



## **FACULTAD DE FARMACIA**

Grado en Farmacia

# **Nuevas tendencias en dermofarmacia: Cannabidiol. Revisión exploratoria**

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2022

**Autora: Ainhoa Mocholí López**

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutor: José Antonio Picó Monllor

## RESUMEN

**Objetivo:** Comprobar a través de la literatura científica la utilidad como ingrediente cosmético del compuesto químico cannabidiol, su regulación y la legislación vigente que lo contempla.

**Método:** La información obtenida se recopiló a través de las bases de datos MEDLINE (vía PubMed), EMBASE, Web of science (WOS), The Cochrane Library y Scopus.

**Resultados:** De las 101 referencias recuperadas, se seleccionaron 4 que cumplían con los criterios de inclusión para su posterior revisión y análisis.

**Conclusiones:** El CBD parece tener efectos beneficiosos en el cuidado de la piel, tanto en el contenido de agua dérmica como en su elasticidad y apariencia, solo o en combinación con otros productos como retinol. Además, ha presentado resultados positivos en los distintos parámetros evaluados en los estudios, como las líneas de expresión y las manchas.

**Palabras clave:** Cannabidiol, cosmético, producto de cuidado personal.

Código de Investigación Responsable: **TFG.GFA.JAPM.AML:220503**.

## **ABSTRACT**

**Objective:** Check through the scientific literature the usefulness as a cosmetic ingredient of the chemical compound cannabidiol, its regulation and the current legislation that contemplates it.

**Method:** The data obtained was collected through direct consultation, via the Internet, of the MEDLINE (via PubMed), The Cochrane Library, EMBASE and SCOPUS databases.

**Results:** Of the 101 references retrieved, 4 were selected that met the criteria for further review and analysis.

**Conclusion:** CBD appears to have beneficial effects in skin care, both on dermal water content and on its elasticity and appearance, alone or in combination with other products such as retinol. In addition, it has presented positive results in the different parameters evaluated in the studies, such as expression lines and blemishes.

**Keywords:** Cannabidiol, cosmetic, personal care product.

## ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	1
1.1 La planta .....	1
1.2 Fitocannabinoides .....	1
1.3 Aplicaciones del cannabidiol .....	4
1.4 Legislación vigente.....	5
<b>2. OBJETIVO</b> .....	8
<b>3. MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	9
3.1 Búsqueda de artículos .....	9
3.2 Selección de artículos .....	9
<b>4. RESULTADOS</b> .....	11
4.1 Efecto hidratante mediado por la acuaporina 3.....	16
4.2 Mejora de la función barrera de la piel por el Sistema Endocannabinoide Epidérmico .....	18
4.3 CBD en combinación con retinol.....	19
4.4 Creciente tendencia del CBD.....	20
<b>5. DISCUSIÓN</b> .....	22
<b>6. CONCLUSIÓN</b> .....	24
<b>7. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	25

# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1 La planta

La planta *Cannabis sativa L.* Tiene su origen en el oeste de Asia, pero hoy en día está ampliamente distribuida. Es cultivada desde tiempos remotos y su uso recreativo se ha extendido a lo largo de la historia hasta convertirse en la sustancia psicoactiva ilícita más consumida en el mundo. Sin embargo, este no es su único uso <sup>1</sup>. En la antigüedad, las culturas china e hindú la utilizaban con fines medicinales y es a partir del siglo XIX cuando aparece su uso como medicinal <sup>2</sup> Sin embargo, no solo se ha utilizado como narcótico o agente curativo, puesto que también en la antigua China, se usó para tratar erupciones cutáneas, úlceras, heridas y caída del cabello y en Egipto, para tratar afecciones oculares y heridas. En Europa, el aceite de semilla de cáñamo se usaba para hacer jabón, entre otras aplicaciones industriales. <sup>3</sup>

*Cannabis sativa L.* Es una planta herbácea que convive con el ser humano desde hace milenios. Su clasificación es un tema de controversia y discusión porque aún no se ha llegado a un consenso definitivo.

Schultes et al. <sup>1</sup> la divide en 3 variedades diferentes, *C. sativa*, *C. indica* y *C. ruderalis*. *C. sativa* tiene una proporción de cannabinoides de tetrahidrocannabinol (THC) mayor que de cannabidiol (CBD), mientras que *C. indica* tiene una proporción de THC menor que de CBD. Según Lamarck <sup>1</sup> *C. indica* difería de su descripción de *C. sativa* por ocho caracteres morfológicos “muy distintos” en tallos, hábito de ramificación, folíolos y flores, este también describió diferencias quimiotaxonómicas: *C. indica* producía un fuerte olor, y era psicoactiva.

## 1.2 Fitocannabinoides

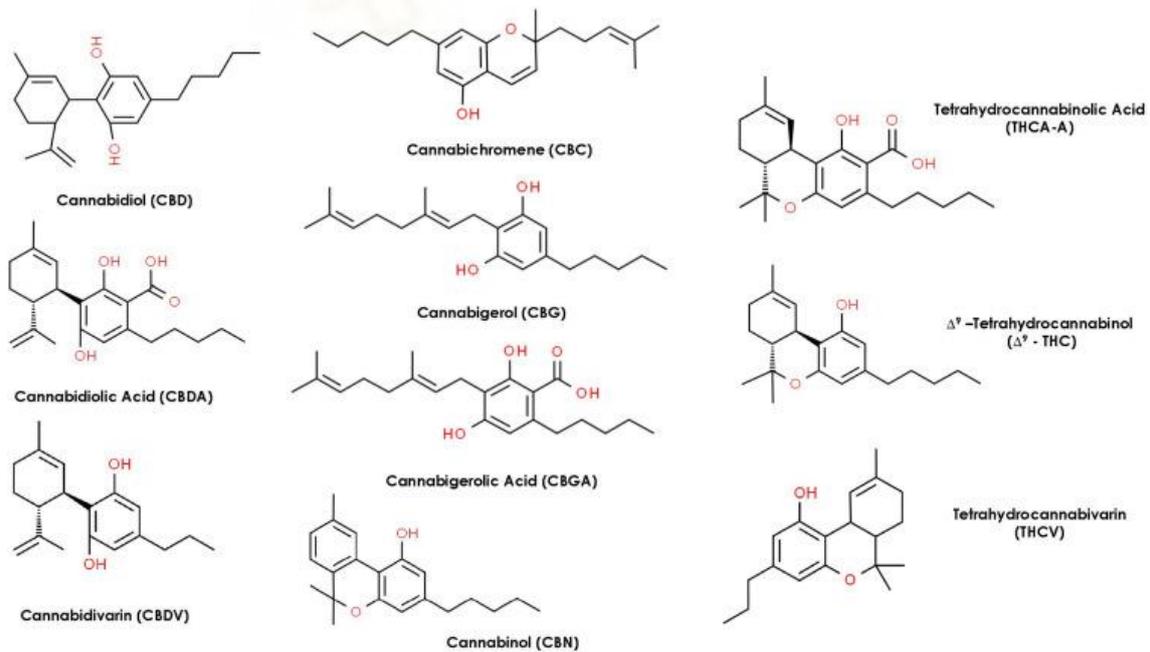
Los cannabinoides se pueden dividir en tres categorías generales según el lugar donde se producen. Los endocannabinoides (ECB) son los compuestos de cannabinoides biosintetizados dentro del cuerpo humano. <sup>1</sup> Los fitocannabinoides (PCB), aquellos en los que nos centraremos, son los

