

Cannabis terapéutico: usos y aplicaciones en la práctica odontológica

Seudónimo: 161018

Dedicado a mi hijo Alejo, quien me introdujo en el mundo del cannabis terapéutico y me enseñó que el cannabis no es una droga peligrosa, sino una planta medicinal con asombrosas propiedades terapéuticas que mejoran enormemente su calidad de vida y la de muchos más.

Agradezco la colaboración de Rosana Gutiérrez y Marcos Torti.

Un agradecimiento especial a Familias Cultivando y Asociación Civil Procannt.

Índice

Objetivos.....	4
Historia de la planta del cannabis.....	4
Compuestos de la planta	11
Cannabinoides	12
Terpenos	14
Flavonoides.....	15
Sistema endocannabinoide.....	15
Introducción.....	15
Receptores CB1 y CB2.....	17
Activación, vías de señalización.....	17
Vías de administración.....	18
Dosificación.....	19
Farmacocinética.....	20
Farmacodinamia.....	21
Interacciones	22
Efectos adversos	23
Aplicaciones y usos del Cannabis en Odontología.....	24
Dolor neuropático	24
Dolor neuropático postherpético.....	26
Neuralgia del trigémino.....	27
Bruxismo y alteraciones temporomandibulares	30
Cáncer.....	32
Cannabis para combatir la placa bacteriana	33
Enfermedad periodontal	34
Osteoporosis	35
Casos clínicos.....	37
Conclusiones generales.....	39
Bibliografía.....	40

Objetivos

El objetivo principal de este trabajo es que se incluya el estudio del sistema endocannabinoide y el tratamiento con cannabis terapéutico dentro de la currícula de la Facultad de Odontología, desde la base, en materias como fisiología, patología y farmacología.

Que todos los odontólogos sepan que tenemos al alcance de nuestras manos esta herramienta terapéutica que sirve para muchas patologías dentro de nuestra profesión. Para empezar a formar odontólogos con el conocimiento del sistema endocannabinoide, un sistema de regulación endógeno de todas las funciones metabólicas, cognitivas, de apetito, motricidad, dolor, ingesta, la regulación del equilibrio y de otras funciones fisiológicas.

Historia de la planta del cannabis

El estudio de las plantas medicinales se remonta al principio de la evolución del hombre sobre la tierra. El hombre prehistórico observaba el comportamiento instintivo de los animales a la hora de restaurar sus heridas o paliar sus enfermedades y pudo observar que ciertas especies resultaban aptas para el consumo alimenticio y otras eran tóxicas. Dichas observaciones dieron origen al proceso intuitivo que caracterizó a los primeros pobladores y que les permitió ensayar con diversas plantas a efectos de discernir cuáles poseían efectos medicinales y cuáles no.

Las observaciones referidas a los animales y su uso de las plantas son numerosas y un ejemplo interesante es el de las golondrinas, que refriegan hojas de celidonia sobre los ojos de sus crías para evitar las infecciones. Celidonia proviene del griego *kelidon* que significa, precisamente, golondrina. Respecto al empleo medicinal de las plantas por parte de las antiguas civilizaciones se han encontrado varios testimonios a través de expediciones arqueológicas como la que se desarrolló en el año 1975 en una lejana región del sur de Asia que fuera habitada hace unos 60.000 años, aproximadamente. En esta zona se encontraron dibujos y grabados de plantas y

hojas realizados por el hombre de Neardental. También se descubrieron dibujos de órganos humanos en clara alusión a una correspondencia terapéutica.

Uno de los antecedentes más importantes se encuentra en Sheng-Nung, conocido como "el sanador divino", que fue un emperador chino que gobernó aproximadamente en el año 2700 a. C. y a él se le atribuye ser el iniciador de la fitoterapia que dió origen a la primera obra de medicina en el mundo: "Herbario o Materia Médica China" (*Pen ts'ao*). Distintos autores fueron agregando modificaciones a la obra inicial por lo que suele ser habitual mencionar diferentes versiones con el transcurrir de los años en China. En él se describen 365 plantas clasificadas según su grado de importancia, frecuencia de administración y grado de toxicidad. Los frutos del cáñamo eran llamados *ma feng* y decían que si se consumen en exceso producían alucinaciones y en el largo plazo alivianaban el cuerpo.

Se cree que la planta de cannabis se originó en el macizo de Altai, en la zona comprendida entre Rusia, Mongolia y Kazajistán. Allí se encontraron restos humanos de 40.000 años de antigüedad y se observó que en las orillas de los ríos crecían las plantas y las personas consumían sus semillas, probablemente le daban uso ceremonial y lúdico, como viene ocurriendo a lo largo de la historia de la humanidad.

En tiempos de Ramsés III se hacía referencia a las virtudes del cáñamo para los trastornos oculares y a la amapola adormidera (*papaver somniferum*) para tranquilizar a los niños que lloraban mucho. El papiro de Ebers constituye un documento de extraordinaria importancia y fue hallado en Luxor en el año 1873. Entre 1500 y 200 a. C. se utilizaba con fines medicinales en la región mediterránea, en Egipto, Grecia e India.

En el Avesta, texto religioso del Zoroastrismo de la antigua Persia, el cannabis figuraba como la más importante de las plantas medicinales conocidas.

Las primeras investigaciones hechas en Occidente vienen de la mano del alemán Samuel Friedrich Hahnemann quien fuera el padre de la homeopatía, otro paradigma que responde al vitalismo, hizo la patogenesia de la planta cannabis *índica* y *sativa*

mostrando los efectos en personas sanas desde el plano mental hasta el físico. La homeopatía aplica el principio hipocrático de la similitud para curar. Hahnemann termina su vida en París, difundiendo su enseñanza, fundando escuelas y periódicos relativos a la práctica de la homeopatía y no sólo experimentó con cannabis sino con muchos otros elementos de la naturaleza, pertenecientes al reino mineral, vegetal y animal.

También es importante el aporte del médico irlandés Sir William O' Shaughnessy que ejercía la medicina en Calcuta, India y se dedicó a estudiar los usos medicinales del cannabis.

El estudio más importante del cannabis en el siglo XIX fue publicado por la Comisión de Drogas del gobierno británico en 1894 en forma de "vasto informe sobre el cáñamo indio". La comisión examinó todos los testimonios presentados referentes al uso de cáñamo y estableció claramente que el uso ocasional del mismo en dosis moderadas puede ser beneficioso y considerarse medicinal. Para mediados del siglo XX la percepción sobre el cannabis involucionó y dejó de ser un remedio seguro y efectivo para transformarse en un narcótico peligroso. La asociación médica estadounidense siguió oponiéndose a que los medicamentos en base a cannabis fuesen removidos de la farmacopea de USA durante cinco años más después de la aprobación de la ley, hasta su eliminación en 1942.

Desde la Segunda Guerra Mundial, hasta principios de la década del '60 todos los estudios que se llevaron a cabo sobre cannabis fueron desde la premisa de que es un narcótico peligroso. El gobierno de USA se negó a cualquier investigación relacionada con su uso medicinal.

Surge el prohibicionismo basado en prejuicios de clase, raciales y de todo tipo. La planta fue asociada al jazz, "música disonante que no era humana" y que además era interpretada por negros que fumaban marihuana.

En la Convención nacional sobre estupefacientes de 1961 se confeccionó el tratado internacional más importante donde se prohíbe la producción y el abastecimiento de

una lista de drogas prescritas en todo el mundo, entre las que se incluyen el cannabis, el LSD, la cocaína y la heroína. El mismo obliga a las naciones firmantes a que promulguen leyes de acuerdo con lo que indica la convención y se redactó a partir de ahí una serie de tratados de la década del '20, con la intención de controlar el comercio internacional del opio, la cocaína y ciertos derivados en particular.

En el año 1964, Raphael Mechoulam descubrió el componente psicoactivo principal del cannabis: el THC, y en los años '90 el Sistema Endocannabinoide.

Desde entonces, se comenzó a entender la salud en relación a este sistema, en Argentina no se lo menciona hasta el año 2017, cuando el Dr. Morante inició la formación de posgrados en la U.N.L.P.

En nuestro país, quien introdujo la idea de cultivar la multifacética planta fue Don Manuel Belgrano. Seguidor de Francois Quesnay, que ponía a la tierra como fuente productora de riqueza, era consciente del uso industrial del cáñamo en Europa y quería aplicar el modelo en Argentina. Cuando llegó a Buenos Aires, en 1794 para hacerse cargo del Consulado de Comercio del Virreinato, ya habían sido agotados todos los recursos minerales de Potosí, la economía minera agonizaba y por eso apuntaba a la idea de progreso a través de la agricultura y el cultivo de lino y cáñamo.

En sus memorias, dedicó varias páginas a "estas plantas tan útiles a la humanidad", a partir de la experiencia adquirida tras estudiar la producción de cáñamo en las regiones de Castilla, León y Galicia.

Desde el año 1500, en Europa el cáñamo era un combustible fundamental para la vida social y el desarrollo agrícola y para las intenciones colonizadoras de las potencias imperialistas. Posiblemente griegos, romanos y fenicios no hubieran navegado sin él, y Colón no hubiera llegado a América ya que velas y barnices de las embarcaciones, al igual que la ropa de los marineros, esclavos y demás tripulantes, estaban hechos de la fibra cáñamo.

Belgrano pretendía cultivar y mandar materia prima a Europa, darle trabajo a indios y mujeres sumidos en la extrema pobreza, y que además aprendieran a fabricar ropas de cáñamo.

En su autobiografía, Belgrano, que fallece a los 50 años escribió: "Mi ánimo se abatió y conocí que nada se haría en favor de las provincias por unos hombres que por sus intereses particulares posponen el del común"

Los preparados a base de cannabis fueron de venta libre en farmacias y droguerías argentinas hasta que un decreto presidencial de Figueroa Alcorta del año 1919 limitó su comercialización. De allí en más, las sucesivas leyes fueron criminalizando su uso gradualmente.

