

Medicina cannabinoide en el territorio orofacial: estado actual y perspectivas a futuro

Matias Mederos¹, Alejandro Francia²

¹ Universidad de la República, Facultad de Odontología, Cátedra de Materiales Dentales, Uruguay.

² Universidad de la República, Facultad de Odontología, Cátedra de Fisiología General y Bucodental, Uruguay.

Correspondencia:

Matias Mederos: matiasmederos@odon.edu.uy
Facultad de Odontología, Universidad de la República,
General Las Heras 1925, Montevideo, Uruguay.
ORCID: 0000-0002-1561-2283

Coautores:

Alejandro Francia: ale-fp@hotmail.com
ORCID: 0000-0002-7942-9189

Conflictos de intereses: Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Fuente de financiamiento: Autofinanciado.

Recibido: 22/09/2023

Aceptado: 21/12/2023

Publicado: 30/12/2023

Cannabinoid medicine in the orofacial region: status and prospects

Resumen

Introducción: El interés por emplear cannabis y cannabinoides como herramienta terapéutica ha tomado relevancia en la medicina en los últimos años. En sintonía con ello en odontología se ha incrementado el interés por su estudio. El objetivo de la presente revisión narrativa fue analizar y sintetizar la información disponible acerca de las posibilidades terapéuticas actuales del cannabis en odontología y sus perspectivas futuras.

Materiales y métodos: Se realizó una búsqueda electrónica que abarcó artículos hasta diciembre del 2022, en las bases de datos MEDLINE, Scopus, Scielo y Google Académico. Se utilizaron las siguientes palabras claves principales: “dental”, “dentistry”, “cannabis”, “cannabinoids”, “benefits”, “therapeutics”, “treatment”, “potential”. En las búsquedas iniciales se encontraron un total de 834 registros. Se evaluó la elegibilidad de 45 artículos de texto completo. Se incluyeron 35 estudios para el análisis cualitativo de la presente revisión. **Resultados:** Los estudios muestran gran variedad de cannabinoides y derivados empleados, preparados comerciales, así como preparados experimentales. Se han llevado adelante estudios *in vitro*, *in vivo* y clínicos que evalúan la acción de los cannabinoides en el control del dolor orofacial, de la inflamación, como cicatrizante, en la regeneración del tejido óseo, como antimicrobiano y su capacidad anticancerígena. **Conclusiones:** Los cannabinoides han demostrado potencial en el tratamiento de diversas condiciones y/o alteraciones bucales. Aún la estandarización de los productos y protocolos de tratamiento es insuficiente por los que son necesarios más estudios que evalúen presentaciones, derivados, métodos de extracción, concentraciones y vías de administración.

Palabras clave: Cannabis sativa; Cannabidiol; Salud bucal; Administración tópica. (fuente: DeCS BIREME).

Abstract

Introduction: The interest in using cannabis and cannabinoids as a therapeutic tool has gained relevance in medicine in recent years. In line with this, interest in its study has increased in dentistry. The aim of the present narrative review was to analyze and synthesize the available information about the current therapeutic possibilities of cannabis in dentistry and its future perspectives. **Materials and methods:** an electronic search conducted that included articles until December 2022, in the MEDLINE, Scopus, Scielo

and Google Scholar databases. The following main keywords used: “dental,” “dentistry,” “cannabis,” “cannabinoids,” “benefits,” “therapeutics,” “treatment,” “potential.” A total of 834 records founded in the first searches. Forty-five full-text articles assessed for eligibility. Thirty-five studies included for the qualitative analysis of the present review.

Results: Studies show a great variability of cannabinoids and derivatives used, including commercial preparations, as well as experimental preparations. *In vitro*, *in vivo*, and clinical studies had conducted evaluating the action of cannabinoids in the control of orofacial pain, as anti-inflammatory and healing, in bone tissue regeneration, as antimicrobial and evaluating their anti-cancer ability. **Conclusions:** Cannabinoids have shown potential in the treatment of various oral conditions and/or disorders. Even the standardization of products and treatment protocols is insufficient, which is why more studies are necessary to evaluate presentations, derivatives, extraction methods, concentrations, and routes of administration for their best use.

Keywords: Cannabis; Cannabidiol; Oral Health; Administration, Topical. (source: MeSH NLM).

Introducción

El uso de la planta Cannabis con fines medicinales se realiza desde hace miles de años, pero en la actualidad el interés por su estudio ha aumentado gracias a la posibilidad de purificar sus principios activos ¹.

En su composición se han logrado identificar más de 550 compuestos químicos, dentro de los que se destacan los terpenos aromáticos con más de 100 tipos y fitocannabinoides, de los que también se han identificado más de 100 tipos, entre ellos el Δ 9-tetrahidrocannabinol (THC) y el cannabidiol (CBD) ². En el cuerpo humano se sintetizan sustancias de similitud química y funcional con los fitocannabinoides y se denominan cannabinoides endógenos ³.

La similitud química de las moléculas presentes en el cannabis con sustancias producidas en el organismo, le permiten interactuar con el sistema endocannabinoides, un complejo sistema de comunicación intercelular con receptores ubicados en la superficie de las células de todo el cuerpo (receptores CB1 y CB2) y con participación en múltiples procesos metabólicos ⁴. Los receptores CB1 se encuentran ubicados principalmente en el sistema nervioso central y en menor medida en tejido conectivo, glándulas y algunos órganos. Por su parte, los receptores CB2 se ubican en el sistema inmunológico, sistema cardiovascular, tejido adiposo, músculo estriado esquelético, tejido óseo, piel, entre otros ⁴. En la cavidad bucal, se ha relatado la presencia de receptores CB1 y CB2 a nivel de pulpa dental, encía, lengua y glándulas salivales ^{5,6}.

Estas moléculas presentan potencial terapéutico con capacidades antiinflamatoria, antimicrobiana, analgésica, antioxidante, antimetastásica, anticancerígena, anticonvulsivante y neuro protectora ⁷⁻⁹.

Esto ha generado el interés en investigar las posibilidades terapéuticas de los cannabinoides para el manejo y control de patologías sistémicas. En este sentido, existe evidencia científica sugiriendo su uso en pacientes con esclerosis múltiple, epilepsia, fibromialgia, artritis,

glaucoma, Alzheimer, autismo, depresión, ansiedad, entre otros ⁷⁻⁹.

En el campo odontológico, existe evidencia de las posibles alteraciones producidas por el cannabis consumido de forma recreativa, asociándose al aumento en la prevalencia de la enfermedad periodontal ^{10,11}, lesiones premalignas en la mucosa oral, cáncer en la región orofaríngea, sequedad bucal, aumento en la prevalencia de *C. albicans* y deficiencia en el control de la placa bacteriana lo que conlleva a un aumento en la prevalencia de lesiones cariosas ¹². En la mayoría de estos casos, aún se desconoce el mecanismo fisiopatológico, adjudicándose al humo de la combustión como una de las posibles causas (componente en común con el consumo de tabaco) ^{10,11}.

Sin embargo, la información disponible acerca de sus posibles efectos terapéuticos o beneficios en la salud de la cavidad oral aún es escasa ^{13,14}.

El objetivo de este trabajo fue realizar una revisión narrativa de la literatura, analizando y sintetizando la información disponible acerca de las posibilidades terapéuticas actuales del cannabis en odontología.

Materiales y métodos

Para la identificación y obtención de los artículos científicos, se realizó una búsqueda de artículos hasta diciembre del 2022, en las bases de datos MEDLINE, Scopus, Scielo y Google Académico.

Se utilizaron las siguientes palabras claves principales: “dental”, “dentistry”, “cannabis”, “cannabinoids”, “benefits”, “therapeutics”, “treatment”, “potential”. Adicionalmente se realizó una búsqueda manual dentro de las bibliografías de las revisiones sistemáticas de la temática y los artículos seleccionados.

Criterios de elegibilidad

Criterios de inclusión: (1) Artículos originales, (2) en idioma inglés, español o portugués, (3) estudios *in vitro* en cultivos celulares y bacterianos exclusivos de la región oral (ej. fibroblastos gingivales, queratinocitos del epitelio oral), (4) estudios *in situ* o clínicos donde el cannabis

(cannabinoides y derivados) fue utilizado como terapéutica ya sea de aplicación tópica en mucosa oral o piel de la región orofacial, como por vía sistémica para tratar lesiones/condiciones y/o dolor de la región orofacial.

Criterios de exclusión: (1) Cartas para el editor, (2) estudios *in vitro* en cultivos celulares y bacterianos que se encuentren distribuidos en todo el cuerpo humano, (3) relatos de casos, (4) lesiones mucosas y de piel de la región orofacial tratadas con otras terapias, incluyendo flavonoides, terpenos y aceites esenciales disponibles en la planta de cannabis, (5) pacientes con relato previo de consumo de cannabis, (6) estudios con biomarcadores sin aplicación de alguna terapéutica con el objetivo de caracterizar receptores del Sistema Endocannabinoide.

Extracción de datos y reporte de resultados: Para su mejor comprensión, los artículos incluidos se categorizaron según las propiedades que se sometieron a estudio, determinando 5 categorías, estudios que emplearon cannabinoides: para el control del dolor orofacial y/o modulación neuronal (Tabla 1), con acción antiinflamatoria o cicatrizante (Tabla 2), evaluando la capacidad osteoinductiva/osteoconductor (Tabla 3), antimicrobiana (Tabla 4) y anticancerígena (Tabla 5). En cada tabla se incluyeron datos acerca de autor, año de publicación, tipo de estudio, detalles del modelo utilizado (para estudios *in vitro/in situ*) y descripción del tipo de estudio (para estudios clínicos), detalles/tamaño de muestra, condición en estudio (variables evaluadas), componente activo principal de la terapéutica evaluada, grupo control, vía de administración/dosis (para estudios clínicos), y principales resultados observados.

