



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

Cannabis sativa como coadyuvante en patología acnéica. Revisión de alcance.

Memoria de Trabajo de Fin de Grado
San Juan de Alicante
Junio 2024

Autor: José Luis Pastor Cantó

Modalidad: Revisión de alcance

Tutor: Dr. José Antonio Picó Monllor

RESUMEN:

ANTECEDENTES: El acné vulgar es una condición dermatológica común que afecta a muchas personas en todo el mundo. Los tratamientos convencionales, como productos tópicos y medicamentos recetados, tienen limitaciones en su eficacia, tolerabilidad y efectos secundarios. Esto ha llevado a buscar alternativas terapéuticas innovadoras, como los fitocannabinoides del cannabis, conocidos por sus propiedades antiinflamatorias, antimicrobianas y reguladoras del sebo.

OBJETIVO: El objetivo principal de este trabajo es revisar la literatura científica sobre el potencial terapéutico del cannabis y sus componentes en el manejo del acné vulgar. Se evaluará la viabilidad de incorporar el cannabis como complemento o alternativa a las terapias convencionales, así como su eficacia y seguridad en el tratamiento del acné.

METODOLOGÍA: Se realizó una revisión bibliográfica utilizando el método PICO para identificar estudios relevantes sobre el uso de productos tópicos derivados del cannabis en el tratamiento del acné vulgar. Se consultaron bases de datos como MEDLINE, Embase, Scopus, Web of Science y Google Scholar para recopilar información actualizada.

CONCLUSIONES: Los estudios revisados indican que los fitocannabinoides del cannabis, especialmente el CBD, tienen propiedades beneficiosas para el tratamiento del acné vulgar. Estos compuestos pueden modular la actividad de los sebocitos, inhibir la producción de sebo, reducir la inflamación y equilibrar la piel. Aunque la investigación está limitada por restricciones legales, los resultados preliminares apoyan la necesidad de seguir explorando los beneficios potenciales del cannabis en el tratamiento del acné.

PALABRAS CLAVE: Acné vulgar, cannabis, fitocannabinoides, CBD, THC, tratamiento dermatológico, propiedades terapéuticas, revisión bibliográfica, sistema cannabinoide cutáneo.

ABSTRACT:

BACKGROUND: Acne vulgaris is a highly prevalent dermatological condition affecting many individuals worldwide. Despite the availability of conventional treatments such as topical products and prescription medications, there are limitations in their efficacy, tolerability, and side effects. This has driven the search for innovative therapeutic alternatives, such as the use of phytocannabinoids derived from cannabis, known for their anti-inflammatory, antimicrobial, and sebum-regulating properties.

OBJECTIVE: The main objective of this thesis is to review the scientific literature on the therapeutic potential of cannabis and its components in the management of acne vulgaris. It aims to analyze the feasibility of incorporating cannabis as a complement or alternative to existing conventional therapies, evaluating its efficacy and safety in acne treatment.

METHODOLOGY: A literature review was realized using the PICO method (Population, Intervention, Comparison, Outcomes) to identify relevant studies on the use of cannabis-derived topical products in the treatment of acne vulgaris. Various databases, such as MEDLINE, Embase, Scopus, Web of Science, and Google Scholar, were consulted to gather updated scientific information on the topic.

CONCLUSIONS: The reviewed studies suggest that the phytocannabinoids present in cannabis, especially CBD, have beneficial properties for the treatment of acne vulgaris. These compounds can modulate sebocyte activity, inhibit sebum production, reduce inflammation, and restore skin balance. Despite research limitations due to legal restrictions, preliminary results support the need for continued exploration of the potential benefits of cannabis in acne treatment.

KEYWORDS:

Acne vulgaris, cannabis, phytocannabinoids, CBD, THC, dermatological treatment, therapeutic properties, literature review, cutaneous cannabinoid system.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	5
1.1. Historia	5
1.2. La planta.....	6
1.3. Composición química	8
1.4. Mecanismo de acción y receptores de los cannabinoides	11
1.5. El acné.....	14
1.5.1. Concepto.....	14
1.5.2. Etiopatología y tratamiento.....	14
1.5.3. Cannabinoides como alternativa.....	15
2. OBJETIVO	18
3. MATERIAL Y MÉTODOS	19
3.1 Búsqueda de artículos	19
3.2 Fuentes de obtención de datos	19
3.3. Tratamiento de la información.....	19
3.4. Selección final de artículos.....	
4. RESULTADOS	22
5. DISCUSIÓN	32
5.1. Limitaciones.....	34
6. CONCLUSIÓN	35
7. BIBLIOGRAFÍA	37

1. INTRODUCCIÓN

1.1. HISTORIA

Cannabis sativa L. es una planta muy conocida que existe desde el principio de los tiempos. A pesar de ser un término arbitrario que no refleja las propiedades de la droga, el cannabis está clasificado como un “narcótico”, es decir, una droga ilegal.⁽¹⁾

Esta planta herbácea ha estado presente en la convivencia humana durante milenios. Se ha cultivado durante aproximadamente 8.000 años para diversos usos humanos, y sus efectos psicotrópicos han sido utilizados con fines terapéuticos y religiosos desde la antigüedad.

Esta planta anual es miembro de la familia *Cannabaceae* y es una planta muy extendida que se encuentra en ambientes variados ⁽²⁾. Ha sido utilizado por los humanos durante más de 5.000 años y es una de las fuentes vegetales de alimento y fibra más antiguas ⁽³⁾.

El cannabis ha sido prohibido desde la Segunda Guerra Mundial debido a su uso popular como sustancia recreativa, lo que ha llevado a una investigación y un desarrollo comercial limitados en el sector. Como resultado, la investigación y el desarrollo comercial de la planta estuvieron prohibidos durante la mayor parte del siglo XX.⁽⁴⁾

En la actualidad, el cannabis medicinal no está aprobado para su uso terapéutico. En el año 2021, España presentó una "Proposición de Ley integral del cannabis" que buscaba regular su uso profesional, terapéutico y recreativo.⁽⁵⁾

1.2. LA PLANTA

La especie más conocida es *Cannabis sativa* L., la cual fue botánicamente clasificada por Carl Linnaeus y es conocida por la producción de hachís y cannabis psicotrópico. Además de esta, también se encuentran las variedades: *Cannabis indica*, descubierta por Jean Baptiste Lamarck, y *Cannabis ruderalis*, identificada por Janischevsky.⁽⁶⁾



Figura 1. Morfología de los 3 tipos de hojas.

Cannabis sativa L. es una planta dioica, lo que significa que existen ejemplares macho y hembra. Las plantas masculinas desarrollan panículas laxas, mientras que las femeninas producen glomérulos compactos en la axila de las brácteas superiores. Presenta un tallo erecto que puede alcanzar alturas de hasta 3 metros. La morfología de sus hojas se caracteriza por tener un margen serrado con 5-7 folíolos lanceolados, de ápice agudo, y tricomas glandulares. Las semillas de esta planta son una valiosa fuente de ácidos grasos y fibra.⁽⁷⁾



Figura 2. Partes de la planta del Cannabis, donde se aprecian ambos géneros de la planta.

Los tricomas glandulares, (Figura 3 A y B) son estructuras pilosas secretoras de resina (hachís) que actúan como defensa de la planta frente a factores externos. La resina, rica en cannabinoides y terpenos, es responsable de las propiedades psicoactivas de la planta. Se ha observado que a medida que el tamaño del tricoma secretor aumenta, también lo hace la síntesis de compuestos psicoactivos. ⁽⁸⁾

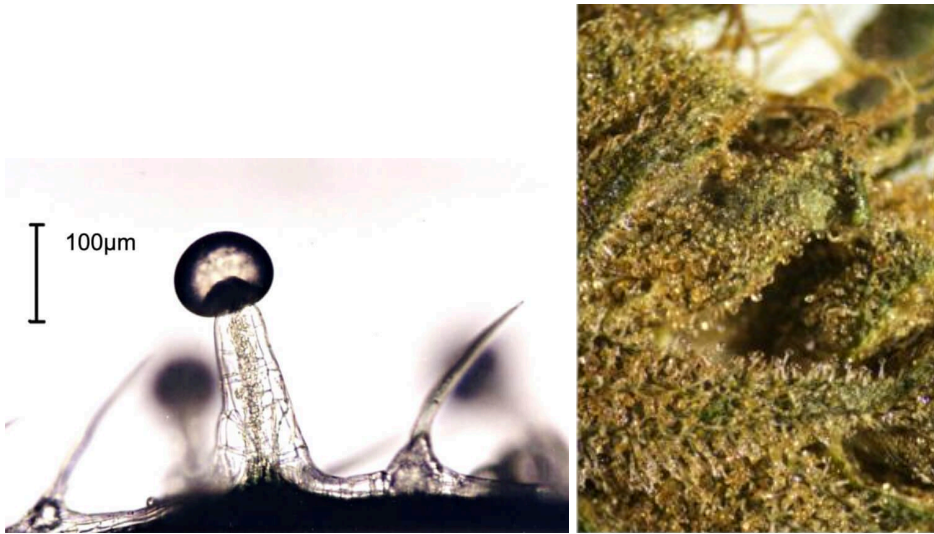


Figura 3. A: Trichomas del Cannabis bajo el microscopio electrónico y B: Trichomas del Cannabis bajo la lupa.

