



# FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

## Utilidad terapéutica del Cannabidiol (CBD) en el tratamiento de afecciones dermatológicas

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Febrero 2022

**Autor:** Natalia Sánchez-Luengo Pérez

**Modalidad:** Revisión bibliográfica

**Tutor/es:** Francisco Navarrete Rueda

## Índice

1. Resumen.....	3
2. Introducción .....	4
2.1. La planta de Cannabis. ....	4
2.2. Sistema Endocannabinoide (SEC).....	5
2.3. ¿Qué es el cannabidiol (CBD)? .....	8
2.4. Potencial utilidad terapéutica del CBD en afecciones dermatológicas ..	9
3. Objetivos .....	13
3.1. Objetivo general .....	13
3.2. Objetivos específicos.....	13
4. Metodología.....	14
5. Resultados.....	15
5.1. Dermatitis atópica (AD)/ Eccema .....	15
5.2. Dermatitis seborreica.....	22
5.3. Acné vulgar .....	24
5.4. Psoriasis .....	27
6. Discusión .....	35
7. Conclusiones.....	37
8. Bibliografía.....	38

## 1. Resumen

El cannabidiol (CBD) es uno de los principales cannabinoides naturales de la planta de *Cannabis sativa*. A diferencia de otros fitocannabinoides el CBD carece de potencial como droga de abuso, es decir, no tiene propiedades adictivas. También se ha demostrado que presenta propiedades antiinflamatorias y antipruriginosas tanto en estudios in vitro como in vivo y, por lo tanto, puede ser de utilidad clínica en afecciones de la piel.

El objetivo central de este trabajo es la revisión y el análisis de la literatura científica existente sobre la potencial utilidad del cannabidiol (CBD) para el tratamiento de afecciones dermatológicas. Esta revisión se ha centrado en la dermatitis atópica, dermatitis seborreica, acné y en la psoriasis. Para este análisis se ha procedido a la búsqueda bibliográfica en la base de datos Medline mediante el buscador PubMed.

Los resultados de los estudios revisados han sido prometedores. Pero, a pesar de los aparentes beneficios que puede mostrar el CBD para este tipo de afecciones dermatológicas, los escasos estudios que hay actualmente hacen que su uso no esté indicado para este tipo de enfermedades.

## 2. Introducción

### 2.1. La planta de Cannabis.

En el ámbito botánico, el término cáñamo se refiere a ese grupo de plantas pertenecientes al género Cannabis. Es una planta herbácea perteneciente a la familia Cannabaceae, que presenta dimorfismo sexual, es decir, características externas que difieren de las plantas masculinas a las femeninas. (1, 2)

Desde la antigüedad, la planta de cannabis ha sido valorada por sus propiedades medicinales y su uso para tratar el dolor, las náuseas, la depresión, el glaucoma, el asma y el insomnio. Las propiedades medicinales del Cannabis son el resultado de la presencia de compuestos terpenofenólicos conocidos como cannabinoides. Pueden modular el sistema endocannabinoide humano y son útiles para varios procesos fisiopatológicos. Se denominan cannabinoides debido a su exposición típica de una estructura terpenofenólica C<sub>21</sub> debido a las formas carboxiladas. También se han identificado muchos productos a partir de la variedad *Sativa*, como son los monoterpenos, sesquiterpenos, flavonoides, esteroides y compuestos nitrogenados.

Aunque las propiedades terapéuticas de los cannabinoides se han estudiado extensamente, el papel de los fitocannabinoides dentro de las plantas es poco conocido. Hasta la fecha, más de 120 cannabinoides se han identificado incluyendo aquellos que se encuentran en la planta y sus derivados. Dos de los cannabinoides más comunes son el ácido tetrahidrocannabinólico (THCA) y el ácido cannabidiólico (CBDA), con niveles variables entre las distintas especies. Las formas ácidas de estos cannabinoides, THCA y CBDA, están presentes en grandes cantidades dentro de la planta.  $\Delta$  9-tetrahidrocannabinol ( $\Delta$  9 -THC) es el principal cannabinoide psicoactivo responsable de los efectos terapéuticos y alucinógenos y, por lo tanto, se ha estudiado ampliamente.

En el campo de la medicina, por el momento, sólo se utilizan plantas femeninas, ya que de ellas obtenemos inflorescencias, que contienen muchos principios activos para uso médico. (3) Se observa que en las especies de C.

*sativa* las inflorescencias son grandes y esponjosas con un menor contenido de ingredientes activos, mientras que en las especies de *C. indica* son densas y compactas (Ilustración 1) y se seleccionan para la producción de ingredientes activos. (4)



*Ilustración 1: Inflorescencias, C.sativa en la izquierda y C.indica en la derecha.*

Los fitocannabinoides y terpenoides se sintetizan en las células secretoras del interior de los tricomas, que se concentran más en las flores femeninas no fertilizadas antes de la senescencia. Los tricomas producen una resina rica en estos compuestos (Ilustración 2). Son pelos glandulares cuya producción aumenta durante la floración. En especímenes femeninos seleccionados se pueden ver a simple vista en las inflorescencias y hojas adyacentes. (4)



*Ilustración 2: Tricomas*

## 2.2. Sistema Endocannabinoide (SEC)

El SEC está involucrado globalmente en el mantenimiento de la homeostasis en el cuerpo, actuando como sistema modulador en multitud de órganos y tejidos del cuerpo tanto a nivel del sistema nervioso central como en la periferia. Se ha implicado en una variedad de estados de enfermedad y funciones reguladoras importantes, desde condiciones inflamatorias crónicas y

regulación de la homeostasis inmunológica en el intestino hasta ansiedad y migrañas. (5)

En la ilustración 3 se resume la biología molecular básica del SEC, así como algunos de los efectos moleculares de los fitocannabinoides. Muestra las acciones básicas de los cannabinoides endógenos anandamida (AN) y 2-araquidonilglicerol (2-AG) en los receptores cannabinoides acoplados a proteína G (rCB-1 y rCB-2) en neuronas presinápticas en el sistema nervioso central y periférico. Los compuestos de color verde (THC y BCP=  $\beta$ -cariofileno) son fitocannabinoides comunes y otras inclusiones de hierbas en los aceites de cáñamo que afectan al SEC de alguna manera, ya sea a través de la modulación de los receptores cannabinoides o por otras rutas no representadas, como la modulación de la síntesis o degradación enzimática de endocannabinoides.

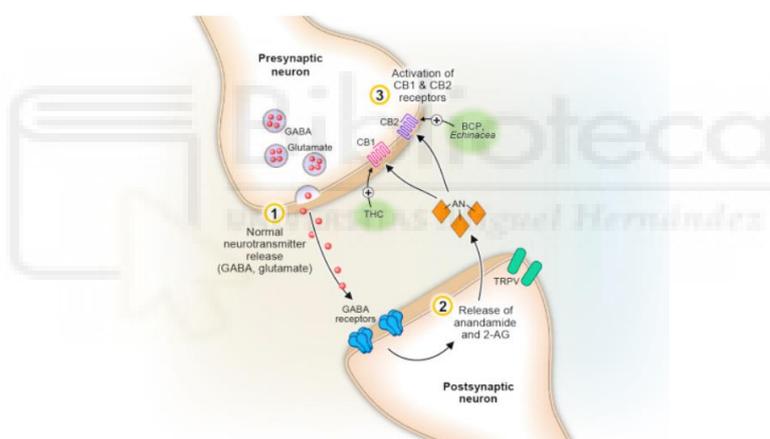


Ilustración 3: Modulación del ECS (GABA= ácido  $\gamma$ -aminobutírico)

Teniendo en cuenta que los receptores cannabinoides se activan por ligandos endógenos (AEA y 2-AG), desde hace tiempo se ha motivado la investigación sobre su manipulación farmacológica con otros compuestos cannabinoides exógenos que puedan tener mecanismos de acción más selectivos o que incluso modulen la cantidad de endocannabinoides (p.ej. si inhiben las enzimas de metabolización). Se trata de buscar modular la cantidad de endocannabinoides puesto que ejercen sus efectos fisiológicos predominantemente a través de dos receptores cannabinoides acoplados a proteína G principales, el receptor CB1 (rCB1) y el receptor CB2 (rCB2). Sin

embargo, también podrían estar implicados numerosos mecanismos de señalización y sistemas receptoriales adicionales (p. ej., canal catiónico potencial del receptor transitorio, subfamilia V, miembro 1; TRPV1).

El endocannabinoide más conocido es la AEA, que reduce los niveles de varias quimiocinas (incluidas TNF- $\alpha$  e IL-23) en líneas celulares de queratinocitos (HaCaT y NHEK), así como IL-17 en cocultivos de linfocitos (Th1 y Th17) y queratinocitos. Esto es importante dado que se ha demostrado que los receptores de cannabinoides modulan la expresión de citocinas proinflamatorias. La activación de los rCB1 aumenta el nivel de citoquinas proinflamatorias, mientras que la activación de los rCB2 promueve su reducción y generación de especies reactivas de oxígeno (ROS). Por lo tanto, los endocannabinoides pueden modificar simultáneamente la inflamación y el estrés oxidativo.

Recientemente se han descubierto componentes del SEC en la piel. Se observaron inmunorreactividades tanto para el rCB1 como para el rCB2 en numerosas poblaciones de células cutáneas humanas y murinas in situ, como fibras nerviosas cutáneas, mastocitos, queratinocitos epidérmicos y células de los tejidos anexiales. De manera similar, se han identificado tanto rCB1 como rCB2 (a niveles de proteína y ARNm) en queratinocitos humanos primarios cultivados, *normal human epidermal keratinocytes* (NHEK) y queratinocitos humanos inmortalizados (HaCaT). Curiosamente, en folículos pilosos humanos cultivados en órganos, se describió la expresión exclusiva de rCB1, mientras que la expresión de rCB2 (a diferencia de rCB1) se encontró en sebocitos SZ95 derivados de glándulas sebáceas humanas. (6)

Más recientemente, de forma similar a rCB1/2, se encontró TRPV1 en numerosos tipos de células no neuronales, incluidos los queratinocitos epidérmicos de la piel humana, los mastocitos dérmicos, las células de Langerhans, los sebocitos, el epitelio de las glándulas sudoríparas y varias poblaciones de queratinocitos del folículo piloso. TRPV1 podría tener un papel importante en la salud de la piel y en ciertos trastornos de la piel, especialmente en los asociados con inflamación, dolor y picazón.

Por tanto el SEC, se ha implicado en la regulación de la proliferación, supervivencia y diferenciación de las células de la piel, cuyo delicado equilibrio es un determinante clave de la homeostasis cutánea adecuada. Además, el ajuste del tono endocannabinoide parece ser un factor clave para modular el crecimiento y la diferenciación cutáneos. La modulación farmacológica del sistema endocannabinoide es un enfoque interesante orientado a regular la inflamación, el equilibrio redox y las funciones epidérmicas, efectos que podrían asociarse a su potencial aplicación terapéutica en afecciones de la piel.

