



**ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO**

**FACULTAD DE CIENCIAS**

**CARRERA BIOQUÍMICA Y FARMACIA**

**MODELO DE NEURODEGENERACIÓN EN *Mus musculus*  
MEDIANTE LA ADMINISTRACIÓN DE GLUTAMATO  
MONOSÓDICO Y EL EFECTO NEUROPROTECTOR QUE  
APORTAN LOS COMPONENTES CANNABINOIDES**

**Trabajo de Integración curricular**

Tipo: Trabajo Experimental

Presentado para optar al grado académico de:

**BIOQUÍMICA FARMACÉUTICA**

**AUTORAS: KERLY ISABEL CARRIÓN ERAS**

**ALISSON MICHELLE PORTILLA ACOSTA**

**DIRECTOR: BQF. DIEGO RENATO VINUEZA TAPIA M.Sc.**

Riobamba – Ecuador

2022

**© 2022, Kerly Isabel Carrión Eras & Alisson Michelle Portilla Acosta**

Se autoriza la reproducción total o parcial, con fines académicos, por cualquier medio o procedimiento, incluyendo la cita bibliográfica del documento, siempre y cuando se reconozca el Derecho de Autor.

Nosotras, KERLY ISABEL CARRIÓN ERAS y ALISSON MICHELLE PORTILLA ACOSTA, declaramos que el presente Trabajo de Integración Curricular es de nuestra autoría y los resultados del mismo son auténticos. Los textos en el documento que provienen de otras fuentes están debidamente citados y referenciados.

Como autoras asumimos la responsabilidad legal y académica de los contenidos de este Trabajo de Integración Curricular; el patrimonio intelectual pertenece a la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo.

Riobamba, 12 de abril de 2022






**Kerly Isabel Carrión Eras**  
**050319284-1**



**Alisson Michelle Portilla Acosta**  
**180531473-7**

**ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO**  
**FACULTAD DE CIENCIAS**  
**CARRERA BIOQUÍMICA Y FARMACIA**

El Tribunal de Trabajo de Integración Curricular certifica que: el Trabajo de Integración Curricular; Tipo: Trabajo Experimental, **MODELO DE NEURODEGENERACIÓN EN *Mus musculus* MEDIANTE LA ADMINISTRACIÓN DE GLUTAMATO MONOSÓDICO Y EL EFECTO NEUROPROTECTOR QUE APORTAN LOS COMPONENTES CANNABINOIDES**, realizado por las señoritas **KERLY ISABEL CARRIÓN ERAS** y **ALISSON MICHELLE PORTILLA ACOSTA**, ha sido minuciosamente revisado por los Miembros del Tribunal del Trabajo de Integración Curricular, el mismo que cumple con los requisitos científicos, técnicos, legales, en tal virtud el Tribunal autoriza su presentación.

	<b>FIRMA</b>	<b>FECHA</b>
BQF. Gisela Alexandra Pilco Bonilla, M.Sc. <b>PRESIDENTE DE TRIBUNAL</b>		2022-04-12
BQF. Diego Renato Vinueza Tapia, M.Sc. <b>DIRECTOR DEL TRABAJO DE INTEGRACIÓN CURRICULAR</b>		2022-04-12
BQF. Adriana Monserrath Monge Moreno, M.Sc. <b>MIEMBRO DE TRIBUNAL</b>		2022-04-12

## **DEDICATORIA**

A mis padres Ángel y María Isabel que siempre me apoyaron incondicionalmente tanto moral como económicamente, por ser los pilares imprescindibles en mi vida que me han forjado responsabilidad y dedicación desde mi niñez, así como ser mi apoyo y fortaleza en cada desafío y por confiar en mí para cumplir mis objetivos como persona y estudiante. A mis hermanos Jonathan y Cristhian, a mis cuñadas y sobrinos por el apoyo que me brindaron día a día en el transcurso de mi carrera universitaria y por estar a mi lado aconsejándome y apoyándome siempre. A mi Chispita, mi compañera fiel que siempre está a mi lado.

*Kerly*

Mi trabajo de titulación lo dedico principalmente a mis padres Aurelia y Jhonatan quienes, con su motivación constante, paciencia y esfuerzo me ha guiado para cumplir mis metas siendo parte fundamental de mi vida y pilar principal en mis logros estudiantiles; gracias por su apoyo incondicional siendo mi ejemplo de responsabilidad, amor y estabilidad. A mi hermanita Domenica mi compañera de vida por darme su cariño y ser mi luz; enseñándome cada día a ser mejor hermana y alentándome a cumplir mis sueños. A mi mejor amiga Madeleine siempre dispuesta a escucharme y apoyarme; por ser parte de mi familia, participe de las alegrías y obstáculos de mi vida. Por último, se lo dedico a mis abuelitos Juana y Livinton que con su amor y bendiciones me han acompañado a lo largo de mi vida. Les amo a todos.

*Alisson*

## **AGRADECIMIENTOS**

Gracias a Dios por permitirnos tener y disfrutar a nuestras familias, gracias a nuestras familias por apoyarnos en cada decisión que hemos tomado y proyectos que nos hemos puesto como objetivos. A la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo y la Escuela de Bioquímica y Farmacia por brindarnos los conocimientos necesarios para forjarnos como buenos profesionales. Al BQF. Diego Vinueza por ser nuestra guía en este proceso y por confiar en nosotros, de igual forma al BQF. Benjamín Román por ser una persona paciente que nos motivó a mantener la constancia, esfuerzo y esmero. Gracias a todas las amigas y amigos incondicionales que conseguimos a lo largo de la carrera e hicieron de esta experiencia universitaria la mejor etapa de nuestras vidas.

***Kerly & Alisson***

## TABLA DE CONTENIDO

ÍNDICE DE TABLAS.....	x
ÍNDICE DE GRÁFICOS.....	xi
ÍNDICE DE ANEXOS.....	xii
ÍNDICE DE ABREVIATURAS.....	xiii
RESUMEN.....	xv
ABSTRACT.....	xvi
INTRODUCCIÓN.....	1

## CAPÍTULO I

1. MARCO TEÓRICO.....	8
1.1. Glutamato.....	8
1.1.1. <i>Receptores</i> .....	8
1.1.2. <i>Transportadores</i> .....	9
1.1.3. <i>Metabolismo</i> .....	9
1.1.4. <i>Neurotoxicidad</i> .....	10
1.1.5. <i>Excitotoxicidad del glutamato mediada por receptores</i> .....	10
1.1.6. <i>Toxicidad oxidativa del glutamato no mediada por receptores</i> .....	11
1.2. <i>Animales de experimentación</i> .....	11
1.3. <i>Enfermedad de Alzheimer (EA)</i> .....	12
1.3.1. <i>Etiopatogenia</i> .....	12
1.3.2. <i>Epidemiología</i> .....	13
1.3.3. <i>Cuadro clínico</i> .....	14
1.3.4. <i>Diagnóstico y prevención en Enfermedad de Alzheimer</i> .....	14
1.3.5. <i>Sobrevida</i> .....	15
1.3.6. <i>Evolución y Pronóstico</i> .....	15
1.3.7. <i>Tratamiento</i> .....	15
1.3.8. <i>Terapia no farmacológica</i> .....	15
1.3.9. <i>Terapia farmacológica</i> .....	16
1.3.10. <i>Variantes de la Enfermedad de Alzheimer</i> .....	17
1.4. <i>Cannabis</i> .....	17
1.4.1. <i>Epidemiología</i> .....	18

<b>1.4.2.</b>	<b><i>Mecanismo de acción</i></b> .....	18
<b>1.4.3.</b>	<b><i>Farmacocinética</i></b> .....	20
<b>1.4.3.1.</b>	<i>Absorción</i> .....	20
<b>1.4.3.2.</b>	<i>Distribución</i> .....	21
<b>1.4.3.3.</b>	<i>Metabolismo</i> .....	21
<b>1.4.3.4.</b>	<i>Eliminación</i> .....	22
<b>1.4.4.</b>	<b><i>Toxicodinamia</i></b> .....	22
<b>1.4.4.1.</b>	<i>Sistema endocannabinoide</i> .....	22
<b>1.4.4.2.</b>	<i>Receptores de cannabinoides y vías de señalización</i> .....	23
<b>1.4.4.3.</b>	<i>Ligandos endógenos</i> .....	24
<b>1.4.5.</b>	<b><i>Efectos farmacológicos</i></b> .....	25
<b>1.4.5.1.</b>	<i>Principales efectos farmacológicos del THC</i> .....	26
<b>1.4.6.</b>	<b><i>Efectos farmacológicos agudos</i></b> .....	27
<b>1.4.6.1.</b>	<i>Efectos psicológicos</i> .....	27
<b>1.4.7.</b>	<b><i>Efectos farmacológicos sistémicos</i></b> .....	28
<b>1.4.7.1.</b>	<i>Efectos sobre el aparato cardiovascular</i> .....	28
<b>1.4.7.2.</b>	<i>Efectos sobre el aparato ocular</i> .....	29
<b>1.4.7.3.</b>	<i>Efectos sobre el aparato respiratorio</i> .....	29
<b>1.4.7.4.</b>	<i>Efectos gastrointestinales</i> .....	29
<b>1.4.7.5.</b>	<i>Efectos sobre la musculatura estriada</i> .....	29
<b>1.4.7.6.</b>	<i>Efectos sobre el sueño</i> .....	29
<b>1.4.7.7.</b>	<i>Efectos sobre el apetito</i> .....	30
<b>1.4.7.8.</b>	<i>Analgesia</i> .....	30
<b>1.4.8.</b>	<b><i>Efectos farmacológicos crónicos</i></b> .....	30
<b>1.4.8.1.</b>	<i>Tolerancia</i> .....	30
<b>1.4.8.2.</b>	<i>Abuso y dependencia</i> .....	30
<b>1.4.8.3.</b>	<i>Síndrome de abstinencia</i> .....	31
<b>1.4.8.4.</b>	<i>Alteraciones psiquiátricas</i> .....	31
<b>1.4.8.5.</b>	<i>Alteraciones psicosociales</i> .....	31
<b>1.4.8.6.</b>	<i>Alteraciones neurocognitivas</i> .....	32
<b>1.4.8.7.</b>	<i>Sistema respiratorio</i> .....	32
<b>1.4.8.8.</b>	<i>Sistema inmune</i> .....	32
<b>1.4.8.9.</b>	<i>Sistema endocrino</i> .....	33
<b>1.4.9.</b>	<b><i>Aplicaciones terapéuticas</i></b> .....	33
<b>1.5.</b>	<b><i>Cannabidiol (CBD)</i></b> .....	33



1.5.1.	<i>Receptor cannabinoide CBD 1</i>	34
1.5.2.	<i>Receptor cannabinoide CBD 2</i>	34
1.6.	<b>Tetrahidrocannabinol (THC)</b>	34
1.7.	<b>Test para memoria reconocimiento de objetos</b>	34
1.8.	<b>Test para memoria descenso inhibitorio de plataforma</b>	34
1.9.	<b>Donepezilo</b>	35
1.9.1.	<i>Mecanismo de acción</i>	36
1.9.1.1.	<i>Farmacocinética</i>	36
1.10.	<b>Memantina</b>	37
1.10.1.	<i>Farmacodinámica</i>	38
1.11.	<b>Propilenglicol</b>	38
1.12.	<b>Aceite de coco</b>	38

## CAPÍTULO II

2.	<b>MARCO METODOLÓGICO</b>	39
2.1.	<b>Tipo y diseño de investigación</b>	39
2.2.	<b>Diseño experimental</b>	39
2.3.	<b>Población de estudio, tamaño de muestra y método de muestreo de muestra</b>	39
2.4.	<b>Criterios de inclusión</b>	39
2.5.	<b>Criterios de exclusión</b>	39
2.6.	<b>Identificación de variables</b>	40
2.7.	<b>Metodología</b>	40
2.7.1.	<i>Materiales</i>	40
2.7.2.	<i>Métodos</i>	40
2.7.2.1.	<i>Animales de experimentación y dosis de GMS administrada</i>	40
2.7.2.2.	<i>Concentración de GMS</i>	41
2.7.3.	<i>Técnicas</i>	42
2.7.3.1.	<i>Test de memoria y aprendizaje</i>	42
2.7.3.2.	<i>Inmovilización del animal</i>	43
2.7.3.3.	<i>Tratamiento a administrar</i>	43

## CAPÍTULO III

3.	<b>MARCO DE ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS</b>	44
----	---------------------------------------------------------	----

<b>3.1. Resultados.....</b>	<b>44</b>
<b>3.2. Discusión.....</b>	<b>68</b>
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>72</b>
<b>RECOMENDACIONES.....</b>	<b>73</b>
<b>GLOSARIO</b>	
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	
<b>ANEXOS</b>	

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1-1:</b> Taxonomía de ratones <i>Mus musculus</i> .....	12
<b>Tabla 2-1:</b> Efectos farmacológicos del THC .....	26
<b>Tabla 1-3:</b> Cantidad en mg de GMS administrado .....	44
<b>Tabla 2-3:</b> Métodos y factores del análisis estadístico.....	44
<b>Tabla 3-3:</b> Relación objetos A posición 2/1 posterior a GMS día 1 .....	45
<b>Tabla 4-3:</b> Método Dunnett posterior a GMS objetos A en posición 2/1 día 1 .....	45
<b>Tabla 5-3:</b> Relación objeto B respecto a objeto A día 1 .....	46
<b>Tabla 6-3:</b> Método Dunnett objeto B respecto a objeto A día 1 .....	47
<b>Tabla 7-3:</b> Relación objetos A en posición 2/1 día 2.....	49
<b>Tabla 8-3:</b> Método Dunnett objetos A en posición 2/1 día 2 .....	49
<b>Tabla 9-3:</b> Relación objeto C respecto a objeto A día 2 .....	50
<b>Tabla 10-3:</b> Método Dunnett objeto C respecto a objeto A día 2 .....	51
<b>Tabla 11-3:</b> Relación objetos A posición 2/1 posterior a tratamiento día 1 .....	53
<b>Tabla 12-3:</b> Método Dunnett posterior a tratamiento objetos A en posición 2/1 día 1.....	53
<b>Tabla 13-3:</b> Relación objeto B respecto a objeto A día 1 .....	54
<b>Tabla 14-3:</b> Método Dunnett objeto B respecto a objeto A día 1 .....	55
<b>Tabla 15-3:</b> Relación objetos A en posición 2/1 día 2 .....	57
<b>Tabla 16-3:</b> Método Dunnett objetos A en posición 2/1 día 2 .....	57
<b>Tabla 17-3:</b> Relación objeto C respecto a objeto A día 2 .....	58
<b>Tabla 18-3:</b> Método Dunnett objeto C respecto a objeto A día 2 .....	59
<b>Tabla 19-3:</b> Tiempo de descenso a plataforma posterior a GMS 1° sesión día 1 .....	61
<b>Tabla 20-3:</b> Método Dunnett tiempo descenso a plataforma posterior a GMS 1° sesión día 1 ..	61
<b>Tabla 21-3:</b> Tiempo de descenso a plataforma 2° sesión día 1 .....	62
<b>Tabla 22-3:</b> Método Dunnett tiempo de descenso a plataforma 2° sesión día 1 .....	63
<b>Tabla 23-3:</b> Tiempo de descenso a plataforma sin corriente día 2 .....	64
<b>Tabla 24-3:</b> Método Dunnett tiempo de descenso a plataforma sin corriente día 2 .....	64
<b>Tabla 25-3:</b> Tiempo de descenso a plataforma posterior a tratamiento 1° sesión día 1 .....	66
<b>Tabla 26-3:</b> Método Dunnett tiempo descenso a plataforma post tratamiento 1° sesión día 1 ..	66
<b>Tabla 27-3:</b> Test de descenso inhibitorio de plataforma día 2 .....	67

## ÍNDICE DE GRÁFICOS

<b>Gráfico 1-3:</b> Método Dunnett posterior a GMS objetos A en posición 2/1 día 1 .....	45
<b>Gráfico 2-3:</b> Método Dunnett posterior a GMS objeto B respecto a objeto A día 1 .....	47
<b>Gráfico 3-3:</b> Control de variables para subgrupos posterior a GMS día 1 .....	48
<b>Gráfico 4-3:</b> Método Dunnett posterior a GMS objetos A en posición 2/1 día 2 .....	49
<b>Gráfico 5-3:</b> Método Dunnett objeto C respecto a objeto A día 2 .....	51
<b>Gráfico 6-3:</b> Control de variables para subgrupos posterior a GMS día 2 .....	52
<b>Gráfico 7-3:</b> Método Dunnett posterior a tratamiento objetos A en posición 2/1 día 1 .....	53
<b>Gráfico 8-3:</b> Método Dunnett posterior a tratamiento objeto B respecto a objeto A día 1 .....	55
<b>Gráfico 9-3:</b> Control de variables para subgrupos posterior a tratamiento día 1 .....	56
<b>Gráfico 10-3:</b> Método Dunnett posterior a tratamiento objetos A en posición 2/1 día 2.....	57
<b>Gráfico 11-3:</b> Método Dunnett objeto C respecto a objeto A día 2 .....	59
<b>Gráfico 12-3:</b> Control de variables para subgrupos posterior a tratamiento día 2.....	60
<b>Gráfico 13-3:</b> Tiempo descenso a plataforma posterior a GMS 1° sesión día 1 .....	61
<b>Gráfico 14-3:</b> Tiempo descenso a plataforma posterior a GMS 2° sesión día 1 .....	63
<b>Gráfico 14-3:</b> Tiempo descenso a plataforma sin corriente posterior a GMS día 2 .....	64
<b>Gráfico 15-3:</b> Control de variables para subgrupos posterior a GMS .....	65
<b>Gráfico 16-3:</b> Tiempo descenso a plataforma posterior a tratamiento 1° sesión día 1 .....	66
<b>Gráfico 17-3:</b> Control de variables para subgrupos posterior a tratamiento .....	68

## **ÍNDICE DE ANEXOS**

**ANEXO A: FLUJOGRAMA DE LA METODOLOGÍA EMPLEADA**

## ÍNDICE DE ABREVIATURAS

<b>Δ8-THC</b>	Delta-8-tetrahidrocannabinol
<b>Δ9-THC</b>	Delta-9-tetrahidrocannabinol
<b>2-AG</b>	2-araquidonilglicerol
<b>AChE</b>	Acetilcolinesterasa
<b>AChEI</b>	Inhibidores de la acetilcolinesterasa
<b>ADRDA</b>	Asociación para la Enfermedad de Alzheimer y Trastornos Conexos
<b>AMPA</b>	α-amino-3-hidroxil-5-metil-4-isoxazol-propionato
<b>AMPc</b>	Adenosín monofosfato cíclico
<b>ATP</b>	Adenosín trifosfato
<b>BHE</b>	Barrera hematoencefálica
<b>CBC</b>	Cannabicromeno
<b>CBD</b>	Cannabidiol
<b>CBDL</b>	Cannabinodiol
<b>CBG</b>	Cannabigerol
<b>CBL</b>	Cannabiciclol
<b>CBN</b>	Cannabinol
<b>CBTL</b>	Cannabitriol
<b>DCL</b>	Deterioro cognitivo leve
<b>DSE</b>	Excitación inducida por despolarización
<b>DSI</b>	Inhibición inducida por despolarización
<b>DTA</b>	Demencia tipo Alzheimer
<b>EA</b>	Enfermedad de Alzheimer
<b>EAAT</b>	Transportadores de aminoácidos excitatorios
<b>ECB</b>	Endocannabinoides
<b>FAAH</b>	Ácido graso amida hidrolasa
<b>FSH</b>	Hormona folículo estimulante
<b>GABA</b>	Ácido γ-aminobutírico
<b>GFAP</b>	Proteína ácida fibrilar glial
<b>GMS</b>	Glutamato monosódico
<b>GSH</b>	Glutación
<b>IL</b>	Interleucinas
<b>LCR</b>	Líquido cefalorraquídeo

<b>LH</b>	Hormona Luteinizante
<b>MAPK</b>	Proteína quinasa activada por mitógenos
<b>MDMA</b>	Metilendioximetanfetamina
<b>NINCDS</b>	Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos, de la Comunicación y de Accidentes Vasculares Cerebrales
<b>NK</b>	Células asesinas naturales
<b>NMDA</b>	N-metil-D-aspartato
<b>PC</b>	Potencialmente curable
<b>PET</b>	Tomografía por emisión de positrones
<b>PMM</b>	Potencial de membrana mitocondrial
<b>PPA</b>	Proteína precursora de amiloide
<b>RAM</b>	Reacciones adversas a medicamentos
<b>REM</b>	Movimientos oculares rápidos
<b>SDL</b>	Latencia de Descenso
<b>SNC</b>	Sistema Nervioso Central
<b>TCA</b>	Vía del ácido tricarbóxico
<b>TEC</b>	Traumatismo encefalocraneano
<b>THC</b>	Tetrahidrocannabinol
<b>VCA</b>	Voltaje corriente alterna
<b>VGLUT</b>	Transportador vesicular de glutamato

## RESUMEN

El objetivo del presente estudio fue demostrar el efecto neuroprotector de los componentes cannabinoides (CBD y THC) en un modelo de neurodegeneración inducido con glutamato monosódico, resaltando los impactos positivos que poseen estos componentes en enfermedades neurodegenerativas como es la Enfermedad de Alzheimer. La investigación desarrollada es de tipo correlacional con un enfoque experimental-prospectivo, con diseño experimental, realizado con una muestra de 40 ratones *Mus musculus* machos. Se administró vía intraperitoneal CBD como primera dosis (20 mg/kg), y segunda dosis (50 mg/kg), a más de ello una dosis de CBD+THC (50+25 mg/kg) y un vehículo (aceite de coco), por vía oral se aplicó el fármaco de referencia memantina clorhidrato de liberación prolongada + donepezilo clorhidrato (28 mg/ 10 mg). Las técnicas empleadas fueron test de reconocimiento y test de descenso inhibitorio de plataforma, dichos resultados se expresaron de manera cuantitativa, lo que favoreció la interpretación objetiva del daño neurológico, producto del glutamato monosódico; de igual forma, la ejecución de los test facilitó la recolección de datos con el fin de aplicar análisis estadísticos de ANOVA (Análisis de Varianza) y gráficas de control por medio del software Minitab y de esta forma se demostró que los procesos aplicados están bajo un control estadístico. Luego de la terapia se concluyó que existe una evidente mejora en la memoria a corto y largo plazo, así como en el aprendizaje de los animales. Se recomienda priorizar la investigación basada en evidencia científica y clínica de los efectos medicinales que poseen los componentes cannabinoides, actuando como tratamiento alternativo en diferentes enfermedades.

**Palabras claves:** <ENFERMEDAD DE ALZHEIMER>, <CANNABIS (*Cannabis sativa*)>, <CANNABIDIOL (CBD)>, <TETREHIDROCANNABINOL (THC)>, <GLUTAMATO MONOSÓDICO>, <MEMANTINA>, <DONEPEZILO>.

LEONARDO  
FABIO  
MEDINA  
NUSTE

Firmado digitalmente por  
LEONARDO FABIO MEDINA NUSTE  
Nombre de reconocimiento (DN):  
c=EC, o=BANCO CENTRAL DEL  
ECUADOR, ou=ENTIDAD DE  
CERTIFICACION DE  
INFORMACION-ECIBCE, l=QUITO,  
serialNumber=000621485,  
cn=LEONARDO FABIO MEDINA  
NUSTE  
Fecha: 2022.04.19 11:28:18 -05'00'



0721-DBRA-UTP-2022



## ABSTRACT

The aim of this study was to demonstrate the neuroprotective effect of cannabinoid components (CBD and THC) in a model of neurodegeneration induced with monosodium glutamate, highlighting the positive impacts that these components have on neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease. This is a correlational research with an experimental prospective approach of experimental design, carried out with a sample of 40 male *Mus musculus* mice. CBD was administered intraperitoneally as the first dose (20 mg/kg), and the second dose (50 mg/kg), in addition a dose of CBD+THC (50+25 mg/kg) and a vehicle (coconut oil), memantine hydrochloride extended release + donepezil hydrochloride (28 mg/10 mg) was applied orally. The techniques used were recognition test and inhibitory control test, these results were expressed quantitatively, which favored the objective interpretation of neurological damage, product of monosodium glutamate; In the same way, the implementation of the tests facilitated data gathering in order to apply ANOVA (Analysis of Variance) statistical analyzes and control graphs through the Minitab software, in this way, it was demonstrated that the processes applied are under a statistical control. After the therapy, it was concluded that there is an evident improvement in short and long-term memory of the animals, as well as in their learning. It is recommended to prioritize research based on scientific and clinical evidence of the medicinal effects of cannabinoid components, acting as an alternative treatment in different diseases.

**Keywords:** <ALZHEIMER'S DISEASE>, <CANNABIS (*Cannabis sativa*)>, <CANNABIDIOL (CBD)>, <TETREHYDROCANNABINOL (THC)>, <MONOSODIUM GLUTAMATE>, <MEMANTIN>, <DONEPEZIL>.

EDISON  
HERNAN  
SALAZAR  
CALDER  
ON

Firmado  
digitalmente  
por EDISON  
HERNAN  
SALAZAR  
CALDERON  
Fecha:  
2022.05.13  
15:18:58 -05'00'

## INTRODUCCIÓN

### Antecedentes

Desde el punto de vista Dief et al. en su estudio acerca de la neurotoxicidad del glutamato monosódico refiere que este es el neurotransmisor excitatorio más numeroso en el cerebro y principal agente excitotóxico; y además que está involucrado en trastornos neurodegenerativos agudos y crónicos, incluida la Enfermedad de Alzheimer (Dief et al., 2014, p.80).

La neurotoxicidad inducida por glutamato monosódico se ha reconocido durante décadas, las posibles similitudes del modelo GMS con la neuropatología de tipo EA sólo se han investigado recientemente de acuerdo al estudio realizado por Hassaan et al. Se observó un aumento de  $\beta$ -amiloide, junto con déficits de memoria y de comportamiento, en el hipocampo de ratas tratadas con GMS. Posteriormente, también se detectó la proteína tau hiperfosforilada del hipocampo en un modelo de ratón de obesidad inducida por GMS.

Por lo tanto, la neurotoxicidad inducida por GMS es un modelo útil para estudiar la neuropatología similar a la EA y terapias potenciales. La neurotoxicidad del GMS puede ser inducida por dosificación subcutánea u oral, que es técnicamente menos exigente que la inyección intracerebroventricular requerida en otros modelos establecidos de neurodegeneración de tipo EA. Trabajos anteriores demostraron que el GMS subcutáneo u oral afectaba la memoria de trabajo a corto plazo (Hassaan et al., 2019, p.2).

De acuerdo con Beas el glutamato media la degeneración celular y la neuroexcitotoxicidad lo que facilita en cierto modo un déficit en la actividad motora y cognitiva del individuo luego de atravesar un proceso agudo o crónico de lesión cerebral. No obstante, es primordial extender la información sobre los mecanismos implicados en la neurotoxicidad y el aporte que ejercen otras células no neuronales como factores fundamentales de respuesta a un daño cerebral y que son los principales agentes para vigilar los niveles extracelulares de glutamato, así como también de remover los restos de neuronas posterior a la apoptosis (Beas, 2005, p.29).

En cuanto a la revisión realizada por Jin et al. donde se utilizaron ratas en edad neonatal expuestas al GMS por un período de 3 meses, mostraron evidentes déficits de aprendizaje y memoria espacial en comparación con las ratas de control de la misma edad, además una reducción en la densidad de las espinas dendríticas del hipocampo, responsables de la memoria y aprendizaje (Jin et al., 2018, p.40).

Dentro de este marco Dief et al. precisa que el GMS oral y subcutáneo provocó cambios neuroquímicos y conductuales muy similares 5 semanas después. Una característica consistente en ambos grupos fue el aumento del comportamiento de ansiedad. El aumento de la ansiedad se había notificado anteriormente en respuesta tanto al GMS como a la inyección en el cerebro anterior del agonista del receptor de glutamato NMDA.

Se evidenció una tendencia a la disminución de la alternancia en un laberinto T en las ratas con GMS, lo que refleja un deterioro de la memoria espacial. Otros han observado igualmente alteraciones en memoria espacial evaluada mediante un laberinto elevado modificado y un deterioro de la capacidad de aprendizaje de lugares en un paradigma de laberinto de Morris. Las vías neurotóxicas incluyen la excitotoxicidad del glutamato, el estrés oxidativo y la disfunción mitocondrial, y desencadenan la apoptosis y la necrosis.

La activación del receptor de glutamato es necesaria para la reducción de la densidad de las espinas neuronales y la plasticidad neuronal inducida por el  $\beta$ -amiloide, que son características centrales de la neuropatología de la EA. La administración oral de GMS induce un inicio temprano de la fisiopatología de la EA en los ratones, este efecto es dependiente de la dosis (Dief et al., 2014, p.80).

Los autores Suero, Martín y Holgado en su artículo de revisión “Neuroprotective Effect of Cannabinoids in Neurodegenerative Diseases” plasman la condición actual de las indagaciones asociadas con los componentes cannabinoides tal como su correlación con los efectos terapéuticos, el organismo, el uso y la clasificación en las afecciones neurodegenerativas.