Resultados

En las búsquedas iniciales se encontraron un total de 834 registros. Excluyendo los duplicados, quedaron 819 manuscritos para la selección de títulos y resúmenes. Se evaluó la elegibilidad de 47 artículos de texto completo, de los cuales 10 fueron excluidos y 2 no fueron encontrados. Finalmente se incluyeron 35 estudios.

Características de los estudios

Los estudios incluidos para el análisis cualitativo de la presente revisión fueron publicados entre el año 2007 y el 2022. De los 35 trabajos analizados, 15 (42,8%) fueron estudios de tipo *in vitro*, 9 fueron *in vivo* (25,7%), 4 fueron *in vivo e in vitro* (11,4%) y solamente un 20% (7 estudios) fueron estudios clínicos. Dentro de las terapéuticas utilizadas, el 68,5% de los estudios utilizó fitocannabinoides y el 34,2% empleó cannabinoides sintéticos (derivados cannabinoides, agonistas/antagonistas de los receptores CB1 y CB2). Solo el 17,1% de los estudios evaluaron el uso de endocannabinoides. Por su parte, de los 7 estudios clínicos incluidos, 2 de ellos mencionan como terapéuticas el uso de productos comerciales^{13,15}, 4 reportan el uso de productos experimentales¹⁶⁻¹⁹, mientras el restante no describe claramente un producto específico empleado ni su concentración²⁰.

Control del dolor orofacial y/o modulación neuronal

Se encontraron 9 estudios investigando el dolor orofacial, de los cuales 4 fueron *in vivo*, 3 realizados en ratas²¹⁻²³ y 1 en ratones²⁴. 2 estudios evaluaron la aplicación de WIN-2, uno de ellos sobre modelo de dolor inducido en la ATM, observó disminución en la frecuencia y duración de rascado en la zona²³, mientras el otro observó una inhibición de los reflejos provocados por el calor nocivo²². Vivanco-Estela *et al.* 2021 hallaron en ratas con enfermedad de Parkinson inducida una disminución de la nocicepción orofacial ante estímulos alodínicos luego de la aplicación de CBD²¹. Yamamoto *et al.* en el año 2021 en un modelo de ratones con migraña y dolor de cabeza por uso excesivo de medicamentos, observaron que el pretratamiento de los receptores periféricos con cannabinoides suprime la alodinia mecánica aguda inducida²⁴. Cinco estudios fueron clínicos, en 1 de ellos, un estudio piloto sobre 17 pacientes con Síndrome de Boca Ardiente donde se empleó un preparado comercial con CBD y THC de aplicación tópica, mostrando eficacia para disminuir la sintomatología¹³. También mediante aplicación tópica, se evaluó un preparado experimental de CBD en pacientes con dolor miofascial de origen craneomandibular, luego de la aplicación sobre la piel de ambos maseteros, se observó una disminución en la sintomatología dolorosa en comparación con el grupo placebo¹⁸.

Los 3 estudios restantes investigaron la acción de cannabinoides sobre el dolor post extracción de terceros molares retenidos¹⁵⁻¹⁷. Ostefeld *et al.* 2011 emplearon un preparado experimental GW842166 (Agonista del receptor cannabinoide-2) de administración oral, no encontraron efecto sobre el dolor postoperatorio comparado con placebo¹⁶. Kalliomäki *et al.* 2013, emplearon un preparado experimental (AZD1940) que no mostró aumento de la analgesia¹⁷. Por su parte Puisys *et al.* 2019 emplearon CBD en preparado comercial (Bediol) de aplicación tópica y reportaron que no encontraron diferencias en la intensidad del dolor post extracción en comparación con el grupo control¹⁵.

Acción antiinflamatoria y cicatrizante

Ocho estudios analizaron exclusivamente la acción antiinflamatoria de cannabinoides sobre células de la cavidad bucal, 4 estudios *in vitro*²⁵⁻²⁸ y 4 estudios *in vivo* en modelos de ratas y ratones con enfermedad periodontal inducida²⁹⁻³². 7 de los 8 estudios *in vitro/in vivo* relataron una disminución en la expresión y producción de citoquinas proinflamatorias²⁶⁻³², además, Gu *et al.* 2019 encontraron una inhibición de la respuesta inmunológica tanto humoral como innata³². El restante centró su estudio sobre la expresión de metaloproteinasas de la matriz (MMP-2) en cultivo de células pulpares humanas, evidenciando un aumento en su secreción²⁵.

Cinco estudios evaluaron la acción antiinflamatoria y cicatrizante simultáneamente³³⁻³⁷. Se trata de modelos *in vivo* en ratones a los cuales se les indujo mucositis por quimioterapia^{34,36,37} o se les generaron úlceras en lengua^{33,35}. Luego del seguimiento clínico de las lesiones

Tabla 1. Estudios en los que se evaluó control del dolor orofacial y/o modulación neuronal.

Autor, año	Tipo de estudio	Grupo de estudio y muestra	Condición en estudio	Cannabinoide utilizado*	Grupos Control	Vía de administración**	Principales observaciones
Ahn <i>et al.</i> 2007	<i>In vivo</i>	Ratas Sprague-Dawley con inducción de dolor en la articulación temporomandibular (n=280).	Vías de la ciclooxigenasa central (COX) y receptores cannabinoides involucrados en la modulación de los efectos antinociceptivos.	WIN-2	Vehículo	Inyección intracisternal	Disminución de la frecuencia y duración de rascado en la ATM en los grupos tratados únicamente con cannabinoides y en conjunto con inhibidores de COX.
Ostenfeld <i>et al.</i> 2011	Estudio clínico doble ciego, randomizado, placebo, controlado.	Pacientes con indicación de extracción de tercer molar (n=121).	Dolor post extracción de tercer molar.	GW842166 (preparado experimental)	- Ibuprofeno - Placebo	Oral	Al igual que el grupo placebo, los grupos experimentales no demostraron eficacia en el control del dolor postoperatorio.
Kalliomiäki <i>et al.</i> 2013	Estudio clínico doble ciego, randomizado, placebo, controlado.	Pacientes con indicación de extracción de tercer molar (n=151).	Dolor post extracción de tercer molar.	AZD1940 (preparado experimental)	- Naproxeno - Placebo	Oral	En comparación con el grupo control, la administración de cannabinoides no ofreció analgesia.
Puisys <i>et al.</i> 2019	Estudio clínico, randomizado, controlado.	Pacientes con indicación de extracción de tercer molar (n=60).	Dolor post extracción de tercer molar.	CBD Preparado comercial (Bediol).	Amoxicilina	Tópica intra y extraoral	No se reportaron diferencias en cuanto a la intensidad del dolor post extracción de terceros molares entre el grupo control y el grupo en el cual el CBD fue aplicado.
Gambino <i>et al.</i> 2020	Estudio clínico, piloto, prospectivo, abierto y de un solo brazo.	Pacientes con diagnóstico de Síndrome de Boca Ardiente (n=17).	Síndrome de Boca Ardiente/ Dolor	CBD THC Preparado comercial	N/P	Oral (aceite).	Disminución de la percepción del dolor. Disminución de los niveles de ansiedad y depresión.
Vivanco-Estela <i>et al.</i> 2021	<i>In vivo</i>	Ratas con enfermedad de Parkinson inducida (n=110).	Respuestas alodínicas e hiperalgésicas orofaciales.	CBD	Vehículo	Intramuscular	Disminución de la nocicepción orofacial ante estímulos alodínicos que varía según el sexo y estado hormonal.
Yamamoto <i>et al.</i> 2021	<i>In vivo</i>	Ratones con migraña y dolor de cabeza por uso excesivo de medicamentos. Grupos de n 10-12 para la inyección de: vehículo, PrNMI, 18A, SR141716, SR144528, o una combinación de estos.	Activación de receptores CBD periféricos.	PrNMI SR141716 SR144528 18A en DMSO: Tween 80: solución salina	N/P	Inyección intraperitoneal	El pretratamiento de los receptores periféricos con cannabinoides suprime la alodinia mecánica aguda inducida.
Ogawa <i>et al.</i> 2009	<i>In vivo</i>	Ratas a las cuales se les expuso el tronco encefálico dorsal y se les realizó una laminectomía C1.	Reflejos provocados por el calor nocivo generado por rampas de calor lentas y rápidas.	WIN-2	N/E	Inoculación intraparenquimatosa medular	La administración de WIN-2 inhibió los reflejos provocados por el calor nocivo.
Nitecka-Buchta <i>et al.</i> 2019	Estudio clínico doble ciego, randomizado, placebo, controlado.	Pacientes con diagnóstico de Disfunción Temporo Mandibular (n=60).	Control del dolor miofacial.	CBD	Placebo	Tópica (transdérmica sobre los maseteros).	La intensidad del dolor disminuyó de forma significativa en el grupo tratado con CBD en comparación con placebo.

* Incluye cannabinoides, derivados cannabinoides y agonistas/antagonistas de receptores cannabinoides.

CBD: Cannabidiol; TCH: Delta-9-tetrahidrocannabinol. N/P: No presenta. N/E: No específica.

Tabla 2. Estudios en los que se evaluó la capacidad antiinflamatoria y capacidad cicatrizante/curativa.