cannabinoides obtenidos de las plantas, mientras que los cannabinoides sintéticos (SC) se generan sintéticamente mediante varios procesos químicos como son 'Spice Gold', 'Spice Silver' y 'Yucatan Fire' con capacidad de inducir fuertes efectos psicoactivos similares al THC. <sup>4</sup>

CANNABINOIDES		
FITOCANNABINOIDES	ENDOCANNABINOIDES	CANNABINOIDES SINTÉTICOS
Compuestos naturales contenidos en la planta de <i>Cannabis sativa</i> y en plantas de la misma familia que se unen a los receptores endocannabinoides humanos.	Compuestos endógenos en los seres humanos que controlan diferentes funciones fisiológicas en nuestro cuerpo.	Sintetizados en el laboratorio, uniéndose a los mismos receptores que los cannabinoides naturales pero con distintas propiedades.

**Tabla 1.** *Diferentes cannabinoides según el lugar donde se obtienen.*

La planta contiene más de 550 compuestos químicos, con más de 100 fitocannabinoides identificados. <sup>5</sup> Los cannabinoides son metabolitos secundarios activos que suelen tener una estructura carbocíclica con 21 carbonos y están formados generalmente por tres anillos, ciclohexeno, tetrahidropirano y benceno tal y como se muestra en la Imagen 1. <sup>6</sup>



**Imagen 1.** *Estructuras químicas de los fitocannabinoides más comunes que se encuentran en la planta de *Cannabis sativa* L.*

Los fitocannabinoides se encuentran en abundancia en los tricomas productores de resina de *Cannabis sativa* L. <sup>1</sup>. Si bien hay muchos cultivos de *C. sativa*, los organismos reguladores como la Comisión de Estupefacientes del Consejo Económico y Social de las Naciones Unidas (CND) y Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes (JIFE) <sup>7</sup> suelen segmentarlos en uno de dos quimiotipos diferentes, ricos en THC (>0,3%) o ricos en CBD (>0,5%). Los fitocannabinoides actúan activando el sistema endocanabinoide al unirse a los receptores cannabinoides, CB1, que se encuentra principalmente en el sistema nervioso central siendo la responsable de los efectos psicoactivos y los CB2, localizados mayormente en las células inmunitarias con acción inmunomoduladora.

Dos de estos fitocannabinoides, el CBD y THC, han sido objeto de investigación científica sobre sus propiedades farmacológicas. El cannabidiol, no presenta efectos psicotrópicos, al contrario que otros cannabinoides presentes como el Tetrahidrocannabinol (THC), al que se le atribuyen multitud de efectos fisiológicos y farmacológicos <sup>8</sup>. El THC es el principio psicoactivo del cannabis, que actúa sobre el sistema endocanabinoide, lo que produce efectos de alteración de la realidad (embriaguez cannábica) buscada por muchos consumidores. Su potencial adictivo y sus consecuencias negativas son ahora bien conocidas. Por otra parte, el cannabidiol, dadas sus propiedades beneficiosas y su potencial terapéutico, presenta en la última década una gran atención por parte de la comunidad científica. Los efectos del CBD son distintos y, en muchos casos, opuestos a los efectos del THC. Estos constituyen los cannabinoides más importantes y en mayor concentración de la planta, por lo que los últimos estudios científicos se han centrado en ambos. <sup>9</sup>

Informes recientes indican que la producción de cannabis está aumentando y que las formulaciones de cannabinoides han cambiado en las últimas dos décadas, especialmente con respecto a sus concentraciones de THC y CBD. <sup>3</sup> Esta tendencia se ha observado no solo en Estados Unidos, sino también en varios países europeos, como Holanda e Italia.

### 1.3 Aplicaciones del cannabidiol

Según una evaluación en 1999 del Instituto de Medicina de Estados Unidos sobre el cannabis como medicamento, el futuro del cannabis medicinal pasa por aislar sus componentes cannabinoides y sus derivados sintéticos. La composición variable dentro de la planta de cannabis cruda y, especialmente, las diferentes proporciones de THC/CBD hacen que las aplicaciones terapéuticas de estos productos sean bastante complejas. <sup>1</sup>

Algunas de las propiedades atribuidas a la planta, concretamente al CBD, son efectos farmacológicos como antiinflamatorios, antieméticos, antipsicóticos, anticancerígenos, ansiolíticos y analgésicos, mediados por el receptor CB1. También se demostraron efectos positivos sobre enfermedades del Sistema Nervioso como la esclerosis múltiple, la epilepsia y el Parkinson. Por otra parte, se encontraron efectos beneficiosos sobre enfermedades como el glaucoma, la diabetes mellitus, distonía, etc. <sup>8</sup>

Estos estudios han servido para inicialmente ser utilizados en parte para comercializar productos con el ingrediente CBD en farmacias y herbolarios. Principalmente, en el campo de la dermofarmacia.