En 1923, el diputado radical y médico Leopoldo Bard presentó en la Cámara de Diputados de la Nación su proyecto de Ley para la represión del abuso de alcaloides, que una vez aprobado sería la primera ley penal de drogas de Argentina.

En el año 2017 se sanciona en la Argentina la Ley 27.350 de "Investigación médica y científica de uso medicinal de la planta de cannabis y sus derivados"

La ley y sus complementos normativos fueron una demanda de la sociedad civil que ha planteado a los poderes públicos la necesidad de una regulación específica del acceso al cannabis para fines médicos y terapéuticos; principalmente asociaciones de personas usuarias de cannabis y madres de niños/as con padecimientos tratables con la sustancia. Sin embargo, dicho plexo normativo al cual se ha arribado, desatendió sus principales demandas y no subsanó una serie de lagunas normativas que perduran hasta hoy. Dicha ley autoriza al CONICET y al INTA al cultivo de Cannabis con fines de investigación médica o científica para la elaboración de la sustancia, pudiendo convocar al MINISTERIO DE AGROINDUSTRIA a estos efectos para diseñar y ejecutar los planes de producción. La Autoridad de Aplicación dictará las normas operativas y de procedimiento necesarias para hacer efectiva la salud y su difusión en la sociedad.

El acceso a la sustancia vegetal por medio del autocultivo estaba absolutamente vedado en esta ley, conservando la amenaza de criminalización para con las personas que accedieron a la sustancia por dicha vía.

Pero esta ley no contempla el acceso seguro al tratamiento, poniendo obstáculos para obtener el cannabis, ya que solo tienen acceso legal los pacientes con epilepsia refractaria, siendo ya vastamente demostrado que sirve para muchas patologías más.

Aún luego de la aprobación de la Ley 27.350, la mayoría de las personas que precisan acceder al cannabis se encuentran en la ilegalidad y pasibles de ser criminalizadas mediante la ley penal 23.737, con penas absolutamente desproporcionadas e inhumanas. Ello tan sólo por el hecho de necesitar o elegir acceder a la sustancia en su estado natural.

Sobre los/as profesionales de la salud pesa la amenaza de sanción penal de dos a seis años de prisión para quien “prescribiera, suministrare o entregare estupefacientes fuera de los casos que indica la terapéutica o en dosis mayores de las necesarias”. Circunstancias abstractas, arbitrariamente contenidas en un tipo penal, ya que tanto los casos que indica la terapéutica como las dosis recomendadas, hacen al buen ejercicio de cada profesional conforme los cuadros clínicos que se les presenten y el conocimiento que tengan sobre el funcionamiento del sistema endocannabinoide en el cuerpo humano. Sin embargo, la amenaza de sanción penal existe en tales términos.

Cualquier médico en cualquier especialidad prescribe estupefacientes, pero ante una denuncia, el juez debe valorar si lo hizo en dosis mayores o por fuera de lo que indica “la terapéutica” para dicho tipo de especialidad.

El problema se presenta cuando el ANMAT no sólo que no reconoce sustancia alguna a base de cannabis, sino que mantiene vigentes dos disposiciones que enumeran al cannabis dentro del listado de sustancias vegetales que no pueden ser usados en fórmulas de medicamentos fitoterápicos (Disposición 1788/2000), o en la composición de suplementos dietarios (Disposición 1637/2001). O sea, ¿cuál es la

posibilidad de los profesionales de la salud de recetar, prescribir o indicar sustancias que no están reconocidas por la autoridad pública y la misma prohíbe su elaboración? Ello tampoco fue subsanado mediante la aprobación de la Ley 27.350.

El autocultivo como vía de acceso para los fines terapéuticos, se presenta como absolutamente necesario en el reconocimiento de una realidad y un derecho. Son varias las personas usuarias terapéuticas de cannabis que brindan testimonio respecto de la necesidad de ir cambiando sucesivamente las cepas de las plantas a utilizar (variedad en sus compuestos psicoactivantes), con motivo de desarrollar gradualmente una tolerancia a tales compuestos durante consumos medianamente prolongados. Muchos/as otros/as han atestiguado sobre la necesidad de utilización de la planta en su estado natural, ya que les brinda mayores beneficios terapéuticos que el consumo de componentes cannábicos sintetizados o aceites estandarizados. La industria farmacéutica o producción estatal, por su falta de dinamismo y estandarización, no podrá abastecer tal demanda y necesidad, motivo de la imposibilidad de ir rotando los compuestos cannábicos conforme a la necesidad terapéutica individual de cada solicitante y/o la necesidad de consumir la sustancia en su estado natural.

Por último, observamos con preocupación ciertos posicionamientos institucionales restrictivos del acceso al cannabis sólo para casos de epilepsia refractaria, cuando el Estado Argentino ha reconocido el uso medicinal-terapéutico de la sustancia para diversas dolencias y patologías (Cfr. ANMAT, "Informe ultrarrápido de evaluación de tecnología sanitaria. Usos Terapéuticos de los Cannabinoides". 8 de junio de 2016). Ello violenta el principio de progresividad en el reconocimiento y ejercicio de los derechos humanos más elementales como ser la salud y vida de la población".

Cada persona es dueña de su cuerpo y dolores, siendo quien puede discernir en último término respecto de la efectividad de la terapia a la cual se somete o es sometida. La regulación del cannabis para usos medicinales y terapéuticos, no es completa sin contemplar los derechos de las personas que producen sus propias sustancias y las implementan en sus propios cuerpos.

En la actualidad el Ministerio de Salud de la Nación, junto al Conicet, profesionales interdisciplinarios y agrupaciones cannabicas están trabajando por la regulación de esta ley donde se pide que contemple el acceso legal y seguro al cannabis terapéutico, ya sea mediante el autocultivo, cultivo comunitario o el expendio en farmacias, con producción de laboratorios públicos. También que se incorpore la totalidad de las patologías donde el cannabis tiene un potencial terapéutico.

Compuestos de la planta

Los fitocannabinoides, son compuestos que se encuentran en la planta de cannabis, e interactúan directamente con nuestro sistema endocannabinoide. En las plantas, se encuentran en su forma ácida presentando un ácido carboxílico incorporado en la molécula. Estos cannabinoides proporcionan a las plantas propiedades antioxidantes, antiplagas y antimicrobianas y también ejercen efectos terapéuticos en animales y personas. Los cannabinoides ácidos, al calentarse, pierden su grupo ácido carboxilo, un proceso llamado descarboxilación, que transforma los cannabinoides ácidos en cannabinoides neutros. Así, el ácido tetrahidrocannabinólico (THCA), se convierte en tetrahidrocannabinol (THC) cuando toma contacto con calor. También se produce una mínima descarboxilación con el tiempo a temperatura ambiente o a la exposición de la luz, esto hace que en preparados como licuados o macerados en frío, encontremos no sólo los cannabinoides ácidos, sino también una mínima cantidad de sus componentes neutros naturales. Los cannabinoides ácidos tienen efectos muy distintos en comparación con sus contrapartes neutras, y a menudo funcionan bien juntos. Por lo tanto, la exposición al calor puede cambiar significativamente los efectos de un medicamento a base de cannabis. Aunque los cannabinoides ácidos poseen muchas propiedades medicinales, casi toda la investigación sobre fitocannabinoides ha sido realizada sobre las formas neutras. Estos cannabinoides neutros poseen una amplia gama de efectos fisiológicos, y ninguno ha sido capaz de causar lesiones graves o la muerte por sobredosis.

Cannabinoides

THC (Delta-9-tetrahidrocannabinol)

Es el compuesto más estudiado y abundante de la planta y al que se le atribuyen los efectos psicoactivos, pero también tiene gran cantidad de efectos medicinales.

El THC interactúa con los receptores CB1 y CB2 del sistema endocannabinoide e imita la función de los cannabinoides endógenos para regular la fisiología y mantener la salud. Los efectos del THC varían mucho según el tejido donde ejerce su acción.

Está demostrado que el THC protege las neuronas, promueve el crecimiento celular, regular la neuroplasticidad (un proceso involucrado en el aprendizaje y el olvido) y puede causar efectos psicoactivos que incluyen euforia, cambios en la memoria, el estado de ánimo, la coordinación y la percepción, produce alivio del dolor, de la inflamación, espasticidad, náuseas, ansiedad, picazón, convulsiones, estimula el apetito, reduce espasmos y temblores, es broncodilatador. Es anticancerígeno, inhibe la metástasis y la angiogénesis y produce apoptosis de las células cancerígenas.

CBD (Cannabidiol)

El CBD, si bien es considerado no psicoactivo, puede modificar la conciencia en cierto aspecto. Algunos de sus efectos son 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.

Bloquea la reabsorción ósea. Podríamos decir que el CBD 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. La combinación de ambos componentes hace que los efectos secundarios del THC se reduzcan, a la vez que mejora algunos de sus efectos terapéuticos.

En términos de eficacia y tolerabilidad, los resultados de los tratamientos con preparados de la planta con todos sus componentes son más prometedores. Un claro ejemplo es el de la combinación THC-CBD. El CBD aumenta la distribución y

biodisponibilidad del THC (aumentando así su efecto terapéutico), amplía su vida media en el organismo (impidiendo su metabolización en el hígado por inhibición del citocromo p450) y el uso de cannabinoides aislados. Reduce sus efectos adversos, a este fenómeno se lo conoce como llama efecto “séquito” o “entourage”. Aunque existen pocos estudios sobre este tema, se cree que el efecto séquito no se debe solamente a interacciones entre los diferentes cannabinoides, sino también a la interacción funcional entre cannabinoides y componentes no cannabinoides de la planta como los terpenos y flavonoides, estos compuestos se encuentran en todas las plantas, no solo las de cannabis, aportando múltiples propiedades terapéuticas.

Otros cannabinoides

CBDA. Al CBD ácido se le atribuyen propiedades terapéuticas tales como antiinflamatorias y antinauseosas.