### 2.3. ¿Qué es el cannabidiol (CBD)?

El cannabidiol (CBD) es uno de los principales cannabinoides naturales de la planta de *Cannabis sativa*. El CBD tiene propiedades psicoactivas negativas mínimas y no se asocia con potencial de abuso. Ha sido aprobado para el tratamiento de ciertas formas poco comunes de determinados trastornos convulsivos infantiles refractarios al tratamiento, y se está probando su uso en una variedad de otras condiciones patológicas.

Aunque el cannabis contiene numerosos componentes químicos, dos son clave para las discusiones actuales sobre las propiedades medicinales de la planta: THC y CBD. El THC es el principal responsable de los efectos intoxicantes del cannabis, aunque también puede contribuir a determinados efectos terapéuticos. A diferencia del THC, el CBD no produce intoxicación; sin embargo, llega al cerebro cuando se ingiere, fuma o vaporiza en concentraciones suficientemente altas. Por tanto, el CBD puede inducir cambios en el funcionamiento del sistema nervioso central. (7)

El CBD tiene un amplio espectro de actividad biológica, que incluye efectos antioxidantes, antiinflamatorios y neuroprotectores. Esto se debe a que el CBD puede llegar a actuar sobre más de 65 dianas diferentes, hecho que justifica su amplio perfil farmacológico y suscita las investigaciones sobre sus aplicaciones terapéuticas. El CBD puede regular el estado redox de las células tanto directa como indirectamente. La acción directa conduce a una disminución de la capacidad oxidativa de las células, lo que se asocia con la prevención de la generación de ROS. Además, el CBD provoca un aumento en

el nivel/actividad de las proteínas antioxidantes, incluidas las isoenzimas superóxido dismutasa (SOD) y glutatión peroxidasa (GSH-Px) en varios trastornos metabólicos.

Entre los efectos antioxidantes más notables del CBD destacan, la prevención de las modificaciones oxidativas de los lípidos y proteínas que son componentes de la membrana celular. Se ha encontrado que el uso de CBD reduce la peroxidación lipídica, que se evalúa midiendo el nivel de aldehídos  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturados como el malondialdehído (MDA) y el 4-hidroxinonenal. Además, disminuye la formación de aductos de estos aldehídos con proteínas e impide la modificación de proteínas de transporte celular en la piel. En consecuencia, el CBD previene el estrés oxidativo y las modificaciones oxidativas de los componentes celulares (ADN, lípidos y proteínas), una característica que puede conducir al desarrollo de diversas enfermedades dermatológicas.

#### 2.4. Potencial utilidad terapéutica del CBD en afecciones dermatológicas

El sistema neuroendocrino de la piel se describe como un objetivo farmacológico atractivo porque contribuye significativamente a neutralizar los agentes nocivos externos antes de inducir cambios inmunes o vasculares que conducen a los signos clínicos de inflamación de la piel, por ejemplo, prurito y eritema. Además, la epidermis y la dermis son accesibles para productos de aplicación tópica que pueden actuar localmente sin una exposición sistémica farmacodinámicamente relevante que limite los eventos adversos. Estudios recientes que aclaran este mecanismo han brindado la oportunidad de explorar neuromoduladores, como la naltrexona tópica, la capsaicina y el cannabidiol (CBD), como terapias indicadas para la enfermedad inflamatoria de la piel.

En este trabajo nos centramos en el CBD puesto que tiene efecto antiinflamatorio, antioxidante, antipruriginoso y no produce efectos psicoactivos negativos. Se considera que las afecciones dermatológicas que se podrían beneficiar en mayor medida con el tratamiento con CBD son las que se detallan y describen brevemente a continuación.

### ➤ Dermatitis Atópica

La dermatitis atópica o eccema es un trastorno cutáneo inflamatorio crónico con una patogenia compleja que involucra susceptibilidad genética, disfunción de la barrera inmunitaria y epidérmica y factores ambientales. El prurito es el principal síntoma, las lesiones varían entre el eritema leve y la liquenificación grave. El diagnóstico se basa en la anamnesis y la exploración. El tratamiento se realiza con agentes humectantes, la evitación de los desencadenantes alérgicos e irritativos y, a menudo, el uso de corticoides tópicos o inmunomoduladores. La dermatitis atópica de la niñez suele resolver o disminuir significativamente en la edad adulta. (8)

La dermatitis atópica (DA) canina es una enfermedad alérgica multifactorial que afecta hasta al 27% de los perros, esta se asocia con una disfunción de la barrera inmunitaria y anormal de la piel y es una de las principales causas del prurito. Actualmente existen diversas opciones farmacológicas para su tratamiento; sin embargo, debido a los elevados costos, los efectos secundarios y/o una larga fase de latencia, constantemente se desarrollan tratamientos a base de compuestos naturales. (9)

La hipersensibilidad relacionada con la DA se consideró originalmente como una respuesta de linfocitos polarizados Th2, especialmente en la fase aguda de la enfermedad. Se sabe, que la DA a menudo se asocia con múltiples fenotipos de linfocitos caracterizados por la producción de una variedad compleja de citocinas, incluidos los mediadores de respuesta tanto Th1 como Th2, que promueven la inflamación. Como hemos visto en apartados anteriores los receptores cannabinoides modulan las citosinas proinflamatorias por lo que se esperan resultados prometedores con la utilización del CBD y su efecto antiinflamatorio.

### ➤ Dermatitis seborreica

La dermatitis seborreica (DS) es la inflamación de regiones de la piel que tienen una alta densidad de glándulas sebáceas, como son la cara, el cuero cabelludo y la parte superior del tronco, también se detecta estrés oxidativo. El proceso inflamatorio está mediado por metabolitos fúngicos de *Malassezia spp*, una levadura normal de la piel. La DS ocurre con mayor frecuencia en

pacientes con VIH y en aquellos con determinados trastornos neurológicos. (10)

Causa prurito, caspa, y descamación grasosa, amarillenta en la base del cabello y en el rostro. El diagnóstico se realiza con el examen físico. El tratamiento se realiza con alquitrán o champús médicos y corticoides y antifúngicos tópicos. (11)

➤ Acné vulgar

El acné vulgar es la formación de comedones, pápulas, pústulas, nódulos y/o quistes como resultado de la obstrucción y se caracteriza por 4 factores patógenos principales; producción excesiva de sebo, inflamación, hiperqueratinización folicular y crecimiento excesivo de *Propionibacterium acnes*. (12)

El acné se desarrolla en la cara y parte superior del tronco. Afecta con mayor frecuencia a adolescentes. El diagnóstico se realiza mediante el examen físico. El tratamiento, basado en la gravedad, puede incluir una variedad de fármacos tópicos y sistémicos para disminuir la producción de grasa, la formación de comedones, la inflamación, la cantidad de bacterias, así como para lograr una queratinización normal.

La isotretinoína es uno de los fármacos más utilizados en el tratamiento del acné, es conocida por su teratogenicidad, anomalías en las enzimas hepáticas y dislipidemia. El retinoide tópico puede provocar ardor e irritación, y los antibióticos pueden causar resistencia bacteriana. Por lo tanto, se necesitan con urgencia nuevos fármacos que se dirijan a múltiples procesos patológicos del acné con pocos efectos secundarios. (13)

➤ Psoriasis

La psoriasis es la hiperproliferación de queratinocitos epidérmicos combinada con la inflamación de la epidermis y la dermis. Afecta aproximadamente al 1 a 5% de la población mundial y se manifiesta casi siempre con pápulas y placas eritematosas, bien delimitadas, cubiertas por una descamación de color plata. Los síntomas suelen ser leves, aunque puede presentar prurito leve a intenso. Algunas personas desarrollan un cuadro grave con artritis dolorosa (artritis psoriásica). El diagnóstico se basa en el aspecto y

la distribución de las lesiones. El tratamiento puede incluir agentes tópicos (p. ej., emolientes, análogos de la vitamina D3, retinoides, alquitrán de hulla, ditranol, corticosteroides), fototerapia (UV) y, en casos graves, fármacos sistémicos (metotrexato, retinoides orales, ciclosporina, agentes inmunomoduladores biológicos). (14)

Se cree que la patogenia de la psoriasis es el resultado de una inmunidad alterada, que posee un componente genético vinculado a los genes inmunitarios y sus vías codificadas. En los últimos años, se ha demostrado que la desregulación de estos genes, incluidos el TNF- $\alpha$  y la IL-23, participa en el desarrollo de la psoriasis. El desarrollo de la psoriasis se acompaña de estrés oxidativo sistémico y local, y la alteración de la homeostasis redox juega un papel clave en los procesos fisiopatológicos, particularmente en las células de la piel. (15)

Los tratamientos actuales para las afecciones dermatológicas como la psoriasis, la dermatitis atópica, acné y dermatitis seborreica, son eficaces pero están limitados por efectos secundarios desfavorables como la aparición de diversas infecciones, irritación, ardor, teratogeneidad, etc. Por tanto, existe una gran necesidad de fármacos de acción local para las enfermedades inflamatorias de la piel con mejores perfiles de riesgo-beneficio. En este sentido, el CBD es un fitocannabinoide de gran interés por su amplio perfil farmacológico que incluye acciones antiinflamatorias y antioxidantes que podrían ser muy beneficiosas en las afecciones que se han comentado previamente. (16)

## 3. Objetivos

### 3.1. Objetivo general

La finalidad principal de este trabajo es la revisión y el análisis de la literatura científica existente sobre la potencial utilidad del CBD para el tratamiento de afecciones dermatológicas.

### 3.2. Objetivos específicos

1. Revisar la eficacia del CBD como antiinflamatorio y antipruriginoso en las distintas enfermedades de la piel (dermatitis atópica, dermatitis seborreica, acné vulgar y psoriasis).
2. Revisar el efecto antioxidante del CBD a través de la regulación del nivel de aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados como el malondialdehído (MDA) o la generación de ROS.
3. Revisar las evidencias sobre la capacidad del CBD para atravesar la piel.



## 4. Metodología

La búsqueda de información para esta revisión bibliográfica sobre la utilidad terapéutica del CBD en el tratamiento de afecciones dermatológicas se ha realizado a través de la consulta directa en la principal base de datos biomédica Medlars Online International Literature (Medline), vía Pubmed. Las palabras clave empleadas en la búsqueda fueron las siguientes: “Cannabidiol”, “Atopic Dermatitis”, “Seborrheic Dermatitis”, “Acne”, “Pruritus” y “Psoriasis”.

