su antagonista, condiciona progresivamente la disminución de la cámara pulpar y los conductos radiculares, se caracteriza por tener túbulos dentinarios rectos y paralelos. <sup>(29)</sup>

**Dentina terciaria o reparativa:** se forma después de agresiones externas (caries, procesos destructivos no cariogénicos, fracturas, etc.), su espesor depende de la duración e intensidad del estímulo, condiciona la disminución irregular de la cámara pulpar, se caracteriza por túbulos dentinarios irregulares y tortuosos. <sup>(29)</sup>

## 6.2 Tejido pulpar

La pulpa dental es un tejido conectivo laxo encerrado en el interior de la cámara pulpar y conductos radiculares, lo que provoca que su volumen disminuya con el paso de los años por la continua formación de dentina. <sup>(29)</sup>

Reproduce la morfología externa del diente, se forma por un 25% de materia orgánica compuesta por células (dentinoblastos, fibroblastos, fibrocitos, macrófagos, células dendríticas, linfocitos, células mesenquimatosas indiferenciadas y mastocitos), fibras (colágenas, reticulares y de oxilato) y sustancia fundamental (glucosaminoglucanos, proteoglucanos, colágeno, elastina, interleucina-1, fibronectina) y un 75% de agua. <sup>(29)</sup>

En el tejido pulpar diferenciado se distinguen 4 áreas: **Fig. 23**

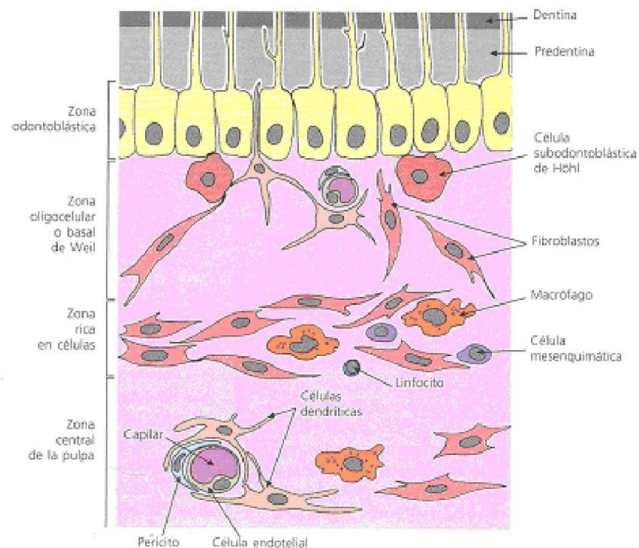
**1. Zona de dentinoblastos:** es la más superficial, formada por una capa de dentinoblastos dispuestos en íntima relación con la predentina (matriz de dentina sin mineralizar). Los dentinoblastos son células que presentan su cuerpo en la pulpa y sus prolongaciones se localizan en el interior de los túbulos dentinarios, su cuerpo es de mayor tamaño en la cámara pulpar y menor en los conductos radiculares, contactan entre sí por medio de uniones gap y entre ellos hay una red de fibras precolágenas que forman las fibras de Von Korff. <sup>(29)</sup>

**2. Zona subdentinoblastica, acelular o capa nasal de Weil:** debajo de la capa de dentinoblastos, con un espesor de 40 µm, se observa en la cámara pulpar pero no existe en los conductos radiculares, en ella se distinguen el plexo nervioso de Raschkow, el plexo capilar subdentinoblastico y fibroblastos. <sup>(29)</sup>



**3. Zona rica en células:** formada por numerosas células ectomesenquimatosas y fibroblastos que producen fibras de Von Korff. <sup>(29)</sup>

**4. Zona central o pulpa propiamente dicha:** formada por un tejido laxo en el que se encuentran células ectomesenquimatosas, macrófagos perivasculares y fibroblastos. <sup>(29)</sup>



