

Cannabinoides, ¿una alternativa en dermatología?

María Gabriela Uzcátegui¹, Marialejandra Solano², Nisa Valentina Morante³, Elizabeth Ball⁴.

Resumen:

Los cannabinoides son compuestos que se pueden originar en plantas, laboratorios o de forma endógena. Tienen múltiples funciones en el organismo con potencial terapéutico como analgésicos, anticonvulsivantes, antieméticos y más recientemente como antipruriginosos. El interés de la comunidad médica por estas sustancias se incrementó de forma importante posterior al descubrimiento del sistema cannabinoide endógeno. Este sistema consta de receptores, ligandos, enzimas y vías de señalización que se expresan en diversos órganos incluida la piel. Está involucrado en el mantenimiento de la homeostasis, barrera cutánea, proliferación y diferenciación celular, modulación del sistema inmune y desarrollo tumoral. Actualmente están aprobados por la FDA como anticonvulsivantes y antieméticos. Su inclusión en productos para la piel es cada vez más popular a pesar de que los estudios han mostrado resultados contradictorios sobre los mecanismos de acción. Estas consideraciones nos llevan a plantearnos la siguiente pregunta: ¿el uso de los cannabinoides es solo una tendencia de moda o hay evidencias científicas sobre su utilidad terapéutica? Los objetivos planteados con esta revisión son los siguientes: entender qué son los cannabinoides y el sistema endocannabinoide, sus componentes y su papel en la fisiología y la patología cutánea, presentar las evidencias recientes sobre el uso terapéutico de los cannabinoides, sus efectos adversos y su utilidad en la práctica dermatológica. Finalmente exponer el marco legal y farmacológico de estos compuestos.

Palabras clave: endocannabinoides, cannabinoides, fitocannabinoides, dermatología, piel.

Cannabinoids. An alternative in dermatology?

Summary

Cannabinoids are compounds originating from plants, laboratories or endogenously. They have multiple functions in the body with therapeutic potential as analgesics, anticonvulsants, antiemetics, and more recently as antipruritics. The interest of the medical community in these substances

-
1. Residente de postgrado de Dermatología y Sifilografía Hospital Universitario de Caracas.
 2. Profesor instructor de la cátedra de Dermatología y médico especialista adjunto al servicio de Dermatología. Hospital Universitario de Caracas.
 3. Médico especialista adjunto al servicio de Dermatología. Hospital Universitario de Caracas.
 4. Profesor agregado de la cátedra de Dermatología y directora laboratorio de Dermatopatología. Hospital Universitario de Caracas

Autor para correspondencia:
María Gabriela Uzcátegui
E-mail: gabyuzdi@gmail.com

Recibido: 16-01-2022
Aceptado: 11-07-2022

increased significantly after the discovery of the endogenous cannabinoid system. This system consists of receptors, ligands, enzymes, and signaling pathways that are expressed in various organs, including the skin. It is involved in the maintenance of homeostasis, skin barrier, cell destruction and differentiation, modulation of the immune system and tumor development. They are currently approved by the FDA as anticonvulsants and antiemetics. The inclusion of these compounds in skin care products is becoming more popular even though studies have shown conflicting results on the mechanisms of action. These considerations lead us to ask ourselves the following question: is the use of cannabinoids just a fashion trend or is there scientific evidence of their therapeutic usefulness? The objectives of this review are the following: to understand what cannabinoids and the endocannabinoid system are, their components and their role in skin physiology and pathology, to present recent evidence on the therapeutic use of cannabinoids, their adverse effects and their utility in dermatological practice. Finally to expose the legal and pharmacological framework of these compounds.

Keywords: endocannabinoids, cannabinoids, phytocannabinoids, dermatology, skin.