La ecuación de búsqueda se desarrolló para su empleo en la base de datos mediante la utilización de los operadores booleanos AND y OR: **“cannabidiol AND (atopic dermatitis OR seborrheic dermatitis OR acné OR pruritus OR psoriasis)”**

Los criterios de inclusión y exclusión utilizados en la revisión fueron los siguientes:

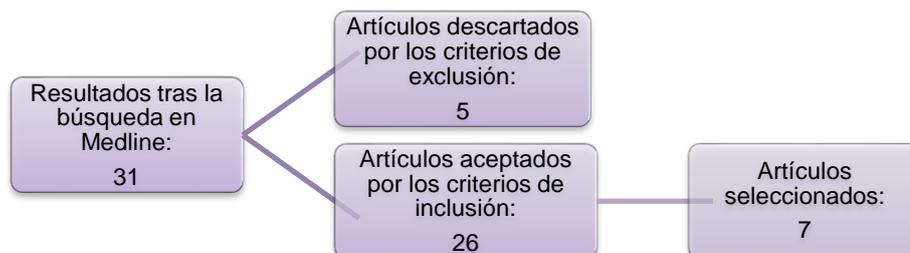
➤ Criterios de inclusión:

- Que el texto completo esté redactado en lengua inglesa o española.
- Que existiera disponibilidad de acceso a dichos estudios, es decir, que se pudiera acceder al texto completo.

➤ Criterios de exclusión:

- Artículos que estuvieran enfocados en otros cannabinoides distintos del CBD.
- Artículos que no relacionaran el CBD con afecciones dermatológicas.

Una vez realizada la búsqueda se recuperaron 31 resultados y en base a los criterios de inclusión y exclusión finalmente fueron seleccionados 7 artículos.



*Figura 1: Diagrama de selección de artículos en la revisión.*

## 5. Resultados

En este apartado se encuentran los resultados obtenidos tras analizar los artículos incluidos en esta revisión. Se ha estructurado dividiéndolo en apartados con las distintas enfermedades a estudiar por los efectos que produce el CBD sobre ellas.

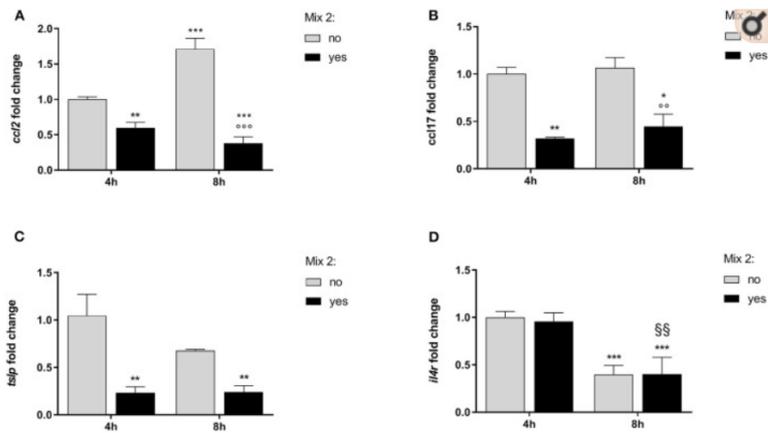
### 5.1. Dermatitis atópica (AD)/ Eccema

- Estudio en perros con dermatitis atópica.

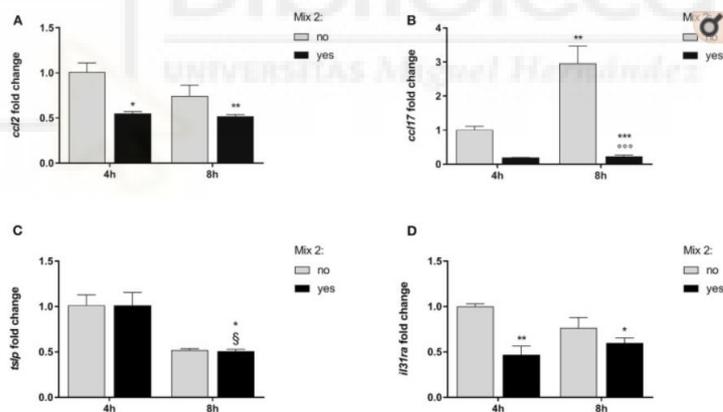
Uno de los estudios realizados del CBD en dermatitis atópica se realizó en animales, en concreto nos centramos en los perros.

Se desarrollaron modelos *in vitro* avanzados para mejorar el estudio preclínico para el descubrimiento de fármacos, con el objetivo de disminuir las pruebas *in vivo*. El propósito fue probar los efectos de una mezcla de nutracéuticos en un modelo canino de AD *in vitro*, que tiene en cuenta la inflamación Th1/Th2. Se eligieron queratinocitos y monocitos por su participación significativa en la progresión de la DA. En particular, la eficacia de la mezcla se evaluó en términos de su capacidad para modular la regulación transcripcional de los genes relacionados con Th1-/Th2, conocidos por conducir a una migración masiva y maduración de leucocitos sanguíneos en el sitio de la lesión y a un aumento del estímulo del picor en la DA. Se procedió al cultivo y estimulación inflamatoria de monocitos-macrófagos de cánidos (DH82) y queratinocitos epidérmicos progenitores de cánidos (CPEK).

Las células inflamadas se trataron con la mezcla nutracéutica que contenía luteolina, piceatannol y cannabidiol en dosis establecidas (Mezcla 1: cannabidiol 10  $\mu$ M, luteolina 10  $\mu$ M y piceatannol 10  $\mu$ M; Mezcla 2: 10:25:25; Mezcla 3: 10:50:50; y Mezcla 4: 10:100:100  $\mu$ M) durante 4 h y 8 h. El medio de cultivo que contenía vehículos solos se añadió a los controles en las mismas condiciones. Debido a su capacidad para mejorar la viabilidad de CPEK sin provocar la muerte celular en la línea celular DH82, se eligió la mezcla 2 para todos los experimentos posteriores. Como se puede observar en las figuras 2 y 3.



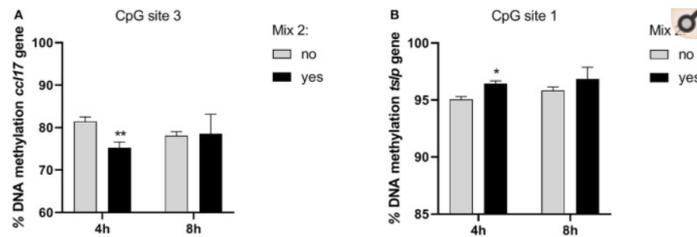
**Figura 2:** La expresión relativa de genes marcadores de dermatitis atópica canina (AD) después del tratamiento con mezcla nutracéutica en células CPEK. Las células inflamadas fueron tratadas (Mezcla sí) o no (Mezcla no) con la mezcla nutracéutica (Mezcla 2) durante 4 y 8 h. Los gráficos de barras muestran la media + SEM de tres experimentos independientes realizados por triplicado. La expresión génica de *ccl2* (A), *ccl17* (B), *tslp* (C) e *il4r* (D) se calculó mediante el método delta-delta Ct ( $\Delta\Delta Ct$ ). Las diferencias estadísticamente significativas entre las condiciones experimentales se informan de la siguiente manera: \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,001$  frente a 4 h sin mezclar; §§  $p < 0,01$ , vs sí mezclar 4 h; °°°  $p < 0,001$  vs sin mezclar 8 h.



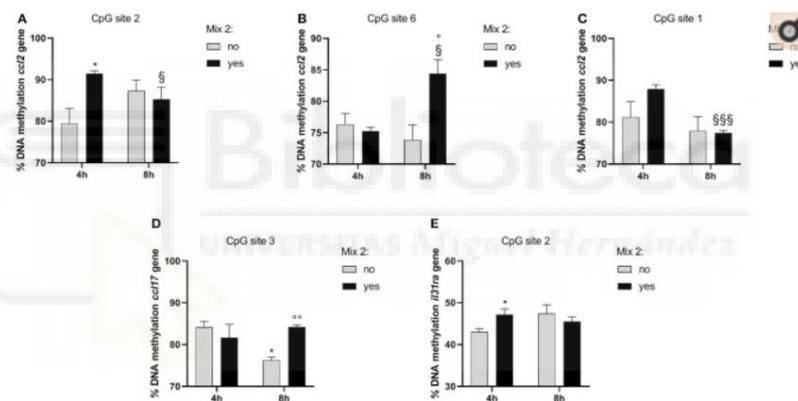
**Figura 3:** La expresión relativa de genes marcadores de AD caninos después del tratamiento con mezcla nutracéutica en células DH82. Las células inflamadas fueron tratadas (Mezcla sí) o no (Mezcla no) con la mezcla nutracéutica (Mezcla 2) durante 4 y 8 h. Los gráficos de barras muestran la media + SEM de tres experimentos independientes realizados por triplicado. La expresión génica de *ccl2* (A), *ccl17* (B), *tslp* (C) e *il31ra* (D) se calculó mediante el método delta-delta Ct ( $\Delta\Delta Ct$ ). Las diferencias estadísticamente significativas entre las condiciones experimentales se informan de la siguiente manera: \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,001$  frente a 4 h sin mezclar; §  $p < 0,05$  vs sí mezclar 4 h.

Para evaluar si los mecanismos epigenéticos podrían explicar los cambios en la expresión génica, se analiza la metilación del ADN en regiones promotoras específicas. Los niveles de metilación del ADN de los sitios CpG

específicos se determinaron utilizando ADN convertido con bisulfito de células DH82 y CPEK mediante pirosecuenciación.



**Figura 4:** Los efectos de la mezcla nutracéutica en la metilación de la isla CpG en células CPEK. Las células inflamadas fueron tratadas (Mezcla sí) o no (Mezcla no) con la mezcla nutracéutica (Mezcla 2) durante 4 y 8 h. Los gráficos de barras representan la media + SEM de tres experimentos independientes realizados por triplicado. La figura muestra el porcentaje de metilación con respecto a *ccl17* (A) y *tslp* (B) expresado como citosina metilada/citosina metilada + citosina no metilada. Las diferencias estadísticamente significativas entre las condiciones experimentales se informan de la siguiente manera: \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ .



**Figura 5:** Los efectos de la mezcla nutracéutica en la metilación de la isla CpG del gen modulado en células DH82. Las células inflamadas fueron tratadas (Mezcla sí) o no (Mezcla no) con mezcla nutracéutica (Mezcla 2) durante 4 y 8 h. Los gráficos de barras representan la media + SEM de tres experimentos independientes realizados por triplicado. La figura muestra el porcentaje de metilación con respecto a *ccl2* (A–C), *ccl17* (D) e *il31ra* (E) expresado como citosina metilada/citosina metilada + citosina no metilada. Las diferencias estadísticamente significativas entre las condiciones experimentales se reportan como sigue: \*  $p < 0,05$ ; §  $p < 0,05$ , §§§  $p < 0,001$  vs sí mezclar 4 h; °  $p < 0,05$ , °°  $p < 0,01$  vs. sin mezclar 8 h.

Por tanto, como se puede ver en las figuras anteriores 4 y 5, la mezcla probada que contenía luteolina, piceatannol y cannabidiol interfirió con la expresión de genes marcadores asociados con la inflamación mediada por Th1 y Th2. En particular, revirtió la sobreexpresión de *ccl2* y *ccl17* (proteínas sobre expresadas en DA canina que están involucradas en procesos

inmunorreguladores e inflamatorios, impulsados por la respuesta de Th1 y Th2) en ambas líneas celulares probadas y también reguló a la baja la expresión de *tslp* en células CPEK e *il31ra* (tienen un papel importante en el prurito) la expresión en células DH82.