CBN. Es un compuesto que deriva de la oxidación del THC debido al tiempo, la exposición a la luz y el calor. Es menos psicoactivo que el THC. Imita los endocannabinoides, estimulando los receptores CB1 y CB2. Funciona de manera similar al THC, pero puede ser menos potente, menos psicoactivo y más sedante. Se utiliza para trastornos del sueño y es, además, antimicrobiano.

CBGA. El ácido cannabigerólico es el cannabinoide precursor que luego se convierte en THCA, CBDA o CBCA. Al igual que los otros cannabinoides, CBGA se descarboxila en CBG por calor y tiempo, pero pocas cepas de cannabis tienen una cantidad significativa de CBGA en las flores maduras. Se encuentran muy pocos trabajos sobre este cannabinoide, pero se sabe que es antimicrobiano, alivia el dolor, el eritema e inhibe las lipoxigenasas, enzimas que producen moléculas inflamatorias, más potentes que el THC.

CBC. El Cannabicromeno. se encuentra en muy pocas cantidades en la planta madura. Se ha demostrado que disminuye el dolor y la inflamación y tiene fuertes efectos antimicrobianos. Está involucrado en las sensaciones de dolor, frío y picazón.

Existe alguna evidencia de que la administración conjunta de CBC con THC podría aumentar los efectos del THC.

THCV. La Tetrahidrocannabivarina se encuentra en poca cantidad en las plantas y se sabe muy poco de él. Se está estudiando como un tratamiento para la obesidad y la diabetes debido a su capacidad para disminuir la ingesta de alimentos y aumentar el gasto de energía.

Terpenos

Los terpenos son sustancias volátiles que se encuentran de manera diversa en el reino vegetal, incluido el cannabis, y le proporcionan su aroma y otras propiedades terapéuticas. Estos compuestos transmiten repelente de insectos y otras propiedades beneficiosas para la planta. Son compuestos seguros.

Muchos de estos compuestos son altamente absorbibles y penetran rápidamente en el sistema nervioso central. Los compuestos de terpenos más comunes en el cannabis son:

- **Limoneno**, es común a los cítricos. Se ha demostrado que tiene propiedades antidepresivas, ansiolíticas, anticancerígenas, antiacné y antirreflujo gastroesofágico.
- **β-mirceno**, también encontrado en el lúpulo, transmite un aroma a tierra, afrutado y a clavo de olor. Tiene propiedades sedantes, analgésicas, relajantes musculares, antiinflamatorias y protectoras del hígado.
- **α-pineno**, que se encuentra en los pinos, es el terpeno más abundante que hay en la naturaleza y transmite un aroma a pino a algunas cepas de cannabis. Tiene propiedades antiinflamatorias, broncodilatadoras (relaja las vías respiratorias constreñidas en los pulmones), antibióticas y propiedades de refuerzo de la memoria.
- **β-pineno**, que también huele a pinos, tiene propiedades antimicrobianas y potencialmente anticancerígenas.
- **Linalol**, que también se encuentra en la lavanda. Tiene propiedades ansiolíticas, analgésicas, sedantes, antiespasmódicas y anticonvulsivas.

- **β -cariofeleno**, también se encuentra en la pimienta negra, el clavo, el aceite y muchas otras hierbas. Transmite un aroma picante. Tiene la propiedad de seleccionar y estimular fuertemente el receptor CB2 sin estimular CB1. Esto hace que el β -cariofeleno sea efectivo para regular la inflamación, el dolor nervioso, la fibrosis y muchos otros procesos a través de CB2. También tiene otros mecanismos de acción, que transmiten efectos protectores sobre el estómago y propiedades antipalúdicas.
- **Nerolidol**, con un aroma similar a la corteza fresca, tiene propiedades sedantes y antiparasitarias.

Flavonoides

Son las sustancias que le dan el color a las plantas. También tienen actividades farmacológicas in vitro como: antiinflamatorias, antioxidante, anti alérgica, antibióticas antidiarreicas y anti cancerígenas.

Sistema endocannabinoide

Introducción

El sistema endocannabinoide (SEC) corresponde a un sistema de señalización endógena, aparece hace 600 millones de años en la evolución, en los urocordados, antecesores de todos los animales con simetría bilateral, encontrándose en consecuencia distribuido en los vertebrados y en gran parte de los invertebrados.

Regula funciones vitales que involucran al sistema endócrino, nervioso e inmunológico. Los elementos que componen al SEC incluyen a los receptores cannabinoides y a los ligandos endógenos con su maquinaria de síntesis y degradación.

Existen tres tipos de cannabinoides, los fitocannabinoides sintetizados por la planta cannabis, los endocannabinoides producidos por algunos seres vivos y los cannabinoides sintéticos generados en el laboratorio.

La señalización del SEC incluye redes de modulación de la fisiología general del organismo; regula procesos en todos los estadios de vida, tiene una amplia distribución tisular, celular y subcelular, por lo que participa en numerosos procesos fisiológicos centrales y periféricos de vital importancia, como ser, el apetito y la ingesta, la sensación de dolor, el estado de ánimo, la transmisión sináptica, la neuroprotección, la nocicepción, el control motor, la memoria y el aprendizaje, el miedo, el desarrollo neuronal, la inflamación, la liberación y acción hormonal, la sensibilidad a la insulina, la función cardiovascular, respiratoria y reproductiva, la modulación del sistema inmune; la formación ósea, el metabolismo energético y adiposo; las funciones celulares, como la arquitectura celular, la proliferación, la motilidad, la adhesión y la apoptosis, entre muchos otros.

Los avances logrados en la investigación del SEC ponen de manifiesto la potencialidad de dicho sistema como una posible diana terapéutica para una gran cantidad de enfermedades, incluso las difíciles de tratar como ser, la epilepsia refractaria, el autismo, la fibromialgia, el dolor crónico, las migrañas, las enfermedades inflamatorias intestinales, entre otras.

Debido a la naturaleza lipofílica de los cannabinoides, inicialmente se pensó que estos compuestos ejercían sus efectos biológicos de manera no selectiva, a través de la alteración de la fluidez de la membrana celular. Sin embargo, luego del descubrimiento de delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) y la subsecuente aparición de varios cannabinoides sintéticos, se pudo identificar y caracterizar el primer receptor, al que se llamó receptor cannabinoide tipo 1 (CB1), ubicado principalmente en el SNC y en los órganos periféricos. Posteriormente se identificó al receptor cannabinoide tipo 2 (CB2) el cual se encuentra pobremente representado en el SNC, localizado principalmente en tejidos periféricos relacionados con el sistema inmune. Actualmente se han identificado otros receptores relacionados con el sistema endocannabinoide, como los metabotrópicos GPR55, 19, 18 y 30, los ionotrópicos TRPs (Transient Receptor Potential) y los nucleares PPARs (Peroxisome Proliferator Activated Receptors).

Receptores CB1 y CB2

Ubicación

CB1: Principalmente en la presinapsis de las neuronas del SNC, de tipo glutamatérgicas y GABAérgicas, son más abundantes en los ganglios de la base, cerebelo, neocórtex, hipocampo, amígdala e hipotálamo, áreas relacionadas con el aprendizaje la memoria, funciones cognitivas, el dolor, la percepción sensorial y visceral, la coordinación motora, funciones endócrinas. En concentraciones más bajas también se encuentra en el sistema inmune, sistema nervioso periférico, testículos, páncreas, intestino delgado, próstata, útero, médula ósea y endotelio vascular. Se puede observar una estrecha relación entre la distribución del receptor y los efectos asociados a los cannabinoides. Los receptores CB1 son los responsables de la actividad psicoactiva del cannabis.

CB2: Se encuentran principalmente en estructuras relacionadas al sistema inmune, línea linfóide y mieloide, bazo. En menor medida en corazón, huesos, endotelio, hígado y páncreas. Dentro del SNC se encuentran en astrocitos y microglía, aumentando unas 100 veces en procesos inflamatorios. Se postula que el receptor CB2 es el responsable de las propiedades neuromoduladoras del cannabis.

Activación, vías de señalización

Los receptores CB1 y CB2 se encuentran asociados a la membrana plasmática, pertenecen a la superfamilia de receptores acoplados a proteína G, caracterizados por poseer 7 dominios transmembrana en su estructura. Su activación dispara varias vías de señalización celular que involucran, la inhibición reversible de la adenilato ciclasa (AC) lo que se traduce en una disminución de la producción de AMPc, la activación de la vía de las quinasas activadas por mitógenos (ERK, JNK y P38), y la vía de la PI3K-Akt, estas últimas involucradas en procesos de proliferación y supervivencia celular (figura 1). Es exclusivo de la activación del receptor CB1 la inhibición de la apertura de canales de calcio dependientes de voltaje (VGCC), responsables de la liberación de neurotransmisor; y la modificación de la

conductancia de potasio (K^+) favoreciendo su salida a través de los canales GIRK, hiperpolarizando la membrana celular. El efecto producido a nivel de la conductancia de estos iones implica reducción de la actividad neuronal.

Las moléculas de señalización endógena (endocannabinoides) más estudiadas son el 2-araquidonoilamida (anandamida) y el 2-araquidonilglicerol (2-AG). Una de sus principales funciones involucra la inhibición retrógrada de la comunicación entre neuronas. Estas moléculas son sintetizadas a demanda en la neurona postsináptica desde donde viajan hasta la neurona presináptica activando al receptor CB1. De esta forma logran modular la actividad neuronal en todas aquellas zonas donde el receptor CB1 se encuentre representado.

Vías de administración

Los fitocannabinoides son compuestos heterocíclicos, terpenos fenólicos de carácter hidrofóbico, por lo cual su vehículo de administración más común es el aceite.