Introducción

La despenalización y legalización progresiva de los cannabinoides ha conducido al desarrollo de indicaciones terapéuticas de estos compuestos para el dolor crónico, trastornos neuropsiquiátricos e inflamatorios de la piel^{1,2}. Los cannabinoides se extraen principalmente de la planta *Cannabis sativa L.*, descubierta en 1753 por Carl Linnaeus. Las especies más importantes son *C. sativa*, *C. indica* y *C. ruderalis*, proporcionan fibra valiosa en la industria textil, combustible, alimento y sus metabolitos activos son utilizados en la industria farmacéutica³.

Se han utilizado desde hace 5000 años con fines medicinales pero sus efectos psicoactivos limitaron su uso en la práctica clínica y el abuso con fines recreativos llevó a su prohibición en casi todo el mundo^{4,5,6}. Luego del descubrimiento del sistema cannabinoide endógeno, la comprensión científica de *C. sativa* ha progresado sustancialmente^{6,7}.

Un cannabinoide es aquel componente que al unirse al receptor cannabinoide produce efectos similares a *C. sativa L.* Pueden ser de origen natural (fitocannabinoides), sintético (diseñados o sintetizados en laboratorios) o endógeno (endocannabinoides)^{8,9}. Los fitocannabinoides se encuentran principalmente en *C. sativa L.* (figura 1). Los más estudiados son el tetrahidrocannabinol que se une al receptor CBR1 responsable de los efectos psicotrópicos asociados al uso recreacional de la marihuana, y el cannabidiol que es uno de los principales compuestos no psicógenos, antagonista del receptor GPR55, CBR1, agonista inverso CBR2 y agonista débil de TRPV1, actúa en la piel como antiinflamatorio, lipoestático, antiproliferativo y modulador de la diferenciación de queratinocitos^{7,10,11}.

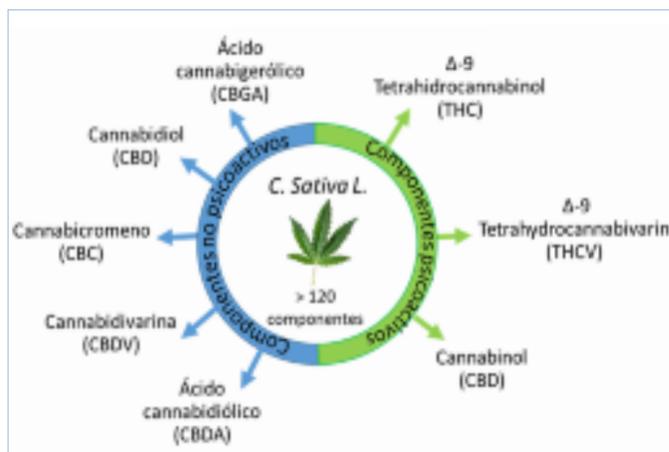


Figura 1. Principales componentes químicos de *C. sativa L.*

Sistema Cannabinoide Endógeno O Endocannabinoide

El término "endocannabinoide", se comenzó a utilizar luego del descubrimiento de los receptores para el Δ -9-tetrahidrocannabinol y sus respectivos ligandos endógenos. Este sistema de señalización está involucrado en varios estados fisiológicos, regulatorios y patológicos^{4,12}. Regula la proliferación y diferenciación de queratinocitos, así como la respuesta inmune¹³. Interviene en otras funciones como memoria, estado de ánimo, sistemas de recompensa cerebral, adicción a drogas, ansiedad, dolor, entre otras^{4,10}. Se compone de 3 elementos principales^{4,5,7}: (figura 2)

REVISIÓN

- 1) Receptor de cannabinoides 1 y 2 (CB1R y CB2R).
- 2) Ligandos endógenos: endocannabinoides derivados del ácido araquidónico: anandamida, N-araquidonil-etanolamina, N-araquidonil-dopamina y 2-araquidonilglicerol.
- 3) Las enzimas asociadas para la biosíntesis e inactivación de los ligandos.

Existen vías adicionales involucradas en otras actividades biológicas que se encuentran aún en investigación, como las que implican al receptor de potencial transitorio (TRP) y receptores activados por el proliferador de peroxisomas (PPAR), entre otros^{4,6}.

