

**Efecto antiinflamatorio del Cannabidiol en patologías orales una revisión sistemática de
literatura**

**Deicy Darleny Arenales Ojeda, Silvia Juliana Leal Cárdenas, Paula Andrea Ortega Torres
y Silvia Juliana Vargas Acosta**

Trabajo de grado para optar por el título de Especialista en Periodoncia

Director

Julio Plata González

Especialista en Periodoncia

Universidad Santo Tomás, Bucaramanga

División de Ciencias de la Salud

Especialización en Periodoncia

2023

Contenido

Efecto antiinflamatorio del Cannabidiol en patologías orales una revisión sistemática de literatura	9
1. Introducción	9
1.1 Planteamiento del problema	10
1.2 Justificación	13
2. Marco teórico	16
2.1 Definición y origen del Cannabis	16
2.1.1 Efectos del CBD en el organismo	17
2.2 Patología Oral	19
2.2.1 Lesiones vesículo- ulcerativas	20
2.3 Cannabis y la salud bucal	22
2.3.1 El Consumo de cannabis y cáncer oral	22
2.3.2 El consumo de cannabis y el periodonto	23
2.3.3 Efectos adversos	24
2.3.4 Propiedades farmacocinéticas de los cannabinoides	24
2.4 Revisión sistemática	26
3. Objetivos	27
3.1 Objetivo general	27
3.2 Objetivos específicos	27
4. Metodología	27

4.1 Tipo de estudio.....	27
4.2 Población.....	28
4.2.1 Muestra y tipo de muestreo	28
4.3 Criterios de selección	28
4.3.1 Criterios de inclusión.....	28
4.3.2 Criterios de exclusión.....	28
4.4 Variables.....	29
4.5 Instrumentos	29
4.6 Procedimiento.....	29
4.7 Plan de análisis estadístico	32
5. Resultados	34
5.1 Descripción del proceso de búsqueda de los estudios	34
5.2 Efectividad de los Cannabinoides en el manejo de afectaciones a nivel oral	36
5.3 Resultados de la evaluación de la calidad metodológica de los estudios	38
6. Discusión.....	40
7. Conclusiones	43
8. Recomendaciones	44
Referencias.....	45
Apéndices.....	49

Lista de tablas

Tabla 1. <i>Estructura de la pregunta PICO</i>	30
Tabla 2. <i>Fórmulas de búsqueda y bases de datos</i>	31
Tabla 3. <i>Efectividad de los Cannabinoides en el manejo de afectaciones a nivel oral</i>	36
Tabla 4. <i>Valoración de riesgo de sesgo de la Colaboración Cochrane</i>	38
Tabla 5. <i>Evaluación de sesgo</i>	40
Tabla 6. <i>Nomenclatura de tabla de sesgo</i>	40

Lista de figuras

Figura 1. *Diagrama de flujo de la inclusión de los documentos en la revisión 34*

Lista de apéndice

Apéndice A. <i>Operacionalización de Variables</i>	49
Apéndice B. <i>Instrumento características del artículo</i>	51
Apéndice C. <i>Cuadro de Plan de Análisis Estadístico</i>	51

Resumen

Introducción: las lesiones orales de tipo neoplásicas se desarrollan frecuentemente a nivel de áreas de la mucosa no queratinizadas, resultando más vulnerables al daño y siendo mayormente afectadas por la terapia oncológica, en comparación con otras estructuras. Por lo que el uso del Cannabidiol en estos pacientes ha traído grandes beneficios como la modulación inmunitaria, inflamatoria y analgésica, puesto que la evidencia científica ha demostrado que tiene buena seguridad y un perfil de tolerabilidad adecuado. **Objetivo:** determinar el efecto antiinflamatorio del Cannabidiol en las patologías orales, mediante la revisión sistemática de bases de datos en salud desde el primer periodo de 2011 al primer periodo de 2022. **Materiales y métodos:** revisión sistemática de la literatura que recopiló artículos de revistas científicas de siete bases de datos (Scopus, Web of science, Google Académico, Pubmed, Science Direct, BVS odontología, Oral Dentistry) que contenían información sobre los efectos del Cannabidiol en patologías orales, en un intervalo de tiempo comprendido entre el primer periodo del 2011 al primer periodo del 2021 y con otros criterios de selección más. Se valoró el riesgo de sesgo con base a la lista de chequeo de Cochrane. **Resultados:** el número de artículos de texto completo evaluados para su elegibilidad fueron cuatro. donde se puede observar que existió efectividad con respecto al alivio de úlceras aftosas recurrentes, como bactericida de la placa bacteriana y como miorrelajante para el dolor miofascial del masetero. No presentó eficacia como analgésico para el dolor agudo después de la extracción del tercer molar. Tres de los cuatro artículos presentaron un bajo riesgo de sesgo. **Conclusión:** con la ayuda de estos ensayos clínicos se determinó que el CBD tiene efectividad con respecto al alivio de úlceras aftosas recurrentes, como bactericida de la placa bacteriana y como miorrelajante para el dolor miofascial del masetero.

Palabras clave: patologías orales, periodontitis, gingivitis, Cannabidiol, Cannabis

Abstract

Introduction: oral neoplastic lesions frequently develop at the level of non-keratinized mucosal areas, resulting in more vulnerability to damage and being mostly affected by cancer therapy, compared to other structures. Therefore, the use of Cannabidiol in these patients has brought great benefits such as immune, inflammatory and analgesic modulation, since scientific evidence has shown that it has good safety and an adequate tolerability profile. **Objective:** to determine the anti-inflammatory effect of Cannabidiol in oral pathologies, through the systematic review of health databases from the first period of 2011 to the first period of 2022. **Materials and methods:** systematic review of the literature that compiled articles from scientific journals of seven databases (Scopus, Web of science, Google Scholar, Pubmed, Science Direct, VHL odontology, Oral Dentistry) that contained information on the effects of Cannabidiol on oral pathologies, in a time interval between the first period of 2011 to the first period of 2021 and with other selection criteria. The risk of bias was assessed based on the Cochrane checklist. **Results:** the number of full text articles evaluated for their eligibility were four. where it can be observed that there was effectiveness with respect to the relief of recurrent aphthous ulcers, as a bactericide of bacterial plaque and as a muscle relaxant for myofascial pain of the masseter. It did not show efficacy as an analgesic for acute pain after third molar extraction. Three of the four articles had a low risk of bias. **Conclusion:** with the help of these clinical trials, it was determined that CBD is effective in relieving recurrent aphthous ulcers, as a bactericide against bacterial plaque, and as a muscle relaxant for myofascial pain in the masseter.

Keywords: oral pathologies, periodontitis, gingivitis, Cannabidiol, Cannabis

Efecto antiinflamatorio del Cannabidiol en patologías orales una revisión sistemática de literatura

1. Introducción

El mundo cambia constantemente, busca evolucionar a nivel científico, político, tecnológico y económico, pero también desde lo social, cuando es claro que la humanidad cada vez más respeta las libertades individuales y entiende lo subjetivo de la moral. Uno de esos cambios está relacionado con la legalización de usos alternativos o sustancias psicoactivas como lo es el Cannabis, el cual se ha convertido en una fuerte tendencia que se viene afianzando en los países latinoamericanos y algunos europeos, ya que si bien algunos aún lo ven con cierta incomodidad, otros aprovechan su uso recreativo y medicinal (Andrade, et ál., 2018).

El estudio de Andrade afirma que a nivel mundial el cannabis es un problema de salud pública, si se tiene en cuenta que la drogadicción afecta el bienestar de la sociedad, sobre todo en países en vías de desarrollo, como Colombia, que al ser un país tropical su cultivo se da de forma sencilla. A pesar de consumo recreativo, donde la legalización aún es un tema de debate, existe una mirada científica que habla de un potencial el uso del cannabis en la industria farmacéutica y medicinal, generando que la legalización con fines medicinales ya sea casi una realidad (Andrade, et ál., 2018).

Además, la marihuana o *Cannabis Sativa* contiene Cannabinoides antibacterianos, entre ellos encontramos Cannabidiol (CBD), Cannabicromeno, Cannabigerol, Delta, Tetrahidrocannabinol y Cannabinol, los cuales en distintos estudios han mostrado una gran actividad contra algunos microorganismos patógenos como el *Staphylococcus Aureus* (Appendino G, 2008, p.1427). Igualmente, dentro de los beneficios del CBD en el organismo, se ha evidenciado que este ha sido de gran ayuda para las enfermedades

degenerativas como la esclerosis múltiple, alzheimer, parkinson, epilepsia y esclerosis lateral amiotrófica, además ayuda a los pacientes en tratamiento de quimioterapia que presentan náuseas y vómitos (Suero, et ál ,2015, p.77).

Por otra parte, el tratamiento de las patologías orales consiste principalmente en reducir el dolor y la sintomatología de la lesión, además de intentar acelerar la reparación de los tejidos; donde el proceso se da por la interacción de varios mediadores, acá se incluyen los mediadores inflamatorios, citocinas y factores de crecimiento (Cawson, 2018, p 235). Algunos estudios han señalado que el (CBD), es un componente esperanzador en el tratamiento de diversas patologías orales por su capacidad para intervenir en el sistema inmunológico y el estrés oxidativo (Klein, 2020, p.12). Además, teniendo en cuenta que se sabe que las sustancias con potencial antioxidante mejoran la cicatrización de heridas y protegen los tejidos del daño oxidativo. El CBD puede tener un efecto regenerador en el tratamiento de las úlceras orales, incluida la mucositis oral (Klein, 2020, p.12).

Por consiguiente, de acuerdo a lo anterior, el objetivo de este estudio es revisar la evidencia científica basada en la literatura sobre el efecto antiinflamatorio del CBD en las patologías orales, debido a que en la actualidad no existe un protocolo establecido para el uso de agentes naturales que generen el efecto terapéutico deseado para contrarrestar la sintomatología de las lesiones orales; además de la poca aceptación de la población frente al uso del componente derivado del Cannabis en la consulta odontológica.

