

Influencia del consumo de cannabis en la enfermedad periodontal: una Scoping Review

Influence of cannabis use on periodontal disease: a Scoping Review

Matias Mederos¹, Alejandro Francia², Luiz Alexandre Chisini³, Guillermo Grazioli⁴, Ernesto Andrade⁵

DOI: 10.22592/ode2018n31a2

Resumen

Recientes publicaciones plantean la posible asociación del cannabis (*Cannabis sativa*) con el desarrollo de la periodontitis. **Objetivo:** Analizar la influencia del consumo de cannabis en la enfermedad periodontal, relevando la evidencia disponible e identificando las variables asociadas en los estudios. **Material y método:** se realizó una *Scoping Review* a partir de una búsqueda estructurada en PubMed/ MEDLINE, Science Direct, LILACS, SciELO hasta mayo de 2017. **Resultados:** Estudios “*In vivo*” mostraron una mayor pérdida ósea en animales expuestos a Cannabis. Los casos clínicos muestran que el uso crónico de cannabis puede resultar en agrandamientos gingivales y periodontitis crónica severa localizada. Los estudios epidemiológicos demuestran una asociación estadística entre Cannabis y periodontitis. **Conclusiones:** El consumo del Cannabis parece estar asociado con una mayor presencia de periodontitis. Sin embargo, se desconoce el mecanismo específico por el cual actúa en los tejidos gingivales.

Palabras clave: cannabis, enfermedades periodontales.

Abstract

Recent publications suggest the possible association between cannabis (*Cannabis sativa*) and periodontitis. **Objective:** To analyze the possible influence of cannabis use on periodontal disease, highlighting the available evidence and identifying the associated variables in the studies. **Materials and methods:** We conducted a scoping review applying a structured search method in PubMed/MEDLINE, Science Direct, LILACS, SciELO including publications until May 2017. **Results:** In vivo studies showed greater bone loss in animals exposed to cannabis. Clinical cases show that chronic cannabis use may result in gingival enlargement (with clinical features similar to phenytoin induced enlargement) and localized severe chronic periodontitis. Most of the epidemiological studies confirmed the possible association between cannabis and periodontitis. **Conclusions:** The specific mechanism by which cannabis acts in the gingival tissues is unknown.

Keywords: cannabis, periodontal disease.

- 1 Estudiante Grado, Facultad Odontología, Universidad de la República. ORCID: 0000-0002-1561-2283.
- 2 Cátedra de Fisiología, Facultad Odontología, Universidad de la República. ORCID: 0000-0002-7942-9189.
- 3 Programa de Posgrado en Odontología, Universidad Federal de Pelotas, Brasil. ORCID: 0000-0002-3695-0361.
- 4 Cátedra de Materiales Dentales, Universidad de la República. ORCID: 0000-0001-9969-3780.
- 5 Cátedra de Periodoncia, Facultad Odontología, Universidad de la República. ORCID: 0000-0002-9511-3678.

Introducción

La periodontitis es una de las enfermedades crónicas más comunes, con una elevada prevalencia que varía en diferentes grupos poblacionales ^(1,2). Afecta cerca del 46% de los adultos en Estados Unidos de América ⁽¹⁾. A su vez, un reciente *global burden* demostró que más del 11% de la población mundial presenta formas severas ⁽²⁾. En América Latina cerca del 10% de la población joven es afectada por enfermedad periodontal, así como aproximadamente el 35% de los niños presentan gingivitis, con mayor prevalencia en Colombia (77%) y Bolivia (73%) ⁽³⁾. En adultos, la periodontitis afecta hasta 62.6% de los individuos ⁽⁴⁾. En Uruguay, datos del Primer Relevamiento Nacional de Salud Bucal revelaron que en la población joven (15 a 24 años), el porcentaje de individuos sin signos de sangrado, ausencia de sarro o profundidad de sondaje (PS) ≥ 4 mm fue cercano al 30% ⁽⁵⁾. De forma semejante, los individuos entre 35 y 44 años presentaron una prevalencia de 16,5% y 5,9% de enfermedad periodontal moderada y severa, respectivamente ⁽⁶⁾. La mayor prevalencia fue encontrada en individuos entre 65 y 74 años, donde cerca del 34,7% presentó periodontitis moderada y 17% severa ⁽⁶⁾. Estos resultados enfatizan la importancia de prevención y tratamiento en los programas de salud bucal ⁽⁷⁾.

Las Parodenciopatías se caracterizan principalmente por presentar inflamación gingival, formación de bolsas periodontales y destrucción de los tejidos de soporte (hueso alveolar y ligamento periodontal) ⁽⁸⁾. Son el resultado de la interacción de un *biofilm* microbiano (*factor etiológico necesario - pero no suficiente*), un huésped susceptible y factores moduladores ⁽⁹⁾. Diversos estudios han demostrado la existencia de factores de riesgo, entre los que se mencionan: el tabaco ⁽¹⁰⁾, la diabetes ⁽¹¹⁻¹⁴⁾, obesidad/ sobre – peso ^(15,16) y factores genéticos ^(17,18). Estos elementos modulan la susceptibilidad o resistencia del hospedador ante cada desafío microbiano ⁽⁹⁾.

Recientes publicaciones plantean la posible asociación del cannabis (*Cannabis sativa*) con el desarrollo de la periodontitis ⁽¹⁹⁻²²⁾. Sin embargo, el uso de los componentes del cannabis podría demostrar efectos positivos disminuyendo procesos inflamatorios ⁽²³⁾. De esta forma, considerando el incremento de la prevalencia de consumo de cannabis en todo el mundo (llegando a 16% en Estados Unidos, 11% en Francia y 9% en Uruguay) ⁽²⁴⁾, la investigación de los posibles efectos del cannabis en la cavidad oral y en los tejidos periodontales es fundamental para comprender su participación en el inicio y progresión de las enfermedades periodontales, y para poder trazar y dirigir políticas públicas de salud adecuadas.

Por lo tanto, el objetivo de esta *Scoping Review* fue analizar la posible influencia del consumo de cannabis en la enfermedad periodontal, relevando la evidencia disponible e identificando las variables asociadas en los estudios.

