



**UNIVERSIDAD  
VIÑA DEL MAR**  
UNIVERSIDAD VIÑA DEL MAR  
ESCUELA DE CIENCIAS DE LA SALUD  
ODONTOLOGÍA

**EFFECTO DE LA UTILIZACIÓN CRÓNICA DE LA CANNABIS SATIVA EN LA  
MODULACIÓN ENDÓGENA DEL DOLOR (DNIC) EN VOLUNTARIOS SANOS**

DEBORAH FLORES DÍAZ  
ALICIA GODOY ESPINOZA

Tesis para optar al título profesional de Cirujano Dentista y al grado académico  
de Licenciado en Ciencias Odontológicas

Profesor Guía: Dr. Nicolás Pinto Pardo

Agosto, 2021  
Viña del mar, Chile

## ÍNDICE

<b>1</b>	<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>6</b>
<b>2</b>	<b>MARCO TEÓRICO</b> .....	<b>8</b>
<b>2.1</b>	<b>DOLOR</b> .....	<b>8</b>
2.1.1	Clasificación del dolor .....	8
2.1.1.1	Según su duración .....	8
2.1.1.1.1	Agudo.....	8
2.1.1.1.2	Crónico.....	8
2.1.1.1.2.1	Sensibilización central.....	9
2.1.1.2	Según Etiopatogenia.....	9
2.1.1.2.1	Dolor Nociceptivo.....	9
2.1.1.2.1.1	Dolor Somático.....	9
2.1.1.2.1.2	Dolor Visceral.....	9
2.1.1.2.2	Dolor No Perceptivo.....	9
2.1.1.2.2.1	Dolor neuropático.....	10
2.1.1.2.2.2	Dolor Idiopático.....	10
2.1.1.3	Según la intensidad.....	10
2.1.1.3.1	Escalas de dolor .....	10
2.1.1.3.1.1	Escala analógica visual (EVA) .....	10
2.1.1.3.1.2	Escala numérica (NRS).....	10
2.1.1.3.1.3	Escala de calificación verbal (VRS) .....	10
2.1.1.3.1.4	Escala de las caras (FPS-R).....	11
2.1.2	Fisiología del dolor.....	11
2.1.2.1	Neuronas.....	11
<b>2.2</b>	<b>DNIC</b> .....	<b>13</b>
2.2.1	Mecanismo DNIC.....	13
2.2.2	Variación de dolor en hombres y mujeres .....	15
<b>2.3</b>	<b>SISTEMA ENDOCANNABINOIDE</b> .....	<b>16</b>
2.3.1	Mecanismo ECS .....	16
<b>2.4</b>	<b>CANNABIS SATIVA</b> .....	<b>18</b>
2.4.1	Cannabis y dolor.....	18
2.4.2	Uso de cannabis .....	18
<b>3</b>	<b>HIPÓTESIS</b> .....	<b>20</b>
<b>4</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>21</b>

4.1	<b>Objetivo general:</b> .....	<b>21</b>
4.2	<b>Objetivos específicos:</b> .....	<b>21</b>
<b>5</b>	<b>MATERIALES Y MÉTODOS</b> .....	<b>22</b>
5.1	<b>Tipo de estudio</b> .....	<b>22</b>
5.2	<b>Sujetos de estudio</b> .....	<b>22</b>
5.2.1	Universo .....	22
5.2.2	Tamaño de muestra .....	22
5.2.3	Selección de muestra .....	22
5.3	<b>Criterios de inclusión/ exclusión</b> .....	<b>22</b>
5.3.1	Criterios de inclusión .....	22
5.3.2	Criterio de exclusión .....	23
5.4	<b>Definición de variables</b> .....	<b>23</b>
5.5	<b>Materiales</b> .....	<b>25</b>
5.6	<b>Recolección de datos</b> .....	<b>26</b>
5.6.1	Lugar físico .....	26
5.6.2	Tiempo de recolección .....	26
5.6.3	Reclutamiento de voluntarios .....	26
5.6.3.1	Grupo experimental .....	26
5.6.3.2	Grupo control .....	27
5.6.3.3	Tiempos .....	27
5.6.3.3.1	Tiempo (-15') .....	27
5.6.3.3.2	Tiempo (0') .....	28
5.6.3.3.3	Tiempo (5') .....	28
5.6.3.3.4	Tiempo (15') .....	28
5.6.4	Análisis estadístico .....	29
5.7	<b>Consideraciones éticas</b> .....	<b>29</b>
<b>6</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	<b>30</b>
6.1	<b>Dolor a estímulos mecánicos cefálicos</b> .....	<b>31</b>
6.2	<b>Dolor a estímulos mecánicos extracefálicos</b> .....	<b>32</b>
6.3	<b>Escala VRS y dolor</b> .....	<b>34</b>
6.3.1	Escala VRS en estimulación mecánica cefálica .....	34
6.3.2	Escala VRS en estimulación mecánica extracefálica .....	35
6.4	<b>Dolor a estímulos mecánicos en hombres v/s mujeres</b> .....	<b>36</b>
6.4.1	Estímulos mecánicos cefálicos .....	36

6.4.1.1	Dolor a estímulos mecánicos cefálicos en hombres .....	36
6.4.1.2	Dolor a estímulos mecánicos cefálicos en mujeres .....	38
6.4.2	Estimulación mecánica extracefálica .....	39
6.4.2.1	Dolor a estímulos mecánicos extracefálicos en hombres .....	39
6.4.2.2	Dolor a estímulos mecánicos extracefálicos en mujeres .....	40
<b>6.5</b>	<b>Escala VRS y dolor en hombres v/s mujeres .....</b>	<b>42</b>
6.5.1	Estímulos mecánicos cefálicos .....	42
6.5.1.1	Escala VRS y dolor a estímulos mecánicos cefálicos en hombres.....	42
6.5.1.2	Escala VRS y dolor a estímulos mecánicos cefálicos en mujeres.....	43
6.5.2	Estímulos mecánicos extracefálicos .....	44
6.5.2.1	Escala VRS y dolor a estímulos mecánicos extracefálicos en hombres.....	44
6.5.2.2	Escala VRS y dolor a estímulos mecánicos extracefálicos en mujeres .....	45
<b>6.6</b>	<b>Nivel de estrés en estimulación térmica y mecánica .....</b>	<b>47</b>
6.6.1	Nivel de estrés en estimulación térmica .....	47
6.6.2	Nivel de estrés en estimulación mecánica cefálica.....	48
6.6.3	Nivel de estrés en estimulación mecánica extracefálica.....	49
6.6.4	Nivel de estrés en estimulación térmica en hombres y mujeres.....	50
6.6.5	Nivel de estrés en estimulación mecánica cefálica en hombres y mujeres .....	51
6.6.6	Nivel de estrés en estimulación mecánica extracefálica en hombres y mujeres...	52
<b>6.7</b>	<b>Comparación de presión arterial .....</b>	<b>53</b>
<b>7</b>	<b>DISCUSIÓN .....</b>	<b>55</b>
7.1	Limitaciones de estudio .....	60
7.2	Sugerencias de estudio .....	61
<b>8</b>	<b>CONCLUSIÓN .....</b>	<b>62</b>
<b>9</b>	<b>REFERENCIAS .....</b>	<b>63</b>
<b>10</b>	<b>ANEXOS .....</b>	<b>67</b>
10.1	Ficha clínica.....	67
10.2	Encuesta “Pain vigilance and awareness questionnaire (PVAQ)” .....	68
10.3	Encuesta “Anxiety Sensitivity Index-3 (ASI-3)” .....	69
10.4	“State-trait anxiety inventory (STAI)” .....	70
10.5	“Escala de catastrofismo ante el dolor (ECD)” .....	71
10.6	Escala EVA .....	72
10.7	Aprobación trabajo de investigación por parte del CEC-UVM.....	73

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1 .....	23
Tabla 2 .....	24
Tabla 3 .....	24
Tabla 4 .....	25

## 1 INTRODUCCIÓN

La asociación internacional de estudios del dolor (*IASP*) define dolor como “una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con, o similar a la asociada con, daño tisular real o potencial.” El dolor implica la elaboración de señales sensoriales, que se deben a la estimulación de nociceptores. Por otra parte, el dolor presenta una arista subjetiva que se ve influenciada por un componente emocional (1, 2).

Dentro de la clasificación del dolor, se encuentra el dolor agudo, que representa una respuesta fisiológica normal ante un estímulo y cumple un papel de advertencia. En cambio, el dolor crónico es desadaptativo y se caracteriza por ser un dolor espontáneo, causando deterioro funcional y discapacidad, por lo que se considera una patología (3, 4).

Existen controles endógenos que modulan el dolor, como el control inhibitorio nocivo difuso (DNIC). El DNIC es una especie de modulación endógena, mediante el cual se altera la respuesta nociceptiva. Es un proceso difuso, que ocurre no solo en el área local del estímulo nocivo, sino que también en áreas distantes (5).

A su vez, existen elementos exógenos que pueden ayudar a controlar el dolor, como la cannabis sativa. La cannabis también conocida como marihuana, es una planta psicoactiva, que es utilizada como analgesia en terapias alternativas del dolor. Está clasificada como una droga con alto potencial de abuso y sin un uso médico actualmente aceptado. La marihuana produce una resina que contiene 2 cannabinoides responsables de la reducción del dolor, que son delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) y cannabidiol (CBD) (6, 7).

En el mercado se puede encontrar cannabis en diferentes formatos como: hachís, hierbas (hojas y flores) y aceites. La forma más tradicional de consumir cannabis es fumarla, ya que sus efectos son más rápidos. Sin embargo, el uso de esta vía de administración es complicada por el alto riesgo de abuso y efectos respiratorios secundarios (6, 8).

Se ha descrito en la literatura que los pacientes consumidores de cannabis presentan una disminución en la percepción del dolor. Sin embargo, los metaanálisis encontrados que realizan una medición con dicha percepción no arrojaron diferencias significativas en los hallazgos clínicos. Por ende, no se tiene claridad si la cannabis podría participar como un agente exógeno para la modulación del dolor (6, 9).

La hipótesis de este trabajo de investigación postula que la utilización recreativa de cannabis modifica la efectividad del DNIC en voluntarios sanos.

## **2 MARCO TEÓRICO**

### **2.1 DOLOR**

Es útil afirmar que el «dolor» no es el resultado del funcionamiento de un sistema circunscrito y bien individualizado. Su principal función no depende propiamente de lo biológico, sino que también de lo psicológico y social (2).

#### **2.1.1 Clasificación del dolor**

El dolor se puede clasificar según duración, etiopatogenia e intensidad (3).

##### **2.1.1.1 Según su duración**

Según el curso del tiempo y duración, el dolor puede ser clasificado en dolor agudo o crónico (3).

###### **2.1.1.1.1 Agudo**

El dolor agudo es la respuesta fisiológica normal ante un estímulo nocivo. Es el resultado de receptores nociceptivos (nociceptores) en el lugar del daño tisular. Este dolor proporciona señales de advertencia. Además, es autolimitado y se resuelve en días o semanas (3).

###### **2.1.1.1.2 Crónico**

El dolor crónico se refiere generalmente a un dolor que persiste durante tres o más meses. Requiere un conocimiento profesional y un tratamiento del sistema nervioso hipersensible, desde la perspectiva biopsicológica y neuroplasticidad. Puede reducir la calidad de vida, el bienestar y la capacidad de funcionar a largo plazo (3, 10).

El dolor crónico se considera una patología, ya que, a medida que el dolor se cronifica, se provocan alteraciones a nivel del sistema nervioso central (SNC) que generan una respuesta nociceptiva anormal (4).

#### **2.1.1.1.2.1 Sensibilización central**

La sensibilización central podría explicar los cambios temporales, espaciales y de umbral, en la generación de sensibilidad anormal del dolor crónico en el SNC. La *IASP* describe la sensibilización central como una mayor capacidad de respuesta de las neuronas nociceptivas del SNC a su entrada aferente normal o subumbral. Esta respuesta aumentada da como resultado una reducción del umbral del dolor, una amplificación de las respuestas al dolor y una extensión de la sensibilidad al dolor en áreas no lesionadas. A su vez, hay una disfunción de los sistemas endógenos de control del dolor (4, 10).

#### **2.1.1.2 Según Etiopatogenia**

El dolor se divide en dos grupos fundamentalmente: Dolor nociceptivo y no perceptivo (3).

##### **2.1.1.2.1 Dolor Nociceptivo**

Dolor “fisiológico” se mantiene por lesión tisular continua y es el resultado de la sensibilización de los nociceptores periféricos, los cuales transforman el estímulo nocivo en electroquímico. Ese dolor se divide en somático y visceral (3).

##### **2.1.1.2.1.1 Dolor Somático**

Se debe a la excitación y sensibilización de los nociceptores en los tejidos: hueso, tejido blando periférico, articulaciones y músculos. Este dolor es intermitente y/o constante, por lo que se describe como punzante o cortante (3).

##### **2.1.1.2.1.2 Dolor Visceral**

Los órganos viscerales no son sensibles al dolor, por lo que es una respuesta nociceptiva difusa, poco localizada y referida (3).

##### **2.1.1.2.2 Dolor No Perceptivo**

Este dolor se divide en neuropático e idiopático (3).

#### **2.1.1.2.2.1 Dolor neuropático**

Dolor “patológico”, se cree que está causado por una alteración del proceso somatosensorial. No existe relación causal entre la lesión tisular y el dolor. Una de sus características patognomónicas es la presencia de alodinia, es decir, la aparición de dolor frente a estímulos no nociceptivos (3, 10).

#### **2.1.1.2.2.2 Dolor Idiopático**

El dolor idiopático es de causa desconocida (3).

### **2.1.1.3 Según la intensidad**

Las escalas de valoración del dolor son métodos clásicos que miden intensidad. Con su empleo se puede llegar a cuantificar la percepción subjetiva del dolor por parte del paciente (11).

#### **2.1.1.3.1 Escalas de dolor**

##### **2.1.1.3.1.1 Escala analógica visual (EVA)**

Permite medir la intensidad del dolor con la máxima reproductibilidad entre los observadores. Consiste en una línea horizontal de 10 cm, en cuyos extremos se encuentran las expresiones extremas de un síntoma, es decir 0 cm: “sin dolor” y 10 cm: “dolor máximo” (11).

##### **2.1.1.3.1.2 Escala numérica (NRS)**

Escala numerada del 0-10, donde 0 indica “sin dolor” y 10 indica “dolor máximo” (11).

##### **2.1.1.3.1.3 Escala de calificación verbal (VRS)**

Se utiliza una escala de 6 puntos, con los términos descriptivos “sin dolor”, “muy leve”, “leve”, “moderado”, “severo” y “muy severo”. Cada descriptor tiene un número asociado (11).

#### **2.1.1.3.1.4 Escala de las caras (FPS-R)**

Consiste en una escala pictórica con 6 caras que representan niveles crecientes de dolor. Las caras son clasificadas como 0, 2, 4, 6, 8 y 10. Es utilizada mayoritariamente en niños, adultos mayores y en personas con bajo nivel de alfabetización (11).

### **2.1.2 Fisiología del dolor**

El mecanismo básico del dolor consiste en 3 eventos:

- Transducción: ocurre a lo largo de la vía nociceptiva y corresponde al proceso por el cual el estímulo nociceptivo periférico se transforma en una señal eléctrica en los nociceptores.
- Transmisión: propagación del impulso nervioso hasta los niveles sensoriales del SNC. Existen dos vías para la transmisión de las señales: la vía ascendente y la vía descendente. La vía ascendente lleva la información sensorial hacia el cerebro, a través de la médula espinal. Mientras que la vía descendente transmite la modulación del dolor hacia la periferia.
- Modulación: constituido por neuronas de la médula espinal y del tracto neural descendente, los cuales pueden inhibir y modificar los centros superiores del dolor (12).

#### **2.1.2.1 Neuronas**

Las neuronas son el componente principal que conectan, reciben y procesan toda la información nociceptiva. Existen tres tipos de neuronas: neuronas sensoriales o aferentes, neuronas motoras o eferentes e interneuronas (transmiten señales entre las neuronas sensoriales y las motoras). Las neuronas sensoriales, que se encuentran en la dermis y la epidermis, se activan mediante un estímulo táctil (12).

El dolor está relacionado con la activación de receptores de las fibras aferentes primarias, que responden a estímulos térmicos y mecánicos, transmitiendo señales de conducción rápida a través de fibras mielinizadas (fibras A $\delta$ ) y de conducción lenta a estímulos de presión y temperatura por medio de fibras amielínicas (fibras C) (3).