Los efectos de la mezcla nutracéutica también fueron evidentes con respecto a la expresión del gen *il4r* en células CPEK y la expresión del gen *tslp* en células DH82. Por lo que la mezcla nutracéutica mostró la capacidad de revertir, a través de un mecanismo epigenético, la sobreexpresión de genes inflamatorios claves de la DA canina, sentando las bases para su aplicación a la terapia farmacológica sostenida o la prevención de recaídas. La modulación epigenética está involucrada en la inducción, el mantenimiento, la heterogeneidad y la respuesta de recuperación de las células T de memoria en la inmunidad relacionada con Th1 y Th2, lo que permite el manejo de la inflamación crónica a través de nutracéuticos que modulan la metilación del ADN. (9)

- Estudio pre-post observacional en humanos

Este estudio tuvo como objetivo evaluar los efectos del CBD tópico como opción terapéutica para la DA. Los participantes se reunieron con dermatólogos y aceptaron participar voluntariamente. Los criterios de inclusión consistieron en lo siguiente:

- Tener 18 años de edad o más.
- Un diagnóstico de DA/eczema confirmado por un dermatólogo certificado antes de la inscripción en el estudio.
- Consideración previa del uso de CBD tópico.
- No estar embarazada o amamantando.

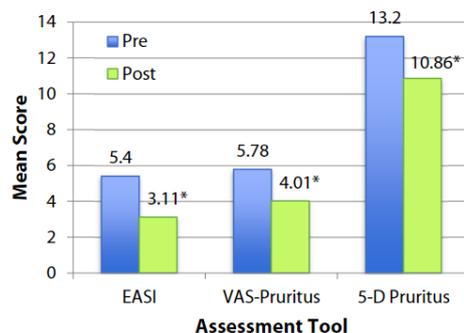
A los pacientes se les proporcionó gel infundido con CBD al 1% que contenía un vehículo de dimeticona y polisilicona-11, así como aceite de cáñamo (CBD al 1% y THC al 0%).

Para evaluar los resultados se usó un cuestionario que los pacientes debían rellenar de siete ítems que evaluaba la edad, el sexo, la duración de la enfermedad, el uso reciente de medicamentos y la satisfacción con su

medicación actual para el eccema. La gravedad de la enfermedad y el prurito se evaluaron mediante el índice de gravedad y área de eccema (EASI), la escala visual analógica de prurito (VAS) y las escalas de prurito 5-D. Estas herramientas de evaluación se repitieron después de la aplicación tras 14 días. Se añadieron seis preguntas adicionales al final del estudio para determinar la frecuencia de aplicación, la dificultad en el uso tópico, el grado de efectos secundarios, si los hubiera, y la satisfacción general de los participantes.

Se realizó un t-test para comparar la puntuación media desde el inicio hasta el final de dos semanas de uso del gel infundido con CBD. Un valor de  $P < 0,05$  fue el umbral de significación (figura 6). Participaron 14 sujetos en el estudio.

- En el EASI 10 sujetos percibieron que su eccema estaba mal o moderadamente controlado; cuatro sujetos (28,57%) creían que su eccema estaba bien controlado.
- Escala analógica visual (prurito): después de dos semanas de aplicación de CBD, todos los sujetos experimentaron una disminución promedio del 29% en la intensidad del prurito (puntuación media: 5,78 frente a 4,01,  $P < 0,05$ ).
- Escala de prurito 5-D, se observó una reducción promedio del 14% en el impacto del prurito en la calidad de vida después de un curso de dos semanas (puntuación media: 13,21 frente a 10,85,  $P < 0,05$ )



**Figura 6:** Puntuaciones medias en herramientas de evaluación antes y después del uso de cannabidiol tópico. \*El cambio general en la puntuación media del área del eccema y el índice de gravedad (EASI), la escala analógica visual (VAS)-prurito y la escala de prurito 5-D después de 2 semanas de uso de gel tópico de CBD al 1 % en pacientes con DA fue significativo ( $P < 0,05$ ).

En cuanto a efectos secundarios, 8 sujetos no experimentaron ninguna reacción al CBD, 5 sujetos notaron cierta incomodidad y escozor tras la aplicación pero 4 de estos decidieron continuar y vieron una reducción del 34,5% en EASI. Un sujeto experimentó un eritema transitorio cuando se aplicó por primera vez, pero el eritema general del sujeto disminuyó en un 27 % en el transcurso de dos semanas. Dos sujetos informaron un empeoramiento de su eczema y no continuaron la aplicación.

Como se ilustra en este estudio, el CBD tópico resultó en una mejora significativa en la picazón, medida tanto por VAS-pruritus como por la escala 5-D. (17)

- Estudio en humanos de CBD tópico con aspartamo

Este estudio tuvo como objetivo evaluar la eficacia de JW100 (una nueva formulación tópica que contiene CBD con aspartamo), para aliviar los signos y síntomas de la DA. Para probar la sinergia potencial del CBD con el aspartamo, se probó una segunda formulación que contenía solo CBD.

Los pacientes fueron seleccionados para un estudio de intervención doble ciego controlado con placebo. Los criterios de inclusión para el estudio fueron:

- Hombres o mujeres sanos de 18 a 65 años con diagnóstico de DA, que involucra >5% de la superficie corporal tratable excluyendo el cuero cabelludo, los pacientes incluidos tenían una Evaluación global estática del investigador (ISGA), Leve o Moderado según la línea de base, tabla 1.
- Los pacientes fueron excluidos si tenían alguna condición que pudiera interferir con el tratamiento en investigación.
- También fueron excluidos si tenían AD inestable consistente con un requisito de alta potencia corticosteroides tópicos o una terapia inmunomoduladora (incluyendo inmunoglobulina intravenosa).
- No estar embarazada o tener planes de embarazo o estar amamantando durante su participación.

Puntuación	Descripción morfológica
<b>0- Claro</b>	Sin signos inflamatorios de dermatitis atópica (sin eritema, sin induración/papulación, sin liquenificación, sin supuración/costras). Post-inflamatorio puede haber hiperpigmentación y/o hipopigmentación.
<b>1- Casi claro</b>	Eritema apenas perceptible, induración/papulación apenas perceptible, y/o liquenificación mínima. Sin supuración ni formación de costras
<b>2- Medio</b>	Eritema leve pero definido (rosado), induración leve pero definida/papulación y/o liquenificación ligera pero definitiva. Sin supuración o formación de costras
<b>3- Moderado</b>	Eritema claramente perceptible (rojo opaco), induración claramente perceptible/papulación y/o liquenificación claramente perceptible y la formación de costras puede estar presente.
<b>4- Severo</b>	Eritema marcado (rojo profundo o brillante), induración/papulación marcada, y/o marcada liquenificación. La enfermedad está muy extendida. Puede haber supuración o formación de costras.

**Tabla 1:** Descripciones morfológicas de la escala Investigator's Static Global Assessment (ISGA)

Los pacientes se dividieron en grupos aleatorizados; Grupo 1: JW-100, CBD puro de cáñamo con aspartamo, Grupo 2: CBD puro de cáñamo y Grupo 3: placebo, en una proporción de 1:1:1. Los pacientes recibieron instrucciones de aplicar los tratamientos asignados al menos dos veces al día durante 14 días a sus áreas afectadas por DA. No se permitieron otros tratamientos para la DA durante el curso del estudio. Las puntuaciones ISGA de los pacientes se evaluaron dos veces, una al inicio (la primera visita) y después de 14 días de tratamiento.

Sesenta y seis pacientes se inscribieron en el estudio, en los cuales 57 pacientes completaron el ensayo y se incluyeron en el análisis. 18 pacientes se incluyeron en el grupo JW-100, 22 en el grupo CBD solo y 17 pacientes en el grupo placebo.

Treatment Groups	N	Baseline	2 Weeks	Change	p-value*
		ISGA, Avg. (SD)	ISGA, Avg. (SD)		
CBD +ASP	18	2.56 (0.98)	1.28 (1.13)	-1.278	0.042
CBD	22	2.24 (1.09)	1.43 (0.68)	-0.810	0.699
Placebo	17	2.24 (1.03)	1.53 (1.12)	-0.706	n/a

\*p-values calculated versus placebo (2-tailed t-test, 95% CI).

**Tabla 2:** reducción ISGA tras 2 semanas de tratamiento con JW-100 (CBD+ASP), CBD solo, o Placebo

A los 14 días, el grupo JW-100 demostró la reducción más significativa en puntuación ISGA (1,28, p=0,042) frente a placebo (tabla 2). Se llevó a cabo un subanálisis de pacientes con mejoría en la puntuación ISGA mayor de 2. En el subanálisis (tabla 3), el 50% de los pacientes en el grupo JW-100 lograron

puntuaciones claras o casi claras ( $p= 0,028$ ) en comparación con el 15% en el grupo de placebo. No se informaron eventos adversos de cualquiera de los grupos de tratamiento después de 14 días de usar.

Treatment Groups	N	ISGA 0 or 1	p-value*
CBD +ASP	16	50%	0.028
CBD	15	20%	0.727
Placebo	13	15%	n/a

\*p-values calculated versus placebo (2-tailed t-test, 95% CI).

**Tabla 3:** Porcentaje de pacientes con AD grave (ISGA  $\geq 2$ ) que alcanzan clara o casi clara (ISGA 0 o 1) con al menos un grado de 2 de mejora desde el inicio del tratamiento con JW100 (CBD+ASP), solo CBD o placebo.

Finalmente se observa que la nueva formulación tópica JW-100, demostró reducir significativamente la puntuación ISGA en pacientes con AD después de 14 días de uso. La mitad de los pacientes con DA de leve a moderada (ISGA $\geq 2$ ) logró una puntuación clara o casi clara (ISGA 0 o 1) con al menos una mejoría de 2 grados desde el inicio después de 2 semanas de tratamiento con JW-100. Además, parece haber un efecto aditivo sobre la eficacia con la combinación de CBD y aspartamo. (18)

## 5.2. Dermatitis seborreica

Se llevó a cabo un estudio que tuvo como objetivo evaluar la eficacia de un champú con CBD como principal ingrediente para el tratamiento de la dermatitis seborreica (DS) por sus efectos antiinflamatorios en la unidad pilosebácea y su potencial para reducir el estrés oxidativo. Este champú también contiene ketoconazol que reduce *Malassezia spp* y numerosos ingredientes que promueven el crecimiento capilar.

Los criterios de inclusión que se llevaron a cabo fueron:

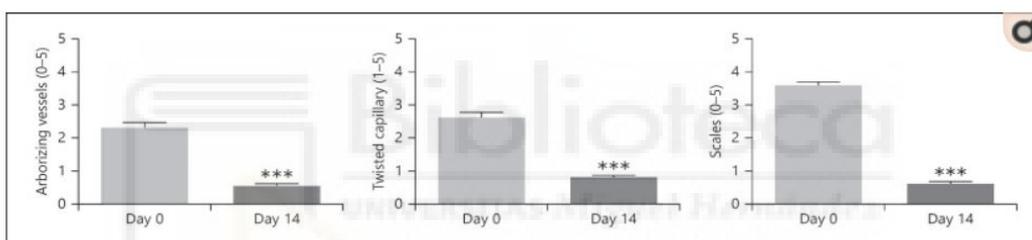
- Personas de ambos sexos.
- De 18 a 65 años de edad.
- Con psoriasis del cuero cabelludo de leve a moderada o DS.