Metodología

Diseño del estudio: La *Scoping Review* es una revisión que desarrolla una búsqueda sistemática y sin determinar un análisis de la calidad metodológica de los estudios. Plantea una síntesis de los artículos disponibles en la literatura proporcionando una visión general del contenido existente, estableciendo futuras direcciones para los estudios y los “gaps” de la literatura. ^(25,26).

Estrategia de búsqueda: Se realizó una búsqueda estructurada en PubMed/ MEDLINE, Science Direct, LILACS, SciELO hasta mayo de 2017. Se aplicaron palabras clave y terminología controlada (términos MeSH) basados en preguntas estructuradas por el modelo PICO: “¿Cuál es la posible influencia del consumo de cannabis en la enfermedad periodontal”, donde se definió:

Población: individuos con enfermedad periodontal.

Intervención: uso de cannabis

Control: individuos que no usan cannabis

Resultado: alteración de la enfermedad periodontal

De esta forma, fue utilizada la estrategia de búsqueda siguiente: (periodontal disease OR periodontitis OR gingivitis OR gingival disease) AND (cannabis OR marijuana). Así mismo, fueron incluidos todos los diseños de estudio en humanos y animales.

Selección de estudios y criterios de elegibilidad: Cuatro investigadores participaron de la búsqueda de artículos (MM, AF, LC y EA) para el diseño de la revisión, asesorados por una Licenciada en Bibliotecología. Los registros recuperados se cargaron en el software EndNote (Thomson Reuters, Rochester, Nueva York, NY, EE.UU.), con el objetivo de eliminar duplicados y crear una biblioteca virtual. Los investigadores leyeron y filtraron los títulos y resúmenes de todos los registros bajo criterios predefinidos. Ninguna restricción de idioma y año fue aplicada. Fueron incluidos todos los artículos originales. Cartas para el editor, artículos *in vitro* y revisiones no fueron incluidos en la presente revisión. A su vez, de todos los artículos recuperados se realizó un seguimiento cita por cita de la bibliografía respectiva de forma de ampliar la búsqueda.

Resultados

Un total de 260 registros fue el resultado de la búsqueda, de los cuales se recuperaron un total de 65 artículos después de la remoción de los duplicados. Posteriormente a la lectura de títulos y resúmenes, diez artículos quedaron para lectura completa del texto. Dos de estos artículos fueron excluidos^(27,28). Las razones de exclusión son presentadas en la figura 1. Finalmente, ocho artículos cumplían con los criterios de inclusión y de esta forma, fueron incluidos en la presente revisión (Fig. 1).

Estudios *In vivo*: Estudios en ratones evaluaron la influencia de la inhalación de cannabis y cannabidiol (CDB) en la enfermedad perio-

dontal a través la pérdida de inserción y la densidad ósea. Así, observaron una mayor pérdida de hueso y menor densidad ósea en los ratones que estuvieron expuestos a cannabis o el cannabidiol, demostrando que esas sustancias son capaces de influenciar negativamente los tejidos periodontales.

Casos clínicos: Dos casos clínicos fueron incluidos en la presente revisión^(29,30). Los trabajos revelan que el consumo prolongado de cannabis puede resultar en un agrandamiento gingival con características clínicas semejantes a lo que acontece por la acción de la fenitoína⁽³⁰⁾ además de periodontitis crónica severa localizada⁽²⁹⁾.

Estudios epidemiológicos: cuatro estudios epidemiológicos fueron recuperados. En la tabla 1 es posible observar las principales características de los mismos. El diseño metodológico de la mayoría de los estudios fue transversal^(19,20,31) en cuanto uno fue prospectivo a partir de una cohorte de nacimientos⁽²⁷⁾. Cincuenta por ciento de los estudios fueron de base poblacional^(19,27) mientras que uno fue conducido con estudiantes de secundaria⁽²⁰⁾ y otro con comunidades aborígenes de Australia. Tres de cuatro investigaciones fueron desarrolladas en adultos^(19,27,31) mientras solamente uno evaluó adolescentes⁽²⁰⁾. De manera similar, Shariff et al.⁽¹⁹⁾ ha incluido pacientes con diabetes y con tratamiento periodontal pasado mientras López et al.⁽²⁰⁾ ha sido el único que evaluó los hábitos de higiene de los pacientes.

Aunque la exposición al cannabis y la clasificación de enfermedad periodontal han sido categorizadas de forma diferente entre los estudios revisados, se observa que el uso de cannabis se relaciona con la enfermedad periodontal (Tabla 2). Una asociación significativa entre el consumo de cannabis y prevalencia de periodontitis fue observada^(21,31) donde usuarios de cannabis presentaron una prevalencia 44% mayor de enfermedad periodontal en relación a individuos que no hacen uso de la droga⁽³¹⁾. De forma semejante, datos poblacionales de la Encuesta

Nacional de Exámenes de Salud y Nutrición de los Estados Unidos mostraron que el uso recreativo de cannabis fue asociado con profundidad de sondaje avanzada y pérdida de inserción clínica ⁽¹⁹⁾. Por otro lado, un estudio conducido en estudiantes chilenos encontró una razón de ODDS 53% menor de Gingivitis Ulcero Necrotizante (GUN) en los individuos que nunca usaron cannabis comparados con que siempre la usan ⁽²⁰⁾. Las demás asociaciones no fueron estadísticamente significativas ⁽²⁰⁾.

Influencia del cannabis en la enfermedad periodontal: El Cuadro 1. muestra el impacto del cannabis en la enfermedad periodontal según las acciones de sus componentes químicos. Au-

tores adjudican como causantes de la inflamación crónica producida en pacientes consumidores de cannabis a las altas temperaturas y los químicos liberados durante el consumo, seguido del síntoma clínico de xerostomía (por ser una droga con propiedades parasimpaticolíticas), lo que potenciaría el efecto patológico ⁽³²⁾. Se debe tener en cuenta que los constituyentes no cannabinoides del cannabis (productos de la combustión) son similares a los del tabaco, pudiendo influir local y sistémicamente. ^(21,22,33). Se destaca que solamente bajas concentraciones de CBD pueden causar efecto antiinflamatorio, mientras que altas dosis tendrían efecto contrario ⁽³⁴⁾.