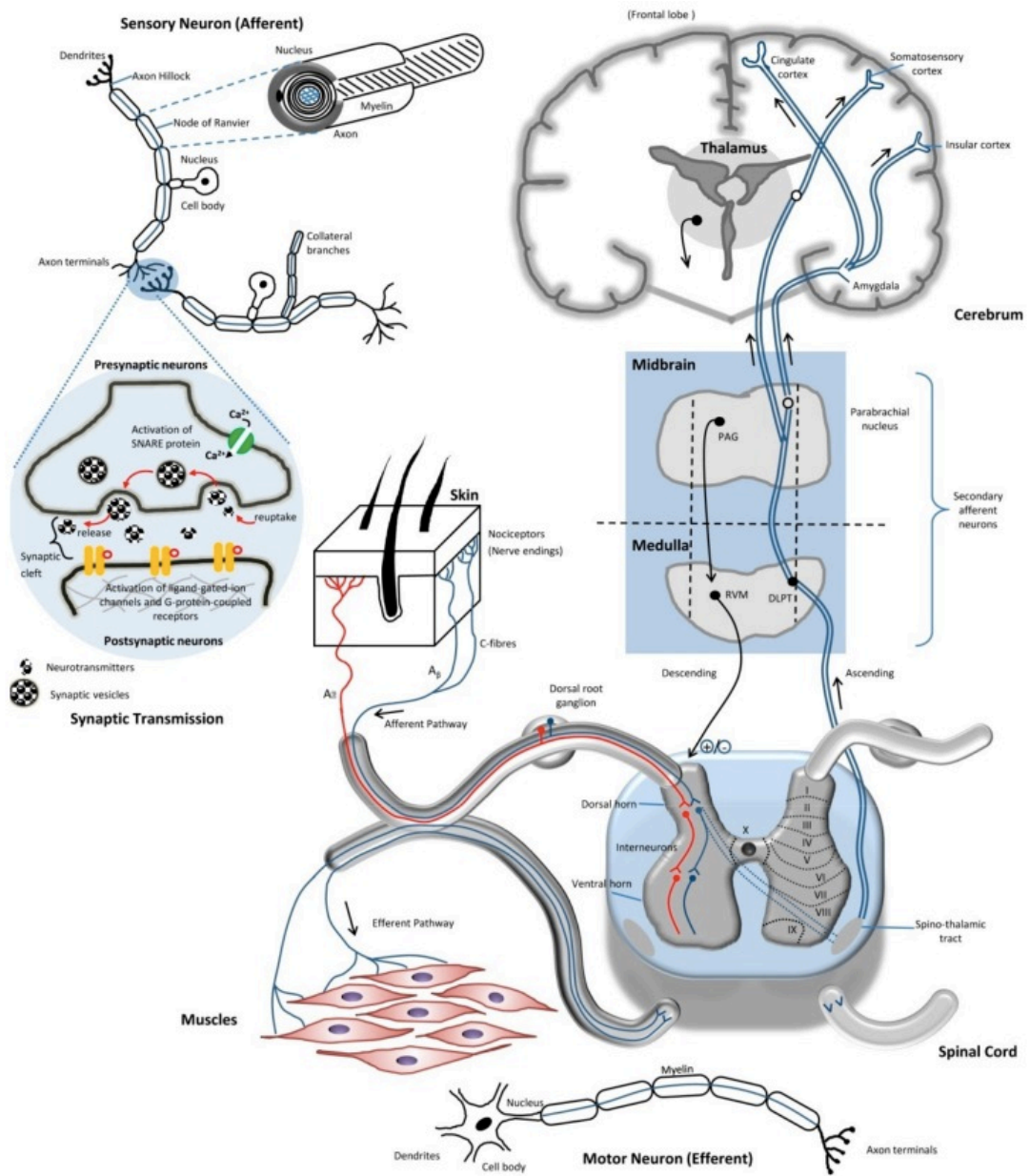


Figura 1. *Vía del dolor frente a estímulos nocivos* (12)

## **2.2 DNIC**

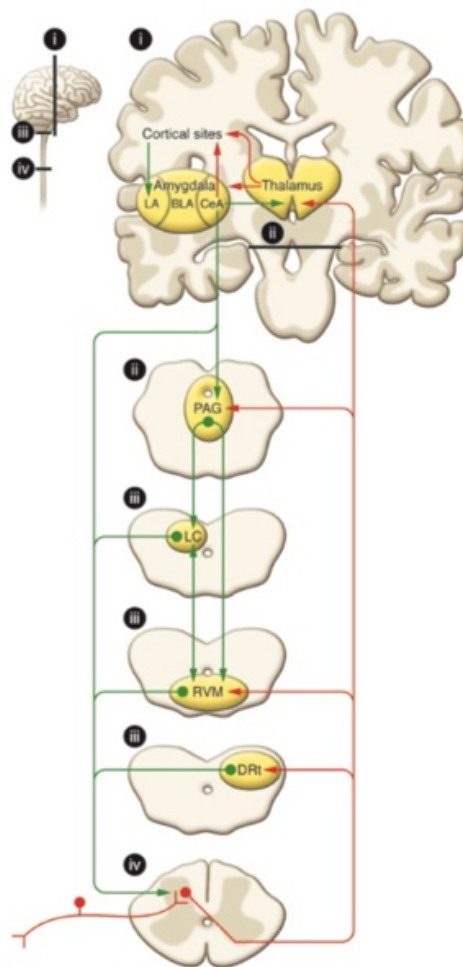
El control inhibitorio nocivo difuso (DNIC, por su nombre en inglés) es una especie de modulación endógena de control descendente, mediante el cual se altera la respuesta nociceptiva. Es un proceso difuso, que ocurre no solo en el área local del estímulo nocivo, sino que también en áreas distantes. El DNIC se conoce como el fenómeno de "el dolor inhibe el dolor". Las vías de dolor descendentes ejercen una modulación bidireccional, es decir, inhiben y facilitan el dolor (5, 13).

### **2.2.1 Mecanismo DNIC**

La activación del DNIC se produce cuando existe un estímulo nocivo intenso en alguna región del cuerpo que puede atenuar otro dolor. Se provoca una inhibición de las neuronas de segundo orden en la médula espinal y en el tronco encefálico. Este mecanismo se origina en la sustancia gris periacueductal. El estímulo nociceptivo viaja codificando el potencial de acción a través de la neurona aferente primaria. Esta neurona ingresa al asta dorsal y hace sinapsis con la neurona de transmisión. Las proyecciones de las fibras ascienden a través del tracto espinotalámico contralateral hacia el tálamo y las proyecciones colaterales van hacia los núcleos mesencefálicos, incluyendo el núcleo reticular dorsal (DRt), la médula ventromedial rostral (RVM) y la región gris periacueductal (PAG) (14, 15).

El circuito modulador descendente es un circuito sensible a los opiáceos y en las acciones de las drogas para aliviar el dolor, como los cannabinoides (15).

Los opiáceos y cannabinoides inhiben el dolor al aumentar la tasa de disparo de las células externas y al eliminar la pausa fuera de la célula en respuesta a estímulos nociceptivos, por lo tanto, esta inhibición de la actividad celular puede abolir los estados de dolor intensificados (15).



**Figura 2. Vías de modulación del dolor y DNIC.** Las entradas nociceptivas ingresan a el asta dorsal de la médula espinal mediante fibras aferentes primarias que realizan sinapsis en las neuronas de transmisión. Las vías representadas en rojo corresponden a las fibras de proyección que ascienden a través del tracto espinotalámico contralateral. Estas vías se dirigen al tálamo y las proyecciones colaterales apuntan a los núcleos mesencefálicos, incluyendo DRt, RVM, PAG del mesencéfalo. Las proyecciones descendentes de la DRt, representadas en color verde, son un componente crítico de la vía de DNIC. Las proyecciones rostrales de las áreas del tálamo incluyen los sitios corticales y la amígdala. La parte capsular lateral de la CeA ("amígdala nociceptiva") recibe impulsos nociceptivos del tronco encefálico y la médula espinal. Las entradas del tálamo y la corteza ingresan a través de la amígdala lateral (LA) y basolateral (BLA). La CeA envía las salidas a los sitios corticales y al tálamo, en los que se integran las percepciones cognitivas y conscientes del dolor. La modulación descendente del dolor está mediada a través de proyecciones al PAG, que también recibe entradas de otros sitios,

*incluyendo el hipotálamo, que se comunica con la RVM, así como con otros núcleos medulares que envían proyecciones descendentes a el asta dorsal espinal. El locus noradrenérgico (LC) recibe impulsos del PAG, se comunica con el RVM y envía proyecciones inhibitorias noradrenérgicas descendentes a la médula espinal. Las proyecciones espinopéales antinociceptivas y pronociceptivas de la RVM modulan de forma positiva y negativa las entradas nociceptivas, proporcionando un sistema regulador del dolor endógeno (16).*

### **2.2.2 Variación de dolor en hombres y mujeres**

Las diferencias de dolor con relación al género van desde el ámbito genético hasta el psicosocial. La evidencia reciente sugiere que la discrepancia más sólida parece radicar en la modulación neuroinmune del dolor, en donde se ha propuesto que ciertas moléculas y algunos tipos de células, afectan al dolor en un sexo y no en el otro (17).

En general, las mujeres tienen más probabilidades de experimentar trastornos dolorosos. Generalmente el umbral de dolor es más bajo que en hombres, debido a que tienen menor sensibilidad y mayor capacidad de discriminación. Esta susceptibilidad de la mujer puede estar relacionada con el ciclo menstrual, el embarazo y los cambios en la menopausia (18, 19).

La atención científica se ha centrado en algunos mecanismos subyacentes a los efectos dependientes del sexo de los cannabinoides, que hacen relación a las hormonas gonadales, a la farmacocinética y a la farmacodinamia de los cannabinoides. Las diferencias dependientes del sexo mediadas por las hormonas gonadales se han caracterizado de forma más exhaustiva en animales de laboratorio, y se dispone de pocos resultados de estudios en humanos. Estos estudios preclínicos han descrito que, cuando los niveles de estrógeno son elevados, las ratas hembras muestran una mayor sensibilidad a sustancias antinociceptivas en comparación a los machos. Mientras que la progesterona disminuye la sensibilidad a los efectos antinociceptivos de los cannabinoides. En cuanto a la farmacocinética, se han observado diferencias sexuales en el metabolismo del THC, en estudios preclínicos. En comparación a los machos, las hembras producen en mayor cantidad el principal metabolito activo del THC, modulada por hormonas gonadales. Con relación a la farmacodinamia estudios en humanos, han examinado la distribución de los receptores cannabinoides, donde se observó que la densidad del receptor CB1 era mayor en mujeres sanas no consumidoras de cannabis, en la fase folicular del ciclo menstrual en comparación con los hombres (20-25).

Según un estudio en ratas, publicado por Da Silva y cols. el año 2020, existe una diferencia en la inhibición endógena del dolor entre machos y hembras. Comparados con las hembras, los machos muestran una mayor respuesta analgésica inducida por DNIC, lo que indica mayor inhibición del dolor descendente en presencia de testosterona (13).

## **2.3 SISTEMA ENDOCANNABINOIDE**

El sistema endocannabinoide (ECS) es un sistema neuromodulador involucrado en funciones reguladoras del SNC como la analgesia. Está compuesto por receptores cannabinoides (CB1 y CB2, pertenecientes a receptores acoplados a proteína G), ligandos cannabinoides endógenos y enzimas responsables de la síntesis y degradación de los ligandos (7, 8, 26).

### **2.3.1 Mecanismo ECS**

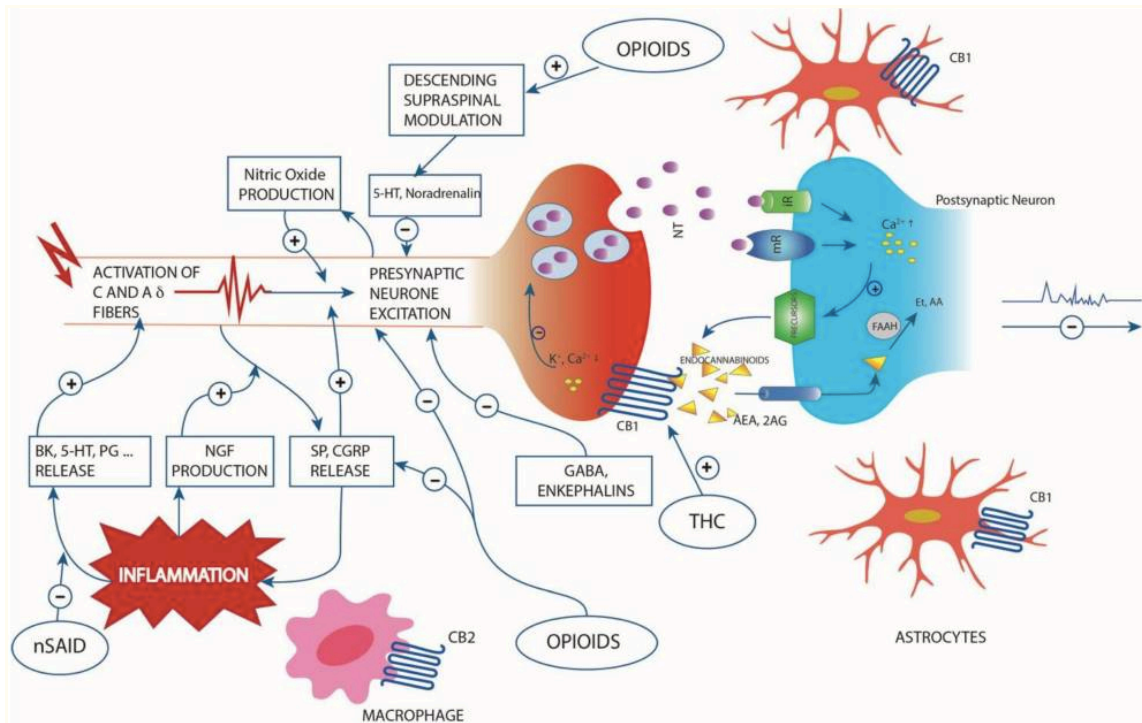
La activación del ECS tiene múltiples efectos asociados a la analgesia. Dentro de estos efectos se encuentran la inhibición de la transmisión nociceptiva ascendente, la activación de la vía descendente inhibitoria y la modificación del componente emocional del dolor (8, 27).

Los receptores CB1 están ubicados en regiones del SNC que participan en el procesamiento del dolor e inhiben la liberación de algunos neurotransmisores como el glutamato, dopamina, norepinefrina y acetilcolina (9, 28).

Los cannabinoides endógenos más importantes son la araquidonoiletanolamida (anandamida/AEA) y el 2-araquidonoilglicerol (2-AG). Son sintetizados en estructuras que están involucradas en la nocicepción (8, 28).

El ECS posee una señalización retrógrada. El 2-AG se sintetiza en la membrana postsináptica y, al ser un mensajero lipídico, se difunde fácilmente a través de la membrana hacia la hendidura sináptica y la hendidura pre-sináptica. En la periferia, CB1 se activa en la neurona pre-sináptica e inhibe la transmisión de señales nociceptivas. Además, CB1 se expresa en los ganglios de la raíz dorsal y en los terminales sensibles nociceptivos y no nociceptivos de la médula espinal, donde inhiben la liberación de neurotransmisores y la transmisión del dolor. A nivel talámico, el CB1 inhibe la transmisión nociceptiva ascendente, modificando el componente emocional del dolor, que actúa en el sistema límbico y en las zonas corticales. A su vez, CB1 activa la vía inhibitoria descendente. Mientras que CB2 ubicados en células inmunes y

queratinocitos, reducen la liberación de agentes pronociceptivos. El CB2 en la médula espinal modula la respuesta inmune, lo que conduce a la sensibilización neuronal en el dolor crónico. La transmisión de señales de cannabinoides cesa cuando el 2-AG es degradado por la monoacilglicerol lipasa (MAGL) (7, 8).



**Figura 3. Representación esquemática de patogénesis de estímulos nociceptivos y transmisión postsináptica mediada por la señalización endocannabinoide retrógrada**

Los endocannabinoides son sintetizados en la membrana postsináptica tras la activación neuronal. Los principales cannabinoides corresponden a 2-araquidonoilglicerol (2-AG) y anandamida (AEA). Los endocannabinoides, especialmente el 2-AG, atraviesan fácilmente la membrana y viajan de manera retrógrada hacia la membrana presináptica para activar a CB1. CB1 activado inhibe la liberación de neurotransmisores (NT) al inhibir la entrada de calcio. A su vez, el 2-AG puede activar a CB1 localizado en los astrocitos. La amida hidrolasa de ácidos grasos (FAAH), responsable de la degradación de AEA, se encuentra en el terminal postsináptico. La inflamación conduce a la liberación de mediadores químicos y a la regulación del factor de crecimiento nervioso (NGF), que modula el dolor. La interacción con THC también está representada en el esquema (29).

## **2.4 CANNABIS SATIVA**

La cannabis sativa posee casi 60 cannabinoides farmacológicamente activos (fitocannabinoides). Dentro de estos, los 2 cannabinoides responsables de la reducción del dolor son delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) y cannabidiol (CBD) (6, 7).

### **2.4.1 Cannabis y dolor**

La cannabis ejerce su acción mediante THC y CBD. El THC es el principal cannabinoide psicoactivo del cannabis. Este componente se une a los receptores CB1 y CB2, imitando los efectos de los endocannabinoides. Aunque el CBD no parece actuar sobre estos receptores, puede reducir los efectos psicotrópicos del THC, relacionándose con propiedades analgésicas y antiinflamatorias, que podrían deberse a efectos alostéricos negativos sobre CB1 (27, 30-32).

El mecanismo de acción de la cannabis en la modulación del dolor parece ser a través del THC a nivel de SNC y SNP (32).

Otro método que se está estudiando, es el de los efectos antiinflamatorios que poseen los cannabinoides. La inflamación puede causar dolor agudo y crónico, por lo que los tratamientos que reducen la inflamación pueden aliviar el dolor. El CBD es un compuesto antiinflamatorio, que es capaz de prevenir el dolor a través de sus acciones antiinflamatorias (9).

### **2.4.2 Uso de cannabis**

Una de las limitaciones del uso clínico de cannabinoides proviene de las preocupaciones sobre su perfil de seguridad, la posibilidad de provocar adicción y efectos secundarios. Algunos efectos secundarios están relacionados con el riesgo de trastornos psicóticos o la exacerbación de enfermedades psiquiátricas previas (8).

En el año 1973, Hochman y Cols. establecieron tres categorías para clasificar a los consumidores de cannabis. En la primera categoría se encuentran los usuarios que no utilizan marihuana o los que han consumido de manera experimental. En el segundo grupo se encuentran los consumidores ocasionales de marihuana, los que en el último año han consumido al menos diez veces o como máximo dos veces por semana en los últimos tres años. En la última categoría, se consideran los consumidores crónicos, con un uso de tres o más veces a la semana durante tres años, o uso diario durante los últimos dos años (33).

Sin embargo, una investigación reciente catalogó a los consumidores sobre la base de encuestas aplicadas sobre la utilización de cannabis durante su vida y en los últimos 30 días. Los usuarios que no la habían utilizado, fueron considerados no consumidores. Aquellos que la utilizaron al menos una vez en su vida, pero nunca en los últimos 30 días, se consideraron usuarios experimentales. Los usuarios que la utilizaron una o dos veces en los últimos 30 días se consideraron consumidores ocasionales. Y los usuarios que informaron haberla usado más de 3 veces en los últimos 30 días se consideraron usuarios frecuentes (34).

Si bien existen varios estudios que relacionan el consumo de cannabis con la modulación del dolor, estos se limitan en su mayoría, a personas que padecen enfermedades que desarrollan dolores de tipo crónico.

Hasta la fecha existen muy poca evidencia científica sobre la cannabis y su participación en la modulación endógena del dolor (DNIC).

En la literatura se ha descrito que los usuarios consumidores de cannabis presentan una disminución en la percepción del dolor. Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en los diversos estudios clínicos, con relación al grupo control. Por ende, no se tiene claridad si la cannabis pudiese participar como un agente exógeno para la modulación del dolor (6, 9).

Se conoce que el dolor posee un componente emocional, que podría estar influenciado por el estrés y la ansiedad. Es por esto, que la efectividad del DNIC podría verse afectado y modificar la expresión del dolor (2, 35).