Receptores Cannabinoides

Clásicos

Receptor 1 de cannabinoides (CB1R), es el responsable de los efectos psicoactivos y se clasifica en:

- CB1Ra: expresado principalmente en el sistema nervioso central (SNC).
- CB1Rb: se expresa a nivel periférico, principalmente en hígado, páncreas, y tracto gastrointestinal, en menor medida en el

sistema cardiovascular, reproductivo, endotelio, músculo liso, tejido adiposo, músculo esquelético, ojo y piel participando en la regulación nociceptiva^{5,8}.

La presencia y activación de estos receptores en piel humana produce regulación en la diferenciación y proliferación de queratinocitos, atenúa el crecimiento y proliferación del pelo, incrementa la producción de sebo, suprime la liberación de mediadores inflamatorios, regula negativamente la activación de mastocitos e induce apoptosis de los mismos y a nivel de las células nociceptivas son capaces de inducir analgesia (Figura 3)^{7,13}.

Receptor 2 de cannabinoides (CB2R): es principalmente periférico y se expresa en células inmunes como monocitos, macrófagos, linfocitos B y T, también en el sistema cardiovascular, tracto gastrointestinal, hígado, tejido adiposo, hueso, sistema reproductivo y SNC. Participa en la nocicepción, inmunomodulación e inflamación⁵. En la piel humana su activación suprime la diferenciación y proliferación de queratinocitos, cambia la respuesta Th1 por Th2 e inhibe la migración de células inflamatorias, promueve la producción de sebo, apoptosis de los sebocitos y modula la sensación de dolor (figura 3)^{7,8,13}.

