



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

Aplicación del Cannabidiol en afecciones dermatológicas

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Diciembre 2023

Autor: Gabriela Carina Duque Francisco

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutor/es: Amelia Ramón López

Tabla de contenido

1. RESUMEN	4
2. INTRODUCCIÓN	5
3. MATERIAL Y MÉTODOS	10
4. RESULTADOS	12
5. DISCUSIÓN	15
6. CONCLUSIÓN	33
7. BIBLIOGRAFÍA	34



Abreviaturas y/o siglas

- ADI: Índice de Discapacidad en Acné
- AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
- BACH: factor de transcripción
- CB1: Receptor cannabinoide tipo 1
- CB2: Receptor cannabinoide tipo 2
- CBD: cannabidiol
- cfDNA: ADN extracelular circulante
- DA: Dermatitis Atópica
- DeCS: Descriptores en Ciencias de la Salud
- DMSO: dimetilsulfóxido
- HMOX1: gen hemo oxigenasa 1
- IG: Inmunoglobulina
- IL: interleucinas
- ISGA: *Investigator's Static Global Assessment*
- KRT: gen de la queratina
- LPS: lipopolisacáridos
- MeSH: *Medical Subjects Headings*
- MPO: mieloperoxidasa
- NADPH: Nicotiamida-Adenina Dinucleotido fosfato
- NQO1: Quinona Oxidorreductasa 1
- PASI: Índice de la severidad del área de Psoriasis
- ROS: Especie reactiva de oxígeno
- SCORAD: sistema de puntuación para la dermatitis atópica
- SFN: sulforafano
- THC: tetrahidrocanabinol
- TNF- α : factor de necrosis pulmonar
- UVB: Radiación ultravioleta B

1. Resumen

Introducción: Las afecciones dermatológicas como la psoriasis y la dermatitis atópica tiene en común su componente autoinmune que las provoca. A día de hoy existen tratamientos farmacológicos para ambas patologías. Sin embargo, los medicamentos indicados para el tratamiento tienen ciertas limitaciones. Entre ellas, interacciones con otros medicamentos o efectos secundarios. Es por ello que, en los últimos años, se ha aumentado la búsqueda e investigación de nuevos tratamientos farmacológicos. Dentro de esas líneas de investigación se encuentra el cannabidiol. Se sabe que los dos principios activos más estudiados de la planta *Cannabis sativa* son el delta-9-tetrahidrocannabinol y el cannabidiol, siendo este último el principio activo que tiene propiedades terapéuticas.

Objetivo: El objetivo de este trabajo es realizar una revisión sistemática de la aplicación del CBD en las afecciones dermatológicas de la psoriasis y la dermatitis atópica en humanos.

Material y métodos: Se realizó una revisión sistemática para estudiar los últimos artículos disponibles en las bases de datos relacionadas con el ámbito de la salud como son: Pubmed y Embase

Resultados: Tras la búsqueda se recopilaron 150 artículos de los cuales, aplicando unos criterios de inclusión y exclusión, se escogieron 6 para su evaluación.

Conclusión: Los distintos estudios expuestos muestran la eficacia que ha tenido el CBD por vía tópica tanto en la patología de la psoriasis como en la dermatitis atópica. Confirmando ser una terapia prometedora para dichas afecciones dermatológicas pues que podría mejorar la calidad de vida de los pacientes gracias a sus propiedades antiinflamatorias y antioxidantes.

2. Introducción

En los últimos años se han hecho innumerables investigaciones acerca del cannabis y sus múltiples componentes que han ayudado a comprender los efectos que estos tienen sobre nuestro organismo y las posibles aplicaciones terapéuticas que podrían brindar. El cannabis, como bien se conoce, es una droga extraída de la planta *Cannabis sativa* y contiene más de 100 principios activos denominados cannabinoides. Hasta el momento, sus dos principios activos más estudiados son el delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) y el cannabidiol (CBD). Los efectos psicoactivos, que se puedan experimentar por el consumo recreativo del cannabis, están relacionados con las concentraciones de THC. Sin embargo, las posibles aplicaciones terapéuticas del cannabis se relacionan más con las concentraciones de CBD¹.

La estructura de los cannabinoides suele ser carbocíclica de 21 carbonos, formada por 3 anillos: ciclohexeno, tetrahidropirano y benceno² (Figura 1).

El THC presenta dicha estructura de 21 carbonos y tricíclica. No obstante, la estructura del CBD es bicíclica ya que tiene el anillo de tetrahidropirano abierto². Se observa así una diferencia en la estructura tridimensional de ambos compuestos, lo que explica sus diferencias farmacodinámicas

Por un lado, el THC cuenta con propiedades hidrofóbicas haciéndolo muy liposoluble. Dicha característica supone un impacto en la distribución y eliminación en nuestro organismo³, además de que marca la diferencia en cuanto a otras drogas de abuso.

Por otro lado, como se ha comentado antes, el CBD es un cannabinoide desprovisto de propiedades psicoactivas, por lo que se ha estado investigando sus posibles efectos clínicos.

Estos compuestos actúan sobre el sistema endocannabinoide en nuestro organismo. Este sistema está provisto de receptores y ligandos endógenos, los cuales son derivados del ácido araquidónico. Actualmente se conocen los receptores CB1 con sus posibles variantes y CB2. Se tratan de unos receptores que se encuentran acoplados a proteínas G.

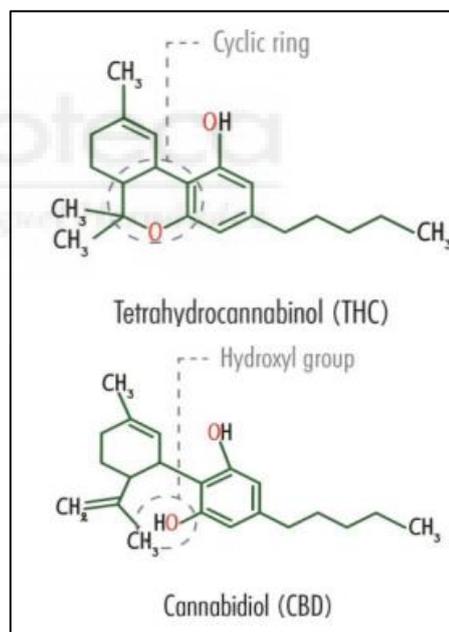


Figura 1. Estructura química de los cannabinoides THC y CBD

Estos dos receptores tienen diferentes localizaciones en nuestro organismo. Los CB1 se localizan principalmente en el sistema nervioso central. También se encuentran en pulmón, endotelio vascular, músculo liso, órganos reproductivos y tracto gastrointestinal. Los CB2 se localizan en el sistema inmune, páncreas, hígado y médula ósea. Se puede concluir, a grandes rasgos, que la acción mediada por los CB1 está relacionada con un efecto central, mientras que la acción mediada por los CB2 se relaciona con un efecto inmunitario y antiinflamatorio³⁻⁴.

Las aplicaciones terapéuticas que se conocen hoy en día surgen de la relación entre la localización de los receptores del sistema endocannabinoide, el efecto endógeno y la modulación farmacológica. Por ello se entiende la razón del uso de cannabinoides como tratamiento de las náuseas y vómitos en pacientes oncológicos que reciben quimioterapia. Los cannabinoides también se utilizan para el tratamiento de trastornos espásticos o en terapias de epilepsias refractarias, así como analgésico en dolor crónico².

Actualmente el uso con fines terapéuticos del cannabis se encuentra legalizado en la mayoría de los países de América, destacando a Estados Unidos donde la venta, el uso y consumo del CBD es legal⁵; y en la mayoría de los países de Europa. Por ejemplo, en Bulgaria se permite la venta de productos de CBD siempre y cuando contengan menos del 0,2% de THC. Esto mismo ocurre en Francia. En Finlandia son considerados medicamentos, por lo que se pueden adquirir a través de una receta médica. En Grecia no se consideran drogas, por lo que son completamente legales⁶.

En el caso de España, hoy en día, solo existen 2 fármacos legales derivados del cannabis. Son el Sativex, que es una solución para pulverización oral de 2,7mg de THC y 2,5mg de CBD/100ml de pulverización y el Epidyolex, solución oral de 100mg de CBD/ml de solución; ambos utilizados únicamente en hospitales y cuando fallan otras terapias para los casos de esclerosis múltiple y algunas epilepsias (respectivamente)^{7,8,9}.

No obstante, desde el pasado junio del 2022 se está a la espera de un informe por parte de la AEMPS con recomendaciones para que el CBD entre en el marco legal y se empiece a regular tanto su consumo como la comercialización del CBD en España¹⁰, posibilitando así la investigación de nuevos medicamentos.

Poniendo el foco en el CBD y los productos ricos en CBD, en España es legal solo si el producto final es de uso externo, es decir, en forma de lociones, aceites o cremas. No es legal comercializar CBD apto para el consumo humano o como suplemento alimenticio. Además, dicho producto no debe poseer un contenido de THC mayor al 0,2%^{5,6}.

En vista de que el uso del CBD es legal siempre y cuando se utilice de manera tópica, en los últimos años se han incrementado las investigaciones para darle uso sobre las afecciones dermatológicas más frecuentes. Dentro de las más frecuentes encontramos la dermatitis atópica (DA) y la psoriasis (PS).

La DA es una afección de la piel compleja y multifactorial, es decir, su etiología incluye alteraciones tanto en elementos de la barrera cutánea como en las células que median la respuesta inmune, suponiendo una alteración de la inmunidad innata y una respuesta Th₂ adaptativa aumentada¹¹.

Los linfocitos Th₂ producen, entre otras, las citoquinas IL-4 e IL-13, las cuales están implicadas en la respuesta inflamatoria de la dermatitis atópica (Figura 2). Su producción en aumento es la principal causa del daño en la barrera epidérmica y, por lo tanto, de la aparición de las afecciones clínicas de la DA¹².

Por otro lado, estas citoquinas también estimulan a los linfocitos B que se diferencian en plasmocitos secretores de anticuerpos, dando lugar a un aumento en la producción de Ig-E, las cuales originan una hipersensibilidad¹³.

En una fase crónica de la enfermedad, se amplifica la respuesta inflamatoria debido a que las IL-4 e IL-13 inducen la secreción de más quimiocinas, lo que se traduce en una captación adicional de células inflamatorias (eosinófilos, macrófagos)¹².