Los criterios de exclusión fueron alopecia, embarazo/lactancia, antecedentes de trasplante capilar y alergia conocida o sensibilidad a la medicación del estudio o a cualquiera de sus componentes.

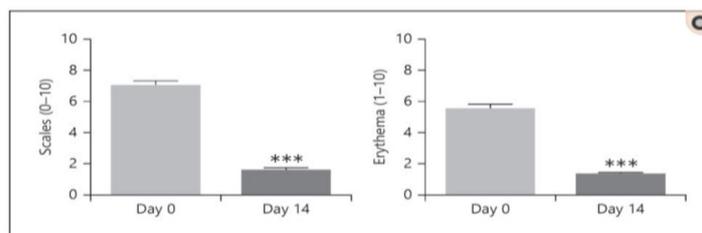
Los sujetos proporcionaron una idea de los síntomas de picazón y ardor al responder una serie de preguntas. La gravedad general de la picazón y el ardor se evaluó mediante una escala de 10 puntos (donde 1= ninguno). También se evaluó la reducción posterior de la picazón y el ardor utilizando una escala de 7 puntos (donde -3 = gran disminución y +3 = gran aumento).

Los pacientes usaron el champú del estudio durante un período de 14 días sin cambiar su frecuencia de lavado. Las comparaciones entre grupos se realizaron mediante la prueba t de Student y las diferencias se consideraron significativas a  $p \leq 0,05$ .

Se incluyeron 24 hombres y 26 mujeres, de 18 a 61 años (edad media de 38 y 46 años) entre los participantes. Siete sujetos se clasificaron como enfermedad leve y 43 como enfermedad moderada. Veintidós sujetos tenían psoriasis del cuero cabelludo y 28 sujetos DS.



**Figura 7:** Efecto sobre las puntuaciones medias (SEM) después de 2 semanas de tratamiento. Puntuaciones de vasos arborizantes, capilar torcido y escamas evaluadas por videodermoscopia. \*\*\* $p < 0,0001$ .



**Figura 8:** Evaluación clínica. Efecto sobre las puntuaciones medias (SEM) de eritema y descamación después de 2 semanas de tratamiento. Puntuaciones utilizando una escala de 10 puntos. \*\*\* $p < 0,0001$ .

Después de 2 semanas de tratamiento con el champú del estudio, las puntuaciones de severidad para vasos arboriformes, capilares retorcidos y escamas se redujeron a  $0,5 \pm 0,05$ ,  $0,8 \pm 0,05$  y  $0,6 \pm 0,05$ , respectivamente como se muestra en la figura 7. Las puntuaciones de gravedad para el eritema y la descamación se redujeron a  $1,3 \pm 0,05$  y  $1,6 \pm 0,05$ , respectivamente como

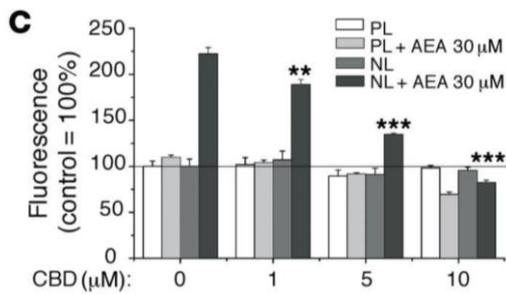
se observa en la figura 8. Las puntuaciones medias de la evaluación de los sujetos para la tolerabilidad y la satisfacción general al final del estudio fueron de 9,0 (rango 7–10). No se informaron efectos secundarios. Las puntuaciones medias de olor, consistencia y facilidad de aplicación fueron 8,7, 8,1 y 9,2, respectivamente (de una puntuación máxima de 10). No hubo diferencias significativas de género en términos de reducción de la picazón o ardor, la tolerabilidad o la satisfacción del sujeto.

Por tanto en este estudio se demostró que el champú que contiene CBD de amplio espectro es muy eficaz para reducir los signos de inflamación del cuero cabelludo (vasos arboriformes, capilares torcidos y escamas), así como para reducir los síntomas de eritema y descamación, picazón y ardor. La gravedad inicial fue similar en hombres y mujeres, y no hubo una diferencia significativa de género en términos de reducción de la picazón y el ardor, la tolerabilidad o la satisfacción del sujeto en hombres o mujeres. (10)

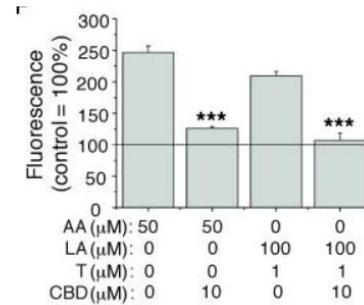
### 5.3. Acné vulgar

Este estudio trata de revelar las acciones del CBD en la glándula sebácea humana, utilizando sebocitos SZ95 humanos y la técnica de cultivo de órganos de piel humana de espesor completo (hSOC).

Se evaluaron los efectos biológicos del CBD (1-10  $\mu\text{M}$ ) en la lipogénesis de los sebocitos SZ95. Ni la tinción semicuantitativa de Oil Red O ni la cuantitativa de Nile Red indicaron cambios en la síntesis de lípidos basales neutros (sebáceos) de los sebocitos SZ95 después del tratamiento con CBD de 24 y 48 horas. Sin embargo, el CBD inhibió notablemente la acción lipogénica del endocannabinoide (eCB) prototípico, anandamida (AEA), de una manera dosis dependiente (1–10  $\mu\text{M}$ ), figura 9. También se probó su efecto sobre las acciones de otras sustancias lipogénicas, el CBD inhibió eficazmente la síntesis de lípidos inducida por el ácido araquidónico (AA) o la combinación de ácido linoleico y testosterona (LA-T) indicando que el efecto del CBD no es “SEC específico” sino que tiene acción lipostática “universal”, figura 10.

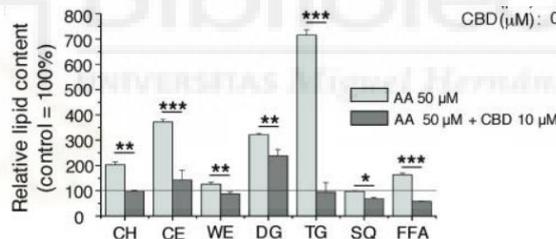


**Figura 9:** Determinación cuantitativa de la síntesis de lípidos (tinción con Rojo Nilo). \*\* $P < 0,01$ , \*\*\* $P < 0,001$  en comparación con el grupo tratado con AEA. PL, lípidos polares; NL, lípidos neutros.



**Figura 10:** Síntesis de lípidos neutros (tinción con Rojo Nilo). \*\*\*  $P < 0,001$  en comparación con el grupo tratado con AA o LA-T respectivo.

Se investigaron los efectos del CBD en el lipidoma de los sebocitos SZ95 en condiciones in vitro que imitaban circunstancias "similares al acné" (esta última se logró mediante el uso de un mediador inflamatorio clave "pro-acné", AA). Destacar que el CBD normalizó casi por completo la lipogénesis "patológica" aumentada por AA, figura 11.

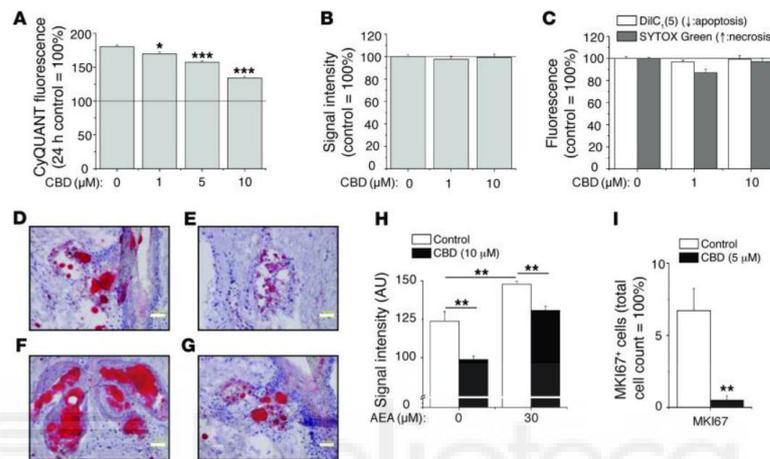


**Figura 11:** Análisis del lipidoma sebáceo. Las clases de lípidos sebáceos se analizaron mediante HPLC-ToF/MS en sebocitos. CH, colesterol libre; CE, ésteres de colesterol; WE, ésteres de cera; DG, diacilglicérol; TG, triacilglicérol; SQ, escualeno; AGL, ácidos grasos libres. Los resultados se expresan como el porcentaje del control del vehículo (media  $\pm$  DE de 3 determinaciones independientes). La línea continua indica 100%. \*  $P < 0,05$ , \*\*  $P < 0,01$ , \*\*\*  $P < 0,001$ .

Los resultados anteriores sugirieron que el CBD puede normalizar principalmente la producción excesiva y anormal de lípidos, tanto cuantitativa como cualitativamente, inducida por estímulos que promueven el acné.

Se vio que la proliferación de sebocitos SZ95 se redujo significativamente en presencia de CBD (1–10  $\mu$ M) con un efecto anti proliferativo "puro" (figura 12A). Se demostró que estas concentraciones de CBD no disminuyeron la viabilidad celular ni indujeron la apoptosis o la necrosis de los sebocitos SZ95 (figura 12B-C). La aplicación prolongada de CBD 10  $\mu$ M

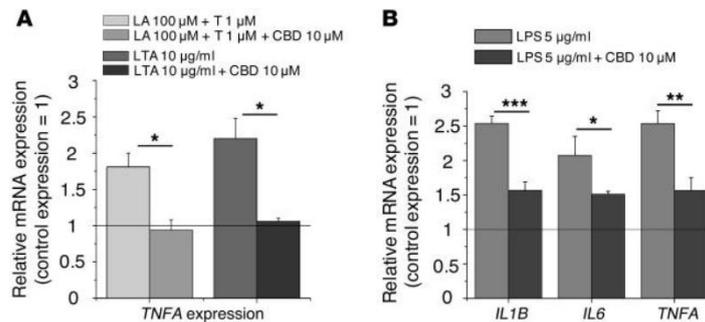
(tratamientos de 6 días) disminuyó el número de células y la lipogénesis (figura 12D-E). Los ensayos de hSOC, imitan la función de las glándulas sebáceas humanas *in vivo*, demostraron que la aplicación de CBD previno por completo la acción lipogénica de AEA *in situ* y disminuyó la lipogénesis basal (figura 12D-H). Asimismo, el CBD suprimió notablemente la expresión del marcador de proliferación MKI67 (Figura 12I). Esto sugiere que el CBD también puede funcionar como un potente agente sebo-estático *in vivo*.