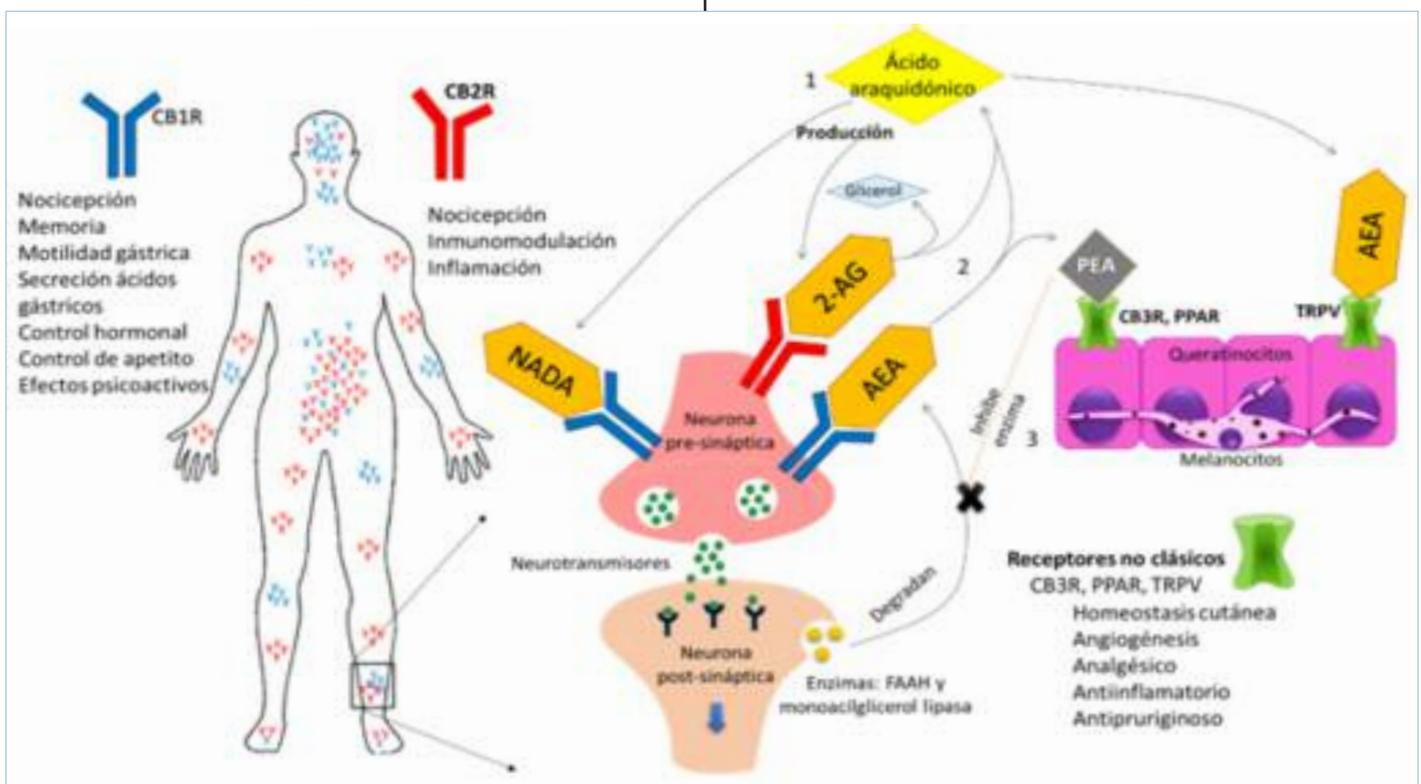


Figura 2. Esquema del sistema endocannabinoide. Diversos tipos de receptores cannabinoides presentes en el organismo incluyendo la piel. Los clásicos: CB1R: presentes principalmente en SNC (efectos psicoactivos). CB2R: más expresados a nivel periférico (nocicepción, inmunomodulación). Receptores no clásicos: CB3R, PPAR, y TRPV (analgésicos, antipruriginosos y de homeostasis de la piel). Ligandos cannabinoides endógenos: principalmente anandamida y 2-araquidonilglicerol. Los ligandos se unen a los receptores en la neurona presináptica, liberan neurotransmisores, que ejercen el efecto en la neurona postsináptica. Se liberan enzimas que degradan a los ligandos endógenos, produciendo metabolitos (PEA). 1: síntesis de endocannabinoides a partir de ácido araquidónico, 2: degradación de endocannabinoides por enzimas FAAH y monoacilglicerol lipasa, 3: inhibición de la enzima FAAH por PEA. **Abreviaciones:** AEA: anandamida, 2-AG: 2-araquidonilglicerol, NADA: N-araquidonil dopamina, FAAH: enzima amida hidrolasa de ácido graso, PEA: palmitoiletanolamida. TRPV: receptores de potencial transitorio. PPAR: Receptores del activador de peroxisoma.

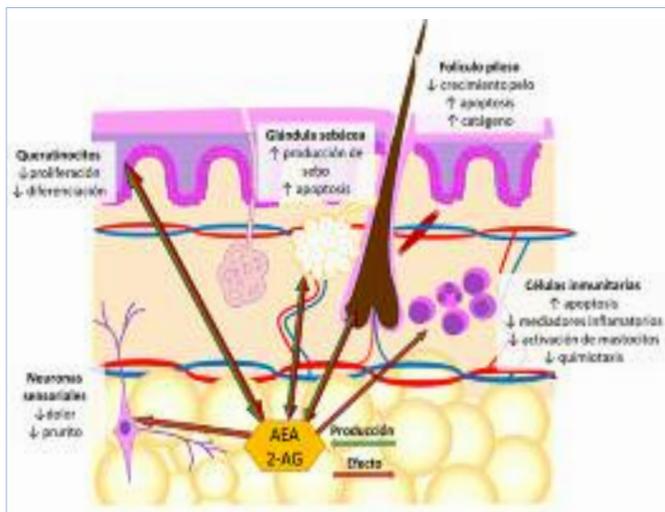


Figura 3. Esquema de los efectos de los receptores CB1 y CB2 y los ligandos endógenos en las estructuras de la piel. Los ligandos endógenos AEA y 2-Ag se sintetizan a demanda en las estructuras locales, generando los efectos descritos. **Abreviaciones:** AEA: anandamida, 2-Ag: 2-araquidonil glicerol