- Vía sublingual y transmucosa (retrolabial): es la forma de administración habitualmente recomendada, dado que se absorbe rápidamente y elude el circuito enterohepático. Podemos administrar cannabinoides generalmente disueltos en aceite vegetal de oliva o coco, o en algunos casos en etanol. El etanol es un buen disolvente para los cannabinoides, aunque para algunos pacientes su sabor es un problema, además de generar sensación de quemazón orofaríngea. La mucosa intraoral y sublingual permiten una rápida absorción. Los efectos se hacen visibles a partir de los 30 minutos, durando entre 6 y 8 hs.
- Vía oral, digestiva: inclusive con los alimentos es amigable su administración, aunque el volumen de absorción es del 15% al 20% comparado con la vía sublingual. La biodisponibilidad en este caso es muy variable. El efecto puede tardar en aparecer entre media hora y hasta dos horas después de la toma. La duración del efecto puede ser de 6 a 12 hs.

- Vía rectal: encontramos formulaciones encapsuladas o supositorios para administración rectal. Por esta vía se pasa rápidamente al torrente sanguíneo y el volumen de absorción, así como la mayor rapidez de acción, es similar a la sublingual. Es una vía alternativa para administrar THC en dosis altas minimizando el efecto psicoactivo.
- Vía transdérmica o percutánea: mediante ungüentos y cremas que se pueden utilizar tanto en patologías crónicas, artrosis, fibromialgia, enfermedades reumáticas. También los preparados ricos en CBD tienen efecto antiinflamatorio y antiproliferativo, por lo que son efectivas en casos de psoriasis, dolor facial por herpes zoster y dermatosis hiperqueratósicas, o eccemas secos. Por su efecto mio relajante puede ser utilizado en bruxismo.
- Vía inhalatoria: muy usada terapéuticamente especialmente en adultos jóvenes, en rescate de dolor, dada su rápida acción analgésica y atenuación sustancial de la percepción nociceptiva. El tiempo de la acción de esta vía se da a los 2 minutos y luego cae rápidamente entre la hora y hora y media luego del rescate. Se recomienda el uso de vaporizadores con flores secas, generando una vía más limpia, sin combustión, ni derivados tóxicos y cancerígenos.

Actualmente se encuentran disponibles los siguientes productos de la industria farmacéutica, aunque no hay acceso en nuestro país: Marinol®, Cesamet®, Sativex®, Epidiolex®, Extracto oleoso de CBD vegetal aprobado por la F.D.A., Epifractan®, etc.

Dosificación

El cannabis no encaja con la prescripción Hegemónica de medicamentos. La gran variedad de vías de administración, preparados y cepas de cannabis y la gran diversidad de acción en cada paciente hace que sea difícil la dosificación sistemática y estandarizada. Esto nos hace pensar en una terapia más individual y personalizada, con participación de las dos partes, tanto del profesional como del paciente, para

encontrar la dosificación adecuada. Así como también un tratamiento combinado entre distintas dosis y vías de administración.

En Argentina, dada la ilegalidad de la venta de cannabis, se manejan los preparados artesanales fabricados a partir del autocultivo, como macerados, tintura, resina pura disuelta en aceite, cremas, etc con distintas concentraciones que dificultan saber con exactitud la composición de cada preparado. Existen en la Argentina laboratorios que realizan estudios cromatográficos en distintas facultades del país, donde se indica cantidades de componentes cannábicos dentro de cada preparado, no todos los pacientes tienen la posibilidad económica de realizar dicho análisis. El autocultivo es parte importante del tratamiento, ya que le permite al paciente interiorizarse en el tema y descubrir por sí mismo qué cepa, dosis y vía de administración le resulta más efectiva.

Farmacocinética

Dada la limitada información científica disponible debido a la prohibición del cannabis, la gran cantidad de cepas disponibles, las diferentes vías de administración y dosificación tan personalizada, hace que los datos sean pocos y variables.

La vía inhalatoria nos muestran altas concentraciones plasmáticas de cannabinoides a los pocos minutos, alcanzando concentraciones superiores comparado con otras vías. Esta vía evita o reduce el extenso metabolismo de primer paso hepático observado después de la administración oral de cannabinoides. Se recomienda para esta vía el uso de vaporizadores eléctricos, que evitan la combustión y los tóxicos como el monóxido de carbono y otros y además nos permiten una extracción más eficiente de los fitocannabinoides. La biodisponibilidad de THC después de la inhalación varía entre 10% y 35% y el CBD en un 31% aproximadamente.

La vía sublingual tiene una rápida absorción a través de la mucosa oral. La biodisponibilidad del CBD y THC por esta vía es muy baja, 6%, ya que es sometido a un largo metabolismo hepático, lo que determina que la concentración plasmática máxima sea alcanzada a los 120 minutos aproximadamente.

Cuando la vía de administración es transdérmica, también se saltea el metabolismo hepático. Esta vía resulta en ciertos casos limitada, debido a que los cannabinoides son hidrofóbicos y eso impide la difusión a través de la capa acuosa de la piel. Varios estudios in vitro realizados con piel humana determinan que la permeabilidad del CBD es 10 veces mayor que el THC y esto coincide con que el CBD es relativamente menos lipofílico.

Luego de la absorción de los fitocannabinoides, casi la totalidad pasa al torrente sanguíneo fijándose en las proteínas plasmáticas, alcanzando así los tejidos altamente vascularizados, y fijándose en gran proporción al tejido adiposo.

El THC es metabolizado principalmente en el hígado donde se transforma en 11-hidroxi-THC (11-OH-THC) y 11-carboxi-THC (11-COOH-THC), este metabolito posee efectos psicoactivos más potentes que el THC. Continuando luego con un proceso de glucuronidación. Su excreción se realiza en un 65% por medio de las heces y un 20% por la orina.

El metabolismo también ocurre en tejidos extrahepáticos, como el cerebro y el intestino delgado. Es importante destacar que el THC puede atravesar la placenta y se excreta en la leche materna humana.

El CBD también es metabolizado en el hígado, es hidroxilado a 7-hidroxi-cannabidiol (7-OH-CBD) y es excretado principalmente por las heces y en menor medida por orina.

Farmacodinamia

Los fitocannabinoides actúa imitando los efectos de los cannabinoides endógenos, estos se sintetizan por hidrólisis de fosfolípidos presentes en las membranas de las neuronas y otras células, cerca de su lugar de acción y se degradan rápidamente, lo que sugiere que podrían actuar como intermediarios metabólicos moduladores de varias actividades biológicas. En el sistema nervioso, se comportan como neuromoduladores inhibidores de la propagación del impulso nervioso, la liberación

de neurotransmisores y la transmisión sináptica. Se los ha relacionado con la actividad de la dopamina, la adrenalina y los opioides. Se ha sugerido que pueden activar la fosfolipasa A2 y las síntesis de ácido araquidónico, actuando sobre el receptor vaniloide de la capsaicina. Dichas acciones están potencialmente relacionadas con mecanismos de analgesia y con los efectos cardiovasculares de los endocannabinoides. Sus funciones están relacionadas con la coordinación y control del movimiento, el aprendizaje, la memoria y la creatividad. Actúa en la regulación del dolor, el sueño, la temperatura corporal, del apetito y mecanismos que determinan el reflejo de succión y crecimiento de los recién nacidos.

En el sistema inmunológico ejercen un efecto inmunomodulador. Actúa en el sistema nervioso autónomo, con distintos efectos según la dosis, por ejemplo, a bajas dosis produce a nivel cardiovascular un mayor efecto simpático y a dosis altas, un efecto inhibitorio del mismo.

Interacciones

Los fitocannabinoides utilizan en su proceso de metabolización los complejos enzimáticos del citocromo P 450. Es por ello que:

El THC interacciona con la CYP-450 2C9 la CYP-450 269, y la CYP-450 3A4 e induce la CYP2A1.

El Delta -8 THC interacciona con la CYP-450 2C9 y la CYP-450 3A4.

El CBD, interacciona con la CYP-450 2C19 y la CYP-450 3A4 y es un potente inhibidor de la CYP-450. También interactúa como inductor más débil en otros complejos enzimáticos.

El CBN interacciona con la CYP-450 2C9 y la CYP 450 - 3A4. El CBD 2C9 y la 2C19. También induce los complejos enzimáticos en los que interactúa.

Este dato nos muestra que los cannabinoides pueden interactuar con los fármacos de uso corriente en la práctica asistencial que utilizan los mismos complejos enzimáticos del Citocromo P450. Esto nos indica que existen drogas que pueden disminuir los efectos del cannabis por vía oral, como la Carbamazepina, Fenobarbital, Fenitoína, Primidona, Rifabutina y Rifampicina. Otras drogas que pueden aumentar los efectos del cannabis por vía oral como la Amiodarona, Claritromicina, Diltiazem, Eritromicina, Fluconazol, Ketoconazol, Miconazol, Ritonavir, Isoniazida y Verapamilo.

El Cannabis aumenta los efectos del Alcohol, Benzodiazepinas en especial el Clobazam, Opiáceos, el Ácido Valproico y Barbitúricos.

Tanto el THC como el CBD interactúan con los anticoagulantes como la heparina, la warfarina potenciando el efecto de los mismos, como también el ibuprofeno, el naproxeno y la aspirina, aumentando los riesgos de sangrado. Además, los cannabinoides tienen propiedades anticoagulantes lo cual implica que deben usarse con precaución en pacientes en tratamiento antiagregante y anticoagulante.

El cannabis potencia la acción de los antidepresivos inhibidores de la recaptación de la Serotonina, los antidepresivos tricíclicos, y las drogas agonistas dopaminérgicas.

Efectos adversos

Los efectos adversos son muy variados y dependen de la dosis, la vía de administración, las cepas empleadas, la utilización de otros fármacos, la patología de base, etc.