Se ejecutó una exploración bibliográfica vinculada con los componentes cannabinoides considerando la manera de interactuar con el organismo y los efectos que estos producen. Simultáneamente se analizaron efectos neuroanalgésico y neuroantiinflamatorio; lo cual, implica el efecto neuroprotector en estas patologías (Suero, Martín y Holgado, 2015, p.78).

Se evidenció la gran capacidad de estos cannabinoides en cumplir efectos terapéuticos a más de antieméticos y analgésicos en EA en las que detienen el avance y reducen la sintomatología de la enfermedad (Suero, Martín y Holgado, 2015, p.86).

De igual forma García expresa que el hallazgo de estas sustancias cannabinoides, junto con los receptores que influyen recíprocamente y sus derivados, han extendido las potencialidades terapéuticas con un ahínco en el efecto neuroprotector que poseen estas (García, 2016, p.24).

Para ejemplificar Aso expone que se manifiestan beneficios procedentes del uso de los cannabinoides en EA como alivio en la disfunción vascular y la facultad de absorber glucosa propiciando el aporte de nutrientes y  $O_2$  esenciales para un correcto desempeño del cerebro.

Determinados cannabinoides que actúan en el receptor  $CB_1$  consiguen una neurotransmisión regularizada, mediante la modulación de las dianas terapéuticas al igual que los fármacos aceptados en el tratamiento de la EA, o la estabilidad de la inhibición neuronal en conjunto con el rol excitatorio, implicados en la evolución neurodegenerativa asociada con la Enfermedad de Alzheimer (Aso, 2019, párr.12).

Dichos efectos aportan en la optimización cognitiva examinada luego de la aplicación de cannabinoides naturales en los que se encuentran inmersos el CBD y el THC o derivados en modelos animales de esta patología (Aso, 2019, párr.13).

Actualmente la evidencia disponible sobre el potencial terapéutico de los cannabinoides en su mayoría proviene del empleo de biomodelos celulares y animales que reproducen parte de los deterioros generados por el Alzheimer en el cerebro. Con la información científica obtenida se puede hacer hincapié en la aplicación de los compuestos cannabinoides para paliar las modificaciones conductuales que están relacionadas con EA. En previos análisis clínicos aplicados en pacientes con EA avanzada, a los cuales se les administró como tratamiento un el análogo del THC, se obtuvo una notable disminución de su comportamiento agresivo y la agitación; a la vez se evidenció ciertos efectos secundarios mínimos como letargo, fatiga, euforia y en algunos pacientes un aumento de peso, aunque evitaran el alimento, demostrando un perfil de seguridad aceptable del análogo de THC (Aso, 2019, párr.9).

Estudios *in vivo* e *in vitro* han comprobado que la estimulación de receptores CB<sub>1</sub> y CB<sub>2</sub> disminuye la toxicidad neuronal del péptido β-amiloide (Aβ) relacionado con la EA, aumentando la perdurabilidad de las neuronas en cultivo y preservando del agravamiento cognitivo provocado por este péptido en animales que han sido inmunizados o alterados genéticamente para exponer ampliamente. Las dosis de cannabinoides aplicadas en los biomodelos fueron menores a las que causan efectos psicotrópicos específicos del consumo del cannabis (Aso, 2019, párr.10).

La defensa neuronal frente al péptido Aβ, precursor de muerte celular, está ligada a la facultad de los cannabinoides de fomentar la supresión de este péptido y a la vez limitar las vías de señalización accionadas por el Aβ; también a la estimulación de la neurogénesis y conservación de los botones sinápticos fundamentales en la comunicación entre neuronas (Aso, 2019, párr.11).

Los ensayos adicionales con tratamientos duplicados de THC en la investigación de Cao et al. indican que estos son los más eficaces en la inhibición de Aβ especialmente en dosis más altas (Cao et al., 2014, p.973).

El THC es una alternativa de tratamiento segura que limita la producción de Aβ y de otros marcadores de afecciones de la EA *in vitro* (Cao et al., 2014, p.979).

Por otro lado, Aso nos indica que el mecanismo de acción del CBD posee propiedades antiinflamatorias en modelos de la EA. Además, varias evidencias señalan que tras la aplicación de CBD y THC existe una disminución del estrés oxidativo ocasionado por el péptido Aβ, que ayudan a la preservación de las estructuras celulares más susceptibles y protección de su funcionalidad (Aso, 2019, párr.11).

El medicamento oral de THC/CBD es bien tolerado en pacientes con EA severo y problemas de comportamiento (Broers et al., 2019, p.58).

Continuamente hay pruebas neurobiológicas sobre los cannabinoides, en los cuales se exhibe su utilidad en la modulación de los procesos de la enfermedad en el Alzheimer (Krishnan, Cairns y Howard, 2009, p.7).

Varios estudios clínicos como se muestran en la búsqueda científica de Albert et al. referente a los efectos que presentan los componentes cannabinoides en la EA están enfocados en tener un

impacto en la señalización de los endocannabinoides (ECB) debido a su capacidad de proveer efectos neuroprotectores en la Enfermedad de Alzheimer (Albert et al., 2011, p.4).

Se inyectó el péptido A $\beta$  a una camada de roedores y consiguientemente se les aplicó un ECB, donde demostraron un incremento en el número de neuronas sanas luego de un lapso de tiempo en comparación con el grupo control, otras evidencias indican la mitigación de modificaciones de la memoria causadas por el péptido A $\beta$  (Aso y Ferrer, 2014, p.4).

Por el contrario, con el enfoque de los estudios preclínicos de Albert et al., en la manipulación del sistema ECB para desacelerar o corregir el avance de la EA, la documentación clínica ha indagado primordialmente la función de los cannabinoides en la variación de la conducta y del estado de ánimo en pacientes con EA (Albert et al., 2011, p.7).

## **Planteamiento del problema**

En la actualidad las enfermedades neurodegenerativas perjudican a un grupo variado de personas englobando a personas de la tercera edad, así como también a individuos de todas las edades, por esta razón estas afecciones generan inquietud en la población y a la vez es un tema relevante de investigación científica.

Dentro de estas enfermedades la más notable es la Enfermedad de Alzheimer (EA) la cual figura como la demencia más habitual en la población geriátrica, donde las modificaciones de las neuronas participan en el funcionamiento cognitivo generando variaciones histológicas, citológicas e inmunohistoquímicas peculiares y difiere del envejecimiento habitual por su distribución definida en el cerebro. El análisis e investigación científica sobre EA no ha concluido, lo que posibilita progresar en el avance de varias intervenciones tanto farmacológicas como no farmacológicas (Allegri et al., 2011, p.121).

La etiología de esta enfermedad es desconocida, en base a ello no se ha logrado identificar un tratamiento curativo en la actualidad. La prevalencia de esta patología predomina en el género femenino debido a que simbolizan más del 60% de los pacientes de la Enfermedad de Alzheimer, consecuencia de la disminución de beneficios de los estrógenos como el efecto protector, el cual es provocado por el progreso de la edad en las mismas (Yuste, 2020, pp.27-28).

Se refiere a un dilema a nivel familiar y comunitario que se debe tomar en consideración de manera anticipada por medio de medidas preventivas que acorten la presencia de esta patología. No se puede negar que el empleo del cannabis como medicina es legal en varios países; sin embargo, no es introducido en tratamientos de enfermedades neurodegenerativas puesto que en las distintas Unidades de Salud prescriben principalmente fármacos convencionales, debido a los estereotipos planteados sobre el cannabis como son sobredosis y adicción (Vargas y Robles, 2018, pp.20-21).

El principal problema se focaliza en que la sociedad no se arriesga a comprobar el manejo medicinal del cannabis y resultado de ello diversos pacientes no toman en consideración al aceite de cannabis como un tratamiento médico.

## ***Formulación del problema***

¿Tienen los componentes cannabinoides efecto neuroprotector en enfermedades neurodegenerativas?

## Justificación

Hoy en día la diagnosis de la demencia en la Enfermedad de Alzheimer (EA) es clínica enfocándose en ámbitos como neuropsicológico, neurológico y psiquiátrico; por esta razón en un futuro se percibirá un incremento sucesivo en la cantidad de personas geriátricas, en virtud de lo cual este escenario posee una relevancia especial en países en progreso.

La edad es el factor de riesgo primordial para las demencias y alteraciones cognitivas de manera que se apreciará un crecimiento en el número de habitantes con esta enfermedad.

En cada zona las organizaciones sanitarias deberán hacer frente a esta variación en un periodo transitorio corto y será elemental efectuar adecuaciones en los sistemas sanitarios considerando que estas afecciones cuentan con valores elevados y en muchas ocasiones las estimaciones económicas actualmente son reducidas (Allegri et al., 2011, p.125).

En las últimas dos décadas ha renacido en la sociedad con problemas patológicos la necesidad de utilizar componentes cannabinoides en sus afecciones, entre ellas los trastornos neurológicos y de ansiedad, dolores crónicos, entre otros; que afirman dar resultados positivos ante su sintomatología posterior a su administración (Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías, 2019, p.5).

El cannabis goza de numerosos atributos medicinales por tal motivo se posee una expectativa de obtener efectos a corto plazo al proceder sobre las manifestaciones clínicas que muestran los pacientes y efectos a mediano y largo plazo en el progreso de la EA con el propósito de retrasar o interrumpir la expansión de la patología (Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías, 2019, p.6).

La presente investigación se ejecuta con la finalidad de promover las experimentaciones clínicas y estudios donde los componentes cannabinoides constituyan parte primordial del tratamiento terapéutico en pacientes con EA, mediante el modelo neurodegenerativo inducido por GMS y el empleo de los test de memoria (reconocimiento de objetos y descenso inhibitorio de plataforma) a la camada de ratones *Mus musculus* comprobando el efecto neuroprotector de los cannabinoides a más de un compuesto de referencia.

## **Objetivos**

### ***Objetivo General***

Demostrar el efecto neuroprotector de los componentes cannabinoides en un modelo de neurodegeneración inducido con glutamato monosódico.

### ***Objetivos Específicos***

- Analizar los cambios que provoca la administración de GMS en la memoria y aprendizaje de una camada de *Mus musculus*.
- Indagar las respuestas de memoria y aprendizaje en una camada de ratones por medio del test de reconocimiento de objetos y descenso inhibitorio de plataforma.
- Evaluar los efectos neuroprotectores obtenidos posterior a la administración de componentes cannabinoides CBD, CBD+THC y un fármaco de referencia en ratones con modificaciones cognitivas.



# CAPÍTULO I

## 1. MARCO TEÓRICO

### 1.1. Glutamato

El glutamato es el neurotransmisor excitatorio primordial del sistema nervioso, aminoácido libre más numeroso en el sistema nervioso central (SNC) y participa en sinapsis glutamatérgicas. La disposición del glutamato en el cerebro no es uniforme, se diferencian algunas concentraciones vinculadas entre sí, en donde la aglomeración de glutamato cambia.

Los lugares en los cuales hay superior concentración de glutamato son la región cortical, el núcleo caudado y el hipocampo; por otra parte, los sitios con concentraciones menores son el hipotálamo y el tronco encefálico (Yuste, 2020, p.5).

Se puede obtener de fuentes como las proteínas endógenas y alimentarias, así como también del glutamato monosódico (GMS) comúnmente utilizado como aditivo alimentario. Tiene una participación fundamental para el control de procesos bioenergéticos como son reacciones de gluconeogénesis, síntesis de cuerpos cetónicos, glucólisis o el ciclo del Krebs; además, gracias al L-glutamato se sintetiza el glutatión (GSH) y el ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA). Es considerado componente crucial en la lesión neuronal excitotóxica y en mecanismos de transducción del dolor central (Yap et al., 2020, pp.3-4).

El glutamato monosódico (GMS) es un aditivo químico, potenciador del sabor de determinados alimentos. El GMS incluido en los alimentos usualmente consumidos estimula una modificación en el origen del empalagamiento al obstaculizar en la hormona leptina, esta se encuentra comprometida en el control del apetito desencadenando el indicador de saciedad (Carbonero, 2013, p.1865).

Antiguamente usado por los orientales, quienes lo producían mediante procesos de maceración y cocción de diversos granos de cereales. Mediante desarrollos primitivos descubrieron la forma de preparar esta sal extraña para ellos, la misma que otorgaba un sabor singular a sus comidas (De Caro, 2015, p.107).

#### *1.1.1. Receptores*

En la sinapsis están implicados los procesos de neurotransmisión que conducen las señales emitidas a partir de las terminales de neuronas presinápticas hacia la hendidura postsináptica, continuados de la vinculación de los receptores de la neurona postsináptica al neurotransmisor. El glutamato al ser un neurotransmisor excitador cuando se vincula con proteínas receptoras de

la neurona postsináptica permite la apertura de los canales de  $\text{Na}^+$  hacia la célula neuronal, provocando que la membrana se despolarice.

La acción excitatoria se desencadena por los receptores de glutamato ionotrópicos ( $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol-propionato (AMPA), kainato y N-metil-D-aspartato (NMDA)) que están unidos a canales iónicos de membrana que conducen  $\text{Na}^+$  o  $\text{Na}^+$  y  $\text{Ca}^{2+}$ ; y por los receptores de glutamato metabotrópicos (receptores acoplados a proteínas G) fundamentales en la regulación de enzimas y canales de iones que generan segundos mensajeros; se clasifican en: grupo I (mGluR1 y 5), grupo II (mGluR2 y 3) y grupo III (mGluR4, 6, 7 y 8). Los grupos I y II se encuentran en la neurona presináptica y el grupo III en la neurona postsináptica (Yap et al., 2020, p.4).

### ***1.1.2. Transportadores***

En casos de una excitación exagerada producida por niveles de glutamato extracelular elevados las células neuronales llegan a morir o lesionarse por la carencia en el espacio extracelular de enzimas que metabolizan el glutamato. La captación celular de L-glutamato mediante los transportadores de glutamato que se encuentran en membranas plasmáticas e intracelulares de células neuronales y astrocitos es la única vía de eliminación de la extralimitación de glutamato; los transportadores de aminoácidos excitatorios (EAAT) presentes en los astrocitos son los comprometidos en la captación de L-glutamato alrededor de la sinapsis excitatoria.

El transportador de glutamato independiente de  $\text{Na}^+$  formado por el sistema xc- (antiportador de cistina/glutamato) sirve como intermediario en la conservación del equilibrio redox cistina-cisteína extracelular indispensable para la protección de muerte celular y estrés oxidativo, además en la captación celular de cistina (Yap et al., 2020, p.4).

### ***1.1.3. Metabolismo***

El glutamato interfiere en la fijación de amonio, metabolismo energético y síntesis de proteínas. Es trasladado por el transportador vesicular de glutamato (VGLUT) a vesículas sinápticas para ser liberado por exocitosis a la hendidura sináptica, este proceso se desarrolla en la terminal nerviosa. El enlace entre receptores de glutamato ionotrópicos postsinápticos a un transmisor causa una despolarización neuronal (excitación); por otro lado, el accionamiento de los receptores metabotrópicos generado por el glutamato crea un efecto facilitado por un segundo mensajero (Yap et al., 2020, pp.4-5).

Una excitación exagerada provoca lesiones y daños neuronales, por lo que el glutamato debe ser eliminado rápidamente, esto se puede lograr por captación de los astrocitos o del compartimiento

postsináptico y con una recaptación en el compartimiento presináptico. En los astrocitos se puede metabolizar el glutamato por el ciclo glutamato-glutamina o la vía del ácido tricarboxílico (TCA). Los astrocitos son los encargados de transformar el glutamato junto con el amonio en glutamina por la glutamina sintetasa dependiente de ATP, está se suelta al líquido extracelular y es absorbida por células neuronales donde nuevamente puede ser hidrolizada a glutamato que se utilizará como neurotransmisor o combustible cuando se oxida a  $\alpha$ -cetoglutarato y amoníaco por acción de la glutaminasa dependiente de fosfato.

Mediante la deshidrogenación reversible causada por el glutamato deshidrogenasa (GDH) con ayuda de los cofactores  $\text{NAD}^+$  o  $\text{NADP}^+$  el glutamato asimilado por los astrocitos llega a transformarse en amoníaco y  $\alpha$ -cetoglutarato, el mismo que por el ciclo TCA se metaboliza a fumarato, succinato y malato; donde a su vez el malato de descarboxila a piruvato y termina reduciéndose a lactato para ser exportados al líquido extracelular y ser captados por células neuronales.

La asimilación de glutamato en los astrocitos también provoca glucólisis, proceso mediante el cual el glutamato activa astrocíticamente la  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ ATPasa y el lactato producido será el combustible en el ciclo TCA neuronal (Yap et al., 2020, pp.4-5).

#### ***1.1.4. Neurotoxicidad***

La desmedida acumulación de glutamato a nivel extracelular se considera un contribuyente principal de la muerte celular neuronal en condiciones patológicas, es decir, los trastornos en el metabolismo del glutamato son base en enfermedades neurodegenerativas. Un nivel de glutamato extracelular bajo (1-3  $\mu\text{M}$ ) es primordial para el normal funcionamiento del cerebro, evitando un abuso en la estimulación de receptores, formación de amoníaco y descomposición del antiportador glutamato/cistina.

Las enfermedades neurodegenerativas se vinculan con la modificación de actividades enzimáticas en el metabolismo del glutamato, oxidación o desequilibrio redox en células o con la alteración en la homeostasis mitocondrial. La neurotoxicidad causada por el glutamato puede clasificarse en toxicidad oxidativa no mediada por receptores o en excitotoxicidad mediada por receptores (Yap et al., 2020, p.5).

#### ***1.1.5. Excitotoxicidad del glutamato mediada por receptores***

La actividad excitatoria del glutamato fue descubierta por el científico japonés Hayashi en 1952, tras inyectar glutamato en el cerebro de mamíferos demostrando que se destruyen las neuronas e induce una necrosis neuronal aguda en el cerebro que se nombró como excitotoxicidad.

La alta concentración de glutamato extracelular induce una desmedida estimulación de los receptores de glutamato en la membrana postsináptica, que origina una corriente excesiva de  $\text{Ca}^{2+}$  y  $\text{Na}^+$  dando lugar a una despolarización de la membrana permitiendo que también se activen los canales de  $\text{Ca}^{2+}$  dependientes de voltaje. Los receptores de glutamato metabotrópicos incitan la liberación de  $\text{Ca}^{2+}$  desde las mitocondrias y retículo endoplasmático de las células mientras que los receptores ionotrópicos estimulan los canales extracelulares de  $\text{Ca}^{2+}$  y  $\text{Na}^+$ .

La extralimitación de  $\text{Ca}^{2+}$  en la matriz mitocondrial provoca un colapso del potencial de membrana mitocondrial (PMM); conjuntamente las especies reactivas de oxígeno construidas por la fosforilación de la oxidación aportan para abrir el poro de transición de permeabilidad mitocondrial.

La preservación del PMM es indispensable en la síntesis de ATP, ya que su desmoronamiento está íntimamente relacionado con la elevación secundaria de la concentración citosólica de calcio y liberación de citocromo c, continuado por la activación de caspasas y apoptosis. El PMM es capaz de liberar efectores de muerte independientes de caspasas como las endonucleasas G y el factor inductor de apoptosis (Yap et al., 2020, p.5).

#### ***1.1.6. Toxicidad oxidativa del glutamato no mediada por receptores***

El incremento de los niveles de glutamato extracelular prolonga el tiempo de muerte celular causado por el estrés oxidativo conocido como toxicidad oxidativa del glutamato, donde la elevación de las concentraciones extracelulares de glutamato intercepta con la captación de cistina al inhibir el portador de cistina/glutamato incitado por el gradiente de glutamato (sistema xc).

La falla del sistema xc conduce al agotamiento de la cistina y el glutatión (GSH). Normalmente la cistina se reduce a cisteína para actuar como precursor en la síntesis de GSH. La reducción de GSH produce estrés oxidativo y muerte celular (Yap, 2020, p.6).

### **1.2. Animales de experimentación**

Los ratones *Mus musculus* son considerados modelos animales de experimentación (Ocampo et al. 2020). A partir del punto de vista genético, fisiológico y conductual es semejante a los humanos, por ello es el ejemplar de preferencia para numerosos ensayos (Rea, 2014, pp.38-570).

**Tabla 1-1:** Taxonomía de ratones *Mus musculus*.

<b>DOMINIO</b>	<i>Eukaryota</i>
<b>REINO</b>	<i>Animalia</i>
<b>FILO</b>	<i>Chordata</i>
<b>CLASE</b>	<i>Mammalia</i>
<b>ORDEN</b>	<i>Rodentia</i>
<b>FAMILIA</b>	<i>Muridae</i>
<b>GÉNERO</b>	<i>Mus</i>
<b>ESPECIE</b>	<i>Musculus</i>

**Fuente:** (Fundación Charles Darwin, 2018, párr.2).

Son una especie universal, se acostumbra a las diferentes condiciones ambientales, goza de una aguda audición y un evolucionado olfato; por otro lado, posee una escasa visión razón por la cual no divisa los colores (Fuentes et al., 2008, p.11).

### **1.3. Enfermedad de Alzheimer (EA)**

Pertenece a la CIE 10 G30. Es una demencia progresiva, el déficit de memoria es un síntoma temprano y predominante de la EA. Usualmente el paciente recae paulatinamente manifestando inconvenientes perceptivos tanto del lenguaje como emocionales al tiempo que la enfermedad va progresando. Es la razón principal de muerte en países desarrollados después del cáncer y las enfermedades cardiovasculares.

Esta demencia tiene un vigoroso efecto en el sistema sanitario y la sociedad, debido a que es irreversible, a la carencia de un tratamiento curativo y a la carga que simboliza para las familias de los enfermos. La Asociación de Alzheimer Internacional identifica que la afección inicia desde los 50 años con una elevada probabilidad de incrementar con el pasar del tiempo (Menéndez, 2017, p.9).

#### **1.3.1. Etiopatogenia**

Su etiología permanece desconocida. Las manifestaciones clínicas son clasificadas de acuerdo a la edad en inicio precoz, antes de los 65 años, e inicio tardío, después de los 65 años, las cuales se subdividen en dos tipos, familiar y esporádica las mismas que tienen relación a los antecedentes familiares y falta de los mismos respectivamente (Romano et al., 2007, pp.9-10).

Se describen premisas en las que se habla que esta enfermedad complicada es consecuencia de la acción mutua tanto de agentes genéticos como ambientales. Incluso se reportan 5 cromosomas comprometidos en esta patogénesis, los cuales son: 1, 12, 14, 19 y 21. El riesgo de que EA ocurra en homocigóticos es de 8 veces y varía de 2,2- 4,4 en heterocigóticos (Libre y Guerra, 2002, p.264). Dicha enfermedad es hereditaria autosómica dominante. El gen que posee EA se encuentra en el cromosoma 21, específicamente en el brazo largo; siendo relevante puesto que este padecimiento es muy frecuente en pacientes con trisomía 21 (síndrome de Down). Mutaciones de la Proteína precursora de amiloide (PPA) han sido mencionadas en familias con EA, de igual manera el gen de esta proteína se halla en el cromosoma 21.

El origen de los síntomas se da a partir de los 50 años de vida, a diferencia de las que poseen mutación de la PPA cuyo inicio es a partir de los 60 años. Factores de riesgo asociados a la EA incluyen historiales de traumatismo craneal, presión arterial mal regulada por largo tiempo, niveles elevados de homocisteína (químico que ayuda a enfermedades como depresión, alzheimer y cardiopatía las cuales son crónicas), historial de síndrome de Down en la familia o de demencia, anatomía patológica e integrar el género femenino puesto que los hombres viven menos que las mujeres, por ende las mujeres pueden tener esta enfermedad (Ruiz et al, 2010, p.10).

Especialistas en epidemias han notado que pacientes con EA también poseen antecedentes como Traumatismo encefalocraneano (TEC) y enfermedad tiroidea (Donoso, 2003, p.13).

### ***1.3.2. Epidemiología***

Los niveles de Enfermedad de Alzheimer incrementan con la edad. En particular, puede ocurrir en el 1-2 % de las personas de 60 años, el 3-5 % de las personas de 70 años, el 15-20 % de las personas de 80 años y la mitad o un tercio de las personas mayores de 85 años (Donoso, 2003, p.13). Cada año se estima alrededor de 4 a 6 millones de nuevos casos, se pronostica por medio de un Informe Mundial acerca de la EA que cada 20 años la cifra de pacientes con la Enfermedad de Alzheimer se redoblará. Se identifican 7 países con número superior de individuos que presentan demencia los cuales son Estados Unidos, Rusia, Japón, China, India, Unión Europea e Indonesia. Hay expectativas de que, en países desarrollados como Asia, América Latina (cono sur) y Norteamérica exista un incremento de 89%, 77% y 63% respectivamente.

Un crecimiento acelerado acorde a la edad, consiguiendo así un 24% pasando los 85 años de edad, ha sido evidenciado en varios países. Los números altos de prevalencia e incidencia es aclarado por la intensificación en la esperanza de vida, asimismo una diagnosis anticipada de acuerdo a los principios regidos por las naciones científicas (Ruiz et al, 2010, p.88-89).

### ***1.3.3. Cuadro clínico***

Esta enfermedad se secciona en tres etapas: la inicial (síntomas leves), intermedia (síntomas moderados) y terminal (síntomas avanzados). Dentro de las manifestaciones clínicas características de la enfermedad se enuncian los cambios de estado emocional y conductual, adversidades de orientación, modificaciones cognitivas, pérdida de memoria, problemas de lenguaje. En etapas finales se presenta un desgaste de la movilidad y de la musculatura lo que puede conllevar a incontinencia fecal o urinaria (Ruiz et al, 2010, p.10).

Los pacientes con EA presentan ideación paranoide e ilusoria, la cual involucra suposiciones o supersticiones de ser torturado, de ser seguido o alucinaciones de abandono o engaño; a la vez, delirios auditivos y visuales, alteraciones de actividad. De igual forma es usual la agresividad, cambios en los hábitos de sueño, ansiedad, fobia, llanto por crisis, preocupaciones acerca del futuro e inseguridad (Llibre y Guerra, 2002, p.266).

El perfil neuropsicológico que comprende variaciones neuropsicológicas de la EA como Memoria (daño a la memoria reciente, episódica, verbal, semántica, visual, inmediata y remota), Afasia (deterioro en las funciones de entendimiento, lectoescritura, designación y fluencia), Apraxia (tipo constructiva, apraxia ideomotora, apraxia ideacional y vestirse) y Agnosia (espacial y perceptiva) se denomina Triada afasia-apraxia-agnosia o Triple A (Ruiz et al, 2010, p.10).

### ***1.3.4. Diagnóstico y prevención en Enfermedad de Alzheimer***

Actualmente no se dispone de pruebas diagnósticas específicas para EA puesto que se debe conseguir una valoración física, psiquiátrica y neurológica completa. Mediante un examen post mortem al tejido del cerebro se confirma un diagnóstico de Enfermedad de Alzheimer (Ruiz et al, 2010, pp.10-11).

Una sucesión sobre un diagnóstico abarca evaluaciones tanto neuropsicológicas, clínicas y familiares; al igual que exámenes adicionales. La valoración clínica contiene un examen físico con particular hincapié en el interrogatorio y test neurológico del paciente y sus familiares. El objetivo más apropiado de esta evaluación es excluir una causa variable o potencialmente curable (PC) de demencia.

El test neurológico tiene realce en el análisis del estado de la mente, esta prueba de los nervios craneales, los reflejos, la movilidad, exámenes de la marcha del paciente y la sensibilidad. El test psiquiátrico permite la detección de síntomas conductuales o no cognitivos y el diagnóstico diferencial de la demencia de las condiciones de confusión y depresión agudas. El examen neuropsicológico implica una serie de estudios rigurosos que deben justificarse en la evaluación clínica en función del estadio o gravedad de la enfermedad (Llibre y Guerra, 2002, p.265).

Independientemente de los criterios que utilice, un diagnóstico de demencia necesita 3 componentes.

- a) Disminución gradual en al menos dos áreas de la función cognitiva, incluida la memoria.
- b) La alteración interviene adecuadamente con las funciones sociales y familiares de una persona.
- c) Falta de aclaraciones alternativas para el trastorno (depresión).

(Libre y Guerra, 2002, p.265)

La diagnosis de EA se realizó de acuerdo con los criterios de la Sociedad Psiquiátrica Americana (DSM-IV) establecidos por el Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos, de la Comunicación y de Accidentes Vasculares Cerebrales (NINCDS) y la Asociación para la Enfermedad de Alzheimer y Trastornos Conexos (ADRDA). Hay dos tipos de síntomas de la EA: los relacionados con el dominio cognitivo y los asociados con el dominio conductual (Libre y Guerra, 2002, p.265).