Recientemente se han descrito otros receptores, considerados no clásicos o no CB1/CB2, denominados **receptores huérfanos o CB3R**. Son estructural y funcionalmente similares a los CB1 y CB2. Se expresan en queratinocitos, melanocitos y mastocitos; se activan por endocannabinoides como anandamida, 2-araquidonilglicerol y sus metabolitos. Regulan la homeostasis cutánea tardía, reducen la angiogénesis y viabilidad de algunas células tumorales (melanoma), inhiben la expresión de factores de crecimiento, disminuyen la sensibilidad al dolor y estimulan la apoptosis de leucocitos disminuyendo la inflamación local^{7,8,13}.

Receptores del activador del peroxisoma (PPARα y PPARγ):

son proteínas receptoras nucleares que regulan la respuesta inflamatoria, metabolismo lipídico, crecimiento celular, proliferación de melanocitos, apoptosis y diferenciación terminal de queratinocitos. Los cannabinoides sintéticos como ácido acélmico y algunos derivados endocannabinoides como palmitoiletanolamida son agonistas PPAR⁷.

Receptores de potencial transitorio (TRP):

son un grupo de proteínas de membrana que conforman un canal catiónico involucrado en la nocicepción y el prurito. En la piel se expresan en mastocitos, células dendríticas, sebocitos, queratinocitos, células del folículo piloso y en la mayoría de las neuronas nociceptivas participando en la activación de las fibras nerviosas cutáneas, responden a estímulos térmicos, mecánicos, pH, mediadores inflamatorios, capsaicina y anandamida^{6,7,14}. Se han descrito 6 canales de 3 subfamilias: TRP vanilloid (TRPV1, TRPV2, TRPV3, TRPV4), TRP

ankyryn (TRPA1) y TRP melastatin (TRPM1), estos interactúan con cannabinoides endógenos y exógenos, antagonizando los efectos de CB1R y CB2R^{6,7,14}. El más conocido es el TRPV1 (conocido receptor de capsaicina), al ser activo por cannabinoides ejerce un efecto paradójico inicial causando dolor cutáneo, prurito e inflamación, quedando rápidamente desensibilizado y refractario a estímulos adicionales, evitando la activación neuronal por mediadores pruritogénicos. La palmitoiletanolamida es el principal ligando específico para TRPV1 y participa en el mantenimiento de la barrera cutánea y la modulación del prurito^{6,7,14,15}.

Ligandos Endocannabinoides

Son compuestos lipofílicos producidos endógenamente por escisión de ácidos grasos, principalmente ácido araquidónico, según sean requeridos en la epidermis, glándulas sebáceas, folículos pilosos, neuronas o células inmunes. Regulan desde la nocicepción y crecimiento celular hasta la respuesta inmunológica, los más investigados son anandamida y 2-araquidonilglicerol^{5,7,10}.