**Imagen 2.** Distintas presentaciones cosméticas con CBD del mercado.

Concretamente, debido a sus propiedades hidratantes, antienvjecimiento, antiinflamatorias, antioxidantes y citoprotectoras.<sup>10</sup>

#### 1.4 Legislación vigente

Pese a esta larga lista de utilidades, el debate sobre la relajación de la prohibición del cannabis, o incluso su legalización, se mantiene desde los años 60. En España existe la Proposición de Ley integral del cannabis 122/000164, de 8 de octubre de 2021, en la que se pretende regularizar su plantación y uso. Como bien remarca la ley, desde la Comisión de Estupefacientes de la Organización de Naciones ya se encuentra reconocida oficialmente su utilidad médica y en otros países europeos como Italia ya está regularizada su plantación.<sup>11</sup>

Según el Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio,<sup>12</sup> por el que se aprueba el Texto Refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios (TRLGURMPS) en el artículo 2 se entenderá por «Medicamento de uso humano» *toda sustancia o combinación de sustancias que se presente como poseedora de propiedades para el tratamiento o prevención de enfermedades en seres humanos o que pueda usarse en seres humanos o administrarse a seres humanos con el fin de restaurar, corregir o modificar las*

*funciones fisiológicas ejerciendo una acción farmacológica, inmunológica o metabólica, o de establecer un diagnóstico médico.* Es por ello que será importante tener en cuenta si las aplicaciones atribuidas al preparado lo clasifican como medicamento o, por el contrario, se engloba en producto cosmético.

En la actualidad, el CBD está regulado y aprobada su comercialización como medicamento (Epydiolox®) y debido a esta reciente incorporación del CBD como medicamento ha habido un notable incremento de marketing hacia esta sustancia, aumentando la tendencia a utilización del CBD en cosmética. Según el Reglamento (CE) No 1223/2009 del parlamento europeo y del consejo de 30 de noviembre de 2009, <sup>13</sup> un producto cosmético es *toda sustancia o mezcla destinada a ser puesta en contacto con las partes superficiales del cuerpo humano o con los dientes y las mucosas bucales, con el fin exclusivo o principal de limpiarlos, perfumarlos, modificar su aspecto, protegerlos, mantenerlos en buen estado o corregir los olores corporales.* Sobre los productos cosméticos en la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) la reglamentación no exige evidencia como al medicamento pese a exigir seguridad.

También, destacar la base de datos COSING que la Comisión Europea creó en 1995, con el fin de facilitar la obtención de información sobre sustancias e ingredientes cosméticos. Dicha base europea, considera al CBD un ingrediente cosmético y le atribuye diversas aplicaciones como emoliente, seborregulador y acondicionador de la piel tal y como se muestra en la Imagen 3.

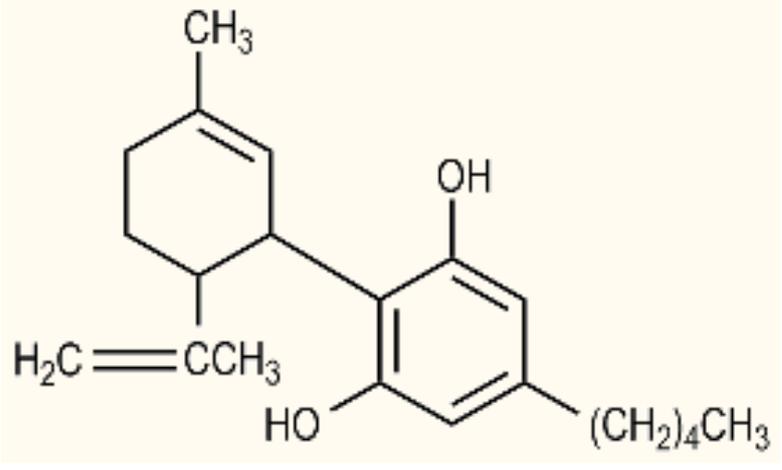
Nombre	CANNABIDIOL
Descripción	
Funciones	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ANTISEBORREICO</li> <li>• ANTIOXIDANTE</li> <li>• ACONDICIONADOR DE LA PIEL</li> <li>• PROTECTOR DE LA PIEL</li> </ul>

Imagen 3. CBD en la base de datos COSING.

Teniendo en cuenta el interés científico y comercial en las posibles aplicaciones tópicas de CBD, se han desarrollado y patentado varias formulaciones líquidas (p. ej., aceite, spray) y semisólidas (p. ej., cremas, geles, parches). Muchos de ellos han sido desarrollados para ser comercializados como cosméticos para el cuidado de la piel que se basan en las propiedades antiseborreicas, antienvjecimiento, antioxidantes y protectoras de la piel del CBD. <sup>9</sup>

Por todo lo anteriormente expuesto, se pretende revisar y analizar la literatura científica que evidencie la utilidad del CBD en los preparados cosméticos.

## 2. OBJETIVO

Con lo anteriormente expuesto, el objetivo de este trabajo es:

Revisar y analizar la literatura científica mediante una revisión exploratoria, la utilidad del cannabidiol como ingrediente cosmético, así como, sus aspectos regulatorios más destacables.



### 3. MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un diseño de revisión bibliográfica exploratoria.

#### 3.1 Búsqueda de artículos

Para la búsqueda de los artículos de interés de la literatura, se examinaron las siguientes palabras clave: “*Cannabidiol*”, “*Cosmetic*”, “*Personal Care Product*”, “*Cannabinoids*” entre otros, y para la obtención de los datos se consultaron las siguientes bases de datos vía internet para realizar una revisión sistemática de la literatura: MEDLINE (vía PubMed), Embase, Scopus, Cochrane Library y Web of Science (WOS).

Se elaboró la siguiente ecuación de búsqueda para la base de datos MEDLINE:

```
((((((((cosmetic[Mesh]) OR (cosmetics[Title/Abstract])) OR (Personal Care Products[Mesh])) OR (Care Product, Personal[Title/Abstract])) OR (Care Products, Personal[Mesh])) OR (Personal Care Product[Title/Abstract])) OR (Product, Personal Care[Mesh])) OR (Products, Personal Care[Title/Abstract])) AND ((cannabidiol[Title/Abstract]) OR (cannabidiol[Mesh]))
```

Esta ecuación de búsqueda de MEDLINE ha sido adaptada a las distintas bases de datos consultadas.

#### 3.2 Selección de artículos

Para esta revisión no se tuvo en cuenta el año de publicación ni que se tratara de estudios estrictamente en humanos, puesto que la línea de investigación no posee actualmente una extensa literatura en cuanto a número de artículos se refiere, por lo que se decidió incluir cualquier artículo que relaciona el CBD desde un punto de vista dermocosmético.

Todos los artículos seleccionados se resumieron en una tabla, recogiendo las siguientes variables: primer autor y año de publicación, lugar, población a

estudio, intervención realizada, periodo en el que se realizó la intervención, principales hallazgos y observaciones.