1.1 Planteamiento del problema

Cada vez son más frecuentes las patologías orales y los signos clínicos relacionados con estas enfermedades, además, los procesos dolorosos y de inflamación de las lesiones orales, muchas veces no son resueltas de la manera adecuada por faltas de protocolos

farmacológicos eficaces para el manejo de los síntomas, por lo tanto, esto estimula la búsqueda de otras opciones farmacológicas para el tratamiento de estas patologías (Klein, 2020, p.12).

Las lesiones inflamatorias pueden tener etiologías por antecedentes traumáticos, autoinmunes, neoplásicas o por infecciones, generando daño a nivel del epitelio y así inducen la respuesta inflamatoria, provocando dolor y malestar. Durante el proceso de cicatrización de estos daños causados en el epitelio se crea una serie de eventos que involucran las fases de hemostasia, inflamación, proliferación y remodelación, estos procesos van coordinados por varios mediadores inflamatorios, células, citocinas y factores de crecimiento. Donde la modulación de la respuesta inflamatoria durante la cicatrización de estas lesiones es un factor clave para que se dé la reparación tisular de manera adecuada en un periodo corto de tiempo (Klein, 2020, p.12).

Por otro lado, el *Cannabidiol* (CBD) es el principal componente no psicotrópico de *Cannabis sativa*, recibiendo últimamente interés científico por su potencial en el tratamiento de trastornos inflamatorios como asma, colitis y artritis. Sin embargo, hay poco publicado en la literatura actual sobre el uso de Cannabidiol en salud bucal. Además, entre sus muchas funciones protectoras, la capacidad de atenuar la inflamación mediante la modulación de citocinas y sus efectos antiedema y analgésico pueden ser características importantes en el tratamiento de lesiones bucales. Igualmente, uno de los beneficios del CBD en la odontología es la capacidad para modular la producción de mediadores inflamatorios, que también están involucrados en el proceso de cicatrización oral y además de al manejo de diferentes condiciones bucales (Klein, 2020, p.12).

En cuanto a las lesiones orales en las que se utiliza el CBD para lograr el efecto terapéutico, muchas de estas se caracterizan por manifestar zonas eritematosas y lesiones

ulcerativas que se encuentran presentes en la mucosa oral, generando dolor y problemas en la alimentación (Klein, 2020, p.12). Las lesiones orales neoplásicas se desarrollan frecuentemente a nivel del paladar blando, mejillas, superficie ventral de la lengua y en el piso de boca, las cuales son áreas de la mucosa no queratinizadas, resultando más vulnerables al daño y siendo mayormente afectadas por la terapia oncológica, en comparación con otras estructuras como las encías, el paladar duro y la superficie dorsal de la lengua. Además, el uso del CBD en estos pacientes ha traído grandes beneficios como la modulación inmunitaria, inflamatoria y analgésica, puesto que la evidencia científica ha demostrado que tiene buena seguridad y un perfil de tolerabilidad adecuado para el uso de este componente en los tratamientos (Klein, 2020, p.12).

Actualmente en odontología se necesitan sustancias analgésicas y antiinflamatorias que permitan control del dolor lo que existe en el mercado si bien es cierto ofrece analgesia moderada no logran ofrecer seguridad y control del proceso inflamatorio. Debido a esto y a los resultados obtenidos con el uso de cannabinoides en medicina para el tratamiento del dolor, se planteó evaluar los componentes del cannabis sativa en lesiones orales (Cuba, 2017, p.1483). Por lo tanto, el Cannabidiol (CBD) es el principal agente no psicoactivo componente de Cannabis sativa, sus propiedades terapéuticas han sido estudiadas anteriormente y se ha demostrado que genera efectos antioxidantes, analgésicos, antiinflamatorios e inmunomoduladores, en el que sus efectos secundarios son bien tolerados y poco significativos. En los últimos años se ha demostrado su eficacia en el tratamiento de otras patologías como la artritis, la enfermedad inflamatoria intestinal, diabetes y los trastornos neurodegenerativos (Napimoga, 2009, p.216).

Por otro lado, los componentes del cannabis ya se han utilizado en pacientes con enfermedades degenerativas, psicológicas y musculares para aliviar síntomas específicos

para cada una de estas alteraciones. Aunque existen escasos estudios disponibles sobre los efectos del CBD en la cavidad oral han mostrado resultados prometedores que valen la pena ser estudiados. Hasta la fecha, la farmacodinamia del CBD aún no se ha definido y hay más estudios que enfatizan sus mecanismos de acción y los posibles efectos adversos del CBD, sin embargo, aunque el mecanismo de acción del CBD sigue siendo poco conocido, se ha evidenciado que este atenúa la producción de algunos mediadores inflamatorios (Napimoga, 2009, p.216). Estudios recientes describieron un incremento en la expresión de los receptores CB1 y CB2 en los tejidos periodontales, lo que quiere decir que hacen que exista una mayor producción de los mediadores de inflamación por el componente del CBD, promoviendo un efecto protector en los tejidos periodontales contra el daño (Napimoga, 2009, p 216), (Berdyshev, 2000, p.169).

Por consiguiente, a través de la presente investigación se evaluará el efecto antiinflamatorio del Cannabidiol en pacientes con lesiones orales a través del análisis de la literatura científica existente, con el fin de conocer los efectos terapéuticos del componente no psicoactivo y su uso en las lesiones orales. Planteandose así, la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuál es el efecto antiinflamatorio del Cannabidiol en patologías orales?

1.2 Justificación

El Cannabidiol (CBD) es un componente de *Cannabis sativa* que constituye hasta el 40% de los extractos de la planta. Donde la inhibición de la captación de adenosina genera un aumento de la señalización de adenosina, lo que puede llegar a explicar la capacidad del CBD para disminuir la inflamación y presentar efectos neuroprotectores. Además, es importante mencionar que, en estudios realizados en humanos, la administración de CBD no indujo efectos secundarios utilizando altas dosis y no desarrolló tolerancia al CBD

comprobando que no afecta la frecuencia cardíaca, la presión arterial o el rendimiento en la prueba de aprendizaje verbal (Machado, 2011, p.237).

Por otro lado, los extractos del *Cannabis sativa* tienen una actividad antimicrobiana sobre bacterias grampositivas y gramnegativas, así como en ciertos hongos. Se descubrió en un estudio que los cannabinoides son más efectivos para reducir el recuento de colonias de las cepas bacterianas si se compara con los productos sintéticos para el cuidado bucal como Oral B o Colgate, productos que se encuentran disponibles en el mercado y muestran ser efectivos para mantener la higiene bucal. Igualmente, las propiedades terapéuticas del CBD han sido estudiadas anteriormente y se han demostrado sus efectos antiinflamatorios, analgésicos, antioxidantes e inmunomoduladores, donde sus efectos secundarios son bien tolerados, siendo poco significativos; además que en los últimos años se ha demostrado su eficacia en el tratamiento de otras patologías como la artritis, la enfermedad inflamatoria intestinal, diabetes y los trastornos neurodegenerativos (Klein, 2020, p.12).

Además, es importante resaltar que las lesiones inflamatorias que se encuentran en los tejidos bucales con frecuencia pueden tener etiologías traumáticas, autoinmunes, neoplásicas o infecciosas que a menudo, provocan una ruptura de la barrera mucosa, provocando el desarrollo de la respuesta inflamatoria, lo que va acompañado de dolor, malestar y una posible fuente de infección. Por tal motivo es importante restablecer el tejido mucoso para poder mantener una adecuada función en la cavidad oral (Klein, 2020, p 12). Existe un estudio reciente que demuestra que se establecen diversos mecanismos que ayudan a la producción de mediadores inflamatorios, uno de ellos es su capacidad para modular la producción de mediadores inflamatorios, y el segundo son sus propiedades analgésicas y antiedema los cuales puede contribuir al manejo de diferentes condiciones bucales (Cuba L, 2020, p.1483).

También en diversos estudios se han observado un beneficio para aliviar síntomas como náuseas, control del apetito, problemas de sueño y ansiedad, con los componentes de la marihuana en paciente oncológico. Sin embargo, hasta la fecha, la farmacodinamia del CBD aún no se ha definido y hay más estudios donde enfatizar sus mecanismos de acción y los posibles efectos adversos del CBD (Klein M, 2020, p.12).

Por lo tanto, de acuerdo con lo anteriormente presentado es importante hacer una revisión de literatura científica con el propósito de ampliar los conocimientos hacia los nuevos tratamientos farmacológicos para el tratamiento de las lesiones inflamatorias que ayudan a la cicatrización de patologías orales. Igualmente, puede constituir el punto de partida para el desarrollo de nuevos fármacos en la medicina oral, que aporten a la sociedad nuevas alternativas naturales para la sanación de alteraciones en la mucosa oral.

Los beneficios para aquellos pacientes que padezcan patologías orales es lograr reducir los signos y síntomas clínicos que generan dolor agudo, contribuyendo a mejorar su calidad de vida. Los odontólogos pueden diseñar e implementar protocolos terapéuticos manejando alternativas naturales seguras para el control de las patologías orales, contribuyendo a minimizar o prevenir el dolor e incomodidad que padecen los pacientes en su vida cotidiana. En el ámbito de la investigación generar un aporte investigativo para complementar futuras investigaciones que generen impacto en la práctica odontológica y médica.

2. Marco teórico

2.1 Definición y origen del Cannabis

Cannabis sativa L. (*C. sativa* L.) es una planta herbácea que corresponde a la familia *Cannabaceae*. Es conocida por varios nombres en todo el mundo, como marihuana en América; bhang, ganja y charas en India; kif en el norte de África; dogga en Sudáfrica; y djomba o liamba en África Central y Brasil. Se cree que se originó en Asia Central y es una de las plantas psicoactivas más antiguas conocidas. CBD fue aislado por primera vez por Adams et al. en 1940, y su estructura fue identificada 23 años después. Desde entonces, un número considerable de artículos publicados se han ocupado de su química, bioquímica, farmacología y efectos clínicos. En el año 2000, los principales temas de investigación con respecto a los posibles efectos terapéuticos del CBD estaban relacionados con sus actividades antiepilépticas, sedantes, ansiolíticas y antipsicóticas (Bergamaschi, 2011, p.237).