Desde esta perspectiva, es muy importante investigar sobre el dolor y su modulación, para orientar el tratamiento y el alivio del dolor de nuestros pacientes.

### **3 HIPÓTESIS**

La utilización de cannabis modifica la efectividad del control inhibitorio descendente del dolor (DNIC) en voluntarios sanos.

## **4 OBJETIVOS**

### **4.1 Objetivo general:**

- Identificar la efectividad del DNIC en voluntarios sanos consumidores de cannabis.

### **4.2 Objetivos específicos:**

- Determinar la efectividad del DNIC en voluntarios sanos consumidores y no consumidores de cannabis al momento de recibir estímulos nociceptivos.
- Indicar las diferencias en cuanto a percepción del dolor entre hombres y mujeres, tanto en voluntarios consumidores como no consumidores de cannabis.
- Determinar la posible relación entre ansiedad y estrés con la efectividad del DNIC en ambos grupos experimentales.

## **5 MATERIALES Y MÉTODOS**

### **5.1 Tipo de estudio**

Estudio descriptivo experimental cuantitativo transversal.

### **5.2 Sujetos de estudio**

#### **5.2.1 Universo**

Todo voluntario sano consumidor y no consumidor de cannabis entre 18 y 50 años, que sea usuario de la clínica odontológica de la Universidad Viña del Mar.

#### **5.2.2 Tamaño de muestra**

La muestra corresponde a 57 voluntarios sanos entre 18 y 50 años, de los cuales 27 son consumidores habituales de cannabis y 28 no consumidores de cannabis.

#### **5.2.3 Selección de muestra**

Se estableció mediante muestreo no probabilístico por conveniencia.

### **5.3 Criterios de inclusión/ exclusión**

#### **5.3.1 Criterios de inclusión**

- Mujeres y hombres sanos entre 18 y 50 años.
- Mujeres y hombres sin dolor crónico.
- No estar en tratamientos farmacológicos asociados a analgésicos, antidepresivos, ansiolíticos, antihipertensivos o anticonvulsivantes.

### 5.3.2 Criterio de exclusión

- Mujeres y hombres con enfermedades sistémicas.
- Mujeres embarazadas.
- Mujeres menopáusicas.

### 5.4 Definición de variables

<b>Variable demográfica</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Unidad de medida</b>
<b>Sexo</b>	Conjunto de características biológicas que definen al humano como femenino o masculino.	Categorización visual entre presencia de hombre o mujer.	Cualitativa nominal	Femenino Masculino
<b>Edad</b>	Tiempo que ha vivido una persona.	Se registra los años cumplidos a la fecha de la evaluación.	Cuantitativa discreta	18-50 años

Tabla 1: **Variables independientes demográficas**

Fuente: Elaboración propia

<b>Variable subjetiva</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Unidad de medida</b>
<b>Intensidad del dolor</b>	Escala EVA consta de una línea de 10 cm, donde 0 cm significa sin dolor y 10 cm significa dolor máximo.	Se le solicita al voluntario que indique la intensidad del dolor a lo largo de la línea.	Cualitativa ordinal	Escala EVA 0: sin dolor 10: dolor insoportable
<b>Nivel de ansiedad y tranquilidad</b>	Ansiedad/estrés: reacción adaptativa de emergencia que surge a partir de diferentes situaciones percibidas como amenazantes. Tranquilidad: estado de bienestar, calma o despreocupación.	Registro del nivel de ansiedad o de tranquilidad en escala numérica con valores que van desde -10 al 10.	Cualitativa ordinal	Escala numérica -10: relajación total 0: neutro (ni relajado, ni estresado) 10: estrés total.

Tabla 2.: **Variables independientes subjetivas**

Fuente: Elaboración propia

<b>Variable objetiva</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Unidad de medida</b>
<b>Presión arterial</b>	Fuerza que ejerce la sangre contra la pared arterial. La presión sistólica se mide durante los latidos del corazón y la presión diastólica se mide en reposo.	Antes y después del procedimiento, se registra la presión arterial del voluntario.	Cuantitativa ordinal	Sistólica mmHg Diastólica mmHg
<b>Frecuencia cardiaca</b>	Número de veces que se contrae el corazón durante un minuto.	Antes y después del procedimiento, se registra la frecuencia cardiaca del voluntario.	Cuantitativa ordinal	Latidos por minuto (LPM)

Tabla 3: **Variables objetivas**

Fuente: Elaboración propia

<b>Variable interviniente</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Unidad de medida</b>
<b>DNIC</b>	El control inhibitorio descendente (DNIC) es un mecanismo de modulación del dolor endógeno.	DNIC se registra a través de la escala EVA, antes y después del procedimiento.	Cuantitativa discreta	Escala EVA  0: Sin dolor  10: Dolor insoportable.
<b>Cannabis</b>	Planta psicoactiva que es utilizada como terapia alternativa en la modulación del dolor.	Se considera consumidor al usuario que utilice cannabis 2-3 veces por semana durante un año. Y no consumidor al usuario experimental y al no consumidor.	Cualitativa nominal	Consumidor  No consumidor

Tabla 4. **Variables intervinientes**

Fuente: Elaboración propia

### 5.5 Materiales

- Monitor digital de presión arterial.
- Recipiente de acero inoxidable.
- Bolsa de cubos de hielo.
- Agua a 4 °C.
- Termómetro digital.
- Estimulador Von Frey electrónico Kratos Brasil ®.
- Encuesta “Anxiety Sensitivity Index-3 (ASI-3)”.
- Encuesta “Escala de catastrofismo ante el dolor (ECD)”.
- Encuesta “State-trait anxiety inventory (STAI)”.
- Encuesta “Pain vigilance and awareness questionnaire (PVAQ)”.
- Ilustración de escala EVA.
- Lápiz pasta.
- Cronómetro.

- Alcohol gel.
- Toalla absorbente.

## **5.6 Recolección de datos**

### **5.6.1 Lugar físico**

Se llevó a cabo en las dependencias de la clínica odontológica de la Universidad Viña del Mar, ubicada en el 5to. piso de Av. Libertad 1348.

### **5.6.2 Tiempo de recolección**

Durante los meses de enero y febrero del año 2021.

### **5.6.3 Reclutamiento de voluntarios**

Se realizaron afiches informativos sobre la investigación, que fueron entregados de manera presencial en los alrededores de la clínica odontológica de la Universidad Viña del Mar. Además, fueron difundidos a través de redes sociales como: Instagram, Facebook y WhatsApp.

Se reclutaron 57 voluntarios que se ajustaron a los criterios de inclusión del estudio, de los cuales 27 formaron parte del grupo experimental o consumidor y 30 voluntarios del grupo control o no consumidor.

En la primera cita se le solicitó al voluntario leer y firmar el consentimiento informado. Además, se rellenó la ficha clínica con los datos personales de los voluntarios (Anexo I). Se les pidió que contestaran las encuestas de ansiedad, depresión, estrés y la de escala de catástrofe (Anexo II, III, IV y V).

#### **5.6.3.1 Grupo experimental**

Incluye voluntarios sanos masculinos y femeninos que son consumidores habituales de cannabis con una antigüedad de 1 año mínimo.

### **5.6.3.2 Grupo control**

Incluye voluntarios sanos masculinos y femeninos que no son consumidores habituales de cannabis.

### **5.6.3.3 Tiempos**

En la cita, la evaluación incluyó cuatro tiempos: tiempo (-15), tiempo (0), tiempo (5) y tiempo (15).

#### **5.6.3.3.1 Tiempo (-15')**

En el tiempo (-15'), se registran los signos vitales iniciales mediante un esfigmomanómetro digital, que proporciona datos de frecuencia cardiaca y de presión arterial.

En este tiempo se realiza estimulación mecánica y térmica. Para la estimulación mecánica se utiliza un estimulador digital electrónico Von Frey. El extremo del dispositivo posee un vástago de metal que puede medir la presión aplicada en un cuerpo y generar un valor kilogramo/fuerza (Kg/F). El vástago está conectado a una fuente de alimentación eléctrica y a una pantalla. La pantalla muestra la presión y una escala que indica la tasa de aumento de la fuerza de presión. El vástago del instrumento es ubicado por el examinador, inicialmente en el área cefálica, en el músculo masetero derecho y posteriormente en la región extracefálica, en la porción distal del dedo índice de la mano derecha, hasta que el voluntario indique cuando comienza a generar molestia. Después de la estimulación, se obtienen cuatro valores. Dos que corresponden al valor kilogramo/fuerza (Kg/F) del estimulador digital asociado a la estimulación de masetero y del dedo índice. Los otros dos valores corresponden al valor de la percepción del dolor según escala EVA de cada una de las zonas.

Para la estimulación térmica, el voluntario debe introducir completamente su mano izquierda en un recipiente de acero inoxidable con hielo y agua a 4 °C, hasta que comience a generar molestia (se utiliza la mano contralateral de la estimulación mecánica para activar el DNIC). Se registra percepción del dolor de la mano izquierda, según escala EVA.

#### **5.6.3.3.2 Tiempo (0')**

Comienza 15 minutos después del tiempo (-15'). En esta etapa de la evaluación se debe instruir al voluntario para que introduzca completamente su mano izquierda en el recipiente con agua y hielo, y notifique cuando comience a sentir una molestia tolerable. Sin sacar la mano del recipiente, se realiza la estimulación mecánica en la región del masetero del lado derecho y en la zona del dedo índice de la mano derecha.

Después de la estimulación mecánica, el voluntario debe retirar su mano izquierda del recipiente con agua. Y se procede a registrar en la ficha clínica, el valor Kg/F que entrega el monitor digital, seguido de la interpretación del paciente a la percepción del dolor del dedo, del masetero y de la mano izquierda, según la escala EVA. Se registran los signos vitales que son obtenidos a través del monitor de presión digital y se anotan en la ficha.

Finalmente, se evalúa el nivel de ansiedad y tranquilidad del voluntario, según escala numérica que va desde -10 al 10, de las tres zonas estimuladas.

#### **5.6.3.3.3 Tiempo (5')**

Comienza 5 minutos terminado el tiempo (0'). En esta etapa de la evaluación se excluye la estimulación térmica. Se estimula mecánicamente la región maseterina derecha y la porción distal del dedo índice de la mano derecha. Se concluye con la obtención de los signos vitales, valor kilogramo/fuerza (Kg/F) y percepción del dolor, según escala EVA, de las dos zonas estimuladas.

#### **5.6.3.3.4 Tiempo (15')**

Se realiza pasados 10 minutos del tiempo (5') de la evaluación, y se repite el mismo procedimiento, donde se excluye la estimulación térmica. Se registran los datos obtenidos de la estimulación mecánica en la ficha clínica, seguido de los signos vitales y la percepción del dolor de ambas zonas estimuladas, según escala EVA.

#### **5.6.4 Análisis estadístico**

El análisis estadístico fue realizado utilizando técnicas estadísticas que proporcionaron los registros basados en la recopilación de datos según encuestas y tests, que fueron aplicados a los voluntarios, antes y después del procedimiento.

Los datos obtenidos se estudiaron mediante análisis de normalidad de datos según el test de Pearson, y luego se aplicó test ANOVA y de Tukey.

#### **5.7 Consideraciones éticas**

Los voluntarios evaluados se encuentran en total conocimiento del procedimiento al cual se van a someter y el propósito de la investigación. La identidad de los participantes está totalmente protegida.

El estudio cuenta con un consentimiento informado, que incluye toda la información relacionada con la finalidad, los riesgos y los beneficios de la investigación, además de la toma de una decisión libre no forzada sobre su participación en el estudio.

## 6 RESULTADOS

Se utilizó estadística descriptiva para el análisis de los resultados. Se espera que los resultados demuestren una diferencia en la percepción del dolor, donde exista una modificación en la efectividad del DNIC, a través de las estimulaciones térmicas y mecánicas, entre voluntarios sanos no consumidores de cannabis (grupo No CN) y voluntarios sanos consumidores habituales de cannabis (grupo CN).

Los valores-p son representados según lo siguiente:

	Signo	Valor p
CN v/s CN	*	0.05 – Diferencia significativa
	**	0.01 – Diferencia significativa
	***	0.001 – Diferencia significativa
No CN v/s No CN	+	0.05 – Diferencia significativa
	++	0.01 – Diferencia significativa
	+++	0.001 – Diferencia significativa

Fuente: Elaboración propia

## 6.1 Dolor a estímulos mecánicos cefálicos

### Cephalic mechanical pain

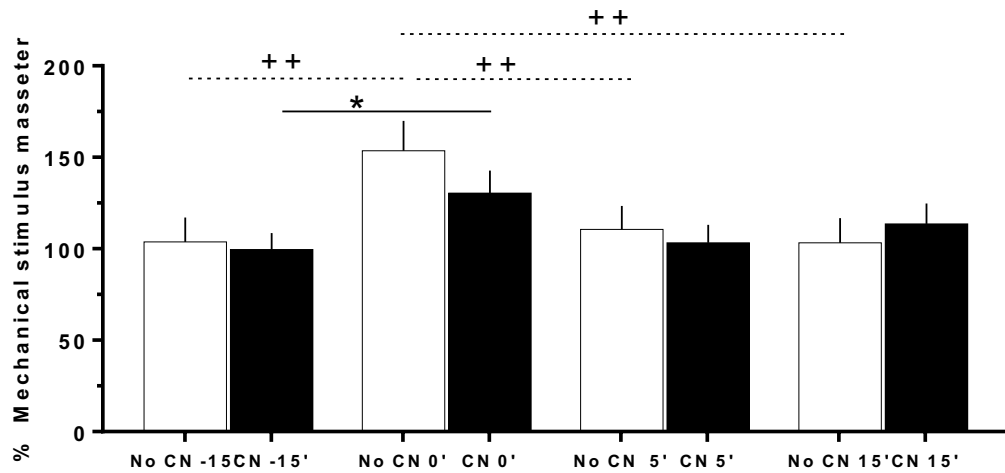


Figura 4. **Dolor por estimulación mecánica cefálica (masetero) en consumidores y no consumidores de cannabis**

El eje vertical está representado por el porcentaje de kilogramos/fuerza aplicados en la región cefálica, específicamente el músculo masetero. En el eje horizontal están: el grupo No CN (blanco) que representa a los voluntarios no consumidores y el grupo CN (negro) que representa a los consumidores de cannabis. Ambos agrupados en los cuatro tiempos en los que fueron sometidos al estímulo mecánico: -15' tiempo inicial; tiempo 0' agua; tiempo 5', tiempo 15'.

En el grupo No CN (blanco) se observó (Fig. 4) mayor tolerancia (150%) al estímulo mecánico cefálico ( $p < 0.001$ ) en el tiempo (0'). En el tiempo (5') la tolerancia al estímulo mecánico disminuyó (110%) a valores significativos ( $p < 0.001$ ). Posteriormente en el tiempo (15'), la tolerancia al estímulo mecánico había disminuido (100%) en valores significativos ( $p < 0.001$ ) en comparación a los valores del tiempo (0').

Por otro lado, se observó (Fig. 4) que el grupo CN (negro) mostró mayor tolerancia (130%) al estímulo mecánico cefálico ( $p < 0.05$ ) en el tiempo (0'). En el tiempo (5') (100%) y (15')(115%) la tolerancia al estímulo había disminuido a valores no significativos en comparación a los valores iniciales.

Entre ambos grupos se observa (Fig. 4) que existen diferencias significativas, en la activación del DNIC en el tiempo (0') con relación al tiempo inicial, sin embargo, se observa que existe una mayor tolerancia (150%) frente a la estimulación mecánica cefálica en el grupo No CN (blanco).

Estos resultados sugieren que el grupo CN (negro) tiende a aguantar menos la estimulación mecánica en comparación al grupo No CN (blanco). La diferencia significativa de la eficiencia del DNIC entre ambos grupos, es mayor en el grupo No CN (blanco) (resistencia al dolor mecánico cefálico) comparado con el grupo CN (negro) a los 5 minutos, lo que demuestra que la duración de la actividad del DNIC se mantiene por mayor tiempo en el grupo No CN (blanco).

## 6.2 Dolor a estímulos mecánicos extracefálicos

### Extracerebral mechanical pain

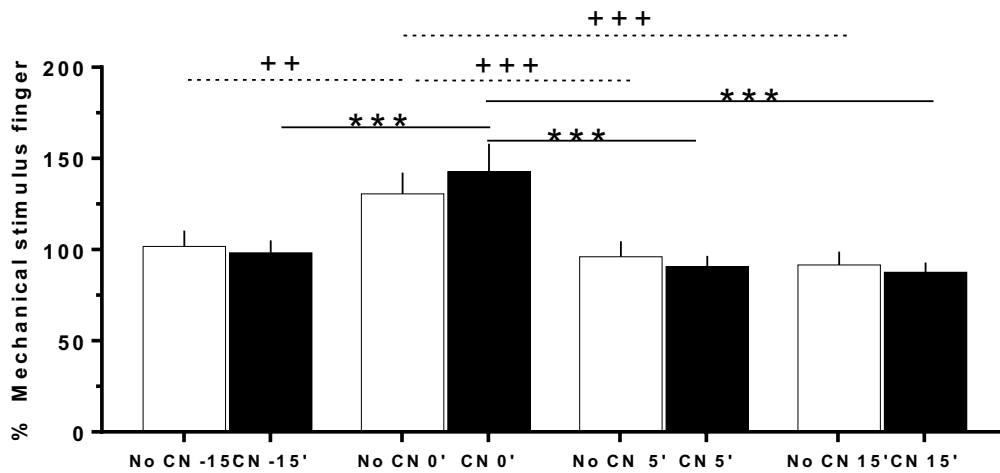


Figura 5. Dolor por estimulación mecánica extracefálica (dedo índice) en consumidores y no consumidores de cannabis

El eje vertical está representado por el porcentaje de kilogramos/fuerza aplicados en la región extracefálica, específicamente en el dedo índice. En el eje horizontal están: el grupo No CN (blanco) que representa a los voluntarios no consumidores y el grupo CN (negro) que representa a los consumidores de cannabis. Ambos agrupados en los cuatro tiempos en los que fueron sometidos al estímulo mecánico: -15' tiempo inicial; tiempo 0' agua; tiempo 5', tiempo 15'.

Se observó (Fig. 5) que el grupo No CN (blanco) mostró mayor tolerancia (130%) al estímulo mecánico extracefálico ( $p < 0.01$ ) en el tiempo (0'). En el tiempo (5') la tolerancia al estímulo mecánico disminuyó (100%) a valores significativos ( $p < 0.001$ ). Posteriormente en el tiempo (15') la tolerancia al estímulo mecánico había disminuido (90%) a valores significativos ( $p < 0.001$ ), en comparación a los valores del tiempo (0').