1.3. COMPOSICIÓN QUÍMICA

Se han revelado la presencia de aproximadamente 500 compuestos, incluyendo fitocannabinoides, terpenos, flavonoides, alcaloides, estilbenos, amidas fenólicas y lignanamidas. Los fitocannabinoides, son los metabolitos más abundantes y distintivos de esta especie, se conocen más de 100. ⁽⁹⁾ El cannabidiol (CBD) será el de mayor relevancia en esta revisión bibliográfica.

Estos compuestos se concentran principalmente en la resina producida en los tricomas (Figura 3 A y B) de la planta, especialmente en las inflorescencias femeninas. ⁽⁹⁾

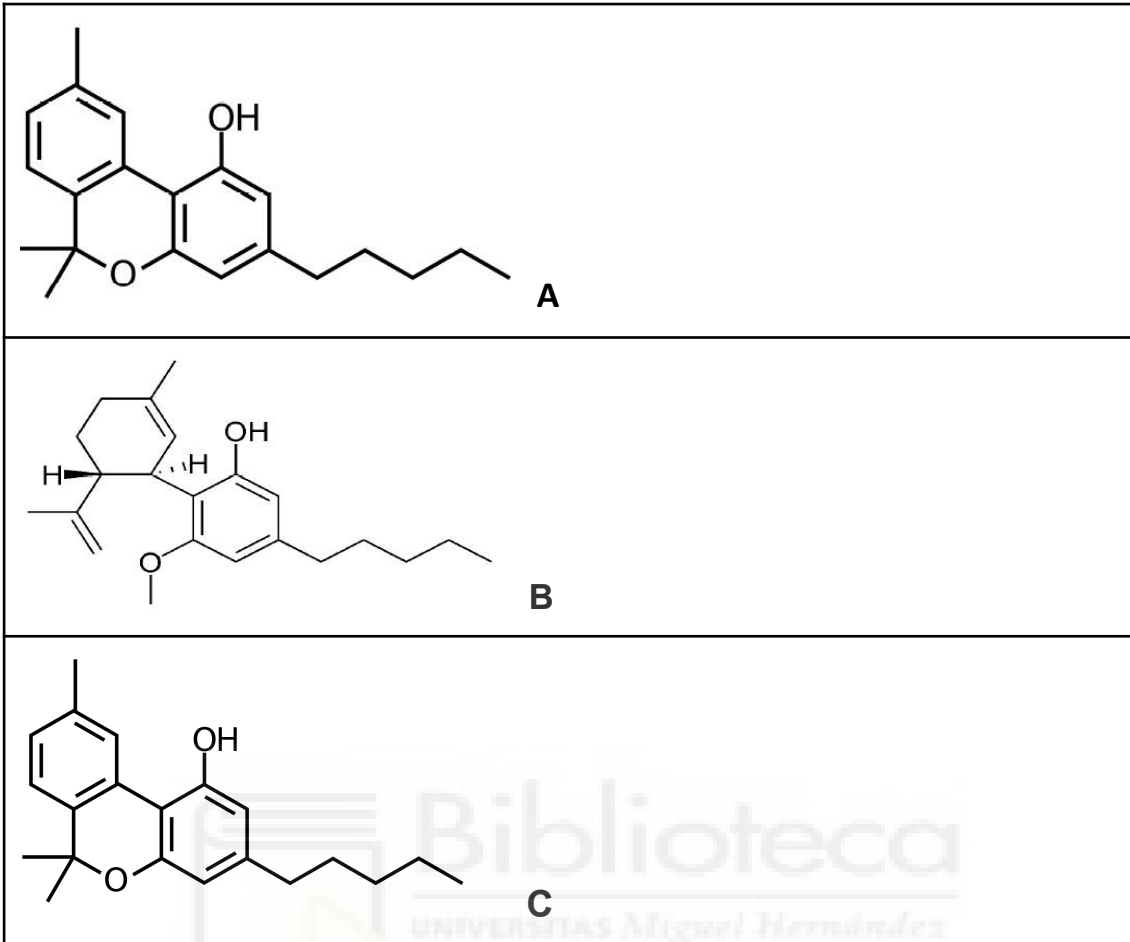


Figura 5. Estructuras de los principales fitocannabinoides presentes en la planta *Cannabis sativa*. A: Delta 9- Tetrahidrocannabinol (Δ 9-THC), B: Cannabidiol (CBD) y Cannabinol (CBN).

La planta también presenta flavonoides, los cuales se encuentran principalmente en las hojas. Dos flavonoides en particular, la cannflavina A y la cannflavina B, Figura 6, han demostrado actividad farmacológica al inhibir la producción de prostaglandina E, lo que les confiere propiedades antiinflamatorias. Además, algunos estudios sugieren que estos flavonoides podrían modular la acción de los cannabinoides. ⁽⁹⁾

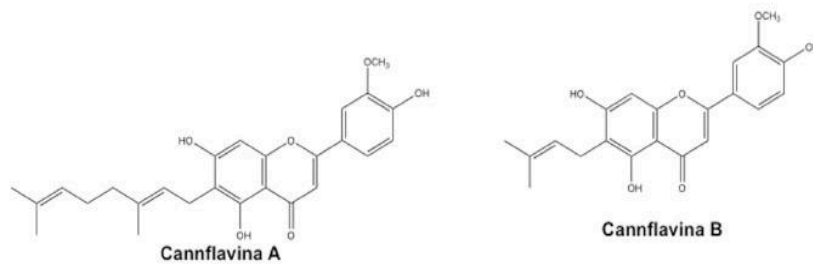


Figura 6. Principales flavonoides presentes en la planta del Cannabis.

Otros metabolitos secundarios en el vegetal son los terpenos, otro tipo de metabolitos presentes en esta especie vegetal, con alrededor de 120 identificados hasta la fecha. Estos compuestos son responsables del sabor característico de las diferentes variedades de la planta. Al igual que los cannabinoides, los terpenos son terpenofenoles y se sintetizan en el mismo sitio, en los tricomas de las hojas y flores, donde se produce la resina. Algunos de estos terpenos exhiben actividad farmacológica y podrían interactuar sinérgicamente con los cannabinoides.⁽⁹⁾

Los principales monoterpenos identificados son limoneno, β -mirceno, α -pineno y linalool, con trazas de α -terpinoleno, mientras que los sesquiterpenos predominantes incluyen E-cariofileno, óxido de cariofileno, y β -cariofileno.⁽¹⁰⁾

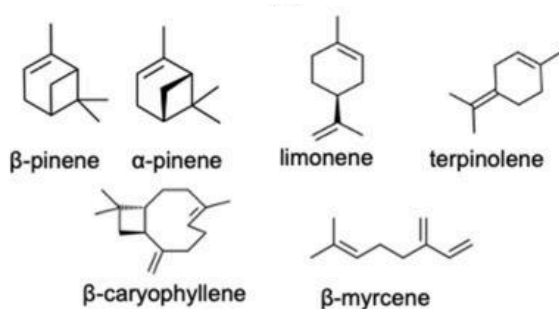


Figura 7. Principales terpenos presentes en la planta del Cannabis.

1.4. MECANISMO DE ACCIÓN Y RECEPTORES DE LOS CANNABINOIDES

Los cannabinoides se unen a unos receptores específicos, de los que se han descrito al menos dos subtipos (CB-1 y CB-2). Ambos comparten la estructura característica de todos los receptores acoplados a proteínas G. Están acoplados a proteínas inhibitorias (Gi/o), que producen una inhibición de la formación de AMPc, es decir, una inhibición de la adenilato ciclasa provocando así el descenso de AMPc intracelular, y una concomitante activación de la vía MAPK (Mitogen-Activated Protein Kinase).