Autor, año	Tipo de estudio	Grupo de estudio y muestra	Condición en estudio	Cannabinoide utilizado*	Control	Vía de administración**	Principales observaciones
Rettori <i>et al.</i> 2012	<i>In vivo</i>	Ratas con periodontitis inducida (n=16 divididas en 4 grupos).	Efecto antiinflamatorio.	AEA AM-251 AM-630	Solución salina 30 µl.	Inyección sobre el tejido gingival.	Disminución de los niveles de corticosterona en plasma y la expresión de α-TNF e IL-1 en el tejido gingival.
Ossola <i>et al.</i> 2012	<i>In vitro/ In vivo</i>	Ratas con periodontitis inducida. <i>In vitro:</i> 4 grupos de 6 (n=24). <i>In vivo:</i> 4 grupos de 6 (n=24).	<i>In vitro:</i> determinación de los niveles de TNF y PGE ₂ . <i>In vivo:</i> Niveles de pérdida de hueso alveolar y producción de enzima óxido nítrico sintasa inducible (iNOS), α-TNF y PGE ₂	Meth -AEA	<i>In vitro:</i> 1) control (sin tratamiento), 2) LPS (de Escherichia Coli) sin tratamiento, 3) Meth-AEA sólo. <i>In vivo:</i> 1) ratas de control; 2) ratas con tratamiento simulado; 3) ratas sometidas a periodontitis experimental sin tratamiento.	<i>In vitro:</i> dilución en cultivo. <i>In vivo:</i> Aplicación tópica.	<i>In vitro:</i> se observó menor liberación de α-TNF y PGE ₂ . <i>In vivo:</i> Se observó disminución de producción de α-TNF, PGE y óxido nítrico en el grupo de estudio.
Miyashita <i>et al.</i> 2012	<i>In vitro</i>	Células de pulpa dental humana.	Determinación de los niveles de MMP-2.	AEA	Sin tratamiento.	Dilución en cultivo.	Se observó un aumento en la producción de MMP-2 que aumentó al aumentar la concentración de AEA.
Ossola <i>et al.</i> 2016	<i>In vivo</i>	Ratas Wistar con periodontitis inducida (4 grupos de 6, n=24).	Efecto antiinflamatorio de HU-308.	HU-308	1) ratas de control; 2) ratas con tratamiento simulado; 3) ratas sometidas a periodontitis experimental sin tratamiento.	Aplicación tópica.	Se observó reducción en la liberación de iNOS, α-TNF y PGE ₂ en el grupo tratado con HU-308.
Abidi <i>et al.</i> 2018	<i>In vitro</i>	Fibroblastos humanos de ligamento periodontal. (hPDLF).	Expresión de marcadores proinflamatorios IL-6 y MCP-1 en hPDLF estimulados con LPS de <i>P. gingivalis</i> , TNF-α, o IL-1β. y tratados con cannabinoide.	SMM-189 HU-308 AEA	Medio de cultivo con etanol y agua destilada.	Dilución en cultivo.	LPS (1 µg/ml), TNF-α (10 ng/ml) e IL-1β (1 ng/ml) aumentaron la producción de IL-6 y MCP-1, que fueron inhibidas por AEA, SMM-189 y HU-308.
Gu <i>et al.</i> 2019	<i>In vitro/ In vivo</i>	<i>In vitro:</i> queratinocitos gingivales y monocitos humanos. <i>In vivo:</i> ratones con inflamación gingival inducida.	<i>In vitro:</i> expresión de citoquinas inflamatorias. <i>In vivo:</i> respuesta inflamatoria a infección bacteriana.	CBD CBN THC	Solvente	<i>In vitro:</i> Dilución en cultivo. <i>In vivo:</i> Inyección local.	<i>In vitro:</i> se observó una disminución de citoquinas inflamatorias. <i>In vivo:</i> CBD suprimió componentes de la respuesta inmune tanto humoral como innata.
Abidi <i>et al.</i> 2020	<i>In vitro</i>	Fibroblastos humanos del ligamento periodontal.	Expresión de citoquinas inflamatorias.	SMM-189 HU-308 AEA	Sin tratamiento.	Dilución en cultivo.	Disminución en la expresión de citoquinas.
Abidi <i>et al.</i> 2022	<i>In vitro</i>	Fibroblastos humanos del ligamento periodontal.	Expresión de citoquinas inflamatorias.	CBD CBVN CBG	Sin tratamiento.	Dilución en cultivo.	Disminución en la expresión de citoquinas.
Liu <i>et al.</i> 2019	<i>In vitro</i>	Fibroblastos de periodonto humano.	Migración y adhesión celular.	THC	Sin tratamiento	Dilución en cultivo.	THC estimuló la migración, propagación y la adhesión de fibroblastos en comparación con el grupo control.

Autor, año	Tipo de estudio	Grupo de estudio y muestra	Condición en estudio	Cannabinoides utilizados*	Control	Vía de administración**	Principales observaciones
Puisys <i>et al.</i> 2019	Estudio clínico, randomizado, controlado.	60 individuos (2 grupos de 30) a los cuales se le realizó extracción de tercer molar.	Tumoración y presencia de alveolitis.	CBD	Amoxicilina 3 veces por día por 7 días.	Tópica intraoral en mucosa y extraoral en piel por 7 días. Preparado comercial. N/E dosis	No se reportaron diferencias en cuanto a la hinchazón y presencia de alveolitis entre el grupo control y el grupo en el cual se aplicó CBD.
Qi <i>et al.</i> 2021	<i>In vitro</i>	Células de pulpa dental humana.	Migración y adhesión celular.	CBD THC AM-251 AM-630	Sin tratamiento.	Dilución en cultivo.	CBD estimula la migración, propagación celular en comparación con el grupo control.
Klein <i>et al.</i> 2018	<i>In vivo</i>	60 ratones con úlceras de lengua creadas mecánicamente divididos en 2 grupos	Clínicamente: tamaño de úlceras. Histológicamente: grado de inflamación.	CBD	Tween 80 en solución salina.	Inyección intraperitoneal	Clínicamente no se encontraron diferencias en el tamaño de las úlceras en comparación con el grupo control. Histológicamente se observó menor grado de inflamación.
Cuba <i>et al.</i> 2020	<i>In vivo</i>	90 ratones con mucositis oral inducida por quimioterapia divididos en 10 grupos.	Clínicamente: tamaño de úlceras. Histológicamente: grado de inflamación.	CBD	Tween 80 en solución salina.	Inyección intraperitoneal	Clínicamente el tamaño de úlceras tratadas con CBD fue menor. Histológicamente no se observó diferencias en el grado de inflamación entre grupos.
Qi <i>et al.</i> 2022	<i>In vivo</i>	Ratones con úlceras de lengua creadas mediante grabado ácido.	Clínicamente: tamaño de úlceras. Histológicamente: grado de inflamación y liberación de citoquinas.	CBD	Vehículo	Inyección intraperitoneal	Clínicamente el tamaño de úlceras tratadas con CBD fue menor. Histológicamente los grupos tratados con CBD mostraron una disminución de la actividad inflamatoria, y la expresión de las proteínas NLRP3, IL-1 β , IL-18, TNF- α .
Li <i>et al.</i> 2022	<i>In vitro/ In vivo</i>	60 ratones con mucositis oral inducida por quimioterapia.	Clínicamente: tamaño de úlceras. Histológicamente: liberación de citoquinas, espesor del epitelio y proliferación celular.	CBD	Tween 80 al 2 % + DMSO al 3 % + solución salina al 95 %.	<i>In vitro</i> : Dilución en cultivo. <i>In vivo</i> : Inyección intraperitoneal.	Clínicamente el tamaño de úlceras tratadas con CBD fue menor. Histológicamente los grupos tratados con CBD mostraron disminución en liberación de citoquinas, mayor espesor del epitelio cicatrizado y aumento en la proliferación celular.
Liu <i>et al.</i> 2022	<i>In vitro/ In vivo</i>	18 ratones con mucositis oral inducida por quimioterapia.	Clínicamente: tamaño de úlceras. Histológicamente: grado de inflamación y liberación de citoquinas.	CBD	Nano-micelas con fucoidan-desoxicólico.	<i>In vitro</i> : Dilución en cultivo. <i>In vivo</i> : Inyección intravenosa / por goteo localmente.	Clínicamente el tamaño de úlceras tratadas con CBD fue menor. Histológicamente los grupos tratados con CBD demostraron menor expresión de factores e infiltrado antiinflamatorio.

* Incluye cannabinoides, derivados cannabinoides y agonistas/antagonistas de receptores cannabinoides. ** Para estudios clínicos solamente.

AEA: Anandamida; CBD: Cannabidiol; CBN: Cannabinol; CBG: Cannabigerol; TCH: Delta-9-tetrahidrocannabinol; Meth –AEA: Metanandamida. DMSO: Dimetilsulfóxido. N/E: No especifica.

Tabla 3. Estudios en los que se evaluó la capacidad osteoinductiva y osteoprotectora.