La última década ha mostrado un aumento en investigaciones científicas realizadas y literatura científica sobre el CBD, ya que se han logrado comprobar sus efectos antiinflamatorios y neuro protectores. Por medio de estas investigaciones se ha llegado a considerar la opción de usar el CBD y sus efectos terapéuticos para distintas enfermedades del sistema nervioso como demencias o isquemias cerebrales, enfermedades inflamatorias, náuseas y trastornos psiquiátricos (Bergamaschi, 2011, p.237).

Los cannabinoides se pueden dividir en tres grupos según su origen: endógenos o endocannabinoides (producidos en humanos y animales), sintéticos (producidos en el laboratorio) y fitocannabinoides (únicamente de la planta de cannabis). Algunos ejemplos

de cannabinoides son Δ -8-THC, cannabinoles (CBN), cannabidiol (CBD), cannabigerol (CBG) y cannabicromeno (CBC) (Stahl y Vasudevan, 2020, p.6809).

2.1.1 Efectos del CBD en el organismo

2.1.1.1 Efecto antimicrobiano y control de placa dental. Existen varias razones para eliminar la placa dental; sin embargo, una de las principales es evitar la aparición de la enfermedad periodontal, la cual es causada por una infección de los tejidos de soporte dental, para prevenirla se necesita un excelente control de placa bacteriana y un complemento antimicrobiano, el cual es muy eficaz a la hora de mejorar la inflamación de los tejidos gingivales y óseos (Stahl y Vasudevan, 2020, p.6809).

Hay distintas presentaciones de agentes antimicrobianos en el mercado actualmente como el digluconato de clorhexidina, el cual es el más conocido y más usado por los odontólogos hoy en día, además de estos también existen algunas hierbas naturales que generan este efecto, “Se ha informado que los extractos, como granada, algas, triphala, tulsipatra, neem, aloe vera y canela, son efectivos contra las bacterias de la placa dental”. Así mismo se ha comprobado que los cannabinoides extraídos del cannabis poseen propiedades antimicrobianas contra especies Gram positivas y gramnegativas (Stahl y Vasudevan, 2020, p.6809). Extractos *Cannabis Sativa* han evidenciado tener actividad frente a bacterias Gram (+) y Gram (-), también frente a hongos como *Aspergillus niger* (Bruni, N. *Molecules* 2018, 23, 2478). La evidencia demuestra un papel potencial del CBD como antimicrobiano, potencial actividad antibacteriana contra *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA) y aislados de *Streptococcus* con MIC en el rango de 1 a 5 $\mu\text{g} / \text{ml}$ (Kosgodage, 2019, 9, 324).

Al reducir la carga bacteriana se puede bajar la tasa de enfermedades gingivales y así mismo prevenirlas, estas enfermedades tienen especial relevancia mundial por su relación directa con enfermedades sistémicas. (Stahl y Vasudevan, 2020, p.6809). EL CBD exhibe una actividad anti-biofilm específica contra *C. albicans* sin afectar significativamente el crecimiento o la viabilidad de los hongos planctónicos (Feldman, 2021, p.441).

2.1.1.2 Efecto antiinflamatorio. “La periodontitis es una de las principales enfermedades inflamatorias crónicas con una alta prevalencia entre las diferentes poblaciones mundiales, siendo un factor de impacto importante en los programas de salud bucodental” (Napimoga, 2009. p.216).

Los microorganismos patógenos más abundantes en la enfermedad periodontal son las especies anaerobias Gram negativas, las cuales por medio de sus factores de virulencia estimulan las células inmunitarias del huésped a producir moléculas y factores proinflamatorios a través de proteínas expresadas en las membranas dianas (Napimoga, 2009, p.216).

Distintos sistemas biológicos son los encargados de controlar el proceso inflamatorio que media la enfermedad periodontal. Los cannabinoides son una clase de mediadores que podrían estar involucrados en el control de esta patología. “el CBD parece atenuar la producción de algunos mediadores inflamatorios como IFN- γ , TNF- α , IL-1 β [12] e IL-10” (Napimoga, 2009,p.216).

Recientemente, se ha logrado observar que las propiedades antiinflamatorias de los cannabinoides afectan la patogénesis de distintas enfermedades sistémicas como el cáncer, diabetes y artritis. Además, el CBD inhibe la migración de neutrófilos humanos, y es eficaz

en la supresión de los niveles plasmáticos de las citocinas proinflamatorias, reduce la producción de citocinas asociadas a Th1 in vitro y aumenta las citocinas IL-4 e IL-10 asociadas a Th2”² “Las interacciones de los neutrófilos reclutados en el sitio de la inflamación estimulan la producción local de varios mediadores inflamatorios, incluidas citocinas / quimiocinas, enzimas degradantes, especies de oxígeno y nitrógeno y metaloproteasas que pueden amplificar aún más la inflamación respuesta y lesion al tejido circundante, la inhibición del tráfico de leucocitos y, por tanto, la producción de citocinas puede ser una estrategia valiosa para el tratamiento de enfermedades inflamatorias (Napimoga, 2009,p.216).

El CBD posee una amplia actividad biológica teniendo un efecto antioxidante y antiinflamatoria esto ha llevado a que se use en la prevención y tratamiento de enfermedades asociadas con el potencial redox e inflamación (Iffland, K. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2017, 2, 139-154). Se cree que uno de los mecanismos para ejercer acción analgésica y antiinflamatoria es interactuando con sistemas de señalización endógenos del cuerpo conocido como sistema "endocannabinoide" este sistema es importante para el control del dolor, activar el sistema inmune y controlar la inflamación (Huang, 2016, p.2899).

2.2 Patología Oral

La patología oral es la rama de la Odontología que se encarga del diagnóstico y tratamiento de las diferentes enfermedades que ocurren en la boca y que pueden afectar los tejidos blandos, entre los que se encuentran la mucosa oral, las encías, el paladar y la lengua. Diferentes estudios han indagado sobre la relación que existe entre estas patologías

orales y enfermedades sistémicas como lo son las endocrinas, cardiacas, o hematológicas, en los que se evidencian múltiples asociaciones (Cawson, 2018).

Algunas de las patologías orales son:

- Infecciones orales de origen no dental que pueden ser causadas por bacterias, hongos o virus
- Leucoplasias, líquenes, lesiones blancas y lesiones rojas, catalogadas como Lesiones premalignas o precancerosas
- Tumores primarios o metastásicos.
- Aftas y enfermedad aftosa recidivante.
- Enfermedades de la piel con manifestación bucal, como lo son el lupus eritematoso sistémico, pénfigo vulgar, gingivitis descamativas, liquen plano erosivo, penfigoides, eritema multiforme.
- Enfermedades de las glándulas salivales tales como el Síndrome de Sjögren y xerostomía (Cawson 2018).

2.2.1 Lesiones vesículo- ulcerativas

Pénfigo: Es una patología mucocutánea grave donde aparecen en la cavidad oral vesículas bulosas y ampollas llenas de líquido, las cuales se dan de forma cíclica. Las causas aún están en estudio, pero se conoce que responden a un proceso autoinmunitario, ya que se han comprobado anticuerpos intercelulares en el epitelio de mucosa y la piel (Cawson, 2018).

Penfigoide: Es posible que su origen también sea autoinmune y aparece de forma más frecuente después de los 50 años y en mujeres. Clínicamente se observan lesiones vesículo-bulosas en la mucosa oral y piel cerca de los orificios del cuerpo. A nivel oral es la

enciá el área más afectada; se evidencia una zona sangrante posterior a una vesícula que se rompe, siendo complicada la cicatrización (Cawson, 2018).

Aftas: (úlceras orales recidivantes o estomatitis aftosas recurrentes) Es posible confundirse con el herpes por su aspecto, en la recurrencia y en la difícil respuesta a cualquier tratamiento (Cawson, 2018).

Eritema multiforme: (Síndrome de Stevens-Johnson) su etiología aún es desconocida, se caracteriza por ser una dermatitis aguda con manifestaciones orales, donde se observa una vasculitis superficial generada posiblemente por complejos autoinmunitarios presentes en los vasos sanguíneos (Cawson, 2018).

Candidiasis Oral: Esta es una infección oral causada por levadura común y conocida normalmente como “aftas”. La causa más común de la candidiasis oral es un organismo fúngico llamado *Cándida albicans*, que es un componente normal de la “microflora bucal”. Los pacientes, generalmente, se quejan de una sensación de ardor o sensibilidad en la boca y, con frecuencia, desarrollan parches similares a cuajada de color blanco y amarillo, y áreas en carne viva de color rojo en la cavidad bucal. La candidiasis oral también puede causar dolor de garganta (Cawson, 2018).

Granuloma piógeno: Lesión inflamatoria reaccional amplificada de la mucosa oral frente a estímulos de pequeña magnitud. Clínicamente se caracteriza por una tumoración generalmente pediculada, de color rojo sangrante con áreas amarillentas que se puede presentar en cualquier zona de la mucosa oral; con mayor frecuencia en la encía. El paciente suele relatar leve traumatismo o clínicamente se puede detectar el factor irritativo causal (Cawson, 2018).

Leucoplasia oral: La leucoplasia afecta las membranas mucosas de la boca. La causa exacta se desconoce. Forman parches blancos y espesos en las encías, en la parte

interna de los pómulos, en la parte inferior de la boca y, a veces, en la lengua (Cawson, 2018).

Liquen plano oral: Es una patología mucocutánea que se da de forma común. Se puede manifestar a nivel oral y/o cutáneo al mismo tiempo. En la piel se presenta mayormente en las zonas de flexión (como codos y rodillas) y su aspecto es de unas pápulas planas violáceas con descamación fina de la superficie (Cawson, 2018).