Fig. 1: Diagrama de flujo de trabajos incluidos

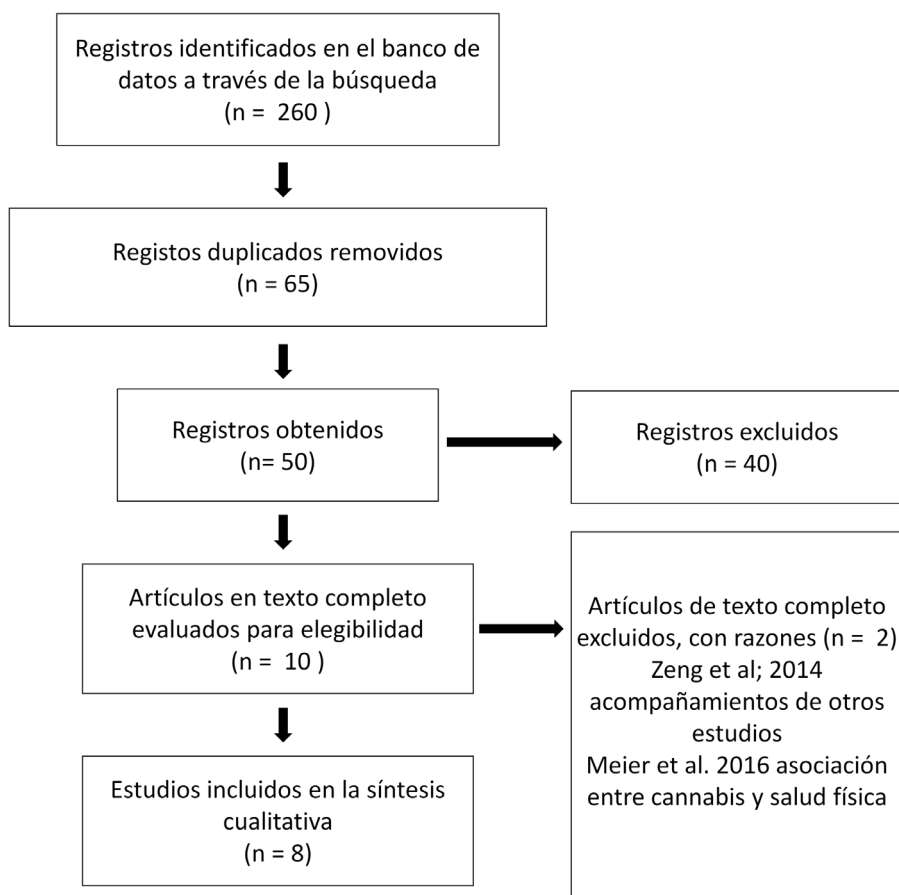


Tabla 1. Cuadro en el cual se comparan los estudios epidemiológicos llevados a cabo hasta la fecha. Se señalan las *variables* relevantes para generar un protocolo de investigación estandarizado que permita comparar resultados.

	Thomson et al 2008	López et al 2009	Jamieson et al. 2010	Shariff et al. 2016
Nº PACIENTES	903	9203	425	1938
País	Nueva Zelanda	Chile	Australia	Estados Unidos de América
Diseño de lo estudio	Prospectivo (cohorte)	Transversal	Transversal	Transversal
Población	Estudio de base poblacional	Estudiantes de secundaria	Comunidades aborígenes	Estudio de base poblacional
Edad*	Adultos 26 y 32	Adolescentes 12-14; 15-17; 18-21	Adultos mayores 18	Adultos 30-49
Profundidad de Sondaje	Si	Si	Si	Si
Recesión Gingival	Si	Si	Si	Si
Perdida Inserción	Si	Si	Si	Si
% Sangrado	No	No	No	No
Tabaco **	Si	Si	Si	Si
Cannabis **	Si	Si	Si	Si
Diabetes	No	No	No	Si
Trat. Periodontal Previo	No	No	No	Si
% Placa	Si	No	No	No
Hábitos de Higiene	No	Si	Si	No

*Mayor a 18 años de edad. **Frecuencia, cantidad y tiempo desde el comienzo de consumo, recreacional o por indicación médica.

Tabla 2. Resumen de los trabajos clínicos cuyo objetivo era probar asociación entre presencia de enfermedad periodontal y consumo de cannabis.

Autor	Exposición Cannabis	Registro Periodontal	Enfermedad Periodontal
	Asociación / Calidad del estudio		
Thomson 2008	"No exposición", "Alguna exposición", "Alta exposición"	3 sitios / 2 cuadrantes (26 años) / Boca completa (32 años) (excepto 3º molares e implantes)	PIC ≥ 3mm
	Fuerte asociación entre uso cannabis y prevalencia de periodontitis		
López 2009	"Nunca usó cannabis", "Uso regular cannabis"	6 sitios / Incisivos, 1º y 2º Molares	PIC ≥ 3mm, GUN.
	Solo se encontró asociación para el caso del "Nunca usó" y menor prevalencia de GUN. No hubo asociación para ningún otro caso		
Jamieson et al. 2010	"Nunca ó una sola vez", "Uso esporádico", "Uso frecuente"	2 sitios / Boca completa (excepto 3º molares e implantes)	PS ≥ 5mm y PIC ≥ 4mm ("periodontitis moderada")
	Usuarios de cannabis presentaron una prevalencia 44% mayor de enfermedad periodontal que individuos que no hacen uso de cannabis		
Shariff 2016	"Nunca usó" (No-FRC) "Uso todos los meses por un año" (FRC)	6 sitios / Boca completa (excepto 3º molares e implantes)	PS ≥ 4mm y PIC ≥ 3mm ("periodontitis incipiente")
	Se encontró fuerte asociación para FRC y presencia de PS Y PIC, respecto a los no-FRC		

ACC: Aumento Corona Clínica; PS: Profundidad de Sondaje; PIC: Perdida de Inserción Clínica; GUN: Gingivitis Ulcero Necrotizante; FRC: Cannabis Recreacional Frecuente. No-FRC: Cannabis Recreacional No Frecuente.