## 4. RESULTADOS

Se recogieron un total de 101 artículos mediante los criterios de búsqueda por título y resumen aplicados en cada una de las bases de datos:

MEDLINE: 25 (24,75%)

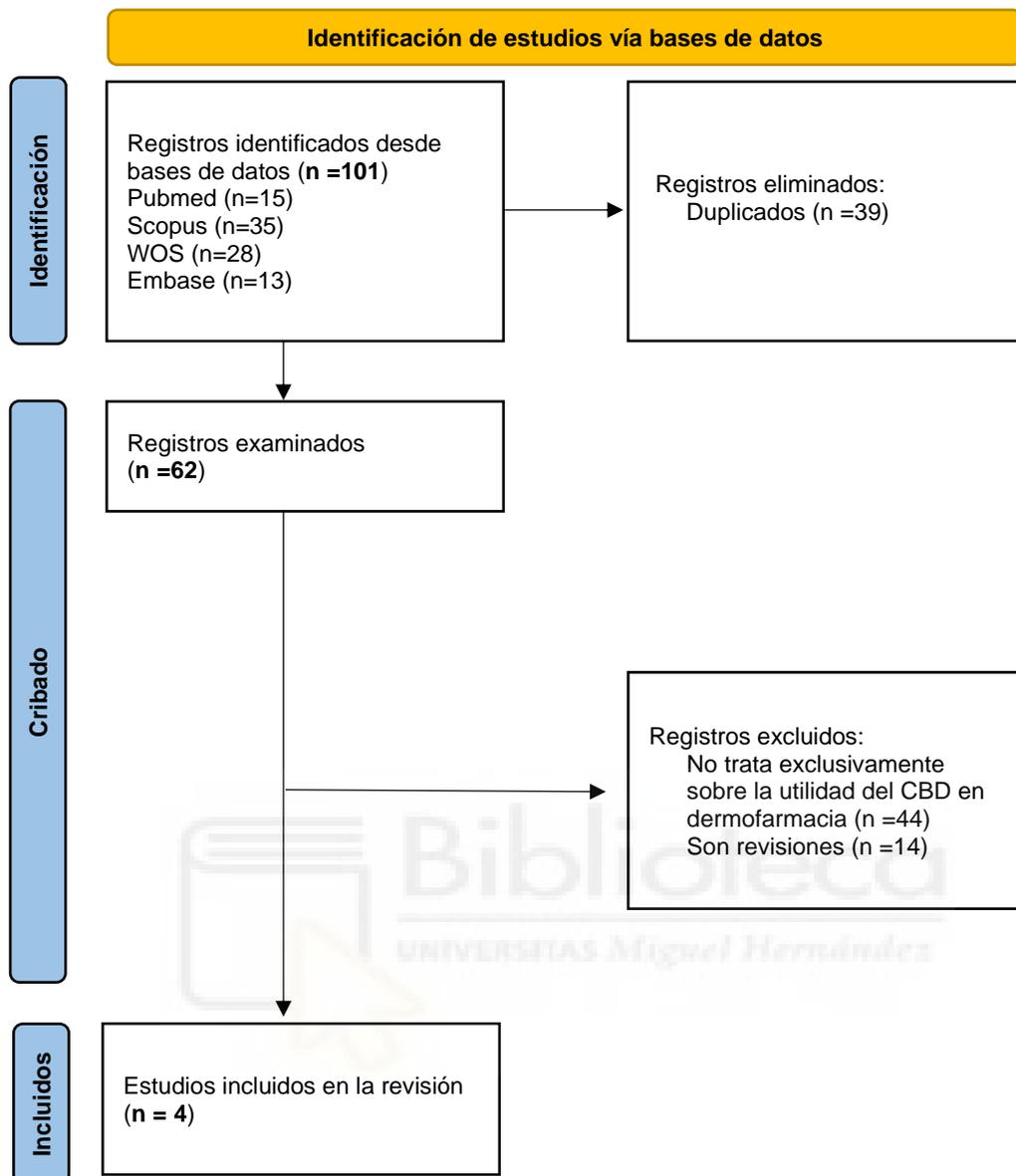
The Cochrane Libray: 0 (0%)

EMBASE: 13 (12,9%)

SCOPUS: 35 (34,65%)

Web of Science (WOS): 28 (27,7%)

Hubo resultados para 4 de las 5 bases de datos consultadas. Una vez eliminados los 39 artículos duplicados, se procedió a llevar a cabo el cribado manual por título y resumen. Se desecharon 14 artículos al tratarse de revisiones sistemáticas y tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión mediante los filtros seleccionados, lectura de títulos, revisión de los descriptores, lectura del resumen y por último lectura del artículo completo para excluir aquellos que no tratan exclusivamente sobre la aplicación del CBD en dermofarmacia, se seleccionaron finalmente 4 artículos que cumplían con todos los criterios de inclusión para su total revisión y análisis crítico (Imagen 4).



**Imagen 4.** Diagrama de flujo con identificación y selección de estudios según variación de Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA statement)<sup>14</sup>

Con respecto a los trabajos revisados, todos ellos se engloban en los últimos 5 años, siendo un reflejo de lo novedoso que es el CBD en este aspecto cosmético. Los países donde se realizaron los estudios son Corea, Japón y Estados Unidos, con predominancia del idioma inglés. Estos estudios comprenden casos y controles e intervenciones no aleatorizadas, sin embargo, no hay ninguno realizado en humanos a gran escala aleatorizado y con doble ciego como cabría esperar.

Los participantes de los estudios abarcan tanto a humanos como a animales, siendo difícil descartar aquellos realizados en animales debido al escaso número de estudios realizados en pacientes. Los prometedores estudios realizados en ratones ponen en valor las posibles ventajas del CBD y sirven de base para posteriores estudios en humanos.

Todos estos artículos son muy recientes, siendo el más antiguo de 2019 según se puede observar en la Tabla 2.