2.3 Cannabis y la salud bucal

El uso de cannabis en la salud bucal en pacientes consumidores reporta un alto índice de dientes cariados y placa bacteriana, mostrando encías inflamadas que pueden presentar un efecto secundario que es la xerostomía (Cho, 2005, p 70). Dentro de las complicaciones que puede tener los pacientes consumidores de cannabis generalmente son una mala salud oral y periodontal, los pacientes intoxicados por cannabis pueden experimentar ansiedad aguda y disforia durante el tratamiento dental y los pacientes fumadores crónicos de cannabis tienen mayor posibilidad de presentar leucoplasia oral, candidiasis oral y cáncer oral (Cho, 2005, p.70).

2.3.1 El Consumo de cannabis y cáncer oral

Debido a la prevalencia del consumo de cannabis en la comunidad Australiana los profesionales de salud bucal recomiendan que sean conscientes del abuso que se está presentado en diversos efectos adversos en la cavidad oral. Como lo es el cáncer oral que está relacionado con la marihuana generalmente ocurre en el piso anterior de la boca y la lengua. “El mecanismo por el cual el humo de la marihuana actúa como carcinógeno se relaciona con la presencia de hidrocarburos aromáticos, benzopireno y nitrosaminas. en cantidades 50% mayores que la misma cantidad de humo de tabaco” (Cho, 2005, p.70).

2.3.2 El consumo de cannabis y el periodonto

Se presenta una gingivitis dolorosa de color rojo intenso con manchas blancas, como también se ha observado pérdida simultánea de hueso alveolar en consumidores crónicos de cannabis. Sin embargo, para ambas condiciones, otras etiologías no se consideraron completamente y, por lo tanto, faltan pruebas de apoyo. Pero también podemos determinar unos factores de riesgo como la edad, la higiene bucal, la salud general, el tabaquismo y el consumo de drogas que dificultan la identificación específica del abuso del cannabis en la susceptibilidad a la periodontitis (Cho, 2005, p.70).

El aerosol bucal desarrollado a partir de los componentes principales de la marihuana, incluidos el tetrahidrocannabinol (THC) y el cannabidiol (CBD), en alcohol con sabor a menta, está diseñado para administrarse en aerosol debajo de la lengua o en la mucosa bucal para aliviar el dolor en múltiples casos la esclerosis” (Scully, 2007, p.1).

En reino unido realizaron un ensayo con un spray oromucoso de marihuana para reducir el dolor neuroopatico y alteraciones del sueño en patients con esclerosis multiple. El cual presentaron mareos, xerostomia y somnolencia pero muy pocos presentaron alteraciones en mucosa oral como fue lesiones blancas en piso de boca. Estas lesiones eran blandas, blanquecinas y homogéneas clinicamente se asociaban a queratosis sublingual o a una quemadura, estas lesiones con los días se disminuyeron y no hubo necesidad de realizar biopsia (Scully, 2007, p.1).

“El tratamiento dental de los pacientes que consumen cannabis puede provocar ansiedad aguda, disforia y pensamientos paranoicos, y los analgésicos locales que contienen epinefrina pueden prolongar la taquicardia inducida por el cannabis” (Scully, 2007, p.1).

2.3.3 Efectos adversos

El CBD como cualquier medicamento produce efectos adversos y toxicidad en el organismo, en estudios anteriores (Bergamaschi et al, 2011, p.237).los cuales hablaron sobre el efecto terapéutico del CBD e incluyeron también efectos adversos catalogando el CBD como seguro, pero para proporcionar esta seguridad son necesarios más estudios e investigaciones. Iffland y Grotenhermen sugirieron que la investigación se debería centrar en la administración crónica del CBD, efectos hormonales, inhibición o inducción de enzimas, genotoxicidad, transportadores de fármacos e interacciones con otros fármacos (Huestis, 2019, p.974).

Los efectos adversos del CBD incluyen toxicidad para el desarrollo, mortalidad embriofetal, inhibición y neurotoxicidad del sistema nervioso central, además de lesiones hepatocelulares, reducción de la espermatogénesis, alteraciones del peso de los órganos, alteraciones del sistema reproductor masculino e hipotensión, en dosis superiores a las recomendadas (Huestis, 2019, p.974).

“Los estudios de CBD en humanos para la epilepsia y los trastornos psiquiátricos informaron sobre interacciones medicamentosas inducidas por CBD, anomalías hepáticas, diarrea, fatiga, vómitos y somnolencia” (Huestis, 2019, p.974).

2.3.4 Propiedades farmacocinéticas de los cannabinoides

Los cannabinoides son sustancias con una estructura carbocíclica con 21 carbonos, conformados en su mayoría por tres anillos, tetrahidropirano, ciclohexeno y benceno. El CBD es la excepción, pues en su estructura el anillo de tetrahidropirano está escindido, siendo por lo tanto un compuesto bicíclico.

Los cannabinoides, y especialmente el Tetrahidrocannabinol (THC), tiene unas propiedades hidrofóbicas que lo hacen muy soluble en lípidos. Esto hace que su distribución en el organismo y su eliminación presenten diferencias con lo descrito para otras drogas de abuso. La administración de preparados de Cannabis sativa es generalmente inhalada (cigarros) u oral (cápsulas, alimentos). Se están estudiando otras formas de administración para fines terapéuticos, como por ejemplo vía rectal, dermal, sublingual, conjuntival o inhalada mediante aerosoles (Orden C, 2020).

En la administración oral, los niveles plasmáticos son inicialmente más bajos, esto se debe a la sensibilidad de los cannabinoides a la acidez del jugo gástrico, al metabolismo hepático e intestinal, y a su acceso a la circulación enterohepática. Para conseguir el mismo efecto que por la vía inhalatoria, habría que ingerir una cantidad mayor (Orden C, 2020).

Dada la alta hidrofobidad de los cannabinoides, solo aproximadamente un 3% se encuentra en sangre en forma libre, se encuentran unidos principalmente a las lipoproteínas plasmáticas y a la albumina, y en menor proporción se une también a las células sanguíneas. Esta propiedad explica su rápida penetración en los tejidos, principalmente en aquellos que están ricamente vascularizados, como el pulmón, hígado, riñón, corazón, estomago, bazo, tejido adiposo marrón, placenta, corteza adrenal, tiroides, pituitaria y glándula mamaria (Orden C, 2020).

El THC puede permanecer almacenado en tejido adiposo y bazo hasta tres días después de la ingesta y su eliminación completa del organismo puede tardar semanas desde el cese de la administración. Su retención en estos reservorios hidrofóbicos amortigua la penetración del THC en cerebro, donde su concentración y la de sus metabolitos es mas baja (Orden C, 2020).

2.4 Revisión sistemática

Una de las formas de responder a una pregunta clínica en particular, puede ser la de la realización de una revisión sistemática de la literatura, que no es otra cosa que resúmenes claros y estructurados de toda la información disponible relacionada con el tema de interés. Representan el más alto nivel de evidencia dentro de la jerarquía de la evidencia, superando incluso a un ensayo clínico, esto debido a que la constituye una variedad de artículos y fuentes de información, (Moreno, Muñoz, 2018, p.184). Además, disminuyen al máximo el riesgo de sesgo, lo que permite tomar decisiones clínicas informadas basadas en evidencia (Delgado- Rodríguez, 2017, p.444).

Esta revisión recolecta, selecciona, evalúa críticamente y resume toda la evidencia que se encuentra disponible con respecto a la efectividad de un tratamiento, diagnóstico, pronóstico y prevención (Moreno, Muñoz, 2018, p.184).

El esquema de una revisión sistemática es el siguiente:

1. Una pregunta de investigación basada en una hipótesis.
2. Selección de la población de estudio (estudios primarios) como es fuente de datos, criterios de búsqueda y criterios de inclusión
3. Recolección de datos: Evaluación de la validez de estudios primarios y extracción de datos relevantes
4. Metaanálisis:
 - Métodos estadísticos para combinar datos
 - Evaluación de la heterogeneidad en las estimaciones agrupadas
 - Determinación del sesgo de publicación

3. Objetivos

3.1 Objetivo general

- Determinar el efecto antiinflamatorio del Cannabidiol en las patologías orales, mediante la revisión sistemática de bases de datos en salud desde el primer periodo de 2011 al primer periodo de 2021.

3.2 Objetivos específicos

- Describir el proceso de selección de los artículos de acuerdo con la temática establecida
- Identificar la efectividad del CBD como efecto antiinflamatorio en patologías orales.
- Evaluar la calidad metodológica de los ensayos clínicos y valoración de riesgo de sesgo de la Colaboración Cochrane para evaluar la calidad de los ensayos clínicos.

4. Metodología

4.1 Tipo de estudio

El tipo de estudio fue una investigación secundaria, descriptiva, tipo revisión sistemática, debido a que se quiere obtener una síntesis de la evidencia bibliográfica disponible en las bases de datos de libre acceso y de la Universidad Santo Tomás de estudios de ensayos clínicos para revisar la efectividad antiinflamatoria del Cannabidiol para patologías orales (Denyer y Tranfield, 2009, p.671).

4.2 Población

La totalidad de artículos científicos encontrados en las bases de datos de libre acceso y las de la Universidad Santo Tomás entre los años 2011 al 2021.

4.2.1 Muestra y tipo de muestreo

Artículos de revistas científicas encontrados en bases de datos que contengan información sobre los efectos antiinflamatorios del Cannabidiol en patologías orales (Pubmed, Scopus, Science direct, Medline, Elsevier, Google Academico, BVS odontología y Oral Dentistry) en un intervalo de tiempo comprendido entre el primer periodo del 2011 al primer periodo del 2023.

4.3 Criterios de selección

4.3.1 Criterios de inclusión

- Artículos que contengan información sobre los efectos antiinflamatorios del Cannabidiol en patologías orales.
- Artículos de investigación originales tipo ensayos clínicos.
- Artículos publicados en inglés, portugués y español.
- Artículos comprendidos entre primer periodo del 2011 y primer periodo de 2023.