El CBD tiene muy pocos efectos adversos, y son: intolerancia digestiva, mareos y cefalea. Las cepas altas en THC con vía de administración inhalada y en altas dosis muestran más efectos adversos y se da generalmente en el uso recreativo. Los efectos secundarios se pueden minimizar en este caso con el uso de vaporizador. Podemos encontrar efectos adversos tales como: sequedad de boca, enrojecimiento ocular y visión borrosa, disminución de la tensión arterial y aumento de la frecuencia cardíaca como mecanismo compensatorio, disminución de la capacidad de reacción,

incremento de las sensaciones percibidas, pérdida de coordinación y enlentecimiento psicomotor, alteraciones de la percepción, alucinaciones, crisis de ansiedad, crisis agudas de carácter psicótico, euforia, excesiva locuacidad, alteraciones de las funciones cognitivas como disminución de la memoria a corto plazo. Está contraindicado en pacientes con situaciones agudas de psicosis y esquizofrenia, ya que podrían aumentar los efectos de su propia patología.

Estos efectos secundarios son agudos y temporarios. Todavía no se han descrito efectos crónicos, aunque faltan estudios a largo plazo.

Los efectos secundarios aumentan cuando se combina cannabis con otras drogas y el consumo de alcohol.

En la práctica diaria, en Argentina, los pacientes emplean el uso de preparados medicinales caseros que contiene dosis muy bajas de cannabinoides (menos de 1 mg de CBD y THC) y la vía de administración más empleada es la sublingual, minimizando así los efectos secundarios.

Hay que tener precaución y acompañamiento médico en pacientes con enfermedades cardiovasculares, inmunológicas, hepáticas o renales graves, especialmente en enfermedades agudas, en esquizofrenia y psicosis, y en el embarazo y la lactancia.

Aplicaciones y usos del Cannabis en Odontología

Dolor neuropático

Es un dolor que surge como consecuencia directa de una lesión que afecta el sistema nervioso. Los síntomas pueden ser radicalmente diferentes entre las personas que sufren una misma enfermedad, entre ellos encontramos: parestesias, disestesias, dolor espontáneo, punzante, intermitente o agudo hiperalgesia, hiperpatía (respuesta tardía o explosiva a un estímulo doloroso), trastornos del sueño y alteraciones psicológicas. Los tratamientos actuales se basan en medicamentos de primera línea: antidepresivos y anticonvulsivos como la gabapentina y pregabalina y los opioides,

pero los pacientes suelen convertirse en refractarios, aumentando las dosis y con ello también los efectos secundarios tales como, aumento del apetito, euforia, confusión, irritabilidad, alteración de la memoria, de la sexualidad, del habla y del equilibrio, calambres, visión borrosa, temblores, entumecimiento, sedación. Adicción, alteraciones digestivas, hiposialia, paro cardíaco, respiratorio y hasta la muerte. En la actualidad sabemos que el sistema endocannabinoide está altamente expresado en neuronas y células inmunes y que juega un papel crucial en el desarrollo del dolor neuropático. Los estudios preclínicos han proporcionado hallazgos importantes, revelando el interés potencial del sistema endocannabinoide para el tratamiento del dolor neuropático. Estos estudios han informado los efectos analgésicos de los agonistas cannabinoideos en múltiples modelos de dolor neuropático, y han identificado objetivos específicos dentro de este sistema para desarrollar compuestos analgésicos más efectivos y seguros. Múltiples estímulos periféricos son transmitidos al sistema nervioso central a través de las neuronas aferentes primarias cuyos cuerpos se localizan en la raíz de los ganglios dorsales. Las neuronas aferentes primarias nociceptivas transmiten los estímulos nociceptivos a la espina dorsal, donde sinaptan con neuronas secundarias, que a su vez transmiten el estímulo a la corteza cerebral, donde será percibido como dolor. En la mayor parte de las localizaciones del sistema nervioso en las que se generan y transmiten los estímulos que producen y modulan el dolor, están presentes los receptores cannabinoideos CB1 y CB2. La Anandamida y el 2-AG actúan como mensajeros retrógrados que regulan la liberación de diversos neurotransmisores presinápticos, de modo que el sistema endocannabinoide tiene un papel fundamental en el control inhibitorio del estímulo nociceptivo actuando en: a nivel periférico (en las terminaciones nociceptivas, inhibe la transmisión nociceptiva), a nivel espinal (CB1 Inhibe la liberación de neurotransmisores y la transmisión del dolor; CB2 modula la respuesta inmune, conduciendo a la sensibilización neuronal durante el dolor crónico) y supra espinal (CB1 inhibe la transmisión ascendente nociceptiva modificando el componente emocional del dolor, y activa la vía descendente inhibitoria mediante la inhibición de la liberación de GABA). La presencia de receptores CB1 y CB2 en el sistema inmune

y en los glóbulos blancos, reduciendo la liberación de agentes pronociceptivos, explica los efectos inmunomoduladores de los endocannabinoides (efectos inmunodepresores o inmunoestimuladores en función del cannabinoide y de la fisiopatología). El principal cannabinoide extraído de la planta cannabis sativa, Δ^9 -tetrahidrocannabinol (THC) es el más abundante y conocido por su efecto psicoactivo, su estructura es tan similar a la anandamida, que le permite unirse a los receptores CB1 y CB2 imitando así los efectos de los endocannabinoides, incluyendo los analgésicos y antiinflamatorios. El siguiente cannabinoide más común extraído de la planta es el cannabidiol (CBD). Se trata de un cannabinoide no psicoactivo que tiene propiedades ansiolíticas, antiinflamatorias y la capacidad de evitar los efectos psicoactivos del THC. Al día de hoy se considera que las formulaciones que contienen proporciones similares de THC y CBD podrían producir un mejor efecto terapéutico y con menores efectos secundarios que la administración únicamente de THC. Por otro lado, el sistema endocannabinoide es muy parecido al sistema endógeno opioide tanto desde el punto de vista evolutivo, como de su localización tisular y su capacidad analgésica. El uso de cannabinoides en personas que sufren dolor crónico frecuentemente permite disminuir las dosis de opiáceos que se administran a estos pacientes, produciendo un mejor manejo del dolor y una disminución de los efectos secundarios que experimentan estos pacientes y con ello una mejora en su calidad de vida.

Dentro de las aplicaciones en la práctica odontológica encontramos estudios que avalan el uso del cannabis en dolor neuropático postherpético facial y en neuralgia del trigémino.

Dolor neuropático postherpético

En la literatura encontramos un estudio referido al dolor neuropático producido como secuela del herpes zoster facial, muy difícil de tratar con la analgesia tradicional. Se realizó un estudio abierto con 8 pacientes con neuralgia postherpética facial los que recibieron una crema que contenía el agonista del receptor de cannabinoides N-

palmitoiletanolamina. El curso de los síntomas se calificó con la escala analógica visual. Se observó que 5 de 8 pacientes (62.5%) experimentaron una reducción media del dolor del 87.8%. La terapia fue tolerada por todos los pacientes. No se produjeron sensaciones desagradables ni eventos adversos.

Conclusión: los agonistas tópicos de los receptores de cannabinoides son una opción de terapia adyuvante eficaz y bien tolerada en la neuralgia posherpética.

Neuralgia del trigémino

La neuralgia del trigémino (TN) se caracteriza por un dolor paroxístico breve, generalmente unilateral, evocado por el tacto en una o más divisiones del nervio trigémino. Además del dolor paroxístico, algunos pacientes también tienen dolor continuo. La desmielinización de los aferentes sensoriales primarios del trigémino en la zona de entrada de la raíz es el mecanismo fisiopatológico predominante. En un gran número de pacientes la desmielinización es causada por un conflicto neurovascular con cambios morfológicos como la compresión de la raíz del trigémino. Sin embargo, también hay otros factores etiológicos causado por la esclerosis múltiple, o una lesión que ocupa espacio y afecta el nervio trigémino, como un tumor. El dolor es extremadamente fuerte, repentino e inesperado y de corta duración. La calidad del dolor es punzante, como una descarga eléctrica o un disparo. Aunque un solo paroxismo de dolor puede durar sólo una fracción de segundo, estos paroxismos pueden reaparecer, después de un período refractario, muchas veces al día, y pueden venir en una serie de ataques con muchos paroxismos cercanos.

El diagnóstico de TN se basa principalmente en el historial del paciente, ya que no existen pruebas de laboratorio o diagnósticas definitivas. Debe realizarse una exploración clínica exhaustiva para descartar problemas odontológicos que nos puedan llevar a un diagnóstico erróneo. Como parte de la evaluación temprana, se sugiere incluir una resonancia magnética del cerebro y el tronco encefálico para

excluir una causa sintomática de dolor que podría justificar tratamientos específicos, como tumores o esclerosis múltiple. Se realizan pruebas de laboratorio para garantizar la función renal y hepática normal y el nivel de sodio normal antes de la prescripción de medicamentos. El tratamiento de primera línea son los bloqueadores de los canales de sodio, ya sea carbamazepina u oxcarbazepina. Aunque la terapia con medicamentos antiepilépticos puede ser beneficiosa en el tratamiento de la neuralgia del trigémino, hasta la mitad de los pacientes se vuelven refractarios o intolerantes a estos medicamentos y si bien son efectivos, traen consigo una larga lista de efectos secundarios. La carbamazepina tiene efectos secundarios leves y muy frecuentes como somnolencia, mareos, erupción cutánea y temblor. Muy a menudo, se necesitan dosis altas para aliviar el dolor lo suficiente, por lo que muchos pacientes sufren efectos secundarios incapacitantes. El fracaso del tratamiento generalmente no se debe a la ineficacia del medicamento, sino a los efectos secundarios no deseados que causan la interrupción del tratamiento o la reducción de la dosis a un nivel insuficiente. Los efectos secundarios graves, que se producen a altas dosis, pueden ser alucinaciones, pensamientos suicidas, depresión, signos que pueden indicar condiciones tales como insuficiencia cardíaca congestiva, problemas hepáticos o renales, reacción alérgica y niveles bajos de sodio en la sangre y puede producir la muerte.