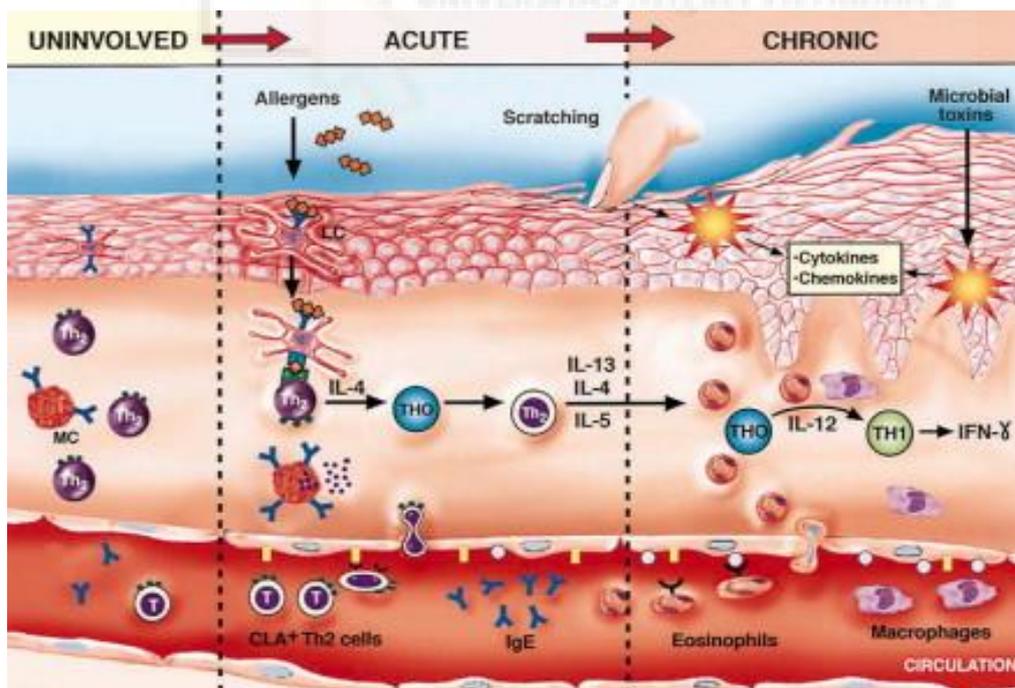


Figura 2. Diagrama explicativo de la fisiopatología de la dermatitis atópica. MC: Mast; CLA: Cutaneous Lymphocyte-associated Antigen; IL: Interleukins; Th: T helper cells; IFN: Interferons.

Lo síntomas clínicos característicos de la DA son la presencia de prurito cutáneo y lesiones eczematosas. Sin embargo, estas lesiones no son características de la enfermedad.

Uno de los pilares más importantes del tratamiento es el cuidado de la piel, ya que puede disminuir los brotes de la enfermedad y evitar complicaciones de esta. Además, se dispone de un tratamiento farmacológico, siendo los corticoides tópicos los de primera línea. También se utilizan inhibidores de la síntesis de citoquinas proinflamatorias tópicos como alternativa terapéutica¹⁴.

La PS, por otro lado, es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel mediada por células T. Se trata de una activación retroalimentada excesiva del sistema inmune adaptado¹¹.

La PS está dominada por una respuesta inmune de la Th17 que causa la migración de neutrófilos, induce a la inmunidad innata y aumenta el metabolismo epitelial. Además de la Th17 están involucradas la Th1 y la Th22 que, en conjunto, segregan múltiples citoquinas que activan a los queratinocitos para inducir la cascada inflamatoria que conduce a las manifestaciones clínicas e histológicas de la psoriasis¹⁵ (Figura 3).

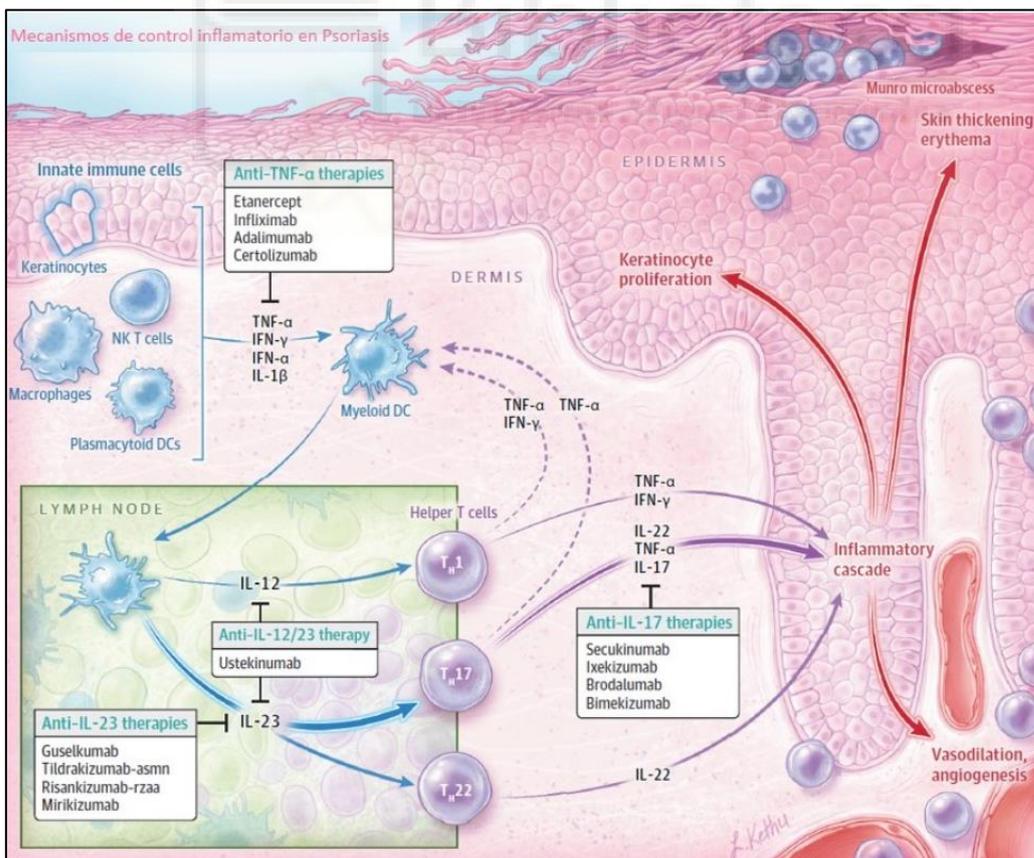


Figura 3. diagrama explicativo de la patogenia inmune de la psoriasis. NK: Natural Killer; DC: Dendritic Cells; TNF: Tumor Necrosis Factor; IFN: Interferon; IL: Interleukins; Th: T helper cells.

Las manifestaciones clínicas de esta enfermedad son la presencia de placas eritematosas sobre todo en rodillas, tronco, codos y cuero cabelludo.

Dentro de las distintas terapias contra la psoriasis se encuentra: el tratamiento tópico, que se utiliza en casos ligeros y moderados aplicando esteroides tópicos o análogos de la vitamina D; la fototerapia, que consiste en la aplicación de luz ultravioleta; la terapia sistémica, para casos de psoriasis moderada/severa, utilizando la ciclosporina A; y el tratamiento con agentes biológicos, los cuales están dirigidos contra estructuras moleculares que intervienen en la fisiopatología, como serían los anti-TNF- α o los anti-IL-17 entre otros¹⁶.

Así, el objetivo de este trabajo es hacer una revisión sistemática de artículos científicos relacionados con la aplicación del CBD en las afecciones dermatológicas de la psoriasis y la dermatitis atópica en humanos.



3. Material y métodos

La información se obtuvo de la consulta directa a las siguientes bases de datos bibliográficas del ámbito de las ciencias de la salud: PubMed y Embase. La búsqueda se realizó en junio 2023.

Para definir los términos de búsqueda más adecuados se utilizó el vocabulario estructurado y trilingüe DeCS (Descriptores en Ciencias de la Salud) desarrollado a partir del MeSH (Medical Subject Headings) de la U.S. National Library of Medicine.

Se determinó como los términos de búsqueda más adecuados para centrar la búsqueda en un concepto específico los siguientes: “Psoriasis”, “Dermatitis”, “Cannabinoid”, “Cannabidiol” y “Treatment Outcome”. Se utilizaron como descriptores y como términos incluidos en el título o en el resumen; y combinándolos con sinónimos de estos para aumentar la especificidad y sensibilidad de la búsqueda. La ecuación de búsqueda para la base de datos Pubmed fue la siguiente:

```
((Psoriasis[MeSH Terms]) OR (Psoriasis[Title/Abstract]) OR (Dermatitis[MeSH Terms]) OR (Dermatitis[Title/Abstract]) OR (Skin Disease[Title/Abstract]) OR (Dermatology[Title/Abstract]) OR (Dermis[Title/Abstract])) AND ((Cannabinoid[Title/Abstract]) OR (Cannabinoid[MeSH Terms]) OR (Cannabidiol[Title/Abstract]) OR (Cannabidiol[MeSH Terms]) OR (Endocannabinoid System[Title/Abstract]) ) AND ((Treatment Outcome[MeSH Terms]) OR (Treatment Outcome[Title/Abstract]) OR (Efficacy[Title/Abstract]) OR (Therapeutic[Title/Abstract]))
```

En dicha búsqueda se filtraron los artículos publicados desde el año 2018 al 2023.

Esta ecuación de búsqueda se adaptó para la base de datos bibliográfica Embase, aplicando el mismo filtro que en la anterior base de datos, obteniendo la siguiente ecuación:

```
((('dermatitis'/exp OR 'chronic dermatitis' OR 'cutaneous inflammation' OR 'dermal inflammation' OR 'dermatitis' OR 'dermitis' OR 'eczematous skin diseases' OR 'epidermitis' OR 'inflammatory dermatosis' OR 'inflammatory skin disease' OR 'skin diseases, eczematous' OR 'skin inflammation' OR 'psoriasis'/exp OR 'psoriasiform dermatitis' OR 'psoriasiform dermatosis' OR 'psoriasiform lesion' OR 'psoriasiform rash' OR 'psoriasiform skin rash' OR 'psoriasis' OR 'psoriatic epidermis' OR 'psoriatic skin' OR 'skin rash, psoriasiform') AND ('cannabinoid'/exp OR 'cannabinoid' OR 'cannabinoids' OR 'cannabidiol'/exp) AND ('treatment outcome'/exp OR 'health care outcome and
```

process assessment' OR 'healthcare outcome and process assessment' OR 'medical futility' OR 'outcome and process assessment (health care)' OR 'outcome and process assessment, health care' OR 'outcome management' OR 'patient outcome' OR 'therapeutic outcome' OR 'therapy outcome' OR 'treatment outcome' OR 'therapy'/exp OR 'disease therapy' OR 'disease treatment' OR 'diseases treatment' OR 'efficacy, therapeutic' OR 'illness treatment' OR 'medical therapy' OR 'medical treatment' OR 'therapeutic action' OR 'therapeutic efficacy' OR 'therapeutics' OR 'therapy' OR 'therapy, medical' OR 'treatment effectiveness' OR 'treatment efficacy')) AND ('atopic dermatitis'/dm OR 'dermatitis'/dm OR 'psoriasis'/dm)) AND ('clinical trial'/lnk OR 'disease management'/lnk OR 'drug administration'/lnk OR 'drug therapy'/lnk OR 'therapy'/lnk OR 'topical drug administration'/lnk) AND [2018-2023]/py

Para la selección de los artículos, en primer lugar, al utilizar dos bases de datos, se realizó una comparación de los artículos obtenidos en ambas bases de datos (Embase y Pubmed) utilizando el Digital Object Identifier (DOI) para descartar los artículos que se encontraban duplicados. A continuación, se tuvieron en cuenta los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

- Criterios de inclusión
 - Artículos originales
 - Ensayos realizados en humanos
 - Publicaciones científicas que tengan como objetivo analizar la aplicación del Cannabidiol en las afecciones dermatológicas de la psoriasis y la dermatitis atópica en humanos.