Es posible aplazar el surgimiento de periodo clínicos de EA, otorgando un bienestar a los pacientes en su vida, mediante el cuidado de los factores de riesgo vascular, control de HDL y LDL, Accidente Cerebro Vascular (ACV), alcoholismo, tabaquismo, control de hipertensión arterial, control de diabetes, alimentación idónea y actividad física. Por ello, es imprescindible la realización de los diagnósticos preclínicos (Ruiz et al, 2010, pp.90-91).

#### ***1.3.5. Sobrevida***

Un paciente con EA puede sobrevivir de 5-10 años dependiendo de la edad en la que se manifestó esta demencia (Ruiz et al, 2010, p.91).

#### ***1.3.6. Evolución y Pronóstico***

Las consecuencias son desmoralizadoras, esta patología por lo general avanza de manera permanente (Romano et al., 2007, p.11).

#### ***1.3.7. Tratamiento***

Los propósitos de un tratamiento son: reducir el progreso de este trastorno, solucionar los problemas de confusión, agitación y comportamiento, entre otros (Romano et al., 2007, p.11).

#### ***1.3.8. Terapia no farmacológica***

La atención al paciente basado en la comunidad beneficia a los pacientes, a su familia y al sistema de salud. El apoyo en el hogar demuestra mejoras en la calidad de vida de las personas



desfavorecidas en términos de alojamiento institucionalizado y reduce significativamente el costo de los servicios sociales y la salud pública (Llibre y Guerra, 2002, p.266).

Las sugerencias en relación son las siguientes:

- Es necesario prestar atención a las tríadas importantes de pacientes, cuidadores y familiares.
- Es necesario desarrollar un plan de tratamiento vertical. Puede haber soluciones para muchos problemas encontrados y deben evaluarse periódicamente.
- Se debe tener en consideración la presencia de enfermedad mental en el cuidador familiar y puede requerir la intervención de un equipo de salud mental.
- El tratamiento debe coordinarse entre varios especialistas del equipo de atención primaria y servicios sociales. Se recomienda incluir un cuidador en el grupo de apoyo con el consejo de expertos.
- Ser muy sensibles al cuidado de los pacientes y sus cuidadores, especialmente en las primeras etapas de la enfermedad, donde los pacientes pueden asistir a los exámenes.
- A medida que avanza la enfermedad, el paciente debe participar en un programa de atención domiciliaria. Las visitas regulares y las actividades de monitoreo continuo sin esperar solicitudes son importantes. Aporta confianza y tranquilidad a la familia.
- El apoyo emocional y la información del cuidador como herramienta de tratamiento son importantes. Se puede utilizar información precisa sobre el origen de la enfermedad, los problemas que ocurren, los posibles procesos y los efectos de diversas intervenciones terapéuticas para comprender las situaciones que enfrentan los miembros de la familia.

(Llibre y Guerra, 2002, p.266)

### ***1.3.9. Terapia farmacológica***

Los tratamientos razonables para la EA se clasifican de la siguiente manera:

- Aumenta la disponibilidad de neurotransmisores
- Acción neuroprotectora
- Medidas preventivas
- Acción sobre los mecanismos patogénicos
- Tratamiento de episodios de agitación y otros síntomas psicóticos
- Tratamiento y compensación de enfermedades asociadas

(Llibre y Guerra, 2002, p.266)

Las neuronas colinérgicas son el lugar principal de cambios patológicos en la Enfermedad de Alzheimer. Se puede identificar una vinculación proporcional entre la reducción del número de neuronas colinérgicas y la gravedad de las manifestaciones cognitivas (Llibre y Guerra, 2002, p.266).

En la EA, la pérdida de estas neuronas colinérgicas ocurre temprano y los inhibidores de la acetilcolinesterasa tratan de reparar este daño (Donoso, 2003, p.19).

Inhibidores de la acetilcolinesterasa de 1º generación, como tacrina y fisostigmina, e inhibidores de la acetilcolinesterasa de 2º generación más utilizados, como donepezil, rivastigmina y reminyll proporcionan concentración con el tiempo. Estos agentes son particularmente eficaces en enfermedades leves y moderadas en las que quedan cantidades suficientes de neuronas colinérgicas y se consideran tratamientos eficaces (Llibre y Guerra, 2002, p.266).

Vitaminas como B12, B6 y ácido fólico contribuyen en la conservación de las funciones cognitivas; fármacos anticolinesterásicos con acción inhibitoria de la colinesterasa, enzima encargada de la degradación de la acetilcolina el cual es un neurotransmisor que no existe en la EA y que incurre en las funciones cognitivas y en la memoria, han sido sometidos a pruebas de eficacia. Debido a esto se han conseguido mejoras en la calidad de vida del paciente (Romano et al., 2007, p.11).

Se cree que los antioxidantes, los medicamentos antiinflamatorios y los estrógenos son más beneficiosos para prevenir la EA, administrados a individuos sanos que un tratamiento a otro diagnosticado una sola vez (Donoso, 2003, p.19).

Por último, uno de los aspectos elementales del tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer incluye el asesoramiento familiar. Los trastornos de conducta de la EA son causa de desconcierto, ansiedad y preocupación en las familias. Estas reacciones tienen el potencial de aumentar la alteración del comportamiento del paciente. Los médicos deben dedicar suficiente tiempo a hablar o tratar al ser querido de un paciente (Donoso, 2003, p.20).

### ***1.3.10. Variantes de la Enfermedad de Alzheimer***

Esta enfermedad es heterogénea aún desde una perspectiva genética. Se han expuesto formas de inicio precoz, inicio focal, familiares, con compromiso extrapiramidal precoz, mioclónicas, mixtas y deterioro cognitivo leve (DCL) entre las variantes más importantes (Donoso, 2003, pp.16-17).

## **1.4. Cannabis**

El cannabis proviene de una planta conocida como *Cannabis sativa*, ha sido empleado durante más de 4.000 años debido a sus usos terapéuticos, industriales y sus efectos psicoactivos. Abarca más de 420 compuestos, entre ellos 60 se conocen como cannabinoides, compuestos únicos de esta planta (Abanades et al., 2005, p.188).

Los cannabinoides principales en varios extractos de cannabis son el delta-9-tetrahidrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC), el mismo que está comprometido con los efectos psicotrópicos, el cannabidiol (CBD), el cual es precursor del THC y el cannabinol (CBN), que se forma naturalmente a partir del THC. El CBD usualmente se encuentra en el hachís. Adicionalmente, se reconocieron varios

cannabinoides entre los que están, el delta-8-tetrahidrocannabinol ( $\Delta 8$ -THC), cannabigerol (CBG), cannabicromeno (CBC), cannabicitrol (CBL), cannabielsoina, cannabinodiol (CBDL) o cannabitriol (CBTL). El contenido de cannabinoides depende de una serie de factores que incluyen la parte de la planta, el tipo (fenotipos) y el momento de la cosecha.

Los cannabinoides se encuentran en mayor concentración en los brotes de la planta del género femenino y hojas. Por el contrario, las concentraciones en los tallos, raíces y semillas disminuyen. Esta planta también contiene compuestos no cannabinoides. Entre ellos, los terpenoides y flavonoides, los mismos que tienen actividad farmacológica.

En general estos compuestos son volátiles e interactúan farmacológicamente con el THC. El olor peculiar del cannabis es debido a los terpenoides. El cannabis forma parte de las sustancias más beneficiosas de la literatura médica. Aunque, existen pocos estudios detallados sobre sus efectos en humanos únicamente (Abanades et al., 2005, p.188).

#### ***1.4.1. Epidemiología***

El cannabis es la sustancia ilegal más consumida en el mundo. La tasa de quienes lo usan al menos cada 12 meses, es del 4 % de la población mundial de 15 a 64 años, siendo más predominante el consumo en hombres (Abanades et al., 2005, p.188).

El cannabis es consumido con drogas como nicotina, alcohol, cocaína, metilendioximetanfetamina (MDMA) o alucinógenos. No obstante, en contraste con el creciente número de personas que consumen otras sustancias, todavía hay consumidores que solo utilizan el cannabis y sus derivados como único uso recreativo (Abanades et al., 2005, p.189).

#### ***1.4.2. Mecanismo de acción***

Los cannabinoides se ligan a receptores cannabinoides. De estos, se han informado al menos dos subtipos (CB1 y CB2). Estos comparten la estructura peculiar de todos los receptores ajustados a proteína G y constan de siete regiones transmembranales. Se unen a proteínas inhibitoras (G1/0) que inducen la activación simultánea de la vía MAPK (proteína quinasa activada por mitógenos) con inhibición de la formación de (adenosín monofosfato cíclico) AMPc (Abanades et al., 2005, p.189).

Los receptores CB1 son capaces de aumentar la conductancia de  $K^+$  y reducir la de  $Ca^{2+}$  al estar vinculados a canales iónicos por diversas subunidades de la MAPK. Por su lado los endocannabinoides son ligandos endógenos derivados del ácido araquidónico.

Los receptores CB1 en los cuales se dan los efectos psicoactivos están principalmente en el SNC, aunque también se pueden encontrar en grandes proporciones en células granulares glutamatérgicas del córtex entorrinal, cerebral y complejo amigdalario, en interneuronas

glutamatergicas y gabaérgicas del hipocampo, en el tálamo, ganglios basales, médula, cerebelo, lóbulo frontal, temporal y área límbica.

Mientras que en bajas proporciones están distribuidos por la región secundaria motora y sensorial. Los CB2 causantes de acciones inmunomoduladoras de cannabinoides se ubican mayormente en células del sistema inmune y órganos relacionados a la producción de las mismas (amígdalas, bazo, células hematopoyéticas), en la neuroglia y en tejidos periféricos (Abanades et al., 2005, p.189). La evidencia electrofisiológica y neuroanatómica recolectada apunta que el receptor CB1 está a nivel presináptico desempeñando funciones moduladoras en la liberación de neurotransmisores y en la actividad neuronal; las funciones moduladoras dependería del acoplamiento entre los cannabinoides y sus receptores, activando los canales presinápticos de  $K^+$  o inhibiendo los canales de  $Ca^{2+}$ ; donde los efectos dependen del neurotransmisor siendo de tipo inhibitorio o estimulante para la liberación de L-glutamato, GABA, noradrenalina, serotonina, dopamina y acetilcolina. Los efectos a su vez se pueden bloquear con la presencia del rimonabant (SR141716A) que es un antagonista selectivo de CB1. A partir de la neurona postsináptica se liberan endocannabinoides que generarán acciones en las neuronas presinápticas y con la ayuda de un transportador de membrana son recuperados de la sinapsis, para que mediante la amidohidrolasa de ácidos grasos (FAAH) en el citoplasma se degraden a etanolamina y ácido araquidónico (Abanades et al., 2005, p.189).

A medida que el consumo continúa o aumenta, estudios previos han permitido comprender el cannabis gracias a su implicación en el sistema cannabinoide endógeno y en los procesos fisiológicos individuales. En efecto, el descubrimiento del sistema cannabinoide endógeno, como el descubrimiento del sistema opioide endógeno hace muchos años, cambió la visión del cannabis. La presencia de un sistema fisiológico mediado por cannabinoides endógenos solo considera los posibles efectos de estas sustancias, ya que sus receptores se encuentran ampliamente distribuidos en el organismo y son más comunes en el sistema nervioso central. Se utiliza porque tiene el potencial de producir efectos terapéuticos (Tamosiunas et al, 2013, p.114).

El receptor endocannabinoide (ECB) se descubrió en la última década del siglo pasado. Estos son los receptores ECB1 y ECB2. El primero es abundante en el sistema nervioso central (el receptor ligado a la proteína G más abundante en el cerebro) y, en menor medida en la periferia, su excitabilidad es responsable de la mayoría de los efectos que un objeto observado en quien lo consume. El ECB2 es principalmente periférico y participa principalmente en el sistema inmunológico.

Dentro de los mediadores endógenos fundamentales que activan los receptores cannabinoides, se enfatiza la Cannabiciolol derivada del ácido araquidónico y el 2-araquidonilglicerol. La anandamida opera sobre ambos tipos de receptores y tiene un efecto muy similar al  $\Delta^9$ -THC, siendo el araquidonilglicerol más selectivo para ECB1. Estos se sintetizan a petición del cuerpo, especialmente en respuesta a diversas señales del sistema inmunológico, el sistema

cardiovascular, el sistema respiratorio, el sistema digestivo, el sistema de producción biológica y, por supuesto, el sistema nervioso central.

Aunque estos mediadores no se conservan, son liberados por neuronas postsinápticas al escindir los componentes lipídicos de la membrana celular como resultado de diversos estímulos, activando sus cuerpos a nivel presináptico y los posteriores transmisores por inhibición. Este proceso se denomina inhibición postsináptica para distinguirlo del proceso presináptico más común (GABA) hasta la fecha.

Este sistema se activa como un mecanismo local contrarregulador (retroalimentación negativa) en presencia de sobrecarga a nivel sináptico (generalmente un aumento del calcio intracelular en las neuronas postsinápticas). Se enfatiza la regulación de la transmisión de los sistemas gabaérgico, glutaminérgico y dopaminérgico. Este último se encuentra principalmente a nivel del sistema de recompensa (acumulación nuclear).

Las funciones reguladas por el sistema cannabinoide incluyen la memoria, el aprendizaje, la atención, la emoción, el sistema de refuerzo, la absorción de alimentos, la neuroprotección, la actividad motora, el dolor y la participación en la neuroplasticidad, la neuroregulación y los procesos a corto y largo plazo un término que está ganando atención en la actualidad debido a las posibles consecuencias de tales cambios (Tamosiunas et al, 2013, p.114).

Los cannabinoides se encuentran en la planta de *Cannabis sativa* e *índica* y el delta 9 tetrahidrocannabinol (THC) es el compuesto más fuerte y lipofílico en términos de efectos sobre el sistema nervioso desde el punto de vista psicoactivo. Otros cannabinoides presentes en las plantas son el cannabidiol y el cannabinol. El primero es un perfil ligeramente diferente del THC, que tiene un efecto ansiolítico significativo, y el cannabinol es 1/10 de la efectividad del THC.

El porcentaje de THC también fluctúa y cambia con los años. Por ejemplo, el cannabis actualmente puede contener 1-5 % de THC, 15-50% de hachís y tabaco de cannabis 8-120 mg de THC. El contenido del "principio activo" es modificable, por lo que la posibilidad de cambio es el efecto que se puede obtener sobre un mismo individuo en situaciones similares (Tamosiunas et al, 2013, p.114).

### **1.4.3. Farmacocinética**

#### **1.4.3.1. Absorción**

La principal vía de ingreso al organismo de quien lo consume es la intrapulmonar, donde por la combustión se pueden producir más de 200 compuestos adicionales mientras casi un 30% del THC es destruido. Por esta vía de administración el THC se encuentra en una biodisponibilidad de entre el 10 y 35%, mientras que un 50% se pierde en el aire. Se pueden evidenciar efectos entre los primeros segundos a minutos del consumo y llega a permanecer por 2 a 3 horas.

Se puede identificar en el plasma al minuto 1 o 2 del consumo. Asimismo, por la vía oral la absorción del THC se vuelve errática y lenta alcanzando sus picos plasmáticos entre 1 y 4 horas luego de la administración, con efectos que persisten de 5 a 6 horas. La mayoría de THC es degradado en el hígado previo a la llegada en la circulación sanguínea (Abanades et al., 2005, p.190). Por vía oral existe una biodisponibilidad errática que no supera el 5 a 10% al administrarse con sustancias oleosas, además de presentar un efecto de primer paso hepático donde se produce una destrucción en el estómago. Sus efectos tienen una duración de hasta 6 horas (Tamosiunas et al, 2013, pp.114-115).

#### *1.4.3.2. Distribución*

El THC es capaz de atravesar fácilmente la barrera hematoencefálica (BHE) por ser una molécula lipofílica. Por su capacidad de ser distribuido hacia tejidos vascularizados sus concentraciones plasmáticas disminuyen al poco tiempo, donde el 90-95% se une a lipoproteínas y a su vez circula unido a eritrocitos hasta en un 10%.

El cannabis tiene la capacidad de atravesar la barrera placentaria llegando a la circulación fetal de manera rápida y eficiente. Durante la lactancia existe una acumulación de THC en la leche materna mayor la concentración en plasma (Abanades et al., 2005, pp.190-191).

Por la capacidad del cannabis de unirse a proteínas plasmáticas logra situarse en la grasa corporal, pulmones e hígado teniendo la capacidad de producir una cinética multicompartmental, creando un amplio espectro de efectos dando duraciones indefinidas de los mismos (Tamosiunas et al, 2013, p.115).

#### *1.4.3.3. Metabolismo*

En el hígado por hidroxilación microsomal el  $\Delta$ -9-THC se transforma en 11-Hidroxi-THC (11-OH-THC). El metabolismo se puede dividir en fases de hidroxilación de la cual se obtiene un metabolito inactivo denominado 11-nor-9carboxi-THC (THC-COOH) por la participación de enzimas del CYP450, principalmente la subfamilia CYP2C y fase de oxidación que da paso a la conjugación con el ácido glucurónico para formar el THC-COOH.

El CBD por su parte se metaboliza mediante monohidroxilación dando como resultado el 7-OHCBD, teniendo la capacidad de inhibir el metabolismo del THC por medio de la inhibición de isoenzimas como CYP3A, CYP2B y CYP2C. Los componentes cannabinoides pueden ser metabolizados en inferior medida en órganos como los pulmones, intestinos y corazón (Abanades et al., 2005, p.191).

#### *1.4.3.4. Eliminación*

Los metabolitos derivados del THC poseen una semivida de eliminación plasmática ( $t_{1/2\beta}$ ) superior al THC puro, siendo así que el 11-OH-THC se puede eliminar entre 12-36 horas, el THC-COOH en 22-55 horas y el THC en sí entre 25-36 horas.

La principal vía de eliminación es las heces en un 80%, donde se pueden detectar ácidos y neutros del THC y metabolitos no conjugados; el otro 20% se elimina por la orina a manera de THC-COOH con una semivida de eliminación de 30 horas y metabolitos polares y conjugados, los cuales pueden ser detectados en la orina hasta 12 días tras la administración de una dosis de THC, en casos particulares el THC necesita hasta un mes para su completa eliminación.

El prolongado tiempo de eliminación del THC se debe a su alta lipofilia, su gran capacidad de unión a proteínas, su participación en la circulación enterohepática y la demorada redifusión o redistribución constante del THC desde los tejidos hacia el plasma (Abanades et al., 2005, p.191).

#### ***1.4.4. Toxicodinamia***

##### *1.4.4.1. Sistema endocannabinoide*

El primer gran paso para dilucidar cómo funcionan los cannabinoides en el cerebro se dio en 1964, cuando se determinó la estructura del THC, principalmente relacionada con las propiedades psicoactivas de los cannabinoides. Una vez que se conoce la estructura del THC, es necesario determinar qué regiones del cerebro están activas para producir el efecto y cuál es el mecanismo por el cual se producen.

Para los cannabinoides, este segundo paso comienza con la identificación farmacológica de un receptor conocido como CB1, cuya distribución en el cerebro puede explicar las propiedades farmacológicas de los cannabinoides. Posteriormente, se caracterizó un segundo subtipo de receptor de cannabinoides denominado CB2, relacionado principalmente con el sistema inmunológico.

El conocimiento del sistema cannabinoide endógeno tiene visiones lejanas no sólo de la caracterización básica de receptores y mecanismos de acción. La investigación moderna tiene como objetivo descubrir las razones de los cambios físicos y mentales causados por el uso del cannabis y explicar el mecanismo de la adicción. Se conoce el sistema cannabinoide endógeno como un sistema de ligandos endógenos, receptores y sus respectivos mecanismos de señalización (Eugenia et al., 2009, p.130).

#### 1.4.4.2. *Receptores de cannabinoides y vías de señalización*

Se han identificado dos receptores de cannabinoides: CB1 y CB2 se clonaron respectivamente en 1990 y 1993. Ambos pertenecen a la familia de receptores ligados a la proteína G. Los receptores CB1, también llamados receptores centrales, se dividen principalmente en los lóbulos frontales de la corteza cerebral, los ganglios basales, el corazón, el sistema límbico, el hipotálamo, el cerebelo, los nervios periféricos, los haces de tejidos y los testículos (Eugenia et al., 2009, pp.130-131). Los receptores CB2 se denominan receptores periféricos y se encuentran en células del bazo y del sistema inmunológico, principalmente macrófagos. Ambos receptores se unen a la proteína Gi o Go, inhibiendo así la enzima adenilato ciclasa y reduciendo la producción de AMPc, inhibiendo así la actividad de la quinasa dependiente de AMPc (PKA).

Se ha demostrado que los agonistas del receptor de cannabinoides endógenos estimulan la formación de AMPc, presumiblemente activando las proteínas Gs. Se ha informado que los receptores CB1 y CB2 inhiben la actividad de adenilato ciclasa I, V, VI y VIII y estimulan II, IV y VII. Una de las funciones del AMPc es activar muchas quinasas, cuya reducción interfiere con la fosforilación del sustrato de estas enzimas.

En ciertos canales de potasio, donde la pérdida de actividad de la PKA conduce a una disminución de su fosforilación y a un aumento de la conductividad eléctrica. Esto reduce la despolarización de la membrana y reduce la liberación de neurotransmisores presentes en las terminales sinápticas. A la vez, la PKA interviene en la variación de la expresión génica (Eugenia et al., 2009, p.131).

Para los cannabinoides, algunos datos obtenidos en cerebros de ratas sugieren sus efectos sobre varios factores de transcripción que regulan la expresión de ARNm de proteínas específicas (c-Fos, Zip 268, c-Jun). Datos actuales señalan que, en el bazo y las células tiroideas de ratón, la acción de los cannabinoides induce una disminución de los niveles de AMPc, inhibe la unión al ADN de las tres familias de factor de transcripción nuclear, CREB / ATF, AP-1 (FOS-JUN) y NF kB / rel, los cuales participan en la regulación de varios genes.

Los cannabinoides son capaces de modular la liberación de neurotransmisores por la localización presináptica del receptor CB1, esto es posible por el mecanismo de acción en los canales de Ca<sup>2+</sup> tipo N y P/Q mediados por el receptor CB1 dando como resultado la inhibición del ingreso de Ca<sup>2+</sup> a neuronas, por lo que se reduce la liberación de L-glutamato, dopamina, noradrenalina, serotonina, GABA y acetilcolina en las terminales presinápticas (Eugenia et al., 2009, p.131).

Los receptores CB1 pueden atravesar por un fenómeno de desensibilización de receptores resaltado por la pérdida en el número de estos receptores. Este fenómeno está directamente relacionado con la creación de tolerancia hacia algunos efectos producidos por los componentes cannabinoides, dicho fenómeno no es similar para todo el cerebro ya que existen ciertas regiones como el hipocampo que son más sensibles al realizar un tratamiento con cannabinoides, asimismo regiones como el hipotálamo o los ganglios basales son más resistentes al tratamiento.



Hay que destacar que también factores como variaciones hormonales, edad o el uso de glucocorticoides alteran los receptores CB1.

La supresión de la inhibición inducida por despolarización (DSI) justifica la actividad moduladora de la liberación de neurotransmisores, donde una neurona principal despolarizada suprime temporalmente en el hipocampo y cerebelo las conexiones sinápticas inhibitorias por medio de mensajeros retrógrados. Del mismo modo, en las sinapsis excitatorias causadas en el cerebelo hay una supresión de la excitación inducida por despolarización (DSE) mediada por mensajeros endocannabinoides.

La despolarización postsináptica es el principal motivo de influjo de  $Ca^{2+}$  que conduce a la biosíntesis de endocannabinoides capaces de activar y distribuir los receptores CB1 presinápticos, creando una supresión reversible en la liberación de neurotransmisores; este mecanismo modifica el potencial de membrana mediante la alteración de los canales de  $Ca^{2+}$  y  $K^{+}$  (Eugenia et al., 2009, p.132).

Otro efecto derivado del consumo de cannabinoides es la activación de las fosfolipasas A2 producida al incrementar la liberación de ácido araquidónico, causando disfunciones sensorceptivas, distorsión en las funciones cerebrales, desorientación y disartria subjetiva. Dicha activación se asocia al incremento en la actividad de la vía de proteínas cinasas activadas por mitógenos (MAPK) capaces de fosforilar sustratos biológicos; los componentes cannabinoides al actuar en los receptores CB1 logran activar las MAPK (Eugenia et al., 2009, pp.132-133).

#### *1.4.4.3. Ligandos endógenos*

Los constituyentes cerebrales logran activar funcionalmente los receptores cannabinoides abriendo paso al sistema cannabinoide endógeno. En los receptores CB1 el primer ligando endógeno identificado fue la anandamida encontrada en el cerebro y tejidos periféricos de los humanos, ratas y ratones que dentro del cerebro (hipocampo, estriado, cerebelo y tálamo) poseen regiones enriquecidas con receptores CB1.

Otros ligandos endógenos importantes son el 2-araquidonilglicerol (2-AG), en los cerebros adultos se difunde a través del hipocampo, estriado y tronco cerebral en altas concentraciones; por otro lado, en bajas concentraciones se ubica en la corteza, cerebelo y diencefalo.

La anandamida y el 2-AG generan efectos similares al THC en ratones, no obstante, los efectos máximos de estos endocannabinoides son inferiores a los del THC, razón por la cual es posible que trabajen como agonistas parciales del receptor (Eugenia et al., 2009, pp.133-134).

#### *1.4.5. Efectos farmacológicos*

La mayoría de los efectos esperados e indeseables del cannabis ocurren a nivel del SNC. Desde una perspectiva psicológica, primero induce euforia, alegría, risa simple e incluso ansiedad, y luego calma, creando un estado de ánimo desigual que se puede explicar en dos etapas, somnoliento y relajado. Al mismo tiempo, hay problemas de concentración y daño de las memorias recientes.

Estos efectos varían según la dosis, pero pueden ser leves después de fumar 5 mg de cannabis. Con dosis elevadas, dependiendo de otros factores personales y sociales, pueden manifestarse sensaciones de irritabilidad, ansiedad, delirios y pánico, que desaparecerán en unas horas. La intoxicación aguda puede provocar episodios psicóticos determinados por delirios, alucinaciones, confusión, amnesia, ansiedad y agitación.

Con el uso a largo plazo, las dosis diarias describen déficits cognitivos definidos por dificultad para resolver problemas, memoria y concentración deterioradas, disonancia de movimiento y capacidad de respuesta lenta. Dichos efectos son similares a los de las benzodiazepinas, y el alcohol es generalmente reversible en un período más o menos fluctuante de 4 - 6 semanas después del cese completo del consumo.

Las alteraciones en la neurocognición parecen ser más pronunciadas y menos reversibles con el uso temprano (antes de los 18 años), así como el riesgo de desarrollar problemas de salud mental. Algunos estudios apuntan a un vínculo entre el consumo de cannabis en edad escolar y el fracaso escolar, la finalización de estudios o la dificultad para ingresar a la universidad (Tamosiunas et al , 2013, p.115).

### 1.4.5.1. Principales efectos farmacológicos del THC

**Tabla 2-1:** Efectos farmacológicos del THC

<b>a. Sistema Psico Neuro Inmuno Endocrinológico se destaca:</b>
Neuropsicológicos y psiquiátricos: euforia (o disforia), aumento de la creatividad, sensación de relajación, ansiedad, despersonalización, alteración de la percepción del tiempo, psicosis, alucinaciones, aumento de percepción sensorial
Memoria afectación principalmente a corto plazo
Reduce el rendimiento psicomotor (conducir, escribir) y coordinación motora
Aumento de apetito
Analgesia
Anticonvulsivante
Neuroprotector
Participación en mecanismos de recompensa
Ojo reducción de presión intraocular y congestión conjuntival
Inmunomodulador (Inmunoestimulantes a dosis bajas e inmunodepresor a dosis altas) antiinflamatorio y antiproliferativo
Reducción del nivel de FSH, prolactina, LH, testosterona y hormona de crecimiento
<b>b. A nivel cardiovascular y respiratorio</b>
Taquicardia con vasodilatación y aumento de gasto cardíaco. Efecto antiagregante plaquetario
Broncodilatación
<b>c. A nivel gastrointestinal</b>
Reducción de motilidad
Reducción de secreciones (saliva, ácido gástrico)

**Fuente:** (Tamosiunas et al , 2013, p.116).

Es necesario estudiar todos estos efectos para determinar su contribución relativa al perfil del cannabis. No se ha establecido que el consumo de cannabis facilite el uso de otras drogas, en particular por los adolescentes. Por otro lado, las personas particularmente vulnerables tienen un mayor riesgo de desarrollar un trastorno mental, como la psicosis. A través del cerebro y la distribución periférica de los receptores cannabinoideos, el sistema cannabinoide endógeno juega un papel en la neuromodulación y la regulación inmunológica.

A nivel cerebral, regula la actividad motora, el aprendizaje, la memoria y la transmisión sensorial y juega un papel fundamental en el desarrollo cerebral. Sus estímulos extrínsecos regulan esta regulación neurofisiológica y obtienen diferentes efectos en función de la dosis considerada (Tamosiunas et al , 2013, p.115).