**Fig 23.** Zonas del complejo dentino-pulpar

### 6.3 Células del tejido pulpar

**Dentinoblastos/Odontoblastos:** células responsables de la formación de dentina, en su interior los túbulos dentinarios dejan prolongaciones dispuestas en la periferia de la pulpa; sus cuerpos celulares son altos, columnares, con un aparato de Golgi supranuclear, numerosas mitocondrias y retículo endoplasmico rugoso; sus prolongaciones celulares tienen una longitud variable que va desde los 0.2 a 0.7 mm. Tienen la capacidad de sintetizar colágeno tipo I, proteoglucanos, fosfoproteína y fosfatasa alcalina, entre otros elementos. <sup>(29)</sup>

**Fibroblastos:** Son las células más numerosas de la pulpa, se localizan en la zona rica en células y sintetizan colágeno tipo I y II, se pueden encontrar en estado de reposo o actividad. <sup>(29)</sup>

**Macrófagos o histiocitos:** Son los monocitos de la sangre, localizados en el tejido extra vascular, tienen la capacidad de endocitosis y fagocitosis e intervienen en las reacciones inmunológicas al procesar el antígeno y presentarlo a los linfocitos. <sup>(29)</sup>

**Células dendríticas:** Se ubican en la capa de dentinoblastos, poseen escasa actividad fagocitaria e intervienen en la respuesta inmunológica de la pulpa, ya que tienen antígenos clase II en la superficie celular. <sup>(29)</sup>

**Linfocitos:** en la pulpa normal se localizan los tipos T, fundamentalmente T8. <sup>(29)</sup>

**Mastocitos:** Células que poseen gránulos con histamina, heparina y un anticoagulante, se encuentran mayormente en tejidos con inflamación crónica pero también hay presencia en pulpa sana. <sup>(29)</sup>

#### **6.4 Efectos de los cannabinoides sobre la pulpa dental**

Pocos informes han tenido éxito en la detección de receptores cannabinoides sobre el tejido pulpar, sin embargo, se ha detectado la expresión del receptor CB<sub>1</sub> brindándole un papel terapéutico. Los receptores CB<sub>1</sub> se han encontrado en el complejo dentino-pulpar especialmente ubicados en las terminales nerviosas que inciden en la pulpa, y este patrón de expresión se mantuvo en las fibras nerviosas de la pulpitis sintomática. Los receptores en estas terminales nerviosas pueden representar un buen objetivo terapéutico para el dolor dental. <sup>(18)</sup>

Otra aplicación sobre la pulpa dental registrada, es la reparación/regeneración de la dentina, al detectarse receptores CB<sub>1</sub> en los odontoblastos, en estudios hechos en ratas se ha demostrado que el tratamiento con cannabinoides en

sus odontoblastos de rata promueve la formación de "dentina reparadora" mediante la modulación de entrada de  $\text{Ca}^{2+}$  extracelular, lo que podría ser el mecanismo para la reparación del tejido pulpar mediada por  $\text{CB}_1$  a través de la activación de la matriz metaloproteinasa-2 en células pulpares. <sup>(18)</sup>

**Pulpitis:** es la inflamación de la pulpa y su principal sintomatología asociada suele ser el dolor, es producida por caries, traumatismos, factores químicos y térmicos, su tratamiento es mediante la eliminación curación del tejido dental dañado, pudiendo requerir la realización de un tratamiento de endodoncia o la extracción de la pieza dentaria, según la gravedad del daño. <sup>(17)</sup>

Puede ser clasificada como reversible (inflamación limitada de la pulpa) e irreversible (con necrosis de la pulpa y/o posterior infección). <sup>(17)</sup>

Se ha demostrado que el cannabis es útil para tratar o prevenir enfermedades asociadas a la pulpa dental, ya que los receptores de CB se expresan en el tejido pulpar y en la capa sub-odontoblástica. Dadas las propiedades analgésicas, antiinflamatorias y bactericidas del cannabis, éste sería muy útil para tratar la inflamación y el dolor relacionados con la pulpitis, mantener la vitalidad de los odontoblastos y actuar en las distintas etapas de la enfermedad atenuando el proceso necrótico. <sup>(17)</sup>