- Criterios de exclusión:
 - Revisiones, revisiones sistemáticas, cartas al editor o comunicaciones en congresos
 - Artículos que analizan la aplicación de otro fármaco o método terapéutico
 - Artículo cuyo texto completo no es accesible a través de la biblioteca de la Universidad Miguel Hernández
 - Artículo escrito en otro idioma distinto al castellano o al inglés

4. Resultados

Una vez se compararon los resultados de ambas bases de datos para revisar artículos duplicados, obteniendo un total de 150 artículos, 106 (70.67%) en Embase y 44 (29.33%) en PubMed; se aplicaron los criterios de inclusión y exclusión (Figura 4) y de los 150 artículos se aceptaron 6 artículos para su revisión.

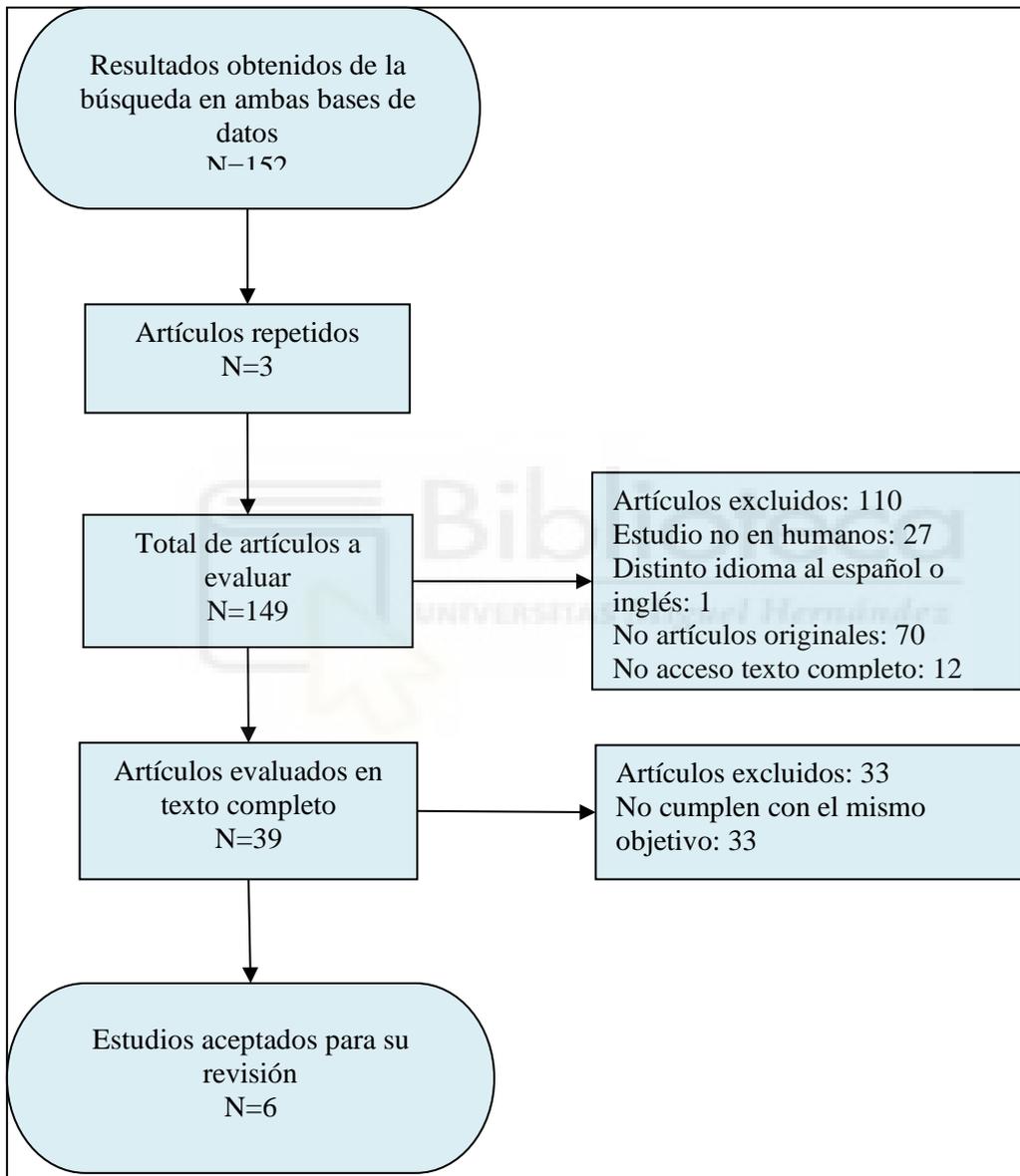


Figura 4. Flujograma selección de artículos.

Primer autor, Año	Tipo de estudio	País de estudio	Patología	Número de pacientes estudiados	Periodo de tiempo de estudio	Intervención realizada	Resultados observados respecto a la eficacia
Samuel Yeroushalmi, 2020	Estudio transversal	Estados Unidos	Afecciones dermatológicas	-	-	Encuesta de 24 preguntas a dermatólogos para evaluar sus recomendaciones incluyendo indicaciones y preferencias de formulación	Las afecciones cutáneas como la psoriasis y la dermatitis atópica fueron las razones más comunes por las que los dermatólogos recomendaron el cannabis medicinal
Laura Casares, Víctor García 2020	Estudio in vitro e in vivo	España	Psoriasis	In vivo: 15 ratones hembras	In vitro: 24h In vivo: 5 días	In vitro: Las células se cultivaron en medio fresco en presencia o ausencia de CBD (10 µM) In vivo: los animales fueron tratados tópicamente con vehículo y con CBD al 0.1%, 1% o 10%	El CBD podría estar indicado para el tratamiento de psoriasis
B. Palmier 2019	Ensayo clínico	Italia	Psoriasis, dermatitis atópica	20	3 meses	Administración tópica de una pomada en las áreas lesionadas de la piel dos veces al día	Los parámetros de la piel evaluados mejoraron significativamente en todos los pacientes

Wojciech Łuczaj 2020	Estudio in vitro	Polonia	Psoriasis Vulgaris	12	24h	El tratamiento con CBD se llevó a cabo cultivando células durante 24 h en un medio que contenía 4 μ M de CBD.	El CBD puede promover la continuación de los cambios proapoptóticos en los queratinocitos psoriásicos y puede regular la pérdida transepidérmica de agua y la defensa antioxidante de los queratinocitos irradiados con UVB de pacientes con psoriasis
Yanrui Gao MD 2021	Ensayo clínico	China	Dermatitis atópica	57	14 días	Tres grupos de tratamiento: CBD más aspartamo, CBD solo o formulaciones tópicas de placebo	CBD y aspartamo, produce mejoras estadísticamente significativas en la DA después de 14 días de aplicación tópica
Piotr Wójcik 2020	Estudio in vitro	Polonia	Psoriasis	42	-	El grupo control se trató sin compuestos y el grupo en estudio se trató con Lipopolisacárido de 10 μ g/ml, 10 μ g/ml de cannabidiol y 10 μ g/ml de lipopolisacárido + 10 μ g/ml de cannabidiol	Las propiedades anti-NET (Trampas extracelulares de neutrófilos) del CBD sugieren el efecto positivo del CBD en el tratamiento de enfermedades autoinmunes como la psoriasis

5. Discusión

Las enfermedades dermatológicas como son la psoriasis y la dermatitis atópica tienen un porcentaje importante de incidencia. Por ello, para esta revisión bibliográfica se han seleccionado 6 artículos redactados en los últimos 5 años con el objetivo de presentar los avances que la terapia del cannabidiol ha tenido en las patologías mencionadas.

Tanto la psoriasis como la dermatitis atópica tienen en común el componente autoinmune que las provoca. En ambas los medicamentos tradicionales han demostrado eficacia, pero a la vez presentan ciertas limitaciones como son la toxicidad en órganos diana o potentes interacciones dado que se trata de medicamentos sistémicos. Es por ello que se ha puesto el foco en el CBD y en su administración de manera tópica.

El trabajo de Piotr Wójcik se centra en la patología de la psoriasis. En él se afirma que la sobreactivación de los granulocitos, concretamente los neutrófilos, en la psoriasis provocan una alta proliferación de citoquinas y especies reactivas de oxígeno (ROS). Esta sobreproliferación de ROS conduce al proceso llamado NETosis en neutrófilos, mecanismo por el cual se produce la muerte celular y por el que también se da la función microbicida frente a bacterias.

Esta condición de los neutrófilos en la psoriasis les hace más susceptibles a sufrir el proceso de NETosis induciendo así la respuesta inflamatoria.

De esta manera se plantea la posibilidad de que la modulación de la función de los neutrófilos, y como consecuencia una modulación de la proliferación de ROS, pueda ser un tratamiento prometedor para la enfermedad de la psoriasis.

Un candidato para dicha modulación sería el CBD con sus propiedades antiinflamatorias y antioxidantes. El CBD podría reducir la proliferación de las ROS y con ella la posibilidad de que los neutrófilos que se encuentran en la dermis sufran el proceso de NETosis.

En un principio se evalúan las diferencias entre la formación de NETosis en neutrófilos de pacientes con psoriasis y personas sanas en tratamiento con CBD. Además, se evalúa la respuesta del CBD en presencia de un potente inductor de NETosis como son los lipopolisacáridos (LPS) (Figura 5).

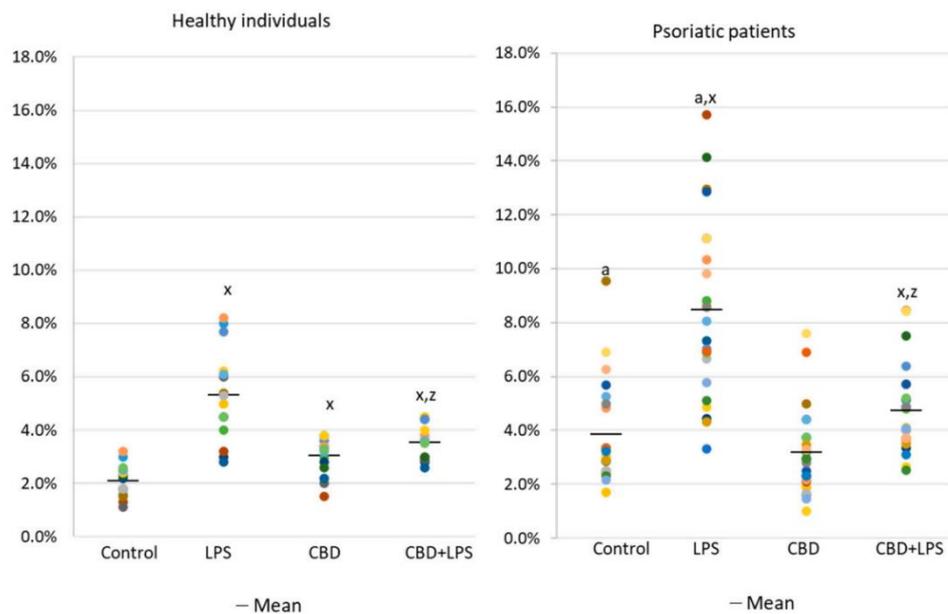


Figura 5. Porcentaje de neutrófilos de pacientes sanos y de pacientes con psoriasis que sufren el proceso de NETosis tras 1h de incubación con LPS, CBD O LPS + CBD.