Por ejemplo, las dosis bajas provocan relajación, falta de coordinación, somnolencia, falta de concentración y alteración de la percepción del tiempo y el espacio. Por el contrario, en grandes dosis o durante períodos prolongados, puede provocar pérdida de memoria, desorientación, ansiedad, alucinaciones y delirios (Tamosiunas et al , 2013, p.115).

Hay pocos datos sobre la asociación entre el consumo de cannabis y el desarrollo de defectos de nacimiento. De igual forma, los estudios en los que se encontraron estos datos son de difícil interpretación debido a la importante presencia de factores de confusión como el consumo de alcohol y el tabaquismo. Sin embargo, hay datos más consistentes sobre la agrupación entre el consumo de cannabis y los bebés con bajo peso al nacer. Esto puede deberse a la inhalación de monóxido de carbono o al consumo de sustancias distintas de los cannabinoides al mismo tiempo. No se recomienda tomar cannabinoides durante la lactancia (Tamosiunas et al , 2013, pp.115-116).

No existe información consistente sobre un mayor riesgo de cáncer de las vías respiratorias superiores en los consumidores de cannabis. Para el cáncer de pulmón, los estudios de casos y controles sugieren un mayor riesgo, pero faltan pruebas para controlar los factores de confusión, como la combinación de tabaco.

El desarrollo de resistencia al consumo de cannabis puede estar mediado por mecanismos farmacocinéticos y farmacodinámicos. En el primer caso, se debió principalmente a la inducción metabólica hepática del sistema del citocromo P450, y en el segundo caso, a la plasticidad de los receptores, la internalización de los receptores y la disminución de la densidad de las células. Además del mecanismo, y a pesar de que se ha negado el tiempo, ahora se reconocen los efectos farmacológicos decrecientes de estas sustancias y representan el inicio de fenómenos neuro-excitadores difíciles de revertir (Tamosiunas et al , 2013, p.116).

#### ***1.4.6. Efectos farmacológicos agudos***

##### *1.4.6.1. Efectos psicológicos*

Las preparaciones de cannabis en sus dos formas se han utilizado ampliamente por sus efectos psicotrópicos. El  $\Delta^9$ -THC participa principalmente en su actividad farmacológica, y su uso único tiene efectos similares al cannabis en voluntarios y pacientes sanos.

Los cannabinoides restantes parecen tener efectos aditivos, sinérgicos o antagonistas (totales, estimulantes o inhibidores) sobre  $\Delta^9$ -THC. Los efectos psicológicos del cannabis después del uso agudo muestran una gran variabilidad interindividual e interna. Dependen de la personalidad del sujeto, las expectativas, la experiencia y las circunstancias en las que se realiza el estudio, incluida la dosis, el contenido de THC, la proporción de THC / CBD y el régimen de dosificación (Abanades et al., 2005, p.191).

El cannabis suele producir un efecto bifásico con una fase estimulante inicial (euforia, felicidad, conciencia, ansiedad) seguida de una fase sedante (relajación, somnolencia, fantasía). Las percepciones visuales, auditivas y táctiles se ajustan con precisión con una ligera desviación espacial y temporal. Al mismo tiempo, se han producido recientes descensos de la memoria y la concentración, reducción de la atención y pérdida del rendimiento deportivo.

La dosis habitual de  $\Delta 9$ -THC para efectos clínicos leves es la fumada o inhalación de 5 mg, o la oral de 10 mg. Las dosis superiores a 70 mg cuando se inhalan o se toman por vía oral pueden causar efectos muy fuertes. Los efectos farmacológicos sobre los pulmones son casi inmediatos, intensos y de duración relativamente corta. A pesar de que, cuando se toma por vía oral, puede tardar hasta 2 horas en comenzar, y los efectos máximos duran de 4 a 6 horas.

Algunas personas pueden presentar ansiedad, dificultad para hablar, delirios y/o pánico, especialmente después de dosis altas o sin experiencia. Estos efectos suelen desaparecer en unas pocas horas y, en la mayoría de los casos, no es necesario ningún tratamiento (Abanades et al., 2005, p.191).

La adicción aguda al cannabis puede causar episodios psicóticos agudos específicos por confusión, amnesia, delirios, alucinaciones, ansiedad y agitación. Esta afección es rara y se asocia con personas que nunca han tomado grandes dosis y/o ingerido alimentos, y desaparece cuando los niveles plasmáticos de  $\Delta 9$ -THC disminuyen (Abanades et al., 2005, pp.191-192).

Pese a los efectos secundarios, el cannabis es muy seguro y no ha habido muertes por intoxicación de esta droga. La ausencia de receptores cannabinoides en el tronco encefálico, especialmente en el núcleo involucrado en el control de las funciones respiratorias y cardiovasculares, contribuye significativamente a su excepcional seguridad (Abanades et al., 2005, p.192).

#### ***1.4.7. Efectos farmacológicos sistémicos***

##### ***1.4.7.1. Efectos sobre el aparato cardiovascular***

Los efectos sobre el sistema cardiovascular también dependen de la dosis, la frecuencia de uso e incluso la posición del cuerpo. Básicamente, incluyen vasodilatación periférica, aumento del gasto cardíaco y demanda de oxígeno del miocardio y disminución de la tolerancia al ejercicio. La frecuencia cardíaca aumenta entre un 20 y un 50% inmediatamente después de fumar.

El incremento máximo se da en los primeros 25 minutos y puede durar hasta 1 hora a partir de entonces. La administración oral también aumenta la frecuencia cardíaca con la administración aguda, a la vez que la administración oral crónica reduce la frecuencia cardíaca (Abanades et al., 2005, p.192).

La presión arterial se acrecienta cuando el paciente está acostado, pero disminuye drásticamente cuando está de pie, provocando hipotensión ortostática, especialmente cuando se toman dosis altas (Abanades et al., 2005, p.192).

#### *1.4.7.2. Efectos sobre el aparato ocular*

El cannabis causa congestión conjuntival debido a vasodilatación periférica, disminución de la producción de lágrimas, lagrimeo, desregulación y disminución del reflejo pupilar a la luz. La administración tópica o sistémica reduce significativamente la presión intraocular (Abanades et al., 2005, p.192).

#### *1.4.7.3. Efectos sobre el aparato respiratorio*

$\Delta$ 9-THC reduce la resistencia de las vías respiratorias y aumenta la conducción, provocando bronquiectasias en personas sanas (Abanades et al., 2005, p.192).

#### *1.4.7.4. Efectos gastrointestinales*

El cannabis causa disminución de la salivación, sequedad de boca, disminución de las deposiciones y vaciamiento gástrico más lento (Abanades et al., 2005, p.192).

#### *1.4.7.5. Efectos sobre la musculatura estriada*

El cannabis induce la relajación muscular y tiene propiedades anticonvulsivas (Abanades et al., 2005, p.192).

#### *1.4.7.6. Efectos sobre el sueño*

El  $\Delta$ 9-THC induce el sueño, debido a un aumento significativo de la melatonina que se produce entre 20 minutos y 2 horas después de fumar. De la misma manera que otros hipnóticos, puede reducir el sueño REM y aumentar el sueño en etapa IV. Después de reanudar las dosis altas, algunos pacientes experimentaron resaca a la mañana siguiente y volvieron al sueño REM después de una interrupción repentina. En dosis bajas, el efecto rebote no parece ser evidente (Abanades et al., 2005, p.192).

#### *1.4.7.7. Efectos sobre el apetito*

Hay muchos casos de estudio sobre la capacidad del cannabis para aumentar el antojo, especialmente por los alimentos ricos en azúcar. Adicionalmente, las dosis únicas y múltiples de THC a voluntarios sanos aumentaron significativamente el apetito dentro de las 3 horas posteriores a la administración.

El  $\Delta^9$ -THC oral y el cannabis inhalado aumentan la ingesta diaria y la ingesta de alimentos en aproximadamente 45%. Por otro lado, se ha demostrado que la ingesta de THC aumenta el apetito y el aumento de peso en pacientes con anorexia y caquexia en enfermedades crónicas como el SIDA (Abanades et al., 2005, p.192).

#### *1.4.7.8. Analgesia*

El efecto analgésico de los cannabinoides se ha demostrado en modelos animales de dolor agudo y crónico. La activación del receptor CB1 reduce la sensación de dolor central y reduce la actividad espontánea y sugestiva. Además, los receptores CB2 periféricos parecen regular la liberación de mediadores proinflamatorios e inflamatorios, lo que sugiere que la anandamida también actúa como agonista del receptor vanilloide (Abanades et al., 2005, pp.192-193).

### ***1.4.8. Efectos farmacológicos crónicos***

#### *1.4.8.1. Tolerancia*

Se ha evidenciado el desarrollo de tolerancia humana después del uso continuado de dosis moderadas a altas de cannabis. La tolerancia se manifiesta principalmente por efectos subjetivos cardiovasculares e intraoculares (Abanades et al., 2005, p.193).

#### *1.4.8.2. Abuso y dependencia*

Después de consumir cannabis, las personas pueden cumplir con los criterios de abuso y dependencia del DSMIV. Según un estudio reciente, alrededor de 4 % de consumidores de cannabis corren el riesgo de intoxicarse dentro de los primeros 24 meses de su primer uso (Abanades et al., 2005, p.193).

Otros datos disponibles sugieren que el riesgo puede alcanzar el 9% en el año pico de uso. Este riesgo es menor que el del tabaco (32%), opiáceos (23%), cocaína (16%) y alcohol (15%). Los factores que contribuyen al desarrollo de la adicción, por un lado, son el aumento de la frecuencia

de uso y consumo, y el abuso previo de cannabis, que casi siempre está presente. Además, existen factores genéticos, ambientales y socioeconómicos, el más importante de los cuales es el consumo temprano (Abanades et al., 2005, p.193).

#### *1.4.8.3. Síndrome de abstinencia*

Después de suspender de forma crónica altas dosis de cannabis, puede producirse una abstinencia leve, que incluye disartria, inquietud, pérdida de apetito, insomnio, ansiedad, irritabilidad, dolor abdominal y temblores.

El cuadro empieza de 1 a 3 días después de suspender el consumo, hasta 2 a 6 días, y puede durar de 4 - 14 días. Debido a la larga vida media y al complejo metabolismo del cannabis, los síntomas de abstinencia son menos graves que otros fármacos como los opioides (Abanades et al., 2005, p.193).

#### *1.4.8.4. Alteraciones psiquiátricas*

El vínculo entre el cannabis y la esquizofrenia está bien documentado, pero no se ha establecido el impacto de un vínculo causal. El cannabis puede empeorar los síntomas de los pacientes con esquizofrenia y empeorar el curso de la enfermedad, principalmente al exacerbar los delirios y alucinaciones y al neutralizar los efectos de los antipsicóticos. De manera similar, el consumo de cannabis puede inducir esquizofrenia en personas vulnerables con antecedentes personales o familiares de esquizofrenia.

Por otro lado, los avances recientes en neurobiología cannabinoide sugieren la posible participación del sistema cannabinoide endógeno en la fisiopatología de la esquizofrenia. El abuso o la adicción al cannabis se asocia con otros trastornos psiquiátricos como los trastornos de ansiedad y la depresión.

Los síntomas de ansiedad a menudo se manifiestan como una reacción aguda y a menudo son causados por pensamientos delirantes. Entre los trastornos depresivos, el trastorno de adaptación con depresión fue el más común (16 %), seguido de la depresión mayor (14 %) y las arritmias (10,5 %). Estos son cambios dependientes de la exposición que ocurren con mayor frecuencia en las mujeres (Abanades et al., 2005, p.193).

#### *1.4.8.5. Alteraciones psicosociales*

El uso frecuente de altas dosis de cannabis en la adolescencia se asocia con un menor desarrollo psicosocial. El inicio temprano del uso (menores de 17 años) se asocia con un aumento posterior del uso de sustancias, licencia escolar temprana, delincuencia juvenil, salud mental y desempleo, según estudios a largo plazo.



No hay evidencia consistente del llamado "síndrome amotivacional", descrito como fatiga con pérdida severa de personalidad, pérdida de energía y limitación severa de la actividad habitual después de la ingesta prolongada de altas dosis de cannabinoides. La falta de interés y la actividad habitual limitada se deben probablemente a los efectos de la adicción crónica en personas con adicción al cannabis (Abanades et al., 2005, p.193).

#### *1.4.8.6. Alteraciones neurocognitivas*

Se ha demostrado que el consumo diario de cannabis a largo plazo afecta la memoria, la atención, las habilidades psicomotoras y la velocidad de procesamiento de la información. Varios estudios de neuroimagen han mostrado cambios en la función, el flujo sanguíneo y el metabolismo en la corteza prefrontal y la región cerebelosa de los consumidores crónicos de cannabis. Los estudios que utilizan pruebas de PET modificadas y Stroop (función ejecutiva) no han mostrado defectos persistentes después de 25 días de abstinencia (Abanades et al., 2005, pp.193-194).

En cuanto a la reversibilidad a largo plazo de otros cambios, las pruebas neurocognitivas de memoria y atención, juicio temporal y función ejecutiva observaron alteraciones residuales hasta varios días después de suspender el consumo crónico de altas dosis de cannabis. A pesar de ello, no hubo un efecto duradero después de 28 días de abstinencia, excepto en los sujetos que comenzaron a consumir antes de los 17 años (Abanades et al., 2005, p.194).

#### *1.4.8.7. Sistema respiratorio*

El uso intensivo crónico de cannabis aumenta el riesgo de desarrollar bronquitis crónica y enfisema y puede inducir cambios histopatológicos que predisponen a neoplasias respiratorias. Cuando se usa junto con el tabaco, puede aumentar el daño a la función respiratoria (Abanades et al., 2005, p.194).

#### *1.4.8.8. Sistema inmune*

No hay pruebas claras de que el consumo de cannabis induzca cambios inmunológicos clínicamente significativos en los seres humanos. Los datos sugieren que el  $\Delta^9$ -THC puede inducir efectos inmunomoduladores con efectos supresores o estimulantes, dependiendo de la línea celular involucrada y la dosis utilizada (Abanades et al., 2005, p.194).

En los consumidores de cannabis recreativo, se observó una disminución de los niveles plasmáticos de IL-2 y un aumento de IL-10 y TGF $\beta$ 1 en asociación con una función de linfocitos reducida y un número de células asesinas naturales (NK). Además, estos cambios se correlacionaron con el historial de consumo de drogas del sujeto.

Pese a, la evidencia epidemiológica disponible sugiere que la morbilidad secundaria no es superior a la inmunomodulación en los consumidores crónicos de cannabis. Por otro lado, los estudios de personas con VIH han encontrado que el consumo de marihuana no está asociado con un mayor riesgo de progresar al SIDA (Abanades et al., 2005, p.194).

#### *1.4.8.9. Sistema endocrino*

Las dosis altas de  $\Delta^9$ -THC administradas a animales reducen la secreción de testosterona, deterioran la espermatogénesis masculina e interfieren con el ciclo de ovulación femenino. En estudios en humanos, no se ha observado ninguna alteración endocrina clínicamente significativa tras la administración aguda o crónica de cannabinoides.

Para las mujeres embarazadas, los datos sugieren que su consumo está asociado con bebés de menor peso y estatura y puede tener implicaciones para el desarrollo y comportamiento de estos niños (Abanades et al., 2005, p.194).

#### *1.4.9. Aplicaciones terapéuticas*

El cannabis se ha utilizado empíricamente durante mucho tiempo por sus propiedades medicinales. La controversia en torno al uso medicinal del cannabis se ha intensificado en los últimos años. Por otro lado, está aumentando el número de pacientes en todo el mundo que se automedican con fármacos para diferentes indicaciones. Al mismo tiempo, se ha argumentado que existe una falta de evidencia concreta que sustente su uso terapéutico.

Aunque las posibles indicaciones actuales del cannabis están relacionadas principalmente con el tratamiento sintomático, es importante señalar que el conocimiento de la biología del sistema cannabinoide amplía enormemente su potencial terapéutico. Por ejemplo, el cannabis puede ser útil en el desarrollo de algunos procesos neurodegenerativos (Abanades et al., 2005, p.195).

Los cannabinoides se ofrecen como tratamiento de primera línea para el dolor, las náuseas y los vómitos inducidos por la quimioterapia y la espasticidad (asociada con la esclerosis múltiple, el corea de Huntington o la lesión de la médula espinal), cáncer en etapa terminal o pacientes con SIDA. También se ha sugerido su utilidad en el tratamiento de otras afecciones médicas como glaucoma, trastornos inflamatorios gastrointestinales, ansiedad, depresión y afecciones cancerosas (Tamosiunas et al, 2013, p.116).

### **1.5. Cannabidiol (CBD)**

Se lo considera un químico no psicoactivo presente en la planta *Cannabis sativa*, puede generar un efecto modulador sobre el THC. En modelos animales se han evidenciado propiedades

ansiolíticas, antidepresivas, antiinflamatorias, analgésicas, antioxidantes, antineoplásicas y neuroprotectoras (OECM, 2018, párr.1).

### ***1.5.1. Receptor cannabinoide CBD 1***

Está situado fundamentalmente en las células nerviosas en el cerebro y médula espinal. En el cerebro estos se encuentran en abundancia en el cerebelo, ganglios, hipocampo y regiones aferentes primarias dorsales de la médula espinal (Mandal, 2019, párr.5).

### ***1.5.2. Receptor cannabinoide CBD 2***

Se localizan prioritariamente en el sistema inmunológico y gastrointestinal, los CBD2 se encuentran en el cerebro, sin embargo, no se manifiestan como los CBD1 (Mandal, 2019, párr.6).

## **1.6. Tetrahidrocannabinol (THC)**

Cannabinoide, importante compuesto psicoactivo producido de forma natural en la planta de cannabis. Se enlaza a los receptores en zonas únicas del cuerpo, estos receptores son proteínas específicas que se encuentran en las uniones entre las células nerviosas (Sanjai, 2020, párr.14).

## **1.7. Test para memoria reconocimiento de objetos**

Este test es empleado como modelo de investigación y a la vez es una herramienta eficaz para estimar los efectos farmacológicos sobre la memoria, así como los mecanismos neurobiológicos que están enlazados con la memoria y el aprendizaje. El fundamento de este test se basa en la inclinación natural del ratón a inquirir nuevos objetos y ambientes y contrastarlos con aquellos que les resultan familiares.

El efecto que se espera es que los ratones sin alteraciones cognitivas examinen mucho más el objeto nuevo que el familiar; en cambio para los ratones con deterioro cognitivo el elemento nuevo y el familiar serán igual de peculiares y no existirá desigualdad entre los tiempos empleados en la exploración (Pérez et al., 2016, p.140).

## **1.8. Test para memoria descenso inhibitorio de plataforma**

Este test necesita una respuesta conductual por lo cual se diferencia de la evitación pasiva. Por medio de una señal de alerta previamente condicionada se predice el surgimiento de un estímulo

un choque en los pies del animal, este test es empleado como evasión de un transbordador de doble vía. El animal aprende a eludir la lanzadera en dos etapas, posterior a un entrenamiento asimilando que una respuesta de evitación previene que ocurra el shock (Diehl et al, 2019, pp.230-231).

### **1.9. Donepezilo**

Donepezilo es el número 1 de los inhibidores de la acetilcolinesterasa de 2° generación (AChEI) desarrollado para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, es específico y reversible. En relación con otros AChEI, donepezilo muestra el mejor perfil farmacológico para mejorar la función cognitiva. Se han informado reacciones adversas importantes (RAM), pero este es un fármaco seguro (Cacabelos, 2007, p.303).

Se absorbe gradualmente en el tracto gastrointestinal y posee una vida media terminal de 50 a 70 horas en pacientes jóvenes y es mayor a 100 horas en ancianos. Después de ser metabolizados extensamente en el medio, algunos compuestos se ligan en un 93 % a las proteínas plasmáticas.

El donepezilo puede interactuar con fármacos que son metabolizados por el sistema citocromo P450 en el hígado y son metabolizados por enzimas relacionadas con CYP1A2, CYP2D6 y CYP3A4. Luego de 14 días de suministrar donepezilo los niveles de acetilcolina en el cerebro incrementa un 35 % y la actividad de AChE reduce un 66 % en el cerebro. La señal de algunos genes colinérgicos no se altera ni se daña por el donepezilo (Cacabelos, 2007, p.311).

La dosis clínica actual es de 5 y 10 mg/día. Se espera que la inhibición de la AChE por encima de 10 mg sea estable. En las neuronas del hipocampo separadas, el donepezilo inhibe de manera reversible las corrientes de Na<sup>+</sup> accionadas por voltaje, retrasando la corriente de K<sup>+</sup> rectificadora y la corriente de K<sup>+</sup> transitoria instantánea.

En la corriente rectificadora la supresión de donepezilo depende del voltaje, pero es independiente del voltaje en la corriente transitoria rápida. Es poco probable que el efecto de bloqueo del donepezilo sobre los canales iónicos activados por voltaje ayude al efecto clínico de la EA.

El donepezilo puede regular los receptores de nicotina en las neuronas corticales para contribuir a una mejor protección neuronal. En la EA el donepezilo prolifera la frecuencia del sueño durante el tiempo de sueño completo, optimizando el sueño y reduciendo el tiempo de sueño tardío. De igual forma, puede bloquear la unión de  $\beta$ -amiloide excitada por AChE, cuenta con efecto neuroprotector sobre la hipoxia, el daño por glucosa y toxicidad del glutamato en neuronas corticales cultivadas, este efecto puede ejercerse parcialmente inhibiendo los niveles elevados de calcio intracelular (Cacabelos, 2007, p.312).

Además, disminuye el número de células en fase S y G2 / M del ciclo celular, incrementa la población en G0 / G1 y acorta la expresión de dos ciclinas de las transiciones G1 / S y G2 / M, la ciclina E y B, con mayor expresión del inhibidor del ciclo celular p21 (Cacabelos, 2007, p.313).

Es viable que pacientes con EA, que presenten disfunción colinérgica grave o que posean un daño estructural leve en el hipocampo y parahipocampo, reaccionen al tratamiento con donepezilo (Cacabelos, 2007, p.313).

### ***1.9.1. Mecanismo de acción***

#### *1.9.1.1. Farmacocinética*

La farmacocinética del donepezilo es muy interesante porque los efectos farmacológicos pueden estar directamente relacionados con la concentración. El donepezilo se absorbe muy completamente después de la administración oral, mostrando una biodisponibilidad muy alta, posiblemente cercana al 100%.

Después de la administración de 5 mg en un solo volumen, la concentración inicial alcanza aproximadamente 10 ng / mL. La concentración máxima alcanzada después de múltiples dosis fue de  $34 \pm 7$  ng / mL. La dosis y la concentración plasmática máxima tienen entre sí una linealidad. A pesar de que donepezilo se une a proteínas y hace circular el plasma a una tasa alta (96%), la distribución de donepezilo es bastante extensa.

Esto se muestra como un volumen de distribución (1000 L o más), lo que significa que el fármaco se distribuye ampliamente a otros tejidos. Se observó que las concentraciones en el cerebro eran 10 veces más altas que las concentraciones plasmáticas de los animales de laboratorio. La excreción de donepezilo está mediada específicamente por el metabolismo.

La proporción de fármaco activo excretado en la orina es inferior al 10% expresado en altura de aclaramiento ( $0,7 + 0,2$  L / h) en relación con el aclaramiento total ( $S + L$  / h). A lo largo del metabolismo del fármaco, se forman seis metabolitos, los llamados M y M se expulsan por conjugación de ácido glucurónico, y M, M y M se convierten en el mismo metabolito, M. Estos metabolitos se excretan en la orina y las heces.

Al menos dos isoenzimas del citocromo P450 (CYP2D6 y CYP3A4) están implicadas en el metabolismo de donepezilo, están teóricamente asociadas con un riesgo específico de que el fármaco padezca interacciones farmacológicas. Donepezilo se excreta del cuerpo muy lentamente, con una vida media de  $72 \pm 10$  horas. Este factor no cambia con múltiples dosis. Es decir, no hay saturación metabólica de donepezilo y es poco probable que induzca o inhiba el metabolismo de otros fármacos (Azanza et al., 1998, p.112).

La vida media prolongada parece prometedora para su uso como dosis diaria, con ventajas adicionales sobre los medicamentos convencionales. Cabe señalar que las concentraciones en estado estacionario se alcanzan 2-3 semanas después de comenzar la dosificación. Cambiar la dosis durante este período de tiempo puede resultar en la presencia de concentraciones más altas que las deseadas y, por lo tanto, la posibilidad de efectos secundarios (Azanza et al., 1998, pp.112-113).

## 1.10. Memantina

La memantina es un antagonista no competitivo de afinidad moderada del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) del glutamato. Su utilización está permitida para la Enfermedad de Alzheimer tanto moderada como grave (Carretero, 2004, pp.108-112).

Este fármaco perfecciona la neuropatología preclínica de la EA gracias al incremento de los niveles del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), sinapsis, la mejoría de la cognición, reduce la neuroinflamación, bloquea BACE-1 (enzima ácido aspártico endopeptidasa transmembrana), inhibe los receptores NMDA (Folch et al., 2018, p.1228).

Los efectos de la memantina pueden estar vinculados con la disminución de la fosforilación de tau o la toxicidad amiloide. Asimismo, mantiene el estado energético del cerebro durante la hipoglucemia impulsada empíricamente en sujetos sanos (McShane et al., 2019, p.10).

La memantina después de la administración oral se absorbe totalmente, esta absorción no se afecta por la ingesta de los alimentos. Posee una biodisponibilidad cercana al 100%. Las concentraciones plasmáticas se obtienen después de 3 a 8 horas y la farmacocinética es lineal en el rango de dosis de 10 a 40 mg/día. Su estado de equilibrio es alcanzado en el día 11, y concentraciones plasmáticas en equilibrio de 70-150 ng/ml a una dosis de 20 mg/día, con una notable variabilidad interindividual. La memantina posee un volumen de distribución de 10 l/kg y el nexo a las proteínas plasmáticas de 45%.

Este fármaco cuenta con una rápida distribución no sólo en el cerebro, sino también en el hígado y los riñones, esto se evidencia en el metabolismo y eliminación del fármaco, atraviesa la barrera hematoencefálica (BHE) y surge en el líquido cefalorraquídeo (LCR) aproximadamente 30 minutos luego de la administración. Posee un deficiente metabolismo y la mayoría del fármaco (60-80%) se expulsa sin cambios en la orina. La vida media terminal es entre 60 y 100 horas.

La excreción de memantina y sus metabolitos es principalmente renal (75-90%) y en menor medida hígado y heces. La eliminación a través de los riñones se produce por filtración, secreción y reabsorción tubular, posiblemente las proteínas transportadoras de cationes y dependientes del pH de la orina son las intermediarias. La excreción renal de memantina puede disminuir de 7 a 9 veces en condiciones alcalinas, pero la diuresis no tiene efecto clínicamente significativo sobre la función renal (Carretero, 2004, p.110).

Los cambios en la eliminación renal de la memantina influyen en los niveles plasmáticos. Por lo tanto, los pacientes deben eludir cambios repentinos en su dieta que puedan causar alteración en el pH de la orina (Carretero, 2004, p.110).

### **1.10.1. Farmacodinámica**

A causa de su mecanismo de acción (bloqueando los estímulos patológicos, pero permitiendo la neurotransmisión fisiológica), se creía que la memantina solo era eficaz en casos de transmisión anormal de glutamato, por lo que no se encontraron criterios farmacodinámicos específicos en estudios con voluntarios sanos.

Una sola dosis de memantina no afecta el procesamiento de la información ni la memoria en individuos sanos. La memantina no tiene efectos psicotrópicos o de conducción cardíaca ni efectos hemodinámicos clínicamente relevantes (Carretero, 2004, p.110).

### **1.11. Propilenglicol**

El propilenglicol es un solvente ampliamente empleado para muchas sustancias químicas orgánicas insolubles en agua. Es un líquido incoloro, transparente, ligeramente viscoso, completamente soluble en agua.

Se ha convertido en un producto popular en las industrias cosmética, alimentaria y farmacéutica debido a sus diversas propiedades. Además de ser miscible con agua, es miscible con muchos otros materiales orgánicos como alcoholes, ésteres, éteres y aldehídos, así como con muchas grasas y aceites animales y vegetales.

Esta propiedad es útil para disolver y estabilizar cosméticos y alimentos. La reducida toxicidad de este fármaco es exclusiva entre los glicoles, lo que permite su uso como aditivo directo en alimentos y fármacos (Díaz, 2017, p.34).

### **1.12. Aceite de coco**

El aceite de coco es un aceite natural muy usado en la industria alimentaria e industrial y de gran importancia comercial porque contiene ácido láurico. Es necesario considerar cómo se obtiene en base a procesos secos y húmedos. En el primer método, la extracción de aceite comienza con la copra como materia prima, la copra final se obtiene como resultado de la pulpa del fruto y del proceso de secado, también conocido como aceite de copra o aceite de coco. En segundo lugar, se utiliza coco fresco como materia prima y el aceite resultante se denomina aceite virgen.