Por otro lado, se observó (Fig. 5) que el grupo CN (negro) mostró mayor (145%) tolerancia al estímulo mecánico extracefálico ( $p < 0.001$ ) en el tiempo (0'). En el tiempo (5') la tolerancia al estímulo había disminuido (90%) a valores significativos ( $p < 0.001$ ), al igual que el tiempo (15') (85%) ( $p < 0.001$ ), en comparación a los valores del tiempo (0').

Estos resultados sugieren que a nivel extracefálico, posterior a la estimulación condicional de dolor (frío) aplicado en el tiempo (0'), el grupo CN posee mayor resistencia al DNIC. Esto se extrapola a que el efecto de la cannabis a nivel del dolor extracefálico, posee una mayor activación del DNIC en comparación al dolor cefálico. Es decir, en el grupo CN es mucho más efectivo el DNIC extracefálico.

### 6.3 Escala VRS y dolor

#### 6.3.1 Escala VRS en estimulación mecánica cefálica

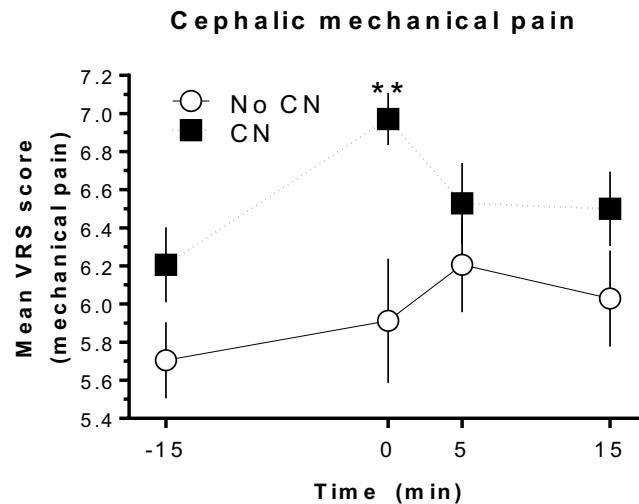


Figura 6. Comparación del dolor percibido en la *estimulación mecánica cefálica en usuarios consumidores y no consumidores de cannabis*

El eje vertical representa la escala VRS (similar a EVA) que interpreta el dolor percibido ante el estímulo mecánico cefálico. El eje horizontal muestra el grupo No CN (blanco) y el grupo CN (negro) en los cuatro tiempos en los que fueron sometidos a la estimulación mecánica en el músculo masetero.

Se constató (Fig. 6) que en el grupo No CN (blanco) existió un aumento no significativo de la escala VRS (5.9) en el tiempo (0'). Posteriormente el nivel de dolor percibido, según la escala VRS (6.2) aumentó, generando diferencias no significativas en el tiempo (5'). Luego en el tiempo (15') descendió (6.1) no significativamente el nivel de dolor respecto a los valores iniciales.

Por otra parte, se observó (Fig. 6) que en el grupo CN (negro) existió un aumento significativo ( $p < 0.01$ ) del dolor percibido, según escala VRS (7.0) en el tiempo (0'), al estimular el DNIC. Posteriormente el nivel de dolor disminuyó, generando diferencias no significativas en el tiempo (5')(6.55) y (15')(6.5).

Estos resultados mostraron que el grupo CN (negro) presentó mayor sensación de dolor percibido, según escala VRS, en comparación al grupo No CN (blanco) durante la estimulación mecánica cefálica.

### 6.3.2 Escala VRS en estimulación mecánica extracefálica

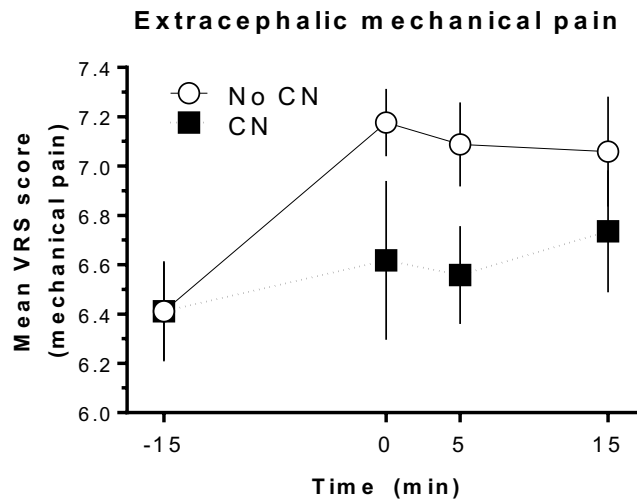


Figura 7. **Comparación del dolor percibido en la estimulación mecánica extracefálica en usuarios consumidores y no consumidores de cannabis**

El eje vertical representa la escala VRS (similar a EVA) que interpreta el dolor percibido ante el estímulo mecánico extracefálico. El eje horizontal muestra el grupo No CN (blanco) y el grupo CN (negro) en los cuatro tiempos en los que fueron sometidos a la estimulación mecánica en el dedo índice.

Se constató (Fig. 7) que en el grupo No CN (blanco) existió un aumento no significativo de la escala VRS (7.2) en el tiempo (0'). Posteriormente el nivel de dolor percibido, según la escala VRS disminuyó, generando diferencias no significativas en el tiempo (5')(7.1) y (15')(7.05).

Por otra parte, se observó (Fig. 7) que en el grupo CN (negro) existió un aumento no significativo del dolor percibido, según escala VRS (6.6), en el tiempo (0'). Posteriormente el nivel de dolor disminuyó (6.55), generando diferencias no significativas en el tiempo (5'). Luego en el tiempo (15') aumentó (6.75) no significativamente el nivel de dolor respecto a los valores iniciales.

Estos resultados mostraron que el grupo No CN (blanco) presentó mayor sensación de dolor percibido, según escala VRS, en comparación al grupo CN (negro) durante la estimulación mecánica extracefálica. En conclusión el grupo CN (negro) posee mayor tolerancia y menor percepción del dolor a nivel extracefálico, en comparación con el grupo No CN (blanco). Lo cual se condice con las figuras anteriores donde vemos que el DNIC en voluntarios consumidores de cannabis, está menos activo a nivel cefálico. Esto señala que los consumidores de cannabis tienen mayor percepción del dolor nivel cefálico y sienten menos dolor a nivel extracefálico.

#### 6.4 Dolor a estímulos mecánicos en hombres v/s mujeres

##### 6.4.1 Estímulos mecánicos cefálicos

##### 6.4.1.1 Dolor a estímulos mecánicos cefálicos en hombres

##### Cephalic mechanical pain (Men)

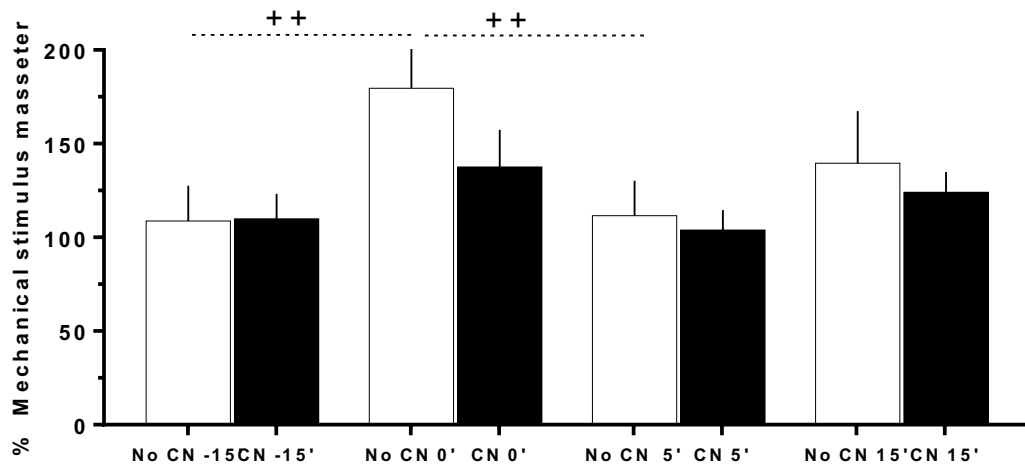


Figura 8. Dolor por estimulación mecánica cefálica (masetero) en hombres consumidores y no consumidores de cannabis

El eje vertical está representado por el porcentaje de kilogramos/fuerza aplicados en la región cefálica, específicamente el músculo masetero. En el eje horizontal están: el grupo No CN (blanco) que representa a los voluntarios hombres no consumidores y al grupo CN (negro) que representa a los hombres consumidores de cannabis. Ambos agrupados en los cuatro tiempos en los que fueron sometidos al estímulo mecánico.

En el grupo No CN (blanco) se observó (Fig. 8) mayor tolerancia (175%) al estímulo mecánico cefálico ( $p < 0.01$ ) en el tiempo (0'). En el tiempo (5') la tolerancia al estímulo mecánico disminuyó (115%) a valores significativos ( $p < 0.01$ ). Posteriormente en el tiempo (15'), la tolerancia al estímulo mecánico había aumentado (145%) a valores no significativos en comparación a los valores iniciales.

Por otro lado, se observó (Fig. 8) que el grupo CN (negro) mostró mayor tolerancia (135%) al estímulo mecánico cefálico en el tiempo (0') con valores no significativos. En el tiempo (5')(100%) y (15')(125%) la tolerancia al estímulo había disminuido a valores no significativos en comparación a los valores iniciales.

Estos resultados sugieren que el grupo de hombres CN (negro) tiende a aguantar menos la estimulación mecánica en comparación al grupo de hombres No CN (blanco). La diferencia significativa de la eficiencia del DNIC entre ambos grupos, es mayor en el grupo de hombres No CN (blanco) (resistencia al dolor mecánico cefálico) comparado con el grupo de hombres CN (negro) a los 5 minutos, lo que demuestra que la duración de la actividad del DNIC se mantiene por mayor tiempo en el grupo No CN (blanco).

### 6.4.1.2 Dolor a estímulos mecánicos cefálicos en mujeres

#### Cephalic mechanical pain (Women)

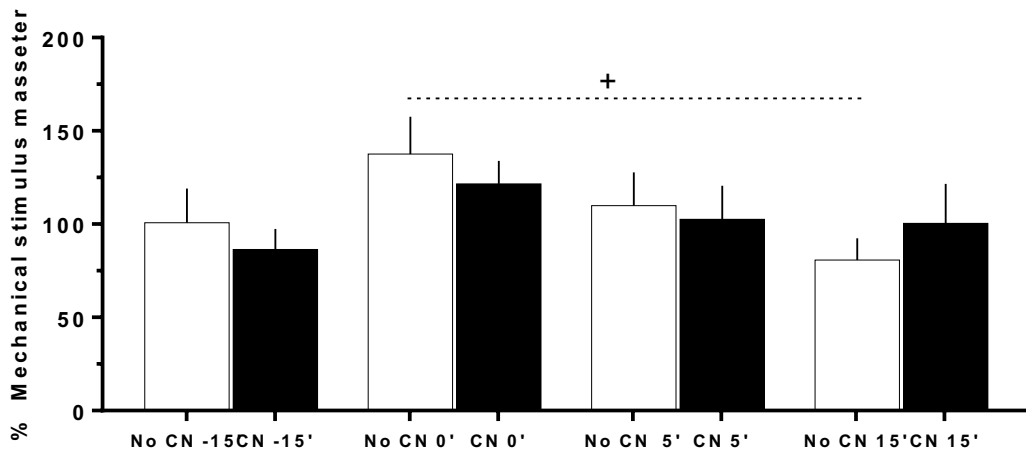


Figura 9. Dolor por estimulación mecánica cefálica (masetero) en mujeres consumidoras y no consumidoras de cannabis

El eje vertical está representado por el porcentaje de kilogramos/fuerza aplicados en la región cefálica, específicamente el músculo masetero. En el eje horizontal están: el grupo No CN (blanco) que representa a las mujeres voluntarias no consumidoras y al grupo CN (negro) que representa a las mujeres consumidoras de cannabis. Ambos agrupados en los cuatro tiempos en los que fueron sometidos al estímulo mecánico.

En el grupo No CN (blanco) se observó (Fig. 9) mayor tolerancia (145%) al estímulo mecánico cefálico en el tiempo (0'), con valores no significativos. En el tiempo (5') la tolerancia al estímulo mecánico disminuyó (110%) a valores no significativos. Posteriormente en el tiempo (15'), la tolerancia al estímulo mecánico había disminuido (80%) significativamente ( $p < 0.5$ ) en comparación a los valores iniciales.

Por otro lado, se observó (Fig. 9) que el grupo CN (negro) mostró mayor tolerancia (125%) al estímulo mecánico cefálico en el tiempo (0'), con valores no significativos. En el tiempo (5')(100%) y (15')(100%) la tolerancia al estímulo había disminuido a valores no significativos en comparación a los valores iniciales.

Estos resultados sugieren que el grupo de mujeres CN (negro) tiende a aguantar menos la estimulación mecánica en comparación al grupo de mujeres No CN (blanco). La diferencia significativa de la eficiencia del DNIC entre ambos grupos, es mayor en el grupo de mujeres No CN (blanco) (resistencia al dolor mecánico cefálico) comparado con el grupo de mujeres CN (negro).

En conclusión, a nivel cefálico se observó que los hombres tenían mayor tolerancia al dolor frente a la estimulación mecánica, es decir el DNIC fue más efectivo en hombres que en mujeres.

#### 6.4.2 Estimulación mecánica extracefálica

##### 6.4.2.1 Dolor a estímulos mecánicos extracefálicos en hombres

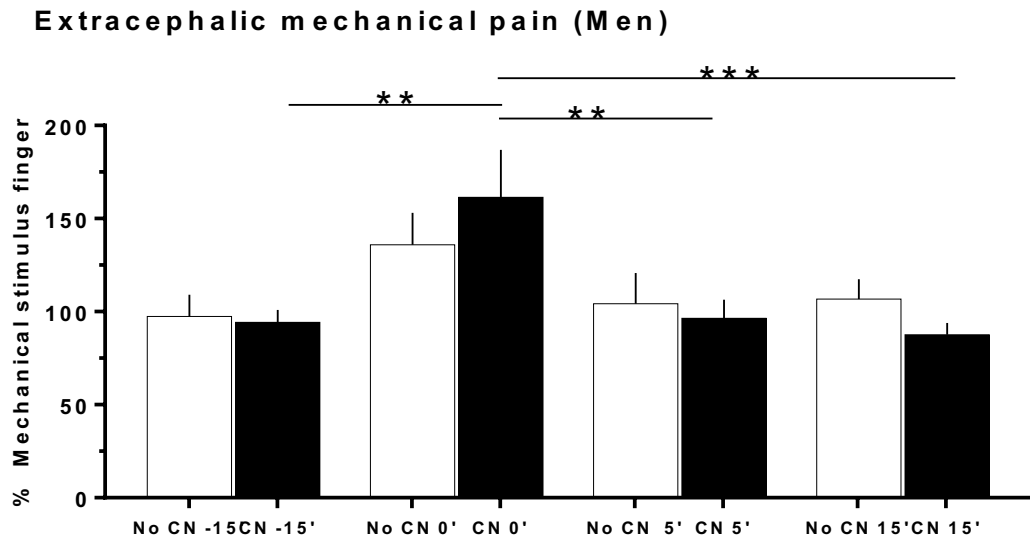


Figura 10. **Dolor por estimulación mecánica extracefálica (dedo índice) en hombres consumidores y no consumidores de cannabis**

*El eje vertical está representado por el porcentaje de kilogramos/fuerza aplicados en la región cefálica, específicamente en el dedo índice. En el eje horizontal están: el grupo No CN (blanco) que representa a los hombres voluntarios no consumidores y al grupo CN (negro) que representa a los hombres consumidores de cannabis. Ambos agrupados en los cuatro tiempos en los que fueron sometidos al estímulo mecánico.*

Se observó (Fig. 10) que el grupo No CN (blanco) mostró mayor tolerancia (130%) al estímulo mecánico extracefálico en el tiempo (0') con valores no significativos. En el tiempo (5')(100%) y en el tiempo (15')(100%), la tolerancia al estímulo mecánico se disminuyó con valores no significativos, en comparación a los valores del tiempo (0').

Por otro lado, se observó (Fig. 10) que el grupo CN (negro) mostró mayor tolerancia (160%) al estímulo mecánico extracefálico ( $p < 0.01$ ) en el tiempo (0'). En el tiempo (5') la tolerancia al estímulo había disminuido (100%) a valores significativos ( $p < 0.01$ ), al igual que el tiempo (15') (85%) ( $p < 0.001$ ), en comparación a los valores del tiempo (0').

Estos resultados sugieren que a nivel extracefálico, posterior a la estimulación condicional de dolor (frío) aplicado en el tiempo (0'), el grupo de hombres CN (negro) posee mayor resistencia al DNIC, encontrándose activado en su totalidad.

#### 6.4.2.2 Dolor a estímulos mecánicos extracefálicos en mujeres

**Extraccephalic mechanical pain (W o m e n)**

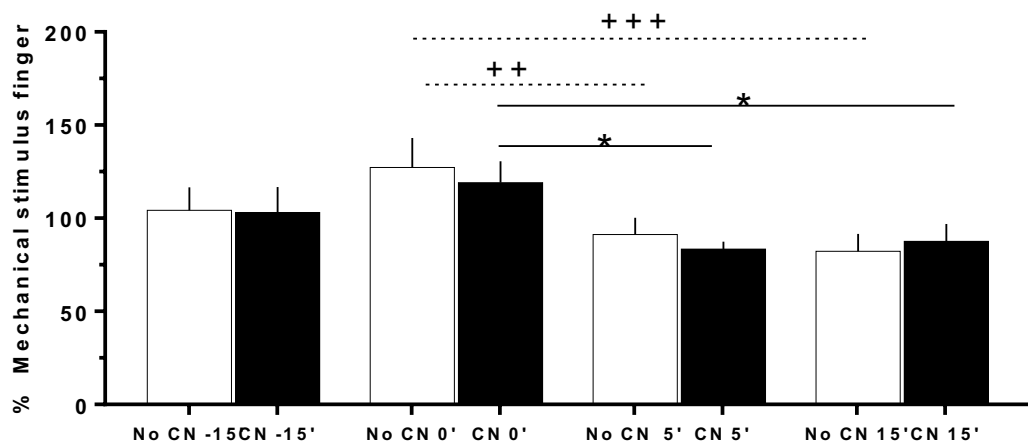


Figura 11. **Dolor por estimulación mecánica extracefálica (dedo índice) en mujeres consumidoras y no consumidoras de cannabis**

*El eje vertical está representado por el porcentaje de kilogramos/fuerza aplicados en la región cefálica, específicamente en el dedo índice. En el eje horizontal están: el grupo No CN (blanco) que representa a las mujeres voluntarias no consumidoras y al grupo CN (negro) que*

*representa a las mujeres consumidoras de cannabis. Ambos agrupados en los cuatro tiempos en los que fueron sometidos al estímulo mecánico.*

Se observó (Fig. 11) que el grupo No CN (blanco) mostró mayor tolerancia (125%) al estímulo mecánico extracefálico en el tiempo (0'). En el tiempo (5') la tolerancia al estímulo mecánico disminuyó (90%) con valores significativos ( $p < 0.01$ ). Posteriormente en el tiempo (15') la tolerancia al estímulo mecánico había disminuido (85%) a valores significativos ( $p < 0.001$ ), en comparación a los valores del tiempo (0').