4.3.2 Criterios de exclusión

- Artículos que no se puedan obtener en texto completo.

4.4 Variables

Las variables del estudio son: bases de datos, nombre del primer autor, número de autores, título, año de publicación, idioma, nombre de la revista, número de referencias, patologías orales, tamaño de muestra y la efectividad antiinflamatoria del cannabidiol se evaluará de acuerdo a los siguientes criterios concentración, disminución del dolor, disminución de la inflamación, frecuencia de uso y presentación comercial (Ver Apéndice A).

4.5 Instrumentos

El instrumento se representó a través de una plantilla donde se registrarán las diferentes variables encontradas. Por medio de Microsoft Excel, se realizó y diseñó con el fin de recolectar y analizar los datos obtenidos en los diversos artículos sobre el cannabidiol para efectos antiinflamatorios en patologías orales. El instrumento está conformado por variables de tipo cualitativas y cuantitativas (ver Apéndice B).

Por último, se utilizó el instrumento validado llamado valoración de riesgo de sesgo de la Colaboración Cochrane, este consta de varios puntos que al final van a clasificar al artículo en una escala de: Bajo Riesgo de sesgo, riesgo de sesgo poco claro y alto Riesgo de sesgo.

4.6 Procedimiento

El objetivo principal de la investigación consistió en identificar la efectividad del cannabidiol como efecto antiinflamatorio en patologías orales. Mediante una revisión sistemática de la literatura con relación a artículos publicados entre los años 2011 y 2023.

Teniendo en cuenta el acrónimo PICO a continuación (Tabla 1) para la selección de términos «MESH» y las ecuaciones respectivas de cada base.

Tabla 1. Estructura de la pregunta PICO

Palabras Claves		Ecuación Inicial
Patologías orales	Oral Pathology, Candida albicans, periodontal diseases, Periodontitis, Gingivitis, Oral Health, Mouth	((“ORAL PATHOLOGY”) OR (“CANDIDA ALBICANS”) (“PERIODONTAL DISEASES”) OR (“PERIODONTITIS”) OR (“GINGIVITIS”) OR (“ORAL HEALTH”) OR (“MOUTH”) AND
Cannabidiol	Cannabidiol, Cannabinoids, Cannabis, Marijuana smoking, Marijuana use, medical marijuana	(“CANNABIDIOL”) OR (“CANNABINOIDS”) OR (“CANNABIS”) OR (“MARIJUANA SMOKING”) OR (“MARIJUANA USE”) OR
Otros tratamientos		(“MEDICAL MARIJUANA”) AND (“ANTI-INFLAMMATORY EFFECTS”))
Efecto antiinflamatorio	Anti-Inflammatory Agents	

Se realizó la búsqueda de artículos en las bases: Pubmed, Scopus, Science direct, Medline, Elsevier, BVS odontología y Oral Dentistry utilizando palabras claves. Y usamos los términos controlados MeSH y las fórmulas de los códigos de búsqueda con los booleanos “OR” y “AND”. Donde se obtuvieron las ecuaciones de búsqueda para cada base de datos y con relación al listado de artículos encontrados, dos investigadores aplicaron los criterios de selección, realizando inicialmente una lectura del título y del Abstract en cada artículo, cuando hubo discrepancia entre los dos investigadores, un tercero, definió si se incluía o no dicho artículo.

Tabla 2. Fórmulas de búsqueda y bases de datos

Bases de datos	Ecuación Definitiva
Scopus	TITLE-ABS-KEY(("Oral pathology" OR "Candida albicans" "Periodontal diseases" OR Periodontitis OR Gingivitis OR "Oral health" OR Mouth) AND (Cannabidiol OR Cannabinoids OR Cannabis OR "Marijuana smoking" OR "Marijuana use" OR "Medical marijuana") AND ("Anti-inflammatory effects"))
Web of science	TOPIC: (((("Oral pathology" OR "Candida albicans" "Periodontal diseases" OR Periodontitis OR Gingivitis OR "Oral health" OR Mouth) AND (Cannabidiol OR Cannabinoids OR Cannabis OR "Marijuana smoking" OR "Marijuana use" OR "Medical marijuana") AND ("Anti-inflammatory effects"))
Google Académico	("Oral pathology" OR "Candida albicans" "Periodontal diseases" OR Periodontitis OR Gingivitis OR "Oral health" OR Mouth) AND (Cannabidiol OR Cannabinoids OR Cannabis OR "Marijuana smoking" OR "Marijuana use" OR "Medical marijuana") AND ("Anti-inflammatory effects")
Pubmed	("Oral pathology" OR "Candida albicans" "Periodontal diseases" OR Periodontitis OR Gingivitis OR "Oral health" OR Mouth) AND (Cannabidiol OR Cannabinoids OR Cannabis OR "Marijuana smoking" OR "Marijuana use" OR "Medical marijuana") AND ("Anti-inflammatory effects")
Science Direct	("Oral pathology" OR "Candida albicans" "Periodontal diseases" OR Periodontitis OR Gingivitis OR "Oral health" OR Mouth) AND (Cannabidiol OR Cannabinoids OR Cannabis OR "Marijuana smoking" OR "Marijuana use" OR "Medical marijuana") AND ("Anti-inflammatory effects")
BVS odontología	("Oral pathology" OR "Candida albicans" "Periodontal diseases" OR Periodontitis OR Gingivitis OR "Oral health" OR Mouth) AND (Cannabidiol OR Cannabinoids OR Cannabis OR "Marijuana smoking" OR "Marijuana use" OR "Medical marijuana") AND ("Anti-inflammatory effects")
Oral Dentistry	("Oral pathology" OR "Candida albicans" "Periodontal diseases" OR Periodontitis OR Gingivitis OR "Oral health" OR Mouth) AND (Cannabidiol OR Cannabinoids OR Cannabis OR "Marijuana smoking" OR "Marijuana use" OR "Medical marijuana") AND ("Anti-inflammatory effects")

Mediante los criterios de selección se tendrá en cuenta, artículos publicados en inglés, portugués, español en el rango del año 2011 al 2023. Donde se realizará de la siguiente manera:

- El primer paso será identificar los artículos a través de la revisión del título y el resumen.
- Posteriormente, dos investigadores realizarán la revisión de esos artículos de forma independiente, generando objetividad en esa identificación.
- Si existen artículos seleccionados por los dos investigadores donde existen discrepancia, será el director o el codirector o el asesor quien ejerza de tercer evaluador para definir si el artículo hará parte o no de la revisión.
- El siguiente paso será leer completamente los artículos para verificar los criterios de selección y responder al objetivo del estudio, allí se escogeran los que participarán finalmente en la RS, o sea a los que se les aplicará el instrumento de medición.
- Los artículos duplicados serán eliminados.
- Se evaluará la calidad metodológica a travez de la guía CONSORT, GRADE y la valoración de riesgo de sesgo de la Colaboración Cochrane en cada uno de los articulos seleccionados. En caso de existir una discrepancia entre los evaluadores es el director quien determina el resultado.
- La información se recopilará y analizará a traves de Microsoft Excel, teniendo en cuenta las variables de los diferentes artículos que se seleccionaran para caracterizar esas investigaciones.

4.7 Plan de análisis estadístico

El análisis estadístico se hizo mediante el Software de uso libre Microsoft Excel, organizando las tablas de acuerdo con el contenido encontrado teniendo en cuenta las variables para hacer el procesamiento de los datos. En este se elaboró un análisis univariado, en el que los resultados e las variables cualitativas se presentaron en en

frecuencias absolutas; para las cuantitativas fueron medidas de tendencia central junto con medidas de dispersión (media y desviación estándar o mediana y rango intercuartílico), eso sí, dependiendo la distribución establecida por la prueba de Shapiro Wilk (ver Apéndice C).

4.8 Consideraciones éticas

En esta investigación se tendrá en cuenta la Resolución 008430 de 1993, en la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. Específicamente el artículo 11 de la resolución indica que esta investigación se puede clasificar como una investigación sin riesgo, ante la no realización de ninguna intervención, ya que se trata de una investigación documental. Esto generó que no hubiese la necesidad de aplicar algún consentimiento informado para el presente trabajo (Ministerio de Salud de Colombia, 1993, p 1).

Igualmente, se tendrá en cuenta la Ley 23 de 1982, que refiere que se respetará y acatará lo establecido, la cual regula y protege la propiedad intelectual y los derechos de autor. “Los autores de obras literarias, científicas y artísticas gozarán de protección para sus obras en la forma prescrita por la presente Ley y, en cuanto fuere compatible con ella, por el derecho común”. “La publicación de las obras a que se refiere el presente artículo deberá citar el nombre o seudónimo del autor o autores y el título de las obras originales que fueron utilizadas” Se evitó el plagio por medio del parafraseo ético con la correcta citación de los textos (). También es importante aclarar que la Ley 599 de 2000 establece en el artículo 270 todas las sanciones relacionadas a la violación de derechos de autor (Congreso de la Republica de Colombia, 1982 p.1).