Los ligandos endógenos de los receptores cannabinoides, llamados **endocannabinoides**, son derivados del ácido araquidónico como la anandamida (N-araquidonoiletilamida, AEA) y el 2-araquidonil-gliceril (2-AG). Además de los cannabinoides contenidos en la planta, se han sintetizado multitud de agonistas y antagonistas de los receptores cannabinoides ⁽¹¹⁾, estos son los **cannabinoides sintéticos**. Además, los endocannabinoides, también activan los receptores vanilloides TRPV1 que pueden mediar algunos de los efectos de éstos. ⁽¹²⁾

Un estudio de 2024 de Ferreira et al. ⁽¹³⁾, presenta la existencia de un **sistema endocannabinoide (SEC)** único en la piel. Este hallazgo se respalda por la identificación de ligandos endógenos para los receptores CB1R y CB2R en la piel. El SEC en la epidermis juega un papel crucial en la homeostasis de la piel y en mantener la integridad de la barrera cutánea, con endocannabinoides que regulan diversas funciones neuroinmunoendocrinas de la piel, como la regulación de sebo.

Se han identificado los dos principales receptores CB1R y CB2R, en varias células dérmicas, como melanocitos, queratinocitos epidérmicos, glándulas sudoríparas y folículos pilosos entre otros. ⁽¹³⁾

La presencia de enzimas responsables de la síntesis y degradación de endocannabinoides en la piel sugiere que el sistema cutáneo también

desempeña un papel activo en el metabolismo de los cannabinoides. Se ha identificado que sebocitos, melanocitos, fibroblastos e inmunocitos contienen enzimas específicas como la amida hidrolasa de ácidos grasos (FAAH) y la monoacilglicerol lipasa (MAGL).⁽¹³⁾

Respecto a los endocannabinoides presentes en la piel, dos compuestos que han sido objeto de numerosos estudios son el 2-araquidonoilglicerol y la anandamida. Estos se producen en las glándulas sebáceas y han generado un considerable interés en la investigación debido a su abundancia y su relevancia en estudios relacionados con la piel.⁽¹⁴⁾

A través de estos receptores CB1R y CB2R, los cannabinoides afectan el crecimiento, la proliferación, la diferenciación y la apoptosis de los queratinocitos, melanocitos, estructuras anexas y fibroblastos. (Figura 8). Los cannabinoides pueden actuar independientemente de los receptores cannabinoides formales a través de canales iónicos de potencial receptor transitorio (TRP). En general, la influencia de los cannabinoides en la homeostasis de la piel respalda su potencial terapéutico en dermatología.⁽¹⁵⁾

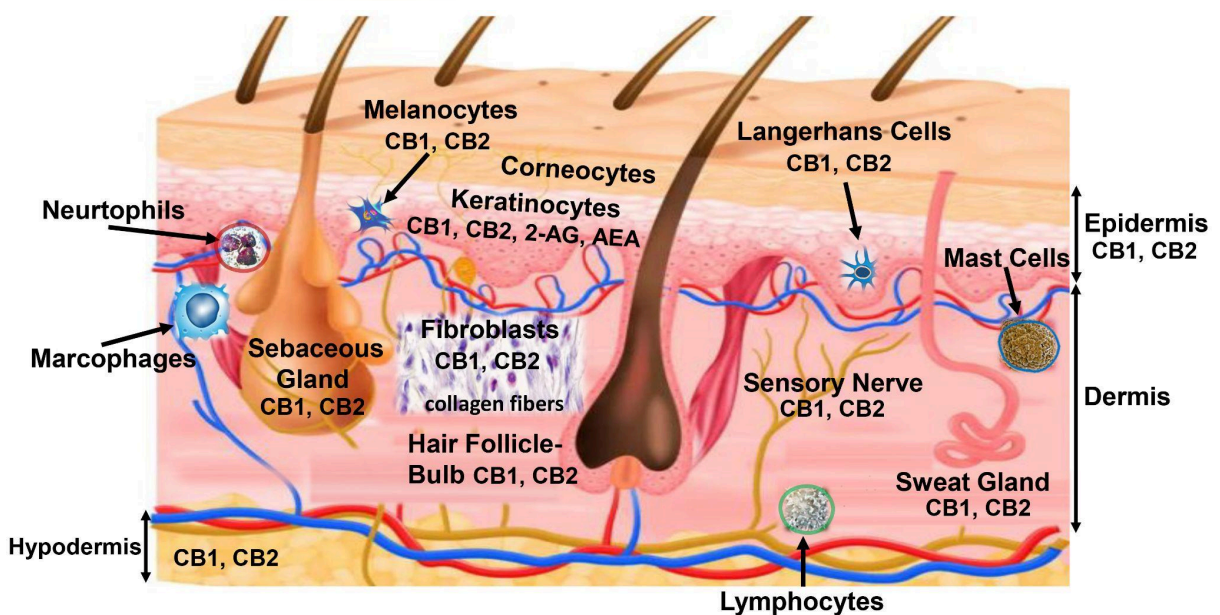


Figura 8. Capas/componentes/células de la piel y la ubicación de los receptores endocannabinoides (CB1 y CB2).⁽¹⁶⁾

Uno de los primeros informes sobre los efectos del CBD en la expresión genética de la piel humana fue el de Langerveld *et al.* , donde se demostró que regula más de 100 genes que influyen en la cicatrización de heridas, la pigmentación, el envejecimiento, el acné y la hidratación, etc. ⁽¹⁶⁾

Estos mecanismos de acción, sugieren que los cannabinoides tienen el potencial de ser efectivos en la mejora de ciertas patologías de la piel, como la patología acnéica, al abordar varios aspectos de su fisiopatología.



1.5. EL ACNÉ

1.5.1. CONCEPTO

El acné es una enfermedad inflamatoria crónica de la unidad pilosebácea, que resulta del aumento de la producción de sebo inducida por andrógenos, la queratinización alterada, la inflamación y la colonización bacteriana de los folículos pilosos por *Propionibacterium acnes*. Esta afección afecta a millones de personas en todo el mundo, principalmente en áreas como la cara, el cuello, el pecho y la espalda. Aunque el acné se considera en su mayoría una afección dermatológica benigna, su impacto en la calidad de vida de los afectados puede ser significativo, afectando tanto la salud física como la emocional y social de los individuos que lo padecen. ⁽¹⁷⁾

1.5.2. ETIOPATOLOGÍA Y TRATAMIENTO

Aunque la colonización temprana con *P. acnes* y los antecedentes familiares pueden influir en el desarrollo del acné, los desencadenantes exactos y cómo los tratamientos afectan su curso no están claramente definidos. Factores como la dieta han sido sugeridos, pero carecen de evidencia comprobada. La evidencia de alta calidad sobre la efectividad comparativa de las terapias comunes para el acné es limitada. Las terapias tópicas que combinan peróxido de benzoilo, retinoides y antibióticos suelen ser efectivas para el acné leve a moderado. Para el acné inflamatorio grave, se requiere a menudo una combinación de antibióticos orales y peróxido de benzoilo tópico. La isotretinoína oral es la terapia más eficaz para casos graves, pero su uso está limitado por efectos secundarios como la teratogenicidad. ⁽¹⁷⁾

1.5.3 CANNABINOIDES COADYUVANTES EN ACNÉ

En este contexto, donde muchos de estos tratamientos presentan limitaciones en términos de eficacia, tolerabilidad y posibles efectos secundarios, lo que ha llevado a la búsqueda de nuevas alternativas terapéuticas que puedan ofrecer resultados más efectivos y seguros.

Dada la relevancia del sistema endocannabinoide en la piel, la investigación del sistema cannabinoide cutáneo emerge como una opción prometedora en la búsqueda de nuevas oportunidades terapéuticas. De hecho, se ha evidenciado que el sistema endocannabinoide (SEC) de la piel desempeña un papel crucial en la regulación del crecimiento y la diferenciación de las células cutáneas, y se informa que posee efectos antiinflamatorios, entre otros.⁽¹⁸⁾

Recientemente, el cannabidiol (CBD) ha surgido como una opción terapéutica prometedora para abordar el acné. Además de su conocida capacidad antiinflamatoria, estudios conducidos por Oláh et al. (2014)⁽¹⁸⁾ han evidenciado que el CBD puede reducir la lipólisis y la proliferación de sebocitos en cultivos celulares in vitro.