Otro tipo de medicamento empleado para el tratamiento de TN son los opioides, como la metadona, también con elevados efectos secundarios, altamente adictivos y en muchos casos letales. Como segunda opción de tratamiento, en pacientes refractarios a los medicamentos o con un conflicto neurovascular, se sugiere la microcirugía vascular. Este procedimiento implica una craneotomía y exploración de la fosa posterior para la identificación del nervio trigémino afectado y los vasos sanguíneos implicados. Esta técnica puede tener complicaciones menores, como dolor nuevo o dolor ardiente, pérdida sensorial y otra disfunción leve o transitoria del nervio craneal. Las complicaciones mayores, como la disfunción del nervio craneal mayor (2%), accidente cerebrovascular (0.3%) y muerte (0.2%) son raras, sin

embargo, es importante informar a los pacientes sobre los riesgos potenciales. Existe gran cantidad de estudios neuroquirúrgicos que respaldan que la descompresión microvascular es efectiva en TN. Sin embargo, en primer lugar, solo la mitad de los pacientes con TN tienen cambios morfológicos del nervio trigémino ipsilateral, y el 12% de los pacientes ni siquiera tienen un conflicto neurovascular, y en segundo lugar, la tasa de recurrencia después de la descompresión microvascular es de aproximadamente el 2% anual, y en aproximadamente el 30% de los pacientes el procedimiento no proporciona alivio del dolor a largo plazo. Encontramos un tercer tipo de tratamiento que se desprende de la de fitoterapia y es el tratamiento con cannabis. Actualmente, existe una creciente cantidad de evidencia que sugiere que los cannabinoides pueden ser efectivos para aliviar el dolor neuropático y la hiperalgesia. Los cannabinoides pueden resultar útiles en la modulación del dolor al inhibir la transmisión neuronal en las vías del dolor. Teniendo en cuenta los pronunciados efectos antinociceptivos producidos por los cannabinoides, pueden ser un enfoque terapéutico prometedor para el tratamiento clínico de la neuralgia del trigémino. A través del Programa de Marihuana Medicinal del estado de Nueva York. Se realizó una revisión retrospectiva de los pacientes con TN que fueron tratados con cannabis terapéutico, dando como resultado, que de 42 pacientes (32 mujeres y 10 hombres) incluidos en el estudio, el 81% informó una mejoría en sus síntomas de TN. Los efectos adversos fueron reportados en 40%, y dos tratamientos fueron discontinuados debido a ellos. Los más comunes fueron fatiga, somnolencia, náuseas y mareos. Los pacientes que informaron una mejora de aproximadamente un 50% en los síntomas de TN, el 69% usó un producto y el 50% usó una proporción 1: 1 de tetrahidrocannabinol a cannabidiol. De los pacientes que informaron el uso de opioides al comienzo del tratamiento con cannabis terapéutico, el 50% pudieron reducir su consumo de opioides. Como conclusión este estudio encontró que el cannabis terapéutico es bien tolerado en el tratamiento de la TN, con el 81% de los pacientes que informan mejoría y el 50% de los pacientes que reducen el consumo de opioides con tratamiento de cannabis. La dosis eficaz más común para estos pacientes es una proporción 1: 1 de THC a CBD. Estos

resultados sugieren que el cannabis terapéutico es una parte útil de un plan integral de manejo del dolor para pacientes con TN, pero se necesitan futuros ensayos aleatorios controlados con placebo.

Conclusión: El cannabis es una opción terapéutica segura y efectiva para tratar cualquier tipo de dolor neuropático, brinda a nuestra práctica diaria un tratamiento menos invasivo, con efectos secundarios leves y no permanentes y con muy buenos resultados terapéuticos. Se recomiendan cepas equilibradas, ratio 1.1 (una parte de CBD por una parte de THC) y también altas en THC. La vía de administración puede ser variada y combinada, la más usada en nuestro país es la vía sublingual a través de aceite o macerados, con una dosificación regular de tres veces al día como dosis de mantenimiento. Una segunda vía de administración muy efectiva en el caso de crisis agudas de dolor es la vaporización, en lo posible cepas altas en THC, como dosis de ataque. También es muy útil la aplicación tópica de cremas con cannabis.

Bruxismo y alteraciones temporomandibulares

El bruxismo se define como una actividad muscular repetitiva masticatoria que se caracteriza por apretar y / o rechinar los dientes. Se considera que es principalmente un trastorno del movimiento relacionado con el sueño, con una etiología multifactorial aún por determinar, que involucra procesos fisiológicos multisistémicos complejos. En la práctica odontológica diaria el tratamiento actual se realiza con un dispositivo oclusal de acrílico rígido (férula oral). Este tratamiento es útil para evitar fracturas, abrasiones dentarias y trastornos temporomandibulares. Pero no evita la contracción repetida y constante del músculo. El tratamiento farmacológico tendrá un efecto más central. Algunas drogas son efectivas en el bruxismo, como los benzodiazepinas y los relajantes musculares que reducen la actividad motora relacionada con el bruxismo. Estos medicamentos tienen efectos secundarios tales como dependencia, sudoración, mareos, vértigo y a largo plazo efectos secundarios tales como demencia, pérdida de la memoria, problemas del habla, interfiere en los procesos cognitivos. Hoy en día se encuentran estudios científicos que demuestran que el

cannabis es otra opción, efectiva, con efectos secundarios leves y temporales, que trata el problema desde la raíz, produciendo relajación de los músculos masticatorios. Un estudio comprobó el efecto miorrelajante de la aplicación transdérmica de cannabidiol en un ensayo aleatorizado, doble ciego. En este estudio se evaluó la eficiencia del efecto miorrelajante del CBD después de la aplicación transdérmica en pacientes con dolor miofascial. Se realizó en 60 pacientes que se dividieron aleatoriamente en dos grupos: Grupo 1 y Grupo 2. Grupo 1 recibió formulación de CBD, mientras que Grupo 2 recibió formulación de placebo para uso tópico. La actividad del músculo masetero se midió los días 0 y 14, con electromiografía de superficie. La intensidad del dolor en VAS (escala analógica visual) se midió en los días 0 y 14.

Resultados: En el Grupo 1, la actividad del masetero disminuyó significativamente (11% en los músculos masetero derecho y 12.6% en el izquierdo). En el Grupo 2, la actividad del masetero se registró como 0.23% en los músculos maseteros derecho y 3.3% en el masetero izquierdo. El dolor disminuyó considerablemente en el Grupo 1: 70,2% en comparación con el Grupo 2: reducción del 9,81%. Se pidió a los pacientes que aplicaran la formulación dos veces al día durante un período de 14 días. La conclusión de este estudio fue que la aplicación de la formulación de CBD sobre el músculo masetero redujo la actividad de los músculos maseteros y mejoró la condición de los músculos masticatorios en pacientes con dolor miofascial.

Conclusión: El cannabis es una opción terapéutica eficaz, para el bruxismo, con efectos secundarios leves y temporales, bien tolerado por el paciente. Disminuye la acción del musculo masetero, evitando así trastornos temporomandibulares, fracturas y abrasiones dentarias. Ejerce efecto analgésico y antiinflamatorio. Pudiéndose aplicar de forma tópica, sublingual o por vaporización.

Cáncer

El cáncer de la cavidad oral es una de las neoplasias malignas más comunes en todo el mundo. Aunque el diagnóstico temprano es relativamente fácil, la presentación con enfermedad avanzada no es infrecuente. La cirugía sigue siendo el pilar principal del tratamiento de los tumores de la cavidad oral. La radioquimioterapia adyuvante mejora las tasas de control.

La evidencia experimental acumulada durante la última década respalda que los cannabinoides, los componentes activos de Cannabis sativa y sus derivados, poseen actividad anti cancerígena. Los beneficios que aportan los cannabinoides son la merma de náuseas y vómitos, estimulación del apetito, alivio del dolor presente en algunos tratamientos quimioterápicos y radioterápicos, y mejoría del frecuente malestar general. Es utilizado como complemento terapéutico durante la enfermedad para tratar la pérdida de apetito, el dolor (metastásico o no), los trastornos del sueño, la afectación de la calidad de vida y del estado de ánimo. Uso paliativo, en el que básicamente se buscan los mismos beneficios, pero referido a etapas terminales. Aquí adquiere particular importancia el efecto psicoactivo del THC para ayudar al paciente con el sentimiento de angustia de las fases terminales de muchas enfermedades. La sensación de bienestar, relajación, desapego de la situación real, alivian al paciente y a la familia al no ver sufrir a su familiar.

La aplicación del cannabis y los cannabinoides en el tratamiento del cáncer se relaciona con tres importantes acciones: Determinación del "suicidio" (apoptosis) de las células tumorales sin afectar las sanas. Inhibición del factor formador de vasos sanguíneos reduciendo la nutrición tumoral. Inhibición del factor de migración celular reduciendo su potencial de propagación y metástasis. Estas acciones han sido demostradas en cánceres de origen animal y humano.

Conclusión: El cannabis y los cannabinoides en el tratamiento del cáncer pueden usarse para tratar los efectos secundarios de la quimio y radioterapia, algunos síntomas del cáncer, tratamiento paliativo y antitumoral, y se recomiendan como parte de un abordaje oncológico integral.

Cannabis para combatir la placa bacteriana

Un estudio reciente afirmó que los cannabinoides combaten la placa con la misma eficacia que la Clorhexidina en el enjuague bucal. (Journal of Cannabis Research, artículo del 23 de junio de 2020).

Este estudio descubrió que dos productos de enjuague bucal con infusión de cannabinoides que contienen CBD y CBG, respectivamente, son tan efectivos como el enjuague bucal de Clorhexidina al 0.2% y más efectivos que dos enjuagues bucales de venta libre a base de alcohol y fluoruros, productos utilizados para inhibir la placa bacteriana. El estudio se realizó sobre las muestras de placa bacteriana recolectado de 72 adultos. La eficacia de estos productos para inhibir la bacteria se comparó con la del digluconato de clorhexidina al 0.2% y la de dos productos populares de enjuague bucal para consumidores: uno que contiene aceites esenciales y alcohol (Producto A) y otro que contiene fluoruro y sin alcohol (Producto B).