Por otro lado, se observó (Fig. 11) que el grupo CN (negro) mostró mayor tolerancia (115%) al estímulo mecánico extracefálico en el tiempo (0'). En el tiempo (5') la tolerancia al estímulo había disminuido (80%) a valores significativos ( $p < 0.05$ ), al igual que el tiempo (15') (85%) ( $p < 0.05$ ), en comparación a los valores del tiempo (0').

Estos resultados sugieren que posterior a la estimulación condicional de dolor (frío) aplicado en el tiempo (0') el DNIC se mantiene activo por el mismo tiempo en el grupo de mujeres No CN (blanco) y el grupo de mujeres CN (negro). Es importante destacar que a nivel extracefálico, a pesar de que el grupo de las mujeres poseen un DNIC activo, este no supera la activación del DNIC del grupo de los hombres.

## 6.5 Escala VRS y dolor en hombres v/s mujeres

### 6.5.1 Estímulos mecánicos cefálicos

#### 6.5.1.1 Escala VRS y dolor a estímulos mecánicos cefálicos en hombres

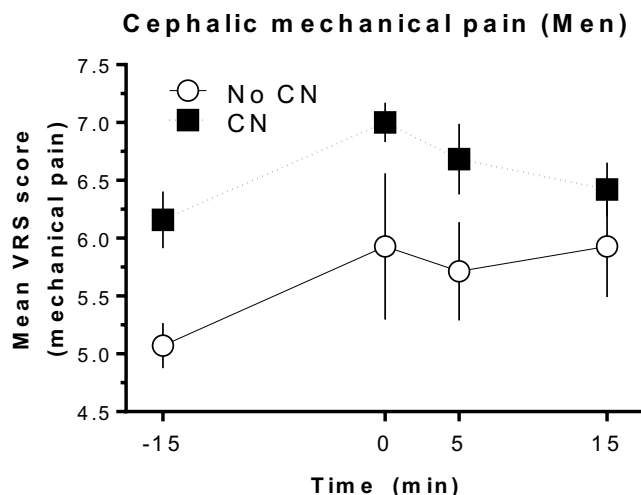


Figura 12. **Comparación del dolor percibido en la estimulación mecánica cefálica en usuarios hombres consumidores y no consumidores de cannabis**

*El eje vertical representa la escala VRS (similar a EVA) que interpreta el dolor percibido ante el estímulo mecánico cefálico. El eje horizontal muestra el grupo No CN (blanco) y el grupo CN (negro) de hombres, en los cuatro tiempos en los que fueron sometidos a la estimulación mecánica en músculo masetero.*

Se constató (Fig. 12) que en el grupo No CN (blanco) existió un aumento no significativo de la escala VRS (5.8) en el tiempo (0'). Posteriormente el nivel de dolor percibido, según la escala VRS (5.6) disminuyó, generando diferencias no significativas en el tiempo (5'). Luego en el tiempo (15') aumentó (5.8) no significativamente el nivel de dolor respecto a los valores iniciales.

Por otra parte, se observó (Fig. 12) que en el grupo CN (negro) existió un aumento no significativo del dolor percibido, según escala VRS (7.0) en el tiempo (0'), al estimular el DNIC. Posteriormente el nivel de dolor disminuyó, generando diferencias no significativas en el tiempo (5')(6.75) y (15')(6.5).

Estos resultados mostraron que el grupo de hombres CN (negro) presentó mayor sensación de dolor percibido, según escala VRS, en comparación al grupo de hombres No CN (blanco) durante la estimulación mecánica cefálica.

### 6.5.1.2 Escala VRS y dolor a estímulos mecánicos cefálicos en mujeres

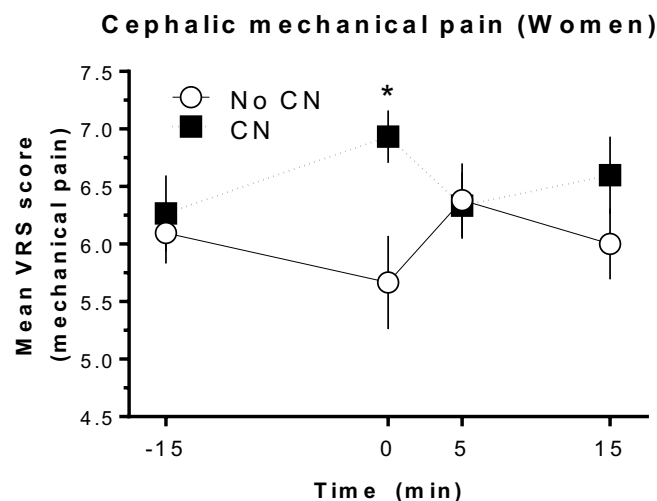


Figura 13. **Comparación del dolor percibido en la estimulación mecánica cefálica en usuarias mujeres consumidoras y no consumidoras de cannabis**

*El eje vertical representa la escala VRS (similar a EVA) que interpreta el dolor percibido ante el estímulo mecánico cefálico. El eje horizontal muestra el grupo No CN (blanco) y el grupo CN (negro) de mujeres, en los cuatro tiempos en los que fueron sometidos a la estimulación mecánica en músculo masetero.*

Se constató (Fig. 13) que en el grupo No CN (blanco) existió una disminución no significativa de la escala VRS (5.75) en el tiempo (0'). Posteriormente el nivel de dolor percibido, según la escala VRS (6.3) aumentó, generando diferencias no significativas en el tiempo (5'). Luego en el tiempo (15') descendió (6.0) no significativamente el nivel de dolor respecto a los valores iniciales.

Por otra parte, se observó (Fig. 13) que en el grupo CN (negro) existió un aumento significativo ( $p < 0.05$ ) del dolor percibido, según escala VRS (7.0) en el tiempo (0'), al estimular el DNIC.

Posteriormente el nivel de dolor disminuyó (6.3), generando diferencias no significativas en el tiempo (5'). Finalmente en el tiempo (15') aumentó (6.6) a valores no significativos respecto a los valores iniciales.

Estos resultados mostraron que el grupo de mujeres CN (negro) presentó mayor sensación de dolor percibido, según escala VRS, en comparación al grupo de mujeres No CN (blanco) durante la estimulación mecánica cefálica.

## 6.5.2 Estímulos mecánicos extracefálicos

### 6.5.2.1 Escala VRS y dolor a estímulos mecánicos extracefálicos en hombres

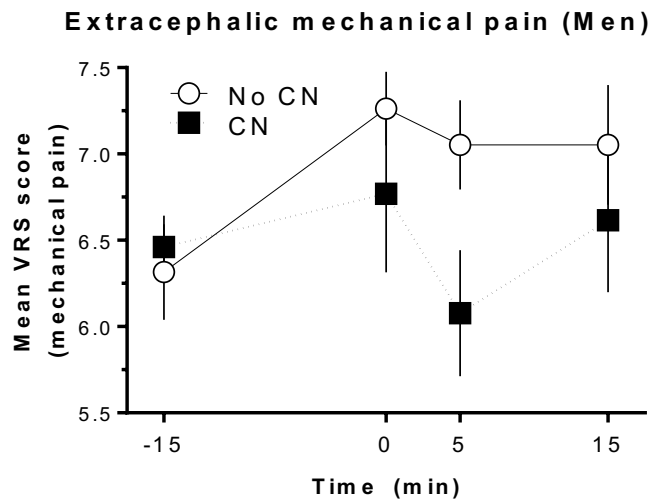


Figura 14. **Comparación del dolor percibido en la estimulación mecánica extracefálica en usuarios hombres consumidores y no consumidores de cannabis**

*El eje vertical representa la escala VRS (similar a EVA) que interpreta el dolor percibido ante el estímulo mecánico extracefálico. El eje horizontal muestra el grupo No CN (blanco) y el grupo CN (negro) de hombres, en los cuatro tiempos en los que fueron sometidos a la estimulación mecánica en el dedo índice.*

Se constató (Fig. 14) que en el grupo No CN (blanco) existió un aumento no significativo de la escala VRS (7.25) en el tiempo (0'). Posteriormente el nivel de dolor percibido, según la escala VRS disminuyó, generando diferencias no significativas en el tiempo (5')(7.1) y (15')(7.1).

Por otra parte, se observó (Fig. 14) que en el grupo CN (negro) existió un aumento no significativo del dolor percibido, según escala VRS (6.75), en el tiempo (0'). Posteriormente el nivel de dolor disminuyó (6.1), generando diferencias no significativas en el tiempo (5'). Luego en el tiempo (15') aumentó (6.6) no significativamente el nivel de dolor respecto a los valores iniciales.

Estos resultados mostraron que el grupo de hombres No CN (blanco) presentó mayor sensación de dolor percibido, según escala VRS, en comparación al grupo de hombres CN (negro) durante la estimulación mecánica extracefálica.

En conclusión el grupo de hombres CN (negro) posee mayor tolerancia y menor percepción del dolor a nivel extracefálico, en comparación con el grupo de hombres No CN (blanco).

#### 6.5.2.2 Escala VRS y dolor a estímulos mecánicos extracefálicos en mujeres

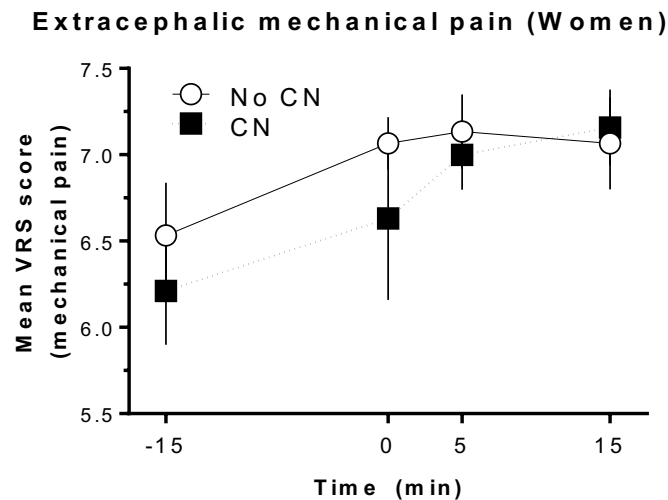


Figura 15. Comparación del dolor percibido en la estimulación mecánica extracefálica en usuarias mujeres consumidoras y no consumidoras de cannabis

El eje vertical representa la escala VRS (similar a EVA) que interpreta el dolor percibido ante el estímulo mecánico extracefálico. El eje horizontal muestra el grupo No CN (blanco) y el grupo CN (negro) de mujeres, en los cuatro tiempos en los que fueron sometidos a la estimulación mecánica en el dedo índice.

Se constató (Fig. 15) que en el grupo No CN (blanco) existió un aumento no significativo de la escala VRS (7.1) en el tiempo (0'). Posteriormente el nivel de dolor percibido, según la escala VRS aumentó levemente (7.15), generando diferencias no significativas en el tiempo (5'). Luego en el tiempo (15') disminuyó (7.1) no significativamente el nivel del dolor respecto a los valores iniciales.

Por otra parte, se observó (Fig. 15) que en el grupo CN (negro) existió un aumento no significativo del dolor percibido, según escala VRS (6.6), en el tiempo (0'). Posteriormente el nivel de dolor aumentó (7.0), generando diferencias no significativas en el tiempo (5'). Luego en el tiempo (15') aumentó (7.15) no significativamente el nivel de dolor respecto a los valores iniciales.

Estos resultados mostraron que el grupo de mujeres No CN (blanco) presentó mayor sensación de dolor percibido, según escala VRS, en comparación al grupo de mujeres CN (negro) durante la estimulación mecánica extracefálica.

A nivel extracefálico se puede concluir que ambos grupos CN (hombres y mujeres), tendían a presentar menor percepción del dolor, en comparación a los grupos No CN. Lo cual corrobora el resultado anterior, de que los usuarios consumidores de cannabis poseen mayor efectividad del DNIC a nivel extracefálico.

## 6.6 Nivel de estrés en estimulación térmica y mecánica

### 6.6.1 Nivel de estrés en estimulación térmica

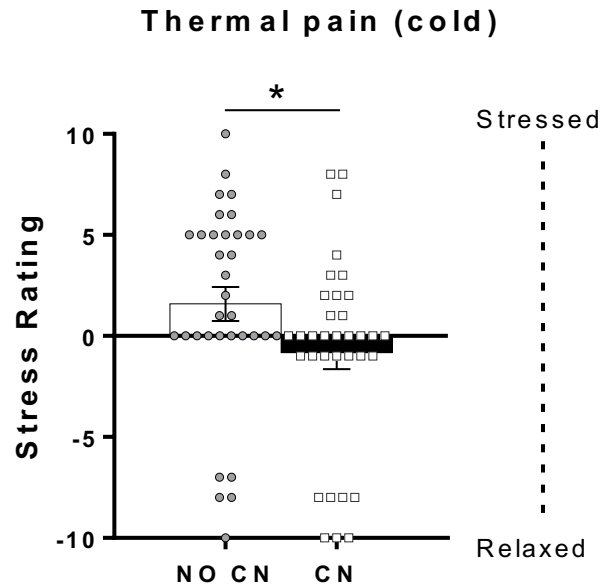


Figura 16. **Nivel de estrés post-estimulación térmica reportada en usuarios consumidores y no consumidores de cannabis**

*El eje vertical representa la escala de ansiedad, donde el nivel de estrés se muestra en números positivos y el nivel de relajación en números negativos. En el eje horizontal se observa el grupo No CN (blanco) y el grupo CN (negro).*

Se observaron (Fig. 16) diferencias significativas ( $p < 0.05$ ) entre los grupos No CN y CN, respecto al nivel de estrés/relajación frente a un dolor térmico, donde el grupo No CN (blanco) reportó sentirse más estresado y el grupo CN (negro) más relajado.

### 6.6.2 Nivel de estrés en estimulación mecánica cefálica

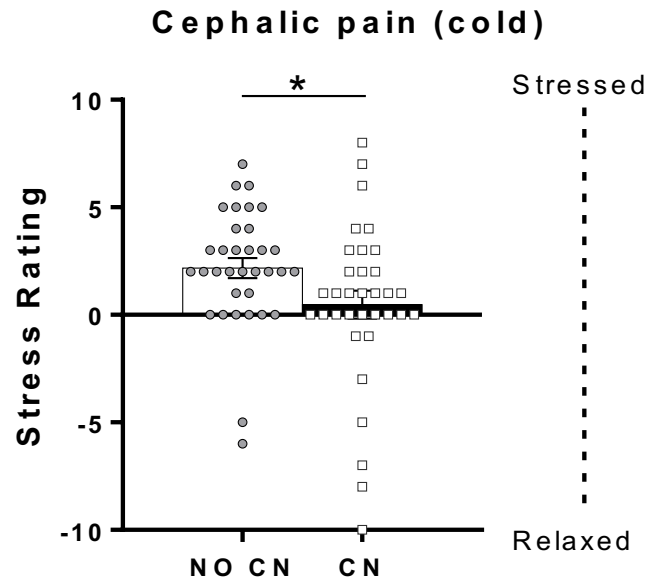


Figura 17. Nivel de estrés post-estimulación mecánica cefálica reportada en usuarios consumidores y no consumidores de cannabis

El eje vertical representa la escala de ansiedad, donde el nivel de estrés se muestra en números positivos y el nivel de relajación en números negativos. En el eje horizontal se observa el grupo No CN (blanco) y el grupo CN (negro).

Se observaron (Fig. 17) diferencias significativas ( $p < 0.05$ ) entre los grupos No CN y CN, respecto al nivel de estrés/relajación frente a una estimulación mecánica cefálica, donde el grupo No CN (blanco) relató sentirse más estresado, en comparación al grupo CN (negro).

### 6.6.3 Nivel de estrés en estimulación mecánica extracefálica

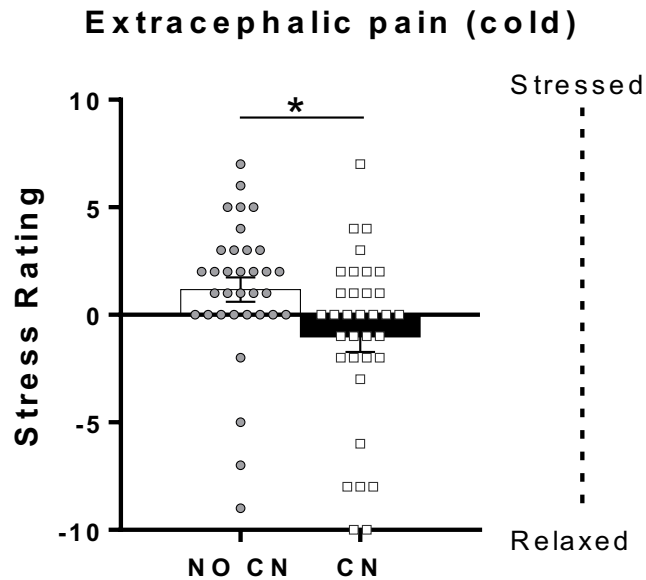


Figura 18. Nivel de estrés post-estimulación mecánica extracefálica reportada en usuarios consumidores y no consumidores de cannabis

El eje vertical representa la escala de ansiedad, donde el nivel de estrés se muestra en números positivos y el nivel de relajación en números negativos. En el eje horizontal se observa el grupo No CN (blanco) y el grupo CN (negro).