El aceite de coco es uno de los productos principales obtenidos del coco y es una combinación de ácidos grasos y un compuesto llamado glicerol. A diferencia de la cadena de carbono C6C18, los diversos ácidos grasos contenidos en el coco son ricos en ácidos grasos de cadena media, altamente biodegradables, altamente resistentes a la degradación oxidativa y mejoran su usabilidad a altas temperaturas. Además, el aceite de coco se considera un aceite nutritivo e incluso medicinal (Restrepo et al, 2020, p.6).

## CAPÍTULO II

### 2. MARCO METODOLÓGICO

#### 2.1. Tipo y diseño de investigación

Esta investigación será de tipo correlacional con un enfoque experimental-prospectivo basada en la demostración del efecto neuroprotector de los componentes cannabinoides en un modelo de neurodegeneración inducido con glutamato monosódico, donde dichos resultados se expresarán de manera cuantitativa.

#### 2.2. Diseño experimental

Se llevará a cabo un experimento para determinar la eficacia del efecto neuroprotector de los componentes cannabinoides CBD y THC en un modelo de neurodegeneración inducido con GMS. Se administrará CBD como primera y segunda dosis, a más de ello una dosis de CBD+THC, un vehículo y a la vez, un fármaco de referencia.

#### 2.3. Población de estudio, tamaño de muestra y método de muestreo de muestra

La población de estudio será una camada de 40 ratones *Mus musculus* machos, criados en el Bioterio de la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo-Riobamba, Ecuador. Se empleará un muestreo no aleatorio.

#### 2.4. Criterios de inclusión

La camada de ratones *Mus musculus* deberán estar lo más estandarizados posibles con los parámetros de peso (20-30 g), tamaño y edad (5 semanas).

#### 2.5. Criterios de exclusión

Serán excluidos aquellos ratones que manifiesten diferencias significativas en peso, tamaño y edad; así como también ratones que presenten alteraciones o discapacidades físicas visibles.



## 2.6. Identificación de variables

**Variable dependiente:** Efecto neuroprotector.

**Variable independiente:** Glutamato monosódico, fármaco de referencia, componentes cannabinoides CBD 1° dosis, CBD 2° dosis, CBD+THC y vehículo

## 2.7. Metodología

### 2.7.1. Materiales

#### a. Reactivos

- Glutamato monosódico
- CBD 500 mg / 25 ml
- (CBD 250 mg + THC 125 mg) / 25 ml
- Aceite de coco
- Memantina clorhidrato de liberación prolongada + Donepezilo clorhidrato (28 mg/ 10 mg)

#### b. Instrumentos y equipos de laboratorio

- Balanza analítica
- Agitador magnético
- Cánula
- Cajas para test de reconocimiento de objetos
- Cajas para test de descenso inhibitorio de plataforma
- Cronómetro

### 2.7.2. Métodos

#### 2.7.2.1. Animales de experimentación y dosis de GMS administrada

Se utilizaron ratones de especie *Mus musculus* de la cepa BALB/c, los cuales procedieron del Instituto Nacional de Investigación en Salud Pública. Los animales fueron criados en el bioterio de la Facultad de Ciencias de la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo. El ciclo de oscuridad - luminosidad que se mantuvo fue de 12 horas a 22 °C de temperatura. Se alimentaron con una dieta estándar de 5 gramos por ratón diario y 150 ml de agua, la misma que consumían de forma libre, 3 veces a la semana se les pesaba y se medía la cantidad de agua que ingerían. Para realizar nuestra investigación se emplearon 40 ratones. Luego de 5 semanas de vida se los dividió en 3 grupos.

- A. Un grupo de ratones bebió agua normal (10 ratones),
- B. Otro grupo bebió agua con 0,5 % de GMS (15 ratones) y
- C. Un tercer grupo bebió agua con 1 % de GMS (15 ratones)

Bebieron agua “ad libitum” (como gustaron), después de estas 5 semanas se mantuvieron 5 semanas más sin ningún cambio en condiciones ambientales o dietéticas y todos los animales recibieron agua sin GMS. A la edad de 15 semanas, se realizaron las pruebas de memoria y aprendizaje (reconocimiento de objetos y descenso inhibitorio de plataforma) para evaluar el deterioro cognitivo.

Posterior a ello al grupo B se aplicó durante 4 semanas a 3 ratones el medicamento Memantina clorhidrato de liberación prolongada + Donepezilo clorhidrato (28 mg/ 10 mg), a 3 ratones CBD (20 mg), a 3 ratones (CBD 50 mg), a 3 ratones (CBD + THC) y a 3 el vehículo (aceite de coco). De igual forma al grupo C se aplicó durante 4 semanas a 3 ratones el medicamento Memantina clorhidrato de liberación prolongada + Donepezilo clorhidrato (28 mg/ 10 mg), a 3 ratones CBD (20 mg), a 3 ratones (CBD 50 mg), a 3 ratones (CBD + THC) y a 3 el vehículo (aceite de coco). Luego se realizaron las pruebas de memoria y aprendizaje (reconocimiento de objetos y descenso inhibitorio de plataforma) para evaluar la eficacia del tratamiento.

#### 2.7.2.2. Concentración de GMS

La dosis de GMS administrada es calculada teniendo en cuenta la ingesta de GMS humana, teniendo como referencia la fórmula descrita a continuación.

$$HED (mg/kg) = dosis animal (mg/kg) * \frac{k_m animal}{k_m humano}$$

Donde:

- HED es la dosis equivalente humano
- El factor  $k_m animal$  tiene un valor fijo de 3
- El factor  $k_m humano$  tiene un valor fijo de 37
- El HED en humanos es de 30 mg/kg de GMS. Tomando como HED 2100 mg, lo que corresponde al consumo de GMS al día en una persona con un peso de 70 kg.

$$30 (mg/kg) = dosis animal (mg/kg) * \frac{3}{37}$$

Al sustituir los valores en la fórmula, la dosis animal es de 370 mg/kg.

### 2.7.3. Técnicas

#### 2.7.3.1. Test de memoria y aprendizaje

##### ▪ Test de reconocimiento de objetos

Exponer el ratón a una serie de elementos para que los examine y poder medir el tiempo de búsqueda. Esto se define como el tiempo que tarda un animal en reconocer un objeto y olerlo o tocarlo con sus patas delanteras a una lejanía menor o igual a 1 cm. En cada parte de la prueba, se alteran los objetos para establecer el intervalo de tiempo entre la primera y la segunda exposición, lo que permite evaluar la memoria a corto y largo plazo.

La prueba es un campo abierto colocado en un espacio iluminado uniformemente, en la cual se deben utilizar objetos de diferentes formas. En la primera etapa, los animales se colocaron en un campo abierto sin objetos, en un tiempo de 10 minutos lo que les permitió adaptarse al entorno.

Después de 24 horas se procede con el entrenamiento, se colocaron dos objetos idénticos (objeto A) en diferentes posiciones (posición 1 y posición 2) y el animal se colocó en la caja durante 5 minutos durante el cual se mide el tiempo de exploración (T).

En el siguiente paso, el objeto A (objeto familiar) se deja y el nuevo objeto (objeto B) se coloca en otra ubicación. La memoria a corto plazo se midió 1 y 3 horas después del entrenamiento y se registró el tiempo dedicado a explorar objetos familiares (TA) y nuevos (TB).

Después de 24 horas del entrenamiento, se midió la memoria a largo plazo, el sujeto B fue reemplazado por el nuevo sujeto (C) y se realizó el mismo procedimiento. El resultado esperado fue que un ratón sin deterioro cognitivo buscaría objetos nuevos en lugar de familiares. Por otro lado, para los ratones con deterioro cognitivo, los objetos familiares y nuevos parecían nuevos y no hubo diferencia en el tiempo de búsqueda.

##### ▪ Test de descenso inhibitorio de plataforma

El dispositivo consta de una caja de 27 cm x 27 cm x 27 cm y de altura 27 cm con una base de madera de 8 cm x 27 cm en el centro de tres paredes de madera, una pared de vidrio y un piso con rejilla. Una descarga eléctrica (17 V CA) golpea el suelo de la red. Se coloca con cuidado el ratón sobre la base de madera en el piso con rejilla. Cuando el ratón baja y coloca todas sus patas en el piso se aplica una descarga eléctrica y se mide la latencia de descenso (SDL). SDL se define como el tiempo que tarda el ratón en bajar al suelo desde una plataforma de madera con todos los pies apoyados en el suelo de la rejilla. El animal muestra un SDL dentro del rango (2-15 segundos). La segunda sesión tuvo lugar 90 minutos después de la primera prueba. Si el animal baja antes de 60 segundos, recibirá una descarga eléctrica. En la segunda prueba, el animal se sacó de la zona libre de descarga si no descendía en 60 segundos.

Después de 24 horas de la misma manera se comprueba la retención, excepto que el piso de rejilla esté libre de descargas eléctricas. El ratón se reposiciona en la plataforma y el SDL se registra con un tiempo de corte de más de 5 minutos.

#### *2.7.3.2. Inmovilización del animal*

Cuando se trabaja con ratones, es muy importante conocer la sujeción adecuada. Para ello, son cogidos por la cola y colocados sobre una superficie no lisa como una malla (utilizando la propia cubierta de la jaula, de hecho). El objetivo es hacerle sentir un ligero desequilibrio y ganar unos segundos. Allí se pellizca la piel en la parte posterior de su cuello con su dedo, se tiene la cola con otro dedo de la misma mano. La mejor forma de hacerlo es colocar al animal decúbito supino, en la palma de la mano y con la cabeza ligeramente hacia abajo (hacia el suelo). Así, en el caso de una inyección intraperitoneal, el haz visceral se desplaza hacia la parte craneocervical por gravedad, lo que dificulta aún más la perforación accidental de las vísceras.

#### *2.7.3.3. Tratamiento a administrar*

Las dosis del tratamiento a aplicar a los ratones con neurodegeneración cognitiva fueron establecidas de acuerdo a cálculos obtenidos con relación a las presentaciones comerciales de los mismos.

- **Administración del medicamento**

La administración de Memantina + Donepezilo (28 mg/ 10 mg) se la realizó por vía oral mediante cánula con la cual se administró 0,3 ml de este diluido en propilenglicol.

- **Administración de CBD (20 mg)**

Se realizó por vía intraperitoneal en la cual se administró 0,03 ml de CBD y 0,07 de vehículo el cual es aceite de coco.

- **Administración de CBD (50 mg)**

Se realizó por vía intraperitoneal en la cual se administró 0,09 ml de CBD y 0,01 de vehículo el cual es aceite de coco.

- **Administración de CBD + THC**

Se realizó por vía intraperitoneal en la cual se administró 0,16 ml de CBD + THC y 0,04 de vehículo el cual es aceite de coco.

- **Administración de vehículo**

Se realizó por vía intraperitoneal en la cual se administró 0,01 ml de aceite de coco.

## CAPÍTULO III

### 3. MARCO DE ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

#### 3.1. Resultados

##### Administración de GMS y cantidad de agua consumida.

Se examinó el consumo diario de agua para determinar la ingesta de GMS de cada animal durante las respectivas 5 semanas de administración.

**Tabla 1-3:** Cantidad en mg de GMS administrado

		ml de agua consumida/ ratón/35 días	ml de agua consumida/ ratón/día	mg de GMS ingerido/ratón/ 35 días	mg de GMS ingerido /ratón/día
<b>GRUPO A CONTROL</b>	<b>CAJA 1</b>	165,60	4,73	0,00	0
	<b>CAJA 2</b>	210,00	6,00	0,00	0
<b>GRUPO B GMS (0,5 %)</b>	<b>CAJA 1</b>	241,00	6,89	1,21	0,03
	<b>CAJA 2</b>	143,40	4,10	0,72	0,02
	<b>CAJA 3</b>	266,00	7,60	1,33	0,04
<b>GRUPO C GMS (1 %)</b>	<b>CAJA 1</b>	167,40	4,78	1,67	0,05
	<b>CAJA 2</b>	184,80	5,28	1,85	0,05
	<b>CAJA 3</b>	226,20	6,46	2,26	0,06

Fuente: (Bioterio ESPOCH, 2021).

Realizado por: Carrión, Kerly; Portilla, Alisson, 2021.

En la Tabla 1-2, los ratones del grupo C suministrados 1 % de GMS bebían una mayor cantidad de agua en comparación con los grupos A y B, presentando un mayor consumo de mg de GMS.

##### Análisis estadístico de las pruebas de aprendizaje y memoria.

**Tabla 2-3:** Métodos y factores del análisis estadístico

<b>Método</b>		
<i>Hipótesis nula</i>	Todas las medias son iguales	
<i>Hipótesis alternativa</i>	No todas las medias son iguales	
<i>Nivel de significancia</i>	$\alpha = 0,05$	
<i>Se propuso igualdad de varianzas para el análisis</i>		
<b>Información del factor</b>		
<b>Factor</b>	<b>Niveles</b>	<b>Valores</b>
Factor	3	CONTROL; B; C

Fuente: (Minitab, 2019).

Realizado por: Carrión, Kerly; Portilla, Alisson, 2021.

**Análisis de varianza y comparaciones múltiples de Dunnett con un control**  
**Test de reconocimiento de objetos posterior a la administración de GMS**

**Día 1: dos objetos similares en distinta posición**

Se evaluó el estadístico de las relaciones de los objetos A en posición 2 y posición 1.

**Tabla 3-3:** Relación objetos A posición 2/1 posterior a GMS día 1

<b>Análisis de Varianza</b>					
<i>Fuente</i>	<i>GL</i>	<i>SC Ajust.</i>	<i>MC Ajust.</i>	<i>Valor F</i>	<i>Valor p</i>
<i>Factor</i>	2	1,926	0,9631	0,69	0,510
<i>Error</i>	37	52,011	1,4057		
<i>Total</i>	39	53,938			

**Fuente:** (Minitab, 2019).

**Realizado por:** Carrión, Kerly; Portilla, Alisson, 2021.

A un nivel de significancia ( $\alpha$ ) de 0.05, la media de agrupación de los grupos de neurodegeneración (GMS 0,5 % y GMS 1%) no parecen ser significativamente diferentes del grupo control. Dado que el valor de p obtenido es 0,510; aplicando el método Dunnett con una confianza del 95%.

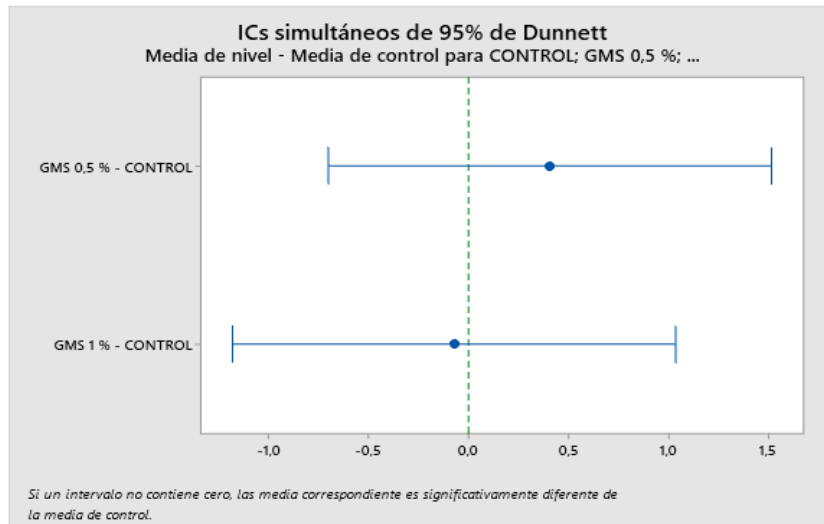
**Tabla 4-3:** Método Dunnett posterior a GMS objetos A en posición 2/1 día 1

<b>Agrupar información utilizando el método de Dunnett y una confianza de 95%</b>			
<b>Factor</b>	<b>N</b>	<b>Media</b>	<b>Agrupación</b>
<i>CONTROL</i>	10	1,540	A
<i>GRUPO B</i>	15	1,947	A
<i>GRUPO C</i>	15	1,469	A

*Las medias no etiquetadas con la letra A son significativamente diferentes de la media del nivel de control.*

**Fuente:** (Minitab, 2019).

**Realizado por:** Carrión, Kerly; Portilla, Alisson, 2021.



**Gráfico 1-3:** Método Dunnett posterior a GMS objetos A en posición 2/1 día 1

**Fuente:** (Minitab, 2021).

**Realizado por:** Carrión, Kerly; Portilla, Alisson, 2021.

Los grupos de neurodegeneración y control no presentan diferencias significativas ya que, al ser la primera fase de habituación, los animales de experimentación deben familiarizarse con los objetos, reflejando tiempos de exploración similares.

### Día 1: objeto A y objeto B

Se evaluó la relación del objeto B en posición 2 respecto al objeto A en posición 1.

**Tabla 5-3:** Relación objeto B respecto a objeto A día 1

Análisis de Varianza					
<i>Fuente</i>	<i>GL</i>	<i>SC Ajust.</i>	<i>MC Ajust.</i>	<i>Valor F</i>	<i>Valor p</i>
<i>Factor</i>	2	364,8	182,42	5,17	0,011
<i>Error</i>	37	1306,6	35,31		
<i>Total</i>	39	1671,4			

**Fuente:** (Minitab, 2019).

**Realizado por:** Carrión, Kerly; Portilla, Alisson, 2021.

A un nivel de significancia ( $\alpha$ ) de 0.05, la media de agrupación de los grupos de neurodegeneración (GMS 0,5 % y GMS 1%) son significativamente diferentes del grupo control. Dado que el valor de p obtenido es 0,011; aplicando el método Dunnett con una confianza del 95%.

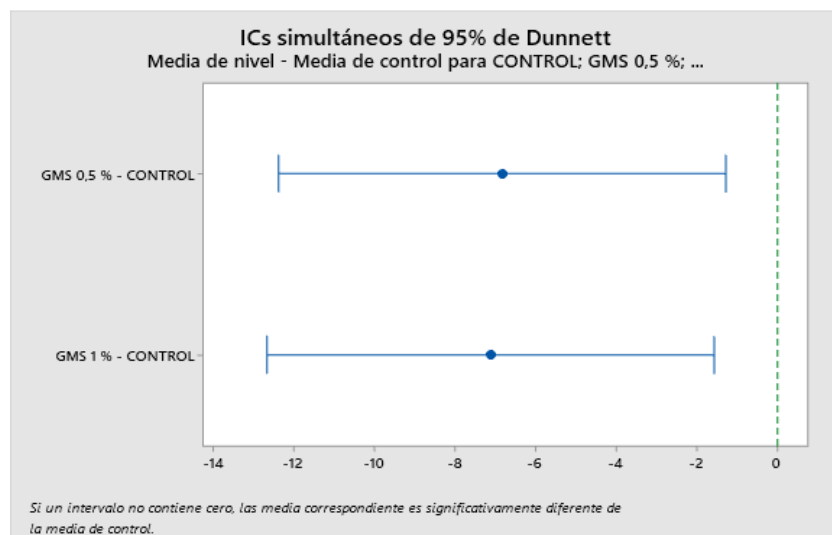
**Tabla 6-3:** Método Dunnett objeto B respecto a objeto A día 1

<b>Agrupar información utilizando el método de Dunnett y una confianza de 95%</b>			
<b>Factor</b>	<b>N</b>	<b>Media</b>	<b>Agrupación</b>
<i>CONTROL</i>	10	9,17	A
<i>GRUPO B</i>	15	2,343	
<i>GRUPO C</i>	15	2,056	

*Las medias no etiquetadas con la letra A son significativamente diferentes de la media del nivel de control.*

**Fuente:** (Minitab, 2019).

**Realizado por:** Carrión, Kerly; Portilla, Alisson, 2021.



**Gráfico 2-3:** Método Dunnett posterior a GMS objeto B respecto a objeto A día 1

**Fuente:** (Minitab, 2019).

**Realizado por:** Carrión, Kerly; Portilla, Alisson, 2021.

Al diferir entre grupos se demuestra que el modelo de neurodegeneración inducido con GMS logró su objetivo, los datos recolectados con el test de reconocimiento de objetos evidencian que los ratones de los grupos de neurodegeneración (GMS 0,5 % y GMS 1%) exploraron más el objeto A en la posición 1 que el objeto B en posición 2.



## Gráfica de control

### Test de reconocimiento de objetos posterior a la administración de GMS

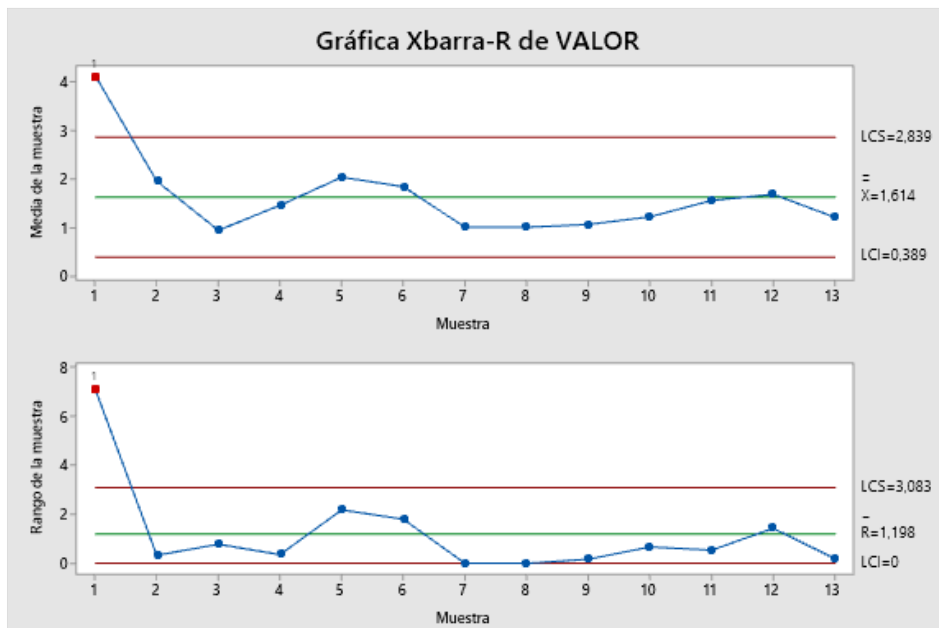
#### Día 1

- **Resultados de la prueba para la gráfica Xbarra de VALOR**

**Prueba 1.** Un punto fuera más allá de 3 desviaciones estándar de la línea central. La prueba falló en los puntos: 1

- **Resultados de la prueba para la gráfica R de VALOR**

**Prueba 1.** Un punto fuera más allá de 3 desviaciones estándar de la línea central. La prueba falló en los puntos: 1



**Gráfico 3-3:** Control de variables para subgrupos posterior a GMS día 1

**Fuente:** (Minitab, 2019).

**Realizado por:** Carrión, Kerly; Portilla, Alisson, 2021.

De acuerdo a los resultados obtenidos con la gráfica de control de variables para subgrupos, se puede observar que hay un fallo en la media (Xbarra) y un fallo en la variación-rango (R). Lo que indica que no se manejaron medias iguales; es decir, los grupos de neurodegeneración difieren del grupo control en el test de reconocimiento de objetos durante el primer día.

## Día 2: dos objetos similares en distinta posición

Se evaluó el estadístico de las relaciones de los objetos A en posición 2 y posición 1.

**Tabla 7-3:** Relación objetos A en posición 2/1 día 2

<b>Análisis de Varianza</b>					
<i>Fuente</i>	<i>GL</i>	<i>SC Ajust.</i>	<i>MC Ajust.</i>	<i>Valor F</i>	<i>Valor p</i>
<i>Factor</i>	2	12,82	6,408	1,45	0,240
<i>Error</i>	74	325,90	4,404		
<i>Total</i>	76	338,72			

**Fuente:** (Minitab, 2019).

**Realizado por:** Carrión, Kerly; Portilla, Alisson, 2021.

A un nivel de significancia ( $\alpha$ ) de 0.05, la media de agrupación de los grupos de neurodegeneración (GMS 0,5 % y GMS 1%) no parecen ser significativamente diferentes del grupo control. Dado que el valor de p obtenido es 0,240; aplicando el método Dunnett con una confianza del 95%.

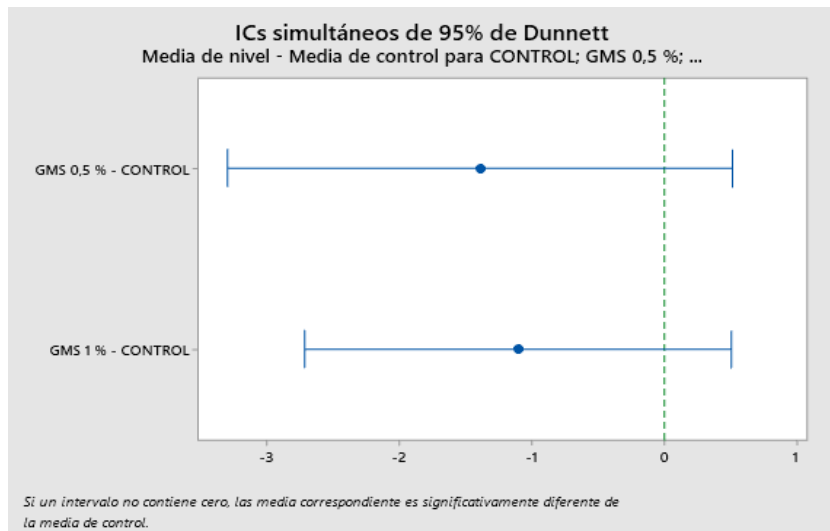
**Tabla 8-3:** Método Dunnett objetos A en posición 2/1 día 2

<b>Agrupar información utilizando el método de Dunnett y una confianza de 95%</b>			
<b>Factor</b>	<b>N</b>	<b>Media</b>	<b>Agrupación</b>
<i>CONTROL</i>	10	3,25	A
<i>GRUPO B</i>	15	1,861	A
<i>GRUPO C</i>	52	2,148	A

*Las medias no etiquetadas con la letra A son significativamente diferentes de la media del nivel de control.*

**Fuente:** (Minitab, 2019).

**Realizado por:** Carrión, Kerly; Portilla, Alisson, 2021.



**Gráfico 4-3:** Método Dunnett posterior a GMS objetos A en posición 2/1 día 2

**Fuente:** (Minitab, 2019).

**Realizado por:** Carrión, Kerly; Portilla, Alisson, 2021.

Los grupos de neurodegeneración y control no presentan diferencias significativas puesto que tienen un ligero acercamiento a objetos familiares pertenecientes a la fase de habituación, por lo que se registran tiempos similares de exploración.

### Día 2: objeto A y objeto C

Se evaluó las relaciones del objeto C en posición 2 respecto al objeto A en posición 1.

**Tabla 9-3:** Relación objeto C respecto a objeto A día 2

Análisis de Varianza					
<i>Fuente</i>	<i>GL</i>	<i>SC Ajust.</i>	<i>MC Ajust.</i>	<i>Valor F</i>	<i>Valor p</i>
<i>Factor</i>	2	30,16	15,080	14,09	0,000
<i>Error</i>	37	39,59	7,070		
<i>Total</i>	39	69,75			

**Fuente:** (Minitab, 2019).

**Realizado por:** Carrión, Kerly; Portilla, Alisson, 2021.

A un nivel de significancia ( $\alpha$ ) de 0.05, la media de agrupación de los grupos de neurodegeneración (GMS 0,5 % y GMS 1%) son significativamente diferentes del grupo control. Dado que el valor de p obtenido es 0,000; aplicando el método Dunnett con una confianza del 95%.

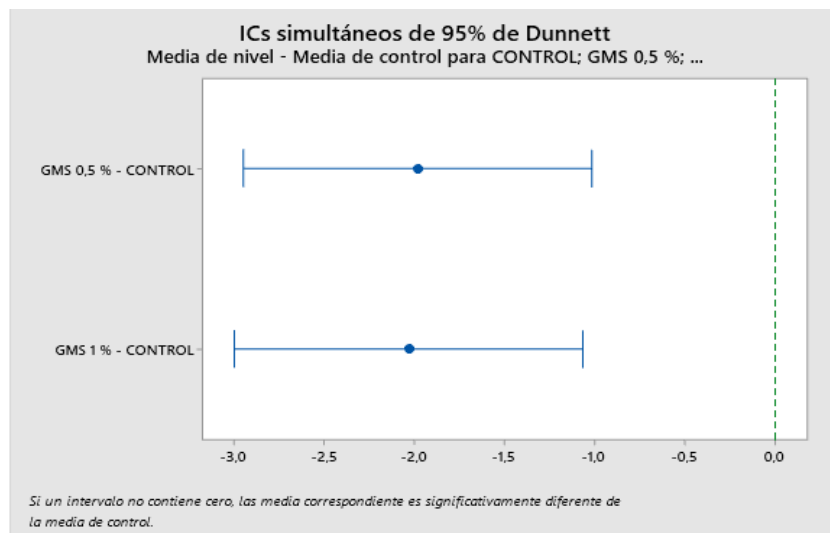
**Tabla 10-3:** Método Dunnett objeto C respecto a objeto A día 2

<b>Agrupar información utilizando el método de Dunnett y una confianza de 95%</b>			
<b>Factor</b>	<b>N</b>	<b>Media</b>	<b>Agrupación</b>
<i>CONTROL</i>	10	3,829	A
<i>GRUPO B</i>	15	1,850	
<i>GRUPO C</i>	15	1,799	

*Las medias no etiquetadas con la letra A son significativamente diferentes de la media del nivel de control.*

**Fuente:** (Minitab, 2019).

**Realizado por:** Carrión, Kerly; Portilla, Alisson, 2021.



**Gráfico 5-3:** Método Dunnett objeto C respecto a objeto A día 2

**Fuente:** (Minitab, 2019).

**Realizado por:** Carrión, Kerly; Portilla, Alisson, 2021.

En el día 2 los grupos de neurodegeneración y control presentan una diferencia significativa de la media de agrupación, que se evidencia en los datos recolectados mediante el test donde los ratones de los grupos de tratamiento GMS 0,5 % y GMS 1% presentan mayor afinidad a la exploración del objeto A respecto al objeto C.