En promedio, se encontró que los productos infundidos con cannabinoides mostraban una eficacia bacteriana similar o mejor en comparación con clorhexidina al 0.2%. Los enjuagues bucales con infusión de cannabinoides y el de clorhexidina fueron efectivos contra todas las muestras que se analizaron. El producto A mostró solo actividad antimicrobiana marginal con una zona de inhibición de 7–8 mm en sólo nueve de las muestras analizadas, y el producto B no mostró zona de inhibición detectable en ninguna de las muestras analizadas.

Conclusión: Los productos con infusión de cannabinoides son una alternativa más segura y natural a los productos de enjuague bucal que contienen alcohol y / o fluoruro, para eliminar la placa bacteriana y así prevenir patologías bucales como la gingivitis, periodontitis y caries dental. Sin efectos secundarios como la decoloración en los dientes que puede causar la Clorhexidina. Lo que hace suponer que la Infusión con cannabis puede ser efectiva para la aplicación de cuidado dental.

Enfermedad periodontal

La periodontitis es una enfermedad infecciosa e inflamatoria progresiva que involucra el tejido de sostén del diente (hueso, encía y ligamento periodontal), pudiendo provocar pérdida de piezas dentarias. El inicio y la propagación de la enfermedad se debe a la placa bacteriana, que en un paciente susceptible provoca inflamación y enfermedad, acompañado de una mala higiene bucal. Existen factores que pueden agravar la enfermedad tales como fumar, el alcoholismo y la genética. También, la xerostomía y la hiposialia predisponen la acumulación de placa bacteriana, incrementando los riesgos de inflamación gingival y de periodontitis. Además de ser la primera barrera inmunológica para la protección de la cavidad oral y de las piezas dentarias.

Existen distintos tratamientos, entre ellos la terapia antimicrobiana con antibióticos de alto espectro de forma sistémica y en forma local con antiséptico bucales, la terapia periodontal no quirúrgica tradicional y la terapia quirúrgica. Pero estudios recientes sugieren que la terapia con cannabis puede ser una opción efectiva y segura para reforzar los tratamientos antes mencionados. Estudios in vivo e in vitro confirman la presencia y la acción de los receptores endocannabinoides en las glándulas salivales, en las encías, en los osteoblastos y osteoclastos. También está comprobado que la anandamida y el 2AG (cannabinoides endógenos) están presentes en la médula ósea y dentro del compartimento trabecular, metabólicamente activo, a niveles de la misma magnitud que en el cerebro. Tanto los osteoblastos como los osteoclastos son capaces de producir anandamida y 2-AG.

El cannabis actuaría en distintos síntomas de la enfermedad ejerciendo efecto antiinflamatorio y analgésico y participando como mediador de los efectos inhibitorios de la secreción salival, debido a la presencia de los receptores endocannabinoides en las glándulas submaxilares. A nivel óseo, en la remodelación ósea, regulando la osteoclastogénesis al influir directamente en el acoplamiento osteoblastos-osteoclastos. También actúa a nivel del sistema inmunitario ya que existen receptores

CB2 en los macrófagos, neutrófilos, monocitos, linfocitos B, linfocitos T y células microgliales y astrocitos.

Existen estudios realizados en ratas, a las que se les indujo enfermedad periodontal mediante el exceso de etanol y de forma traumática, dando como resultado que el cannabis actúa regulando la secreción salival, disminuyendo la inflamación a nivel gingival y atenuando la pérdida ósea.

Conclusión: El cannabis podría ser una opción terapéutica integral, segura y eficaz para reforzar otros tratamientos periodontales, ya que actúa a nivel inmunológico, óseo, periodontal y glandular. Aplicando un efecto analgésico, antiinflamatorio, reforzando el sistema inmunitario, regulando la reabsorción ósea y la secreción salival, y actuando como antimicrobiano en forma preventiva.

Osteoporosis

La osteoporosis es un trastorno metabólico caracterizado por una disparidad en la actividad de los osteoblastos y los osteoclastos que conduce al deterioro gradual de la masa ósea y al aumento de la fragilidad ósea y el riesgo de fracturas. Su etiología puede ser: posmenopáusica, o debido a un tratamiento prolongado con glucocorticoides y una serie de otros trastornos esqueléticos como la artritis reumatoidea y las enfermedades óseas asociadas al cáncer. Afecta diversos sitios del esqueleto: radio, cúbito, húmero, fémur, columna vertebral y mandíbula. Algunos huesos con gran proporción de tejido trabecular son afectados en mayor cantidad en forma precoz respecto a otros, pero en general la tendencia hacia la pérdida ósea en pacientes osteoporóticos persiste alrededor del esqueleto. Se ha sugerido la existencia de una relación entre la pérdida ósea mandibular y la osteopenia del resto del esqueleto. Esto limita la posibilidad de una efectiva rehabilitación de la función bucal. Así mismo el reborde alveolar constituye un sensible indicador del metabolismo óseo, advirtiendo la existencia de enfermedades óseas sistémicas en humanos. Las manifestaciones orales de la osteoporosis son: Reducción del reborde alveolar. Disminución de la masa ósea y

densidad ósea maxilar. Edentulismo. Disminución del espesor cortical óseo. Alteraciones periodontales. Los conocimientos y estudios actuales muestran una correlación firme entre la osteoporosis y la periodontitis, particularmente en mujeres posmenopáusicas. El tratamiento de la osteoporosis consiste en estrógeno sistémico, progestina, y suplementos de calcio y vitamina D. Cada vez hay más pruebas que sugieren que el sistema endocannabinoide esquelético desempeña un papel importante en la regulación de la masa ósea en la salud y la enfermedad. Los estudios basados en células y tejidos mostraron que las células óseas expresan los receptores de cannabinoides y la maquinaria para la síntesis y descomposición de los endocannabinoides, lo que indica que los endocannabinoides influyen en la remodelación ósea que actúa sobre los receptores CB1 y CB2 expresados en las células óseas. El sistema nervioso central (SNC) desempeña un papel importante en la regulación del remodelado óseo, y se ha informado que varios neurotransmisores y hormonas sistémicas influyen en la masa ósea. Estudios recientes han informado que varios tejidos, órganos y células, incluidas las células óseas y los adipocitos, también expresan los receptores CB1 y CB2. Los endocannabinoides y sus enzimas metabolizantes están presentes en el esqueleto. La anandamida y el 2-AG están presentes en la médula ósea y dentro del compartimento trabecular metabólicamente activo, a niveles de la misma magnitud que el cerebro. Tanto los osteoblastos como los osteoclastos son capaces de producir anandamida y 2-AG. Los receptores CB1 regulan la resorción ósea osteoclástica en ratones adultos y, en condiciones de mayor renovación ósea, estos receptores pueden regular la pérdida ósea. Estudios demuestran que el tratamiento con el agonista / antagonista inverso selectivo CB1 AM251 y el agonista / antagonista inverso selectivo CB2 AM630 redujo el número de osteoclastos y la resorción ósea in vivo y protegió contra la pérdida ósea, previene la inflamación y el daño óseo, regulando la osteoclastogénesis al influir indirectamente en el acoplamiento osteoblastos-osteoclastos. Es decir que el bloqueo del receptor CB2 protege a los ratones contra la pérdida ósea. El mismo mecanismo también puede propiciar la muerte

celular de los osteoclastos. Dado que el CBD ha demostrado un gran potencial como antagonista de los agonistas del receptor CB2, es capaz de actuar como un inhibidor de la pérdida ósea. Aunque no bloquea directamente el receptor CB2, puede inhibir los tipos de ligandos que sí activan en el receptor CB2.

Conclusión: Existe un fuerte potencial de tratamiento sobre de los receptores de cannabinoides en el tejido óseo como un nuevo tratamiento para la osteoporosis.

Casos clínicos

Guillermo, paciente masculino de 56 años concurrió a la consulta con Neuralgia del trigémino unilateral, luego de polixodoncias. Salud bucal buena, pero con una prótesis desadaptada. Tenía experiencia previa con cannabis vaporizado, pero sólo calmaba en crisis agudas de dolor. No tomaba ningún medicamento convencional para tratarlo. Se reguló la administración suministrando macerado de cannabis ratio 1.1 sublingual, dos tomas durante el día y una toma de THC índica por las noches. Vaporización de THC alto en las crisis agudas del dolor.

Luego de dos meses de tratamiento y reajustando dosis, cepas y vías de administración, el dolor empezó a disminuir, limitándose a crisis muy esporádicas agudas que fueron tratadas con dosis de ataque.

Después de un año de tratamiento el paciente presenta una mejoría significativa, con crisis cada vez más espaciadas. El mismo paciente regula sus dosis de acuerdo a su necesidad.

Mariela, paciente femenina de 45 años concurrió a la primera consulta con Neuralgia del trigémino unilateral, luego de exodoncia complicada y el uso de ortodoncia. Salud bucal excelente. Medicada con metadona y clonazepam. Experiencia previa con cannabis vaporizado alto en THC que calmaba el dolor esporádicamente.

Vías de administración: sublingual, ratio 1.1 y THC alto. Vaporización para crisis aguda de dolor. Luego de dos meses de tratamiento, remisión del dolor. Dejó la medicación convencional. Lleva 15 meses de tratamiento.

Florencia, paciente femenina de 29 años con parálisis cerebral y retraso madurativo. Concurrió a la consulta luego de tres meses de Neuralgia unilateral, debido a exodoncias múltiples realizadas en quirófano. Salud bucal buena.

Medicada con Tramadol. Sin experiencia previa con cannabis.

Vías de administración: sublingual. Macerado ratio 1.1. El efecto fue inmediato, con remisión del dolor a las 12 hs. de su primera toma.