La aplicación tópica e intraradicular del cannabis previene la obliteración de los conductos radiculares que comprime los nervios, por consiguiente, produce analgesia, manteniendo de esta manera la vitalidad de los nervios dentales. <sup>(17)</sup>

En la actualidad, ninguno de los materiales disponibles usados en odontología son del todo efectivos para reducir y tratar la inflamación dentro del conducto radicular, por lo que se recomienda la administración de cannabinoides en

combinación con un material convencional utilizado en odontología, con el objetivo de potenciar el efecto de cada compuesto; de esta forma se podrían tratar las pulpitis reversibles con aplicaciones tópicas en la corona o dentina del diente. <sup>(17)</sup>

Las pulpitis irreversibles también podrían ser tratadas luego de la extirpación pulpar mediante la aplicación intraradicular de los compuestos y así eliminar las bacterias de forma más efectiva, demostrando la capacidad del cannabis para reducir la carga bacteriana en la zona afectada, con mayor efectividad a la de la clorhexidina, que es el compuesto mayormente utilizado por los odontólogos con ese fin. <sup>(17)</sup>

## CONCLUSIONES

Cannabis Sativa es una planta que ha brindado muchos beneficios a lo largo de la historia, desde su uso como fibra textil, alimentos de animales, el aceite extraído de sus semillas tanto para usarlo de alimento como para el uso terapéutico; se puede decir que es una planta que se usa en su totalidad.

Enfocándonos a su parte terapéutica, es increíble la manera en cómo puede beneficiar y ayudar en los signos, síntomas y tratamientos de múltiples enfermedades y/o trastornos, todas sus partes brindan un beneficio, pero el CBD (cannabidiol) es su componente estrella, ya que este al unirse a los receptores cannabinoides puede influir en la fisiología de nuestros sistemas, ayudando en el dolor y la inflamación.

A pesar de que con solo escuchar su nombre o término más común “marihuana”, lo relacionamos con ser una sustancia adictiva, con efectos negativos y que consumen solo personas con problemas de dependencia, debemos dejar esa creencia, porque la planta es mucho más que eso, debemos informarnos y compartir sus beneficios ya que se puede aplicar en muchos ámbitos y puede ser consumida por casi todas las personas ya que los puede ayudar con cualquier enfermedad que presente.

Es verdad que su consumo negativo es mayor y utilizado por muchos jóvenes, pero la sustancia implicada solo es uno de los componentes de la planta, el THC, al que se le atribuyen los efectos psicotrópicos, sin embargo también influye mucho la dosis y forma de administración, no es difícil entender que la forma fumada no es la más apta para obtener beneficios, ya que las sustancias mezcladas en un cigarro son muchas y en cantidades variadas que restan los efectos del cannabis, además que el fumar por si solo tiene efectos muy negativos.

Si bien se debe estudiar más y entender sus componentes, el sistema a través del que actúa, su mecanismo de acción específico, para poder saber y poder aplicarlo con el objetivo de solo obtener su parte terapéutica, de igual modo tenemos que investigar bien los productos que se anuncian, que estén regulados, que contengan la cantidad de sustancia necesaria y aceptada, ya que no se puede estar consumiendo los que no tiene una regulación ni estudio previo o solo consumirla sin tener una dosis específica, se debe incluso acudir con profesionales, ya que consumirlos indiscriminadamente y sin un control podría traer más efectos negativos que los buscados y/o esperados.

Odontológicamente también es una nueva opción terapéutica con diferentes aplicaciones; al expresarse los receptores cannabinoides en diferentes tejidos orales, los cannabinoides al unirse a ellos activan al sistema endocannabinoide, generando respuestas positivas, modulando las vías del dolor, regulando la respuesta inflamatoria, promoviendo la osteoprotección y regulando la osteoclastogénesis, además de generar efectos analgésicos y bactericidas.