El comportamiento de los animales a las 3 horas empezó a ser errático y analizar los datos no había diferencias significativas, pero se debía al comportamiento de los mismos.

## Gráfica de control

### Test de reconocimiento de objetos posterior a la administración de GMS

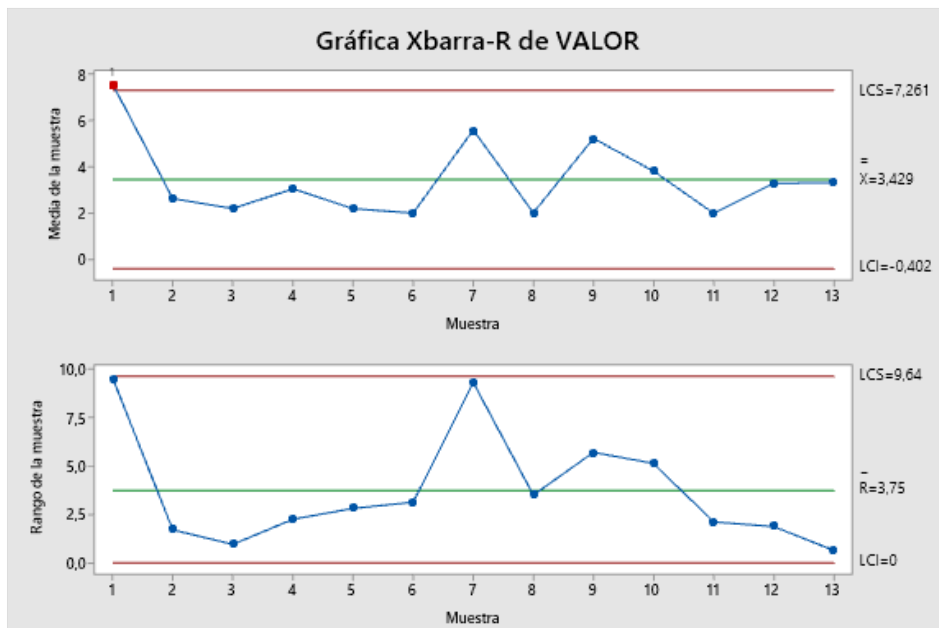
#### Día 2

- **Resultados de la prueba para la gráfica Xbarra de VALOR**

**Prueba 1.** Un punto fuera más allá de 3 desviaciones estándar de la línea central. La prueba falló en los puntos: 1

- **Resultados de la prueba para la gráfica R de VALOR**

**Prueba 1.** Un punto fuera más allá de 3 desviaciones estándar de la línea central. La prueba falló en los puntos: 1



**Gráfico 6-3:** Control de variables para subgrupos posterior a GMS día 2

**Fuente:** (Minitab, 2019).

**Realizado por:** Carrión, Kerly; Portilla, Alisson, 2021.

En los resultados obtenidos con la gráfica de control de variables para subgrupos, se observa un fallo en la media (Xbarra). Lo que señala que no se manejaron medias iguales; es decir, los grupos de neurodegeneración difieren del grupo control en el test de reconocimiento de objetos en el segundo día.

## Análisis de varianza y comparaciones múltiples de Dunnett con un control

### Test de reconocimiento de objetos posterior a la administración del respectivo tratamiento

#### Día 1: dos objetos similares en distinta posición

Se evaluó el estadístico de las relaciones de los objetos A en posición 2 y posición 1.

**Tabla 11-3:** Relación objetos A posición 2/1 posterior a tratamiento día 1

Análisis de Varianza					
<i>Fuente</i>	<i>GL</i>	<i>SC Ajust.</i>	<i>MC Ajust.</i>	<i>Valor F</i>	<i>Valor p</i>
<i>Factor</i>	2	5,717	2,859	1,98	0,153
<i>Error</i>	36	52,070	1,446		
<i>Total</i>	38	57,787			

**Fuente:** (Minitab, 2019).

**Realizado por:** Carrión, Kerly; Portilla, Alisson, 2021.

A un nivel de significancia ( $\alpha$ ) de 0.05, las medias de agrupación de los grupos de tratamiento no parecen ser significativamente diferentes del grupo control. Dado que el valor de p obtenido es 0,153; aplicando el método Dunnett con una confianza del 95%.

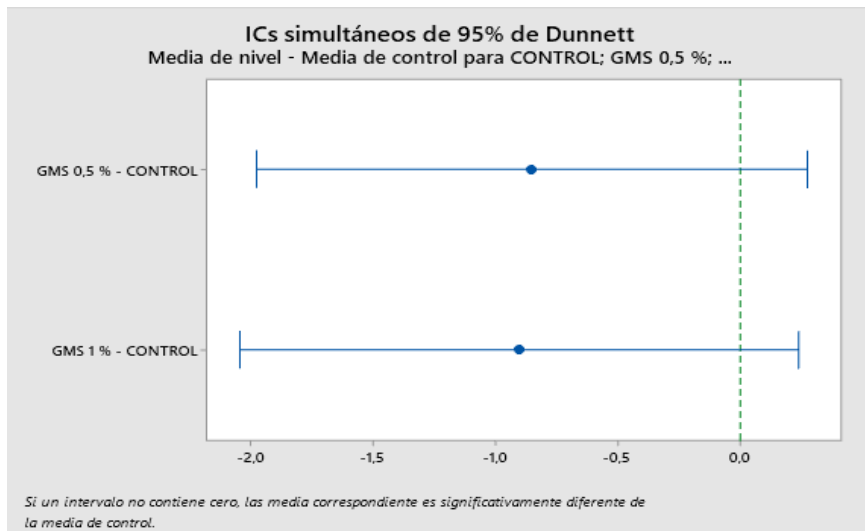
**Tabla 12-3:** Método Dunnett posterior a tratamiento objetos A en posición 2/1 día 1

Agrupar información utilizando el método de Dunnett y una confianza de 95%			
<b>Factor</b>	<b>N</b>	<b>Media</b>	<b>Agrupación</b>
<i>CONTROL</i>	10	2,265	A
<i>GRUPO B</i>	15	1,415	A
<i>GRUPO C</i>	14	1,363	A

*Las medias no etiquetadas con la letra A son significativamente diferentes de la media del nivel de control.*

**Fuente:** (Minitab, 2019).

**Realizado por:** Carrión, Kerly; Portilla, Alisson, 2021.



**Gráfico 7-3:** Método Dunnett posterior a tratamiento objetos A en posición 2/1 día 1

**Fuente:** (Minitab, 2019).

**Realizado por:** Carrión, Kerly; Portilla, Alisson, 2021.

Posterior a la terapia los grupos tratamiento y control no presentan diferencias significativas en la primera fase de habituación, en la cual los animales de experimentación se familiarizan con los objetos, reflejando tiempos de exploración similares.

### Día 1: objeto A y objeto B

Se evaluó las relaciones del objeto B en posición 2 respecto al objeto A en posición 1.

**Tabla 13-3:** Relación objeto B respecto a objeto A día 1

Análisis de Varianza					
<i>Fuente</i>	<i>GL</i>	<i>SC Ajust.</i>	<i>MC Ajust.</i>	<i>Valor F</i>	<i>Valor p</i>
<i>Factor</i>	2	3,327	1,663	0,23	0,792
<i>Error</i>	36	255,408	7,095		
<i>Total</i>	38	258,735			

**Fuente:** (Minitab, 2019).

**Realizado por:** Carrión, Kerly; Portilla, Alisson, 2021.

A un nivel de significancia ( $\alpha$ ) de 0.05, las medias de agrupación de los grupos de tratamiento no parecen ser significativamente diferentes del grupo control. Dado que el valor de p obtenido es 0,792; aplicando el método Dunnett con una confianza del 95%.

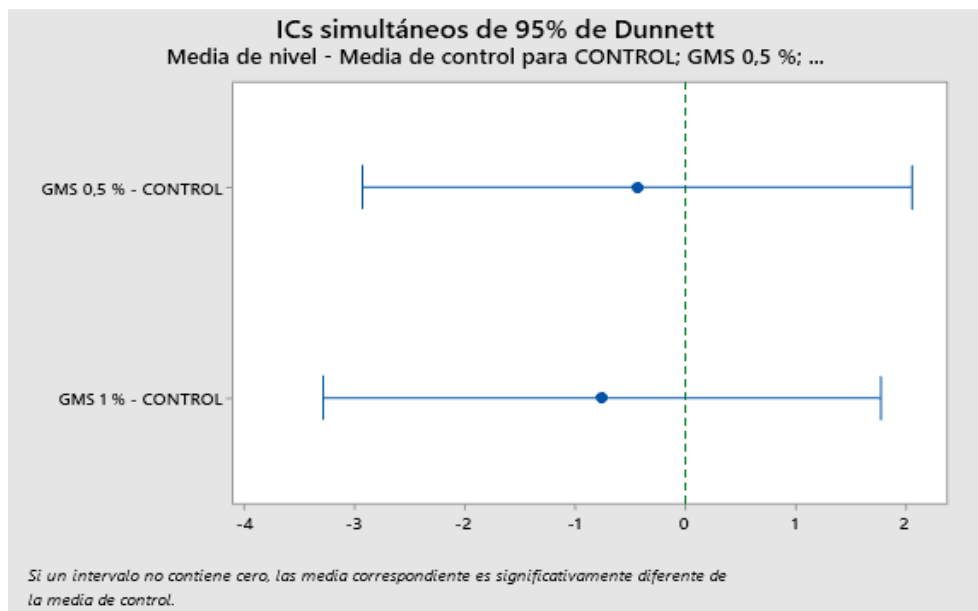
**Tabla 14-3:** Método Dunnett objeto B respecto a objeto A día 1

<b>Agrupar información utilizando el método de Dunnett y una confianza de 95%</b>			
<b>Factor</b>	<b>N</b>	<b>Media</b>	<b>Agrupación</b>
<i>CONTROL</i>	10	3,87	A
<i>GRUPO B</i>	15	3,433	A
<i>GRUPO C</i>	14	3,113	A

*Las medias no etiquetadas con la letra A son significativamente diferentes de la media del nivel de control.*

**Fuente:** (Minitab, 2019).

**Realizado por:** Carrión, Kerly; Portilla, Alisson, 2021.



**Gráfico 8-3:** Método Dunnett posterior a tratamiento objeto B respecto a objeto A día 1

**Fuente:** (Minitab, 2019).

**Realizado por:** Carrión, Kerly; Portilla, Alisson, 2021.

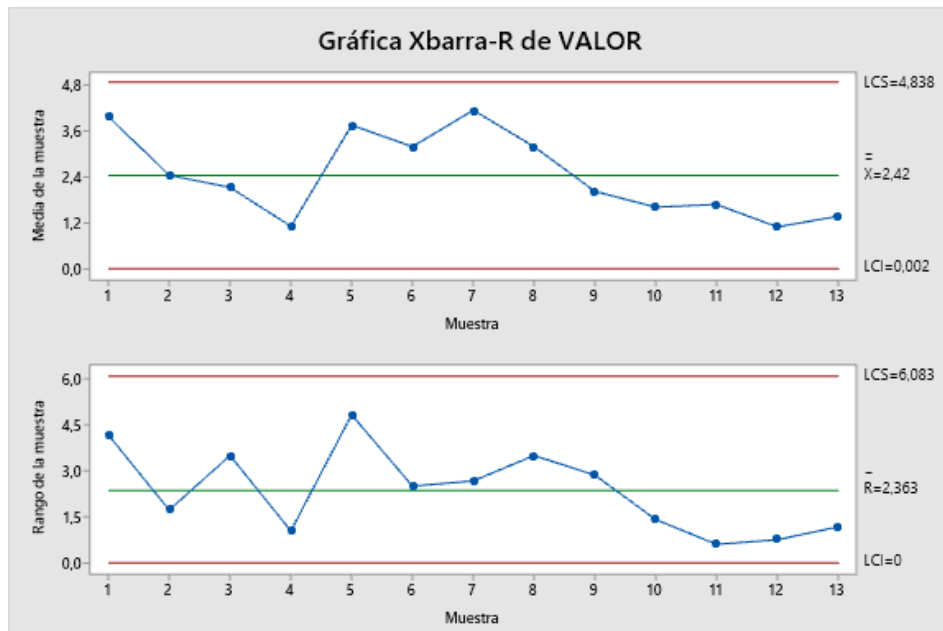
No existe variación en las medias de agrupación entre grupos, lo que evidencia que la terapia tuvo óptimos resultados mejorando su función cognitiva y conductual, ya que el comportamiento de los grupos tratamiento se asemeja al grupo control.



## Gráfica de control

### Test de reconocimiento de objetos posterior a la administración del respectivo tratamiento

#### Día 1



**Gráfico 9-3:** Control de variables para subgrupos posterior a tratamiento día 1

**Fuente:** (Minitab, 2019).

**Realizado por:** Carrión, Kerly; Portilla, Alisson, 2021.

De acuerdo a los resultados obtenidos con la gráfica de control de variables para subgrupos, se puede observar que no existen fallos en la media (Xbarra) y tampoco fallos en la variación-rango (R). Lo que muestra que se manejaron medias iguales; es decir, los grupos tratamiento no difieren del grupo control en el test de reconocimiento de objetos durante el primer día posterior a la administración del tratamiento correspondiente.

## Día 2: dos objetos similares en distinta posición

Se evaluó el estadístico de las relaciones de los objetos A en posición 2 y posición 1.

**Tabla 15-3:** Relación objetos A en posición 2/1 día 2

<b>Análisis de Varianza</b>					
<i>Fuente</i>	<i>GL</i>	<i>SC Ajust.</i>	<i>MC Ajust.</i>	<i>Valor F</i>	<i>Valor p</i>
<i>Factor</i>	2	24,59	12,293	6,27	0,005
<i>Error</i>	36	70,54	1,959		
<i>Total</i>	38	95,12			

**Fuente:** (Minitab, 2019).

**Realizado por:** Carrión, Kerly; Portilla, Alisson, 2021.

A un nivel de significancia ( $\alpha$ ) de 0.05, las medias de agrupación de los grupos de tratamiento no parecen ser significativamente diferentes del grupo control. Dado que el valor de p obtenido es 0,005; aplicando el método Dunnett con una confianza del 95%.

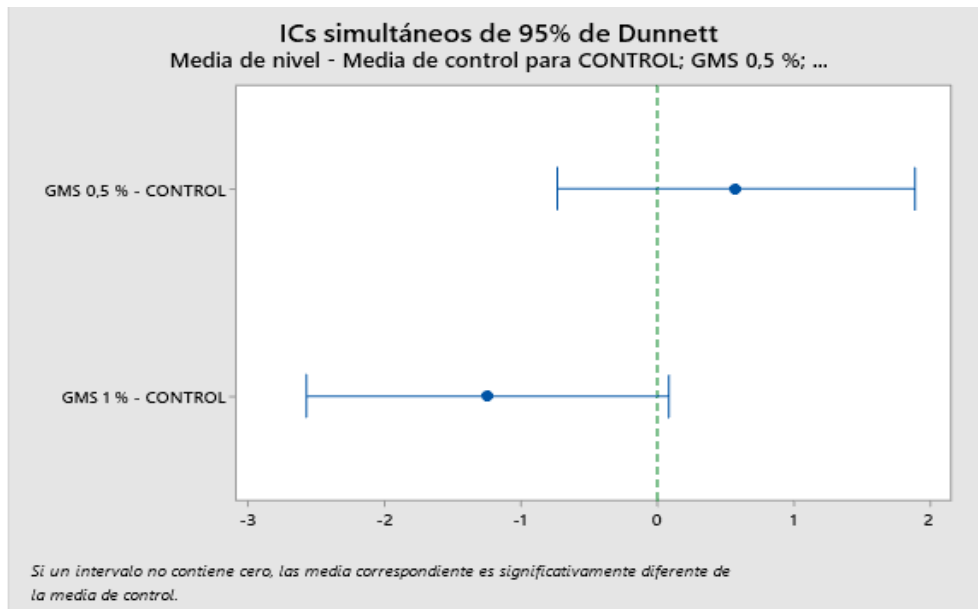
**Tabla 16-3:** Método Dunnett objetos A en posición 2/1 día 2

<b>Agrupar información utilizando el método de Dunnett y una confianza de 95%</b>			
<b>Factor</b>	<b>N</b>	<b>Media</b>	<b>Agrupación</b>
<i>CONTROL</i>	10	2,644	A
<i>GRUPO B</i>	15	3,220	A
<i>GRUPO C</i>	14	1,403	A

*Las medias no etiquetadas con la letra A son significativamente diferentes de la media del nivel de control.*

**Fuente:** (Minitab, 2019).

**Realizado por:** Carrión, Kerly; Portilla, Alisson, 2021.



**Gráfico 10-3:** Método Dunnett posterior a tratamiento objetos A en posición 2/1 día 2

**Fuente:** (Minitab, 2019).

**Realizado por:** Carrión, Kerly; Portilla, Alisson, 2021.

No existe variación en las medias de agrupación entre grupos, lo que evidencia que la terapia tuvo óptimos resultados mejorando su función cognitiva y conductual, ya que el comportamiento de los grupos tratamiento se asemeja al grupo control.

### Día 2: objeto A y objeto C

Se evaluó las relaciones del objeto C en posición 2 respecto al objeto A en posición 1.

**Tabla 17-3:** Relación objeto C respecto a objeto A día 2

<b>Análisis de Varianza</b>					
<i>Fuente</i>	<i>GL</i>	<i>SC Ajust.</i>	<i>MC Ajust.</i>	<i>Valor F</i>	<i>Valor p</i>
<i>Factor</i>	2	38,20	19,099	2,03	0,147
<i>Error</i>	36	339,40	9,428		
<i>Total</i>	38	377,60			

**Fuente:** (Minitab, 2019).

**Realizado por:** Carrión, Kerly; Portilla, Alisson, 2021.

A un nivel de significancia ( $\alpha$ ) de 0.05, las medias de agrupación de los grupos de tratamiento no parecen ser significativamente diferentes del grupo control. Dado que el valor de p obtenido es 0,147; aplicando el método Dunnett con una confianza del 95%.

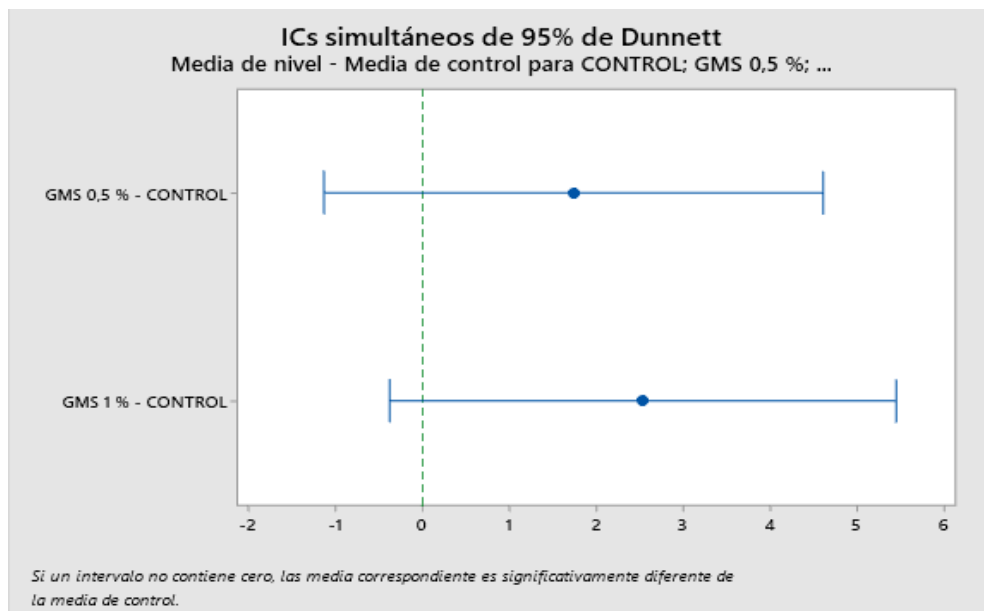
**Tabla 18-3:** Método Dunnett objeto C respecto a objeto A día 2

<b>Agrupar información utilizando el método de Dunnett y una confianza de 95%</b>			
<b>Factor</b>	<b>N</b>	<b>Media</b>	<b>Agrupación</b>
<i>CONTROL</i>	10	2,888	A
<i>GRUPO B</i>	15	4,630	A
<i>GRUPO C</i>	14	5,43	A

*Las medias no etiquetadas con la letra A son significativamente diferentes de la media del nivel de control.*

**Fuente:** (Minitab, 2019).

**Realizado por:** Carrión, Kerly; Portilla, Alisson, 2021.



**Gráfico 11-3:** Método Dunnett objeto C respecto a objeto A día 2

**Fuente:** (Minitab, 2019).

**Realizado por:** Carrión, Kerly; Portilla, Alisson, 2021.

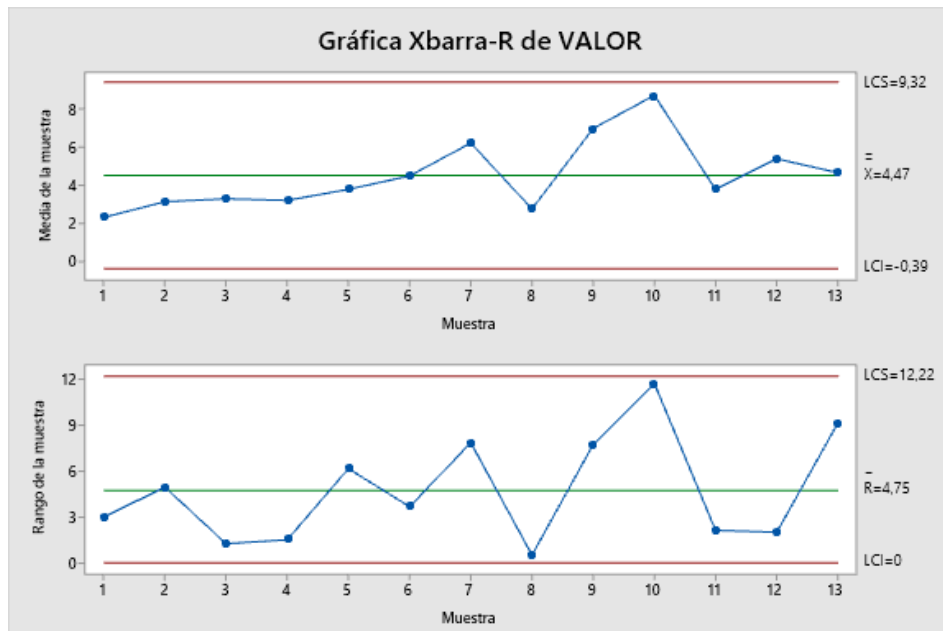
No existe variación en las medias de agrupación entre grupos, lo que evidencia que la terapia tuvo óptimos resultados mejorando su función cognitiva y conductual, ya que el comportamiento de los grupos tratamiento se asemeja al grupo control.

El comportamiento de los animales a las 3 horas empezó a ser errático y analizar los datos no había diferencias significativas, pero se debía al comportamiento de los mismos.

## Gráfica de control

### Test de reconocimiento de objetos posterior a la administración del respectivo tratamiento

#### Día 2



**Gráfico 12-3:** Control de variables para subgrupos posterior a tratamiento día 2

**Fuente:** (Minitab, 2019).

**Realizado por:** Carrión, Kerly; Portilla, Alisson, 2021.

De acuerdo a los resultados obtenidos con la gráfica de control de variables para subgrupos, se puede observar que no existen fallos en la media (Xbarra) y tampoco fallos en la variación-rango (R). Lo que apunta que se manejaron medias iguales; es decir, los grupos tratamiento no difieren del grupo control en el test de reconocimiento de objetos durante el segundo día posterior a la administración del tratamiento correspondiente.

## Análisis de varianza y comparaciones múltiples de Dunnett con un control

### Test de descenso inhibitorio de plataforma posterior a la administración de GMS

#### Día 1: Primera sesión

Se evaluó el tiempo que tardan los animales en bajar de la plataforma a la rejilla con toda la pata.

**Tabla 19-3:** Tiempo de descenso a plataforma posterior a GMS 1° sesión día 1

Análisis de Varianza					
<i>Fuente</i>	<i>GL</i>	<i>SC Ajust.</i>	<i>MC Ajust.</i>	<i>Valor F</i>	<i>Valor p</i>
<i>Factor</i>	2	9081	4540,4	15,16	0,000
<i>Error</i>	40	11980	299,5		
<i>Total</i>	42	21061			

**Fuente:** (Minitab, 2019).

**Realizado por:** Carrión, Kerly; Portilla, Alisson, 2021.

A un nivel de significancia ( $\alpha$ ) de 0.05, la media de agrupación de los grupos de neurodegeneración (GMS 0,5 % y GMS 1%) son significativamente diferentes del grupo control. Dado que el valor de p obtenido es 0,000; aplicando el método Dunnett con una confianza del 95%.

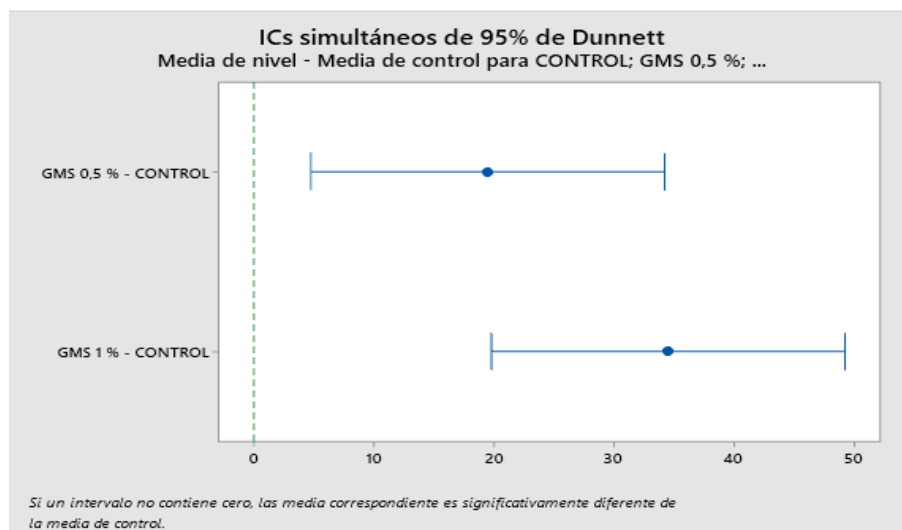
**Tabla 20-3:** Método Dunnett tiempo descenso a plataforma posterior a GMS 1° sesión día 1

Agrupar información utilizando el método de Dunnett y una confianza de 95%			
<b>Factor</b>	<b>N</b>	<b>Media</b>	<b>Agrupación</b>
<i>CONTROL</i>	19	16,00	A
<i>GRUPO B</i>	12	35,50	
<i>GRUPO C</i>	12	50,50	

*Las medias no etiquetadas con la letra A son significativamente diferentes de la media del nivel de control.*

**Fuente:** (Minitab, 2019).

**Realizado por:** Carrión, Kerly; Portilla, Alisson, 2021.



**Gráfico 13-3:** Tiempo descenso a plataforma posterior a GMS 1° sesión día 1

**Fuente:** (Minitab, 2019).

**Realizado por:** Carrión, Kerly; Portilla, Alisson, 2021.

Existe una diferencia significativa de las medias de agrupación puesto que, los ratones del grupo control sin ningún tipo de daño neuronal muestran latencia de descenso (SDL) normal (2-15 seg.), mientras que los grupos de neurodegeneración presentan un SDL mayor.

### Día 1: Segunda sesión

Se evaluó el tiempo que tardan los animales en bajar de la plataforma a la rejilla con toda la pata.