Cuadro 1. Descripción esquemática del posible rol del cannabis en la enfermedad periodontal según las acciones de sus componentes químicos.

Tabaco	Cannabis
Nicotina (↑ Inflamación)	CBD (↓ Inflamación)
Compuestos combustión (↑ Inflamación)	Compuestos combustión (↑ Inflamación)

Discusión

La presente revisión es la primera *Scoping Review* en analizar la relación entre la Enfermedad Periodontal y el consumo de Cannabis sintetizando la evidencia disponible. De esa forma, ocho artículos fueron incluidos abarcando desde estudios en animales y casos clínicos hasta observacionales (prospectivos y transversales), indicando una influencia y posible asociación de los individuos que hacen uso de cannabis sobre la periodontitis. Así, este asunto es muy importante en términos de salud pública. Los servicios de salud deben generar conciencia del riesgo de que los usuarios regulares y esporádicos de cannabis puedan presentar dicha patología.

Cannabis sativa L. (Hemp), ha sido conocido durante muchos años por el uso de sus fibras para la industria textil, ropas, construcciones materiales y papel ^(35,36). No fue sino hasta 1930, cuando a partir del extracto de cannabis se aislaron los compuestos denominados cannabinoides, los más abundantes dentro del extracto son: el delta-9-tetrahidrocannabinol (THC), quien presenta el mayor efecto psicoactivo, su precursor el cannabidiol así como un producto catabólico del THC formado espontáneamente, el cannabiol. Estos dos últimos carecen del efecto psicoactivo del THC, pero se les ha evidenciado actividad anticonvulsivante ^(35,37).

Actualmente, se conocen diferentes tipos de cannabinoides según su origen: 1) los fitocannabinoides, derivados de la planta de cannabis; 2) los cannabinoides endógenos (endocannabinoides) que son producidos por el propio organismo de seres humanos u otros animales y

3) los cannabinoides sintéticos, de composición química idéntica, pero producidos en el laboratorio ⁽³⁸⁾. La caracterización de estos y otros derivados, así como los receptores con los que interactúan, han incrementado la comprensión del Sistema Endocannabinoide ^(35,39).

El THC es el mayor constituyente psicoactivo y participa como un agonista parcial en los receptores cannabinoides tipo I (CB1) y tipo II (CB2). El CBD no es psicoactivo y es un antagonista de CB1 y CB2. Actúa en múltiples otros receptores y puede ser un agonista en algunos sistemas ⁽³⁹⁾. Efectos farmacológicos del CBD están mediados por proteínas G acopladas a receptores, CB1 y CB2. Cuando se activan, los receptores CB1 inhiben la transmisión simpática a través de la acción sobre los canales de calcio y de potasio dependientes de voltaje, que son conocidos por modular la actividad epileptiforme y convulsiva. Los receptores CB2 son primariamente expresados en el sistema inmune y tienen limitada expresión en el sistema nervioso central. Los efectos del CBD son receptores CB2 independientes ^(40,41). Así, el cannabis es típicamente fumado, vaporizado o consumido oralmente en comidas, té o capsulas ⁽⁴¹⁾.

De esta forma, aproximadamente 3,8% de la población mundial consumió cannabis en 2014 (183 millones de personas): siendo Islandia el mayor exponente (18,3% de la población en los últimos 12 meses), seguido por Estados Unidos (16,2%), Chile en la quinta posición (11,83%), Francia en la sexta (11,1%), ubicando a Uruguay undécimo con un 9,3%⁽⁴²⁾. Según el Informe Mundial sobre Drogas del 2011 (publicación anual de la Oficina de las Naciones

Unidas), en el 2006, un 14,8% de los jóvenes uruguayos habían consumido cannabis el último año mientras que los adultos solo un 6 %⁽⁴³⁾. El Informe Final de la VI Encuesta Nacional en Hogares sobre Consumo de Drogas publicado por la Junta Nacional de Drogas en el 2016⁽⁴⁴⁾, muestra que desde 2011 Uruguay aumentó 3 puntos porcentuales el consumo de marihuana, siendo el más extendido en la población luego del alcohol, tabaco y tranquilizantes. El 23,3 % de las personas de entre 15 y 65 años ha consumido marihuana alguna vez en su vida, en tanto un 9,3 % relata que lo hizo en los últimos 12 meses (161.000 personas) y un 6,5 % en los últimos 30 días. 21.355 uruguayos consumen marihuana diariamente.

A pesar de que el cannabis es considerado una droga “liviana” no más perjudicial que el café o el tabaco, el consumo de cannabis puede causar efectos crónicos secundarios, como enfermedad periodontal^(21,32). Si bien la temperatura del humo de combustión es más alta que la del cigarro⁽³⁰⁾. Se reportan lesiones similares a pacientes consumidores de tabaco, pero siempre de menor severidad⁽³⁰⁾. Tanto el consumo agudo como crónico, llevan a una estomatitis nicotínica y uvulitis⁽³⁰⁾. Se puede estrechar aún más esta relación entre consumo de tabaco y cannabis, en una experiencia que menciona que “no todos los consumidores de tabaco fuman cannabis, pero si el 90% de los consumidores de cannabis fuman tabaco”⁽⁴⁵⁾. Esto dificulta el diagnóstico de los efectos entre ambos tipos de sustancias en los estudios. Por eso, algunos reportes practican el análisis estadístico también con individuos que no fuman tabaco y permaneciendo aún la asociación con las patologías periodontales⁽¹⁹⁾. Considerando que la mayor parte de los individuos que fuman cannabis también hacen uso de tabaco⁽³¹⁾, esto puede potenciar los efectos nocivos de ambas drogas. Múltiples investigaciones han demostrado la asociación del consumo de cannabis con elevados niveles de biofilm oral, caries, candida albicans (pero no candidiasis)⁽⁴¹⁾, leucoedema,