**Tabla 2. Características de los 4 estudios seleccionados sobre CBD en dermofarmacia.**

Estudio	Tipo de estudio	País	Participantes	Periodo	Objetivo	Intervención realizada	Resultados obtenidos
Ikarashi, 2021 <sup>15</sup>	Casos y controles	Japón	N=6 ratones macho de 7 semanas de edad G.C: 3 G.E: 3	14 días	Evaluar el contenido de agua dérmica en los ratones tratados con CBD.	1/0 (CBD/Placebo) y 0/1 (Placebo/CBD) Solución de CBD al 1%.	El contenido de agua dérmica y los niveles de acuaporina 3 en los ratones tratados con CBD aumentó significativamente con respecto al grupo control sin observarse reacciones inflamatorias en la piel ni trastornos cutáneos evidentes revelando su efecto hidratante.
Jeong, 2019 <sup>16</sup>	-	Corea	-		Explicar la utilidad cosmética del CBD a través del Sistema Endocannabinoide Epidérmico.	-	Los endocannabinomiméticos se pueden usar para mejorar las funciones de la barrera de la piel, aliviar respuestas inflamatorias y de picazón.
Few, 2022 <sup>17</sup>	Intervención no aleatorizada	Corea	N=10	42 días	El estudio prueba las posibles mejoras	300 mg de CBD soluble en agua	Se observa una mejora global en 13 parámetros medidos.

			9 mujeres y 1 hombre Edad media de 36,5 años.		cosméticas que ofrece el CBD en combinación con retinol.	de grado médico purificado; 0,2 % de retinol. Aplicado una vez al día por la noche en el rostro.	Produce una mejora sinérgica de los beneficios del retinol y CBD al contrarrestar este último los efectos negativos irritantes del retinol, mejorando así el aspecto de la piel.
Jhavar, 2019 <sup>18</sup>		EEUU	-	-	Se trata de un artículo crítico respecto al auge del CBD que investiga los estudios realizados sobre este y la regulación pertinente.	-	Diversos estudios han demostrado la utilidad del CBD en el acné o prurito, pero no se ha realizado ningún ensayo a gran escala en humanos por lo que sigue habiendo incógnitas sobre sus beneficios cosméticos.

En el trabajo, al no disponer de suficientes estudios clínicos, la valoración de la calidad metodológica mediante la aplicación de la guía CONSORT (Consolidated Standards Of Reporting Trials) no se realizó.

En el método epidemiológico <sup>19</sup> se ordenan los principales diseños en función del grado de evidencia que proporcionan. Estos estudios presentan un rango de evidencia de los más bajos en los estudios experimentales, se les atribuye un valor orientativo, pero no concluyente por lo que al tener heterogeneidad la calidad metodológica no se ha evaluado.

#### 4.1 Efecto hidratante mediado por la acuaporina 3

La acuaporina es una proteína permeable al agua expresada en la membrana celular. La acuaporina 3 (AQP3) se expresa predominantemente en la membrana celular de los queratinocitos de la piel y se clasifica como una acuagliceroporina, que es responsable del transporte de glicerol y agua.

En el estudio de Ikarashi et al. <sup>15</sup>, se comprueba el aumento de la hidratación de la piel en una muestra de ratones sin pelo al aumentar la AQP3 con la aplicación de una solución de CBD al 1% durante 14 días.

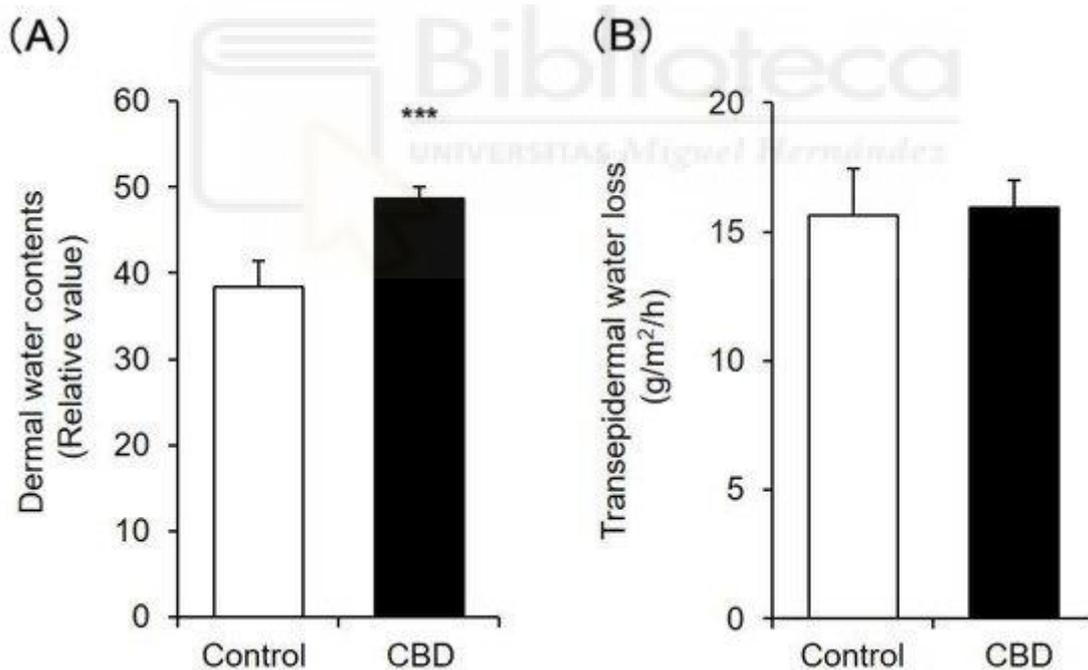
El contenido de agua dérmica está relacionado con la elasticidad de la piel y la formación de arrugas, y es a su vez controlado por varios factores hidratantes, como el colágeno, la ceramida y el ácido hialurónico.

Para este estudio se realizó una aplicación diaria de CBD en la piel de ratones del grupo experimental mediante una tinción observando nula toxicidad (sin inflamación de la piel y con una función de barrera de la piel normal) y un aumento de agua dérmica de aproximadamente 1,3 veces en comparación con el del grupo de control. Pese a ello se observa que la pérdida de agua transepidérmica (Transepidermal water loss, TEWL) es similar al grupo control.

Además, se analizaron los niveles de expresión de genes relacionados con el factor de hidratación de la piel en los que se observó una diferencia notable al analizar mediante transferencia Western el nivel de expresión de ARNm de la AQP3.

Los ratones AQP3-knockout tienen la piel seca y una menor elasticidad de la piel en comparación con los ratones de tipo salvaje. Además, el nivel de expresión de AQP3 en la piel de ratones viejos fue menor que en ratones jóvenes, lo que sugiere que AQP3 puede estar involucrada en la disminución del contenido de agua dérmica en la vejez. Asimismo, cuando los ratones son tratados con algún antineoplásico que causa una piel seca como efecto secundario, también se observó una disminución de AQP3. Como AQP3 en la capa epidérmica está principalmente involucrada en el aumento del contenido de agua dérmica, el aumento en el contenido de agua dérmica debido al tratamiento con CBD se puede deber principalmente al aumento de AQP3 en la capa epidérmica.