Tras ese primer estudio se observa lo siguiente:

- En pacientes con psoriasis, el porcentaje de neutrófilos que sufren la NETosis sin ser estimulados es mayor que en individuos sanos.
- Si se adiciona el potente activador de NETosis, LPS, el porcentaje de neutrófilos que sufren NETosis aumenta. Siendo más significativo el aumento en pacientes con psoriasis
- La administración únicamente del CBD no supone gran diferencia con respecto a los controles, pero si se administra junto con LPS, la reducción del porcentaje de neutrófilos que sufren NETosis es significativa respecto a los que son tratados únicamente con LPS.

Por otro lado, se observa que el CBD disminuye los niveles de diferentes enzimas pro-oxidativas que favorecen la NETosis. Estas son la NADPH, la MPO y la elastasa de neutrófilos (Figura 6, 7, y 8).

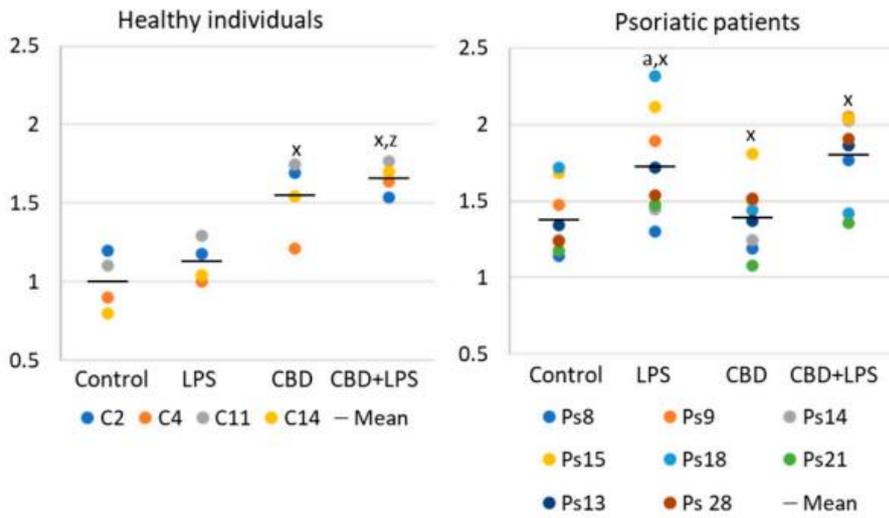


Figura 6. Nivel de la subunidad p47 de la NADPH oxidasa prooxidativa en neutrófilos de pacientes sanos y pacientes con psoriasis tras 1h de incubación con LPS, CBD y LPS con CBD.

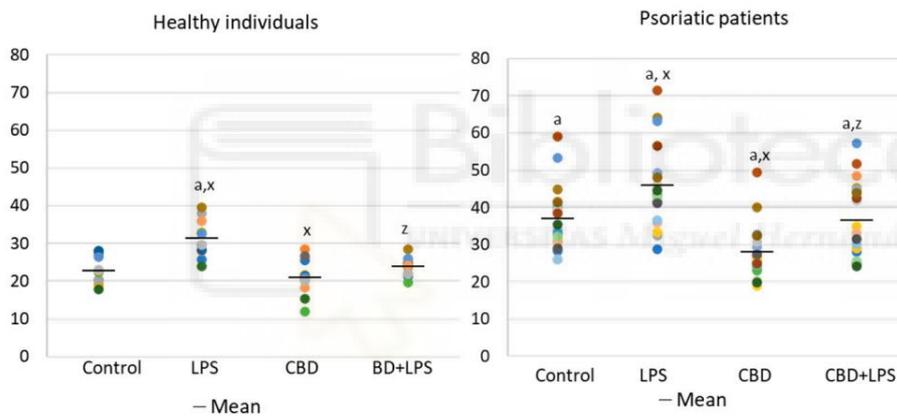


Figura 7. Nivel de la mieloperoxidasa (MPO) en el sobrenadante obtenido tras 1h de incubación de neutrófilos de pacientes sanos y pacientes con psoriasis con LPS, CBD y LPS con CBD.

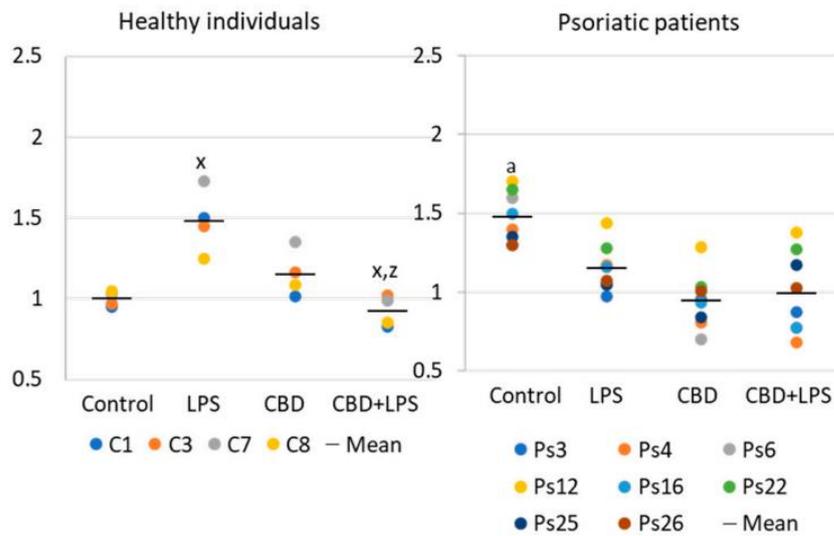


Figura 8. Expresión de la elastasa de neutrófilos en neutrófilos de pacientes sanos y pacientes con psoriasis tras 1h de incubación con LPS, CBD y LPS con CBD.

Puesto que la NETosis conduce a la muerte celular, la acción de las enzimas mencionadas conduce a la liberación del ADN. De esta forma, el cfDNA es un marcador importante de la NETosis (Figura 9).

Frente a la exposición del CBD se observó que los niveles de cfDNA disminuían, sugiriendo que el efecto del CBD disminuye la producción de NETosis en neutrófilos

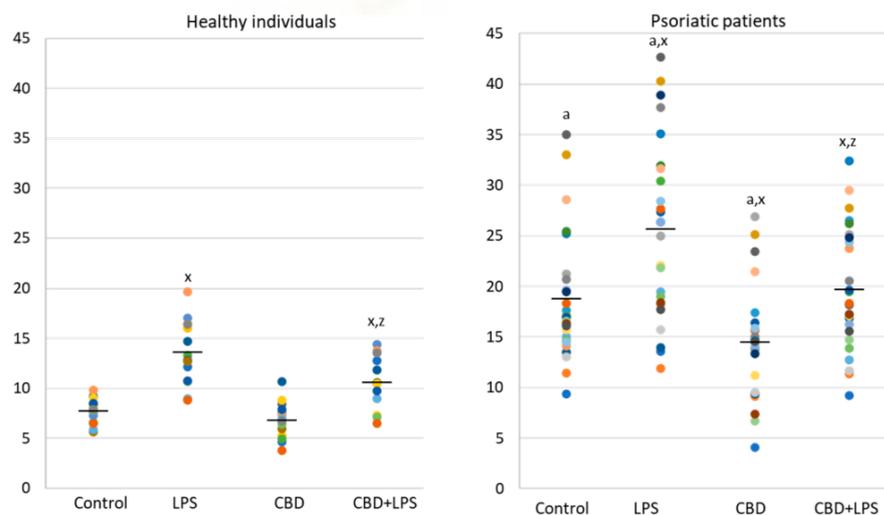


Figura 9. Nivel de cfADN en sobrenadantes obtenidos de neutrófilos de pacientes sanos y pacientes con psoriasis tras 1h de incubación con LPS, CBD y LPS con CBD.

En neutrófilos de sujetos sanos, el CBD muestra un efecto menor que el observado en los neutrófilos psoriásicos. Esto puede deberse a que en los neutrófilos psoriásicos aumenta la producción del receptor CB2, responsable de los efectos antiinflamatorios del CBD.

Tras este estudio se puede afirmar que el uso de CBD tiene un efecto positivo y reduce la NETosis en los neutrófilos psoriásicos. Este mecanismo puede explicar, al menos en parte, el efecto positivo del CBD en pacientes con psoriasis observados previamente in vivo en otros estudios.

Se ha estudiado que el CBD puede regular el estado redox directamente afectando a elementos del sistema redox y/o indirectamente interactuando con otras dianas moleculares asociadas al sistema redox.

Laura Casares a través de un ensayo in vitro observa que altos niveles de ROS conllevan un estrés oxidativo perjudicial que provoca daño a la célula dando lugar a una inflamación crónica. Para contrarrestar la acumulación de ROS, la piel tiene sistemas de antioxidación y detoxificación, la mayoría regulados por el NRF2, otro elemento asociado al sistema redox que se ve alterado en la patología de la psoriasis.

Entre los genes diana del NRF2 se encuentra la enzima inducible por estrés HMOX1 que tiene propiedades antioxidantes y antiinflamatorias. La HMOX1 está regulada positivamente por el NRF2 (es decir que, si hay altos niveles de ROS, se activa la NRF2 y esta va a activar la HMOX1 de manera positiva para que desempeñe sus funciones antiinflamatorias). Por otro lado, la HMOX1 está regulada negativamente por la BACH1 (esto hace que no se ponga en funcionamiento las actividades de HMOX1, siendo esta la expresión dominante).

Por lo que la principal inducción de HMOX1 es la desactivación de la represión del BACH1 sobre la HMOX1. Para inhibir al BACH1 tenemos como candidato el CBD.