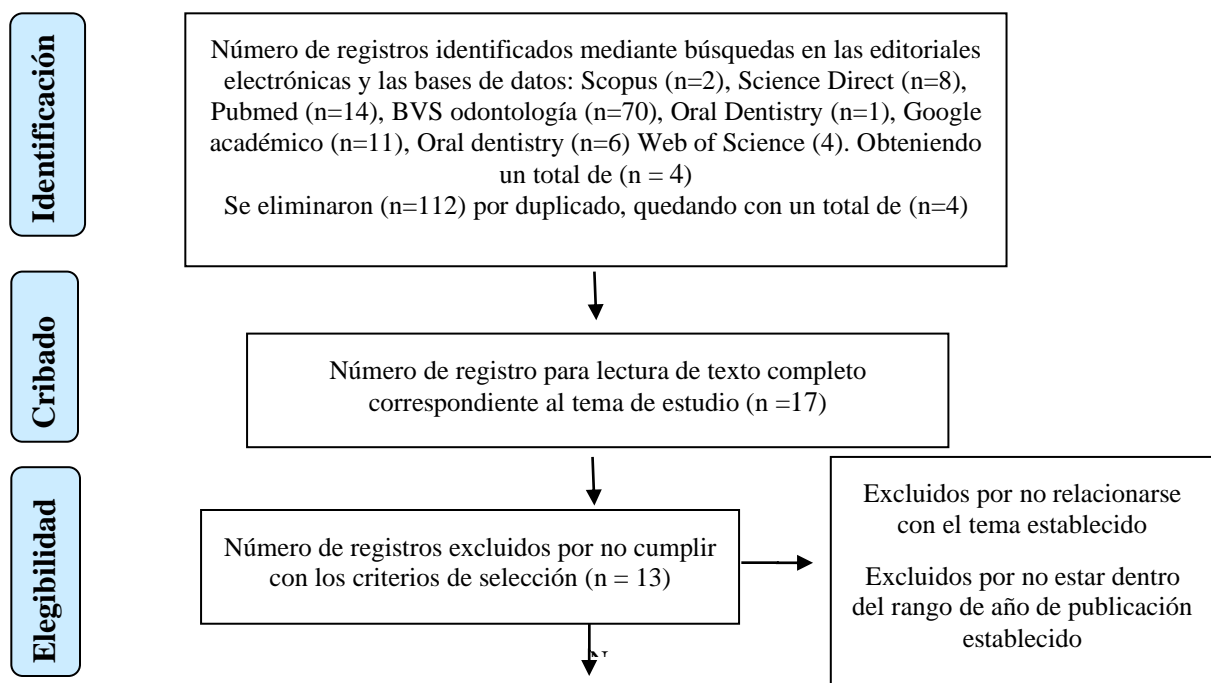
5. Resultados

5.1 Descripción del proceso de búsqueda de los estudios

En esta revisión se identificaron artículos comprendidos entre el 2011 y primer periodo de 2021 y hallados en las bases de datos Scopus, Sciencedirect, Pubmed, BVS odontología, Dentistry OSS, Google Académico, Oral dentistry y Web of science.

La Figura 1 describe el proceso de búsqueda, selección de los estudios. En esta revisión se identificaron 116 documentos. Luego de revisar los títulos, resúmenes y palabras clave, se seleccionaron 103, pues no trataban sobre el manejo a pacientes con enfermedad periodontal y una terapia con Cannabidiol, además los que estaban duplicados. De los 13 que quedaron depurados, se descartaron 9 debido a que al momento de leer los resúmenes estaban fuera del periodo de tiempo establecido, no trataban sobre el efecto que se estaba investigando y además no se podía acceder al texto completo. Finalmente, el número de artículos de texto completo evaluados para su elegibilidad fueron cuatro.

Figura 1. Diagrama de flujo de la inclusión de los documentos en la revisión



Número de
artículos de

Incluidos

5.2 Efectividad de los Cannabinoides en el manejo de afectaciones a nivel oral

En la tabla número 4 se observa la descripción de la efectividad de cada uno de los productos cannabinoides mediante diferentes ensayos clínicos, donde se puede observar que existió efectividad con respecto al alivio de úlceras aftosas recurrentes, como bactericida de la placa bacteriana y como miorrelajante para el dolor miofascial del masetero. Sin embargo, no presentó eficacia como analgésico para el dolor agudo después de la extracción del tercer molar (ver Tabla 3).

Tabla 3. *Efectividad de los Cannabinoides en el manejo de afectaciones a nivel oral*

Autor	Año	Idioma	País	Base de datos	Presentación	Tip o de estudio	Población	Muestra	Resultados	Eficacia evaluada	Efectividad
Umprecha et al. (2023)	2023	Inglés	Tailandia	PubMed	Cannabidiol tópico al 0,1 %	Ensayo clínico	Personas con úlceras aftosas recurrentes	72	El CBD tópico al 0,1 % redujo el tamaño de la úlcera y aceleró la curación de la úlcera sin efectos secundarios. El CBD ejerció efectos antiinflamatorios en la etapa temprana y un efecto analgésico en la etapa tardía.	Reducción del tamaño de úlceras aftosas recurrentes y aceleración de la cicatrización	Sí
Ostenfeld et al. (2011)	2011	Inglés	Alemania	PubMed	Dosis únicas de GW842166 (100 u 800 mg)	Ensayo clínico	Personas de 18 a 50 años sometidos a extracción de al menos	123	En comparación con el ibuprofeno, las dosis únicas de GW842166 (100 y 800 mg) no	Efecto analgésico para el dolor agudo después de la extracción del	No

Autor	Año	Idioma	País	Base de datos	Presentación	Tipo de estudio	Población	Muestra	Resultados	Eficacia evaluada	Efectividad
							1 tercer molar total o parcialmente retenido.		lograron demostrar una analgesia clínicamente significativa en el contexto del dolor dental agudo	tercer molar	
Vasudevan y Stahlet al. (2020)	2020	Inglés	Bélgica	Scopus	Enjuague bucal con infusión de cannabinoides	Ensayo clínico	72 adultos (38 mujeres y 34 hombres), con edades comprendidas entre los 18 y los 83 años, de la clínica Euro-Dent, Mortsel 2640, Bélgica	72	Los productos de enjuague bucal con infusión de cannabinoides mostraron una eficacia bactericida similar a la de la clorhexidina al 0,2 %	Eficacia bactericida en la placa dental	Sí
Nitecka-Buchta et al. (2019)	2019	Inglés	Polonia	Scopus	Aplicación tópica de CBD, compuesto por Oleum CBD 2,0 g (20% aceite de CBD) Agua purificada 3,0 g Ung. Colestero 15,0 g	Ensayo clínico	Pacientes que asistían al Departamento de Trastornos Temporomandibulares de la Universidad Médica de Silesia en	60	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.	Efecto mio relajante para el dolor miofascial del masetero	Sí

Autor	Año	Idioma	País	Base de datos	Presentación	Tipo de estudio	Población	Muestra	Resultados	Eficacia evaluada	Efectividad
							Zabrze, Polonia				

5.3 Resultados de la evaluación de la calidad metodológica de los estudios

En la tabla (4) y (5) presentan los resultados de la evaluación del riesgo de sesgo de los ensayos clínicos, donde se pudo evidenciar un riesgo bajo de sesgo de tres artículos, mientras que en la publicación de Vasudevan y Stahl fue alto, debido a que no se mencionan aspectos importantes como la generalización aleatoria de una secuencia, la ocultación de la asignación, el cegamiento de los participantes y el cegamiento de los evaluadores de los resultados. Se consideraron los criterios que establece la Colaboración Cochrane para evaluar la calidad de los artículos, donde cada criterio fue valorado por la escala de la tabla (6).

Tabla 4. Valoración de riesgo de sesgo de la Colaboración Cochrane

Autor	Generación aleatoria de una secuencia	Ocultación de la asignación	Cegamiento de los participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores de los resultados	Datos de resultado incompletos	Notificación selectiva de los resultados	Otros sesgos
Umprecht et al. (2023)	Riesgo bajo de sesgo La intervención asignada se escogió de forma aleatoria.	Riesgo bajo de sesgo Los sujetos no conocían la intervención asignada	Riesgo bajo de sesgo Los sujetos y el investigador desconocían el tipo de intervención	Riesgo bajo de sesgo Los sujetos y el investigador desconocían el tipo de intervención	Riesgo de sesgo poco claro En el estudio los autores no mencionan datos faltantes de resultados	Riesgo de sesgo poco claro Los autores no mencionan nada relacionado con este ítem.	Riesgo alto de sesgo Existe el riesgo de sesgo de información, debido a la naturaleza de las mediciones de alivio del dolor y de la reducción

Autor	Generación aleatoria de una secuencia	Ocultación de la asignación	Cegamiento de los participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores de los resultados	Datos de resultado incompletos	Notificación selectiva de los resultados	Otros sesgos
Ostenfeld et al. (2011)	Riesgo bajo de sesgo La intervención asignada se escogió de forma aleatoria.	Riesgo bajo de sesgo Los sujetos no conocían la intervención asignada	Riesgo bajo de sesgo Era un estudio doble ciego	Riesgo bajo de sesgo Era un estudio doble ciego	Riesgo de sesgo poco claro En el estudio los autores no mencionan datos faltantes de resultados	Riesgo bajo de sesgo Los autores no mencionan nada relacionado con este ítem.	del tamaño de la ulcera. Riesgo de sesgo poco claro Los autores no mencionan nada relacionado con este ítem.
Vasudevan y Stahl (2020)	Riesgo alto de sesgo No se menciona en el artículo.	Riesgo alto de sesgo No se menciona en el artículo.	Riesgo alto de sesgo No se menciona en el artículo.	Riesgo alto de sesgo No se menciona en el artículo.	Riesgo de sesgo poco claro En el estudio los autores no mencionan datos faltantes de resultados	Riesgo bajo de sesgo Los autores no mencionan nada relacionado con este ítem.	Riesgo de sesgo poco claro Los autores no mencionan nada relacionado con este ítem.
Nitecka-Buchta et al. (2019)	Riesgo bajo de sesgo Se menciona la selección aleatoria.	Riesgo bajo de sesgo Los sujetos no conocían la intervención asignada	Riesgo bajo de sesgo Era un estudio doble ciego	Riesgo bajo de sesgo Era un estudio doble ciego	Riesgo de sesgo poco claro En el estudio los autores no mencionan datos faltantes de resultados	Riesgo bajo de sesgo Los autores no mencionan nada relacionado con este ítem.	Riesgo de sesgo poco claro Los autores no mencionan nada relacionado con este ítem.