A nivel del complejo dentino pulpar por expresar los receptores cannabinoides en las fibras nerviosas y odontoblastos, se considera un objetivo terapéutico para aliviar el dolor ocasionado por pulpitis, además de promover la formación de dentina terciaria lo que puede reparar el tejido pulpar, sumando las propiedades analgésicas, bactericida y antiinflamatorias propias de los cannabinoides se podría tratar la inflamación y dolor pulpar.

Para poderla utilizar a nivel odontológico se requiere investigar y aplicarla en algunos estudios clínicos ya que hasta la actualidad sus efectos benéficos solo los marca la literatura, no hay investigación científica clínicamente comprobada ya que tampoco hay una fisiología exacta de cómo actúan los cannabinoides sobre los tejidos dentales, sin embargo, esta revisión del tema

abre un panorama para seguir investigando con mayor especificidad e incluso atreverse a aplicar los productos ya existentes en situaciones clínicas para poder descartar o comprobar sus aplicaciones.

Es claro que se trata de un tema controversial, que necesita mucha investigación teóricamente y a través de casos clínicos, es capaz de abrir una nueva línea terapéutica para posibles tratamientos que incluyan productos realizados con sus componentes, se deben quitar los tabús y miedos que se le tiene a la planta para que más gente empiece a buscar su utilización, esto obligaría a generar más productos con regulación, que sean más accesibles, en donde se establezca una dosis, un control y una forma de administración segura.

## GLOSARIO

**2-Araquidonilglicerol (2-AG):** Endocannabinoides derivado de los lípidos de la membrana celular, capaz de afectar a los receptores cannabinoides del sistema nervioso central y periférico; es un agonista completo de ambos receptores cannabinoides, y es el ligando principal del receptor CB<sub>2</sub>.

**Anandamida (AEA):** Neurotransmisor de ácidos grasos, clasificada como un endocannabinoides natural capaz de interactuar con los receptores cannabinoides en el sistema nervioso central y periférico.

**Anemófila:** Polinización que ocurre gracias a la acción del viento, que transporta los granos de polen de una flor a otra.

**Cannabidiol (CBD):** Cannabinoide no psicoactivo de la planta de cannabis, con afinidad a los receptores cannabinoides, por lo que se le identifican y reconocen propiedades médicas y terapéuticas.

**Cannabinoides (CB):** Componentes biológicamente activos del cannabis, capaces de actuar sobre los receptores cannabinoides del cuerpo humano.

**Cannabinol (CBN):** Cannabinoide levemente psicoactivo que actúa como un agonista parcial de baja afinidad en los receptores cannabinoides.

**Cañamo:** término utilizado para las variedades de la planta Cannabis | Fibra textil que se obtiene del tallo del cannabis y se usa para realizar cuerdas y otros objetos.

**Cogollos:** Flores femeninas de la planta cannabis que se acumulan y consumen.



**Dioica:** Especie de planta que pertenecen al grupo de las angiospermas y se caracterizan principalmente por contar con flores masculinas o flores femeninas.

**Endocannabinoides:** Tipos de cannabinoides endógenos, producidos por el propio organismo, presentan afinidad y actividad a los receptores de cannabinoides.

**Fitocannabinoides:** Tipos de cannabinoides naturales, sintetizados en la planta de cannabis con capacidad de unirse a los receptores cannabinoides del organismo.

**Flavonoides:** Metabolitos secundarios de las plantas, encargados de dar el pigmento o color a las mismas.

**Fitorremediación:** Conjunto de eco tecnologías que emplean plantas y sus microorganismos benéficos, para reducir, degradar o inmovilizar compuestos orgánicos contaminantes (naturales o sintéticos), de la tierra, del agua o del aire y que provienen de las actividades humanas.