Autor, año	Tipo de estudio	Modelo utilizado y muestra	Condición en estudio	Cannabinoide utilizado*	Grupo Control	Vía de administración**	Principales observaciones
Ossola <i>et al.</i> 2012	<i>In vitro/ In vivo</i>	Ratas con periodontitis inducida. In vitro: 4 grupos de 6 (n=24). In vivo: 4 grupos de 6 (n=24).	Pérdida de hueso alveolar (distancia y profundidad).	Meth -AEA	In vitro: - 1) control (sin tratamiento), 2) LPS (de Escherichia Coli) sin tratamiento 3) Meth-AEA sólo. In vivo: 1) ratas de control; 2) ratas con tratamiento simulado; 3) ratas sometidas a periodontitis experimental sin tratamiento	In vitro: dilución en cultivo. In vivo: Aplicación tópica.	Grupos tratados con Meth -AEA demostraron menor reabsorción alveolar en comparación con los grupos no tratados.
Ossola <i>et al.</i> 2016	<i>In vivo</i>	Ratas adultas macho con periodontitis inducida (4 grupos de 6, n=24).	Pérdida de hueso alveolar (distancia y profundidad).	HU-308	1) ratas de control; 2) ratas con tratamiento simulado; 3) ratas sometidas a periodontitis experimental sin tratamiento.	Aplicación tópica.	Grupos tratados con HU-308 demostraron ser capaces de controlar la reabsorción alveolar en comparación con los grupos no tratados.
Petrescu <i>et al.</i> 2020	<i>In vitro</i>	Células madre mesenquimales derivadas de tejido dental.	Expresión de genes de la mineralización.	CBD	Sin tratamiento.	Dilución en cultivo.	En determinadas concentraciones y almacenamientos el CBD es capaz de inducir la mineralización. Se observó la expresión de diversos genes de mineralización al aplicar CBD.
Meneses <i>et al.</i> 2021	<i>In vitro</i>	Células madre de la papila apical.	Expresión de genes de la mineralización.	AEA 2-AG AM-404	Sin tratamiento.	Dilución en cultivo.	La aplicación de endocannabinoides genera diferentes niveles de expresión en genes de mineralización.
Qi <i>et al.</i> 2021	<i>In vitro</i>	Células de pulpa dental humana.	Determinación del grado de mineralización y expresión de genes de la mineralización.	THC AM-251 AM-630	Sin tratamiento.	Dilución en cultivo.	Se observó un aumento de la formación de nódulos de calcio mineralizado y en la expresión de genes de la mineralización en el grupo al cual se le aplicó THC en comparación con el grupo en el cual se utilizó un medio osteogénico.
Qi <i>et al.</i> 2021	<i>In vitro</i>	Células de pulpa dental humana.	Determinación del grado de mineralización y expresión de genes de la mineralización.	CBD THC AM-251 AM-630	Sin tratamiento.	Dilución en cultivo.	Se observó un aumento en la formación de nódulos de calcio mineralizado en los grupos que se aplicó CBD y THC en conjunto con un medio osteogénico, en comparación con el grupo control y CBD sólo. Los grupos tratados con CBD demostraron mayor síntesis de colágeno tipo I y III y en la expresión de genes mineralizantes en comparación con el grupo control.

* Incluye cannabinoides, derivados cannabinoides y agonistas/antagonistas de receptores cannabinoides. ** Para estudios clínicos solamente.

TCH: Delta-9-tetrahidrocannabinol; CBD: Cannabidiol; AEA: Anandamida; Meth -AEA: Metanandamida; 2-AG: 2-araquidonil glicerol.

Tabla 4. Estudios en los que se evaluó la capacidad antimicrobiana o su efecto en las características salivales.

Autor, año	Tipo de estudio	Modelo utilizado y muestra	Condición en estudio	Cannabinoide utilizado*	Grupo Control	Vía de administración**	Principales observaciones
Gu et al. 2019	<i>In vitro</i>	Cultivo de patógenos orales.	Crecimiento de microorganismos.	CBD CBN THC	Sin tratamiento.	Dilución en cultivo.	Altas dosis de cannabinoides suprimen el crecimiento de <i>P. gingivalis</i> y <i>F. alocis</i> .
Manikrao et al. 2020	<i>In vitro</i>	Cultivo de placa dental de 30 individuos divididos en 3 grupos.	Crecimiento de microorganismo.	CBN CBC	Crema dental comercial (Oral B y Colgate).	Dilución en cultivo.	Muestras de placas de pacientes que utilizaron crema dental basada en cannabinoides demostró menor número de colonias en comparación con productos comerciales.
Sthal et al. 2020	<i>In vitro</i>	Cultivo de placa dental de 60 individuos divididos en 6 grupos.	Crecimiento de microorganismos.	CBD CBC CBN CBG CBGA	Crema dental comercial (Oral B, Colgate y Cannabite F).	Dilución en cultivo.	Los productos de higiene bucal experimentales con cannabinoides mostraron una eficacia bactericida superior al de productos de pasta dentales comerciales sin cannabinoides.
Vasudevan et al. 2020	<i>In vitro</i>	Cultivo de placa dental de 72 individuos.	Crecimiento de microorganismos.	CBD CBG	Clorhexidina al 0,2%	Dilución en cultivo.	Los productos de enjuague bucal comerciales con cannabinoides mostraron una eficacia bactericida similar al de un enjuague con clorhexidina 0,2%.
Vasudevan et al. 2020	Estudio clínico controlado	12 voluntarios recibieron profilaxis y se tomaron muestras de saliva.	Crecimiento de microorganismos.	CBD	Pasta de profilaxis sin CBD	Adicionado en pasta para profilaxis.	Realizar una profilaxis con una pasta con el agregado de CBD redujo significativamente el número de UFC en comparación con una pasta sin el agregado de CBD.
Aqawi et al. 2021	<i>In vitro</i>	Cultivo de <i>S. mutans</i> .	Crecimiento y análisis estructural de microorganismos. Evaluación del pH del cultivo.	CBG	Sin tratamiento.	Dilución en cultivo.	Disminución en la densidad bacteriana, alteración estructural de las bacterias. Mantenimiento de los valores de pH.
Habib et al. 2021	Estudio Clínico / <i>In vitro</i>	Estudio prospectivo, 16 participantes.	Evaluación de volumen y pH salival, crecimiento de microorganismos.	CBD THC	N/P	Sistémica vía oral (aceite) e inhalado vía pulmonar. No se relata origen y cantidades del producto (cannabis de grado medicinal).	No se encontraron alteraciones del volumen, pH salival y el recuento de <i>S. mutans</i> . Se observó un aumento en el recuento de Lactobacilos.
Aqawi et al. 2022	<i>In vitro</i>	Cultivo de <i>S. mutans</i> .	Análisis estructural del Biofilm.	CBG	Sin tratamiento.	Dilución en cultivo.	Biofilm tratados con CBG se mostraron más desorganizadas, con mayor porosidad interna, poros de mayor tamaño, en comparación con grupo control.
Barak et al. 2022	<i>In vitro</i>	Cultivo de <i>S. mutans</i> .	Crecimiento de microorganismos, evaluación pH y actividad metabólica del Biofilm.	CBD	Sin tratamiento.	Dilución en cultivo.	El CBD inhibió el crecimiento planctónico y la formación de biopelículas de <i>S. mutans</i> , disminuyó la actividad metabólica bacteriana e impidió la caída del pH.

* Incluye cannabinoides, derivados cannabinoides y agonistas/antagonistas de receptores cannabinoides. ** Para estudios clínicos solamente.

CBD: Cannabidiol; TCH: Delta-9-tetrahidrocannabinol; CBG: Cannabigerol; CBGA: Ácido cannabigerólico; CBC: Cannabicromeno; CBN: Cannabinol. N/P: No presenta.

Tabla 5. Estudios en los que se evaluó la capacidad anticancerígena.

Autor, año	Tipo de estudio	Modelo utilizado y muestra	Condición en estudio/ Variables evaluadas	Cannabinoide utilizado*	Grupo control	Vía de administración**	Principales observaciones
Huang <i>et al.</i> 2022.	<i>In vitro</i>	Células de carcinoma oral de células escamosas.	Viabilidad celular, apoptosis, morfología y migración de células.	CBD	Cisplatino.	Dilución en cultivo.	Altas concentraciones de CBD mostraron mayor reducción de viabilidad celular, apoptosis, cambios morfológicos celulares, disminución de la migración celular.

* Incluye cannabinoides, derivados cannabinoides y agonistas/antagonistas de receptores cannabinoides. ** Para estudios clínicos solamente.

CBD: Cannabidiol.

ulcerosas se observó disminución del tamaño de estas y rápida cicatrización. En los casos de mucositis se observó mayor espesor del epitelio formado y aumento en la proliferación celular en comparación con los grupos placebo. En todos los casos se encontró histológicamente una disminución en la producción de citoquinas inflamatorias (Tabla 2).

Tres investigaciones se focalizaron exclusivamente en la capacidad cicatrizante de los cannabinoides, dos estudios *in vitro*^{38,39} y un estudio clínico¹⁵. Los estudios *in vitro* mostraron que tanto el THC como el CBD lograron aumentar la migración celular, propagación y adherencia de fibroblastos y células de la pulpa dental^{38,39}. En cuanto al estudio clínico, reportó que, en el período posterior a la cirugía para la extracción de terceros molares, no hubo diferencias con relación a la inflamación, ni evidencia de alveolitis entre el grupo experimental y el grupo control¹⁵.

Capacidad osteoinductora y osteoprotectora

No se encontraron estudios clínicos que se hayan enfocado en este aspecto. Se hallaron dos estudios experimentales *in vivo*, en modelo de ratas con enfermedad periodontal inducida, a las que se les aplicaron los cannabinoides Meth-AEA y HU-308. Los resultados demostraron menor reabsorción alveolar en el grupo experimental que en el grupo control^{29,30}. Cuatro estudios realizaron cultivos de células madre mesenquimales derivadas de tejidos dentarios y periodontales. Dos de los anteriores, fueron realizados sobre células madre de pulpa dental humana y mostraron que aumentó la formación de nódulos mineralizados de calcio^{39,40}, hubo más síntesis de colágeno tipo I y III, y expresión de genes de la mineralización cuando a los mismos se le agregó cannabinoides. Petrescu *et al.* 2020 y Meneses *et al.* 2021 también hallaron mayor expresión de genes involucrados en la mineralización^{41,42}.