- Propiedades terapéuticas asociadas al CBD:
 1. Regulación de la producción de sebo y propiedades antiinflamatorias

Modulación de la actividad de las glándulas sebáceas:

Estudios in vitro sugieren que los cannabinoides pueden inhibir la producción de sebo en las glándulas sebáceas, ayudando a reducir la obstrucción de los poros y la formación de comedones, característicos del acné.

Inhibición de la respuesta inflamatoria:

El CBD tiene propiedades antiinflamatorias que pueden reducir la severidad de los brotes de acné al inhibir la liberación de citoquinas proinflamatorias y la activación de células inmunitarias.

Los sebocitos son células especializadas en producir y liberar sebo, un componente crucial para la salud de la piel. Sin embargo, un exceso en la producción de sebo puede causar acné al inducir una reacción inflamatoria.

Uno de los mecanismos sería inhibir la 5-lipoxigenasa (promueve la inflamación mediante leucotrienos), reduciendo así la inflamación y acumulación de lípidos en los sebocitos, lo que podría ser otro mecanismo por el cual el CBD podría ser beneficioso en el tratamiento del acné.⁽¹⁹⁾

2. Actividad antimicrobiana.

Acción antibacteriana contra patógenos implicados en el acné: Se ha observado que determinados cannabinoides, como el CBD, poseen actividad antibacteriana contra la bacteria *Propionibacterium acnes*, la cual desempeña un papel fundamental en el desarrollo de esta afección dermatológica. Al reducir la proliferación bacteriana en la piel, los cannabinoides podrían contribuir al control de la infección y la inflamación asociadas con el acné.

En un estudio realizado por Jin y Lee et al. (2018)⁽²⁰⁾, los autores demostraron que los extractos de hexano de semillas de cáñamo tienen efectos de actividad antimicrobiana contra *P. acnes*, es decir, las bacterias asociadas con el acné.

3. Efectos antiproliferativos:

Los efectos antiproliferativos también son cruciales en el tratamiento del acné vulgar, ya que apuntan al crecimiento y multiplicación excesivos de ciertas células, específicamente los sebocitos. Estos efectos se centran en la rápida división y multiplicación de los sebocitos, reduciendo así la sobreproducción de sebo. Según Ali et al.⁽¹⁴⁾, los compuestos con propiedades antiproliferativas,

incluidos los cannabinoides como el CBD, pueden modular la actividad de los sebocitos e inhibir su crecimiento excesivo. Esta modulación de la proliferación de sebocitos ayuda a restablecer el equilibrio en la producción de sebo, un factor clave en el tratamiento del acné.

En este contexto, la planta del cannabis ha surgido como un candidato prometedor en el campo de la dermatología, especialmente en lo que respecta al tratamiento del acné. Con una historia medicinal arraigada en diversas culturas, el cannabis contiene una variedad de compuestos activos, como cannabinoides, terpenos y flavonoides, que han demostrado una amplia gama de propiedades farmacológicas, incluyendo analgésicas, antiinflamatorias, antioxidantes y reguladoras del sebo.

Por todo lo anteriormente expuesto, este trabajo de fin de grado se propone realizar una revisión exhaustiva de la literatura científica disponible para examinar el estado actual del conocimiento sobre el uso del cannabis y sus derivados en el manejo del acné, abordando diversos aspectos de su fisiopatología. Se explorarán los posibles mecanismos de acción involucrados, se analizarán los resultados de estudios preclínicos y clínicos relevantes.

2. OBJETIVO

Con la información expuesta anteriormente los objetivos de este trabajo de fin de grado son:

Revisar sistemáticamente mediante una revisión exploratoria y crítica la literatura científica actualmente disponible para evaluar el potencial terapéutico del cannabis y sus componentes en patología acnéica así como su eficacia y seguridad y, discutir su incorporación como tratamiento complementario o alternativo a las terapias convencionales disponibles.



3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1.DISEÑO

Al tratarse de una revisión bibliográfica se llevó a cabo la búsqueda de los componentes de investigación del estudio realizado: Población, intervención y resultados.

MÉTODO PICO:

Población: En nuestro caso, población con trastorno cutáneo debido al *acné vulgar* que busquen una alternativa natural como el cannabis para su tratamiento.

Intervención: uso de productos tópicos (cosméticos) derivados del cannabis (aceites, cremas, lociones, geles) aplicados directamente sobre la piel afectada por el *acné vulgar*.

Resultados: Evaluación de la eficacia de los productos tópicos que contengan cannabinoides para el tratamiento del *acné vulgar*, y su mejoría en la calidad de vida.

3.2. FUENTES DE OBTENCIÓN DE DATOS:

En este trabajo se han consultado las siguientes bases de datos para realizar una revisión sistemática de la literatura: MEDLINE (vía PubMed), Embase, Scopus, Web of Science (WOS) y Cochrane Library.

3.3. TRATAMIENTO DE LA INFORMACIÓN:

Tras definir los elementos de la investigación, se llevó a cabo una búsqueda en el DeCS (Descriptores en Ciencias de la Salud) para identificar los descriptores de salud pertinentes según dichos elementos, con el fin de obtener el MeSH (Encabezados de temas médicos).

Tabla 1. Descriptores utilizados en la obtención de resultados en las diferentes bases de datos.

TÉRMINOS	MeSH (Medical Subject Headings)
marihuana	<i>cannabis</i>
cannabinoides	<i>cannabinoids</i>
cannabinol	<i>cannabinol</i>
cannabidiol	<i>cannabidiol</i>
dronabinol	<i>dronabinol</i>
acné vulgar	<i>acne vulgaris</i>
seborrea	<i>dermatitis,seborrheic</i>
tratamiento	<i>treatment</i>
terapia	<i>therapy</i>
eficacia	<i>effectiveness</i>
piel	<i>skin</i>
dermatología	<i>dermatology</i>
cutáneo	<i>cutaneous</i>

La primera búsqueda se desarrolló en MEDLINE, vía PubMed mediante la utilización de los conectores booleanos :

((*"Cannabis"*[MeSH Terms] OR *"Marihuana"*[Title/Abstract] OR *"Hemp"*[MeSH Terms] OR *"Cannabinol"*[MeSH Terms] OR *"Cannabinoids"*[MeSH Terms] OR *"Cannabis sativa"*[MeSH Terms] OR *"Cannabis derivatives"*[Title/Abstract] OR *"Cannabis products"*[Title/Abstract] OR *"Cannabidiol"*[MeSH Terms] OR *"CBD"*[Title/Abstract] OR *"Tetrahydrocannabinol"*[MeSH Terms] OR *"THC"*[Title/Abstract]) AND (*"Acne"*[MeSH Terms] OR *"Acne vulgaris"*[MeSH Terms] OR *"Seborrhea"*[MeSH Terms] OR *"Seborrheic dermatitis"*[MeSH Terms]

OR "Pimples"[Title/Abstract]) AND ("Treatment"[MeSH Terms] OR "Therapy"[MeSH Subheading] OR "Management"[Title/Abstract] OR "Effectiveness"[Title/Abstract] OR "Efficacy"[Title/Abstract]) AND ("Skin"[MeSH Terms] OR "Dermatology"[MeSH Terms] OR "Cutaneous"[Title/Abstract] OR "Epidermal"[Title/Abstract]) AND ("Efficacy"[Title/Abstract] OR "Clinical trial"[Publication Type] OR "Systematic review"[Publication Type] OR "Meta-analysis"[Publication Type]))

3.4. SELECCIÓN FINAL DE ARTÍCULOS:

Se escogieron para su estudio los artículos que cumplieron los siguientes criterios: adecuarse a los objetivos de la búsqueda, estar publicados en revistas revisadas y escritos en inglés, español y portugués.

Se excluyeron aquellos que no cumplieron con los objetivos de la búsqueda: evaluar el potencial terapéutico del cannabis y sus componentes en patología acnéica, así como discutir su incorporación como tratamiento complementario o alternativo a las terapias convencionales disponibles, estudios en animales y que no estuvieran en los idiomas anteriormente mencionados.