**Hachís:** Producto elaborado a partir de la resina almacenada en las flores de la planta femenina del cannabis, que presenta altas concentraciones de THC, por lo que se le considera un tipo de “droga”.

**Herbácea:** Planta que tiene la naturaleza o cualidades de la hierba, caracterizada por su ausencia de tallos leñosos.

**Sistema Endocannabinoide:** Sistema formado por un grupo de receptores cannabinoides endógenos localizados en el cerebro de los mamíferos y a través de los sistemas nerviosos central y periférico, constituido por ligandos

endógenos, repectores de cannabinoides y enzimas, encargado de mantener la homeostasis de la mayoría de los sistemas del organismo.

**Terpenos:** Compuestos orgánicos aromáticos y volátiles que dan las características organolépticas (aroma y sabor) de las plantas.

**$\Delta$ -9-Tetrahidrocannabinol (THC):** Principal y abundante cannabinoide, presente en las variedades de la planta de cannabis, importante por características psicoactivas (percepción y alteración del ánimo).

**Tricomas:** Finos crecimientos o apéndices de plantas, en el cannabis son glandulares, producen la resina presente en las flores, hojas y tallos; es la principal zona donde se encuentran los cannabinoides y terpenos.

## REFERENCIAS

1. Klumpers LE, Thacker DL. A Brief Background on Cannabis: From Plant to Medical Indications. *J AOAC Int* [Internet]. 2019; 102(2): 412-420. Disponible en: <https://doi.org/10.5740/jaoacint.18-0208>
2. Ángeles G, Brindis F, Cristians S, Ventura R. Cannabis sativa L., una planta singular. *Rev. Mex. Cienc. Farm* [Internet]. 2014; 45(4): 1-6. Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S187001952014000400004&lng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S187001952014000400004&lng=es).
3. Schilling S, Melzer R, McCabe P. Cannabis sativa. Current biology [Internet]. 2020; 30(1), R8–R9. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cub.2019.10.039>
4. Farinon B, Molinari R, Costantini L, Merendino N. The Seed of Industrial Hemp (*Cannabis sativa* L.): Nutritional Quality and Potential Functionality for Human Health and Nutrition. *Nutrients*. [Internet]. 2020; 12(7):1935. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/nu12071935>
5. Bobes J, Calafat, A; et. al. Monografía cannabis. Revista Adicciones [Internet]. 2000; 12 (Supl. 2): Disponible en: [https://ibdigital.uib.es/greenstone/sites/localsite/collect/portal\\_social/index/assoc/minterio/r0007.dir/minterior0007.pdf](https://ibdigital.uib.es/greenstone/sites/localsite/collect/portal_social/index/assoc/minterio/r0007.dir/minterior0007.pdf)
6. Rodríguez R. Los productos de Cannabis sativa: situación actual y perspectivas en medicina. *Salud Ment* [Internet]. 2012; 35(3): 247-256. Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0185-33252012000300009&lng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0185-33252012000300009&lng=es).
7. Zuardi AW. History of cannabis as a medicine: a review. *Braz. J. Psychiatry* [Internet]. 2006; 28(2): 153–157. Disponible en: <https://doi.org/10.1590/s1516-44462006000200015>
8. Bonini SA, et al. Cannabis sativa: A comprehensive ethnopharmacological review of a medicinal plant with a long history. *Journal of*