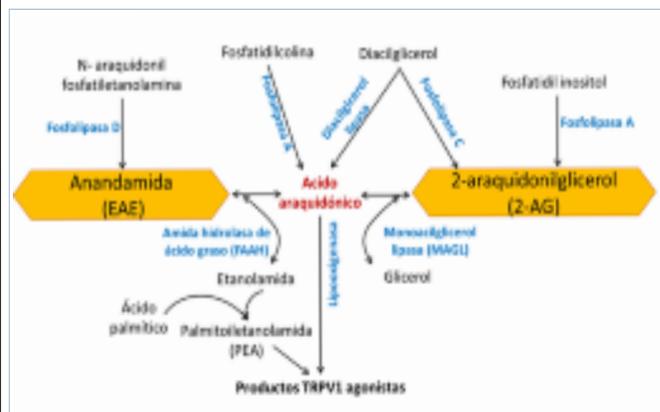


Figura 4. Esquema de síntesis y degradación de los principales endocannabinoides. El ácido araquidónico se sintetiza a partir de diversas sustancias como N-araquidonil fosfatidiletanolamina, fosfatidilcolina, diacilgliceril y fosfatidil inositol mediante las enzimas fosfolipasas. Mediante enzimas FAAH y MAGL se genera a partir de EAE y 2-AG o se degrada produciendo estas moléculas que generan productos activos como TRPV1 agonistas. **Abreviaciones:** EAE: Anandamida. 2-AG: 2-araquidonilglicerol. FAAH: Amida hidrolasa de ácido grado, PEA: palmitoiletanolamida. MAGL: Monoacilglicerol lipasa.

La anandamina es un agonista parcial de CB1R. Se hidroliza por la enzima amida hidrolasa de ácido graso (FAAH) en etanolamida y ácido araquidónico, que posteriormente se oxida por la enzima lipooxigenasa para formar productos agonistas de TRPV1. La inhibición de la enzima FAAH por parte de palmitoiletanolamida ejerce un efecto antiinflamatorio cutáneo al mantener la actividad de anandamina. El 2-araquidonilglicerol es un agonista completo de baja afinidad en CB1R y CB2R, se hidroliza por la monoacilglicerol lipasa generando ácido araquidónico y glicerol^{5,7} (figura 4).

El sistema endocannabinoide y la piel

Los cannabinoides influyen profundamente en la biología de la piel, esto queda en evidencia por la aparición de canas, acné, caída del pelo y envejecimiento prematuro en los pacientes que abusan de cannabinoides sintéticos hiperpotentes¹⁵.

Algunos autores usan el término "cut-cannabinoide" para referirse al sistema endocannabinoide cutáneo, los receptores CB1 y CB2 en la piel se unen a ligandos tanto endógenos como exógenos (figura 3), manteniendo la homeostasis mediante un complejo equilibrio entre la síntesis, degradación, agonismo y antagonismo sugiriendo el uso potencial de agonistas o antagonistas cannabinoides para el tratamiento de diversas condiciones dermatológicas^{6,8,16,17,18}.

Utilidad clínica

La modulación del dolor se debe principalmente al incremento de endocannabinoides en los receptores TRPV1, que aumentan el umbral nociceptivo, siendo útiles palmitoiletanolamida y anandamida tópicos en el manejo del dolor neuropático^{6,14,19}.

Efecto antipruriginoso: A nivel periférico (queratinocitos y mastocitos) los cannabinoides disminuyen la excitación y el reflejo axónico en las fibras nerviosas cutáneas a través de la activación de CB1R/CB2R e inhibición de TRPV1^{6,14,18,20}. En pieles atópicas se ha ensayado la aplicación en crema de palmitoiletanolamida (inhibidor de FAAH que induce la activación de anandamida en el receptor), esta disminuye el prurito y adicionalmente por efecto antiinflamatorio, mejora la liquenificación, xerosis y eritema, por ende los cannabinoides podrían considerarse como una terapia adyuvante en prurito crónico^{2,8,14}.

Efecto antiinflamatorio e inmunomodulador: La señalización endocannabinoide mantiene bajo control la producción y liberación de citocinas y quimiocinas pro inflamatorias mediante diversos mecanismos^{1,11}. Los CBR2 tienen capacidad antioxidante y antiinflamatoria, regulan la respuesta inmune afectando la actividad funcional de los macrófagos, modulan los eicosanoides, suprimen el reclutamiento de células inflamatorias, disminuyen el factor de necrosis tumoral, interleucinas proinflamatorias (IL-12, IL-1 α , IL-1 β , IL-6 e IL-8), proliferación de linfocitos T, actividad citolítica de células asesinas naturales y la expresión de células Th1, a su vez que modulan la respuesta Th2.^{8,11,15} Aunque también pueden ejercer efectos proinflamatorios mediante la activación de TRPV1 y TRPA1 y PPAR1^{1,15}.