En el estudio se midió el nivel de expresión de proteína de AQP3 después del tratamiento con CBD, y este fue significativamente mayor que el del grupo de control (Imagen 5). Estos hallazgos muestran que el CBD exhibe un efecto humectante para la piel y puede considerarse útil como material cosmético.



**Imagen 5.** Contenido de agua dérmica (A) y pérdida de agua transepidérmica (B)

Por lo tanto, se puede plantear la hipótesis de que AQP3 es una molécula clave que juega un papel importante en la retención de agua de la piel. Dado que el

CBD aumentaba la expresión de AQP3 en la piel, se pensó que este efecto podría estar relacionado con el efecto hidratante de la piel del CBD.

También hay cierta confusión entre la dosis ideal de CBD a administrar para lograr el máximo beneficio sin producir toxicidad y es por ello que también se probó con una solución de CBD al 3% dando efectos beneficiosos sin llegar a ninguna reacción inflamatoria.

Los resultados de este estudio muestran que el CBD tiene un efecto hidratante en la piel. Además, es posible que el aumento de la expresión de AQP3, que juega un papel importante en la retención de agua en la piel, esté involucrado como uno de los mecanismos de acción.

#### 4.2 Mejora de la función barrera de la piel por el Sistema Endocannabinoide Epidérmico

El sistema endocannabinoide epidérmico (SEE), como muestra el estudio de Jeong, et al.<sup>20</sup> puede estar relacionado con su posible aplicación cosmética.

Se han demostrado posibles aplicaciones terapéuticas para enfermedades inflamatorias de la piel como dermatitis alérgica de contacto, dermatitis atópica y psoriasis a través de estudios in vivo utilizando varios modelos animales. A través de un estudio de Roelandt et al.<sup>21</sup> se informó la actividad protectora de CB1R en la alteración de la barrera cutánea, así como en la inflamación.

Respecto a la aplicación cosmética del CBD, debido al sistema endocannabinoide, no solo requiere de eficacia sino de una estricta seguridad sin efectos adversos locales ni sistémicos.

Los cannabinomiméticos como ingredientes cosméticos podrían basarse en compuestos que imitan a los endocannabinoides, considerando la posible psicoactividad indeseable posiblemente asociada con los miméticos de fitocannabinoides. La mayoría de los endocannabinoides identificados actualmente consisten en dos grupos químicos funcionales: ácidos grasos de cadena larga, (ácido mirístico, ácido palmítico y ácido esteárico) ya sea en forma

saturada o insaturada, y restos hidrofílicos, que incluyen etanolamina, dopamina y glicerol.

Una serie de estudios in vitro mostró que estos agonistas CB1 ejercen actividades antiinflamatorias significativas con una mejoría de la función barrera de la piel.

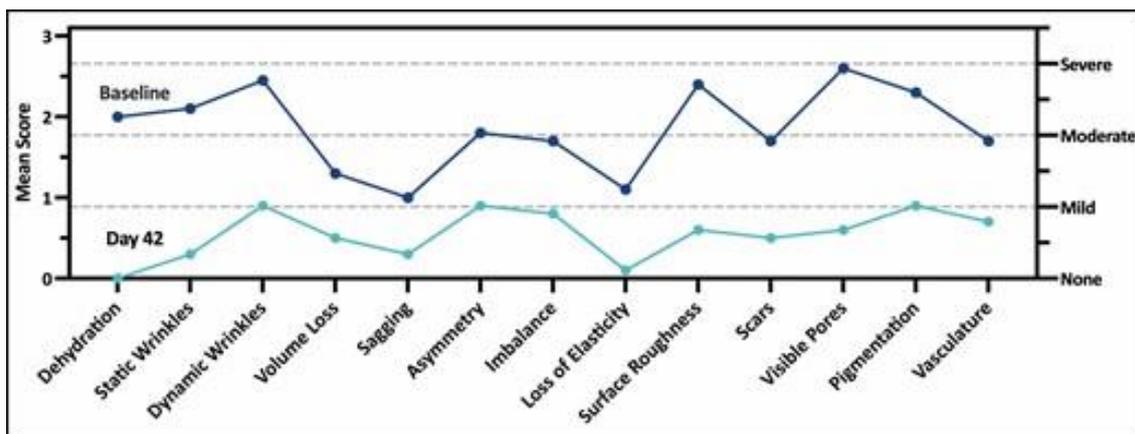
La eficacia clínica, probada en un pequeño número de voluntarios sanos<sup>16</sup>, mostró una ligera reducción de la TEWL y aumentos significativos en la hidratación de la piel inmediatamente después de una aplicación. Estos resultados sugieren que los endocannabinomiméticos se pueden usar para mejorar las funciones de barrera de la piel, aliviar las respuestas inflamatorias y aliviar las sensaciones de picazón, y pueden ser un nuevo candidato para nuevos ingredientes cosméticos para pieles sensibles y enfermas.

#### 4.3 CBD en combinación con retinol

En el estudio de Few et al.<sup>17</sup> se relata la mejoría de distintos parámetros como líneas del rostro, hidratación e incluso mide el grado de satisfacción de la muestra con respecto a la aplicación de retinol y CBD una vez al día.

El retinol tiene efectos dermocosméticos demostrados que se manifiestan al promover la proliferación de queratinocitos, fortalecer la epidermis y aumentar el colágeno y es por ello por lo que reduce la aparición de líneas finas y arrugas, pero con ciertos efectos irritantes. Sin embargo, cuando se combina con CBD, el cannabidiol puede actuar para reducir el estrés oxidativo y la inflamación, mitigando la irritación del retinol y mejorando aún más la apariencia de la piel a través de mecanismos antienvjecimiento independientes.

Para comprobar la utilidad de esta asociación, el estudio se realizó a 9 mujeres y un hombre a los que se le aplica retinol en combinación con CBD una vez al día durante 6 semanas. Dichos sujetos sirvieron como su propio control. Se evaluaron unos parámetros con el investigador y paciente cegados a sus puntuajes de evaluación originales. A los 42 días se observó una mejora en su puntuación, con el análisis de 13 dominios como se observa en la Imagen 6.