leucoplasia⁽⁴⁶⁾ y estomatitis^(37,41). Además, la exposición aguda al cannabis se asocia con un aumento de enfermedades de las vías respiratorias y el aumento de prevalencia de cáncer de la región orofaríngea⁽³⁹⁾. Reportes indican que el 58,3% de las mujeres y el 47,4% de los hombres informaron pulpitis durante el consumo de cannabis. La pulpitis podría añadirse a la lista de efectos vasculares adversos relacionados con el consumo de cannabis ya informados (conjuntivitis, taquicardia, hipotensión, angina de pecho)^(47,48). Así, es importante destacar que solamente las bajas concentraciones de CBD pueden causar efecto antiinflamatorio siendo las dosis elevadas las perjudiciales⁽³⁴⁾. En el caso del cáncer oral, se han hallado en el humo de cannabis compuestos proinflamatorios y carcinógenos, en composición semejante al humo de tabaco, incluyendo el monóxido de carbono^(22,33,49,50).

THC y CBD estimulan la liberación de Prostaglandina E2 (PGE2) desde las células sinoviales e inhiben la síntesis de leucotrienos de las células polimorfo nucleares humanas *in vitro*⁽⁵¹⁾. Por otra parte, también ha sido reportado que existe supresión de mediadores proinflamatorios por parte de los CBDs⁽⁵²⁻⁵⁴⁾, tales como IFN – γ (Interferón gamma), FNT – α (Factor de necrosis tumoral alfa), IL-1b (Interleucina 1 beta)⁽⁵⁵⁾ e IL-10 (Interleucina 10)⁽⁵⁶⁾. En otro estudio, se inyectaron sistémicamente dosis de CBD en ratas, concluyendo que son una emergente clase de mediadores que pueden estar envueltos en el control de la patología periodontal, a causa de su función en la disminución de la inflamación⁽⁵⁷⁾. Contrario a estos hallazgos, autores realizaron el mismo ensayo clínico, observando aumento en la pérdida de hueso en el área de furcación de los dientes con periodontitis inducida, mientras que no se observó efecto alguno en sitios periodontalmente sanos, considerando que podría estar relacionado con una alteración de la función inmune durante el proceso de reabsorción ósea, o incluso la activación de receptores específicos que podrían au-

mentar la destrucción ósea ⁽⁵⁸⁾. En este sentido, ha surgido alguna especulación sobre el sistema endocanabinoide, el cual podría desempeñar un papel en la regulación del metabolismo óseo ^(59,60).

Por otro lado, fueron identificados receptores específicos para esta sustancia en los tejidos periodontales, que fue seguido por un aumento en la liberación de anandamida, un agonista del receptor cannabinoide derivado del ácido araquidónico ⁽⁶¹⁾. Confirmando estos datos, se estudió la relación entre el sistema endocannabinoide (receptores y mediadores producidos por nuestro organismo) y enfermedad periodontal, describiendo una proliferación de fibroblastos gingivales al activar dicho sistema, sugiriendo un nuevo camino para la terapéutica de las enfermedades periodontales ^(62,63). Un reciente estudio muestra como células madres mesenquimáticas gingivales humanas, pre-tratadas con CBD antes del trasplante, aumentan su supervivencia en el huésped al modular su respuesta inmune e inflamatoria ^(41,64).

Por su parte, Rawal y col., en el año 2012 ⁽⁶³⁾, en su trabajo realizan la descripción de dos cuadros clínicos en pacientes consumidores. Las características que más se repetían eran inflamación de papilas y margen gingival, con presencia de áreas nodulares, similares a las que se producen en pacientes consumidores de dilantina (fenitoína), dándose principalmente en dientes anteriores. Es interesante el análisis que ellos realizan de la posible coincidencia de estos cuadros clínicos, encontrando similitudes en los componentes químicos de ambas sustancias: 1) El cannabidiol (CBD) también es usado como anticonvulsivo, 2) CBD puede potenciar los efectos de la fenitoína y fenobarbital, 3) CBD y fenitoína poseen similar estructura, presentando anillos en mismas disposiciones. Los autores concluyen que “ambas cumplen con los requisitos estequiométricos sugeridos para la acción de un fármaco anticonvulsivo”, deduciendo que la inflamación se puede dar por el mismo mecanismo ⁽⁶³⁾.

En el año 2016, Momen-Heravi y col., reportaron un caso clínico de un paciente de sexo femenino de 23 años, diagnosticada con enfermedad periodontal. La paciente relató consumir cannabis durante 3 años diariamente. El autor relata inflamación de papilas y márgenes gingivales, principalmente en la zona anterior de la mandíbula, lugar donde posicionaba el cigarrillo de cannabis. En la imagen radiográfica se observó pérdida de hueso alveolar en dicha zona ⁽²⁹⁾. Considerando el tratamiento, autores recomiendan la modificación del comportamiento, la terapia no quirúrgica y quirúrgica para el manejo exitoso de la periodontitis relacionada con cannabis ⁽²⁹⁾.

En este contexto, el primer estudio epidemiológico que investigó la relación entre cannabis y enfermedad periodontal se llevó a cabo el año 2008 por Thomson y col. ⁽²¹⁾ en Nueva Zelanda. La población estaba conformada por adultos que habían nacido en un hospital de dicho país entre los años 1972 y 1973. El examen clínico periodontal se realizó en dos ocasiones, a los 26 y a los 32 años. El sistema de registro incluyó 2 cuadrantes en 3 sitios por diente, examinando la Recesión Gingival (RG), Profundidad de Sondaje (PS) y Pérdida de Inserción (PI). La exposición al cannabis fue valorada en forma auto reportada. A partir de dicha información se obtuvieron 3 grupos: 1) No exposición 2) Baja Exposición (1-40 ocasiones en el último año) y 3) Alta exposición (más de 41 exposiciones el último año). También se consultó sobre el nivel socioeconómico, el consumo de tabaco, sexo, causa de visitas al servicio dental, y acumulación de biofilm ⁽²¹⁾.