4. RESULTADOS

Se recogieron un total de 173 artículos mediante los criterios de búsqueda establecidos, aplicados en cada una de las bases de datos. Los resultados fueron:

PubMed: **12** artículos

Scopus: **42** artículos

Embase: **96** artículos

Web of Science: **23** artículos

Cochrane Library: **2** artículos

Como se ha podido comprobar, hubo resultados en 5 de las 5 bases de datos utilizadas.

A continuación, en el flujograma (Figura 9), queda resumido de forma esquemática.



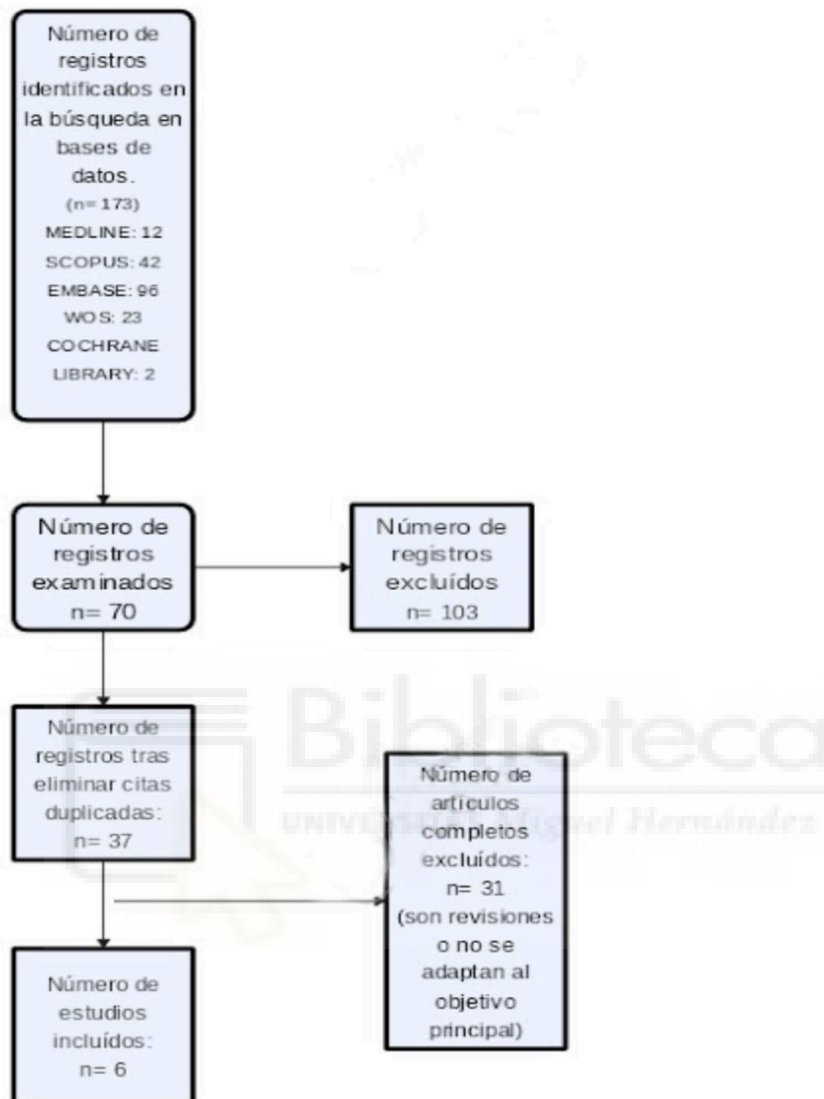


Figura 9. Diagrama de flujo con identificación y selección de estudios según variación de Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA statement)

Tabla de RESULTADOS ENSAYOS CLÍNICOS

ESTUDIO	TIPO DE ESTUDIO	PAÍS	PARTICIPANTES	PERIODO	OBJETIVO	INTERVENCIÓN	RESULTADOS OBTENIDOS
Jin S et al. 2018	Cultivo in Vitro	Corea	-	-	Demostrar el efecto antibacteriano, antiinflamatorio (antiacné) del extracto de hexano de semillas de cáñamo (HSHE)	Cultivo de <i>P.acnes</i> , se estandarizó utilizando la solución microbiológica No. 0,5 McFarland Standard. En medio agar. Se mezclaron 200 µl de suspensión celular (105 células /ml) con 100 µl de HSHE diluido en medio RCM a 37°C durante 30 min.	HSHE podría utilizarse para tratar el acné vulgar gracias a sus propiedades antimicrobianas, antiinflamatorias, antilipogénicas y promotoras del colágeno.
Ali A, Akhtar N 2015	Ensayo clínico: Simple, ciego y comparativo	Pakistán	11 hombres sanos	12 semanas	Investigar la eficacia y seguridad de la crema con extracto de semillas de cannabis al 3% en el contenido de sebo y eritema de la piel de las mejillas humanas.	Se aplicó una crema con extracto de semilla de cannabis al 3 % dos veces al día en la mejilla derecha, mientras que se aplicó una crema de control en la mejilla izquierda.	Disminución significativa en los niveles de sebo y eritema en la mejilla derecha donde se aplicó la crema con extracto de semilla de cannabis en comparación con la mejilla izquierda. No se observaron reacciones irritantes o alérgicas, lo que confirma la seguridad de la crema y sugiere la utilidad potencial de esta formulación en el tratamiento de afecciones como el acné y la seborrea.
Robinson (Botanix pharmaceuticals) 2022	Ensayo clínico: aleatorizado, doble ciego y controlado	Portugal	368 hombres y mujeres de 12-40 años	12 semanas	Evaluar la seguridad y eficacia de diferentes dosis de la formulación líquida BTX 1503 en personas que experimentan acné vulgar de moderado a grave en la piel del rostro.	Las formulaciones probadas fueron: solución BTX 1503 de CBD al 5 % <i>p/p</i> que se aplicó dos veces al día; BTX 1503 Solución de CBD al 5% <i>p/p</i> que se aplicó una vez al día; y solución BTX 1503 de CBD al 2,5 % <i>p/p</i> que se aplicó una vez al día.	Reducción significativa del 40% en las lesiones de acné después de 12 semanas de tratamiento. La administración de varias dosis de CBD reveló que todas las dosis probadas eran seguras y no se observaron efectos adversos. La solución BTX 1503 5% CBD <i>p/p</i> aplicada una vez al día mostró el mejor rendimiento.

ESTUDIO	TIPO DE ESTUDIO	PAÍS	PARTICIPANTES	PERIODO	OBJETIVO	INTERVENCIÓN	RESULTADOS
Oláh et al. 2014	Estudio experimental In Vitro	Hungría	-	NO se especifica	Evaluar las propiedades sebstáticas, antiinflamatorias y antiproliferativas del CBD, y cómo estas podrían contribuir al tratamiento del acné vulgaris.	<p>Ensayos In Vitro: Seocitos humanos (sz95) cultivados a diferentes concentraciones de CBD para evaluar su impacto en la proliferación celular, la síntesis de lípidos y la inflamación.</p> <p>Ensayo Ex Vivo: Se utilizaron muestras de piel humana para validar los resultados obtenidos in vitro.</p> <p>Mecanismos moleculares: Se exploraron las vías de señalización involucradas, incluyendo la activación de los canales iónicos TRPV4 y la inhibición de la vía NF-κB, relacionada con la inflamación.</p>	CBD como "agente sebstático altamente efectivo". Además, pudieron observar que el CBD "ejerció acciones antiinflamatorias complejas". Finalmente, sostienen que los hallazgos revelan que a partir de la "triada" de los efectos lipostáticos, antiproliferativos y antiinflamatorios combinados", el CBD cuenta con el potencial terapéutico para el tratamiento de esta enfermedad de la piel.
Cohen G et al. 2023	Ensayo clínico	Israel	45 participantes	56 días	Evaluar la eficacia de un tratamiento tópico para el acné que combina CBD y extractos de hierbas para reducir las lesiones y la inflamación del acné. Implica evaluaciones in vitro, ex vivo y clínicas para evaluar las propiedades antiinflamatorias y antibacterianas de la formulación.	Los participantes aplicaron una formulación tópica que contenía CBD y extractos de hierbas (incluidos el triterpeno de Centella asiática y la silimarina) en las áreas afectadas por el acné dos o tres veces al día.	El CBD demostró efectos antiinflamatorios significativos a disminuir la secreción de TNF-α e IL-1β en modelos inflamatorios inducidos por LPS. Además, el CBD inhibió el crecimiento de C. acnes, de forma comparable al control positivo, la ampicilina. El CBD con el triterpeno de Centella asiática y la silimarina mostró efectos antiinflamatorios y antibacterianos mejorados.