Acción antimicrobiana

Se hallaron 9 estudios, 2 de ellos fueron estudios clínicos, 1 de intervención¹⁹ y 1 observacional²⁰, 1 estudio *in vivo* sobre modelo de ratones C57Bl6³², los 6 restantes estudios exclusivamente *in vitro*, 3 sobre cultivos

de *Estreptococos mutans*⁴³⁻⁴⁵ y 3 sobre cultivo de placa dental de voluntarios^{14,46,47}.

Los estudios *in vitro* realizados sobre *S. mutans* testearon el adiciónamiento de CBD y CBG en cultivo, observando alteración en la estructura y morfología bacteriana, así como una disminución de su actividad metabólica, los biofilms se presentaron más desorganizados y porosos, las UFC se redujeron, disminuyendo la densidad bacteriana⁴³⁻⁴⁵.

El estudio donde se aplicó un producto comercial con cannabinoides en su composición sobre cultivo de placa dental mostró un potencial bactericida similar a su control (clorhexidina al 0,2%)¹⁴. Los productos de higiene bucal experimentales con cannabinoides mostraron una eficacia bactericida superior al de pastas dentales comerciales sin cannabinoides^{46,47}.

Sobre modelo animal de ratones Gu *et al.* 2019 demostraron que la aplicación de altas dosis de cannabinoides suprime el crecimiento de *P. gingivalis* y *F. alocis*³².

El estudio de Habib *et al.* 2021 fue un estudio clínico observacional sobre pacientes que estuvieran en tratamiento con cannabinoides por otro motivo y de aplicación sistémica vía oral (aceite) o inhalado vía pulmonar, observándose que en estos pacientes no se hallaron alteraciones del volumen, pH salival, ni en el recuento de *S. mutans*, sin embargo, a las 4 semanas de tratamiento se observó un aumento en el recuento de Lactobacilos²⁰.

El estudio clínico de intervención estudió la suplementación con cannabidiol de pasta para profilaxis¹⁹. Mediante el análisis *in vitro* de las muestras de placa obtenidas, se encontró una reducción significativa en el número de UFC en comparación con una pasta sin el agregado de CBD.

Capacidad anticancerígena

Un solo trabajo centró su estudio sobre la capacidad de los cannabinoides sobre células tumorales. En una muestra de células provenientes de carcinoma oral de células escamosas, se observó que altas concentraciones de CBD indujeron cambios morfológicos celulares, reducción en la viabilidad celular, apoptosis y disminución de la migración celular⁴⁸.

Desarrollo

El presente trabajo buscó sintetizar la información disponible en la literatura sobre el uso de los cannabinoides en odontología. Según los resultados de los estudios analizados de manera cualitativa podemos considerar que (1) los cannabinoides podrían ser utilizados en diversas condiciones/lesiones de la región orofacial, y (2) presentan un gran potencial como terapéutica en el área odontológica.

Control del dolor orofacial y/o modulación neuronal

Se ha demostrado que el cannabis tiene gran influencia en el sistema nervioso, tanto central como periférico, colabora con la regulación de diferentes funciones metabólicas. Algunos estudios relatan la liberación de opioides endógenos provocada por la administración de cannabinoides, generando un sinergismo en la modulación del dolor⁴⁹. A nivel sistémico, se han reportado resultados positivos para el control del dolor, particularmente de tipo crónico⁵⁰. A nivel orofacial, los estudios en modelos animales han demostrado que la aplicación de cannabinoides provoca una inhibición de los estímulos nocivos inducidos²¹. Los estudios clínicos que han evaluado la capacidad analgésica de la aplicación de cannabinoides luego de realizar una cirugía de terceros molares no han sido concluyentes¹⁵⁻¹⁷. Esta dificultad podría deberse a la menor efectividad del cannabis en el control del dolor de tipo agudo.

En el caso del tratamiento de Síndrome de Boca Ardiente, se reportó una disminución de la sintomatología¹³. Cabe destacar que estas condiciones son de difícil tratamiento, por lo que muchas veces el paciente luego de probar diferentes terapéuticas convencionales acude a los cannabinoides como alternativa.

A nivel de la articulación temporomandibular se relató una disminución del dolor inducido en un modelo animal²³. También se ha evidenciado disminución del dolor en pacientes con sintomatología muscular provocada por Trastornos Temporomandibulares, donde además se constató una disminución de la actividad electromiográfica¹⁸. La administración de cannabinoides puede ser muy útil en estos casos, los pacientes se beneficiarían con el efecto relajante y también con la disminución del estrés, regulación del ritmo circadiano y la mejora en la calidad del sueño, procesos íntimamente ligados al sistema nervioso y muscular⁵¹⁻⁵³. Además, en un relato de caso en un paciente con Neuralgia del Trigémino se observó la disminución del dolor facial al administrar oralmente un preparado comercial 2 veces por día durante 12 meses⁵⁴.

Acción antiinflamatoria y cicatrizante

Las investigaciones que buscaron evaluar la acción antiinflamatoria cuantificaron la expresión de citoquinas y enzimas en modelos celulares y animales de inflamación. Los modelos celulares analizados incluyen líneas celulares de tejidos específicos de la región orofacial^{25,26,30}. A nivel de las células de la pulpa dental, se relató mayor liberación de enzimas con capacidad antiinflamatoria (MMP-2), esto

sumado a la presencia de receptores cannabinoides a nivel de la pulpa dental podría sugerir el uso del cannabis como agente protector pulpar en diferentes situaciones de inflamación pulpar, considerando su posible efecto analgésico y odontogénico^{25,55}. La aplicación de diferentes tipos de cannabinoides sugiere en dichos estudios una clara respuesta antiinflamatoria²⁹⁻³¹. Recientemente fue elaborado un novedoso sistema de transporte controlado de cannabinoides para uso analgésico en pacientes con hipersensibilidad dental, demostrando ser efectivo en su liberación y difusión a través del esmalte y la dentina⁵⁵.

Los estudios que emplearon modelo animal, a nivel de las células del ligamento periodontal, evidenciaron disminución en la expresión de citoquinas proinflamatorias (Tabla 3), lo que sugiere el efecto potencial de los cannabinoides para el control de diferentes condiciones periodontales^{26,30}. Esto contradice la evidencia de asociación del consumo crónico de cannabis y el aumento de la prevalencia de la Enfermedad Periodontal, sobre todo porque aún se desconoce el mecanismo específico de esta relación, siendo la teoría causal más aceptada el humo de la combustión¹⁰. Son necesarios estudios clínicos que evalúen el efecto de los cannabinoides sobre las condiciones periodontales, que tengan en cuenta las diferentes posibilidades de administración y composición.

Cabe destacar que otros estudios han evaluado el potencial antiinflamatorio de los cannabinoides en modelos animales con diferentes condiciones como osteoartritis y esclerosis múltiple arrojando resultados similares a los hallados en la presente revisión. Además, se destaca la efectividad de los cannabinoides CBD y CBG, y CBD en conjunto con THC, no encontrándose actividad cuando el THC es utilizado de manera aislada, algo que debería considerarse para futuros estudios en el campo odontológico⁵⁶. A diferencia de lo anteriormente mencionado, los estudios evaluados en el presente trabajo utilizan como terapéutica principalmente endocannabinoides y cannabinoides sintéticos^{25,26}.

Con respecto a la acción cicatrizante, la aplicación de THC demostró ser un estímulo para la migración, propagación y la adhesión de fibroblastos de periodonto humano en un estudio *in vitro*³⁸. Similares resultados se observaron mediante la aplicación de CBD en un cultivo de células de pulpa dental humana³⁹. Estudios *in vivo* en ratas y ratones han evaluado la aplicación de diferentes cannabinoides sobre úlceras inducidas mecánicamente-químicamente en la lengua o con una mucositis oral inducida, sugiriendo mayor velocidad de cierre de las lesiones en comparación con los grupos control, en algunos casos, se ha sugerido la existencia de una relación dosis-efecto^{37,57}.

A nivel clínico, recientemente fue publicado un ensayo randomizado basado en aplicación tópica de extracto de CBD 0,1% 3 veces por día durante 7 días, para el manejo del dolor y cicatrización de úlceras aftosas recurrentes en mucosa oral. Se observó mayor reducción del tamaño de la úlcera y del borde eritematoso en comparación con un grupo placebo mientras que comparado con el

tratamiento gold standard este último mostró mejores resultados⁵⁸. También se ha evaluado la aplicación tópica de un extracto comercial para el manejo de una herida post extracción de terceros molares, no observándose diferencias en cuanto a la presencia de alveolitis y calidad del tejido entre el grupo control (Amoxicilina 500 mg) y el grupo experimental (cannabis)¹⁵. A nivel dermatológico se ha sugerido la efectividad cicatrizante de cannabinoides en diversas condiciones de piel⁵⁹, también en algunos casos raros los cuales no pudieron ser tratados con otro tipo de terapéuticas^{60,61}.

Capacidad osteoinductora/osteoconductora

Estudios han enfocado su análisis en el tejido óseo y su relación con el Sistema Endocannabinoide evidenciando la presencia de receptores cannabinoides ubicados en las células óseas (osteoblastos, osteocitos y osteoclastos)⁶². Comprender más profundamente el funcionamiento y metabolismo de esta interrelación podría colaborar en el tratamiento y/o prevención de lesiones y enfermedades a nivel óseo⁶³.