Se observaron (Fig. 16) diferencias significativas ( $p < 0.05$ ) entre los grupos No CN y CN, respecto al nivel de estrés/relajación frente a una estimulación mecánica extracefálica, donde el grupo No CN (blanco) relató sentirse más estresado y el grupo CN (negro) más relajado.

El grupo CN (negro) reportó sentirse menos estresado en las tres estimulaciones (térmica, mecánica cefálica y mecánica extracefálica). Estos resultados sugieren que el componente psicológico o emocional de la percepción del dolor podría ser menos influyente en los usuarios consumidores de cannabis.

#### 6.6.4 Nivel de estrés en estimulación térmica en hombres y mujeres

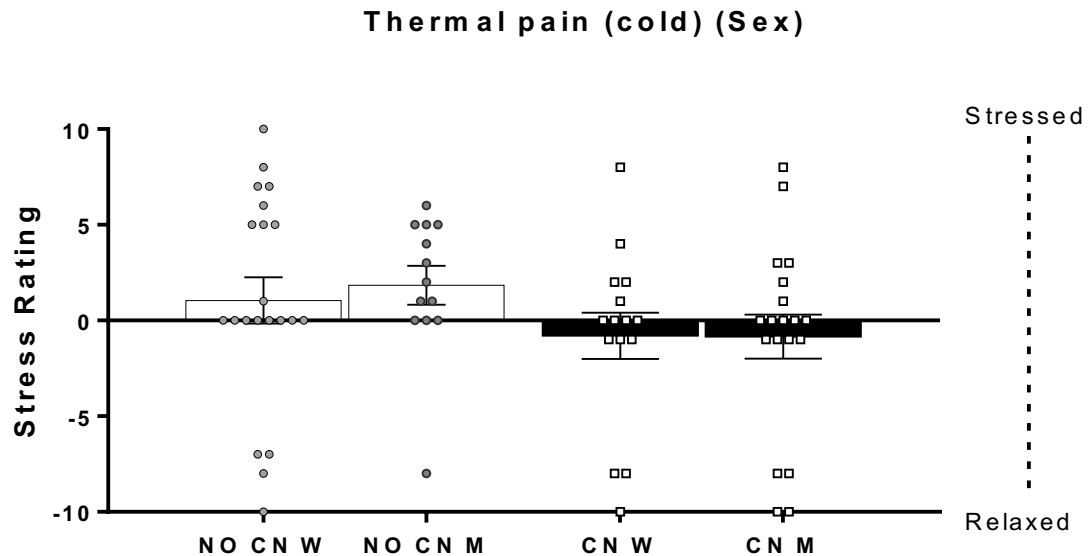


Figura 19. **Comparación de nivel de estrés post-estimulación térmica reportada en hombres y mujeres, consumidores y no consumidores de cannabis**

*El eje vertical representa la escala de ansiedad, donde el nivel de estrés se muestra en números positivos y el nivel de relajación en números negativos. En el eje horizontal se observa el grupo No CN (blanco) y el grupo CN (negro), de mujeres (W) y hombres (M).*

Se constataron (Fig. 19) diferencias no significativas entre hombres y mujeres del grupo No CN (blanco), donde ambos géneros (No CN), mostraron sentirse estresados con respecto al estímulo térmico. El grupo de los hombres relató sentirse más estresados, en comparación al grupo de mujeres No CN.

Se observaron (Fig. 19) diferencias no significativas entre hombres y mujeres del grupo CN (negro), donde ambos géneros (CN), mostraron sentirse relajados con respecto al estímulo térmico. El grupo de los hombres relató sentirse levemente más relajado, en comparación al grupo de mujeres CN.

Por otra parte, no se observaron (Fig. 19) diferencias significativas al comparar hombres del grupo No CN v/s hombres CN y mujeres del grupo No CN v/s mujeres CN, frente al nivel de estrés/relajación reportado post-estimulación térmica.

### 6.6.5 Nivel de estrés en estimulación mecánica cefálica en hombres y mujeres

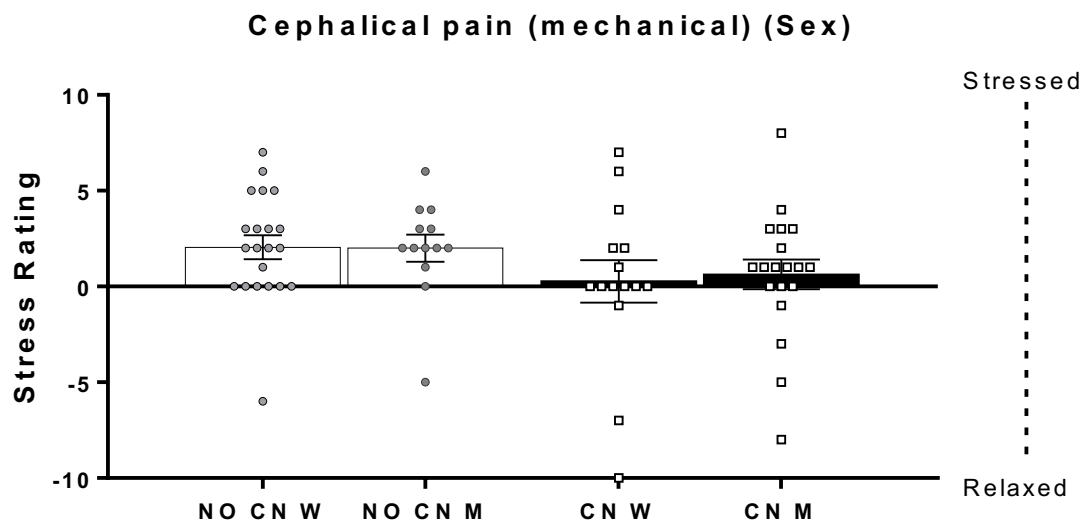


Figura 20. Comparación de nivel de estrés post-estimulación mecánica cefálica reportada en hombres y mujeres, consumidores y no consumidores de cannabis

El eje vertical representa la escala de ansiedad, donde el nivel de estrés se muestra en números positivos y el nivel de relaxo en números negativos. En el eje horizontal se observa el grupo No CN (blanco) y el grupo CN (negro), de mujeres (W) y hombres (M).

Se constataron (Fig. 20) diferencias no significativas entre hombres y mujeres del grupo No CN (blanco), donde ambos géneros (No CN), mostraron sentirse estresados con respecto al estímulo mecánico cefálico.

Se observaron (Fig. 20) diferencias no significativas entre hombres y mujeres del grupo CN (negro), donde ambos géneros (CN), mostraron sentirse menos estresados con respecto al estímulo mecánico cefálico. El grupo de los hombres relató sentirse levemente más estresado, en comparación al grupo de mujeres CN.

Por otra parte, no se observaron (Fig. 20) diferencias significativas al comparar hombres del grupo No CN v/s hombres CN y mujeres del grupo No CN v/s mujeres CN, frente al nivel de estrés/relajación reportado post-estimulación mecánica cefálica.

### 6.6.6 Nivel de estrés en estimulación mecánica extracefálica en hombres y mujeres

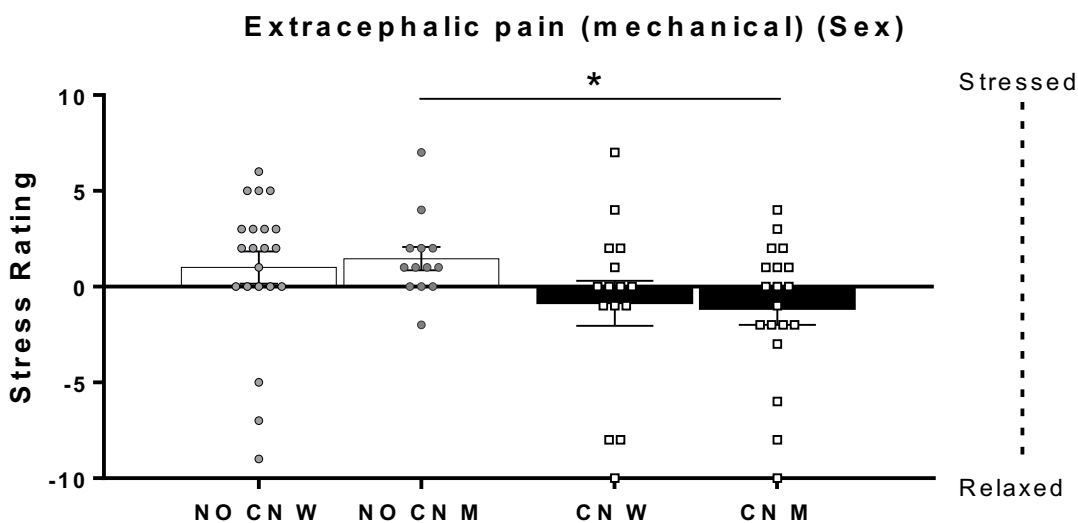


Figura 21. **Comparación de nivel de estrés post-estimulación mecánica extracefálica reportada en hombres y mujeres, consumidores y no consumidores de cannabis**

El eje vertical representa la escala de ansiedad, donde el nivel de estrés se muestra en números positivos y el nivel de relaxo en números negativos. En el eje horizontal se observa el grupo No CN (blanco) y el grupo CN (negro), de mujeres (W) y hombres (M).

Se constataron (Fig. 21) diferencias no significativas entre hombres y mujeres del grupo No CN (blanco), donde ambos géneros (No CN), mostraron sentirse estresados con respecto al estímulo mecánico extracefálico. El grupo de los hombres relató sentirse levemente más estresado, en comparación al grupo de mujeres No CN.

Se observaron (Fig. 21) diferencias no significativas entre hombres y mujeres del grupo CN (negro), donde ambos géneros (CN), mostraron sentirse relajados con respecto al estímulo

mecánico extracefálico. El grupo de los hombres relató sentirse levemente más relajado, en comparación al grupo de mujeres CN.

Por otra parte, se observaron (Fig. 21) diferencias significativas ( $p < 0.05$ ) al comparar hombres del grupo No CN v/s hombres CN, donde el grupo de hombres No CN (blanco) reportó sentirse estresado y el grupo CN (negro) relajado. Sin embargo no existieron diferencias significativas entre las mujeres del grupo No CN y mujeres CN, frente al nivel de estrés/relajación reportado post-estimulación mecánica extracefálica.

### 6.7 Comparación de presión arterial

		Presión Sistólica Inicial	Presión diastólica Inicial	Presión Sistólica Post estimulación	Presión diastólica Post estimulación	Presión Sistólica 5 minutos	Presión diastólica 5 minutos	Presión Sistólica 15 minutos	Presión diastólica 15 minutos
PA Control	Mujeres Prom ± Desv. Est.	121,5 ± 8,0	78,4 ± 9,2	122,0 ± 9,6	78,7 ± 8,7	119,0 ± 9,3	74,5 ± 9,9	118,8 ± 11,3	79,0 ± 8,0
	Hombres Prom ± Desv. Est.	125,4 ± 12,9	75,8 ± 10,0	131,7 ± 9,8	81,6 ± 6,8	132,9 ± 13,1	82,7 ± 5,0	132,4 ± 7,3	83,2 ± 5,8
	Total Prom ± Desv. Est.	122,7 ± 9,6	77,6 ± 9,4	124,9 ± 10,5	79,6 ± 8,1	123,1 ± 12,2	76,9 ± 9,5	122,9 ± 12,0	79,9 ± 7,6

Figura 22. **Comparación de presión arterial de grupo no consumidor de cannabis**

*Se observa promedio de presión arterial sistólica y diastólica en los cuatro tiempos que fue medida con el monitor (-15' o tiempo inicial; tiempo 0'; tiempo 5', tiempo 15'), comparando entre mujeres y hombres no consumidores de cannabis.*

Se observaron (Fig.22) que existe un aumento en la presión arterial sistólica y diastólica en hombres del grupo control, posterior a la estimulación nociceptiva en los tiempos (0'), (5') y (15'). Con relación a las mujeres del grupo control, no se observaron grandes variaciones en la presión arterial sistólica y diastólica después del estímulo doloroso.

		Presión Sistólica Inicial	Presión diastólica Inicial	Presión Sistólica Post estimulación	Presión diastólica Post estimulación	Presión Sistólica 5 minutos	Presión diastólica 5 minutos	Presión Sistólica 15 minutos	Presión diastólica 15 minutos
<b>PA Consumidores</b>	Mujeres Prom ± Desv. Est.	125,2 ± 8,1	84,6 ± 12,2	127,4 ± 12,0	83,5 ± 10,0	119,4 ± 7,7	77,5 ± 11,7	120,4 ± 8,7	77,8 ± 10,9
	Hombres Prom ± Desv. Est.	135,1 ± 12,1	81,5 ± 11,5	134,4 ± 18,7	84,1 ± 11,0	135,3 ± 11,1	82,8 ± 11,1	137,7 ± 13,9	84,0 ± 9,9
	Total Prom ± Desv. Est.	130,9 ± 11,5	82,8 ± 11,7	131,4 ± 16,3	83,8 ± 10,4	128,6 ± 12,6	80,6 ± 11,4	130,3 ± 14,7	81,4 ± 10,6

**Figura 23. Comparación de presión arterial de grupo consumidor de cannabis**

*Se observa promedio de presión arterial sistólica y diastólica en los cuatro tiempos que fue medida con el monitor (-15' o tiempo inicial; tiempo 0'; tiempo 5', tiempo 15'), comparando entre mujeres y hombres consumidores de cannabis.*

Se observaron (Fig. 23) que existe una disminución en la presión arterial sistólica y diastólica en las mujeres del grupo consumidor, posterior a la estimulación nociceptiva en los tiempos (5') y (15'). En relación con los hombres consumidores, no se observaron grandes variaciones en la presión arterial sistólica y diastólica después del estímulo doloroso.

		Presión Sistólica Inicial	Presión diastólica Inicial	Presión Sistólica Post estimulación	Presión diastólica Post estimulación	Presión Sistólica 5 minutos	Presión diastólica 5 minutos	Presión Sistólica 15 minutos	Presión diastólica 15 minutos
<b>PA Hombres VS Mujeres</b>	Mujeres Prom ± Desv. Est.	122,8 ± 8,1	80,6 ± 10,6	123,8 ± 10,6	80,3 ± 9,3	119,1 ± 8,6	75,5 ± 10,5	119,3 ± 10,4	78,6 ± 8,9
	Hombres Prom ± Desv. Est.	131,5 ± 13,0	79,4 ± 11,1	133,4 ± 15,8	83,1 ± 9,6	134,4 ± 11,7	82,8 ± 9,2	135,7 ± 12,0	83,7 ± 8,4

**Figura 24. Comparación de presión arterial de mujeres y hombres**

*Se observa promedio de presión arterial sistólica y diastólica en los cuatro tiempos que fue medida con el monitor (-15' o tiempo inicial; tiempo 0'; tiempo 5', tiempo 15'), comparando entre mujeres y hombres, sin considerar si son consumidores o no consumidores de cannabis.*

Se observaron (Fig. 24) que existe una disminución en la presión arterial sistólica y diastólica en las mujeres, posterior a la estimulación nociceptiva en los tiempos (5') y (15'). Con relación a los hombres, no se observaron grandes variaciones en la presión arterial sistólica y diastólica después del estímulo doloroso.

## 7 DISCUSIÓN

Se estudió el efecto de la utilización crónica de la cannabis sativa en la modulación endógena del dolor en voluntarios sanos. Los resultados de esta investigación muestran que el grupo de consumidores de cannabis posee mayor tolerancia y menor percepción de la respuesta nociceptiva a nivel extracefálico, en comparación al nivel cefálico, lo que se traduce en que el control inhibitorio descendente inducido experimentalmente es menos efectivo a nivel cefálico en consumidores. Esto señala que los consumidores de cannabis poseen mayor percepción del dolor en cabeza y cuello (nivel cefálico) y sienten menor sensación nociceptiva en el resto del cuerpo (extracefálico). Si bien, no hay evidencia científica que explique este fenómeno, una de las teorías que se sugieren, hace relación con la ubicación de los receptores CB1 y CB2. El receptor CB1 se encuentra mayoritariamente en el cerebro, en cambio el receptor CB2 se expresa abundantemente en órganos periféricos con función inmune. Algunos estudios sugieren que los receptores CB2 están ausentes en cerebro sano (36). Por otro lado, algunos autores reportan que las interacciones observadas entre el THC y los endocannabinoides con los receptores CB1 son potencialmente complejas y merecen una consideración adicional. Tanto el THC como la anandamida son agonistas de baja eficacia. Es decir, en condiciones de baja densidad de receptores, pueden antagonizar la señalización del receptor CB1 provocada por 2-AG en algunos sistemas. Sin embargo, en otros sistemas, el THC (y la anandamida) actúa como un agonista eficaz del receptor CB1 (37).

Desde otra perspectiva, la tolerancia a los cannabinoides se desarrolla en ausencia de cambios farmacocinéticos; por lo tanto, los cambios bioquímicos y/o celulares podrían ser responsables de esta adaptación. Una de las hipótesis que se manejan para el desarrollo de la tolerancia, tiene relación con la pérdida en la función de los receptores frente al uso crónico de cannabis, lo que conduce a una disminución de las respuestas biológicas. El fenómeno de la desregulación de los receptores se ha observado en muchos sistemas de receptores cerebrales. Por otro lado, en humanos, se ha informado de la regulación a la baja de los receptores CB1 tras la exposición crónica al cannabis, donde se observó una regulación a la baja en personas dependientes del cannabis, con una reducción en las áreas corticales pero no en las áreas no corticales. La regulación a la baja de los receptores se correlacionaba con los años de la utilización de cannabis. El receptor CB2 también se desensibiliza e internaliza tras el tratamiento con agonistas in vitro. Por lo tanto, las propiedades farmacológicas y el estado de fosforilación del receptor CB2 pueden ser regulados tanto por agonistas como por antagonistas, pero esto parece ser selectivo al agonista. Queda por determinar si esto también es cierto in

vivo (36). Por otra parte, debe tomarse en cuenta que a pesar de que el CBD tiene una baja afinidad por los receptores CB1 o CB2, este puede inhibir la unión del THC al CB1, por lo que puede potenciar o inhibir una variedad de efectos finales en las células; se ha demostrado que su activación reduce la liberación de citoquinas proinflamatorias, lo que sugiere su papel en la modulación de la inflamación y las respuestas nociceptivas a las infecciones y lesiones (38).