**Imagen 6.** Aspecto de la piel de rostro al inicio (azul marino) y el día 42 (azul cielo).

También se evaluó la satisfacción de los pacientes revelando que el 90% de ellos estaban de acuerdo o muy de acuerdo con la mejoría de su piel.

Es importante destacar que el CBD utilizado en el estudio es soluble en agua. La mayoría de las veces, el CBD se administra disuelto en aceite, comúnmente aceite de coco o aceite de triglicéridos de cadena media. La ausencia de aceites en esta formulación que podrían obstruir los poros o irritar la piel también es un factor importante.

Por todo ello se sugirió el posible efecto sinérgico del CBD junto al retinol, al contrarrestar el CBD los efectos negativos del primero, mejorando así el aspecto de la piel.

#### 4.4 Creciente tendencia del CBD

El último artículo estudiado, de Jhavar et al.<sup>18</sup> destaca el marketing que envuelve a este fitocannabinoide, su complicada regulación y los pocos estudios sobre su aplicación dermocosmética a día de hoy.

La administración de CBD ha demostrado efectos beneficiosos para el acné<sup>22</sup>, pero también efectos lipostáticos, antiproliferativos, y antiinflamatorios. Un pequeño estudio<sup>23</sup> analizó el uso de una crema de extracto de semillas de cannabis al 3% aplicada en las mejillas de hombres con acné. En comparación con el placebo, la aplicación dos veces al día durante 12 semanas provocó una

disminución del contenido de sebo y eritema. También fue bien tolerado otorgándole utilidad para el acné y la seborrea. El extracto de semillas de cannabis contiene moléculas más activas que solo el CBD, lo que limita su uso general. Sin embargo, no hay ningún ensayo a gran escala en humanos analizando el papel del CBD para el tratamiento del acné.



## 5. DISCUSIÓN

A pesar de que el CBD está teniendo un gran auge en los últimos años siendo el protagonista de muchos escaparates de tiendas cosméticas y formando parte de gran cantidad de productos de dermofarmacia, se encontraron pocos artículos con las características determinadas para ser analizados, además, estos estudios tienen escasa muestra, no están enmascarados y la evaluación de los resultados tampoco está estandarizada siendo poco concluyentes sus resultados.

El objetivo principal de esta revisión bibliográfica fue conocer los estudios realizados en la actualidad sobre el CBD en su utilidad cosmética que expliquen los beneficios que se le atribuyen.

Pese a los buenos resultados obtenidos, tanto el estudio de Ikasahi et al <sup>15</sup>, como el de Few et al <sup>17</sup> tienen una muestra muy limitada, siendo solo el de este último con humanos. Asimismo, aquellos que recogían una muestra de humanos predominaban las mujeres, puesto que históricamente ellas presentan una mayor tendencia por la estética, preferentemente las de mediana y avanzada edad, que es cuando empieza a aparecer el envejecimiento en la piel. Además, los países donde se realizaron estos estudios forman parte de Asia o el propio Estados Unidos, donde la cosmética tiene un valor muy importante y mueve grandes cantidades de dinero con un valor de entre 135 y 155 mil millones de dólares tan solo en 2021.<sup>18</sup>

La intervención en los artículos son soluciones de CBD al 1%, solo o en combinación con retinol e incluso Ikarashi et al <sup>15</sup> valoró la tolerabilidad de una dosis de hasta un 3% de CBD, obteniendo también buenos resultados en cuanto a un aumento del agua dérmica sin llegar a la toxicidad.

Los pocos estudios realizados coinciden en la mejora de la piel tras la aplicación de una solución de CBD, con aumento de agua dérmica, reducción de líneas de expresión, acción antiseborreica con mejora en el tratamiento del acné y del prurito. <sup>18</sup>

En la actualidad no hay estudios suficientes para garantizar los resultados sin embargo hay una grandísima cantidad de CBD promocionado tanto en tiendas físicas como a través de internet. La legislación también es poco concreta en este ámbito, con grandes diferencias entre países y esto supone una oportunidad de negocio de empresas establecidas donde no existe un marco regulatorio de estas sustancias y se imponen en el mercado.

Desde un aspecto legislativo, en España se ha presentado una Proposición de Ley integral del cannabis 122/000164, de 8 de octubre de 2021 <sup>11</sup>. La cual, pretende regularizar su plantación y uso. Sería deseable que dicha armonización se produjera a la mayor brevedad posible para obtener plantas de Cannabis con un control sobre sus fitocannabinoides. Por otra parte, existe una base de datos de sustancias e ingredientes cosméticos de la Comisión Europea (CosIng), que considera ingrediente cosmético al CBD y le atribuye propiedades como emoliente, seborregulador y acondicionador de la piel. Esto parece ser contradictorio viendo los pocos estudios realizados y la poca evidencia científica en la que se respaldan. Es posible que las empresas cosméticas no publiquen sus resultados y solo las agencias reguladoras (AEMPS) dispongan de dichos resultados amparándose en la propiedad industrial. Según la reglamentación del etiquetado de un producto cosmético las concentraciones de sus ingredientes quedan descritas de mayor a menor concentración sin especificar la misma. Lo que dificulta conocer exactamente el porcentaje de CBD que contienen los preparados dermocosméticos.

Resulta necesario que la regulación del cultivo y uso del Cannabis fuera armonizada, al menos, a nivel europeo para disponer de plantas de calidad, eficaces y seguras en la concentración de fitocannabinoides.

También la realización de más estudios clínicos con el CBD para afianzar los prometedores resultados en el campo de la dermofarmacia.

## 6. CONCLUSIÓN

- El CBD parece tener efectos beneficiosos en el cuidado de la piel ya no solo para tratar patologías como dermatitis o acné, sino también para mejorar su aspecto.
- El CBD se ha probado también en asociación con retinol, presenta una acción sinérgica en disminuir los efectos adversos de este último. Se desconoce en la actualidad la/s concentraciones de CBD que podrían ser efectivas en los numerosos preparados dermocosméticos que se comercializan en el sector de la cosmética.
- Pese a la gran cantidad de productos con CBD que encontramos en el mercado y los prometedores resultados que ofrecen los estudios, todavía hay muy pocos estudios en humanos que respalden su eficacia.