El CBD se ha relacionado con la expresión de enzimas encargadas de facilitar el entrecruzamiento y la estabilización del colágeno⁶³. La activación *in vitro* de los receptores cannabinoides (CB1 y CB2) aumenta la diferenciación de células madre mesenquimáticas a células de linaje óseo, aumenta la proliferación de los osteoblastos y paralelamente disminuye la reabsorción ósea por parte de los osteoclastos^{42,64}. En comparación con el THC, el CBD demostró una cicatrización más rápida en fracturas de fémur en ratas, además de generar un callo óseo más resistente⁶³. Coincidente con los estudios *in vivo* realizados en ratas con periodontitis inducida incluidos en esta revisión, los cuales demostraron que los grupos tratados con endocannabinoides fueron capaces de controlar la reabsorción alveolar en comparación con los grupos no tratados^{29,30}. Estos hallazgos sugieren el potencial de las terapias en base a cannabis en colaborar con una cicatrización más rápida y de mejor calidad.

A nivel de tejidos dentarios mineralizados, estudios *in vitro* en cultivos de células derivadas de la pulpa dental, sugieren el aumento en la expresión de genes de mineralización, así como también en la síntesis de fibras de colágeno y de nódulos mineralizados, y de esta manera la posibilidad de incorporar cannabinoides en protectores pulpares otorgándoles capacidad dentinogénica^{39,40}.

Antimicrobiana

Estudios *in vitro* sugieren que cuando los cannabinoides son utilizados de manera tópica, presentan alto potencial de acción antimicrobiana frente a microorganismos específicos de la cavidad bucal^{14,44,46,47}. Contrario a esto, un estudio clínico en pacientes que utilizan dicha terapéutica para el tratamiento de otras enfermedades sistémicas no encontró una relación entre el consumo de cannabis y el recuento de dichos microorganismos. Esto último podría deberse a la vía de administración, ingerido en forma de aceite (vía oral) o inhalada (pulmonar)²⁰. En estos casos, las concentraciones de cannabinoides

que pasan desde el torrente sanguíneo a la saliva podrían no ser suficientes para que pueda cumplir su efecto antimicrobiano de manera tópica²⁰. Cabe destacar que se trató de un estudio de 4 semanas, quizás sean necesarios estudios clínicos que evalúen a más largo plazo la influencia de la administración sistémica de cannabis, tanto medicinal como recreativo, sobre el perfil y la cantidad del biofilm oral.

A pesar de esto, la evidencia sugiere que el agregado de cannabinoides en productos de higiene oral como pastas dentales y colutorios, puede ser una alternativa válida para el control de las enfermedades bucales más prevalentes, como la caries dental y las enfermedades periodontales^{65,66}. Este tipo de productos, además de demostrar ser más efectivos que la clorhexidina, podrían presentar como ventaja la ausencia de sus efectos secundarios típicos.

Tópicamente, se ha relatado la efectividad en la aplicación de algunas entidades dermatológicas como el acné, sugiriendo que su actividad antimicrobiana podría complementarse con su efecto antiinflamatorio^{67,68}. También se ha evaluado cannabinoides frente a diferentes cepas de hongos⁶⁹. Esto podría ser útil en el área odontológica en el control de algunas entidades, como, por ejemplo, la *Cándida albicans*.

Anticancerígena

Solamente un estudio fue incluido en la presente revisión. Se trata de un estudio *in vitro* recientemente publicado en el cual el CBD demostró ser eficaz frente a células provenientes de un carcinoma oral de células escamosas⁴⁸. Otros estudios han evaluado la efectividad de cannabinoides frente a lesiones cancerosas en piel, como melanomas o sarcoma de Kaposi⁷⁰⁻⁷². Un relato de caso sugiere la efectividad del CBD al aplicarlo tópicamente sobre piel con carcinoma cutáneo de células escamosas diagnosticado por medio de biopsia⁷³.

Poblaciones celulares provenientes de otras partes del organismo han sido evaluadas, por ejemplo, de la región gastrointestinal, genital, respiratoria, nerviosa, hematopoyética y esquelética⁷⁴. La mayoría de los trabajos publicados son de tipo *in vitro* e *in vivo*, donde los cannabinoides demostraron efectos anticancerígenos en diferentes niveles de progresión de lesiones cancerosas, como la inhibición del crecimiento tumoral, la proliferación, la invasión y la angiogénesis, así como la inducción de la apoptosis y la autofagia. Por esto, a pesar de los resultados prometedores, son necesarios estudios clínicos que evalúen el efecto de dichas terapéuticas frente a carcinomas con origen o extensión en la región orofacial.

Limitaciones del estudio

Una de las principales limitaciones de la presente revisión fue la heterogeneidad de los resultados encontrados, lo que dificultó la selección y análisis de los datos hallados.

Dentro de los criterios de inclusión fueron considerados estudios *in vitro* con líneas celulares específicas de la cavidad oral, por ejemplo, fibroblastos gingivales, excluyendo de esta manera otros (ej. osteoblastos, queratinocitos), los cuales también se encuentran en la cavidad oral y podrían proporcionar información relevante para el uso de cannabis en odontología.

Perspectivas a futuro

Se debe enfatizar la importancia de llevar adelante trabajos interdisciplinarios, de manera de lograr una visión más completa e integral de la acción del cannabis en el cuerpo humano, recordando la extensa distribución de los receptores CB1 y CB2 en el organismo, por lo cual, los efectos de las terapéuticas podrían ser muchos más amplios y tener influencia en otros sistemas/tejidos distantes al objetivo inicialmente establecido.

Un gran número de trabajos se han enfocado desde hace mucho tiempo en analizar los efectos adversos del consumo recreativo del cannabis mediante vía inhalatoria. Es de suma importancia aumentar esfuerzos para conocer más sobre la acción de los derivados purificados directamente sobre diversas patologías orales y sistémicas. Las instituciones educativas deberían considerar todos estos puntos y evaluar su inclusión en los programas académicos.

Cabe destacar que actualmente en el mercado se encuentran disponibles productos que presentan cannabinoides con una gran variedad de composiciones, concentraciones y vías de administración; esto es de relevancia ya que existen diferencias entre los efectos, biodisponibilidad y nocividad.

Conclusiones

Los cannabinoides han demostrado potencial en el tratamiento de diversas condiciones y/o alteraciones bucales. Así mismo, los estudios existentes aún son escasos. Es necesario el desarrollo de más estudios básicos, en modelo animal y estudios clínicos en busca de profundizar el conocimiento de los diferentes compuestos derivados del cannabis en sus múltiples presentaciones y aplicaciones sobre las patologías de la cavidad oral. La estandarización de los productos y protocolos de tratamiento es insuficiente por los que son necesarios más estudios que evalúen presentaciones, derivados, métodos de extracción, concentraciones y vías de administración para su mejor empleo.

Referencias bibliográficas

- Hallinan CM, Bonomo YA. The Rise and Rise of Medicinal Cannabis, What Now? Medicinal Cannabis Prescribing in Australia 2017-2022. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(16). DOI: 10.3390/ijerph19169853.
- Citti C, Russo F, Sgrò S, Gallo A, Zanotto A, Forini F, et al. Pitfalls in the analysis of Phyto cannabinoids in cannabis inflorescence. *Anal Bio anal Chem*. 2020;412(17):4009–22. DOI: 10.1007/s00216-020-02554-3.
- Lowe H, Toyang N, Steele B, Bryant J, Ngwa W. The Endocannabinoid System: A Potential Target for the Treatment of Various Diseases. *Int J Mol Sci*. 2021;22(17). DOI: 10.3390/ijms22179472.
- Lahesmaa M, Eriksson O, Gnad T, Oikonen V, Bucci M, Hirvonen J, et al. Cannabinoid Type 1 Receptors Are Upregulated During Acute Activation of Brown Adipose Tissue. *Diabetes*. 2018;67(7):1226–36. DOI: 10.2337/db17-1366.
- Thoungseabyoun W, Tachow A, Pakkarato S, Rawangwong A, Krongyut S, Sakaew W, et al. Immunohistochemical localization of cannabinoid receptor 1 (CB1) in the submandibular gland of mice under normal conditions and when stimulated by isoproterenol or carbachol. *Arch Oral Biol*. 2017; 81:160–6. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2017.05.003.
- Andreis K, Billingsley J, Naimi Shirazi K, Wager-Miller J, Johnson C, Bradshaw H, et al. Cannabinoid CB1 receptors regulate salivation. *Sci Rep*. 2022;12(1). DOI: 10.1038/s41598-022-17987-2.
- Wang L, Hong PJ, May C, Rehman Y, Oparin Y, Hong CJ, et al. Medical cannabis or cannabinoids for chronic non-cancer and cancer related pain: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *BMJ*. 2021 ;374. DOI: 10.1136/bmj. n1034.
- Bennici A, Mannucci C, Calapai F, Cardia L, Ammendolia I, Gangemi S, et al. Safety of Medical Cannabis in Neuropathic Chronic Pain Management. *Molecules*. 2021;26(20). DOI: 10.3390/molecules26206257.
- Lattanzi S, Brigo F, Trinka E, Zaccara G, Cagnetti C, Del Giovane C, et al. Efficacy and Safety of Cannabidiol in Epilepsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs*. 2018;78(17):1791–804. DOI: 10.1007/s40265-018-0992-5.
- Chisini LA, Cademartori MG, Francia A, Mederos M, Grazioli G, Conde MCM, et al. Is the use of Cannabis associated with periodontitis? A systematic review and meta-analysis. *J Periodontal Res*. 2019;54(4):311–7. DOI: 10.1111/jre.12639.
- Mederos M, Francia A, Chisini LA, Grazioli G, Andrade E, Mederos M, et al. Influencia del consumo de cannabis en la enfermedad periodontal: una Scoping Review. *Odontostomatología*. 2018;20(31):4–15. DOI: 10.22592/ode2018n31a2.
- Versteeg PA, Slot DE, van derVelden U, van derWeijden GA. Effect of cannabis usage on the oral environment: a review. *Int J Dent Hyg*. 2008;6(4):315–20. DOI: 10.1111/j.1601-5037.2008. 00301.x.
- Gambino A, Cabras M, Panagiotakos E, Calvo F, Macciotta A, Caffaro A, et al. Evaluating the Suitability and Potential Efficiency of Cannabis sativa Oil for Patients with Primary Burning Mouth Syndrome: A Prospective, Open-Label, Single-Arm Pilot Study. *Pain Med*. 2021;22(1):142–51. DOI: 10.1093/pm/pnaa318.
- Vasudevan K, Stahl V. Cannabinoids infused mouthwash products are as effective as chlorhexidine on inhibition of total-culturable bacterial content in dental plaque samples. *J cannabis Res*. 2020;2(1). DOI: 10.1186/s42238-020-00027-z.