ESTUDIO	TIPO DE ESTUDIO	PAÍS	PARTICIPANTES ANTES	PERIODO	OBJETIVO	INTERVENCIÓN	RESULTADOS
Lephart ED 202	Ensayo clínico controlado aleatorizado	-	-	-	Investigar la eficacia de la combinación de cannabidiol (CBD) con 4',7-Isoflavandiol (Equol) en comparación con el tratamiento solo con CBD o Equol, utilizando análisis de expresión génica en la piel humana.	Aplicación tópica CBD+Equol: Después de 24 horas de exposición, la expresión génica de la piel humana se midió mediante un análisis cuantitativo de reacción en cadena de la polimerasa-ácido ribonucleico mensajero (qPCR-ARNm) en 9 categorías funcionales de la piel que cubren 97 biomarcadores.	En general, entre los biomarcadores analizados, el tratamiento de CBD con Equol mostró una mayor eficacia en comparación con el CBD solo o el tratamiento con Equol solo. El CBD con Equol mostró efectos sinérgicos que pueden ser un tratamiento tópico eficaz para aplicaciones dermatológicas y cosméticas para mejorar la salud de la piel humana.

Tabla 2. Tabla resumen de los resultados clínicos obtenidos.

Desarrollando los resultados obtenidos:

Sobre el efecto seborregulador/sebostático:

En el ensayo clínico realizado por Oláh et al.⁽¹⁸⁾, se demostró que:

El CBD normaliza la síntesis excesiva de lípidos de los sebocitos humanos inducida por un “agente pro-acné”.

Primero se evaluaron los efectos biológicos del CBD (1–10 µM) sobre la lipogénesis de los sebocitos SZ95. El CBD inhibió notablemente la acción lipogénica del eCB prototípico, la anandamida, de una manera dependiente de la dosis (1–10 µM).

La administración de CBD a cultivos de sebocitos humanos y cultivos de órganos de piel humana inhibió las acciones lipogénicas de varios compuestos, incluido el ácido araquidónico y una combinación de ácido linoleico y testosterona, y suprimió la proliferación de sebocitos mediante la activación del ion vanilloide-4 potencial transitorio, la activación de TRPV4 interfirió con la vía prolipogénica ERK1/2 MAPK y dio como resultado la regulación negativa de la

proteína 1 que interactúa con el receptor nuclear (NR1P1), que influye en el metabolismo de la glucosa y los lípidos, inhibiendo así la lipogénesis de los sebocitos. (TRPV), lo que indica que el efecto del CBD tiene una acción lipostática "universal".

También se investigaron los efectos del CBD en el lipidoma de los sebocitos SZ95 bajo condiciones in vitro que imitaban circunstancias "similares al acné", utilizando ácido araquidónico (AA), un mediador inflamatorio clave asociado con el acné. Es relevante señalar que el CBD normalizó casi por completo la lipogénesis "patológica" inducida por AA en los sebocitos SZ95. Esto sugiere que el CBD puede regular tanto cuantitativa como cualitativamente la producción excesiva y anormal de lípidos provocada por estímulos que fomentan el acné. ⁽¹⁸⁾

Además Jin y Lee et al. ⁽²⁰⁾ realizaron un estudio in vitro utilizando queratinocitos humanos para evaluar, entre otros efectos, las propiedades antilipogénicas de los extractos de hexano de semillas de cáñamo (HSHE). Este estudio examinó específicamente sus efectos sobre la inflamación y la lipogénesis inducida por *Propionibacterium acnes*. En particular, estos extractos exhibieron propiedades antilipogénicas cuando se probaron en lipogénesis estimulada por el factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGF-1), lo que indica su potencial para mitigar la producción excesiva de lípidos, un factor que contribuye al desarrollo del acné.

Sobre el efecto antiinflamatorio:

Según Jin S et al. ⁽²⁰⁾, el tratamiento con extractos de hexano de semilla de cáñamo (HSHE) suprimió la inducción de las enzimas inflamatorias iNOS y COX-2 y sus productos NO y PGE2 causados por *P. acnes*. HSHE también redujo la secreción de citocinas inflamatorias IL-1 β e IL-8. Además, HSHE inhibió la fosforilación de IKK, I κ B, NF- κ B, p38, JNK y ERK, regulando las vías de señal de NF- κ B y MAPK en *P. acnes*. Estos resultados sugieren que HSHE podría ser beneficioso para ayudar en el proceso de regeneración de la piel en lesiones inflamadas de acné.

En el estudio realizado por Oláh et al. ⁽¹⁸⁾, se probó que el CBD impidió la expresión de *TNFA*, una citocina clave en la patogénesis del acné vulgar. Estos datos sugirieron que el CBD puede ejercer acciones antiinflamatorias sobre los sebocitos humanos.

Dos modelos iniciales de cribado in vitro fueron utilizados para evaluar la compatibilidad y posible acción sinérgica de mezclas herbales: la inflamación inducida por LPS (endotoxina) de células U937 y la inhibición del crecimiento de *C. acnes*. Primero, se evaluó el impacto del CBD a una concentración de 10 µg/ml solo en estos sistemas. La exposición al CBD disminuyó significativamente la secreción tanto de TNFα como de IL-1β en el modelo inflamatorio in vitro inducido por LPS. Concentraciones de 5 y 10 µg/ml de CBD también redujeron el crecimiento de *C. acnes* de manera comparable a la ampicilina, que se utilizó como control positivo.

Además, Olah et al. ⁽¹⁸⁾ demostraron que el CBD inhibe la lipogénesis en sebocitos estimulados ya sea con ácido araquidónico o una combinación de ácido linoleico y testosterona. Además, el CBD redujo la proliferación celular mediante la activación de los canales TRPV4.

Sobre la actividad antimicrobiana:

En el estudio realizado por Jin S et al. ⁽²⁰⁾, se investigó el efecto antimicrobiano del extracto de hexano de semillas de cáñamo (HSHE) contra *P. acné* (Figura 10). En este estudio, se evaluaron distintas concentraciones de HSHE (0 %, 15 %, 20 % y 25 %) contra *P. acnes*, contando el número de colonias para medir la actividad antimicrobiana. Los resultados mostraron que las concentraciones de HSHE al 15 % y al 20 % presentaron aproximadamente un 59 % y un 99 % de actividad antimicrobiana, respectivamente, en comparación con el control. Especialmente notable fue la supresión total del crecimiento de *P. acnes* con una concentración de HSHE del 20 %. En contraste, la eritromicina (3 ppm), un agente antimicrobiano comúnmente utilizado para el acné, mostró alrededor de un 67 % de actividad antimicrobiana. Estos hallazgos destacan el potencial de HSHE para inhibir eficazmente el crecimiento de *P. acnes*.

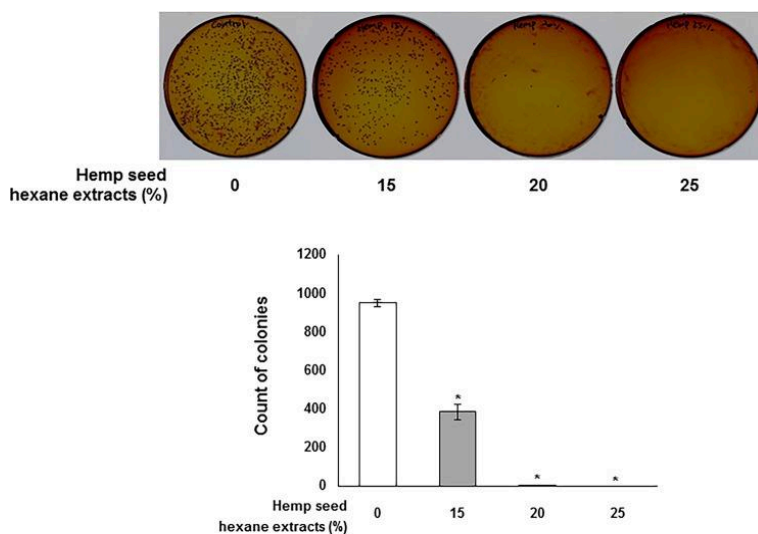


Figura 10. Efecto de los extractos de hexano de semillas de cáñamo contra el crecimiento de *P. acnés*. ⁽²⁰⁾

Además, Blaskovich et al. ⁽²¹⁾ demostraron la actividad selectiva del CBD contra un grupo específico de bacterias Gram negativas, al tiempo que exhibieron un espectro más amplio de actividad contra bacterias Gram positivas, incluida *Cutibacterium acnes*. El CBD exhibió una concentración inhibidora mínima (CIM) constante que oscilaba entre 1 y 4 $\mu\text{g ml}^{-1}$ frente a un amplio espectro de más de 20 tipos de bacterias grampositivas en el estudio. Esto incluía varias cepas de patógenos cruciales, como *Staphylococcus aureus resistente a la meticilina (MRSA)*, *Streptococcus pneumoniae* multirresistente (MDR) , *Enterococcus faecalis* , así como bacterias anaeróbicas, como *Clostridioides difficile* y *Cutibacterium acnes* . Además, los investigadores demostraron que el CBD no induce resistencia tras una exposición repetida.