- Ethnopharmacology [Internet]. 2018; 227, 300-315. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2018.09.004>
9. Civantos D. Anatomía de la marihuana: partes básicas de una planta [Internet]. Dinafem Seeds; 2019. Disponible en: <https://www.dinafem.org/es/blog/partes-plantas-marihuana/>
  10. Geaseeds. Semillas de coleccionista. Anatomía del Cannabis [Internet]. Disponible en: <https://geaseeds.com/blog/anatomia-del-cannabis-2/>
  11. Quesada F. ¿Qué son y para qué sirven las hojas de la marihuana? [Internet]. Pevgrow; 2020. Disponible en: <https://pevgrow.com/blog/que-son-y-para-que-sirven-las-hojas-de-marihuana/>
  12. Sumpter L. Hojas de azúcar: que son y qué hacer con ellas [Internet]. Royal queen seeds; 2019. Disponible en: <https://www.royalqueenseeds.es/blog-hojas-de-azucar-que-son-y-que-hacer-con-ellas-n831>
  13. Arevalo, A. et al. Guía básica sobre los cannabinoides [Internet]. Madrid: Sociedad Española de Investigación sobre Cannabinoides. Disponible en: <https://www.seic.es/wp-content/uploads/2013/10/guiab%C3%A1sicacannab.pdf>
  14. Finn D; et al. Cannabinoids, the endocannabinoid system, and pain: a review of preclinical studies. PAIN [Internet]. 2021; 162(1): S5–S25. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002268>
  15. Fundación Canna. Los terpenos [Internet]. Disponible en: <https://www.fundacion-canna.es/los-terpenos#:~:text=Los%20terpenos%20en%20la%20planta%20de%20Cannabis%20son%20exudados%20en,resistir%20a%20las%20altas%20temperaturas>
  16. Serra SV, Palomares VPR, Pinto SME Almeida GE. Cannabinoides: utilidad actual en la práctica clínica. Acta Med [Internet]. 2015; 13(4): 244-250. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/actmed/am-2015/am154f.pdf>

17. Ríos M, Fernández-Solari J. Cannabis. Usos y Aplicaciones en la Práctica Odontológica Diaria: Revisión de la Literatura. Rev Fac Odontol Univ Buenos Aires [Internet]. 2022; 37(86). Disponible en: <https://revista.odontologia.uba.ar/index.php/rfouba/article/view/126>
18. Bellocchio L, et al. Cannabinoids Drugs and Oral Health-From Recreational Side-Effects to Medicinal Purposes: A Systematic Review. Int. J. Mol. Sci [Internet]. 2021; 22(15): 8329. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms22158329>
19. O'Brien K, Blair P. Endocannabinoid System. In: Medicinal Cannabis and CBD in Mental Healthcare. Springer, Cham. [Internet]. 2021 Disponible en: [https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1007/978-3-030-78559-8\\_2](https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1007/978-3-030-78559-8_2)
20. Lowe H, et al. The Current and Potential Application of Medicinal Cannabis Products in Dentistry. *Dentistry Journal*. [Internet]. 2021; 9(9):106. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/dj9090106>
21. Casadiego AF, Lastra SM. Cannabis sintético: aspectos toxicológicos, usos clínicos y droga de diseño. Rev. Fac. Med. [Internet]. 2015; 63(3):501-10. Disponible en: <https://revistas.unal.edu.co/index.php/revfacmed/article/view/47460>
22. Mayorga NF, Cardenas RH. Los endocannabinoides: una opción terapéutica para el tratamiento del cáncer. Vitae [Internet]. 2009; 16 (2): 259-267. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=169815392011>
23. Zouy S, Kumar U. Cannabinoid Receptors and the Endocannabinoid System: Signaling and Function in the Central Nervous System. *Int. J. Mol. Sci* [Internet]. 2018; 19(3):833. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms19030833>
24. Caudevilla F, Cabrera A. Novedades sobre el cannabis. FMC [Internet]. 2009; 16(4):204-12. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1134-2072\(09\)70863-1](https://doi.org/10.1016/S1134-2072(09)70863-1)
25. Rodríguez R. Los productos de Cannabis sativa: situación actual y perspectivas en medicina. Salud Ment [Internet]. 2012; 35(3): 247-256.