**Figura 12:** (A) Ensayo de proliferación CyQUANT después de tratamientos (ttos.) de 72h. \* $P < 0,05$ , \*\*\* $P < 0,001$  en comparación con el control del vehículo de 72 h. La línea sólida indica el nivel del control de vehículos de 24 h. (B) ensayo MTT. Viabilidad de los sebocitos tras ttos de 48h. (C) Ensayos de muerte celular después de ttos de 24h. (H) Análisis estadístico de la producción de lípidos en 4 secciones histológicas por grupo. Los resultados se expresan como media  $\pm$  SEM. \*\* $P < 0,01$ . (I) Análisis estadístico del número de células MKI67<sup>+</sup> en 2 secciones histológicas por grupo (hSOC; 48h). \*\* $P < 0,01$  en comparación con el control del vehículo. (D–G) hSOC de (D) control, (E) CBD 10  $\mu$ M, (F) AEA 30  $\mu$ M y (G) AEA 30  $\mu$ M más CBD 10  $\mu$ M (14 días; sebo: tinción Oil Red O, rojo; núcleos: hematoxilina, azul).

También se evaluaron los efectos antiinflamatorios del CBD sobre los sebocitos humanos, mediante el modelado de infecciones Gram-negativas (aplicando el activador TLR4, LPS) e infecciones Gram-positivas (utilizando el ácido lipoteicoico activador TLR2 [LTA]).

El CBD evitó por completo que los tratamientos anteriores elevaran la expresión de TNFA (Figura 13). Además, el CBD normalizó la expresión de, IL1B e IL6 inducida por LPS (Figura 13B).



**Figura 13:** (A) Expresión de ARNm de TNFA después de ttos. con agonistas de TLR y lipogénicos "pro-acné" de 24h con o sin CBD. \* $P < 0,05$  en comparación con los ttos. libres de CBD correspondientes. (B) Expresión de ARNm de IL1B, IL6 y TNFA después de un tto. con LPS de 24h con o sin CBD. \* $P < 0,05$ , \*\* $P < 0,01$ , \*\*\* $P < 0,001$  en comparación con los ttos sin CBD correspondientes. (A y B) Los datos se presentan utilizando el método  $\Delta\Delta CT$ ; GAPDH a expresión de ARNm normalizada del control del vehículo que se estableció como 1 (línea continua).

Por tanto, en este estudio se evidencia que el CBD, sin comprometer la viabilidad, normaliza la lipogénesis patológicamente elevada inducida por agentes "pro-acné" (tanto de manera cuantitativa como cualitativa), suprime la proliferación celular, e impide las acciones de activación de TLR o agentes "pro-acné" para elevar los niveles de citoquinas proinflamatorias. Además, se ha demostrado que las acciones sebo-estáticas del CBD también se desarrollaron en condiciones "similares a las in vivo" como se muestra en la figura 12. (13)

#### 5.4. Psoriasis

- Estudio sobre los efectos del CBD en el metabolismo de fosfolípidos en queratinocitos.

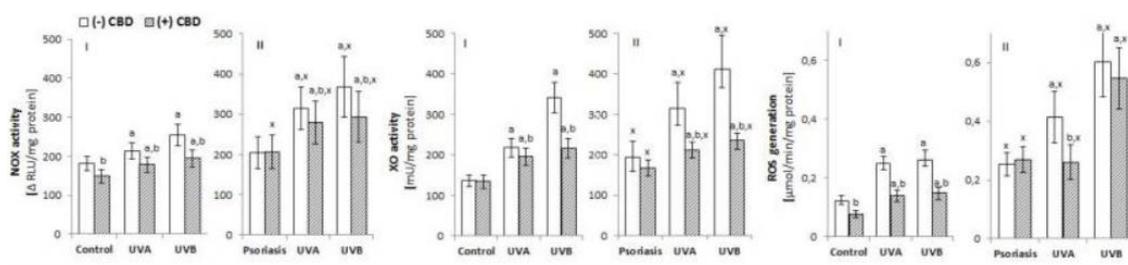
El propósito de este estudio fue evaluar el efecto del CBD sobre el sistema redox y el metabolismo de los fosfolípidos inducido por la radiación UV en queratinocitos cultivados aislados de la piel de pacientes con psoriasis en comparación con controles sanos.

Se recogieron tejidos de piel de 30 pacientes no tratados con diagnóstico de psoriasis vulgar y 15 voluntarios sanos. La población de estudio incluyó a 11 hombres y 19 mujeres con un rango de edad de 27 a 54 años y 6 hombres sanos y 9 mujeres saludables con un rango de edad de 28 a 52 años formando

un grupo de control. Ninguno de los pacientes o sujetos sanos recibió medicamentos tópicos, orales o inyectables durante las 4 semanas previas al estudio. Se excluyeron del estudio los pacientes con antecedentes que indicaran la presencia de otros trastornos. Ninguno de los participantes del estudio era fumador o consumidor excesivo de alcohol.

Para evaluar el efecto de la psoriasis en el equilibrio redox de la epidermis, se determinó la generación de ROS y la actividad/nivel de antioxidantes enzimáticos y no enzimáticos en queratinocitos de pacientes con psoriasis vulgar. Los pacientes con psoriasis presentaban una mayor actividad de las enzimas responsables de la generación celular del anión superóxido (NOX, XO) y también mostraron una mayor generación de ROS en comparación con las células de controles sanos. Además, la exposición de los queratinocitos a la radiación UVA/UVB aumentó la actividad de NOX y XO y los niveles de ROS especialmente en células de pacientes con psoriasis.

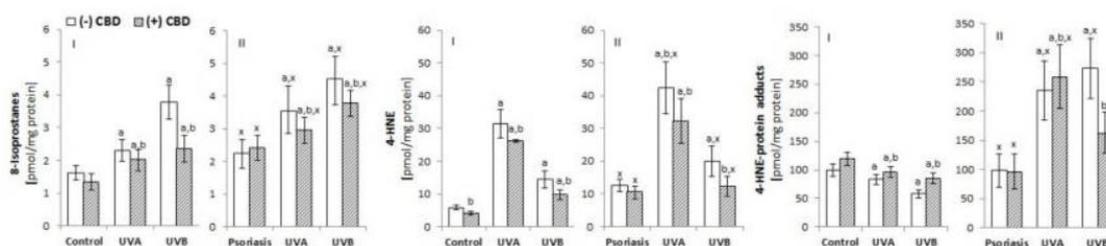
Se demostró que el tratamiento con CBD previene parcialmente las alteraciones en el equilibrio redox de los queratinocitos en pacientes con psoriasis, así como después de la radiación UV (Figura 14). Sin embargo, en el caso de los queratinocitos de pacientes con psoriasis, el CBD solo evitó el aumento de los niveles de ROS bajo la influencia de la radiación UV. Destacar que el CBD redujo claramente el nivel de ROS en los queratinocitos de individuos sanos, tanto no irradiados como irradiados.



**Figura 14:** Efecto del cannabidiol (CBD) (4 μM) sobre la actividad de NADPH oxidasa y xantina oxidasa (XO), así como sobre la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) en queratinocitos expuestos a UVA (30 J/cm<sup>2</sup>) y UVB (60 mJ/cm<sup>2</sup>) radiación. *p* < 0,05.

Los queratinocitos de pacientes con psoriasis se caracterizaron por un nivel significativamente más alto de productos de peroxidación de lípidos dependientes de ROS, incluido, aproximadamente, un aumento del doble en 4-

HNE (un producto aldehído de la fragmentación de fosfolípidos) y un aumento del 30% en 8-HNE isoprostanos (el producto de la ciclación de fosfolípidos) (Figura 15). En consecuencia, se observó un nivel aumentado de aductos de proteína 4-HNE. El tratamiento con CBD redujo el nivel de 8-isoprostanos, así como los aductos de proteína 4-HNE y el 4-HNE en queratinocitos irradiados con UV, y tuvo un efecto más fuerte en las células de los pacientes con psoriasis en comparación con las células de personas sanas.



**Figura 15:** El efecto del CBD ( $4 \mu\text{M}$ ) sobre los productos de peroxidación lipídica, como los 8-isoprostanos y el 4-HNE, así como los niveles de aducto de proteína 4-HNE en queratinocitos expuestos a UVA ( $30 \text{ J/cm}^2$ ) y UVB ( $60 \text{ mJ/cm}^2$ ) radiación.  $p < 0,05$ .

La consecuencia del estrés oxidativo, que se observa tanto en la manifestación de la psoriasis como después de la radiación UV, es un metabolismo de fosfolípidos dependiente de enzimas intensificado. Dos de estos productos del metabolismo son dos endocannabinoides básicos, AEA y 2-AG (tras la radiación UV los niveles disminuyeron) y un endocannabinoide atípico PEA (tras UV los niveles aumentaron significativamente); los cambios fueron mayores en psoriasis. El CBD contrarrestó tanto la reducción de AEA en los queratinocitos de individuos sanos como el aumento del nivel de PEA en los queratinocitos psoriásicos (con y sin radiación UV).

Por lo que concluyen que el tratamiento con CBD, que conduce a la acumulación de CBD principalmente en las membranas de los queratinocitos, particularmente en las células de psoriasis irradiadas con UV, reduce las modificaciones de los fosfolípidos oxidativos y sus consecuencias. Al mismo tiempo, el CBD, al aumentar el nivel de PEA, puede contribuir a reducir la inflamación. Se observó un aumento más fuerte en la expresión del receptor CB2 en ambos grupos de queratinocitos (de sujetos sanos y pacientes)

tratados con CBD; Esto confirma que el CBD es un verdadero agonista de los receptores CB2. (15)

- Estudio sobre el CBD y las propiedades fisicoquímicas de las membranas de queratinocitos y fibroblastos.

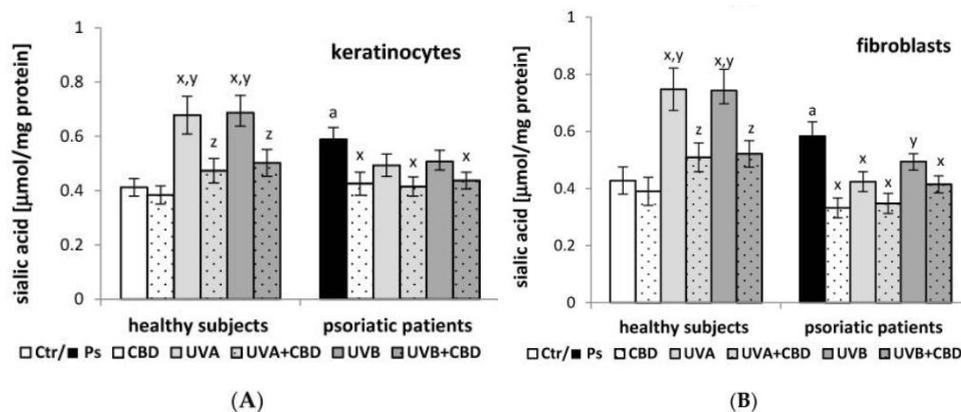
El objetivo de este estudio fue determinar los efectos del CBD sobre la composición, así como las propiedades eléctricas de las membranas celulares de queratinocitos y fibroblastos irradiados con radiación UVA/B de pacientes psoriásicos y personas sanas.