Con relación al control inhibitorio descendente, nuestros resultados muestran una mayor efectividad de DNIC en consumidores. Esto último se condice con la literatura, según estudios preclínicos, donde autores refieren una mejora en la efectividad del DNIC frente a cannabinoides (39).

En cuanto a la tolerancia y sensibilidad al dolor, a nivel cefálico, nuestros resultados muestran que los hombres poseen mayor tolerancia y menor sensibilidad a la respuesta nociceptiva frente a una estimulación mecánica, es decir el DNIC es más efectivo en hombres que en mujeres. La mayoría de los estudios sobre la percepción del dolor, según escala EVA, encontraron un DNIC significativamente más eficiente en los hombres que en las mujeres. Autores refieren que el uso de anticonceptivos orales en mujeres inhibe el DNIC (40). Con relación a eso último, existen estudios donde separaron la muestra femenina, entre mujeres consumidoras de anticonceptivos orales y mujeres no consumidoras, que estaban en fase folicular del ciclo menstrual, y la compararon con una muestra masculina. Se reportaron que las mujeres que consumían anticonceptivos tenían un efecto DNIC mayor en comparación a los hombres. Mientras que al comparar el grupo de mujeres en fase folicular y los hombres, se encontró que el DNIC superior en los hombres (41). Lamentablemente no se puede extraer ninguna conclusión sobre el papel de las hormonas en el DNIC, ya que hay muy pocos estudios que separen los datos con respecto al uso de anticonceptivos orales y a la fase menstrual en las mujeres.

Con relación a los consumidores de cannabis, a nivel cefálico, ambos grupos CN tendieron a presentar mayor percepción dolorosa, en comparación al grupo control. Mientras que a nivel extracefálico, a pesar de que el grupo de las mujeres poseen un DNIC activo, este no supera la activación del DNIC del grupo de los hombres. Ambos grupos de consumidores (hombres y mujeres), tendieron a presentar menor percepción dolorosa, en comparación al grupo control, a nivel extracefálico. Lo cual concuerda con los datos obtenidos a nivel cefálico, es decir, los usuarios consumidores de cannabis poseen mayor efectividad del DNIC a nivel extracefálico. Estos resultados no concuerdan con algunos estudios preclínicos que demuestran que las hembras de laboratorio son más sensibles a los efectos antinociceptivos de los cannabinoides

que los machos (42). Otros estudios preclínicos recientes revelaron que, aunque las hembras son más sensibles a los efectos analgésicos inducidos por los cannabinoides, este efecto se limita a la administración aguda de cannabinoides. En condiciones de administración repetida de THC, tanto las ratas macho como las hembras desarrollan tolerancia a los efectos antinociceptivos del THC. La tolerancia de las hembras es significativamente mayor que la de los machos (43). Por el contrario, desde el punto de vista clínico se ha reportado que las mujeres sanas consumidoras de cannabis son más sensibles y menos tolerantes al dolor experimental que los hombres (44). En relación con lo último, a pesar del papel modulador de las hormonas ováricas sobre los efectos cannabinoides dependientes del sexo, estas no parecen desempeñar un papel en el desarrollo de la tolerancia entre machos y hembras (24). Desgraciadamente, los estudios en humanos no han evaluado todavía la fase menstrual o el estado hormonal como factor en la analgesia mediada por cannabinoides, pero si los datos de las ratas se trasladan a los humanos, el estado hormonal podría ser un factor importante que contribuya a la respuesta a los cannabinoides.

Hasta la fecha, ningún estudio ha investigado las diferencias en la farmacocinética del THC entre hombres y mujeres después de fumar cannabis. Por lo tanto, parecería que las diferencias sexuales en el metabolismo del THC ocurren entre especies, aunque las diferencias pueden ser mayores en ratas que en humanos. No está claro hasta qué punto las diferencias sexuales en el metabolismo subyacen a las diferencias sexuales en los efectos conductuales de los cannabinoides además del THC (20).

Desafortunadamente, es imposible sacar conclusiones claras sobre las diferencias en la eficacia analgésica del cannabis entre sexos y los mecanismos que regulan estas posibles diferencias. Esta tendencia parece estar en función de muchos factores (metabolismo, influencia hormonal, diferencias en la expresión del receptor, etc.) más que de un solo mecanismo. Aunque el sexo y las hormonas sexuales parecen contribuir a las diferencias entre la capacidad de respuesta de machos y hembras a los cannabinoides en ratas, aún no está claro que exista un consenso sobre la naturaleza de este efecto, y la posibilidad de transferir estos hallazgos a los humanos.

Si bien parte de la evidencia de los estudios clínicos con respecto a las diferencias entre hombres y mujeres no se corresponden directamente con los hallazgos preclínicos, no siempre es posible la traducción de los hallazgos entre las dos especies, y mucho menos la extrapolación de esos hallazgos a los humanos. Además, se debe considerar que los modelos animales se centran principalmente en los aspectos sensoriales (nociceptivos) del dolor, pero es

importante reconocer que el concepto de dolor también abarca dimensiones cognitivas y emocionales, que pueden influir en la severidad, la duración y la recuperación del dolor (45).

En relación con las encuestas de evaluación del estrés autorreportado ante la estimulación térmica, los resultados mostraron que el grupo de voluntarios consumidores de cannabis, declaró sentirse más relajado en comparación al grupo control. Por otra parte, frente a la estimulación mecánica cefálica, el grupo control mostró sentirse más estresado que el grupo de consumidores. Sin embargo, ante el estímulo mecánico en el dedo índice, el grupo control reportó sentirse estresado, a diferencia del grupo cannábico que notificó sentirse relajado. Teniendo en cuenta que los factores psicológicos, como el estrés, la ansiedad y las expectativas, juegan un papel importante en la configuración de la percepción del dolor y que el estrés psicológico agudo se ha asociado con la analgesia y la hiperalgesia (46, 47), estos resultados concuerdan con la evidencia donde se observa que a pesar de que los estudios controlados solo han informado efectos limitados sobre el componente nociceptivo (sensorial) del dolor en humanos, el cannabis puede producir una alteración del componente emocional del dolor, haciendo que el dolor experimental sea menos desagradable (48). Otros autores refieren que el uso crónico de la cannabis está relacionado con el desequilibrio en la capacidad de respuesta al estrés, donde se ha demostrado que se asocia con respuestas de estrés hiperactivas y/o ausencia temporal de la reacción a estímulos de intensidad normal (49-51). Por otro lado, se hace referencia que en el ECS, la activación de los receptores CB1 en el cerebro y en el SNC calma los sentimientos de ansiedad. Se ha detectado que la señalización entre los receptores CB1 y la anandamida endocannabinoide mejora, lo cual ayuda olvidar experiencias aterradoras (51). Desde otra perspectiva, las cepas de marihuana que se utilizan con mayor frecuencia de forma recreativa, se han caracterizado por su alto contenido de THC y baja potencia de CBD. Los efectos clínicos de esta proporción de THC y CBD pueden variar, en parte debido a la distribución difusa de los receptores CB1 y CB2 en todo el cerebro y la variedad de neurotransmisores involucrados, y pueden variar desde positivos (relajación, euforia) hasta negativos (ansiedad, psicosis) (52).

Al hacer la comparación en cuanto al nivel de estrés reportado en el grupo control, entre ambos sexos, en lo que se refiere a la estimulación térmica, los resultados mostraron que el grupo de hombres notificó sentirse levemente más estresado, en comparación al grupo de mujeres. En cambio a nivel cefálico, tanto hombres como mujeres, notificaron sentirse igual de estresados. Por otro lado, frente a la estimulación mecánica extracefálica, los hombres notificaron sentirse levemente más estresados en comparación a las mujeres. Con respecto a esto, diversos

autores sugieren sobre la base de evidencia, que las mujeres muestran umbrales de dolor más bajos y mayor disposición a reconocer el dolor, que puede servir como mecanismo de protección. Por otro lado, según estudios, los hombres se anticipan al dolor que esta por llegar, generando un estado de estrés que altera la respuesta nociceptiva, sin haber estado expuesto frente a una situación en particular (18, 19). Siguiendo esta misma línea, autores relacionan el DNIC con factores cognitivos, incluida la expectativa, la distracción y la atención. Varios estudios han demostrado que la efectividad del DNIC está mediada por cambios en las expectativas. Estos hallazgos sugieren que mientras que las expectativas positivas (analgesia) y el menor estrés están relacionados con una mayor reducción del dolor inducida por DNIC, las expectativas negativas (como por ejemplo: expectativa de aumento del dolor, hiperalgesia) aumentan la intensidad del dolor. Curiosamente, la expectativa de una disminución o aumento del dolor después de una estimulación de acondicionamiento podría producir el efecto correspondiente solo en mujeres (35).

Al comparar el nivel de estrés autorreportado por el grupo de consumidores, ambos sexos refirieron estar igual de relajados frente al estímulo térmico frío. En cambio, a nivel cefálico las mujeres notificaron sentirse levemente menos estresadas en comparación a los hombres. Por otro lado, frente a la estimulación mecánica extracefálica, los hombres relataron sentirse levemente más relajados en comparación a las mujeres. Autores reportan que demostrar los efectos ansiolíticos de los cannabinoides ha sido un desafío, sobre todo porque los efectos de los cannabinoides sobre los comportamientos similares a la ansiedad o estrés, son dependientes de la dosis (20). En humanos, el THC se ha asociado con una respuesta ansiogénica, mientras que la actividad ansiolítica se ha atribuido principalmente al CBD. En estudios con animales, los efectos del THC dependen en gran medida de la dosis y se han documentado ampliamente los efectos bifásicos de los cannabinoides sobre las respuestas relacionadas con la ansiedad (53).

En relación con la medición de la presión arterial, los resultados mostraron un aumento en la presión arterial sistólica y diastólica en hombres del grupo control, posterior a la estimulación nociceptiva. En cambio, en las mujeres del grupo control, no se observaron grandes variaciones en la presión arterial sistólica y diastólica después del estímulo doloroso. En individuos sanos, existen interacciones funcionales entre los sistemas de regulación del dolor y cardiovascular. Autores reportan que el dolor puede elevar la presión arterial de forma aguda. Las reacciones a los factores de estrés suelen implicar cambios compensatorios a corto o largo plazo en los sistemas cardiovascular, endocrino, inmunitario y somatosensorial, que tienden a mantener una

función fisiológica adecuada frente al desequilibrio creado por los factores de estrés (54). Esto último, agregado a que los hombres presentan mayores niveles de estrés frente a una estimulación nociceptiva, podría explicar la razón de que se observe mayor variación en la presión arterial de hombres. Además, autores reportan que el dolor agudo provoca un aumento de la estimulación de los barorreceptores, lo que reduce bruscamente la sensibilidad al dolor (54).

Dentro del grupo de consumidores, con relación a la medición de presión arterial, los resultados mostraron que existe una disminución en la presión arterial sistólica y diastólica en las mujeres, posterior a la estimulación nociceptiva en los tiempos (5') y (15'). En cambio, los hombres consumidores no mostraron grandes variaciones en la presión arterial sistólica y diastólica después del estímulo doloroso. Estos resultados no concuerdan con evidencia donde autores sugieren que fumar cannabis puede provocar un aumento de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial inmediatamente después de su uso, posiblemente debido a la estimulación del sistema nervioso simpático y la inhibición del sistema nervioso parasimpático (55). En cambio, otros autores refieren que se detectaron endocannabinoides en los tejidos del corazón y las evidencias actuales sugieren que el ECS está involucrado en la regulación de la frecuencia cardíaca y la presión arterial. Se ha encontrado que la ECS ejerce efectos vasodilatadores en el sistema cardiovascular que parecen estar mediados por numerosas vías. Se ha demostrado que la activación de los receptores CB1 en ratones produce hipotensión prolongada. El THC puede causar vasodilatación (56).

### **7.1 Limitaciones de estudio**

El gran factor que limitó la investigación es el contexto pandemia mundial COVID-19, que afectó de manera sustancial el reclutamiento del número de voluntarios y el tiempo de permanencia en la clínica odontológica para poder realizar el procedimiento. Además de la cantidad reducida de voluntarios por sesión, debido a las exigencias de aforo por protocolo COVID. El miedo colectivo de la comunidad a asistir a lugares masivos y cerrados por posibilidad de contagio. Otros de los factores que pudieron afectar la investigación está relacionado con la época en que se realizó el procedimiento, debido a que muchos posibles voluntarios se encontraban fuera de la región por vacaciones. Sumado a esto, no existe en la literatura actual estudios que abarquen todos los factores analizados en esta investigación, lo que dificulta tener bases sólidas para contra argumentar la hipótesis expuesta.

## **7.2 Sugerencias de estudio**

Se necesita de futuras investigaciones que consideren un tamaño de muestra mayor, para determinar si las diferencias observadas en los efectos del cannabis y los cannabinoides sobre la respuesta nociceptiva y ansiedad, con relación al sexo, son consistentes en un rango más amplio de edades, antigüedad y dosis en el consumo de cannabis. Además, se debe tomar en cuenta la segregación de la muestra femenina en mujeres que utilizan anticonceptivos orales y, dentro de las que no, considerar la fase del ciclo menstrual.

## **8 CONCLUSIÓN**

Sobre la base de los resultados obtenidos, se sugiere que los consumidores de cannabis poseen mayor tolerancia y menor percepción del dolor a nivel extracefálico, es decir, el DNIC es más efectivo a este nivel en consumidores. En comparación a las mujeres consumidoras, los hombres cannábicos poseen un DNIC más efectivo, siendo mayor a nivel extracefálico.

Hombres y mujeres que utilizan el cannabis de forma crónica reportan una menor percepción del dolor en comparación a los no consumidores.

Se estableció que existe una relación entre los niveles de estrés y ansiedad respecto la experiencia de dolor, en voluntarios consumidores y no consumidores de cannabis, indicando que mayores niveles de estos provocan un aumento en la percepción del dolor, lo que conduce a una disminución en la eficiencia del DNIC.

Gracias a lo analizado, se puede comprender que la experiencia dolorosa que percibe una persona está influenciada por distintos mecanismos que potencian o inhiben estas vías. Son muchos los factores que pueden modificar la percepción nociceptiva, tales como: niveles hormonales, factores psicosociales, mecanismos reguladores endógenos y exógenos, por lo que es necesario continuar esta línea investigativa.

## 9 REFERENCIAS

1. Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*. 2020;161(9):1976-82.
2. Plaghki L, Mouraux, A., & Le Bars, D. Fisiología del dolor. EMC - Kinesiterapia - Medicina Física. 2018;39(1):1-22.
3. Anwar K. Pathophysiology of pain. *Dis Mon*. 2016;62(9):324-9.
4. Ji RR, Nackley A, Huh Y, Terrando N, Maixner W. Neuroinflammation and Central Sensitization in Chronic and Widespread Pain. *Anesthesiology*. 2018;129(2):343-66.
5. Bannister K, Dickenson AH. The plasticity of descending controls in pain: translational probing. *J Physiol*. 2017;595(13):4159-66.
6. Rabgay K, Waranuch N, Chaiyakunapruk N, Sawangjit R, Ingkaninan K, Dilokthornsakul P. The effects of cannabis, cannabinoids, and their administration routes on pain control efficacy and safety: A systematic review and network meta-analysis. *J Am Pharm Assoc* (2003). 2020;60(1):225-34 e6.
7. Cooray R, Gupta V, Suphioglu C. Current Aspects of the Endocannabinoid System and Targeted THC and CBD Phytocannabinoids as Potential Therapeutics for Parkinson's and Alzheimer's Diseases: a Review. *Mol Neurobiol*. 2020;57(11):4878-90.
8. Maldonado R, Banos JE, Cabanero D. The endocannabinoid system and neuropathic pain. *Pain*. 2016;157 Suppl 1:S23-32.
9. Amin MR, Ali DW. Pharmacology of Medical Cannabis. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1162:151-65.
10. Matsuda M, Huh Y, Ji RR. Roles of inflammation, neurogenic inflammation, and neuroinflammation in pain. *J Anesth*. 2019;33(1):131-9.
11. Pathak A, Sharma S, Jensen MP. The utility and validity of pain intensity rating scales for use in developing countries. *Pain Rep*. 2018;3(5):e672.
12. Yam MF, Loh YC, Tan CS, Khadijah Adam S, Abdul Manan N, Basir R. General Pathways of Pain Sensation and the Major Neurotransmitters Involved in Pain Regulation. *Int J Mol Sci*. 2018;19(8).
13. Da Silva JT, Tricou C, Zhang Y, Seminowicz DA, Ro JY. Brain networks and endogenous pain inhibition are modulated by age and sex in healthy rats. *Pain*. 2020;161(6):1371-80.
14. Sprenger C, May A, Buchel C. [Pain contra pain : the concept of DNIC]. *Schmerz*. 2010;24(6):569-74.

15. Ossipov MH, Dussor GO, Porreca F. Central modulation of pain. *J Clin Invest.* 2010;120(11):3779-87.
16. Ossipov MH, Morimura K, Porreca F. Descending pain modulation and chronification of pain. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2014;8(2):143-51.
17. Mogil JS. Qualitative sex differences in pain processing: emerging evidence of a biased literature. *Nat Rev Neurosci.* 2020;21(7):353-65.
18. Belfer I. Pain in women. *Agri.* 2017;29(2):51-4.
19. Fillingim RB. Individual differences in pain: understanding the mosaic that makes pain personal. *Pain.* 2017;158 Suppl 1:S11-S8.
20. Cooper ZD, Craft RM. Sex-Dependent Effects of Cannabis and Cannabinoids: A Translational Perspective. *Neuropsychopharmacology.* 2018;43(1):34-51.
21. Craft RM, Wakley AA, Tsutsui KT, Laggart JD. Sex differences in cannabinoid 1 vs. cannabinoid 2 receptor-selective antagonism of antinociception produced by delta9-tetrahydrocannabinol and CP55,940 in the rat. *J Pharmacol Exp Ther.* 2012;340(3):787-800.
22. Craft RM, Leiti MD. Gonadal hormone modulation of the behavioral effects of Delta9-tetrahydrocannabinol in male and female rats. *Eur J Pharmacol.* 2008;578(1):37-42.
23. Wakley AA, Craft RM. Antinociception and sedation following intracerebroventricular administration of Delta(9)-tetrahydrocannabinol in female vs. male rats. *Behav Brain Res.* 2011;216(1):200-6.
24. Wakley AA, Wiley JL, Craft RM. Gonadal hormones do not alter the development of antinociceptive tolerance to delta-9-tetrahydrocannabinol in adult rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 2015;133:111-21.
25. Craft RM, Haas AE, Wiley JL, Yu Z, Clowers BH. Gonadal hormone modulation of (9)-tetrahydrocannabinol-induced antinociception and metabolism in female versus male rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 2017;152:36-43.
26. Guerrero-Alba R, Barragan-Iglesias P, Gonzalez-Hernandez A, Valdez-Morales EE, Granados-Soto V, Condes-Lara M, et al. Some Prospective Alternatives for Treating Pain: The Endocannabinoid System and Its Putative Receptors GPR18 and GPR55. *Front Pharmacol.* 2018;9:1496.
27. Uberall MA. A Review of Scientific Evidence for THC:CBD Oromucosal Spray (Nabiximols) in the Management of Chronic Pain. *J Pain Res.* 2020;13:399-410.
28. Greco R, Demartini C, Zanaboni AM, Piomelli D, Tassorelli C. Endocannabinoid System and Migraine Pain: An Update. *Front Neurosci.* 2018;12:172.
29. Bruni N, Della Pepa C, Oliaro-Bosso S, Pessione E, Gastaldi D, Dosio F. Cannabinoid Delivery Systems for Pain and Inflammation Treatment. *Molecules.* 2018;23(10).