Un 32,3 % no habían consumido cannabis el último año, un 47,4% y 20,2% lo habían hecho en baja y alta exposición respectivamente. La mayoría de los consumidores eran hombres, de bajo nivel socioeconómico y escasa frecuencia de visita al odontólogo, con niveles significativos de placa bacteriana ⁽²¹⁾. Esto último confirma lo hallazgos previos que revelan una tendencia a “despreocuparse” por su estado de

salud, lo que a su vez puede asociarse con patologías bucales ⁽³²⁾. Un 33% eran fumadores de tabaco y un 17 % ex fumadores. Coincidiendo con Fairman ⁽⁴⁵⁾, los consumidores frecuentes de cannabis lo eran también del tabaco, y a medida que aumentaba la edad aumentaba también el consumo de este último ⁽³²⁾.

Los resultados reportados muestran que el consumo de cannabis estaba fuertemente asociado a la prevalencia de periodontitis, donde las mayores diferencias se encuentran en PS ≥ 5 mm. Sin embargo, no se encontró asociación entre el consumo de ambas sustancias al mismo tiempo y la patología periodontal. Según Thomson, el consumo de cannabis puede ser un factor de riesgo periodontal cuando se usa independiente del tabaco, aumentando la prevalencia e incidencia cuanto mayor es la edad del individuo ⁽²¹⁾.

La asociación con la gingivitis úlcero-necrotizante (GUN) también fue investigada en una muestra de adolescentes. En este caso se midieron 6 sitios en todos los incisivos y segundos molares, y sumado a la observación se generó el diagnóstico de GUN ⁽²⁰⁾. Al igual que Thomson y col., encontró como limitante el no saber la dosis y el tiempo desde que consumen cannabis, ya que el cuestionario incluía “nunca consumió” ó “consumo regular” representando un 18.9% y un 6% respectivamente. Dentro de los que consumían regularmente, solo un 16,3% eran fumadores, al contrario de los estudios de Thomson y col, Fairman. El diagnóstico de GUN no consideraba el dolor ni sangrado, por eso la alta prevalencia de la misma comparado con otros estudios, no pudiéndose encontrar relación con el consumo de cannabis ^(20,21,45).

Por su parte, en el año 2016, Shariff, realizó las mismas observaciones en adultos de EEUU, en donde el 26.6% eran usuarios frecuentes de la droga, de ese grupo, un 29,2% presentaban PS ≥ 4 mm, el 24,8% PS ≥ 6 mm, y el 24, 5% PS ≥ 8 mm, comprando estos datos con los 22,3%, 19,2% y 18,9% de los usuarios no frecuentes. Concluye que el uso frecuente de cannabis, se

asocia con mayor profundidad de sondaje, y recesión gingival, así como mayores probabilidades de tener periodontitis severas ⁽¹⁹⁾.

Aunque los estudios presenten una metodología muy variable, los estudios *in vivo*, casos clínicos y estudios epidemiológicos parecen indicar una asociación del cannabis en la enfermedad periodontal, pudiendo aumentar la pérdida de hueso, agravando o iniciando la periodontitis. Los autores del presente estudio recomiendan incluir las variables allí nombradas (Tabla 1), con el fin de lograr un protocolo de investigación estandarizado, inexistente hasta el momento, que permita comparar resultados en los diferentes estudios que se realicen desde la fecha hacia un futuro. Los autores recomiendan que nuevos estudios epidemiológicos de preferencia prospectivos o estudios de caso control sean conducidos, ya que ensayos clínicos no serían éticamente aceptables. Además, es importante que los futuros estudios realicen los análisis estadísticos, controlando los individuos que hagan uso del tabaco, con finalidad de disminuir posibles sesgos. Los resultados de la presente revisión deben ser interpretados con cuidado ya que se basan en estudios con metodologías diversas.

Conclusiones

Se desconoce el mecanismo específico por el cual el cannabis actúa en los tejidos gingivales, como consecuencia de la escasez de trabajos realizados hasta el momento, a las diferencias que existe en la metodología empleada y las poblaciones de estudio. Sin embargo, el consumo del Cannabis parece agravar la enfermedad periodontal. Así, los servicios de salud deben tomar medidas para aumentar la conciencia de la fuerte probabilidad de que los usuarios regulares de cannabis puedan presentar dicha patología.