En primer lugar, se evalúa el efecto del CBD tanto en queratinocitos humanos primarios como inmortalizados y se observa que la exposición a diferentes concentraciones de CBD induce la expresión de ciertos genes diana de NRF2. Siendo predominante la inducción del gen HMOX1 (Figura 10)

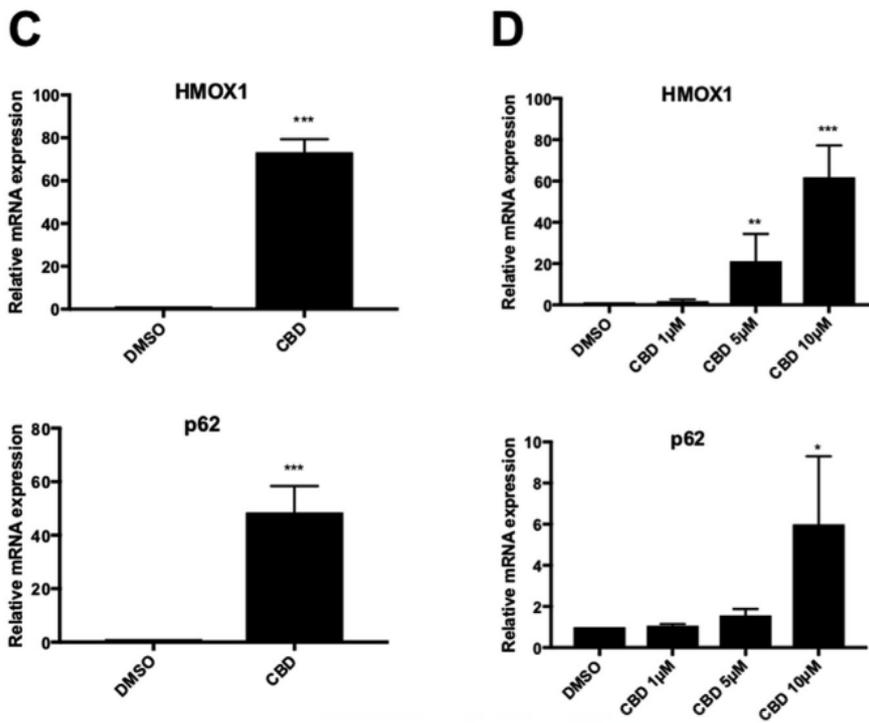


Figura 10. Queratinocitos humanos primarios incubados con DMSO o CBD (10 μM) durante 24h. Los niveles de ARNm para la HMOX1 y la SQSTM1 (p62) fueron cuantificados usando una PCR.

Posteriormente, utilizando una línea celular HaCaT (línea celular de queratinocitos inmortal) presentadora de antígeno de NRF2 (ARE-luc) se comprobó que el CBD también era capaz de activar un gen presentador sintético que contenía la secuencia ARE del promotor de NQO1 fusionada a luciferasa. Los resultados sugerían que, en comparación con el potente activador de NRF2 (SFN), el CBD es un inductor débil de ARE-Luc, lo que podría traducirse en un débil inductor de NRF2 (Figura 11).

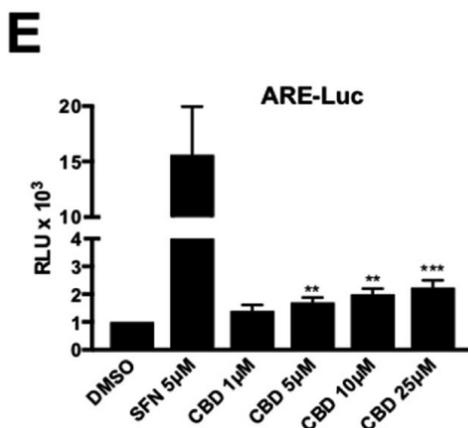


Figura 11. Células de la línea HaCaT-ARE-Luc tratadas con SFN o CBD a las concentraciones indicadas durante 6h.

Tras este último análisis, aparentemente el CBD es un inductor muy débil del NRF2. Para comprender mejor la acción de este se estudió si era un inductor de manera directa del NRF2 o si lo hacía de manera indirecta induciendo ROS, lo que posteriormente activaría NRF2 (Figura 12).

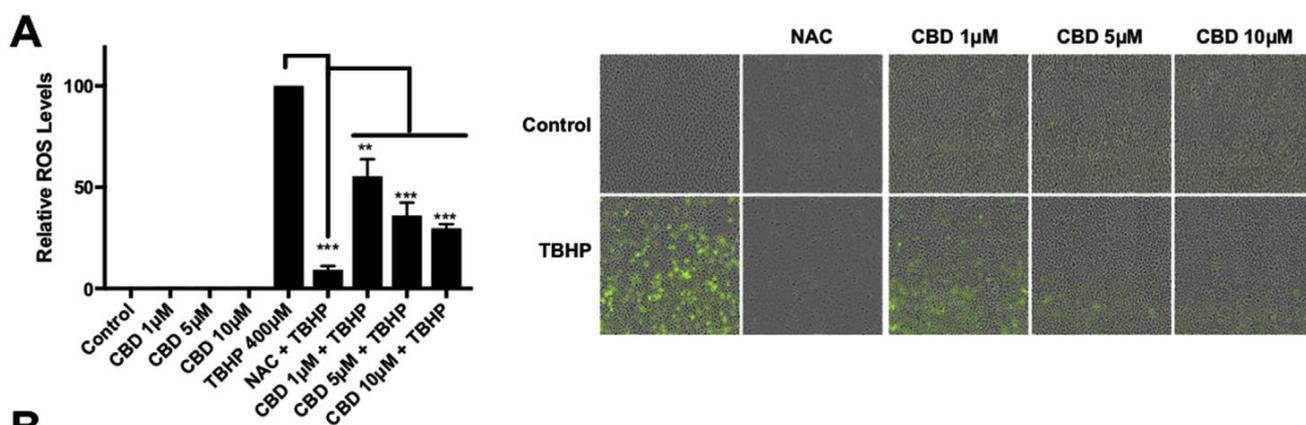


Figura 12. Detección de ROS en HaCaT marcadas con DCFH-DA, células HaCaT tratadas a concentraciones indicadas. La detección y cuantificación de ROS (fluorescencia DCF) medidas mediante microscopía fluorescente (panel de la izquierda).

Se observó así, que el CBD, en las concentraciones utilizadas anteriormente, no sólo no indujo ROS, sino que fue capaz de reducir los niveles de ROS inducidos por el tBHP (hidroperóxido de tert-butilo) modulando así la acción de NRF2.

A consecuencia del estudio en el que se observa que el CBD era un inductor débil de ARE-Luc, se evaluó si el CBD era un buen activador NRF2. Para ello, se comparó el efecto del CBD y el SFN en genes diana del NRF2. Se observó que el CBD era igual o incluso más potente en la inducción de ciertos genes diana del NRF2. HMOX1 fue el gen en el que el efecto del CBD fue más claro y en el que el CBD era significativamente más potente que SFN (Figura 13).

En un análisis posterior se vio que el tratamiento con SFN estabilizó fuertemente los niveles de proteínas de la NRF2, mientras que el efecto del CBD fue muy leve en comparación. Concluyendo así que el fuerte efecto del CBD sobre la expresión de HMOX1 no se correlaciona con su débil efecto sobre la estabilidad de NRF2 y, por lo tanto, la activación de NRF2 no es probablemente el principal mecanismo responsable de la activación de HMOX1 mediada por CBD.

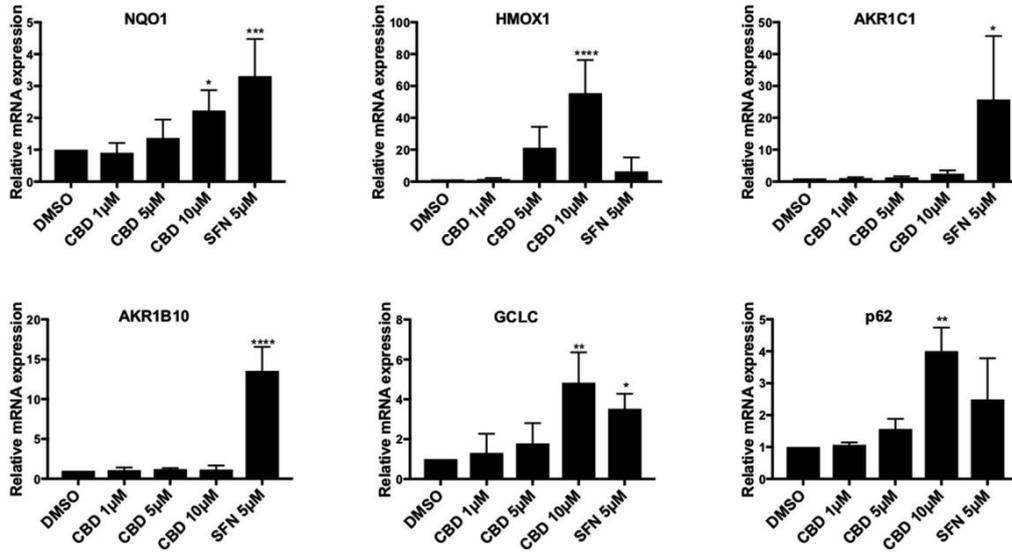


Figura 13. Células HaCaT incubadas con DMSO, SFN 5 μM o CBD a diferentes concentraciones durante 16h.

Es por ello que se pone el foco en BACH1 como una posibilidad de que sea una potente diana molecular para el CBD. Para probarlo, se compara la inducción de HMOX1 en respuesta al CBD en células control y en células donde BACH1 ha sido reducida.

Se observa así, que en células control el CBD induce la expresión de HMOX1, pero su efecto se ve disminuido en las células donde BACH1 ha sido reducido. Esto se debe a que la reducción de BACH1 bloquea la inducción de HMOX1 mediada por el inhibidor de hemina de BACH1. Sin embargo, la inhibición de BACH1 mediada por SFN no se encuentra bloqueada.

A continuación, se analiza si el CBD actúa sobre los niveles de BACH1. Como se puede observar en los resultados del Western Blot, el CBD reduce significativamente los niveles de BACH1. Dicha reducción se debe a que la presencia de CBD conduce a una degradación de BACH1.

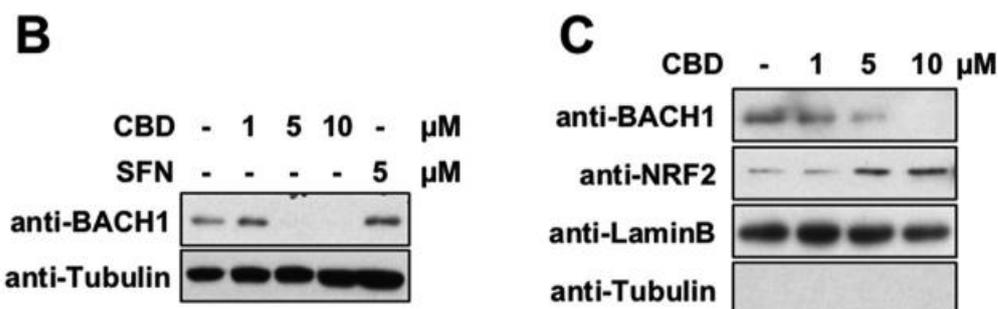


Figura 14. (B) Células HaCaT incubadas con DMSO, CBD o SFN. Posteriormente son analizadas mediante Western blot. C) Células HaCaT incubadas con DMSO o

concentraciones crecientes de CBD. Tres horas más tarde, se recogieron las células, se aislaron las fracciones nucleares y citosólicas y se analizó la fracción nuclear para determinar los niveles de BACH1 y NRF2.

Por otro lado, en el ensayo in vivo los animales fueron tratados tópicamente con vehículo (DMSO al 10% en propilenglicol), CBD al 0,1%, 1% o 10% una vez al día durante 5 días.

Se observó que el tratamiento con CBD provocó la proliferación de queratinocitos y aumentó los niveles de HMOX1, al igual que ocurrió en el ensayo in vitro. Además, el CBD también aumentó los niveles de citoqueratinas 16 y 17, que están asociadas con la hiperproliferación de queratinocitos y la reparación de heridas (Figura 15).