Se recolectaron tejidos de piel de seis pacientes no tratados diagnosticados con psoriasis vulgar (3 hombres y 3 mujeres; rango de edad: 26-53 años) y seis pacientes sanos voluntarios (individuos emparejados por sexo y edad que forman un grupo de control; rango de edad: 26-58 años). Los principales criterios de exclusión para ambos grupos fueron: recibir medicamentos tópicos u orales durante las 4 semanas previas al estudio, comorbilidades o abuso de tabaco/alcohol.

Se encontró que el desarrollo de la psoriasis llevó a una reducción en los niveles de tipos individuales de fosfolípidos, incluyendo fosfatidilcolina (PC), fosfatidiletanolamina (PE), fosfatidilserina (PS) y fosfatidilinositol (PI), en queratinocitos y fibroblastos de pacientes con psoriasis en comparación con las células de individuos sanos. La exposición a CBD redujo los niveles de todos los tipos de fosfolípidos; tras exposición a UV ocurrió lo contrario. Las células tratadas con CBD tras UV de personas sanas se caracterizaron por una reducción en los niveles de fosfolípidos, mientras que en pacientes psoriásicos se observó un aumento.

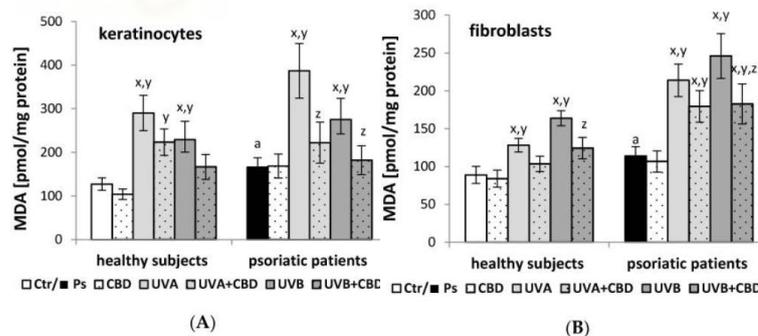
Además de los cambios en la composición de los fosfolípidos, se vio que el desarrollo de la psoriasis condujo a un aumento de los niveles de ácido siálico tanto en los queratinocitos como en los fibroblastos de la piel (alrededor del 70% y el 30%, respectivamente) en comparación con el control. Por el contrario, el tratamiento con CBD redujo significativamente el nivel de ácido siálico, pero solo en las células de pacientes con psoriasis. Tras UV el nivel de ácido en personas sanas fue superior a las células control mientras que las de

psoriasis fueron menores. La administración de CBD tras UV disminuyó el nivel en personas sanas y pacientes psoriáticos, como vemos en la figura 16.



**Figura 16:** El contenido de ácido siálico en queratinocitos (A) y fibroblastos (B) aislados de piel de sujetos sanos (Ctr) ( $n=6$ ) y pacientes psoriáticos (Ps) ( $n=6$ ) expuestos a UVA ( $30\text{J}/\text{cm}^2$ ) y Radiación UVB ( $60\text{mJ}/\text{cm}^2$ ) así como sin tratar y tratada con cannabidiol (CBD) ( $4\ \mu\text{M}$ ).

Tanto la psoriasis como la radiación UV producen un cambio del equilibrio redox cuya consecuencia es un aumento en el nivel del producto de peroxidación lipídica MDA en queratinocitos y fibroblastos de pacientes con psoriasis. La administración de CBD después de la irradiación con UV disminuyó el nivel de MDA tanto en sujetos sanos como en psoriáticos (figura 17).



**Figura 17:** El nivel de producto de peroxidación lipídica [malondialdehído (MDA)] en queratinocitos (A) y fibroblastos (B) aislados de piel de sujetos sanos (Ctr) ( $n=6$ ) y pacientes psoriáticos (Ps) ( $n=6$ ) expuestos a UVA ( $30\ \text{J}/\text{cm}^2$ ) y radiación UVB ( $60\ \text{mJ}/\text{cm}^2$ ) así como tratados y no tratados con CBD ( $4\ \mu\text{M}$ ).

Bajo condiciones fisiopatológicas (en este caso la psoriasis), ocurren cambios en la composición de fosfolípidos y proteínas de las membranas celulares. Como resultado, se producen cambios en las propiedades de la

bicapa lipídica y, por tanto, en la carga eléctrica de la membrana. Por lo tanto, la evaluación de la densidad de carga superficial de una membrana celular en función del pH y los parámetros que describen la membrana, como las concentraciones superficiales de grupos ácidos ( $C_{TA}$ ) y grupos básicos ( $C_{TB}$ ) y sus constantes de asociación con los iones de hidrógeno ( $K_{AH}$ ) y los iones de hidroxilo ( $K_{BOH}$ ), permite monitorear los cambios fisiopatológicos resultantes del desarrollo de la enfermedad y la influencia de factores tanto físicos como químicos en los tejidos y las células.

En este estudio, en las membranas celulares de queratinocitos y fibroblastos de pacientes psoriáticos, se observó un aumento de la carga eléctrica negativa respecto al control, correspondiente a un aumento de los valores de  $C_{TA}$ ,  $C_{TB}$  y  $K_{BOH}$ , y una disminución de  $K_{AH}$ . Pero tras la administración de CBD se redujo significativamente la carga negativa de la membrana,  $C_{TA}$  y  $K_{BOH}$ , así como aumentó el valor de  $K_{AH}$  de las células de la piel de los pacientes con psoriasis.

Tras irradiar las células de la piel de personas sanas con radiación UV, la carga eléctrica negativa de la membrana,  $C_{TA}$ ,  $C_{TB}$  y  $K_{BOH}$  aumentó significativamente, mientras que  $K_{AH}$  disminuyó. Los queratinocitos y fibroblastos expuestos a CBD después de la irradiación UV de personas sanas se caracterizaron por una carga de membrana negativa significativamente reducida,  $C_{TA}$ ,  $C_{TB}$  y  $K_{BOH}$ , y un aumento en  $K_{AH}$  en comparación con los valores de las células irradiadas sin tratamiento con CBD.

Los resultados de este estudio demostraron que durante el desarrollo de la psoriasis disminuyeron los niveles y la localización de los fosfolípidos de la membrana celular y aumentaron los niveles de ácido siálico y del producto de peroxidación lipídica MDA, lo que provocó un aumento de la carga negativa en la superficie de los queratinocitos y membranas de fibroblastos. Se sabe que tales cambios pueden afectar las interacciones entre las células así como entre las células (especialmente las membranas celulares) y los iones o moléculas en su entorno. Como resultado, pueden causar trastornos de la función celular y promover el desarrollo de enfermedades.

Este estudio también confirma el efecto antioxidante del CBD ya que reduce la severidad de la peroxidación lipídica, según lo evaluado por el nivel de MDA. Sin embargo, los resultados sugieren que, tanto bajo la influencia de la radiación UV como del CBD, se producen cambios metabólicos en los queratinocitos y fibroblastos en personas sanas y en personas con psoriasis, lo que promueve la modificación de la composición de la membrana celular. La consecuencia es que se modifican las propiedades fisicoquímicas de estas membranas celulares, observándose mayores cambios en pacientes con psoriasis, lo que puede favorecer la apoptosis de estas células. Al contrario, la exposición de las células de la piel de personas sanas a los rayos UV y al CBD impidió significativamente los cambios causados por esta radiación, lo que sugiere que el CBD, como componente de la fototerapia, tiene un efecto beneficioso sobre la piel sin cambios para el tratamiento de la psoriasis. (19)

Afección Dermatológica	Tratamiento	Evaluación	Resultados	Referencias
Dermatitis atópica	Mezcla nutracéutica: 10µM CBD, 25 µM luteolina y 25 µM piceatannol. Durante 4-8h.	Sobreexpresión de genes inflamatorios.	↓ <i>sobreexpresión ccl2</i> y <i>ccl17</i> . ↓ expresión <i>tslp</i> en células CPEK e <i>il31ra</i> en células DH82.	9
	Gel infundido con CBD al 1%. Durante 14 días.	Área de eccema y el prurito. Mediante EASI, VAS-Pruritus y 5-D Pruritus.	↓ EASI en 4 sujetos y sin cambios 8. ↓ prurito en VAS-Pruritus y 5-D Pruritus.	17
	Fórmula tópica JW100 (CBD+aspartamo). Durante 14 días.	Evaluación global según ISGA	↓ de la puntuación ISGA, mejoría de 2 grados.	18
Dermatitis seborreica	Champú con CBD. Durante 14 días.	Evaluación de la picazón y ardor en una escala de 10 puntos.	↓ síntomas de inflamación del cuero cabelludo, eritema, descamación, picazón y ardor. Puntuación media de	10

			9.	
Acné vulgar	Tratamiento en sebocitos SZ95 con CBD en 24-48 horas.	Evaluación de la proliferación celular de SZ95 y acciones de activación TLR o agentes "pro-acné".	Suprime la proliferación celular. Impide la activación de TLR. ↓ la inflamación.	13
Psoriasis	Tratamiento en queratinocitos con CBD 4μM sobre NOX, OX, ROS, 8-HNE y 4-HNE, tras tratamiento UV.	Evaluación del equilibrio redox de la epidermis y el metabolismo de fosfolípidos.	El CBD se acumula en las membranas de los queratinocitos, previene el desequilibrio redox, ↑ PEA lo que ↓ la inflamación.	15
	Tratamiento en queratinocitos tras UV con CBD 4μM.	Determinación de los efectos sobre la composición y propiedades eléctricas de las membranas de queratinocitos y fibroblastos tras radiación UV.	↓ la peroxidación lipídica. Carga eléctrica negativa de la membrana $C_{TA}$ , $C_{TB}$ y $K_{BOH}$ , ↓ y ↑ en $K_{AH}$ . Se producen cambios metabólicos en las células. ↓ los cambios fisiológicos producidos por la psoriasis.	19

Tabla 4: resumen artículos recopilados en este trabajo.

## 6. Discusión

La bibliografía revisada en este trabajo evidenció que el CBD ejerce efectos antioxidantes, antiinflamatorios, capacidad de atravesar la barrera cutánea y antipruriginosos.

En el ensayo canino los resultados muestran que el CBD revirtió la sobreexpresión de *ccl2* y *ccl17* en ambas líneas celulares probadas y reguló a la baja la expresión de *tslp* en células CPEK e *il31ra* en células DH82. Tanto *ccl2* y *ccl17* pertenecen a una superfamilia de proteínas secretadas involucradas en procesos inmunorreguladores e inflamatorios impulsados por la respuesta Th1 y Th2, respectivamente y además están altamente sobre expresados en la DA canina. Estos resultados son muy prometedores para tratar el estrés inflamatorio y las alergias en humanos. La limitación que se encuentra en este estudio es que la mezcla de nutracéuticos usada no mostró gran efecto sobre el gen *il31ra*, es una limitación puesto que es de gran relevancia en la DA ya que tiene un papel importante en el prurito.