Referencias

1. Eke PI, Dye BA, Wei L, Slade GD, Thornton-Evans GO, Borgnakke WS, et al. Update on Prevalence of Periodontitis in Adults in the United States: NHANES 2009 to 2012. *J Periodontol.* 2015; 86 (5): 611–22.
2. Kassebaum NJ, Bernabé E, Dahiya M, Bhandari B, Murray CJL, Marcenes W. Global Burden of Severe Periodontitis in 1990-2010. *J Dent Res.* 2014; 93 (11): 1045–53.
3. Botero JE, Rösing CK, Duque A, Jaramillo A, Contreras A. Periodontal disease in children and adolescents of Latin America. *Periodontol 2000.* 2015; 67 (1): 34–57.
4. Oppermann R V., Haas AN, Rösing CK, Susin C. Epidemiology of periodontal diseases in adults from Latin America. *Periodontol 2000.* 2015; 67 (1): 13–33.
5. Lorenzo S, Piccardo V, Alvarez F, Massa F, Alvarez R. Enfermedad Periodontal en la población joven y adulta uruguaya del Interior del país. *Relevamiento Nacional 2010-2011. Odontoes-tomatología.* 2013; 15 (Nºespecial): 35–46.
6. Lorenzo SM, Alvarez R, Andrade E, Piccardo V, Francia A, Massa F, Correa MB, Peres MB. Periodontal conditions and associated factors among adults and the elderly : findings from the first National Oral Health Survey in Uruguay. *Cad Saúde Pública.* 2015; 31 (11): 2425–36.
7. Albandar JM, Goldstein H. Multi-Level Statistica Models in Studies of Periodontal Diseases. *Am Acad Periodontol.* 1992; 63 (8): 690–5.
8. Kim J, Amar S. Periodontal disease and systemic conditions: a bidirectional relationship. *Odontology.* 2006; 94 (1): 10–21.
9. Rioboo Crespo M, Bascones a. Factores de riesgo de la enfermedad periodontal: factores genéticos. *Av en Periodoncia e Implantol Oral.* 2005; 17 (2): 69–77.
10. Johannsen A, Susin C, Gustafsson A. Smoking and inflammation: Evidence for a synergistic role in chronic disease. *Periodontol 2000.* 2014; 64 (1): 111–26.
11. Pihlstrom BL. Periodontal risk assessment, diagnosis and treatment planning. *Periodontology 2000.* 2001; 25: 37–58.
12. Mealey BL, Oates TW. Diabetes Mellitus and Periodontal Diseases. *J Periodontol.* 2006; 77 (8): 1289–303.
13. Khader YS, Dauod AS, El-Qaderi SS, Alkafajei A, Batayha WQ. Periodontal status of diabetics compared with nondiabetics: A meta-analysis. *J Diabetes Complications.* 2006; 20 (1): 59–68.
14. Nelson RG, Shlossman M, Budding LM, Pettitt DJ, Saad MF, Genco RJ, Knowler WC. Periodontal disease and NIDDM in Pima Indians. *Diabetes Care.* 1990;13 (8): 836–40.
15. Keller A, Rohde JF, Raymond K, Heitmann BL. Association between periodontal disease and overweight and obesity: a systematic review. *J Periodontol.* 2015;86 (6): 766–76.
16. Chaffee BW, Weston SJ. Association Between Chronic Periodontal Disease and Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Periodontol.* 2011; 81 (12): 1708–24.
17. Negrato CA, Tarzia O, Jovanović L, Chinellato LEM. Periodontal disease and diabetes mellitus. *J Appl Oral Sci.* 2013; 21 (1): 1–12.
18. Preshaw PM, Alba AL, Herrera D, Jepsen S, Konstantinidis A, Makrilakis K, R. Taylor. Periodontitis and diabetes: a two-way relationship. *Diabetologia.* 2012; 6; 55 (1):21–31.
19. Shariff JA, Ahluwalia KP, Papapanou PN. Relationship Between Frequent Recreational Cannabis (Marijuana and Hashish) Use and Periodontitis in Adults in the United States: National Health and Nutrition Examination Survey 2011 to 2012. *J Periodontol.* 2016; 88 (3):273–80.
20. López R, Baelum V. Cannabis use and destructive periodontal diseases among adolescents. *J Clin Periodontol.* 2009; 36 (3): 185–9.
21. Thomson WM, Poulton R, Broadbent JM, Terrie E, Caspi A, Beck JD, et al. Cannabis Smoking and Periodontal Disease Among Young Adults. *Jama.* 2008; 299 (5): 525–31.
22. Ashton CH. Pharmacology and effects of cannabis : a brief review. *Br J psychiatry.* 2001; 178:101–6.
23. Naftali T, Mechulam R, Lev LB, Konikoff FM. Cannabis for inflammatory bowel disease. *Dig Dis.* 2014; 32 (4): 468–74.
24. Biehl JR, Burnham EL. Cannabis smoking in 2015: A concern for lung health? *Chest.* 2015;148 (3): 596–606.

25. Arksey H, O'Malley L. Scoping studies: towards a methodological framework. *Int J Soc Res Methodol.* 2005; 8 (1): 19–32.
26. Conde MCM, Chisini LA, Sarkis-Onofre R, Schuch HS, Nör JE, Demarco FF. A scoping review of root canal revascularization: relevant aspects for clinical success and tissue formation. *Int Endod J.* 2017; 50 (9): 860–74.
27. Meier MH, Caspi A, Cerdá M, Hancox RJ, Harrington H, Houts R, et al. Associations Between Cannabis Use and Physical Health Problems in Early Midlife. *JAMA Psychiatry.* 2016; 73 (7): 731.
28. Zeng J, Williams SM, Fletcher DJ, Cameron CM, Broadbent JM, Shearer DM, et al. Reexamining the Association Between Smoking and Periodontitis in the Dunedin Study With an Enhanced Analytical Approach. *J Periodontol.* 2014; 85 (10): 1390–7.
29. Momen-Heravi F, Kang P. Management of cannabis-induced periodontitis via resective surgical therapy: A clinical report. *J Am Dent Assoc.* 2016; 148 (3): 179–84.
30. Rawal SY, Dabbous MK, Tipton DA. Effect of cannabidiol on human gingival fibroblast extracellular matrix metabolism: MMP production and activity, and production of fibronectin and transforming growth factor β . *J Periodontal Res.* 2012; 47 (3): 320–9.
31. Jamieson LM, Gunthorpe W, Cairney SJ, Sayers SM, Roberts-Thomson KF, Slade GD. Substance use and periodontal disease among Australian Aboriginal young adults. *Addiction.* 2010;105 (4): 719–26.
32. Versteeg PA, Slot DE, van der Velden U, van der Weijden GA. Effect of cannabis usage on the oral environment: a review. *Int J Dent Hyg.* 2008;6 (4): 315–20.
33. Taylor DR, Hall W. Respiratory health effects of cannabis: position statement of the Thoracic Society of Australia and New Zealand. *Intern Med J.* 2003; 33: 310–3.
34. Berdyshev E V. Cannabinoid receptors and the regulation of immune response. *Chem Phys Lipids.* 2000;108 (1–2): 169–90.
35. Kalant H. Medical use of cannabis: history and current status. *Pain Res Manag.* 2001; 6 (2):80–91.
36. Lehmann T, Sager F, Brenneisen R. Excretion of cannabinoids in urine after ingestion of cannabis seed oil. *J Anal Toxicol.* 1997; 21 (5): 373–5.
37. Maloney W. Significance of cannabis use to dental practice. *New York State Dent Assoc.* 2011;77 (3): 36–9.
38. Ali EMM, Almagboul AZI, Khogali SME, Gergeir UMA. Antimicrobial Activity of Cannabis sativa L . *Chin Med.* 2012; 3: 61–4.
39. Murnion B. Medicinal cannabis. *Aust Prescr.* 2015; 38 (6): 212–5.
40. Welty TE, Luebke A, Gidal BE. Cannabidiol: Promise and Pitfalls. *Epilepsy Curr.* 2014;14 (5): 250–2.
41. Greydanus DE, Hawver EK, Greydanus MM, Merrick J. Marijuana: Current Concepts. *Front Public Heal.* 2013;1: 1–17.
42. Naciones Unidas UNODC. Oficina contra la droga y el delito. Informe Mundial sobre las Drogas. 2016.
43. Naciones Unidas UNODC. Oficina contra la droga y el delito. Informe Mundial sobre las Drogas. 2011.
44. Junta Nacional de Drogas. VI Encuesta Nacional en Hogares sobre Consumo de Drogas, 2016: Informe de Investigacion. 2016.
45. Fairman BJ. Cannabis Problem Experiences Among Users of the Tobacco- Cannabis Combination Known As Blunts. *Drug Alcohol Depend.* 2015; 150:77–84.
46. Kayal RA, Elias WY, Alharthi KJ, Demyati AK, Mandurah JM. Illicit drug abuse affects periodontal health status. *Saudi Med J.* 2014; 35 (7): 724–8.
47. Shekarchizadeh H, Khami M, Mohebbi S, Ekhtiari H, Virtanen J. Oral Health of Drug Abusers : A Review of Health Effects and. *Iran J Publ Heal.* 2013; 42 (9): 929–40.
48. Madnier I. Illicit drugs for toothache: Letter to editor of *Brit Dent J.* *Br Dent J.* 2002; 192(3): 120–1.
49. Benson MK, Bentley AM. Editorials Lung disease induced by drug addiction. *Thorax.* 1995; 50: 1125–7.
50. WU T-C, Tashkin DP, Djahed B, Rose JE. Pulmonary Hazards of Smoking Marijuana as Compared with Tobacco. *N Engl J Med.* 1988; 318 (6): 347–51.
51. Phillipson JD. 50 Years of Medicinal Plant Research - Every Progress in Methodology is a