Aunque HMOX1, KRT16 y KRT17 también se consideran marcadores de estrés e inflamación, el CBD no indujo la expresión de citocinas proinflamatorias típicas (es decir, IL1 β , IL6 y TNF α), lo que sugiere que el efecto del CBD sobre HMOX1 no se debe a una respuesta inflamatoria.

Tras esta evaluación, se concluye que el CBD es un inhibidor de BACH1 y un débil activador del NRF2; y que, por tanto, la terapia de inhibición de BACH1 puede ser muy prometedora para las patologías como la psoriasis al suponer una potente inducción de HMOX1.

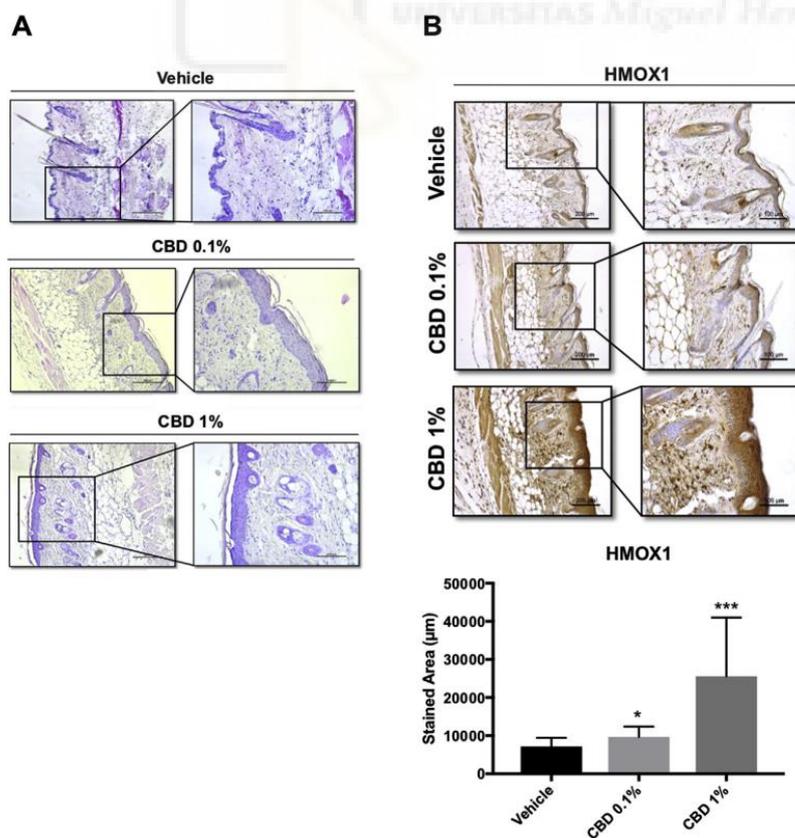


Figura 15. El tratamiento con CBD aumenta la capa de queratinocitos en la epidermis y la expresión de HMOX1. (A) La tinción con hematoxilina-eosina de secciones incluidas en parafina de 5 µm se analizó mediante microscopía de campo brillante. (B) Imágenes representativas de inmunohistoquímica HMOX1 de piel de ratón después de 5 días de tratamiento con vehículo, CBD 0,1% o 1%

El trabajo de B. Palmieri, consta de un ensayo clínico que incluye a 20 voluntarios con las afecciones dermatológicas más frecuentes que son la psoriasis, la dermatitis atópica y cicatrices producidas por el acné. Los voluntarios fueron instruidos para administrarse una pomada tópica que contenía aceite de semilla de CBD junto con otros ingredientes naturales. El tratamiento consistía en aplicar la pomada en las áreas lesionadas de la piel dos veces al día (mañana y noche) durante 3 meses.

Tras el periodo de 3 meses se observaron cambios significativos.

Se midió la pérdida de agua transepidérmica e hidratación en distintas áreas de la piel y se observó una mejoría significativa en ambos parámetros tras los 3 meses de tratamiento (Figura 17 y 18).

Composition of CBD-ointment	
Component	Concentration mg/ml
Mangifera Indica	N/A
Calendula officinalis	N/A
Lavendula officinalis	N/A
Chamomile	N/A
Amyris Balsamifera	N/A

Figura 16. Composición de la pomada para el cuidado de la piel 50ml/1.69

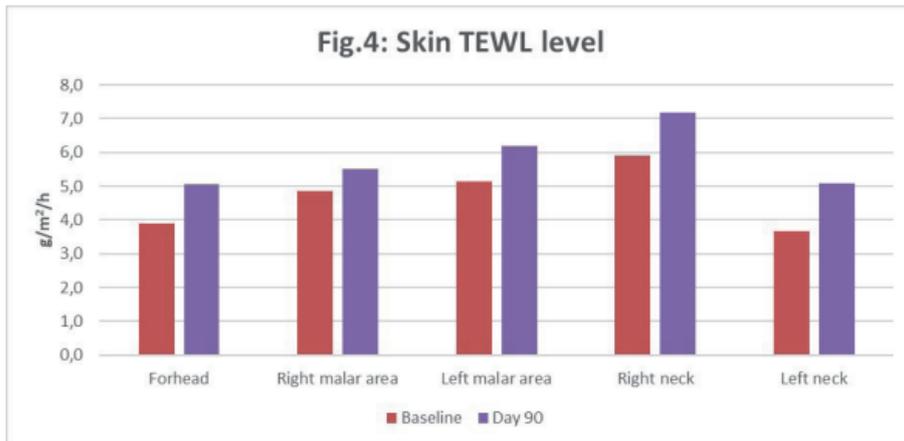


Figura 17. Gráfica de la pérdida de agua transepidérmica (Transepidermic water loss) en distintas áreas de la piel antes del tratamiento y a los 90 días.

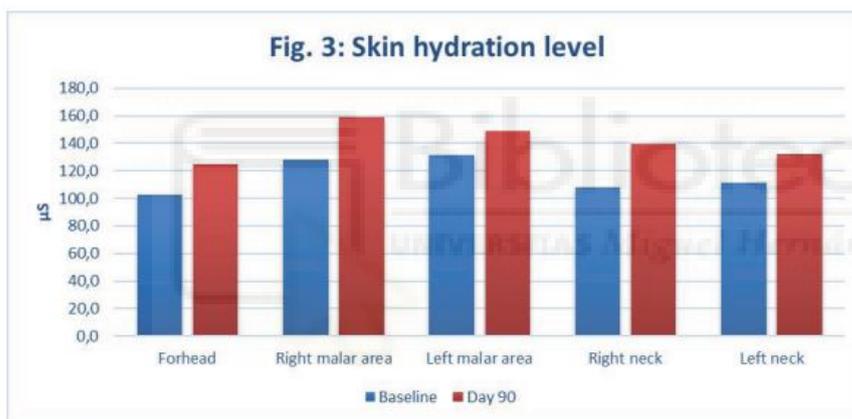


Figura 19. Gráfica del nivel de hidratación de la piel en distintas áreas de la piel antes del tratamiento y a los 90 días.

También se evaluó la elasticidad, observando una mayor elasticidad en todas las áreas de la piel analizadas, destacando la zona malar derecha (Figura 20). La mejora de la elasticidad se deba seguramente a los ácidos grasos que contiene la pomada, los cuales inhiben la enzima 5 alfa reductasa tras inhibir la secreción de sebo de la piel.

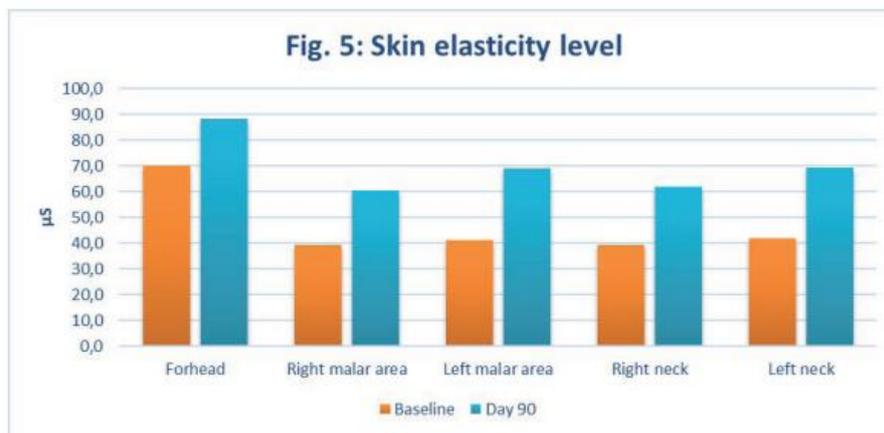


Figura 20. Gráfica del nivel de elasticidad de la piel en distintas áreas de la piel antes del tratamiento y a los 90 días.

Además, a través de los cuestionarios el SCORAD para la dermatitis atópica, el ADI para el acné y el PASI para la psoriasis se evaluó la gravedad de los síntomas en las distintas afecciones dermatológicas. Gracias a los cuestionarios se pudo determinar que la pomada fue notablemente eficaz mejorando la puntuación del índice de PASI en la psoriasis.

Se podría concluir con dicho estudio es una buena alternativa para mejorar la calidad de vida de aquellos pacientes con patologías dérmicas, sobre todo de aquellos que sufren de psoriasis puesto que se ha observado que el CBD inhibe la proliferación de queratinocitos.

Sin embargo, existen sesgos en este estudio como son el sesgo de selección, puesto que la selección de los pacientes se hizo únicamente mediante una web de consulta médica utilizada por aquellos pacientes que soliciten una auditoría clínica individual. Además de que la muestra es pequeña, el diseño del estudio era no controlado.

Adicionalmente, se encuentra el trabajo de Wojciech Łuczaj, que consta de un ensayo in vitro que consistía en el tratamiento con CBD de células cultivadas durante 24h en un medio que contenía 4 μ M de CBD.

El estudio se centra en otra posible vía de tratamiento como son los fosfolípidos, puesto que se ha descubierto que juegan un papel muy importante en el desarrollo de las patologías dérmicas, concretamente en la psoriasis.

Dentro de los tratamientos de la psoriasis se encuentra la radiación con rayos UVB. Sin embargo, se ha detectado que con este tratamiento también se produce una modificación en el equilibrio redox, afectando así al metabolismo de

los fosfolípidos que forman la barrera de las células que se encuentran en la epidermis.

Como se ha podido observar en los anteriores estudios mencionados, el CBD podría ser una buena alternativa puesto que gracias a sus funciones antioxidantes e inflamatorias podría ser capaz de restaurar ese equilibrio redox.

Por tanto, el objetivo del trabajo de WL es investigar el efecto del CBD en la enfermedad de la psoriasis y los cambios que produce el tratamiento con rayos UVB.

En primer lugar, se comparó el perfil fosfolípido entre cuatro grupos de estudio: grupo control, formado por queratinocitos sanos; grupo CBD, formado por queratinocitos sanos tratados con CBD; grupo ps, queratinocitos psoriásicos; y, por último, grupo Ps + CBD, que son queratinocitos psoriásicos tratados con CBD (Figura 21).