Tabla 5. *Evaluación de sesgo*

Autor	Generación aleatoria de una secuencia	Ocultación de la asignación	Cegamiento de los participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores de los resultados	Datos de resultado incompletos	Notificación selectiva de los resultados	Otros sesgos
Umpreעה et al. (2023)	+	+	+	+	?	?	-
Ostenfeld et al. (2011)	+	+	+	+	?	+	?
Vasudevan y Stahl (2020)	-	-	-	-	?	+	?
Nitecka-Buchta et al. (2019)	+	+	+	+	?	+	?

Tabla 6. *Nomenclatura de tabla de sesgo*

Tipo de riesgo	Nomenclatura
Bajo	+
Poco claro	?
Alto	-

6. Discusión

El cannabis históricamente ha sido una de las drogas más utilizadas a nivel recreativo en todo el mundo, el cual genera diversos efectos psicológicos y fisiológicos en el cuerpo de los seres humanos (Pagano et ál., 2022). A pesar de que en la mayoría de países es una sustancia

ilegal, muchos estados legalizaron y promovieron el uso de cannabinoides ya que diversos estudios sugieren que los cannabinoides extraídos de *Cannabis sativa* tienen efectos terapéuticos; sin embargo, este uso es limitado debido al efecto psicotrópico de su componente mayoritario, el Δ^9 -tetrahidrocannabinol (THC) (Bellocchio et ál., 2021). La salud oral no se escapa de esta realidad, ya que han surgido terapias a base de cannabinoides para tratar múltiples afecciones orales, entre ellas la periodontitis, sin embargo, investigaciones mencionan la importancia de generar más evidencia sobre la eficacia terapéutica de esta clase de fármacos para la salud oral, ya que generalmente se han centrado en demostrar la correlación del consumo de cannabis recreativo con un mayor riesgo de enfermedad gingival y periodontal, infección oral y cáncer de cavidad oral (Pagano et ál., 2022).

La presente investigación buscó determinar el efecto antiinflamatorio del Cannabidiol en diferentes afectaciones orales mediante una revisión sistemática de la literatura que incluyó artículos desde el año 2011 al año 2023. Con base en esto, en la revisión de la literatura se seleccionaron cuatro ensayos clínicos conforme a los criterios de selección, donde tres de ellos hallaron una efectividad de los cannabinoides para diferentes afectaciones orales, como lo son las úlceras aftosas recurrentes, el dolor miofascial del masetero y como bactericida en la placa bacteriana. De esta forma, los resultados son comparables con diferentes estudios in vitro que han funcionado como un punto inicial para investigaciones con mejor nivel de evidencia, como es el caso de Abidi y colaboradores que estudiaron el papel del receptor cannabinoide tipo 2 (CB2R) durante la inflamación periodontal, y concluyeron que estos agentes antiinflamatorios funcionan para el desarrollo de fármacos que busquen tratar la periodontitis (Abidi et ál., 2020). Otro estudio in vitro realizado en macacos Rhesus concluyó de igual forma que los

fitocannabinoides pueden ayudar a reducir la inflamación gingival/sistémica (McDew-White et ál., 2022).

A nivel oral, el uso de cannabinoides no se limita al tratamiento de la enfermedad periodontal, ya que la presente revisión sistemática se encontró efectividad para el alivio de úlceras aftosas recurrentes, también como bactericida de la placa bacteriana y como miorrelajante para el dolor miofascial del masetero, sin embargo, es evidente que se necesitan más ensayos clínicos que evalúen la efectividad de esta sustancia. De igual forma, lo que está bastante estudiado es la utilización de estos productos para tratamiento del dolor crónico, como es el caso de la revisión sistemática y metaanálisis de Johal y colaboradores, que tenían como objetivo analizar la evidencia en torno a los beneficios y daños de los cannabinoides medicinales en el tratamiento del dolor crónico no relacionado con el cáncer y concluyeron que hay evidencia moderada que apoya a los cannabinoides en este aspecto con resultados a las dos semanas, además que hay poca evidencia de que los cannabinoides aumenten el riesgo de experimentar efectos adversos graves, aunque los efectos adversos no graves pueden ser comunes en el corto plazo posterior al uso (Johal et ál., 2020).

No obstante, es importante aclarar que el uso de cannabinoides se diferencia drásticamente del uso recreativo frecuente de cannabis, el cual podría relacionarse más con problemas periodontales que con soluciones a nivel de la cavidad oral. Esta situación fue investigada por Shariff y colaboradores, que analizaron los datos de la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición (NHANES) de 2011 a 2012 y concluyeron que el uso recreativo frecuente de cannabis se asocia con sondajes más profundos, pérdida de la inserción clínica y mayores probabilidades de tener periodontitis grave (Shariff et ál., 2017). Además, Scott y colaboradores recalcan la idea de que con el aumento del consumo de marihuana en todos los

grupos demográficos de la sociedad, las complicaciones periodontales del uso pueden representar un problema importante y creciente de salud bucal (Scott et ál., 2022).

Dentro de las fortalezas de este estudio es importante mencionar que se buscaron artículos originales donde los autores realizaran ensayos clínicos, los cuales representan investigaciones con el mejor nivel de evidencia posible. Junto a esto, la búsqueda de la literatura se realizó en una cantidad importante de bases de datos, con un proceso riguroso y aplicando una variedad de criterios de inclusión que repercutieron en un proceso de calidad para determinar toda la cantidad de evidencia posible.

Por otro lado, dentro de las limitaciones de esta revisión sistemática de la literatura está el hecho de que uno de los artículos presentó un alto riesgo de sesgo, al no mencionar aspectos importantes como la generalización aleatoria de una secuencia, la ocultación de la asignación, el cegamiento de los participantes y el cegamiento de los evaluadores de los resultados. Otra de las limitaciones del estudio corresponde a la poca información encontrada en las bases de datos científicas, lo cual podría influir en un sesgo de información por la falta de artículos recientes que puedan demostrar la actualización de técnicas innovadoras del tratamiento de esto.

7. Conclusiones

Para esta revisión sistemática se buscaron las publicaciones en las bases de datos las bases de datos Scopus, Sciencedirect, Pubmed, BVS odontología, Dentistry OSS, Google Académico, Oral dentistry y Web of science. Todos los artículos encontrados se encontraban en idioma inglés, fueron publicados del año 2011 hasta el 2023 y el país de origen varió entre Tailandia, Alemania, Bélgica y Polonia.

Con la ayuda de estos ensayos clínicos se determinó que el CBD tiene efectividad con respecto al alivio de úlceras aftosas recurrentes, como bactericida de la placa bacteriana y como

miorrelajante para el dolor miofascial del masetero. Sin embargo, no presentó eficacia como analgésico para el dolor agudo después de la extracción del tercer molar.

Gracias a la lista de chequeo de Cochrane se determinó que la mayoría de los artículos presentó un riesgo bajo de sesgo, pero uno de ellos se clasificó con un riesgo de sesgo alto, debido a que no se mencionan aspectos importantes como la generalización aleatoria de una secuencia, la ocultación de la asignación, el cegamiento de los participantes y el cegamiento de los evaluadores de los resultados.

8. Recomendaciones

Generar más evidencia científica que evalúe la efectividad de estas sustancias en tratamientos relacionados con la salud oral, especialmente con la ayuda de ensayos clínicos los cuales presentan un buen nivel de evidencia.

Realizar campañas de promoción y prevención sobre el uso responsable de estas sustancias y su repercusión en la salud periodontal de las personas.

Investigar el efecto antiinflamatorio del Cannabidiol para ser utilizado como terapia coadyuvante a la enfermedad periodontal.

Evaluar y diseñar un mercado con el principio activo del CBD para ser utilizado oralmente en patologías de origen inflamatorio.

Referencias

- Appendino G, et al, (2008), Antibacterial cannabinoids from *Cannabis sativa*: a structure-activity study. *J Nat Prod*, 71(8), 1427-1430. DOI: 10.1021/np8002673
- Atalay S, et al, (2019), Antioxidative and Anti-Inflammatory Properties of Cannabidiol. *Antioxidantes (Basilea)*, 9(21), 1-21. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox9010021>
- Berdyshev E.V. (2000) Cannabinoid receptors and the regulation of immune response. *Chemistry and Physics of Lipids*, 108 (1-2),169-190 DOI: 10.1016 / s0009-3084 (00) 00195-x.
- Bergamaschi MM, et al, (2011) Safety and side effects of cannabidiol, a *Cannabis sativa* constituent, 6, 237–249 DOI: 10.2174 / 157488611798280924
- Cawson, R. A. (2018). Cawson. Fundamentos de medicina y patología oral. Elsevier Health Sciences.
- Cho CM, et al, (2005) General and oral health implications of cannabis use. *Australian Dental Journal*, 50:(2), 70-74. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1834-7819.2005.tb00343.x>
- Congreso de la República de Colombia. ley 23 de 1982 Derechos de Autor.
- Cuba L, et al, (2020) Cannabidiol on 5-FU-induced oral mucositis in mice, 26 (7) 1483-1493. DOI: 10.1111/odi.13413.
- Cuba LF, et al, (2017) Cannabidiol: an alternative therapeutic agent for oral mucositis. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 42 (3), 245-250 DOI: 10.1111 / jcpt.12504.
- Delgado-Rodríguez, M., & Sillero-Arenas, M. (2018). Systematic review and meta-analysis. *Medicina Intensiva (English Edition)*, 42(7), 444-453.