30. Lafaye G, Karila L, Blecha L, Benyamina A. Cannabis, cannabinoids, and health. *Dialogues Clin Neurosci*. 2017;19(3):309-16.
31. Lucas CJ, Galettis P, Schneider J. The pharmacokinetics and the pharmacodynamics of cannabinoids. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(11):2477-82.
32. Romero-Sandoval EA, Fincham JE, Kolano AL, Sharpe BN, Alvarado-Vazquez PA. Cannabis for Chronic Pain: Challenges and Considerations. *Pharmacotherapy*. 2018;38(6):651-62.
33. Hochman JS, Brill NQ. Chronic marijuana use and psychosocial adaptation. *Am J Psychiatry*. 1973;130(2):132-40.
34. Farhat T, Simons-Morton B, Luk JW. Psychosocial correlates of adolescent marijuana use: variations by status of marijuana use. *Addict Behav*. 2011;36(4):404-7.
35. Damien J, Colloca L, Bellei-Rodriguez CE, Marchand S. Pain Modulation: From Conditioned Pain Modulation to Placebo and Nocebo Effects in Experimental and Clinical Pain. *Int Rev Neurobiol*. 2018;139:255-96.
36. Howlett AC, Abood ME. CB1 and CB2 Receptor Pharmacology. *Adv Pharmacol*. 2017;80:169-206.
37. Lu HC, Mackie K. An Introduction to the Endogenous Cannabinoid System. *Biol Psychiatry*. 2016;79(7):516-25.
38. Millan-Guerrero RO, Isais-Millan S. Cannabis and the exocannabinoid and endocannabinoid systems. Their use and controversies. *Gac Med Mex*. 2019;155(5):471-4.
39. Yuan XC, Zhu B, Jing XH, Xiong LZ, Wu CH, Gao F, et al. Electroacupuncture Potentiates Cannabinoid Receptor-Mediated Descending Inhibitory Control in a Mouse Model of Knee Osteoarthritis. *Front Mol Neurosci*. 2018;11:112.
40. Goubert D, Danneels L, Cagnie B, Van Oosterwijck J, Kolba K, Noyez H, et al. Effect of Pain Induction or Pain Reduction on Conditioned Pain Modulation in Adults: A Systematic Review. *Pain Pract*. 2015;15(8):765-77.
41. Popescu A, LeResche L, Truelove EL, Drangsholt MT. Gender differences in pain modulation by diffuse noxious inhibitory controls: a systematic review. *Pain*. 2010;150(2):309-18.
42. Craft RM, Marusich JA, Wiley JL. Sex differences in cannabinoid pharmacology: a reflection of differences in the endocannabinoid system? *Life Sci*. 2013;92(8-9):476-81.
43. Wakley AA, Wiley JL, Craft RM. Sex differences in antinociceptive tolerance to delta-9-tetrahydrocannabinol in the rat. *Drug Alcohol Depend*. 2014;143:22-8.
44. Cooper ZD, Haney M. Sex-dependent effects of cannabis-induced analgesia. *Drug Alcohol Depend*. 2016;167:112-20.

45. Blanton HL, Barnes RC, McHann MC, Bilbrey JA, Wilkerson JL, Guindon J. Sex differences and the endocannabinoid system in pain. *Pharmacol Biochem Behav.* 2021;202:173107.
46. Martin LJ, Acland EL, Cho C, Gandhi W, Chen D, Corley E, et al. Male-Specific Conditioned Pain Hypersensitivity in Mice and Humans. *Curr Biol.* 2019;29(2):192-201 e4.
47. Atwal N, Winters BL, Vaughan CW. Endogenous cannabinoid modulation of restraint stress-induced analgesia in thermal nociception. *J Neurochem.* 2020;152(1):92-102.
48. De Vita MJ, Moskal D, Maisto SA, Ansell EB. Association of Cannabinoid Administration With Experimental Pain in Healthy Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry.* 2018;75(11):1118-27.
49. Hannibal KE, Bishop MD. Chronic stress, cortisol dysfunction, and pain: a psychoneuroendocrine rationale for stress management in pain rehabilitation. *Phys Ther.* 2014;94(12):1816-25.
50. Hill KP, Palastro MD, Johnson B, Ditre JW. Cannabis and Pain: A Clinical Review. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2017;2(1):96-104.
51. Zehra A, Burns J, Liu CK, Manza P, Wiers CE, Volkow ND, et al. Cannabis Addiction and the Brain: a Review. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2018;13(4):438-52.
52. Urits I, Gress K, Charipova K, Li N, Berger AA, Cornett EM, et al. Cannabis Use and its Association with Psychological Disorders. *Psychopharmacol Bull.* 2020;50(2):56-67.
53. Sharpe L, Sinclair J, Kramer A, de Manincor M, Sarris J. Cannabis, a cause for anxiety? A critical appraisal of the anxiogenic and anxiolytic properties. *J Transl Med.* 2020;18(1):374.
54. Sacco M, Meschi M, Regolisti G, Detrenis S, Bianchi L, Bertorelli M, et al. The relationship between blood pressure and pain. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2013;15(8):600-5.
55. Richards JR, Bing ML, Moulin AK, Elder JW, Rominski RT, Summers PJ, et al. Cannabis use and acute coronary syndrome. *Clin Toxicol (Phila).* 2019;57(10):831-41.
56. Goyal H, Awad HH, Ghali JK. Role of cannabis in cardiovascular disorders. *J Thorac Dis.* 2017;9(7):2079-92.

## 10 ANEXOS

### 10.1 Ficha clínica

<b>Nombre:</b>
<b>Edad:</b>
<b>Consumidor o no consumidor:</b>
<b>Tiempo de consumo:</b>

Fecha:	FASE CM:			
	Inicial (-15')	Post-estimulación (0')	5'	15'
P° Arterial	mmHg	mmHg	mmHg	mmHg
Frecuencia Cardíaca	PPM	PPM	PPM	PPM
<b>Estimulación Mecánica y Térmica</b>				
E. Mecánica Masetero	N: EVA:	N: EVA:	N: EVA:	N: EVA:
E. Mecánica Dedo	N: EVA:	N: EVA:	N: EVA:	N: EVA:
Estimulación Térmica	EVA:	EVA M: EVA D:	EVA M: EVA D:	EVA M: EVA D:
Nivel de Ansiedad	-	Masetero: Dedo: Mano:	-	-

## 10.2 Encuesta “Pain vigilance and awareness questionnaire (PVAQ)”

### PAIN VIGILANCE AND AWARENESS QUESTIONNAIRE

(McCracken, 1997, adaptado por Esteve, Ramírez-Maestre y López-Martínez, 2012)

Ahora nos vamos a centrar solamente en las sensaciones que usted tiene respecto a su dolor. Al igual que antes, dígame siguiendo esta escala en que grado le pasa a usted las cosas que le voy a ir leyendo:

0	1	2	3	4	5
NUNCA	CASI NUNCA	ALGUNAS VECES	FRECUENTEMENTE	CASI SIEMPRE	SIEMPRE

1. Me doy cuenta de cambios repentinos en mi dolor.
2. Rápidamente me doy cuenta de cambios en la intensidad del dolor.
3. Rápidamente me doy cuenta de cambios en la localización o la extensión del dolor.
4. Me centro en las sensaciones de dolor.
5. Sé inmediatamente cuándo empieza el dolor o cuándo aumenta.
6. Sé inmediatamente cuando me baja el dolor.
7. Creo que yo me doy más cuenta del dolor que otras personas.
8. Le presto mucha atención al dolor.
9. Estoy pendiente de cuánto me duele (mi nivel de dolor).

### 10.3 Encuesta “Anxiety Sensitivity Index-3 (ASI-3)”

104

Bonifacio Sandin, Rosa M. Valiente, Paloma Chorot y Migud A. Santed

#### Anexo I. Anxiety Sensitivity Index—3 (ASI-3)

##### ASI-3

Fecha \_\_\_\_\_ Edad \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_ Mujer \_\_\_ Varón

Conteste rodeando con un círculo el número (0, 1, 2, 3, 4) que mejor refleje su experiencia con lo que se indica en cada uno de los enunciados. Si algo de lo que se dice no lo ha sentido o experimentado nunca (p.ej., desmayarse en público), conteste como usted crea que se sentiría si realmente le hubiera ocurrido.

Responda a todos los enunciados teniendo en cuenta la siguiente valoración:

0 1 2 3 4  
Nada o Un poco Bastante Mucho Muchísimo  
Casi nada

1. Para mi es importante no dar la impresión de estar nervioso/a	0	1	2	3	4
2. Cuando no puedo mantener mi mente concentrada en una tarea, siento la preocupación de que podría estar volviéndome loco/a	0	1	2	3	4
3. Me asusto cuando mi corazón late de forma rápida	0	1	2	3	4
4. Cuando siento malestar en el estómago, me preocupa estar seriamente enfermo/a	0	1	2	3	4
5. Me asusto cuando soy incapaz de mantener mi mente concentrada en una tarea	0	1	2	3	4
6. Cuando tiemblo en presencia de otras personas, me da miedo lo que puedan pensar de mí	0	1	2	3	4
7. Cuando siento opresión en el pecho, me asusta no poder respirar bien	0	1	2	3	4
8. Cuando siento dolor en el pecho, me preocupa que vaya a darme un ataque cardíaco	0	1	2	3	4
9. Me preocupa que otras personas noten mi ansiedad	0	1	2	3	4
10. Cuando tengo la sensación de que las cosas no son reales, me preocupa que pueda estar mentalmente enfermo/a	0	1	2	3	4
11. Tengo miedo a sonrojarme delante de la gente	0	1	2	3	4
12. Cuando noto que mi corazón da un salto o late de forma irregular, me preocupa que algo grave me esté ocurriendo	0	1	2	3	4
13. Cuando comienzo a sudar en una situación social, me da miedo que la gente piense negativamente de mí	0	1	2	3	4
14. Cuando mis pensamientos parecen acelerarse, me preocupa que pueda volverme loco/a	0	1	2	3	4
15. Cuando siento opresión en la garganta, me preocupa que pueda atragantarme y morir	0	1	2	3	4
16. Cuando me resulta difícil pensar con claridad, me preocupa que me esté ocurriendo algo grave	0	1	2	3	4
17. Pienso que me resultaría horrible si me desmayase en público	0	1	2	3	4
18. Cuando mi mente se queda en blanco, me preocupa que me esté ocurriendo algo terriblemente malo	0	1	2	3	4

Nota. Clave de corrección: Física = suma de los Items 3, 4, 7, 8, 12, 15. Cognitiva = suma de los Items 2, 5, 10, 14, 16, 18. Social = suma de los Items 1, 6, 9, 11, 13, 17.

© Versión española B. Sandin<sup>1</sup>, P. Chorot<sup>1</sup>, y R. J. McNally<sup>2</sup>; <sup>1</sup>UNED, Madrid y <sup>2</sup>Harvard University, USA

## 10.4 “State-trait anxiety inventory (STAI)”

### (STAI)

Apellidos y nombre  
Edad  
Sexo  
Estado Civil  
Otros datos  
Fecha

### INSTRUCCIONES

A continuación encontrará unas frases que se utilizan corrientemente para describirse uno a sí mismo. Lea cada frase y señale la puntuación 0 a 3 que indique mejor cómo se SIENTE USTED AHORA MISMO, en este momento. No hay respuestas buenas ni malas. No emplee demasiado tiempo en cada frase y conteste señalando la respuesta que mejor describa su situación presente.

	Nada	Algo	Bastante	Mucho
1. Me siento calmado	0	1	2	3
2. Me siento seguro	0	1	2	3
3. Estoy tenso	0	1	2	3
4. Estoy contrariado	0	1	2	3
5. Me siento cómodo (estoy a gusto)	0	1	2	3
6. Me siento alterado	0	1	3	3
7. Estoy preocupado ahora por posibles desgracias futuras	0	1	2	3
8. Me siento descansado	0	1	2	3
9. Me siento angustiado	0	1	2	3
10. Me siento confortable	0	1	2	3
11. Tengo confianza en mí mismo	0	1	2	3
12. Me siento nervioso	0	1	2	3
13. Estoy desasosegado	0	1	2	3
14. Me siento muy atado (como oprimido)	0	1	2	3
15. Estoy relajado	0	1	2	3
16. Me siento satisfecho	0	1	2	3
17. Estoy preocupado	0	1	2	3
18. Me siento aturdido y sobreexcitado	0	1	2	3
19. Me siento alegre	0	1	2	3
20. En este momento me siento bien	0	1	2	3

## 10.5 “Escala de catastrofismo ante el dolor (ECD)”

**ECD**

<b>CÓDIGO</b>	
<b>FECHA</b>	

Todas las personas experimentamos situaciones de dolor en algún momento de nuestra vida. Tales experiencias pueden incluir dolor de cabeza, dolor de muelas, dolor muscular o de articulaciones. Las personas estamos a menudo expuestas a situaciones que pueden causar dolor como las enfermedades, las heridas, los tratamientos dentales o las intervenciones quirúrgicas.

Estamos interesados en conocer el tipo de pensamientos y sentimientos que usted tiene cuando siente dolor. A continuación se presenta una lista de 13 frases que describen diferentes pensamientos y sentimientos que pueden estar asociados al dolor. Utilizando la siguiente escala, por favor, indique el grado en que usted tiene esos pensamientos y sentimientos cuando siente dolor.

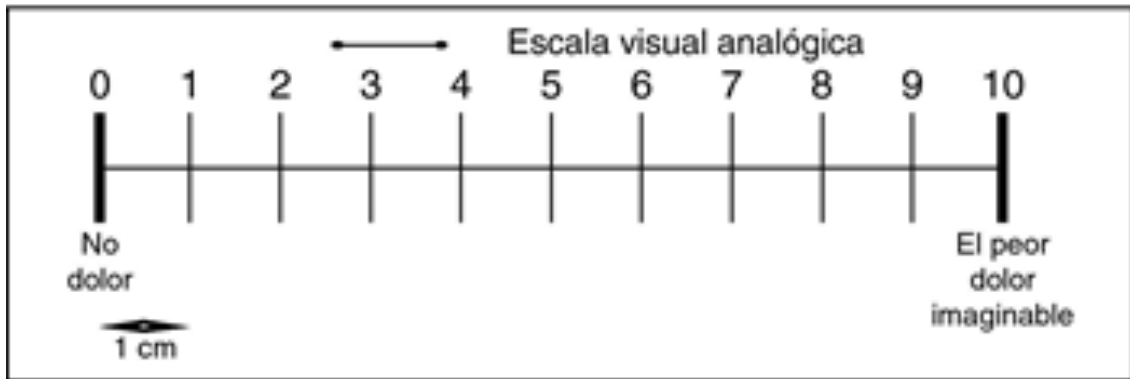
0: Nada en absoluto      1: Un poco      2: Moderadamente      3: Mucho      4: Todo el tiempo

Cuando siento dolor...

- |  |                      |
|--|----------------------|
| 1. Estoy preocupado todo el tiempo pensando en si el dolor desaparecerá..... | <input type="text"/> |
| 2. Siento que ya no puedo más.....   | <input type="text"/> |
| 3. Es terrible y pienso que esto nunca va a mejorar.....                     | <input type="text"/> |
| 4. Es horrible y siento que esto es más fuerte que yo.....                   | <input type="text"/> |
| 5. Siento que no puedo soportarlo más.....                                   | <input type="text"/> |
| 6. Temo que el dolor empeore.....  | <input type="text"/> |
| 7. No dejo de pensar en otras situaciones en las que experimento dolor....   | <input type="text"/> |
| 8. Deseo desesperadamente que desaparezca el dolor.....                      | <input type="text"/> |
| 9. No puedo apartar el dolor de mi mente.....                                | <input type="text"/> |
| 10.No dejo de pensar en lo mucho que me duele.....                           | <input type="text"/> |
| 11.No dejo de pensar en lo mucho que deseo que desaparezca el dolor.....     | <input type="text"/> |
| 12.No hay nada que pueda hacer para aliviar la intensidad del dolor.....     | <input type="text"/> |
| 13.Me pregunto si me puede pasar algo grave.....                             | <input type="text"/> |

TOTAL:

## 10.6 Escala EVA



## 10.7 Aprobación trabajo de investigación por parte del CEC-UVM

### CARTA INFORME DEL COMITÉ ÉTICO CIENTÍFICO (CEC-UVM)

Viña del Mar, 04 de marzo de 2021

Estimado

**Dr. Nicolás Pinto**

Carrera de Odontología - Escuela de Ciencias de la Salud  
Universidad Viña del Mar

Estimado Profesor,

De acuerdo con la documentación de enmienda recibida con fecha 14 de enero de 2021 relacionada con la solicitud de revisión y emisión de certificación aprobatoria por parte del Comité Ético Científico (CEC UVM) del proyecto **Efecto de la utilización crónica de cannabis en la modulación endógena del dolor (DNIC) en voluntarios sanos**, me permito informar a usted que, con fecha 02 de marzo de 2021, se constituyó el Comité Ético Científico para evaluar los antecedentes enviados.

En este contexto, el Comité, al analizar dichos antecedentes, determinó APROBAR su solicitud.

Sin otro particular, se despide atentamente de usted,

**Dr. Iván Veyl Ahumada**  
Presidente  
COMITÉ ÉTICO CIENTÍFICO  
UVM