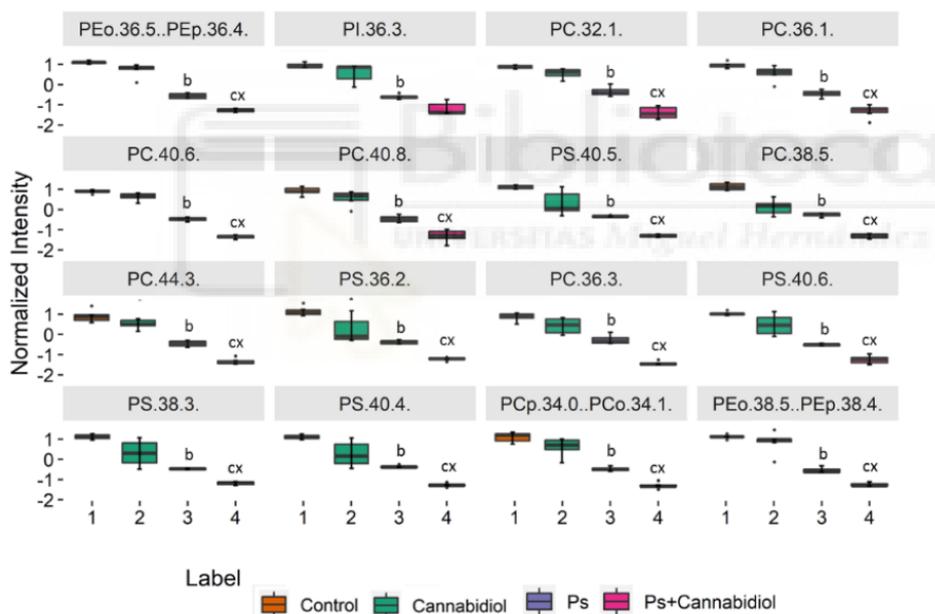


Figura 21. Diagramas de caja de las 16 especies moleculares de fosfolípidos más discriminantes identificadas en queratinocitos aislados de la piel de sujetos sanos (Control) y pacientes psoriásicos (Ps). Se estudiaron los siguientes grupos de queratinocitos: Control, CBD, Ps y Ps + CBD.

En la imagen se observa una disminución de la cantidad de ciertos fosfolípidos cuando comparamos los grupos psoriásicos con los grupos control. Por otro lado, se observa una disminución de estos fosfolípidos cuando comparamos los grupos de Ps con los tratados con CBD.

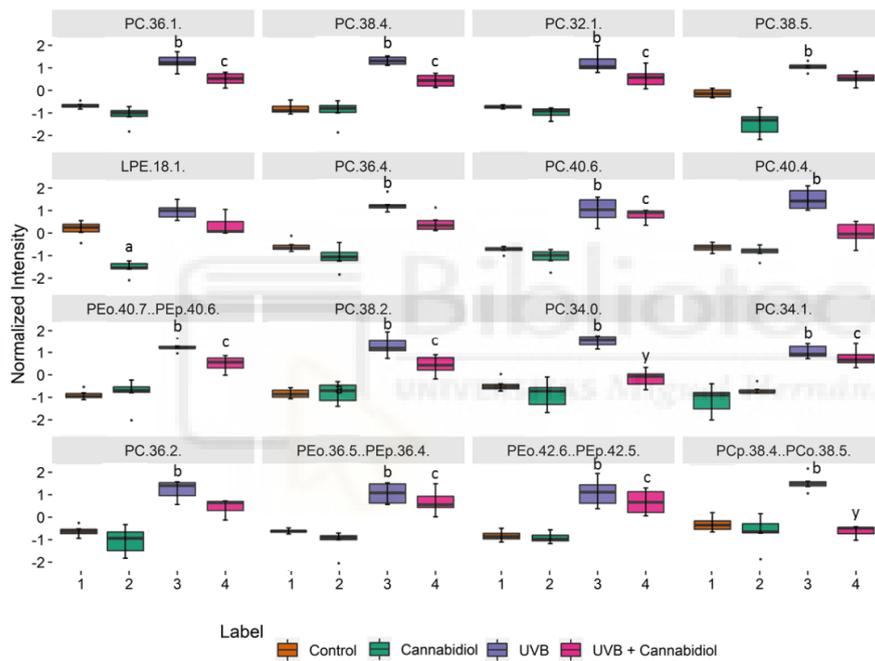
A continuación, se introdujo en el estudio la variable del tratamiento con rayos UVB para así poder evaluar los cambios en los fosfolípidos. Para ello, se

comparó el perfil fosfolipídico de los siguientes cuatro grupos de estudio: grupo control, grupo CBD, grupo UVB y grupo UVB + CBD (Figura 22).

En la imagen podemos observar que los niveles de fosfolípidos en queratinocitos de pacientes tratados con rayos UVB se ven aumentados en comparación con los controles y el grupo tratado solo con CBD.

Por último, se hace un estudio del perfil fosfolipídico de los queratinocitos de pacientes psoriásicos tratados con CBD y/o con terapia UVB.

Se observa entonces una disminución de las distintas especies de fosfolípidos cuando comparamos el grupo PS + CBD con los grupos tratados con UVB y el grupo tratado con UVB + CBD (Figura 23).



Figuras 22. Diagramas de caja de las 16 especies moleculares de fosfolípidos más discriminantes identificadas en queratinocitos aislados de la piel de sujetos sanos (control). Se examinaron los siguientes grupos de queratinocitos: Control, CBD, UVB y UVB + CBD.

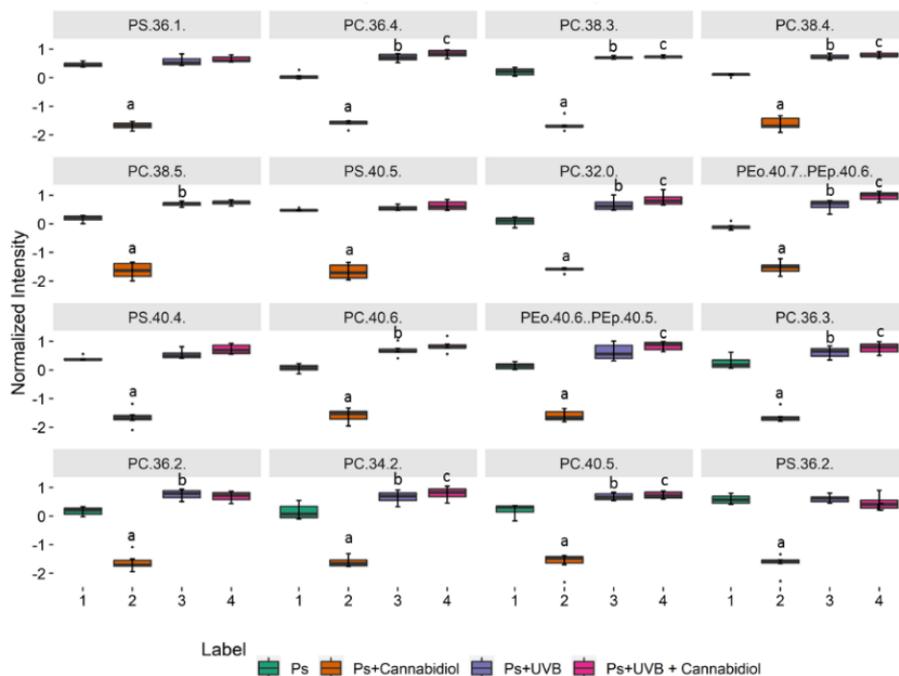


Figura 23. Diagramas de caja de las 16 especies moleculares de fosfolípidos más discriminantes identificadas en queratinocitos aislados de la piel de pacientes psoriásicos (Ps). Se examinaron los siguientes grupos de queratinocitos: Ps, Ps + CBD, Ps + UVB y Ps + UVB + CDB.

Como se ha comentado anteriormente, los fosfolípidos tienen un papel importante en la regulación de metabolismo celular, por lo que la alteración del metabolismo de los mismos fosfolípidos está involucrada en el desarrollo de enfermedades como la psoriasis.

Con los diversos análisis realizados se ha demostrado que los niveles de ciertos fosfolípidos (el fosfatidilinositol, la fosfatidilserina, la fosfatidilcolina y PE) se encuentran reducidos en los queratinocitos de pacientes que sufren de psoriasis. Por ejemplo, los niveles bajos de fosfatidilcolina suponen un defecto en el proceso de la diferenciación de queratinocitos. Otra consecuencia de ello podría ser la pérdida de agua o el inicio de señales celulares que inducen a la muerte celular.

En conclusión, el CBD puede modular el metabolismo de los fosfolípidos en los queratinocitos in vitro mediante dos vías. En primer lugar, el CBD puede promover la continuación de los cambios proapoptóticos observados de queratinocitos psoriásicos. En segundo lugar, el CBD puede regular la pérdida transepidérmica de agua y la defensa antioxidante de queratinocitos irradiados con UVB de pacientes con psoriasis, que también pueden tener valor terapéutico.

Con respecto a la dermatitis atópica, se encuentra el trabajo de Yanrui Gao. En él se plantea un tratamiento con una nueva fórmula tópica (JW-100), que contiene CBD y aspartamo, para el tratamiento de la dermatitis atópica.

Se trata de un ensayo clínico de doble ciego, controlado, aleatorizado y con placebo. En él se incluyeron 57 pacientes, los cuales fueron repartidos de manera aleatoria en 3 grupos: grupo placebo, grupo de CBD y grupo de JW-100. Los pacientes debían aplicarse el tratamiento al menos dos veces al día en las áreas afectadas de la piel durante 14 días.

Tras el tratamiento de los 14 días, fue el grupo de JW-100 el que demostró la mayor reducción en la puntuación del sistema ISGA comparado con el grupo placebo (Figura 24).

También se puede observar que la mitad de los pacientes con DA de leve a moderada puntuación en ISGA logró una mejora de hasta casi 2 grados desde el inicio hasta las 2 semanas de tratamiento (Figura 25).

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

Figura 24. Porcentaje de pacientes que sufren una reducción de la puntuación en la escala ISGA tras 2 semanas de tratamiento con JW-100 (CBD + ASP), solo CBD (CBD) o 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).

Figura 25. Número de pacientes que sufrían una dermatitis atópica leve/moderada que percibieron una mejora según la puntuación del sistema ISGA desde el inicio hasta las 2 semanas de tratamiento con JW 100 (CBD + ASP), solo CBD (CBD) o placebo.

Por otro lado, el grupo tratado únicamente con CBD también experimentó una mejora, pero no fue estadísticamente significativa.

Por lo que se puede concluir que el tratamiento con la nueva fórmula CBD + aspartamo demuestra ser eficaz frente al grupo control ya que los pacientes observan una mejoría en los síntomas de la dermatitis atópica. También se puede observar que el tratamiento con la pomada JW-100 resulta ser más potente que administrar una pomada que contiene únicamente CBD.

Por último, Samuel Yeroushalmi realizó un estudio transversal, el cual consta de un cuestionario de 24 preguntas tipo test enviado a dermatólogos que están ejerciendo la profesión. El cuestionario tiene como objetivo evaluar las recomendaciones y opiniones de los dermatólogos, así como sus preferencias respecto a la forma farmacéutica o las indicaciones de uso del cannabis medicinal.