- Disponible en:  
[http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0185-pain33252012000300009&lng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0185-pain33252012000300009&lng=es).
26. Zurier RB, Burstein SH. Cannabinoids, inflammation, and fibrosis. *FASEB J.* [Internet]. 2016; 30(11): 3682-3689. Disponible en: [https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1096/fj.201600646R](https://doi.org.pbidi.unam.mx:2443/10.1096/fj.201600646R)
27. Covarrubias TN. Uso medicinal de la Marihuana. *Anest. Méx.* [Internet]. 2019; 31(2): 49-58. Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2448-87712019000200049&lng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2448-87712019000200049&lng=es).
28. Grossman, S, Tan H, Gadiwalla, Y. Cannabis and orofacial pain: a systematic review. *The British journal of oral & maxillofacial surgery.* [Internet] 2022; 60(5): e677–e690. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2021.06.005>
29. Canalda C, Brau E. Endodoncia. Técnicas clínicas y bases científicas. 3° ed. Barcelona, España: Elsevier Masson; 2014. pp. 6-9

## REFERENCIAS DE FIGURAS

### **Fig 1.** Aplicaciones diversas de la planta *Cannabis Sativa*

Farinon B, Molinari R, Costantini L, Merendino N. The Seed of Industrial Hemp (*Cannabis sativa* L.): Nutritional Quality and Potential Functionality for Human Health and Nutrition. *Nutrients.* [Internet]. 2020; 12(7):1935. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/nu12071935>

### **Fig 2.** Anatomía de la planta *Cannabis Sativa*

Civantos D. Anatomía de la marihuana: partes básicas de una planta [Internet]. Dinafem Seeds; 2019. Disponible en: <https://www.dinafem.org/es/blog/partes-plantas-marihuana/>

**Figura 3.** Partes de las hojas de la planta de *Cannabis Sativa*

Quesada F. ¿Qué son y para qué sirven las hojas de la marihuana? [Internet]. Pevgrow; 2020. Disponible en: <https://pevgrow.com/blog/que-son-y-para-que-sirven-las-hojas-de-marihuana/>

**Figura 4.** Variedades de hojas de la planta de *Cannabis S.*

Quesada F. ¿Qué son y para qué sirven las hojas de la marihuana? [Internet]. Pevgrow; 2020. Disponible en: <https://pevgrow.com/blog/que-son-y-para-que-sirven-las-hojas-de-marihuana/>

**Figura 5.** Tipos de flores en la *Cannabis S.*

Sholl L. Todo sobre la anatomía de la planta de cannabis [Internet]. Zamnesia; 2019. Disponible en: <https://www.zamnesia.es/cultivar-marihuana/446-anatomia-planta-de-cannabis>

**Figura 6.** Partes de la flor femenina

Sensi Seeds. Anatomía de la planta de cannabis: De las raíces a los pistilos [Internet]; 2022. Disponible en: <https://sensiseeds.com/es/blog/las-partes-de-la-planta-de-cannabis/>

**Figura 7.** Tipos de cannabinoides

Kalapa clinic. ¿Qué son los cannabinoides? [Internet]; 2016. Disponible en: <https://www.kalapa-clinic.com/tipos-de-cannabinoides/>

**Figura 8.** Áreas en donde se expresa el receptor CB1 y funciones en las que interviene

Casadiago AF, Lastra SM. Cannabis sintético: aspectos toxicológicos, usos clínicos y droga de diseño. Rev. Fac. Med. [Internet]. 2015; 63(3):501-10.