15. Puišys A, Auzbikaviciute V, Kubilius R, Linkevičius R, Razukevičius D, Linkevicius T. Postoperative Healing Assessment Using Cannabinoids in Oral Surgery. 2019; 18(4): 1-7.
16. Ostenfeld T, Price J, Albanese M, Bullman J, Guillard F, Meyer I, et al. A randomized, controlled study to investigate the analgesic efficacy of single doses of the cannabinoid receptor-2 agonist GW842166, ibuprofen or placebo in patients with acute pain following third molar tooth extraction. *Clin J Pain*. 2011;27(8):668–76. DOI: 10.1097/AJP.0b013e318219799a.
17. Kalliomäki J, Segerdahl M, Webster L, Reimfelt A, Huizar K, Annas P, et al. Evaluation of the analgesic efficacy of AZD1940, a novel cannabinoid agonist, on post-operative pain after lower third molar surgical removal. *Scand J pain*. 2013;4(1):17–22. DOI: 10.1016/j.sjpain.2012.08.004.
18. Nitecka-Buchta A, Nowak-Wachol A, Wachol K, Walczyńska-Dragon K, Olczyk P, Batoryna O, et al. Myorelaxant Effect of Transdermal Cannabidiol Application in Patients with TMD: A Randomized, Double-Blind Trial. *J Clin Med*. 2019;8(11). DOI: 10.3390/jcm8111886.
19. Vasudevan K, Stahl V. CBD-supplemented Polishing Powder Enhances Tooth Polishing by Inhibiting Dental Plaque Bacteria. *J Int Soc Prev Community Dent*. 2020;10(6):766. DOI: 10.4103/jispcd.JISP-CD_35120.
20. Habib G, Steinberg D, Jabbour A. The impact of medical cannabis consumption on the oral flora and saliva. *PLoS One*. 2021;16(2). DOI:10.1371/journal.pone.0247044.
21. Vivanco-Estela AN, dos-Santos-Pereira M, Guimaraes FS, Del-Bel E, Nascimento GC d. Cannabidiol has therapeutic potential for myofascial pain in female and male parkinsonian rats. *Neuropharmacology*. 2021;196. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2021.108700.
22. Ogawa A, Meng ID. Differential effects of the cannabinoid receptor agonist, WIN 55,212-2, on lamina I and lamina V spinal trigeminal nucleus caudalis neurons. *Pain*. 2009;141(3):269–75. DOI: 10.1016/j.pain.2008.11.015.
23. Ahn DK, Choi HS, Yeo SP, Woo YW, Lee MK, Yang GY, et al. Blockade of central cyclooxygenase (COX) pathways enhances the cannabinoid-induced antinociceptive effects on inflammatory temporomandibular joint (TMJ) nociception. *Pain*. 2007;132(1–2):23–32. DOI: 10.1016/j.pain.2007.01.015.
24. Yamamoto T, Mulpuri Y, Izraylev M, Li Q, Simonian M, Kramme C, et al. Selective targeting of peripheral cannabinoid receptors prevents behavioral symptoms and sensitization of trigeminal neurons in mouse models of migraine and medication overuse headache. *Pain*. 2021;162(8):2246–62. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000002214.
25. Miyashita K, Oyama T, Sakuta T, Tokuda M, Torii M. Anandamide induces matrix metalloproteinase-2 production through cannabinoid-1 receptor and transient receptor potential vanilloid-1 in human dental pulp cells in culture. *J Endod*. 2012;38(6):786–90. DOI: 10.1016/j.joen.2012.02.025.
26. Abidi AH, Presley CS, Dabbous M, Tipton DA, Mustafa SM, Moore BM. Anti-inflammatory activity of cannabinoid receptor 2 ligands in primary hPDL fibroblasts. *Arch Oral Biol*. 2018; 87:79–85. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2017.12.005.
27. Abidi AH, Alghamdi SS, Dabbous MK, Tipton DA, Mustafa SM, Moore BM. Cannabinoid type-2 receptor agonist, inverse agonist, and anandamide regulation of inflammatory responses in IL-1 β stimulated primary human periodontal ligament fibroblasts. *J Periodontol Res*. 2020;55(5):762–83. DOI: 10.1111/jre.12765.
28. Abidi AH, Abhyankar V, Alghamdi SS, Tipton DA, Dabbous M. Phyto cannabinoids regulate inflammation in IL-1 β -stimulated human gingival fibroblasts. *J Periodontol Res*. 2022;57(6):1127–38. DOI: 10.1111/jre.13050.
29. Ossola CA, Surkin PN, Pugnali A, Mohn CE, Elverdin JC, Fernandez-Solari J. Long-term treatment with methanandamide attenuates LPS-induced periodontitis in rats. *Inflam Res*. 2012;61(9):941–8. DOI: 10.1007/s00011-012-0485-z.
30. Ossola CA, Surkin PN, Mohn CE, Elverdin JC, Fernández-Solari J. Anti-Inflammatory and Osteoprotective Effects of Cannabinoid-2 Receptor Agonist HU-308 in a Rat Model of Lipopolysaccharide-Induced Periodontitis. *J Periodontol*. 2016;87(6):725–34. DOI: 10.1902/jop.2016.150612.
31. Rettori E, De Laurentiis A, Zorrilla Zubilete M, Rettori V, Elverdin JC. Anti-inflammatory effect of the endocannabinoid anandamide in experimental periodontitis and stress in the rat. *Neuroimmunomodulation*. 2012;19(5):293–303. DOI: 10.1159/000339113.
32. Gu Z, Singh S, Niyogi RG, Lamont GJ, Wang H, Lamont RJ, et al. Marijuana-Derived Cannabinoids Trigger a CB2/PI3K Axis of Suppression of the Innate Response to Oral Pathogens. *Front Immunol*. 2019; 10:2288. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02288.
33. Klein M, de Quadros De Bortolli J, Guimarães FS, Salum FG, Cherubini K, de Figueiredo MAZ. Effects of cannabidiol, a Cannabis sativa constituent, on oral wound healing process in rats: Clinical and histological evaluation. *Phytotherapy Res*. 2018;32(11):2275–81. DOI: 10.1002/ptr.6165.
34. Cuba L de F, Salum FG, Guimarães FS, Cherubini K, Borghetti RL, de Figueiredo MAZ. Cannabidiol on 5-FU-induced oral mucositis in mice. *Oral Dis*. 2020;26(7):1483–93. DOI: 10.1111/odi.13413.
35. Qi X, Lin W, Wu Y, Li Q, Zhou X, Li H, et al. CBD Promotes Oral Ulcer Healing via Inhibiting CMPK2-Mediated Inflammation. *J Dent Res*. 2022;101(2):206–15. DOI: 10.1177/00220345211024528.
36. Liu Y, Qi X, Wang Y, Li M, Yuan Q, Zhao Z. Inflammation-targeted cannabidiol-loaded nano micelles for enhanced oral mucositis treatment. *Drug Deliv*. 2022;29(1):1272. DOI: 10.1080/10717544.2022.2027572.
37. Li L, Xuan Y, Zhu B, Wang X, Tian X, Zhao L, et al. Protective Effects of Cannabidiol on Chemotherapy-Induced Oral Mucositis via the Nrf2/Keap1/ARE Signaling Pathways. *Oxid Med Cell Longev*. 2022; 2022:4619760. DOI: 10.1155/2022/4619760.