De esta forma, es necesario realizar más estudios de intervención en humanos que permitan ampliar el conocimiento sobre el uso cosmético del cannabidiol y así respaldar su utilidad dermocosmética sobre una evidencia científica.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Lafaye G, Karila L, Blecha L, Benyamina A. Cannabis, cannabinoids, and health. *Dialogues Clin Neurosci* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2022 May 15];19(3):309–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29302228/>
2. Alexander SPH. Barriers to the wider adoption of medicinal Cannabis. *Br J Pain* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2022 May 15];14(2):122–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32537151/>
3. Scopus - Document details - The application of flax and hempseed in food, nutraceutical and personal care products [Internet]. [cited 2022 May 15]. Available from: [https://www-scopus-com.publicaciones.umh.es/record/display.uri?eid=2-s2.0-85092631714&origin=resultslist&sort=plf-f&src=s&sid=c0f73940b4b887077ee85d8392409665&sot=a&sdt=a&sl=88&s=The+application+of+flax+and+hempseed+in+foods%2c+nutraceutical+s+and+personal+care+products&relpos=2&citeCnt=6&searchTerm=&featureToggles=FEATURE\\_NEW\\_DOC\\_DETAILS\\_EXPORT:1](https://www-scopus-com.publicaciones.umh.es/record/display.uri?eid=2-s2.0-85092631714&origin=resultslist&sort=plf-f&src=s&sid=c0f73940b4b887077ee85d8392409665&sot=a&sdt=a&sl=88&s=The+application+of+flax+and+hempseed+in+foods%2c+nutraceutical+s+and+personal+care+products&relpos=2&citeCnt=6&searchTerm=&featureToggles=FEATURE_NEW_DOC_DETAILS_EXPORT:1)
4. Hudson S, Ramsey J. The emergence and analysis of synthetic cannabinoids. *Drug Test Anal* [Internet]. 2011 Jul [cited 2022 May 15];3(7–8):466–78. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21337724/>
5. Rock EM, Parker LA. Constituents of Cannabis Sativa. *Adv Exp Med Biol* [Internet]. 2021 [cited 2022 May 15];1264:1–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33332000/>
6. Aliferis KA, Bernard-Perron D. Cannabinomics: Application of Metabolomics in Cannabis ( Cannabis sativa L.) Research and Development. *Front Plant Sci* [Internet]. 2020 May 8 [cited 2022 May 15];11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32457786/>
7. Csete J, Kamarulzaman A, Kazatchkine M, Altice F, Balicki M, Buxton J, et al. Public health and international drug policy. *Lancet* [Internet]. 2016 Apr

- 2 [cited 2022 May 21];387(10026):1427–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27021149/>
8. Golombek P, Müller M, Barthlott I, Sproll C, Lachenmeier DW. Conversion of Cannabidiol (CBD) into Psychotropic Cannabinoids Including Tetrahydrocannabinol (THC): A Controversy in the Scientific Literature. *Toxics* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2022 May 15];8(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32503116/>
  9. Casiraghi A, Musazzi UM, Centin G, Franzè S, Minghetti P. Topical Administration of Cannabidiol: Influence of Vehicle-Related Aspects on Skin Permeation Process. *Pharmaceuticals (Basel)* [Internet]. 2020 Oct 23 [cited 2022 Apr 18];13(11):1–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33114270>
  10. Sharkawy A, Silva AM, Rodrigues F, Barreiro F, Rodrigues A. Pickering emulsions stabilized with chitosan/collagen peptides nanoparticles as green topical delivery vehicles for cannabidiol (CBD). *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*. 2021 Dec 20;631.
  11. Ley P de. CONGRESO DE LOS DIPUTADOS XIV LEGISLATURA BOLETÍN OFICIAL DE LAS CORTES GENERALES Presentada por el Grupo Parlamentario Plural.
  12. Núm. Disposición 8343 del BOE núm. 177 de 2015. 2015 [cited 2022 May 17]; Available from: <http://www.boe.es>
  13. EUR-Lex - 32009R1223 - EN - EUR-Lex [Internet]. [cited 2022 May 17]. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/es/ALL/?uri=CELEX%3A32009R1223>
  14. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* [Internet]. 2021 Mar 29 [cited 2022 May 17];372. Available from: <https://www.bmj.com/content/372/bmj.n71>
  15. Ikarashi N, Shiseki M, Yoshida R, Tabata K, Kimura R, Watanabe T, et al. Cannabidiol Application Increases Cutaneous Aquaporin-3 and Exerts a Skin Moisturizing Effect. *Pharmaceuticals (Basel)* [Internet]. 2021 Aug 30

- [cited 2022 Apr 18];14(9). Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34577578>
16. Jeong S, Kim MS, Lee SH, Park BD. Epidermal Endocannabinoid System (EES) and its Cosmetic Application. *COSMETICS*. 2019;6(2).
  17. Few J, Lee MJ, Semersky A, Mariscal E, Vachon G. A Single-Center Study Evaluating the Effects of a Novel Retinol and Cannabidiol Combination Topical on Facial Skin. *Aesthetic Surgery Journal Open Forum* [Internet]. 2022;4. Available from:  
<https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2017279307&from=export>
  18. Jhavar N, Schoenberg E, Wang JV, Saedi N. The growing trend of cannabidiol in skincare products. *Clinics in Dermatology*. 2019;37(3):279–81.
  19. Royo Bordonada MA, Damián Moreno J, Instituto de Salud Carlos III (Madrid), Escuela Nacional de Sanidad (España). *Método epidemiológico*. Escuela Nacional de Sanidad; 2009.
  20. Riggle J. The endocannabinoid system of the skin and its potential in skin indications. *Medical Cannabis and Cannabinoids* [Internet]. 2020;3(2):125. Available from:  
<https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L634191922&from=export>
  21. Roelandt T, Heughebaert C, Bredif S, Giddelo C, Baudouin C, Msika P, et al. Cannabinoid receptors 1 and 2 oppositely regulate epidermal permeability barrier status and differentiation. *Exp Dermatol* [Internet]. 2012 Sep [cited 2022 May 16];21(9):688–93. Available from:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22897575/>
  22. Oláh A, Tóth BI, Borbíró I, Sugawara K, Szöllösi AG, Czifra G, et al. Cannabidiol exerts sebostatic and antiinflammatory effects on human sebocytes. *Journal of Clinical Investigation*. 2014 Sep 2;124(9):3713–24.

23. Ali A, Akhtar N. The safety and efficacy of 3% Cannabis seeds extract cream for reduction of human cheek skin sebum and erythema content. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2015 Jul 1;28(4):1389–95.