Disponible en:  
<https://revistas.unal.edu.co/index.php/revfacmed/article/view/47460>

**Figura 9.** Distribución de los receptores cannabinoides

Fundación Canna. El sistema endocannabinoide [Internet]. Disponible en:  
<https://www.fundacion-canna.es/sistema-endocannabinoide>

**Figura 10.** Sistema Endocannabinoide

Ponciano G. “Mariguana, ¿por qué tanta controversia? RDU [Internet]. 2016; 17 (5): 1607 – 6079. Disponible en:  
<https://www.revista.unam.mx/vol.17/num5/art32/>

**Figura 11.** Presentación comercial de Dronabinol

LSMC. Medicamentos con cannabinoides: Marinol [Internet]; 2020. Disponible en:  
<https://www.lasagradamariaclub.org/uso-terapeutico/medicamentos-cannabinoides-marinol/>

**Figura 12.** Presentación comercial de Nabilona

LSMC. Medicamentos con cannabinoides: Cesamet [Internet]; 2020. Disponible en:  
<https://www.lasagradamariaclub.org/uso-terapeutico/medicamentos-cannabinoides-cesamet/>

**Figura 13.** Presentación comercial de Nabiximol

García I. El spray bucal de cannabis Sativex podría ayudar a reducir la rigidez muscular en la ELA [Internet]. ELA Andalucía; 2018. Disponible en:  
<http://www.elaandalucia.es/WP/espray-bucal-cannabis-sativex-podria-ayudar-reducir-la-rigidez-muscular-la-ela/>



**Figura 14.** Papilas gustativas

Villamed. Papilas gustativas [Internet]. uDocz; Disponible en: <https://www.udocz.com/apuntes/117395/papilas-gustativas>

**Figura 15.** Glándulas salivales mayores

True health. Infecciones de las glándulas salivales [Internet]; 2021. Disponible en: <http://thnm.adam.com/content.aspx?productid=118&pid=5&gid=001041>

**Figura 16.** Actividad de los acinos y conductos de las glándulas salivales

Bellocchio L, et al. Cannabinoids Drugs and Oral Health-From Recreational Side-Effects to Medicinal Purposes: A Systematic Review. Int. J. Mol. Sci [Internet]. 2021; 22(15): 8329. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms22158329>

**Figura 17.** Anatomía del periodonto

UPCH. Anatomía del periodonto [Internet]. Disponible en: <https://sites.google.com/site/portafoliodeeduardoupchfaest/home/psicologia>

**Figura 18.** Enfermedades orales relacionadas con el consumo de cannabis

Bellocchio L, et al. Cannabinoids Drugs and Oral Health-From Recreational Side-Effects to Medicinal Purposes: A Systematic Review. Int. J. Mol. Sci [Internet]. 2021; 22(15): 8329. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms22158329>

**Figura 19.** Candidiasis oral

Pardiñas S. Candidiasis oral: Síntomas, causas y tratamientos [Internet]. GD; 2022. Disponible en: <https://gacetadental.com/2022/04/candidiasis-oral-sintomas-causas-y-tratamientos-30038/>

**Figura 20.** Leucoplasia

Odontología 33. Leucoplasia (V). Transformacion maligna [Internet]; 2013. Disponible en: <https://www.odontologia33.com/clinica/medicina-oral/251/leucoplasia-v-transformacion-maligna.html>

**Figura 21.** Eritroplasia

Odontologia 33. Eritroplasia II (clínica, diagnóstico) [Internet]; 2012. Disponible en: <https://www.odontologia33.com/clinica/investigacion/204/eritroplasia.html>

**Figura 22.** Carcinoma de células escamosas

Román O. Cáncer epidermoide de cavidad oral [Internet]; 2018. Disponible en: <https://www.octavioroman.com/cancer-epidermoide-de-cavidad-oral/>

**Figura 23.** Zonas del complejo dentino-pulpar

Rodríguez I. Complejo dentino-pulpar [Internet]. ResearchGate. Disponible en: [https://www.researchgate.net/figure/Complejo-Dentino-Pulpar-Ferraris-ME-Campos-A-2002-Histologia-y-embriologia\\_fig1\\_46589414/actions#reference](https://www.researchgate.net/figure/Complejo-Dentino-Pulpar-Ferraris-ME-Campos-A-2002-Histologia-y-embriologia_fig1_46589414/actions#reference)