38. Liu C, Qi X, Alhabeil J, Lu H, Zhou Z. Activation of cannabinoid receptors promote periodontal cell adhesion and migration. *J Clin Periodontol.* 2019;46(12):1264–72. DOI: 10.1111/jcpe.13190.
39. Qi X, Liu C, Li G, Luan H, Li S, Yang D, et al. Investigation of in vitro odonto/osteogenic ability of cannabidiol on human dental pulp cell. *J Dent.* 2021;109. DOI: 10.1016/j.jdent.2021.103673.
40. Qi X, Liu C, Li G, Al-Alfe D, Paurazas S, Askar M, et al. Evaluation of Cannabinoids on the Odonto/Osteogenesis in Human Dental Pulp Cells In Vitro. *J Endod.* 2021;47(3):444–50. DOI: 10.1016/j.joen.2020.12.005.
41. Petrescu NB, Jurj A, Sorițău O, Lucaciu OP, Dirzu N, Raduly L, et al. Cannabidiol and Vitamin D3 Impact on Osteogenic Differentiation of Human Dental Mesenchymal Stem Cells. *Medicine (Kaunas).* 2020;56(11):1–23. DOI: 10.3390/medicina56110607.
42. Meneses CCB, Pizzatto LN, Sipert CR, Diogenes A. Endocannabinoids Regulate Stem Cells of the Apical Papilla via a Cannabinoid Receptor and TRPV1-Independent Mechanism. *J Endod.* 2021;47(10):1617–24. DOI: 10.1016/j.joen.2021.07.010.
43. Aqawi M, Sionov RV, Gallily R, Friedman M, Steinberg D. Anti-Bacterial Properties of Cannabigerol Toward *Streptococcus mutans*. *Front Microbiol.* 2021;12. DOI: 10.3389/fmicb.2021.656471.
44. Aqawi M, Steinberg D, Feuerstein O, Friedman M, Gingichashvili S. Cannabigerol Effect on *Streptococcus mutans* Biofilms-A Computational Approach to Confocal Image Analysis. *Front Microbiol.* 2022;13. DOI: 10.3389/fmicb.2022.880993.
45. Barak T, Sharon E, Steinberg D, Feldman M, Sionov RV, Shalish M. Anti-Bacterial Effect of Cannabidiol against the Cariogenic *Streptococcus mutans* Bacterium: An In Vitro Study. *Int J Mol Sci.* 2022;23(24). DOI: 10.3390/ijms232415878.
46. Stahl V, Vasudevan K. Comparison of Efficacy of Cannabinoids versus Commercial Oral Care Products in Reducing Bacterial Content from Dental Plaque: A Preliminary Observation. *Cureus.* 2020;12(1) DOI: 10.7759/cureus.6809.
47. Manikrao DLN, Bhalchim DS, Tiwari DH, Pendyala DSK, Kondreddy DK, Chandra DJ, et al. Efficacy in reducing bacterial content in oral cavity by cannabinoids in oral care products-a comparative study. *Eur J Mol Clin Med.* 2021;7(9):3028–34.
48. Huang CC, Chiu SC, Chao SC, Liao HY, Lee SP, Huang CC, et al. Real-Time Monitoring of the Cytotoxic and Antimetastatic Properties of Cannabidiol in Human Oral Squamous Cell Carcinoma Cells Using Electric Cell-Substrate Impedance Sensing. *Int J Mol Sci.* 2021;23(24). DOI: 10.3390/ijms232415842.
49. Bourgault Z, Matheson J, Mann RE, Brands B, Wickens CM, Tiwari AK, et al. Mu opioid receptor gene variant modulates subjective response to smoked cannabis. *Am J Transl Res.* 2022;14(1):623.
50. Andreae MH, Carter GM, Shaparin N, Suslov K, Ellis RJ, Ware MA, et al. Inhaled Cannabis for Chronic Neuropathic Pain: A Meta-analysis of Individual Patient Data. *J pain.* 2015;16(12):1221–32. DOI: 10.1016/j.jpain.2015.07.009.
51. Moltke J, Hindocha C. Reasons for cannabidiol use: a cross-sectional study of CBD users, focusing on self-perceived stress, anxiety, and sleep problems. *J cannabis Res.* 2021;3(1). DOI: 10.1186/s42238-021-00061-5.
52. Mondino A, Cavelli M, González J, Murillo-Rodríguez E, Torterolo P, Falconi A. Effects of Cannabis Consumption on Sleep. *Adv Exp Med Biol.* 2021; 1297:147–62. DOI: 10.1007/978-3-030-61663-211.
53. Cheung CP, Nardone M, Lee JB, Baker RE, Millar PJ, Burr JF. Cannabis Inhalation Acutely Reduces Muscle Sympathetic Nerve Activity in Humans. *Circulation.* 2022;146(25):1972–4. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.062564.
54. Gajofatto A. Refractory trigeminal neuralgia responsive to nabiximols in a patient with multiple sclerosis. *MultSclerRelatDisord.* 2016; 8:64–5. DOI: 10.1016/j.msard.2016.05.004.
55. Rodríguez-Martínez J, Sánchez-Martín MJ, Valiente M. Efficient controlled release of cannabinoids loaded in γ -CD-MOFs and DPPC liposomes as novel delivery systems in oral health. *Mikrochim Acta.* 2023;190(4). DOI: 10.1007/s00604-023-05692-4.
56. Henshaw FR, Dewsbury LS, Lim CK, Steiner GZ. The Effects of Cannabinoids on Pro- and Anti-Inflammatory Cytokines: A Systematic Review of In Vivo Studies. *Cannabis cannabinoid Res.* 2021;6(3):177–95. DOI: 10.1089/can.2020.0105.
57. Qi X, Lin W, Wu Y, Li Q, Zhou X, Li H, et al. CBD Promotes Oral Ulcer Healing via Inhibiting CMPK2-Mediated Inflammasome. *J Dent Res.* 2022;101(2):206–15. DOI: 10.1177/00220345211024528.
58. Umpreecha C, Bhalang K, Charnvanich D, Luckanagul J. Efficacy, and safety of topical 0.1% cannabidiol for managing recurrent aphthous ulcers: a randomized controlled trial. *BMC Complement Med Ther.* 2023;23(1). DOI: 10.1186/s12906-023-03886-0.
59. Shao K, Stewart C, Grant-Kels JM. Cannabis, and the skin. *Clin Dermatol.* 2021;39(5):784–95. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2021.05.006.
60. Maida V, Shi RB, Fazzari FGT, Zomparelli L. Topical cannabis-based medicines – A novel paradigm and treatment for non-uremic calciphylaxis leg ulcers: An open label trial. *Int Wound J.* 2020;17(5):1508–16. DOI: 10.1111/iwj.13484.
61. Chelliah MP, Zinn Z, Khuu P, Teng JMC. Self-initiated use of topical cannabidiol oil for epidermolysis bullosa. *Pediatr Dermatol.* 2018;35(4): e224–7. DOI: 10.1111/pde.13545.
62. Raphael-Mizrahi B, Gabet Y. The Cannabinoids Effect on Bone Formation and Bone Healing. *CurrOsteoporos Rep.* 2020;18(5):433–8. DOI: 10.1007/s11914-020-00607-1.
63. Kogan NM, Melamed E, Wasserman E, Raphael B, Breuer A, Stok KS, et al. Cannabidiol, a Major Non-Psychotropic Cannabis Constituent Enhances Fracture Healing and Stimulates Lysyl Hydroxylase Activity in

Osteoblasts. *J Bone Miner Res.* 2015;30(10):1905–13. DOI: 10.1002/jbmr.2513.

64. Kamali A, Oryan A, Hosseini S, Ghanian MH, Alizadeh M, BaghabanEslaminejad M, et al. Cannabidiol-loaded microspheres incorporated into osteoconductive scaffold enhance mesenchymal stem cell recruitment and regeneration of critical-sized bone defects. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2019; 101:64–75. DOI: 10.1016/j.msec.2019.03.070.
65. Borg-Bartolo R, Rocuzzo A, Molinero-Mourelle P, Schimmel M, Gambetta-Tessini K, Chaurasia A, et al. Global prevalence of edentulism and dental caries in middle-aged and elderly persons: A systematic review and meta-analysis. *J Dent.* 2022;127. DOI: 10.1016/j.jdent.2022.104335.
66. Mills A, Levin L. Inequities in periodontal disease prevalence, prevention, and management. *Quintessence Int.* 2022;53(2):122–32. DOI: 10.3290/j.qi. b1763677.
67. Peyravian N, Deo S, Daunert S, Jimenez JJ. The Anti-Inflammatory Effects of Cannabidiol (CBD) on Acne. *J Inflamm Res.* 2022; 15:2795–801. DOI: 10.2147/JIR.S355489.
68. Jin S, Lee MY. The ameliorative effect of hemp seed hexane extracts on the *Propionibacterium acnes*-induced inflammation and lipogenesis in sebocytes. *PLoS One.* 2018;13(8). DOI: 10.1371/journal.pone.0202933.
69. Dumigan CR, Deyholos MK. Cannabis Seedlings Inherit Seed-Borne Bioactive and Anti-Fungal Endophytic Bacteria. *Plants (Basel).* 2022;11(16):2127. DOI: 10.3390/plants11162127.
70. Soliman, Ladin D, Dross RT Van. Cannabinoids as Therapeutics for Non-Melanoma and Melanoma Skin Cancer. 2016; 4(2). DOI: 10.47739/2373-9371/1069.
71. Bachari A, Piva TJ, Salami SA, Jamshidi N, Mantri N. Roles of Cannabinoids in Melanoma: Evidence from In Vivo Studies. *Int J Mol Sci.* 2020;21(17):1–14. DOI: 10.3390/ijms21176040.
72. Hinz B, Ramer R. Cannabinoids as anticancer drugs: current status of preclinical research. *Br J Cancer.* 2022;127(1):1–13. DOI: 10.1038/s41416-022-01727-4.
73. Laborada J, Cohen PR. Cutaneous Squamous Cell Carcinoma and Lichen Simplex Chronicus Successfully Treated with Topical Cannabinoid Oil: A Case Report and Summary of Cannabinoids in Dermatology. *Cureus.* 2022;14(4). DOI: 10.7759/cureus.23850.
74. Valenti C, Billi M, Pancrazi GL, Calabria E, Armogida NG, Tortora G, et al. biological effects of cannabidiol on human cancer cells: Systematic review of the literature. *Pharmacol Res.* 2022;181. DOI: 10.1016/j.phrs.2022.106267.

Roles de contribución:

Redacción – Borrador original: MM y AF

Redacción – Revisión y edición: MM y AF

Visualización: MM y AF

Supervisión: MM y AF

Administración del proyecto: MM y AF