El cuestionario fue contestado por 145 dermatólogos, de los cuales el 91% apoyaban su uso. Sin embargo, sólo el 14% apoyaba su uso de forma tópica para distintas afecciones dermatológicas. Las afecciones más nombradas fueron la psoriasis y la dermatitis atópica (Figura 26).

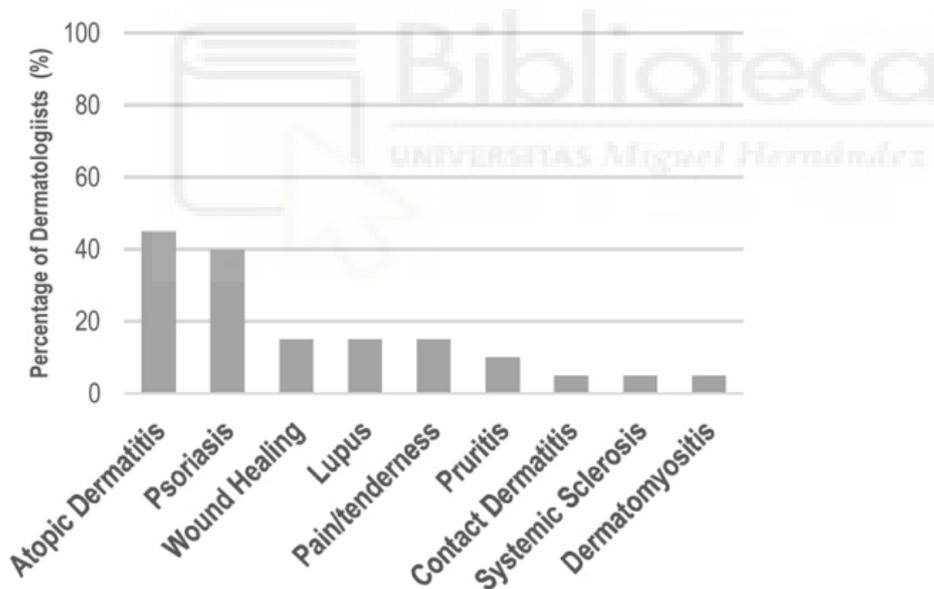


Figura 26. Patologías para las que los dermatólogos indicaban el cannabis medicinal.

Por otro lado, el 86% de los encuestados no recomendó el uso del cannabis medicinal en enfermedades de la piel. Las razones principales eran la falta de conocimiento o la falta de experiencia con este tipo de tratamiento (Figura 27).

En los dermatólogos que estaban a favor del tratamiento con cannabis medicinal, se observó que la forma farmacéutica preferida era la tópica. Esto se podría deber a los beneficios que supone la administración tópica frente a una administración que suponga una absorción sistémica, como podría ser la vía

inhalatoria o la vía oral. Con la administración tópica se evitan posibles efectos psicoactivos que se puedan originar, así como interacciones con otros medicamentos o efecto en otros órganos no deseadas.

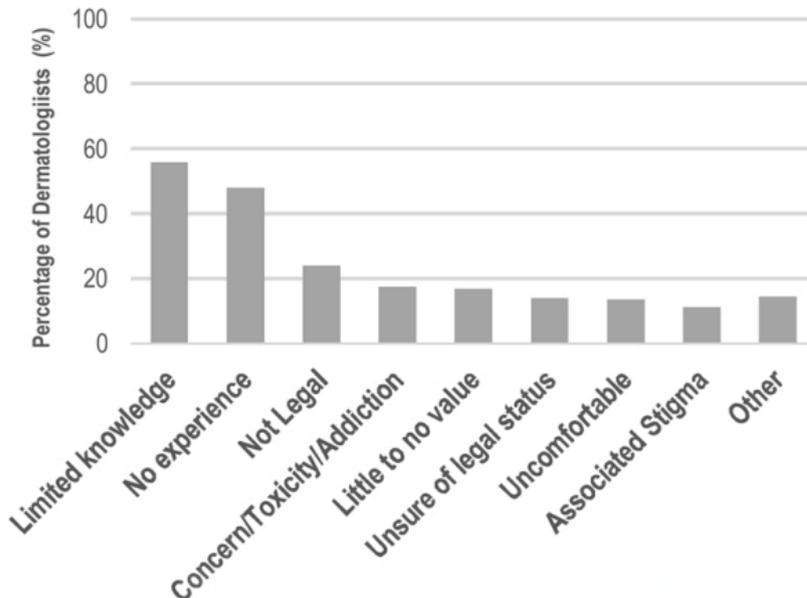


Figura 27. Razones por las que los dermatólogos no recomendaban el uso del cannabis medicinal.

No obstante, este estudio tiene ciertas limitaciones, ya que existe un sesgo de selección puesto que el cuestionario se envió vía email únicamente a aquellos que se encontraban en la lista de envío de la “Orlando Dermatology Aesthetic and Clinical Conference” donde se encuentra registrados dermatólogos que están ejerciendo la profesión. Además, el tamaño de la muestra es muy pequeña.

Finalmente se concluyó que la mayoría de dermatólogos no apoyan el uso del cannabis medicinal, pero a consecuencia de que no están familiarizados con el tratamiento, a la falta de conocimiento o la poca experiencia con el cannabis medicinal.

6. Conclusión

Como se puede observar en la revisión sistemática, el número de estudios recuperados han sido escasos. Sin embargo, los resultados obtenidos de ellos muestran que la terapia con CBD por vía tópica tiene un gran potencial como tratamiento en la psoriasis y la dermatitis atópica gracias a sus propiedades antiinflamatorias, antioxidantes y a su vía de administración no invasiva. Además, estos estudios podrán apoyar ensayos en el futuro que puedan confirmar la eficacia y seguridad del tratamiento con CBD con una muestra más grande de sujetos, más ensayos clínicos o ensayos a más largo plazo para estudiar posibles efectos adversos.

Por último, dejando de lado los ensayos in vitro e in vivo que se han expuesto, gracias al trabajo de Samuel Yeroushalmi, a pesar de las limitaciones de su estudio, se ha podido observar que todavía los dermatólogos no están familiarizados con las nuevas terapias que van surgiendo para las afecciones dermatológicas de la psoriasis y la dermatitis atópica.



7. Bibliografía

1. Sordo L, Gual A. Cannabis recreativo y cannabinoides terapéuticos, ni mezclados ni agitados. Gac Sanit [Internet]. 2022 [cited 2023 Jan 12];36(6):500–1. Available from: <https://www.gacetasanitaria.org/es-cannabis-recreativo-cannabinoides-terapeuticos-ni-articulo-S0213911122001066?ref=busqueda&ant=S021169952200087X&sig=S0034935621003066>
2. Correspondence C, Fundings F, Suero-García C, Martín-Banderas L, Ángeles M. Artículo de Revisión Review Article [Internet]. Iscii.es. [cited 2023 Jan 27]. Available from: <https://scielo.iscii.es/pdf/ars/v56n2/revision2.pdf>
3. de Investigación Sobre Cannabinoides SE. Guía Básica sobre los Cannabinoides [Internet]. Seic.es. [cited 2023 Jan 12]. Available from: <https://www.seic.es/wp-content/uploads/2013/10/guiab%C3%A1sicacannab.pdf>
4. Schaiquevich P, Riva N, Maldonado C, Vázquez M, Cáceres-Guido P. Clinical pharmacology of cannabidiol in refractory epilepsy. Farm Hosp [Internet]. 2020 [cited 2023 Jan 12];44(5):222–9. Available from: https://scielo.iscii.es/scielo.php?pid=S1130-63432020000500006&script=sci_arttext&tlng=es
5. LNC. ¿Es legal el CBD en España? Resolvemos tus dudas [Internet]. La Nueva Crónica: Diario leonés de información general. 2022 [cited 2023 Jan 12]. Available from: <https://www.lanuevacronica.com/es-legal-el-cbd-en-espana-resolvemos-tus-dudas>
6. de Baranda LS. Todo lo que debes saber sobre el CBD: beneficios y marco legal en España [Internet]. Libertad Digital. 2022 [cited 2023 Jan 12]. Available from: <https://www.libertaddigital.com/ciencia-tecnologia/salud/2022-01-31/todo-lo-que-debes-saber-sobre-el-cbd-beneficios-y-marco-legal-en-espana-6860453/>
7. Bustamante V. ¿Cómo va a ser la legalización del cannabis medicinal en España? Estará disponible para más enfermos, habrá más medicamentos y estará en farmacias comunitarias [Internet]. Business

- Insider España. 2022 [cited 2023 Jan 12]. Available from: <https://www.businessinsider.es/sera-legalizacion-cannabis-medicinal-espana-1092849>
8. de Medicamentos y Productos Sanitarios AE. :: CIMA :: Detalle del medicamento [Internet]. Aemps.es. [cited 2023 Jan 12]. Available from: <https://cima.aemps.es/cima/publico/detalle.html?nregistro=1191389001>
 9. Aemps.es. [cited 2023 Jan 12]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1191389001/FT_1191389001.pdf
 10. Nova IP. Sanidad retrasa la legalización del cannabis medicinal que Podemos prometió para 2022 [Internet]. El Español. 2023 [cited 2023 Jan 12]. Available from: https://www.elespanol.com/espana/20230108/sanidad-retrasa-legalizacion-cannabis-medicinal-podemos-prometio/728927249_0.html
 11. Schäbitz A, Eyerich K, Garzorz-Stark N. So close, and yet so far away: The dichotomy of the specific immune response and inflammation in psoriasis and atopic dermatitis. J Intern Med [Internet]. 2021 [cited 2023 Jan 16];290(1):27–39. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33428274/>
 12. Citocinas clave TH2 [Internet]. Sanofi.es. [cited 2023 Jan 16]. Available from: <https://campus.sanofi.es/es/ciencia/dermatitis-atopica/vanguardia/2020/citocinas-clave-th2>
 13. David Boothe W, Tarbox JA, Tarbox MB. Atopic dermatitis: Pathophysiology. Adv Exp Med Biol [Internet]. 2017;1027:21–37. Available from: http://dx.doi.org/10.1007/978-3-319-64804-0_3
 14. Ricardo Alonso OE, Rodríguez Sánchez MB, Hernández Fernández M, Alonso González M. Aspectos de interés sobre dermatitis atópica, su diagnóstico y tratamiento. Rev médica electrón [Internet]. 2019 [cited 2023 Jan 16];41(2):496–507. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242019000200496&lng=es

15. La fisiopatología de la psoriasis [Internet]. Wwww.uv.es. [cited 2023 Jan 16]. Available from: <https://www.uv.es/derma/CLindex/CLpsoriasis/clpsor020.htm>
16. Treatment I. Inmunopatogenia de la psoriasis. Impacto en las manifestaciones clínicas y el tratamiento de la enfermedad [Internet]. Sld.cu. 2012 [cited 2023 Jan 16]. Available from: <http://scielo.sld.cu/pdf/hih/v28n4/hih05412.pdf>