**Tabla 21-3:** Tiempo de descenso a plataforma 2° sesión día 1

Análisis de Varianza					
<i>Fuente</i>	<i>GL</i>	<i>SC Ajust.</i>	<i>MC Ajust.</i>	<i>Valor F</i>	<i>Valor p</i>
<i>Factor</i>	2	3113	1556,6	4,50	0,025
<i>Error</i>	19	6580	346,3		
<i>Total</i>	21	9693			

**Fuente:** (Minitab, 2019).

**Realizado por:** Carrión, Kerly; Portilla, Alisson, 2021.

A un nivel de significancia ( $\alpha$ ) de 0.05, la media de agrupación de los grupos de neurodegeneración (GMS 0,5 % y GMS 1%) son significativamente diferentes del grupo control. Dado que el valor de p obtenido es 0,510; aplicando el método Dunnett con una confianza del 95%.

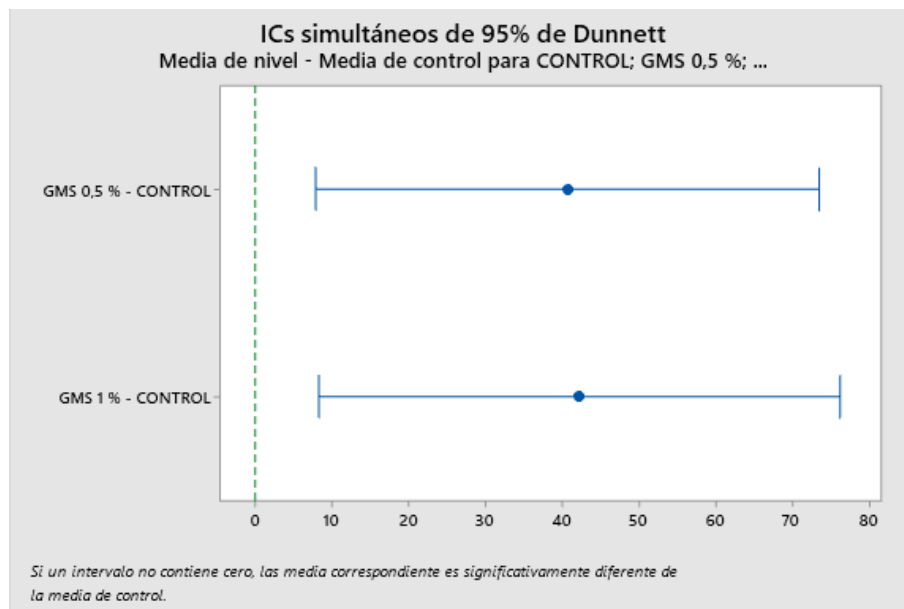
**Tabla 22-3:** Método Dunnett tiempo de descenso a plataforma 2° sesión día 1

<b>Agrupar información utilizando el método de Dunnett y una confianza de 95%</b>			
<b>Factor</b>	<b>N</b>	<b>Media</b>	<b>Agrupación</b>
<i>CONTROL</i>	2	1,500	A
<i>GRUPO B</i>	12	42,17	
<i>GRUPO C</i>	8	43,75	

*Las medias no etiquetadas con la letra A son significativamente diferentes de la media del nivel de control.*

**Fuente:** (Minitab, 2019).

**Realizado por:** Carrión, Kerly; Portilla, Alisson, 2021.



**Gráfico 14-3:** Tiempo descenso a plataforma posterior a GMS 2° sesión día 1

**Fuente:** (Minitab, 2019).

**Realizado por:** Carrión, Kerly; Portilla, Alisson, 2021.

La diferencia significativa de las medias de agrupación entre los grupos control y de neurodegeneración se debe a un daño en la memoria a corto plazo, los datos recolectados mediante el test de descenso inhibitorio de plataforma demuestran que los grupos de tratamiento repiten el comportamiento de la primera sesión; por otro lado, el grupo control no presenta este comportamiento.



## Día 2

Se evaluó el tiempo que tardan los animales en bajar de la plataforma a la rejilla con toda la pata.

**Tabla 23-3:** Tiempo de descenso a plataforma sin corriente día 2

Análisis de Varianza					
Fuente	GL	SC Ajust.	MC Ajust.	Valor F	Valor p
Factor	2	50013	25006	4,27	0,033
Error	16	93729	5858		
Total	18	143742			

Fuente: (Minitab, 2019).

Realizado por: Carrión, Kerly; Portilla, Alisson, 2021.

A un nivel de significancia ( $\alpha$ ) de 0.05, la media de agrupación de los grupos de neurodegeneración son significativamente diferentes del grupo control. Dado que el valor de p obtenido es 0,033; aplicando el método Dunnett con una confianza del 95%.

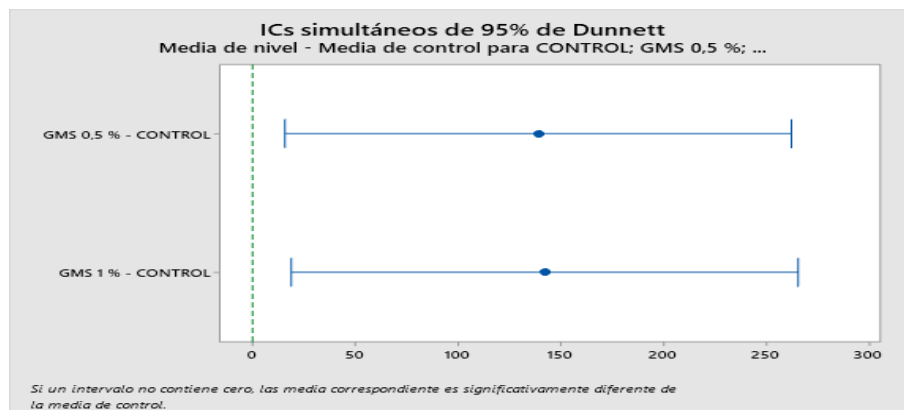
**Tabla 24-3:** Método Dunnett tiempo de descenso a plataforma sin corriente día 2

Agrupar información utilizando el método de Dunnett y una confianza de 95%			
Factor	N	Media	Agrupación
CONTROL	3	5,67	A
GRUPO B	8	144,8	
GRUPO C	8	147,9	

*Las medias no etiquetadas con la letra A son significativamente diferentes de la media del nivel de control.*

Fuente: (Minitab, 2019).

Realizado por: Carrión, Kerly; Portilla, Alisson, 2021.



**Gráfico 14-3:** Tiempo descenso a plataforma sin corriente posterior a GMS día 2

Fuente: (Minitab, 2019).

Realizado por: Carrión, Kerly; Portilla, Alisson, 2021.

La diferencia significativa de las medias de agrupación entre los grupos control y de neurodegeneración se debe a un daño en la memoria a largo plazo, por medio del test de descenso inhibitorio de plataforma se comprueba que los grupos de tratamiento reinciden en el descenso a la plataforma; por el contrario, el grupo control no presenta este comportamiento.

### Gráfica de control

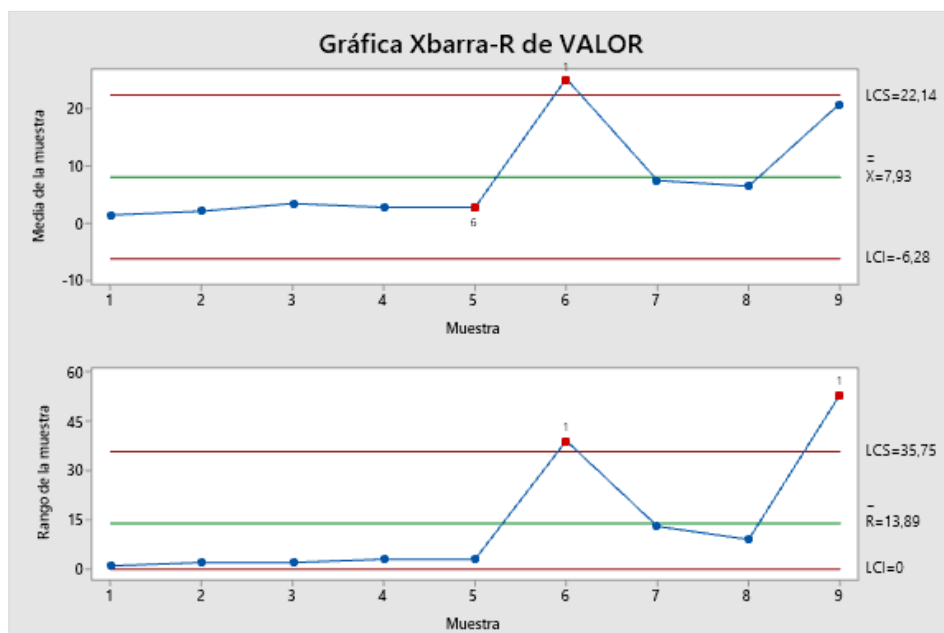
#### Test de descenso inhibitorio de plataforma posterior a la administración de GMS

- **Resultados de la prueba para la gráfica Xbarra de VALOR**

**Prueba 1.** Un punto fuera más allá de 3 desviaciones estándar de la línea central. La prueba falló en los puntos: 6

- **Resultados de la prueba para la gráfica R de VALOR**

**Prueba 1.** Un punto fuera más allá de 3 desviaciones estándar de la línea central. La prueba falló en los puntos: 6 y 9



**Gráfico 15-3:** Control de variables para subgrupos posterior a GMS

**Fuente:** (Minitab, 2019).

**Realizado por:** Carrión, Kerly; Portilla, Alisson, 2021.

De acuerdo a los resultados obtenidos con la gráfica de control de variables para subgrupos, se puede observar que existen fallos en la media (Xbarra) y a la vez fallos en la variación-rango (R). Lo que indica que no se manejaron medias iguales; es decir, los grupos de neurodegeneración difieren del grupo control en el test de descenso inhibitorio de plataforma durante el primer día.

## Análisis de varianza y comparaciones múltiples de Dunnett con un control

### Test de descenso inhibitorio de plataforma posterior a la administración del respectivo tratamiento

#### Día 1: Primera sesión

Se evaluó el estadístico del tiempo en que los animales tardan en bajar de la plataforma de madera al suelo de la rejilla con toda la pata.

**Tabla 25-3:** Tiempo de descenso a plataforma posterior a tratamiento 1° sesión día 1

<b>Análisis de Varianza</b>					
<i>Fuente</i>	<i>GL</i>	<i>SC Ajust.</i>	<i>MC Ajust.</i>	<i>Valor F</i>	<i>Valor p</i>
<i>Factor</i>	2	1035	517,4	3,55	0,045
<i>Error</i>	24	3499	145,8		
<i>Total</i>	26	4534			

**Fuente:** (Minitab, 2019).

**Realizado por:** Carrión, Kerly; Portilla, Alisson, 2021.

A un nivel de significancia ( $\alpha$ ) de 0.05, las medias de agrupación de los grupos de tratamiento no parecen ser significativamente diferentes del grupo control. Dado que el valor de p obtenido es 0,510; aplicando el método Dunnett con una confianza del 95%.

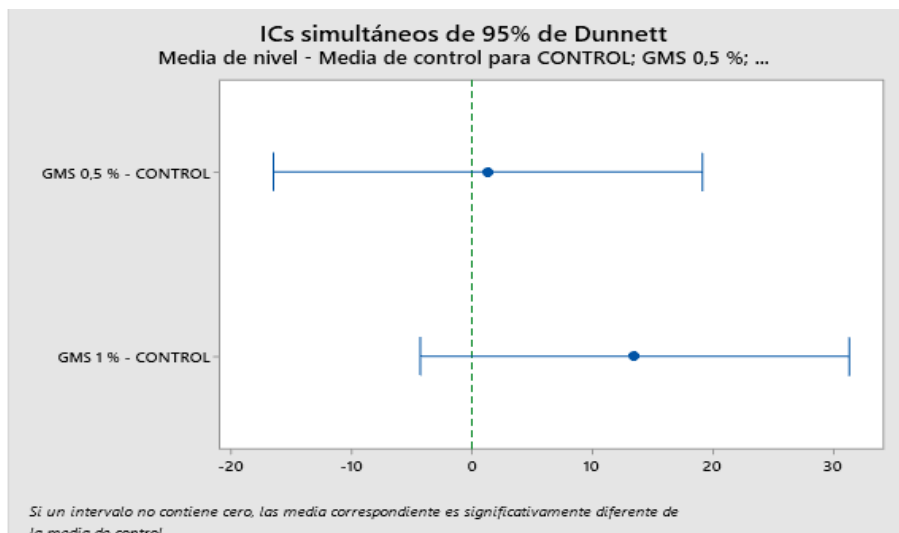
**Tabla 26-3:** Método Dunnett tiempo descenso a plataforma post tratamiento 1° sesión día 1

<b>Agrupar información utilizando el método de Dunnett y una confianza de 95%</b>			
<b>Factor</b>	<b>N</b>	<b>Media</b>	<b>Agrupación</b>
<i>CONTROL</i>	3	1,333	A
<i>GRUPO B</i>	12	2,667	A
<i>GRUPO C</i>	12	14,83	A

*Las medias no etiquetadas con la letra A son significativamente diferentes de la media del nivel de control.*

**Fuente:** (Minitab, 2019).

**Realizado por:** Carrión, Kerly; Portilla, Alisson, 2021.



**Gráfico 16-3:** Tiempo descenso a plataforma posterior a tratamiento 1° sesión día 1

**Fuente:** (Minitab, 2019).

**Realizado por:** Carrión, Kerly; Portilla, Alisson, 2021.

No existe una diferencia significativa de las medias de agrupación puesto que, los ratones tanto del grupo control como del tratamiento muestran latencia de descenso (SDL) normal (2-15 seg.).

**Tabla 27-3:** Test de descenso inhibitorio de plataforma día 2

<b>GRUPOS</b>	<b>1 HORA Y MEDIA</b>	<b>24 HORAS</b>
<b>CONTROL</b>	-	-
<b>B</b>	-	-
<b>C</b>	-	-

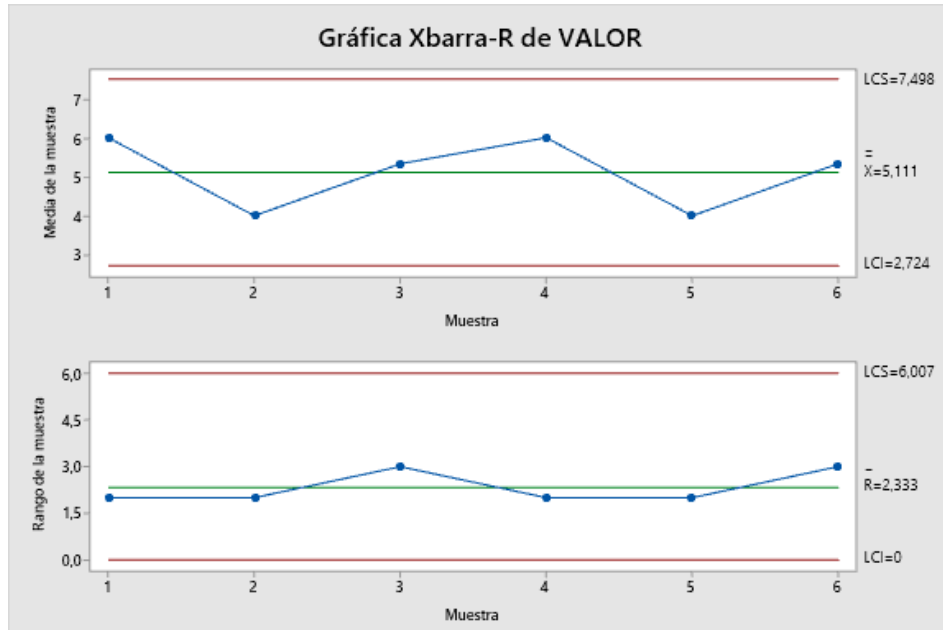
**Fuente:** (Bioterio ESPOCH, 2021).

**Realizado por:** Carrión, Kerly; Portilla, Alisson, 2021.

En las pruebas realizadas en la segunda sesión del día 2 no se obtuvieron datos, indicando un mismo comportamiento del grupo control con los grupos de tratamiento.

## Gráfica de control

Test de descenso inhibitorio de plataforma posterior a la administración del respectivo tratamiento.



**Gráfico 17-3:** Control de variables para subgrupos posterior a tratamiento

Fuente: (Minitab, 2019).

Realizado por: Carrión, Kerly; Portilla, Alisson, 2021.

De acuerdo a los resultados obtenidos con la gráfica de control de variables para subgrupos, se puede observar que no existen fallos en la media (Xbarra), al igual que no existen fallos en la variación-rango (R). Lo que demuestra que se manejaron medias iguales; es decir, los grupos tratamiento no difieren del grupo control en el test de descenso inhibitorio de plataforma durante el primer día posterior a la administración del tratamiento correspondiente.

### 3.2. Discusión

A pesar del importante papel que posee el GMS en la industria alimentaria, una amplia gama de efectos secundarios y posibles efectos adversos han causado controversia sobre este aditivo bien conocido y ampliamente utilizado. Se caracteriza por la destrucción de neuronas y el desarrollo de trastornos psiquiátricos como autismo, neurastenia, ansiedad, enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia y tendencias suicidas (Asto y Flores, 2017, p.1).

En el estudio Efectos de la dieta alta en Glutamato Monosódico sobre el peso corporal, la preferencia de sabores y el aprendizaje contextual, se registró que el GMS ingerido al 20 %

presentaba efectos en la memoria y aprendizaje por medio de test de evitación inhibitoria (Arteaga, 2012, p.1). De igual forma registrado con nuestro estudio en el cual pese a que la dosis de GMS fue menor, tuvo impacto tanto en la memoria como aprendizaje.

Después de la administración de glutamato monosódico no se manifestó intensificación en apetito corroborando con el estudio de Aza y Restrepo, en donde concluyeron que la ingesta de glutamato monosódico no provocó un aumento del apetito, pérdida de peso o cambios en la apariencia (Aza y Restrepo, 2012, p.296).

Para nuestro estudio empleamos un inhibidor de la acetilcolinesterasa; donepezilo, junto con memantina puesto que es un tratamiento seguro y bien tolerado para tratar la enfermedad de Alzheimer de moderada a grave. Las combinaciones de dosis fijas pueden ser más rentables que usar medicamentos individuales al mismo tiempo (Greig, 2015, p.963).

En febrero de 2002, la memantina fue autorizada por la Unión Europea para el tratamiento de la EA de moderada a grave sobre la base de dos ensayos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo. Se monitorearon tanto las funciones cognitivas como las diarias. Se ha demostrado que esta terapia es eficaz para reducir la tasa de exacerbación de la enfermedad de Alzheimer de moderada a grave (Fernández et al., 2004, pp.43-44).

De la misma manera, Reisberg et al, realizaron un ensayo aleatorizado controlado con placebo de 28 semanas en 252 pacientes con enfermedad de Alzheimer de moderada a grave. En los controles posteriores al estudio, la memantina se asoció a la mejora de trastornos cognitivos, en relación al placebo. Por otro lado, no provocó una frecuencia considerable de efectos secundarios (Reisberg et al., 2009, p.1334).

Asimismo, Tariot et al, notificaron que los resultados preliminares de un estudio multicéntrico aleatorizado de 6 meses de memantina en combinación de donepezil y, memantina y placebo en 404 pacientes con enfermedad de Alzheimer de moderada a severa. La terapia de combinación con Memantina donepezilo resultó en una mejora desde el inicio, con beneficios significativos (Tariot et al., 2004, p.324).

Varios autores han destacado el interés de añadir antagonistas del receptor de NMDA como estrategia terapéutica adicional en el contexto multifactorial de la Enfermedad de Alzheimer. Los antagonistas de NMDA disminuyen los fenómenos excitadores tóxicos asociados con la neurodegeneración. La inhibición de la toxicidad intermediada por glutamato genera efectos neuroprotectores que pueden retrasar la progresión de la enfermedad y la neurodegeneración. El desafío es desarrollar antagonistas que bloqueen la activación patológica de los receptores NMDA y al mismo tiempo permitan su actividad fisiológica (González, 2002, pp.97-98).

Se estudió el papel de los receptores de glutamato y NMDA en la fisiopatología de los síndromes demenciales de deterioro cognitivo y toxicidad por glutamato. Este estudio introdujo el papel de la memantina en el sistema de neurotransmisores. A la vez, también se citan varios estudios clínicos administrados que apoyan la eficacia de la memantina en pacientes con enfermedad de

Alzheimer y demencia vascular en etapas leves y moderadas, moderadas graves y graves (González, 2002, p.100).

Fármacos como la memantina y donepezilo, que tienen un mecanismo de acción diferente al de tratamientos convencionales para la EA, son prometedores y proporcionan otro recurso para estos pacientes. El tratamiento con memantina ofrece ventajas significativas sobre el placebo en el manejo de los síntomas de la demencia (González, 2002, p.101).

También se ha demostrado que la memantina, el nuevo fármaco aprobado para la enfermedad, es efectivo en el tratamiento de pacientes con EA en estadio terminal (Alberca, 2005, p.173).

Se ha demostrado que los inhibidores de la acetilcolinesterasa (tacrina, rivastigmina, donepezil, galantamina, memantina) actualmente son los mejores tratamientos para esta gigantesca enfermedad. Estos fármacos no son la cura, pueden retardar la progresión del deterioro mental, disminuir los síntomas neuropsiquiátricos y, también, representar un abordaje terapéutico indicado para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer (Jiménez, 2009, p.206).

Para evaluar el efecto neuroprotector de los componentes cannabinoides se administró el CBD, el cual puede parecerse a la demencia de la EA al principio del proceso. La detección por intervalos para distinguir las características clínicas puede mejorar significativamente el diagnóstico de las personas con CBD y síntomas cognitivos (Day et al., 2017, p.73).

Corroborando nuestros resultados con un estudio realizado con ratones transgénicos A $\beta$ PPxPS1 machos de 12 meses de edad a los cuales se les administró 50 mg/kg de CBD con inyecciones intraperitoneales diarias durante 3 semanas se observa que los efectos de tipo terapéutico de 50 mg/kg de CBD sobre la memoria de reconocimiento social y los déficits de aprendizaje espacial se acompañaron de reducciones moderadas específicas de la región del cerebro en los niveles insolubles de la A $\beta$ 40. Los hallazgos realzan la importancia clínica del tratamiento con CBD en la EA. De igual modo, el tratamiento crónico con CBD (20 mg/kg) retorna los déficits de memoria y de reconocimiento de objetos en este modelo de ratón con efectos limitados sobre la patología cerebral significativa para la Enfermedad de Alzheimer (Watt et al., 2020, pp.944-945).

Además, se analizó otro estudio con ratón modelo de EA de 3 y 6 meses, los mismos que fueron administrados 2.5 o 10 mg/kg durante 7 días con inyecciones intraperitoneales en donde el CBD fue capaz de inhibir de forma dosis-dependiente la proteína ácida fibrilar glial (GFAP) mRNA y expresión de proteínas. Se develó que el CBD es capaz de reducir la gliosis reactiva (Watt y Karl, 2017, p.3).

De igual forma en un estudio con ratones machos modelos transgénicos de EA 2,5 meses de edad se administró 20 mg/kg al día durante 8 meses. Se mostró que los ratones sufrieron un déficit de reconocimiento social, el mismo que fue eludido por el tratamiento con CBD (Cheng et al. 2014, p.1383).

Relacionando con el efecto que produjo el CBD en el Alzheimer coincide con el estudio de Cheng D., et al, en el cual el CBD no tuvo ningún impacto sobre la ansiedad o el aprendizaje asociativo,

por otro lado, el estudio reveló un impacto sutil del CBD sobre la neuroinflamación, el colesterol y la retención de fitosteroles en la dieta, que merece una mayor investigación. Se demostró la capacidad del CBD para prevenir el desarrollo de un déficit de reconocimiento social en ratones transgénicos con EA (Cheng et al., 2014, p.1383).

Del mismo modo se correlacionó nuestra investigación con un estudio en ratones C57/B16 de 3 meses de edad, administrados 20 mg/kg CBD intraperitoneal, durante la primera semana, los ratones fueron tratados diariamente, luego durante 2 semanas, fueron tratados 3 días a la semana. La terapia de CBD a una dosis de 20 mg/kg pudo prevenir el deterioro cognitivo mostrado por los animales en el laberinto de agua de Morris. Lo que demuestra que el CBD es capaz de modular la función de las células microgliales in vitro e inducir efectos beneficiosos en un modelo in vivo de EA. Dado que el CBD carece de psicoactividad, puede representar un enfoque terapéutico novedoso para esta enfermedad neurológica (Martín et al., 2011, p.966).



## CONCLUSIONES

- Mediante el protocolo de administración de glutamato monosódico, implementado en el transcurso de 5 semanas, se logró una neurodegeneración en la camada *Mus musculus* evidenciando cambios neuroquímicos, conductuales y cognitivos.
- Los test de reconocimiento de objetos y descenso inhibitorio de plataforma favorecieron la interpretación objetiva del daño neurológico, producto del glutamato monosódico; de igual forma, la ejecución de los test facilitó la recolección de datos con el fin de aplicar un análisis estadístico. Mediante ANOVA y las gráficas de control para variables de subgrupos se demostró que los procesos aplicados están bajo un control estadístico.
- El tratamiento aplicado mediante la dosificación de CBD (20 mg/kg), CBD (50 mg/kg) y CBD+THC (50mg/25mg/kg) alcanzaron efectos similares a los inducidos por el fármaco memantina clorhidrato de liberación prolongada + donepezilo clorhidrato (28 mg/10 mg). Luego de la terapia existe una evidente mejora en la memoria a corto y largo plazo, así como en el aprendizaje de los animales ya que en los test de memoria y aprendizaje no existió una diferencia significativa en el análisis de datos, puesto que los grupos B y C reaccionaron similar al del grupo CONTROL.

## **RECOMENDACIONES**

- Para desarrollar tratamientos más efectivos para la EA, es importante conocer los cambios neuroanatómicos y neuroquímicos de los sistemas neuropsiquiátricos de las enfermedades neurodegenerativas.
- Es necesario priorizar la investigación basada en evidencia científica y clínica de los efectos medicinales que poseen los componentes cannabinoides, actuando como tratamiento alternativo en diferentes enfermedades.
- Educar a la población sobre las consecuencias del consumo excesivo de glutamato monosódico como aditivo alimentario, puesto que tiene efectos neurotóxicos.

## GLOSARIO

**Afasia:** Disfunción del lenguaje que altera la fluidez y comprensión, derivado de daños cerebrales (Weiner, 2001, p.32).

**Agnosia:** Desconocimiento y se refiere al tipo de trastorno neuropsiquiátrico en el que el paciente es incapaz de reconocer objetos cercanos a él, a pesar de la percepción obvia, la memoria, el lenguaje, etc. (Feinberg y Farah, 2006, p.135).

**Apraxia:** Cambio en el control mental sobre el comportamiento motor intencional (Goldenberg 2013, p.132).

**Beta amiloide:** Pertenece a un grupo de moléculas endógenas que regulan la conducción sináptica normal del hipocampo, y esta regulación depende de la actividad neural y actúa sobre la liberación de vesículas de neurotransmisores (Asili, 2004, p.53).

**Bronquiectasias:** La bronquiectasia es una dilatación crónica, anormal e irreversible de uno o más bronquios (Rosana et al , 2015, p.95).

**Caquexia:** Se asocia con la pérdida de peso y la atrofia muscular se van en conjunto con insuficiencia cardíaca crónica grave (Gil, 2010, p.587).

**Compromiso extrapiramidal precoz:** Movimiento espontáneo y control del tono muscular. Generar automáticamente movimiento: emoción, instinto: defensivo o reactivo; aprendido: en bicicleta (Micheli y Fernández, 2010).

**Córtex entorrinal:** Dado que es la principal vía de entrada y salida del hipocampo, tiene funciones duales en el proceso de la memoria, por lo que tanto la información del campo asociativo como la información que lo navega pasan inevitablemente a través de esta corteza (Muñoz et al., 2009, p.89).

**Disartria:** Anormalidades que impiden que las personas expresen claramente los sonidos del habla debido a trastornos del sistema nervioso central y enfermedades del sistema nervioso y músculos de la lengua, faringe y laringe (Torrano, 2008, p.68).

**Disforia:** Abarca una gran gama de sentimientos y emociones que cambian constantemente rápido (Rojtenberg, 2001, p.29).

**Excitotoxicidad:** Es el segundo proceso molecular involucrado en las enfermedades neurodegenerativas asociadas con la muerte celular (Hernández et al, 2006, p.31).

**Hachís:** Una resina prensada segrega la parte floral de la planta de cáñamo hembra (cogollo). Marrón oscuro, generalmente comprimido en pequeños bloques (Schmidt, 2015, p.54).

**Hipotensión ortostática:** Es un síntoma que puede aparecer por sí solo o más a menudo, en combinación con otros signos de disfunción autonómica (Micheli y Fernández 2010, p.205).

**Mioclónicas:** Breve contracción involuntaria del músculo (Fenichel, 2010, p.30).

**Neuromodulador:** Las sustancias liberadas por la misma o por otras neuronas no provocan efectos fisiológicos de las vías neurales, sino que amplifican o atenúan la expresión de la actividad neuronal (Cardinali, 1992, p.71).

**Neurotransmisor:** Estas son moléculas químicas liberadas por terminaciones nerviosas que son reconocidas por receptores específicos en las membranas celulares postsinápticas (Fernández, 2008, p.101).