Sobre el efecto antiproliferativo:

En un estudio realizado por Oláh et al. ⁽¹⁸⁾, se descubrió que el CBD tiene un efecto antiproliferativo en las células sebocíticas, reduciendo su crecimiento excesivo sin causar apoptosis. Quedó demostrado que los efectos antiproliferativos del CBD se deben a la activación de los canales iónicos TRPV4. El estudio mostró que el CBD tiene un impacto significativo en la

reducción de la proliferación de sebocitos humanos tanto en ensayos in vitro como ex vivo. Estos efectos del CBD llevarán a una disminución de la producción de sebo in vivo, ya que esta producción se controla a través del proceso de secreción holocrina.

Los datos preclínicos mencionados anteriormente han dado lugar a ensayos clínicos en curso que investigan el impacto potencial de los cannabinoides en el acné. Entre ellos:

Ali et al. ⁽¹⁴⁾ realizaron un estudio comparativo, simple ciego, con once participantes a lo largo de 12 semanas. La intervención consistió en la aplicación de una crema con extracto de semilla de cannabis al 3% en la mejilla derecha dos veces al día, mientras que en la mejilla izquierda se aplicó una crema control. Los resultados mostraron una reducción significativa en los niveles de sebo y eritema en la mejilla tratada con el extracto de semilla de cannabis, sin reacciones adversas, lo que indica la seguridad y eficacia potencial de esta formulación para tratar el acné y la seborrea.

En el ensayo clínico de fase 2, realizado por Robinson et al.⁽²²⁾ en 2022, participaron 368 pacientes para evaluar el potencial del CBD en una solución tópica denominada BTX 1503, que contenía CBD sintético. Este estudio tenía como objetivo determinar la seguridad y eficacia de diversas dosis de BTX 1503 en individuos con acné vulgar moderado a grave. Se probaron las siguientes formulaciones: solución de CBD al 5% aplicada dos veces al día, al 5% una vez al día, y al 2,5% una vez al día. Los resultados indicaron una reducción del 40% en las lesiones de acné tras 12 semanas de tratamiento, sin efectos adversos significativos. La solución de CBD al 5% aplicada una vez al día mostró los mejores resultados. ⁽²²⁾

Cohen et al. ⁽¹⁹⁾ investigaron los efectos sinérgicos de extractos de plantas naturales combinados con CBD como coadyuvante para tratar el acné, enfocándose en diversos factores patogénicos y minimizando efectos

secundarios. Se evaluaron el triterpeno de *Centella asiatica* (CAT) (extracto de hoja que contiene entre un 36% y un 44% de asiaticósido y entre un 56% y un 64% de ácido asiático y ácido madecásico) y el extracto de fruto de *Silybum marianum*, la silimarina, con el CBD. Los hallazgos mostraron que la combinación de CAT y silimarina con CBD mejoró significativamente la eficacia antiinflamatoria y la inhibición del crecimiento de *C. acnes*. Esta formulación tópica, evaluada en cultivos de piel humana ex vivo, demostró seguridad y eficacia, reduciendo la sobreproducción de IL-6 e IL-8 sin comprometer la viabilidad epidérmica. Un ensayo clínico preliminar con 30 sujetos humanos evidenció una disminución significativa en las lesiones de acné inflamatorio y niveles más bajos de porfirina, correlacionando positivamente con los resultados in vitro y ex vivo. ⁽¹⁹⁾



5. DISCUSIÓN

El objetivo principal de esta revisión de alcance era revisar la literatura científica actualmente disponible para evaluar el potencial terapéutico del cannabis y sus componentes en patología acnéica, así como discutir su eficacia y seguridad en dicha patología.

Los resultados hallados de la revisión de la literatura científica disponible ha proporcionado una evaluación del potencial terapéutico que ofrece el cannabis y sus diversos componentes en el tratamiento del acné vulgar, una afección dermatológica común que afecta a un amplio espectro de la población. Este análisis ha permitido profundizar en la comprensión de cómo los cannabinoides presentes en el cannabis, especialmente el cannabidiol (CBD), exhiben una serie de propiedades farmacológicas beneficiosas para el manejo de esta enfermedad cutánea. ^{(14) (18) (19) (20) (22)}

Los 6 estudios analizados han mostrado que los cannabinoides no solo poseen efectos antiinflamatorios, que pueden ser especialmente útiles en la reducción de la inflamación asociada con el acné, sino que también muestran propiedades antimicrobianas ^{(20) (21)}.

Además, se ha observado que los cannabinoides tienen la capacidad de regular la producción de sebo en la piel ^{(18) (20)}, lo que podría ser de gran utilidad en el control del acné, ya que el exceso de producción de sebo es uno de los factores clave en su desarrollo.

El trabajo de Jin y Lee et al. ⁽²⁰⁾ ha aportado evidencia adicional sobre el potencial terapéutico del cannabis en el tratamiento del acné. Este estudio demostró el efecto antibacteriano y antiinflamatorio del extracto de semillas de cáñamo (HSHE), lo que respalda la idea de que los productos derivados del cannabis podrían ser una opción terapéutica efectiva y natural para combatir esta afección de la piel.

El estudio realizado por Ali et al. ⁽¹⁴⁾ ha demostrado la seguridad y eficacia potencial de la formulación al 3% de CBD aplicada tópicamente, utilizada para tratar el acné y la seborrea. Como también demostraron seguridad en la formulación tópica que desarrollaron en el estudio realizado por Cohen et al. ⁽¹⁹⁾

De manera similar Oláh et al. ⁽¹⁸⁾ mediante su estudio in vitro con sebocitos humanos (sz95) cultivados, observaron que el CBD actúa como “agente sebostático altamente efectivo”. Además, de ejercer acciones antiinflamatorias. Aunque Robinson et al ⁽²²⁾ realizó un ensayo clínico en fase 2, con una solución tópica de CBD sintético BTX 1503 en sujetos con acné vulgar de moderado a severo en la cara y diversas concentraciones, también la solución BTX 1503 al 5% de CBD *p/p* aplicada una vez al día mostró mejor eficacia y sin efectos adversos. ⁽²²⁾

Por otro lado, el trabajo de Cohen et al. ⁽¹⁹⁾ evaluaron la eficacia del CBD de un tratamiento tópico para el acné que combina dicho fitocannabinoide con extractos de plantas medicinales como la *Centella asiática* y *Silybum marianum*, para reducir las lesiones y la inflamación del acné. El CBD con el triterpeno de *Centella asiática* (entre un 36-44% de asiaticósido y entre un 56% y un 64% de ácido asiático y ácido madecásico) y la silimarina, mostró efectos antiinflamatorios y antibacterianos mejorados.

A diferencia de los anteriores estudios, en este se probó la eficacia del CBD al 1% en combinación con otros extractos estandarizados como la *Centella asiática* al 1% y *Silybum marianum* al 1%, demostrando así el potencial terapéutico del CBD en sinergia con otras sustancias.

En último lugar Lephart ⁽¹⁶⁾ demostró con su estudio clínico que el tratamiento de CBD con Equol (4,7-Isoflavanodiol) mostró una mayor eficacia en comparación con el CBD solo o el tratamiento con Equol solo. Dicha combinación mostró efectos sinérgicos que pueden ser un tratamiento tópico eficaz.