Sin embargo en un estudio realizado a humanos con un gel tópico de CBD al 1%, se vio que mejoraba el prurito tanto visual como sensitivamente. La limitación que tuvo este estudio fue no tener un grupo control y no realizar un seguimiento a largo plazo.

Otro estudio puso a prueba una fórmula (JW-100) que contenía CBD y aspartamo demostró el efecto antiinflamatorio ya que el eritema se rebajó alrededor de 1-2 puntos según la escala ISGA y además se vio un efecto aditivo con el aspartamo. La limitación que tuvo este estudio fue el pequeño tamaño del estudio pero debido a los buenos resultados obtenidos se prevé que se realice un mayor estudio. Actualmente se está realizando un ensayo clínico mayor que el descrito en esta revisión de alrededor 184 pacientes, este ensayo se encuentra en fase 3 y realizará una comparación de JW-100 con una crema indicada para la DA y comercializada, EUCRISA® (Pfizer). (20)

Con todos estos datos recogidos se muestra que el CBD tiene efecto antiinflamatorio y es útil para la dermatitis atópica, pero debido al pequeño tamaño de los pocos estudios disponibles, se debería profundizar más en la investigación de este compuesto.

En la dermatitis seborreica se estudió un champú con CBD como principal componente y resultó tener un gran efecto en la reducción de la inflamación del cuero cabelludo y en los síntomas de eritema y descamación, picazón y ardor.

El estudio del acné vulgar sugiere que el CBD debido a los efectos lipostáticos, antiproliferativos (de sebocitos SZ95) y antiinflamatorios (impidiendo la activación de TLR o agentes pro-acné), es un agente prometedor para esta indicación. Actualmente hay dos ensayos en curso, uno que inició en 2019 de una crema hidratante que contiene 0,5% de CBD y 0,1% de aceite de cáñamo(21). Y otro que inició en 2018 con una formulación líquida BTX 1503, no específica la cantidad de CBD, este se encuentra en fase 2. (22)

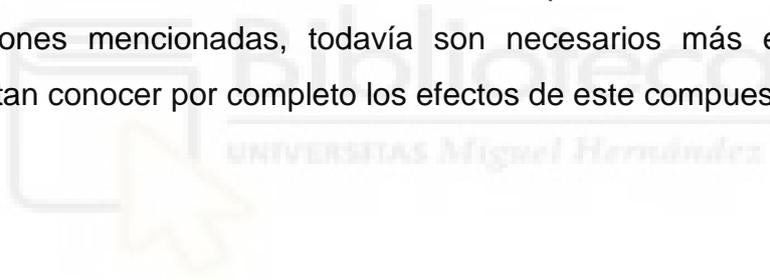
En la psoriasis, uno de los estudios concluye que el CBD se acumula en las membranas de los queratinocitos (sobre todo en los irradiados con UV) y le permite penetrar la piel. El CBD también evitó el aumento de los niveles ROS en las queratinocitos irradiados con UV y en individuos sanos, por lo que previene el desequilibrio redox. Y por último aumenta el nivel de PEA, lo que contribuye a reducir la inflamación. Estos resultados sugieren que el CBD y la terapia UV podrían complementarse.

Otro de los estudios demuestra la acción antioxidante del CBD ya que reduce la peroxidación lipídica según el nivel de MDA. Pero se producen cambios metabólicos en los queratinocitos y fibroblastos, lo que promueve la modificación de la composición de la membrana celular y como consecuencia podría favorecer la apoptosis celular. Pero ocurrió lo contrario con las células sanas por lo que se sugiere tener un efecto beneficioso.

Finalmente se puede decir que el CBD tiene claras acciones antiinflamatorias, antiproliferativas de sebocitos, antioxidantes y un efecto lipofílico que le permite atravesar la barrera de la piel lo que es un gran avance para seguir estudiando en futuros ensayos formulas tópicas para las distintas afecciones dermatológicas.

## 7. Conclusiones

- ❖ Las evidencias disponibles sugieren que el CBD puede ser una potencial estrategia farmacológica para el tratamiento de la dermatitis atópica.
- ❖ El CBD ha demostrado poseer efectos beneficiosos y prometedores para el tratamiento de la dermatitis seborreica.
- ❖ Debido a los efectos lipostático y antiproliferativo de sebocitos SZ95 evidenciados, el CBD es un agente prometedor para el tratamiento del acné.
- ❖ Las evidencias disponibles sugieren que el CBD puede ser una potencial estrategia farmacológica para el tratamiento de la psoriasis de forma complementaria a la terapia UV.
- ❖ El CBD ha demostrado poseer propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y antiproliferativas de sebocitos.
- ❖ A pesar de las evidencias acerca del potencial del CBD en las afecciones mencionadas, todavía son necesarios más estudios que permitan conocer por completo los efectos de este compuesto.



## 8. Bibliografía

1. Radwan MM, ElSohly MA, El-Alfy AT, Ahmed SA, Slade D, Husni AS, et al. Isolation and Pharmacological Evaluation of Minor Cannabinoids from High-Potency Cannabis sativa. *Journal of natural products*. 2015;78(6):1271-6.
2. Singh A, Bilichak A, Kovalchuk I. The genetics of Cannabis—genomic variations of key synthases and their effect on cannabinoid content. *Genome*. 2021;64(4):490-501.
3. Russo EB. Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. *British journal of pharmacology*. 2011;163(7):1344-64.
4. Roberto C. GUÍA ESENCIAL SOBRE LA PLANTA DE CANNABIS Internet: Cannabeta; 2020 [cited 2021 15-11-2021]. Available from: <https://www.cannabeta.eu/es/2020/07/09/guida-essenziale-sulla-pianta-di-cannabis/>.
5. VanDolah HJ, Bauer BA, Mauck KF. Clinicians' Guide to Cannabidiol and Hemp Oils. *Mayo Clinic proceedings*. 2019;94(9):1840-51.
6. Bíró T, Tóth BI, Haskó G, Paus R, Pacher P. The endocannabinoid system of the skin in health and disease: novel perspectives and therapeutic opportunities. *Trends in pharmacological sciences*. 2009;30(8):411-20.
7. Wiley JL, Gourdet CK, Thomas BF. RTI Press Occasional Papers. *Cannabidiol: Science, Marketing, and Legal Perspectives*. Research Triangle Park (NC): RTI Press  
© 2020 Research Triangle Institute. All rights reserved.; 2020.
8. Gonzalez ME. Dermatitis atópica (Eccema) Internet: Manual msd; 2019 [cited 2021 20-11-2021]. Available from: <https://www.msdmanuals.com/es-es/professional/trastornos-dermatol%C3%B3gicos/dermatitis/dermatitis-at%C3%B3pica-eccema>.
9. Massimini M, Dalle Vedove E, Bachetti B, Di Pierro F, Ribecco C, D'Addario C, et al. Polyphenols and Cannabidiol Modulate Transcriptional Regulation of Th1/Th2 Inflammatory Genes Related to Canine Atopic Dermatitis. *Frontiers in veterinary science*. 2021;8:606197.

10. Vincenzi C, Tosti A. Efficacy and Tolerability of a Shampoo Containing Broad-Spectrum Cannabidiol in the Treatment of Scalp Inflammation in Patients with Mild to Moderate Scalp Psoriasis or Seborrheic Dermatitis. *Skin appendage disorders*. 2020;6(6):355-61.
11. Gonzalez ME. Dermatitis seborreica Internet: Manual msd; 2019 [updated 2019; cited 2021 20-11-2021]. Available from: <https://www.msmanuals.com/es-es/professional/trastornos-dermatol%C3%B3gicos/dermatitis/dermatitis-seborreica>.
12. Keri JE. Acné vulgar Internet: Manual msd; 2020 [cited 2021 20-11-2021]. Available from: <https://www.msmanuals.com/es-es/professional/trastornos-dermatol%C3%B3gicos/acn%C3%A9-y-trastornos-relacionados/acn%C3%A9-vulgar>.
13. Oláh A, Tóth BI, Borbíró I, Sugawara K, Szöllösi AG, Czifra G, et al. Cannabidiol exerts sebostatic and antiinflammatory effects on human sebocytes. *The Journal of clinical investigation*. 2014;124(9):3713-24.
14. Das S. Psoriasis Internet: Manual msd; 2020 [cited 2021 20-11-2021]. Available from: <https://www.msmanuals.com/es-es/professional/trastornos-dermatol%C3%B3gicos/psoriasis-y-enfermedades-descamativas/psoriasis>.
15. Jarocka-Karpowicz I, Biernacki M, Wroński A, Gęgotek A, Skrzydlewska E. Cannabidiol Effects on Phospholipid Metabolism in Keratinocytes from Patients with Psoriasis Vulgaris. *Biomolecules*. 2020;10(3).
16. Abels C, Soeberdt M. Can we teach old drugs new tricks?-Repurposing of neuropharmacological drugs for inflammatory skin diseases. *Experimental dermatology*. 2019;28(9):1002-9.
17. Maghfour J, Rundle CW, Rietcheck HR, Dercon S, Lio P, Mamo A, et al. Assessing the effects of topical cannabidiol in patients with atopic dermatitis. *Dermatology online journal*. 2021;27(2).
18. Gao Y, Li Y, Tan Y, Liu W, Ouaddi S, McCoy J, et al. Novel cannabidiol aspartame combination treatment (JW-100) significantly reduces ISGA score in atopic dermatitis: Results from a randomized double-blinded placebo-controlled interventional study. *Journal of cosmetic dermatology*. 2021.

19. Szachowicz-Petelska B, Łuczaj W, Wroński A, Jastrzab A, Dobrzyńska I. The Differential Effect of Cannabidiol on the Composition and Physicochemical Properties of Keratinocyte and Fibroblast Membranes from Psoriatic Patients and Healthy People. *Membranes*. 2021;11(2).
20. Fonseca D. Comparison of JW-100 and EUCRISA® Internet: ClinicalTrials.gov; 2021 [cited 2022 03-01-2022]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05016284?term=cannabidiol&cond=Atopic+Dermatitis+Eczema&draw=2&rank=1>.
21. Granados MA. Effect of a Facial Cream Containing Cannabidiol and Hemp Oil on Skin Hydration and Acne-prone Skin (Dahlia) Internet: ClinicalTrials.gov; 2019 [cited 2022 03-01-2022]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04045119?term=cannabidiol&cond=Acne&draw=2&rank=1>.
22. Pharmaceuticals B. Evaluation of BTX 1503 in Patients With Moderate to Severe Acne Vulgaris Internet: ClinicalTrials.gov; 2018 [cited 2022 03-01-2022]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03573518?term=cannabidiol&cond=Acne&draw=2&rank=2>.