**Sinapsis:** Parte importante del funcionamiento del sistema nervioso y la formación de estas es un proceso imprescindible de por vida (Albrecht, 2012, p.55).

**Límbico:** El sistema límbico es un conjunto de estructuras cerebrales ubicadas entre el hipotálamo y la corteza cerebral y está particularmente involucrado en sus efectos (Pérez, 1998, p.63).

**Praxia:** La praxia representa el aspecto técnico del gesto. Sistema de coordinación completo (Guberan y Gaillard, 2014, p.17).

## **BIBLIOGRAFÍA**

**ABANADES, S. et al.** Farmacología clínica del cannabis. *Dolor* [en línea]. 2005. vol. 20, pp. 188-195. [Consulta: 12 agosto 2021]. Disponible en: <http://public-files.prbb.org/publicacions/9511f434-4494-4e68-9ad8-b56c3b6aba88.pdf>.

**ALBERCA, R.** Demencia avanzada de la enfermedad de Alzheimer y memantina. 2005. *Rev. neurol. (Ed. impr.)*, vol. 40, no. 3, pp. 173.

**ALBERT, M. et al.** Enfermedad de Alzheimer. *Alzheimers Dement* [en línea]. 2011. vol. 7, no. 3, pp. 4-7. [Consulta: 19 mayo 2021]. Disponible en: <https://www.health.state.mn.us/people/cannabis/docs/rulemaking/alzheimersbrief.pdf>.

**ALBRECHT, D.** *Efectos de la proteína SPARC sobre la maduración de las sinapsis autápticas colinérgicas*. 2012. Barcelona.

**ALLEGRI, R.F. et al.** Enfermedad de Alzheimer. Guía de práctica clínica. *Neurología Argentina* [en línea]. 2011. vol. 3, no. 2, pp. 121-125. [Consulta: 8 enero 2021]. ISSN 18530028. DOI 10.1016/S1853-0028(11)70026-X. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-argentina-301-articulo-enfermedad-alzheimer-guia-practica-clinica-S185300281170026X>.

**ARTEAGA, M.** Efectos de la dieta alta en glutamato monosódico sobre el peso corporal, la preferencia de sabores y el aprendizaje contextual en ratas. [en línea]. 2012. pp. 1. [Consulta: 26 agosto 2021]. Disponible en: <http://ri.uaq.mx/bitstream/123456789/1513/1/RI000940.pdf>.

**ASILI, N.** Vida plena en la vejez. En: M. SHOENFELD (ed.). 2004. México: s.n., pp. 53.

**ASO, E.** El potencial terapéutico del cannabis en la enfermedad de Alzheimer. [en línea]. 2019.S.l.: [Consulta: 8 enero 2021]. Disponible en: <https://www.fundacion-canna.es/el-potencial-terapeutico-del-cannabis-en-la-enfermedad-de-alzheimer>.

**ASO, E. & FERRER, I.** *Cannabinoides para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer* [en línea]. 2014. S.l.: Frontiers Media SA. [Consulta: 19 mayo 2021]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24634659/>.

**ASTO, M.G. & FLORES, E.** Índice De Consumo De Glutamato Monosódico Como Aditivo Alimenticio Peligroso En Población Que Los Adquiere En Los Supermercados- Huancayo. [en

[en línea]. 2017. pp. 1. [Consulta: 13 enero 2022]. Disponible en: [https://repositorio.uroosevelt.edu.pe/bitstream/handle/ROOSEVELT/41/ÍNDICE DE CONSUMO DE GLUTAMATO MONOSÓDICO COMO ADITIVO ALIMENTICIO PELIGROSO EN POBLACIÓN QUE LOS ADQUIERE EN LOS SUPERMERCADOS-HUANCAYO .pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://repositorio.uroosevelt.edu.pe/bitstream/handle/ROOSEVELT/41/ÍNDICE%20DE%20CONSUMO%20DE%20GLUTAMATO%20MONOSÓDICO%20COMO%20ADITIVO%20ALIMENTICIO%20PELIGROSO%20EN%20POBLACIÓN%20QUE%20LOS%20ADQUIERE%20EN%20LOS%20SUPERMERCADOS-HUANCAYO.pdf?sequence=1&isAllowed=y).

**AZA, J.E. & RESTREPO, L.P.** El Glutamato Monosódico: Influencia De Su Consumo Sobre Algunos Factores Metabólicos De Ratones Y En El Aumento De La Apetencia. 2012. *Vitae*, vol. 19, no. núm. 1, pp. S296.

**AZANZA, J.R. et al.** Donepezilo: una nueva opción en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. *Revista de Medicina de la Universidad de Navarra* [en línea]. 1998. vol. 42, no. 2, pp. 112-113. ISSN 0556-6177. Disponible en: <https://www.unav.edu/publicaciones/revistas/index.php/revista-de-medicina/article/viewFile/6418/5616>.

**BEAS, C.** El glutamato: de nutriente cerebral a neurotóxico. [en línea]. 2005. Guadalajara, Mexico, 2005. pp. 29. [Consulta: 5 agosto 2021]. Disponible en: [https://www.revistaciencia.amc.edu.mx/images/revista/56\\_3/glutamato.pdf](https://www.revistaciencia.amc.edu.mx/images/revista/56_3/glutamato.pdf).

**BROERS, B. et al.** Prescripción de un medicamento basado en THC/CBD a pacientes con demencia: Un estudio piloto en Ginebra. *Medical Cannabis and Cannabinoids* [en línea]. 2019. vol. 2, no. 1, pp. 58. [Consulta: 5 agosto 2021]. DOI 10.1159/000498924. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/FullText/498924>.

**CACABELOS, R.** Donepezilo en la enfermedad de Alzheimer: De los ensayos convencionales a la farmacogenética. 2007. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, vol. 3, no. 3, pp. 303-313. ISSN 11766328.

**CAO, C. et al.** Los posibles efectos terapéuticos del THC en la enfermedad de Alzheimer. *Journal of Alzheimer's Disease* [en línea]. 2014. vol. 42, no. 3, pp. 973-979. [Consulta: 19 mayo 2021]. ISSN 18758908. DOI 10.3233/JAD-140093. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25024327/>.

**CARBONERO, R.M.** Glutamato Monosódico «Sabrosa Trampa De Comida». *Trastornos de la Conducta Alimentaria* [en línea]. 2013. Instituto de Ciencias de la Conducta. [Consulta: 8 enero 2021]. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6250647>.

**CARDINALI, D.** *Manual de neurofisiología*. 1992. Argentina: Diaz de Santos.

**CARRETERO, M.** Memantina. *Elsevier* [en línea]. 2004.vol. 23, no. 1, pp. 108-112. [Consulta: 12 agosto 2021]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-memantina-13057223>.

**CHENG, D. et al.** El tratamiento a largo plazo con cannabidiol previene el desarrollo de déficits de memoria de reconocimiento social en ratones transgénicos con enfermedad de Alzheimer. 2014. *Journal of Alzheimer's Disease*, vol. 42, no. 4, pp. 1383. ISSN 1387-2877. DOI 10.3233/JAD-140921.

**DAY, G.S.et al.** Diferenciación del deterioro cognitivo debido a la degeneración corticobasal y la enfermedad de Alzheimer. *Neurology* [en línea]. 2017. vol. 88, no. 13, pp. 1273. [Consulta: 27 agosto 2021]. ISSN 0028-3878. DOI 10.1212/WNL.0000000000003770. Disponible en: <https://n.neurology.org/content/88/13/1273>.

**DE CARO, J.C.** Glutamato monosódico Glutamato monosódico. (Tesis de Posgrado) (Maestría) [en línea]. 2015. [Consulta: 8 enero 2021]. Disponible en: [http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis\\_0851\\_DeCaro.pdf](http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_0851_DeCaro.pdf)[http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis\\_0851\\_DeCaro.pdf](http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_0851_DeCaro.pdf).

**DÍAZ, M.** Determinación De La Variación De Los Niveles Del pH Del Hidróxido De Calcio, Al Ser Mezclado Con Tres Diferentes Vehículos. Estudio Comparativo In Vitro. [en línea]. 2017. Quito. [Consulta: 12 agosto 2021]. Disponible en: <http://www.dspace.uce.edu.ec/bitstream/25000/9116/1/T-UCE-0015-513.pdf>.

**DIEF, A.E. et al.** La neurotoxicidad del glutamato monosódico aumenta el beta amiloide en el hipocampo de la rata: Un posible papel de la proteína quinasa AMP cíclica. 2014. *NeuroToxicology*, vol. 42, pp. 80. ISSN 0161-813X. DOI 10.1016/J.NEURO.2014.04.003.

**DIEHL, M. et al.** The study of active avoidance: A platform for discussion. [en línea]. 2019. pp. 230-231. [Consulta: 22 enero 2021]. DOI 10.1016/j.neubiorev.2019.09.010. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.09.010>.

**DONOSO, A.** *Enfermedad de Alzheimer* [en línea]. 2003. S.l.: Sociedad de Neurología Psiquiatría y Neurocirugía. [Consulta: 15 junio 2021]. Disponible en:

[http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0717-92272003041200003&lng=es&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-92272003041200003&lng=es&nrm=iso&tlng=en).

**EUGENIA, I. et al.** Mecanismos moleculares de la adicción a la marihuana Title: Molecular Mechanism of Addiction to Marihuana. 2009. *Rev. Colomb. Psiquiat.*, vol. 38, no. 1, pp. 130-134.

**FEINBERG, T. & FARAH, M.** Agnosias. *Neurología Clínica: Diagnostico y Tratamiento*. 2006. Madrid, pp. 135.

**FENICHEL, G.** *Neurología Pediátrica*. 2010. España: Editorial Panamericana.

**FERNÁNDEZ, P.** *Farmacología Básica y Clínica.* , 2008. España: Editorial Panamericana.

**FERNÁNDEZ, V. et al.** Nuevos Medicamentos Memantina. *REV MED UNIV NAVARRA*. Pamplona, 2004. pp. 43-44.

**FOLCH, J. et al.** *Memantina para el tratamiento de la demencia: Una revisión sobre sus aplicaciones actuales y futuras* [en línea]. 2018. S.l.: IOS Press. [Consulta: 16 junio 2021]. Disponible en: </pmc/articles/PMC5870028/>.

**FUENTES, F. et al.** *Guía De Manejo Y Cuidado De Animales De Laboratorio: Ratón* [en línea]. 2008. Centro Nac. Lima, Perú: Instituto Nacional de Salud. [Consulta: 8 enero 2021]. ISBN 978-9972-857-69-0. Disponible en: [www.ins.gob.pe](http://www.ins.gob.pe).

**FUNDACIÓN CHARLES DARWIN.** *Mus musculus*. [en línea]. 2018. [Consulta: 8 enero 2021]. Disponible en: <https://www.darwinfoundation.org/es/datazone/checklist?species=5228>.

**GARCÍA, E.** Implicación del sistema endocannabinoide en las enfermedades neurodegenerativas [en línea]. 2016. Universidad de Oviedo. [Consulta: 8 enero 2021]. Disponible en: <https://www.researchgate.net/publication/308161738>.

**GIL, Á.** *Tratado de nutrición*. 2010. Edición 2. Editorial Panamericana.

**GOLDENBERG, G.** *Apraxia: El lado cognitivo del control motor*. Primera. G. 2013. Reino Unido: ISBN.

**GONZÁLEZ, J.Á.** Artículo de revisión Memantina y sistema del Glutamato: su papel en la



enfermedad de Alzheimer. 2002. *Rev. Mex. de Neuroci*, vol. 3, no. 2, pp. 97-101.

**GREIG, S.L.** Memantina ER/Donepezilo: Una revisión en la enfermedad de Alzheimer. *CNS Drugs* [en línea]. 2015. vol. 29, no. 11, pp. 963. [Consulta: 26 agosto 2021]. ISSN 1179-1934. DOI 10.1007/S40263-015-0287-2. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40263-015-0287-2>.

**GUBERAN, B. & GAILLARD, F.** Arte y praxis : la plástica y la técnica en los dibujos de los niños pequeños. 2014. Suiza: Neuropsychologie Editions. ISBN 978-2-8399-1251-8.

**HASSAAN, P.S. et al.** Carga de tau cortical y disfunciones conductuales en ratones expuestos a glutamato monosódico en los primeros años de vida. *PLOS ONE* [en línea]. 2019. vol. 14, no. 8, pp. 2. [Consulta: 5 agosto 2021]. ISSN 1932-6203. DOI 10.1371/JOURNAL.PONE.0220720. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0220720>.

**HERNÁNDEZ, J. et al.** Demencia tipo Alzheimer y lenguaje. 2006. Editorial Rosarista.

**JIMÉNEZ, V.** Inhibidores de Acetilcolinesterasa en el Tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer. 2009. no. 588, pp. 206.

**JIN, L. et al.** La exposición al glutamato monosódico durante el periodo neonatal provoca déficits cognitivos en ratas Sprague-Dawley adultas. *Neuroscience Letters*. 2018. vol. 682, pp. 40. ISSN 0304-3940. DOI 10.1016/J.NEULET.2018.06.008.

**KRISHNAN, S. et al.** Cannabinoides para el tratamiento de la demencia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [en línea]. 2009. no. 2, pp. 7. [Consulta: 5 agosto 2021]. DOI 10.1002/14651858.CD007204.PUB2. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD007204.pub2/epdf/full>.

**LLIBRE, J. & GUERRA, M.** Actualización sobre la enfermedad de Alzheimer. *Rev Cubana Med Gen Integr v.* [en línea]. 2002. vol. 4, no. 18, pp. 264-266. [Consulta: 15 junio 2021]. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=s0864-21252002000400007](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=s0864-21252002000400007).

**MANDAL, A.** Receptores de Cannabinoid. *News-Medical* [en línea]. 2019. [Consulta: 8 enero 2021]. Disponible en: [https://www.news-medical.net/health/Cannabinoid-Receptors-\(Spanish\).aspx](https://www.news-medical.net/health/Cannabinoid-Receptors-(Spanish).aspx).

**MARTÍN, A.M. et al.** El cannabidiol y otros cannabinoides reducen la activación microglial in vitro e in vivo: relevancia para la enfermedad de Alzheimer. *Molecular Pharmacology* [en línea]. 2011. vol. 79, no. 6, pp. 966. [Consulta: 27 agosto 2021]. ISSN 0026-895X. DOI 10.1124/MOL.111.071290. Disponible en: <https://molpharm.aspetjournals.org/content/79/6/964>.

**MCSHANE, R. et al.** *Memantina para la demencia* [en línea]. 20 marzo 2019. John Wiley and Sons Ltd. [Consulta: 16 junio 2021]. Disponible en: </pmc/articles/PMC6425228/>.

**MENÉNDEZ, M.** Enfermedad de Alzheimer. [en línea]. 2017. pp. 9. [Consulta: 8 enero 2021]. Disponible en: [https://med.unne.edu.ar/revistas/revista175/3\\_175.pdf](https://med.unne.edu.ar/revistas/revista175/3_175.pdf).

**MICHEL, F. & FERNÁNDEZ, M.** *Neurología en el anciano*. 2010. Argentina: Editorial Panamericana.

**MUÑOZ, E. et al.** *Estimulación cognitiva y rehabilitación neuropsicológica*. Primera ed. 2009. Barcelona: UOC.

**OBSERVATORIO EUROPEO DE LAS DROGAS Y LAS TOXICOMANÍAS.** Uso médico del cannabis y los cannabinoides. [en línea]. 2019. Luxemburgo: [Consulta: 8 enero 2021]. Disponible en: [https://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/10171/20185584\\_TD0618186ESN\\_PDF.pdf](https://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/10171/20185584_TD0618186ESN_PDF.pdf).

**OCAMPO, J. et al.** Características morfo-cuantitativas de la glándula submandibular del ratón (*mus musculus*). *International Journal of Morphology* [en línea]. 2020. vol. 38, no. 3, pp. 570-577. [Consulta: 8 enero 2021]. ISSN 07179502. DOI 10.4067/S0717-95022020000300570. Disponible en: [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0717-95022020000300570&lng=es&nrm=iso&tlng=es](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-95022020000300570&lng=es&nrm=iso&tlng=es).

**OECM.** Cannabidiol (CBD). Mecanismos de acción y efectos terapéuticos. Perspectivas de uso en epilepsias. *Observatorio Español de Cannabis Medicinal* [en línea]. 2018. [Consulta: 24 enero 2021]. Disponible en: <https://www.oedcm.com/articulos/2018/10/9/cannabidiol-cbd-mecanismos-de-accion-y-efectos-terapeuticos-perspectivas-de-uso-en-epilepsias>.

**PÉREZ, J. et al.** Métodos para evaluar los trastornos cognitivos en modelos animales. *Revista de Neurología* 47 [en línea]. 2016. pp. 140. [Consulta: 8 enero 2021]. Disponible en:

[https://www.researchgate.net/figure/Figura-3-Prueba-de-reconocimiento-de-objetos-El-experimentador-puede-estudiar-la\\_fig3\\_51428231](https://www.researchgate.net/figure/Figura-3-Prueba-de-reconocimiento-de-objetos-El-experimentador-puede-estudiar-la_fig3_51428231).

**PÉREZ, M.** *Psicobiología II*. Textos Doc. 1998. Barcelona: UNIVERSITAT DE BARCELONA.

**REA, V.E.** Evaluación Del Efecto Ansiolítico Del Extracto Hidroalcohólico De Flor De Barea (*Passiflora quadrangularis*) En Ratones (*Mus musculus*)” (Trabajo de Titulación). [en línea]. 2014. ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO. [Consulta: 8 enero 2021]. Disponible en: <http://dspace.esPOCH.edu.ec/bitstream/123456789/3793/1/56T00486UDCTFC.pdf>.

**REISBERG, B. et al.** Memantina en la enfermedad de Alzheimer de moderada a grave. *N Engl J Med* [en línea]. 2009. vol. 348, no. 14, pp. 1334. [Consulta: 26 agosto 2021]. DOI 10.1056/NEJMOA013128. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa013128>.

**RESTREPO, M.C. et al.** *Aceite De Coco: Características Nutricionales Y Posibles Aportes A La Salud Humana* [en línea]. 2020. Antioquia: Corporación Universitaria Lasallista. [Consulta: 12 agosto 2021]. Disponible en: [http://repository.lasallista.edu.co/dspace/bitstream/10567/2682/1/Aceite\\_coco\\_Caracteristicas\\_nutricionales\\_salud\\_humana.pdf](http://repository.lasallista.edu.co/dspace/bitstream/10567/2682/1/Aceite_coco_Caracteristicas_nutricionales_salud_humana.pdf).

**ROJTENBERG, S.** *Depresiones y Antidepresivos de la neurona y de la mente, de la molécula y de la palabra*. Argentina: Editorial Panamericana. 2001.

**ROMANO, M.F. et al.** Enfermedad De Alzheimer. [en línea]. 2007. pp. 9-11. [Consulta: 15 junio 2021]. Disponible en: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article>.

**ROSANA, H.S. et al.** Incógnitas en el tratamiento de las bronquiectasias no debidas a fibrosis quística tratamiento antiinflamatorio inhalado: papel de la budesonida inhalada : tratamiento antibiótico nebulizado en el aislamiento inicial de *Pseudomonas aeruginosa*. 2015. Barcelona: Universitat Autònoma de Barcelona. ISBN 9788449057236.

**RUIZ DE SÁNCHEZ, C. et al.** Epidemiología y carga de la Enfermedad de Alzheimer Epidemiology and Burden of Alzheimer Disease. *Acta Neurol Colomb* [en línea]. 2010. [Consulta: 15 junio 2021]. Disponible en: [https://med.unne.edu.ar/revistas/revista175/3\\_175.pdf](https://med.unne.edu.ar/revistas/revista175/3_175.pdf).

**SANJAI, S.** Ciencia Cannabinoide: ¿Qué Es el THC? *Sensi Seeds* [en línea]. 2020. [Consulta: 8 enero 2021]. Disponible en: <https://sensiseeds.com/es/blog/curso-basico-de-ciencia-cannabinoide-que-es-el-thc-tetrahidrocannabinol/>.

**SCHMIDT, M.** *¿Qué es y con qué se compara la Marihuana?: Destruye los mitos acerca de la marihuana.* México. 2015.

**SUERO, C. et al.** *Efecto neuroprotector de los cannabinoides en las enfermedades neurodegenerativas.* 2015. Sevilla: Editorial Universida de Granada.

**TAMOSIUNAS, G. et al.** Una introducción al perfil farmacológico y terapéutico de la marihuana. *Archivos de Medicina Interna.* 2013. vol. 35, no. 3, pp. 114-116.

**TARIOT, P. et al.** Tratamiento con memantina en pacientes con enfermedad de Alzheimer de moderada a grave que ya reciben donepezilo: un ensayo controlado aleatorio. *JAMA* [en línea]. 2004. vol. 291, no. 3, pp. 324. [Consulta: 26 agosto 2021]. ISSN 1538-3598. DOI 10.1001/JAMA.291.3.317. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14734594/>.

**TORRANO, I.P.** *Glosario del lenguaje.* España: Netbiblo. 2008.

**VARGAS, F. & ROBLES, L.** *Cannabis, Planta Sanadora* [en línea]. Lima -Perú: UNIVERSIDAD TECNOLÓGICA DEL PERÚ. 2018. [Consulta: 8 enero 2021]. Disponible en: [https://repositorio.utp.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12867/2136/Lady\\_Vargas\\_Trabajo\\_de\\_Suficiencia\\_Profesional\\_Titulo\\_Profesional\\_2018.pdf?sequence=4&isAllowed=y#:~:text=El+cannabis+tiene+como+principal+funci3n+aliviar+s3ntomas+de+diferent](https://repositorio.utp.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12867/2136/Lady_Vargas_Trabajo_de_Suficiencia_Profesional_Titulo_Profesional_2018.pdf?sequence=4&isAllowed=y#:~:text=El+cannabis+tiene+como+principal+funci3n+aliviar+s3ntomas+de+diferent).

**WATT, G. & KARL, T.** Pruebas in vivo de las propiedades terapéuticas del cannabidiol (CBD) para la enfermedad de Alzheimer. *Frontiers in Pharmacology.* 2017. vol. 8. pp. 3. DOI 10.3389/FPHAR.2017.00020.

**WATT, G. et al.** El tratamiento crónico con 50 mg/kg de cannabidiol mejora la cognición y reduce moderadamente los niveles de A $\beta$ 40 en ratones transgénicos A $\beta$ PPswe/PS1 $\Delta$ E9 de 12 meses de edad. *Journal of Alzheimer's disease* [en línea]. 2020. vol. 74, no. 3, pp. 944-945. [Consulta: 27 agosto 2021]. ISSN 1875-8908. DOI 10.3233/JAD-191242. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32116258/>.

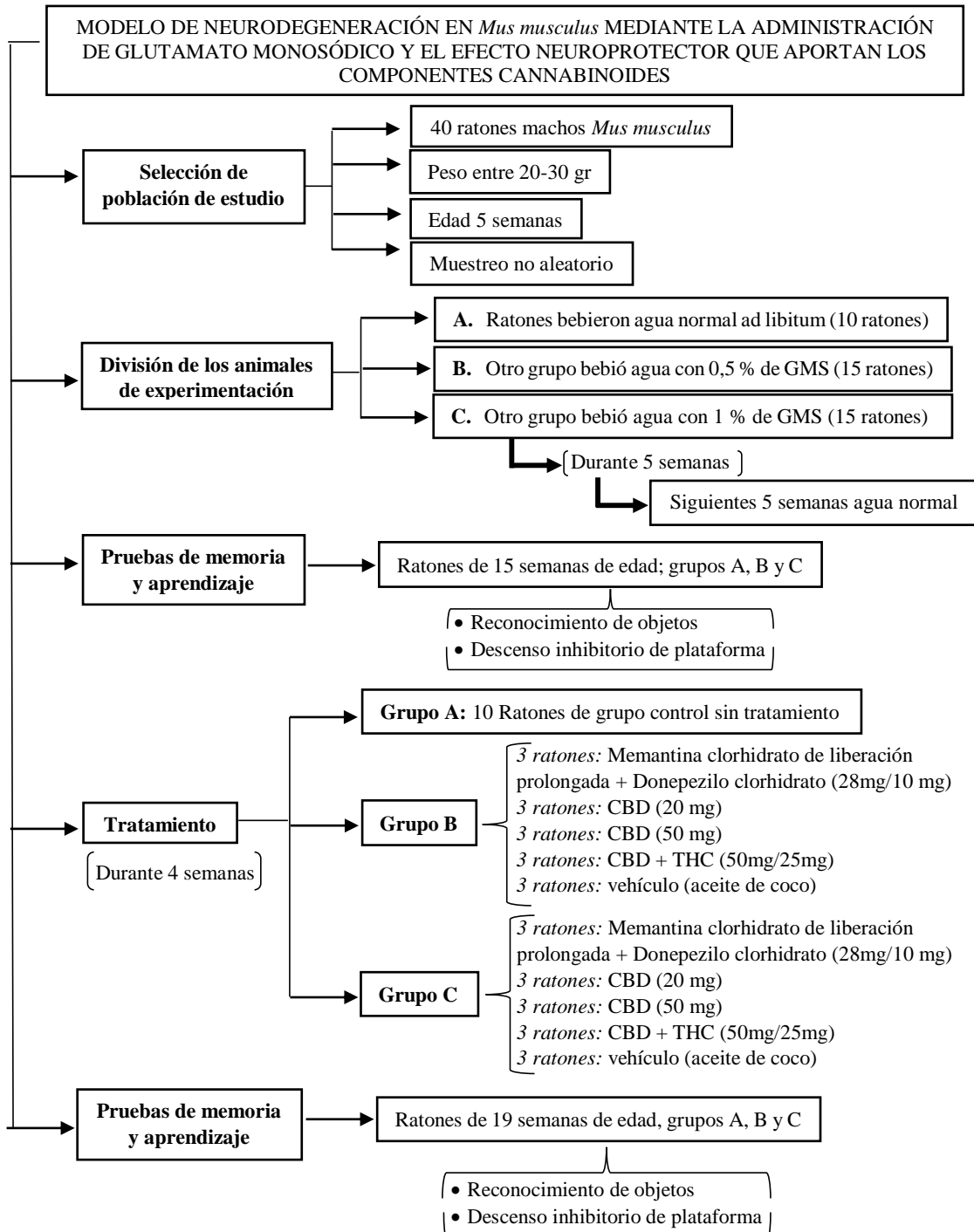
**WEINER, M.** Demencias: investigación, diagnóstico y tratamiento. *Demencias*. 2001. pp. 32.

**YAP, H. et al.** Visión global de las enfermedades neurodegenerativas y el papel de los agentes neurotóxicos-glutamato. *Progress In Microbes & Molecular Biology* [en línea]. 2020. vol. 3, no. 1, pp. 3-6. [Consulta: 15 junio 2021]. DOI 10.3687/pddbbs.a0000070. Disponible en: <https://doi.org/10.3687/pddbbs.a0000070>.

**YUSTE, R.** Efecto De La Ingesta De Glutamato Monosódico En La Fisiopatología De La Enfermedad De Alzheimer. [en línea]. (Trabajo de titulación) (Doctorado). UNIVERSIDAD DE VALENCIA. 2020. pp. 5-28 [Consulta: 8 enero 2021]. Disponible en: <https://roderic.uv.es/bitstream/handle/10550/75358/TesisRaquel.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.

## ANEXOS

### ANEXO A: FLUJOGRAMA DE LA METODOLOGÍA EMPLEADA





esPOCH

Dirección de Bibliotecas y  
Recursos del Aprendizaje

**UNIDAD DE PROCESOS TÉCNICOS Y ANÁLISIS BIBLIOGRÁFICO Y  
DOCUMENTAL**

**REVISIÓN DE NORMAS TÉCNICAS, RESUMEN Y BIBLIOGRAFÍA**

Fecha de entrega: 21 / 04 / 2022

<b>INFORMACIÓN DEL AUTORA (S)</b>
<b>Nombres – Apellidos:</b> <i>Kerly Isabel Carrión Eras</i>  <i>Alisson Michelle Portilla Acosta</i>
<b>INFORMACIÓN INSTITUCIONAL</b>
<b>Facultad:</b> <i>Ciencias</i>
<b>Carrera:</b> <i>Bioquímica y Farmacia</i>
<b>Título a optar:</b> <i>Bioquímica Farmacéutica</i>
<b>f. Analista de Biblioteca responsable:</b> <i>Ing. Leonardo Medina Ñuste MSc.</i>

LEONARDO  
FABIO MEDINA  
NUSTE

Firmado digitalmente por LEONARDO  
FABIO MEDINA NUSTE  
Número de reconocimiento (DN) = EC,  
= BANCO CENTRAL DEL ECUADOR,  
= ENTIDAD DE CERTIFICACION DE  
INFORMACION ECICE, = QUITO,  
= 000021480,  
= LEONARDO FABIO MEDINA NUSTE  
Fecha: 2022.04.21 14:59:50 -0500



0721-DBRA-UTP-2022