Además de evidenciar la efectividad del CBD en la mejora del acné en ensayos clínicos, los cannabinoides en general han mostrado un perfil de seguridad relativamente favorable en los estudios realizados hasta la fecha, como el de Ali et al. ⁽¹⁴⁾ No obstante, es fundamental realizar investigaciones adicionales para evaluar la seguridad a largo plazo y los posibles efectos secundarios de los tratamientos con cannabinoides para el acné. Para establecer las formulaciones, dosis y regímenes de tratamiento más adecuados, es necesario llevar a cabo ensayos clínicos más amplios y extensivos.

En conclusión, los hallazgos obtenidos en esta revisión respaldan la hipótesis de que el cannabis y sus derivados pueden desempeñar un papel importante en el manejo del acné vulgar. Sin embargo, se requiere continuar investigando para comprender mejor los mecanismos de acción de los cannabinoides en la piel y su potencial aplicación clínica. Este campo de estudio promete abrir nuevas perspectivas en el tratamiento de enfermedades dermatológicas, como el acné, a través de terapias naturales y efectivas, destacando así la relevancia del cannabis como una opción terapéutica prometedora en el ámbito dermatológico.

5.1. LIMITACIONES

Una limitación ha sido el número limitado de estudios seleccionables, sería necesario la realización de más estudios clínicos de intervención en humanos con el CBD como alternativa terapéutica para afianzar los prometedores resultados en el campo de la dermofarmacia y cosmética.

A pesar de esta limitación, los estudios preliminares, tanto preclínicos como clínicos, han arrojado resultados prometedores que respaldan la necesidad de seguir explorando los posibles beneficios del cannabis en el tratamiento del acné.

6. CONCLUSIÓN:

Tras una revisión de la literatura científica, y según los resultados obtenidos existe una relación positiva entre el CBD y su uso como coadyuvante en el manejo del acné, los estudios han demostrado el potencial terapéutico del cannabis y sus componentes, particularmente el cannabidiol (CBD), en el manejo del acné vulgar. Dicho fitocannabinoide posee propiedades antiinflamatorias, y reguladoras del sebo, además de actividad antimicrobiana, posicionándolo como una opción terapéutica prometedora para esta afección cutánea tan común.

Aparte de la eficacia, en los estudios seleccionados con intervención en humanos, donde se aplicaba una fórmula con CBD tópica, se demuestra la seguridad del CBD. ^{(19) (22)}

La fitoterapia y el uso de fitocannabinoides emergen como alternativas atractivas, seguras y naturales para los pacientes que buscan tratamientos naturales y con un riesgo mínimo de efectos secundarios.

Es importante tener en cuenta las limitaciones en la investigación relacionadas con las restricciones legales y la clasificación del cannabis como sustancia controlada en muchos países.

En el ámbito legislativo, en España se presentó una propuesta de Ley integral sobre el cannabis (número 122/000164, a 8 de octubre de 2021) ⁽⁵⁾, con el objetivo de regular el cultivo y consumo de esta planta.

Aunque las restricciones legales en muchos países han limitado la investigación, se ha observado un creciente interés en los beneficios potenciales del cannabis en el cuidado de la piel.

Es por esto que, la propuesta de una Ley integral sobre el cannabis en España sería interesante ya que podría facilitar la investigación y el desarrollo de tratamientos más efectivos para el acné y otras enfermedades dermatológicas,

además de diversas enfermedades neurodegenerativas. Sería beneficioso investigar los posibles efectos terapéuticos de otros cannabinoides además del CBD y su uso en combinación con los tratamientos actuales, con el objetivo de mejorar la eficacia y minimizar los efectos adversos

Esta revisión destaca el potencial del cannabis como una opción innovadora en dermatología. Es esencial seguir investigando los mecanismos de los cannabinoides en la piel y su aplicación clínica, especialmente en el tratamiento del acné y otras afecciones cutáneas. La evidencia respalda la importancia de explorar el cannabis como una terapia natural y eficaz, sugiriendo que futuros estudios en humanos podrían desarrollar tratamientos personalizados y sostenibles, beneficiando tanto a las personas como al medio ambiente.



7. BIBLIOGRAFÍA

1. Small E. Classification of cannabis sativa L. In: Cannabis sativa L.-Botany and biotechnology. Ottawa, Canada: Springer; 2017.
2. Andre CM, Hausman JF, Guerriero G. Cannabis sativa: The plant of the thousand and one molecules. *Front Plant Sci.* 2016;7:19. doi:10.3389/fpls.2016.00019
3. Appendino G, Gibbons S, Giana A, Pagani A, Grassi G, Stavri M, et al. Antibacterial cannabinoids from cannabis sativa: A structure– activity study. *J Nat Prod.* 2008;71:1427–30. doi:10.1021/np8002673
4. Appendino G, Minassi A, Taglialatela-Scafati O. Recreational drug discovery: Natural products as lead structures for the synthesis of smart drugs. *Nat Prod Rep.* 2014;31:880–904. doi:10.1039/c4np00010b
5. Proposición de Ley integral del cannabis. 122/000164.
6. Lapierre E, Monthony AS, Torkamaneh D. Genomics-based taxonomy to clarify cannabis classification. *Genome.* 2023;66(8):202-11. doi:10.1139/gen-2023-0005
7. Renobales G, Sallés J. Cannabis sativa: morfología y ecología. *Plantas de interés farmacéutico.* 2001.
8. Small E, Naraine SGU. Size matters: evolution of large drug-secreting resin glands in elite pharmaceutical strains of Cannabis sativa (marijuana). 2015. doi:10.1007/s10722-015-0254-2

9. Ángeles López Guadalupe Esther, Brindis Fernando, Cristians Niizawa Sol, Ventura Martínez Rosa. Cannabis sativa L., una planta singular. Rev Mex Cienc Farm. 2014 Dic.
10. Sommano SR, Chittasupho C, Ruksiriwanich W, Jantrawut P. The Cannabis Terpenes. Molecules. 2020;25(24):5792. doi:10.3390/molecules25245792
11. Abanades S, Cabrero-Castel A, Fiz J, Farré M. Farmacología clínica del cannabis. 2005.
12. Díaz-Laviada I, Ruiz-Llorente L. Signal transduction activated by cannabinoid receptors. Mini Rev Med Chem. 2005. doi:10.2174/1389557054368808
13. Ferreira I, Lopes CM, Amaral MH. Treatment Advances for Acne Vulgaris: The Scientific Role of Cannabinoids. Cosmetics. 2024;11:22. doi:10.3390/cosmetics11010022
14. Ali A, Akhtar N. The safety and efficacy of 3% Cannabis seeds extract cream for reduction of human cheek skin sebum and erythema content. Pak J Pharm Sci. 2015;28(4):1389-95. PMID: 26142529
15. Shao K, Stewart C, Grant-Kels JM. Cannabis and the skin. Clin Dermatol. 2021;39(5):784-95. doi:10.1016/j.clindermatol.2021.05.006
16. Lephart ED. Cannabidiol (CBD) with 4',7-Isoflavandiol (Equol) Efficacy is Greater than CBD or Equol Treatment Alone via Human Skin Gene Expression Analysis. Front Biosci (Landmark Ed). 2023 Jul 27.
17. Williams HC, Dellavalle RP, Garner S. Acne vulgaris. Lancet. 2012;379(9813):361-72. doi:10.1016/S0140-6736(11)60321-8

18. Oláh A, Tóth BI, Borbíró I, Sugawara K, Szöllősi AG, Czifra G, et al. Cannabidiol exerts sebostatic and antiinflammatory effects on human sebocytes. *J Clin Invest*. 2014;124(9):3713-24. doi:10.1172/JCI64628
19. Cohen G, Jakus J, Baroud S, Gvirtz R, Rozenblat S. Development of an Effective Acne Treatment Based on CBD and Herbal Extracts: Preliminary In Vitro, Ex Vivo, and Clinical Evaluation. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2023;2023:4474255. doi:10.1155/2023/4474255
20. Jin S, Lee MY. The ameliorative effect of hemp seed hexane extracts on the *Propionibacterium acnes*-induced inflammation and lipogenesis in sebocytes. *PLoS One*. 2018;13(8):e0202933. doi:10.1371/journal.pone.0202933
21. Blaskovich MA, Kavanagh AM, Elliott AG, Zhang B, Ramu S, Amado M, et al. The antimicrobial potential of cannabidiol. *Commun Biol*. 2021;4:7.
22. Anthony Robinson. Botanix pharmaceuticals. ASX/Comunicado de prensa: Presentación de los resultados del estudio de fase 2 del acné BTX 1503. Filadelfia, PA, EE. UU.; Sídney, Australia; 2019.