Suspendió el Tramadol y a los pocos meses empezó a notar beneficios con respecto a su parálisis cerebral de base, mejoró el sueño y el apetito, empezó a conectarse más con sus pares. El dolor volvió cuando dejó de consumir cannabis por unas semanas. Volvió a consumirlo y ya no existe el dolor.

Pablo, paciente masculino de 56 años concurrió a la consulta luego de 7 años con NT Bilateral. Estado bucal malo. Bruxismo. Prótesis desadaptada. Polimedicado con 8 fármacos distintos.

Tenía cirugía previa para tratar la neuralgia que no hizo efecto. No tenía experiencia previa con el cannabis.

Tratamiento con cannabis terapéutico. Macerado, ratio 1.1 sublingual, 3 veces por día. Se ajustó dosis, cambio de cepas y rehabilitación oral. Se observaron mejoras en el sueño y disminución significativa del dolor.

Cabe aclarar, que todos estos pacientes, tratados en Argentina, consumieron aceites artesanales realizados a partir del autocultivo, ya que en nuestro país hoy en día, si bien el tratamiento con cannabis es legal desde el año 2017, según la ley 27.350, el acceso a esta medicina se ve obstaculizado, ya que la venta de cannabis en nuestro país todavía es ilegal, teniendo que incurrir en el autocultivo o el mercado negro para conseguirlo.

Por ello se está trabajando entre ONGs, agrupaciones, profesionales y el Conicet para regular la ley actual de cannabis medicinal y que garantice el acceso a la salud

a toda la población, ya sea mediante el autocultivo, clubes de cultivo, asociaciones comunitarias, y venta legal en las farmacias.

Conclusiones generales

El cannabis tiene una profunda influencia en el cuerpo y la mente humana, con potencial terapéutico en prácticamente todos los estados de enfermedad.

El sistema endocannabinoide es quizás el sistema fisiológico más importante involucrado en el establecimiento y mantenimiento de la salud humana. Los endocannabinoides y sus receptores se encuentran en todo el cuerpo: en el cerebro, los órganos, los tejidos conectivos, las glándulas y las células inmunes. En cada tejido, el sistema endocannabinoide realiza diferentes tareas, pero el objetivo es siempre el mismo: la homeostasis, el mantenimiento de un entorno interno estable a pesar de las fluctuaciones en el entorno externo. Los cannabinoides promueven la homeostasis en todos los niveles de la vida biológica, desde el subcelular, hasta el organismo, y quizás hasta la comunidad y más allá.

Existen estudios científicos y ensayos clínicos que demuestran que el cannabis es una herramienta terapéutica importante, segura y efectiva para tratar una gran cantidad de patologías, incluidas: enfermedad periodontal, bruxismo, alteraciones temporomandibulares, osteoporosis, dolor neuropático, neuralgia del trigémino y cáncer, entre otros.

Está demostrado que el cannabis es mucho más seguro que cualquier tratamiento medicamentoso que usamos hoy en la práctica diaria para tratar estas patologías, en algunos casos reemplazando la medicina convencional y en otros casos, reforzando tratamientos actuales, minimizando los efectos secundarios.

La mayoría de los pacientes que vienen a la consulta, llegan polimedicados y refractarios, muchos con consumo previo de cannabis. Es nuestra obligación como profesionales acompañar al paciente y no juzgarlo, regular sus dosis y controlar dicho tratamiento y ofrecerle un tratamiento adecuado, efectivo, seguro y bien tolerado.

Bibliografía

- <https://onlinelibrary.wiley.com/journal/16100387>.
- Ngoc Quan Phan. Prof. Dr. med. Sonja Ständer. Kompetenzzentrum Pruritus. Klinik und Poliklinik für. Hautkrankheiten. Universitätsklinikum Münster. Von - Esmarch - Straße 5848149 Münster. APA Maldonado, Rafael * ; Baños, Josep Eladi; Cabañero, David El sistema endocannabinoide y el dolor neuropático., DOLOR: Febrero de 2016 - Volumen 157 - Edición - p S23-S32 doi: 10.1097 / j.pain.0000000000000428.
- Observatorio Español de Cannabis Medicinal “Dolor Crónico/ Neuropático y cannabinoides”
- Liang YC, Huang CC, Hsu KS. Potencial terapéutico de los cannabinoides en la neuralgia del trigémino. *Drogas Curr se dirige al CNS Neurol Disord* . 2004; 3 (6): 507-514. doi: 10.2174 / 1568007043336833.
- Cephalagia Volumen 37, issue 7. June 2017. Page 648-657.
- Tratamiento de cannabis medicinal en pacientes con neuralgia del trigémino (P5.10-020). Laszlo Mechtler , Paul Hart , Vincent Bargnes , Nicolas Saikali. Neurología Abr 2019, 92 (15 Suplemento) P5.10-020.
- Fundación Canna.
- Dustin Sulak.
Healer.com
- Kumar Vasudevan y Verónica Stahl. Journal of Cannabis Research volumen 2 , Número de artículo: 20 (2020).
- van der Zaag J, Lobbezoo F, Naeije M. Tandheelkundige en farmacologische behandelingsstrategieën voor bruxisme [Dental and pharmacological treatment options for bruxism]. *Ned Tijdschr Tandheelkd*. 2000;107(7):289-292.
- Lobbezoo F, Jacobs R, De Laat A, Aarab G, Wetselaar P, Manfredini D. Kauwen op bruxisme. Diagnostiek, beeldvorming, epidemiologie en oorzaken

[Chewing on bruxism. Diagnosis, imaging, epidemiology and aetiology]. *Ned Tijdschr Tandheelkd.* 2017;124(6):309-316. doi:10.5177/ntvt.2017.06.16194

- Department of Temporomandibular Disorders, Medical University of Silesia in Katowice, 2 Traugutta sq, 41-800 Zabrze, Poland.
- Department of Community Pharmacy, Medical University of Silesia, 41-200 Sosnowiec, Poland. Faculty of Applied Mathematics, Silesian University of Technology, 44-100 Gliwice, Poland. Efecto mio-relajante de la aplicación transdérmica de cannabidiol en pacientes con TMD: un ensayo aleatorizado, doble ciego.
- Montero PH, Patel SG. Cancer of the oral cavity. *Surg Oncol Clin N Am.* 2015;24(3):491-508. doi:10.1016/j.soc.2015.03.006 Kerawala C, Roques T, Jeannon JP, Bisase B. Oral cavity and lip cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol.* 2016;130(S2):S83-S89. doi:10.1017/S0022215116000499.
- Caffarel MM, Andradas C, Pérez-Gómez E, Guzmán M, Sánchez C. Cannabinoids: a new hope for breast cancer therapy?. *Cancer Treat Rev.* 2012;38(7):911-918. doi:10.1016/j.ctrv.2012.06.005.
- Kinane DF, Stathopoulou PG, Papapanou PN. Periodontal diseases. *Nat Dr*
Licenciado en Ciencias Biológicas Jose Javier Fernandez Solari *Rev Dis Primers.* 2017;3:17038. Published 2017 Jun 22. doi:10.1038/nrdp.2017.38.
Curr neuropharmacol. 2010 sep; 8 (3):243253.
- Receptores Cannabinoides Como Objetivo Para El Tratamiento De La Osteoporosis: Una Historia De Dos Terapias.
- Passos-Soares JS, Vianna MIP, Gomes-Filho IS, et al. Association between osteoporosis treatment and severe periodontitis in postmenopausal women. *Menopause.* 2017;24(7):789-795. doi:10.1097/GME.0000000000000830
- “Fármacos cannabinoides para las enfermedades neurológicas: ¿qué hay detrás?: Neurología.com.” [Online]. Available: <https://www.neurologia.com/articulo/2011689>. [Accessed: 17-Jul-2020].

- [2]J. A. R. Atance, Efectos terapéuticos de los cannabinoides, Primera. Madrid: Reprografía Digital y Servicios CEMA, S.L. C/ Resina, 13-15, nave 2-5 Madrid 28021, 2017.
- [3]S. Zou and U. Kumar, “Cannabinoid receptors and the endocannabinoid system: Signaling and function in the central nervous system,” International Journal of Molecular Sciences, vol. 19, no. 3. MDPI AG, 13-Mar-2018, doi: 10.3390/ijms19030833.
- J. M. Mcpartland and P. Pruitt, “Sourcing the Code: Searching for the Evolutionary Origins of Cannabinoid Receptors, Vanilloid Receptors, and Anandamide.”
- “Encuentros Y Despedidas” “Reviews & Ratings.” -Gustavo-Cataldi- /dp/8131960595.
- “LA FARMACIA CANNABICA - Antígona Libros - de Ediciones del Sol S.R.L.” [Online]. Available: <https://www.antigonalibros.com.ar//la-farmacia-cannabica/242426/9789874589323>.
- “TRAS EL GRITO | JOHANN HARI |9788449331251.” [Online]. Available: <https://www.casadellibro.com/libro-tras-el-grito/9788449331251/2526156>.
- Lucas, Catherine J et al. “The pharmacokinetics and the pharmacodynamics of cannabinoids.” British journal of clinical pharmacology vol. 84,11 (2018): 2477-2482. doi:10.1111/bcp.13710
- Grotenhermen, Franjo. (2003). Grotenhermen F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. Clin Pharmacokinet 42: 327-360. Clinical pharmacokinetics. 42. 327-60 10.2165/00003088-200342040-00003.
- Sulcova A. Pharmacodynamics of cannabinoids. Arch Pharm Pharma Sci. 2019; 3: 011-018. DOI: 10.29328/journal.apps.1001013.
- Franjo Grotenhermen MD (2004) Clinical Pharmacodynamics of Cannabinoids, Journal of Cannabis Therapeutics, 4:1, 29-78, DOI: 10.1300/J175v04n01_03.
- Information for Health Care Professionals: Cannabis (marihuana, marijuana) and the cannabinoids. Cannabis Legalization and Regulation Branch at Health Canada.