- Progress in Science. *Planta Med.* 2003; 69 (6): 491–5.
52. Melamede R. Cannabis and tobacco smoke are not equally carcinogenic. *Harm Reduct J.* 2005; 2: 21.
 53. Galve Roperh I, Sanchez C, Cortes ML, Gomez del Pulgar T, Izquierdo M, Guzman M. Antitumoral action of cannabinoids: involvement of sustained ceramide accumulation and extracellular signal-regulated kinase activation. *Nat Med.* 2000; 6: 313–9.
 54. Heeschen C, Jang JJ, Weis M, Pathak A, Kaji S, Hu RS, et al. Nicotine stimulates angiogenesis and promotes tumor growth and atherosclerosis. *Nat Med.* 2001;7 (7): 833–9.
 55. Watzl B, Scuderi P, Watson RR. Influence of marijuana components (THC and CBD) on human mononuclear cell cytokine secretion in vitro. *AdvExpMedBiol.* 1991;288: 63–70.
 56. Sacerdote P, Martucci C, Vaccani A, Bariselli F, Panerai AE, Colombo A, Parolaro D, Massi P. The nonpsychoactive component of marijuana cannabidiol modulates chemotaxis and IL-10 and IL-12 production of murine macrophages both in vivo and in vitro. *J Neuroimmunol.* 2005;159(1–2):97–105.
 57. Napimoga MH, Benatti BB, Lima FO, Alves PM, Campos AC, Pena-dos-Santos DR, Severino FP, Cunha FQ, Guimarães FS. Cannabidiol decreases bone resorption by inhibiting RANK/RANKL expression and pro-inflammatory cytokines during experimental periodontitis in rats. *Int Immunopharmacol.* 2009; 9 (2): 216–22.
 58. Nogueira-Filho GR, Todescan S, Shah A, Rosa BT, Tunes U da R, Cesar Neto JB. Impact of Cannabis Sativa (Marijuana) Smoke on Alveolar Bone Loss: A Histometric Study in Rats. *J Periodontol.* 2011;82 (11): 1602–7.
 59. Idris AI, Sophocleous A, Landao-Bassonga E, Van't Hof RJ, Ralston SH. Regulation of bone mass, osteoclast function, and ovariectomy-induced bone loss by the type 2 cannabinoid receptor. *Endocrinology.* 2008; 149 (11): 5619–26.
 60. Idris AI, Van't Hof RJ, Greig IR, A RS, Al. E. Regulation of bone mass, bone loss and osteoclast activity by cannabinoid receptors. 2005; 11 (7): 774–9.
 61. Nakajima Y, Furuichi Y, Biswas KK, Hashiguchi T, Kawahara KI, Yamaji K, et al. Endocannabinoid, anandamide in gingival tissue regulates the periodontal inflammation through NF- κ B pathway inhibition. *FEBS Lett.* 2006; 580 (2): 613–9.
 62. Kozono S, Matsuyama T, Biwasa KK, Kawahara K ichi, Nakajima Y, Yoshimoto T, Yonamine Y, Kadomatsu H, Tancharoen S, Hashiguchi T, Noguchi K, Maruyama I. Involvement of the endocannabinoid system in periodontal healing. *Biochem Biophys Res Commun.* 2010; 394 (4): 928–33.
 63. Rawal SY, Tatakis DN, Tipton DA. Periodontal and Oral Manifestations of Mariiuan Use. *J Tenn Dent Assoc.* 2012; 92 (2): 26–31.
 64. Libro R, Scionti D, Diomede F, Marchisio M, Grassi G, Pollastro F, et al. Cannabidiol Modulates the Immunophenotype and Inhibits the Activation of the Inflammasome in Human Gingival Mesenchymal Stem Cells. *Front Physiol.* 2016; 7: 1–17.

Alejandro Francia: ale-fp@hotmail.com

Fecha de recibido: 17.10.2017 – Fecha de aceptado: 21.03.2018