- Denyer D, Tranfield D. Producing a systematic review. - PsycNET [Internet]. The Sage handbook of organizational research methods. 2009 [cited 2021 Sep 27]. p. 671–89. Available from: <https://psycnet.apa.org/record/2010-00924-039>.
- Feldman M, et al, (2018), Antimicrobial potential of endocannabinoid and endocannabinoid-like compounds against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Scientific Reports*, 8(1), 1-10. DOI: 10.1038/s41598-018-35793-7
- Habib G, et al, (2021) The impact of medical cannabis consumption on the oral flora and saliva. *PLOS ONE*, 16(2),1-8. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0247044>
- Huestis, M. A., Solimini, R., Pichini, S., Pacifici, R., Carlier, J., & Busardò, F. P. (2019). Cannabidiol adverse effects and toxicity. *Current Neuropharmacology*, 17(10), 974–989.
- Klein M, et al, (2020) Cannabidiol As A Novel Therapeutic Strategy For Oral Inflammatory Diseases: A Review Of Current Knowledge And Future Perspectives alternative therapies, 26 (S1), 12-16. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31634872/>
- Lalla, R. V, (2011) Oral complications of cancer therapy. *Pharmacology and Therapeutics for Dentistry*. St. Louis, Mosby Elsevier.
- Machado M, et al, (2011) Safety and Side Effects of Cannabidiol, a Cannabis sativa Constituent, *Current Drug Safety* 6 (4), 237-249 DOI: 10.2174 / 157488611798280924
- Mederos M, et al, (2018), Influence of cannabis use on periodontal disease: a scoping review. *Odontoestomatología*, 20(31), 4-15. doi:10.22592/ode2018n31a2
- Ministerio de Salud de Colombia. (1993). Resolucion# 008430 de 1993. Por la cual se Establ. las normas científicas, técnicas y Adm. para la Investig. en salud, 1-12.

Ministerio de Salud. (1993). Resolución número 8430 de 1993. Por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud.

Moreno, B., Muñoz, M., Cuellar, J., Domancic, S., & Villanueva, J. (2018). Revisiones Sistemáticas: definición y nociones básicas. *Revista clínica de periodoncia, implantología y rehabilitación oral*, 11(3), 184-186.

Nakajima Y, et al, (2006), Endocannabinoid, anandamide in gingival tissue regulates the periodontal inflammation through NF-kappaB pathway inhibition. *FEBS Letters*, 580(2), 613-619. DOI: 10.1016/j.febslet.2005.12.079

Napimoga MH, et al. (2009) Cannabidiol decreases bone resorption by inhibiting RANK/RANKL expression and pro-inflammatory cytokines during experimental periodontitis in rats. *International Immunopharmacology* 9, 216–222. DOI: 10.1016 / j.intimp.2008.11.010

Orden C, Efecto del cannabidol y su interaccion con la morfina sobre la concentración alveolar minima del sevoflurano en rata, Tesis Doctoral, Universidad complutense de madrid, 2020

Rubenstein EB, et al. (2004) Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Wiley InterScience* 100(9), 2026-2046. DOI: 10.1002/cncr.20163.

Scully C, (2007), Cannabis; adverse effects from an oromucosal spray. *British Dental Journal*; 203(6), 1-4. DOI: 10.1038/bdj.2007.749

- Stahl y Vasudevan (2020) Comparison of Efficacy of Cannabinoids versus Commercial Oral Care Products in Reducing Bacterial Content from Dental Plaque: A Preliminary Observation, *12(1)*, 6809. DOI: 10.7759 / cureus.6809
- Suero C, et al (2015) Neuroprotective Effect of Cannabinoids in Neurodegenerative Diseases, *Ars Pharm.* 56(2), 77-87. DOI:10.1007 / s13311-015-0381-7
- Sunda F y Arowolo A, (2020), A molecular basis for the anti-inflammatory and anti-fibrosis properties of cannabidiol. *FASEB Journal*, 9(1), 1-10. DOI: 10.1096/fj.202000975R
- Versteeg P A, et al, (2008), Effect of cannabis usage on the oral environment: a review. *Int J Dent Hyg*, 6(4), 315–320. DOI: 10.1111/j.1601-5037.2008. 00301.x
- Yarom, N, et al (2020) Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). Systematic review of natural agents for the management of oral mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer*, 21(11), 3209-3221. DOI: doi: 10.1007 / s00520-019-05256-4.


Apéndices

Apéndice A. Operacionalización de Variables

Variables	Definición conceptual	Definición operativa	Naturaleza	Escala de medición	Valor que asume
Patologías Orales	Cualquier problema que afecta la boca y que puede generar dificultad para comer, beber o hasta sonreír.	Estudia la causa, procesos y efectos que atacan la enfermedad oral	Cualitativa	Nominal	Leucoplasias, líquenes, lesiones blancas lesiones rojas, gingivitis descamativas, liquen plano erosivo, pénfigo vulgar, penfigoides, eritema multiforme, lupus eritematoso sistémico, tumores primarios, tumores metastásicos, xerostomía, síndrome de Sjögren, aftas, pénfigo, penfigoide, candidiasis oral, eritema multiforme, granuloma piógeno
Efectividad del Cannabidiol	La capacidad del medicamento a base de Cannabidiol de producir el efecto beneficioso que se desea lograr.	Efecto que causa el Cannabidiol en patologías orales inflamatorias	Cualitativa	Nominal	Si No
Nombre de la revista	Publicación que contiene artículos originales redactados por científicos y evaluados por su calidad técnica y científica, así como por su corrección, por otros expertos del mismo campo.	Denominación del sitio donde fue publicado el artículo	Cualitativa	Nominal	Revista científica
Tamaño de muestra	Subconjunto de la población que fue estudiada.	Cantidad de muestras evaluadas en el ensayo clínico	Cuantitativa	De razón	Cantidad
Presentación comercial	Forma en la cual se presenta un producto	Presentación del Cannabidiol como	Cualitativa	Nominal	Aceites Capsulas de gel

Variables	Definición conceptual	Definición operativa	Naturaleza	Escala de medición	Valor que asume
	farmacéutico terminado que permite su dosificación y aplicación terapéutica.	tratamiento para el dolor y la inflamación			
Idioma	Sistema de signos que utiliza una comunidad para comunicarse oralmente o por escrito.	Lengua en la que se encuentra publicado el artículo científico.	Cualitativa	Nominal	Inglés Español Portugués Alemán Japones Italiano Árabe
Año	Período de doce meses que comienza el día 1 de enero y finaliza el 31 de diciembre.	Año de publicación del artículo científico	Cualitativa	Ordinal	2011-2023
Base de datos	Recopilación organizada de información o datos estructurados, que normalmente se almacena de forma electrónica en un sistema informático.	Base de datos donde se encontró el artículo	Cualitativa	Nominal	Scopus Web of science Google Académico Pubmed Science Direct BVS odontología Oral Dentistry
País de publicación	Comunidad social con una organización política común y un territorio y órganos de gobierno propios que es soberana e independiente de otras comunidades	País donde fue publicado el artículo	Cualitativa	Nominal	Estados Unidos Alemania España Colombia Australia Brasil

Apéndice B. Instrumento características del artículo.

Efecto antiinflamatorio del Cannabidiol en patologías orales una revisión sistemática de literatura	 UNIVERSIDAD SANTO TOMÁS PRIMER CLAUSTRO UNIVERSITARIO DE COLOMBIA BUCARAMANGA
1. Título del artículo:	
2. Base de datos: Scopus (1) ___ Web of Science (2) ___ Google Académico (3) ___ Pubmed (4) ___ Science Direct (5) ___ BVS odontología (6) ___ Oral Dentistry (7) ___	
3. Autores:	
4. Nombre de la revista:	
5. Año de publicación: 2016 (0) ___ 2017 (1) ___ 2018 (2) ___ 2019 (3) ___ 2020 (4) ___ 2021 (5) ___ 2022 (6) ___	
6. Idioma de publicación:	
7. País de publicación:	
8. Número de muestra:	
9. Concentración:	
10. Disminución del Dolor: Sí (0) ___ No (1) ___	
11. Disminución de la inflamación: Sí (0) ___ No (1) ___	
12. Frecuencia de uso: 1 vez al día (0) ___ 2 veces al día (1) ___ 3 veces al día (2) ___	
13. Presentación comercial: Aceites (0) ___ Capsulas de gel (1) ___	
14. Evaluación de riesgo de sesgo: Bajo Riesgo de sesgo (0) ___ Riesgo de sesgo poco claro (1) ___ Alto Riesgo de sesgo (2) ___	
15. Calidad metodología de los Ensayos Clínicos: Alta (0) ___ Moderada (1) ___ Baja (2) ___ Muy baja (3) ___	

Apéndice C. Cuadro de Plan de Análisis Estadístico

Objetivo	Variable a tratar	Naturaleza	Reporte / Operaciones
Determinar variables como año, país de publicación, idioma y autores de los ensayos clínicos relacionados con el efecto antiinflamatorio del CBD.	Patologías orales	Cualitativa	Frecuencias absolutas (#) Porcentajes (%)
	Idioma	Cualitativa	Frecuencias absolutas (#) Porcentajes (%)
	Año	Cualitativa	Frecuencias absolutas (#) Porcentajes (%)
	Nombre de la revista	Cualitativa	Frecuencias absolutas (#) Porcentajes (%)

Objetivo	Variable a tratar	Naturaleza	Reporte / Operaciones
Identificar la efectividad del CBD como efecto antiinflamatorio en patologías orales.	Tamaño de muestra	Cuantitativa	Medidas de tendencia central (media, mediana y moda) y medidas de dispersión (media y desviación estándar o mediana y rango intercuartílico)
	Efectividad antiinflamatoria del cannabidiol	Cualitativa	Frecuencias absolutas (#) Porcentajes (%)
	Concentración	Cuantitativa	Medidas de tendencia central (media, mediana y moda) y medidas de dispersión (media y desviación estándar o mediana y rango intercuartílico)
	Disminución del dolor	Cualitativa	Frecuencias absolutas (#) Porcentajes (%)
	Disminución de la inflamación	Cualitativa	Frecuencias absolutas (#) Porcentajes (%)
	Frecuencia de uso	Cualitativa	Frecuencias absolutas (#) Porcentajes (%)
	Presentación comercial	Cualitativa	Frecuencias absolutas (#) Porcentajes (%)
Realizar la valoración de riesgo de sesgo de la Colaboración Cochrane para evaluar la calidad de los ensayos clínicos.	Evaluación de riesgo de sesgo	Cualitativa	Frecuencias absolutas (#) Porcentajes (%)