Efecto antiproliferativo: La proliferación de queratinocitos se inhibe a través del aumento en la metilación del ADN por la vía P38

MAP quinasa, mediante la activación de CB1R en los estratos espinoso y granuloso, y de CB2R en el estrato basal, mientras que el efecto contrario se produce a través de los PPAR- γ ^{8,18}.

Efecto antifibrótico: En modelos murinos los cannabinoides son antifibróticos mediante receptores CB2R y PPAR, inhibiendo la diferenciación y migración de fibroblastos, disminuyendo la síntesis de colágeno y reduciendo la diferenciación a Th17^{8,15}.

Barrera cutánea: los agonistas TRPV1 inhiben la síntesis de lípidos en los queratinocitos y los antagonistas la aceleran, mientras que TRPV4 hace el efecto contrario favoreciendo adicionalmente el desarrollo y maduración de las uniones entre queratinocitos. TRPV3 participa en la regulación de la actividad de las transglutaminasas, que son necesarias para la queratinización¹⁵.

Crecimiento del pelo: los receptores cannabinoides varían según el ciclo del pelo en las células infundibulares indiferenciadas del folículo piloso. La activación de los receptores CB1R y TRPV1 por agonistas endógenos (anandamida) o exógenos (Δ 9 -THC) frenan la elongación del tallo y aumentan la apoptosis en el bulbo piloso induciendo el catágeno. Mientras que los antagonistas TRPV1 y CB1R promueven el crecimiento del pelo¹⁵.

Cannabinoides y su potencial terapéutico en patologías de la piel

Dermatitis atópica y otras enfermedades ecematosas: Debido a las propiedades previamente mencionadas, se ha ensayado la aplicación de THC tópico para disminuir la inflamación cutánea a través de la inhibición de CCL8 y CXCL10 en los queratinocitos. Los agonistas específicos de CB1R disminuyen el grosor de la piel, el reclutamiento de mastocitos y las concentraciones séricas de histamina a su vez que mejoran la función de la barrera epidérmica y disminuyen la inflamación. El cannabidiol inhibe la migración, proliferación y maduración celular de las respuestas inmunes Th1, Th2 y Th17, modulan la actividad de las células T al inducir un estado de anergia a través de la vía Erg; además disminuye la respuesta mediada por células B reduciendo la liberación de IL 17 e IL-6 (que controla la diferenciación Th17). También mejora la barrera cutánea al desinhibir la producción de ceramidas y ácidos grasos de cadena larga ocasionada por IFN γ ^{6,7,8,15}.

Acné y dermatitis seborreica: En las glándulas sebáceas, los receptores CB1 se expresan en las células diferenciadas y CB2 en las no diferenciadas. Los antagonistas de estos receptores disminuyen la producción de lípidos y los agonistas (anandamida, 2-araquidilglicerol, cannabigerol y cannabigerovarina) aumentan la síntesis de lípidos^{8,11}. El cannabidiol, ejerce un efecto

lipostático y antiproliferativo en sebocitos mediante la activación de TRPV4, inhibe las acciones lipogénicas del ácido araquidónico, ácido linoleico y testosterona, disminuyendo la proliferación de sebocitos y la lipogénesis^{1,8,18}.

Un estudio ciego-simple evaluó una crema de extracto de semilla de cannabis al 3 %, aplicada dos veces al día por 12 semanas a la mitad de la cara y encontró que disminuyó el eritema y la producción de sebo comparada con la mitad de la cara tratada con vehículo. Otro estudio clínico fase Ib utilizó una formulación tópica de cannabidiol (BTX 1503) con resultados promisorios y su eficacia se está probando actualmente en un estudio fase II randomizado, doble ciego y controlado con vehículo para el tratamiento del acné moderado a severo indicando su potencial terapéutico en acné (fase 2: ClinicalTrials.gov ID: NCT03573518)^{1,8,18}.

Psoriasis: La anandamida disminuye la hiperplasia epidérmica, a través de la activación de CB1R al inhibir la diferenciación de queratinocitos y disminuir la producción de queratina K6 (marcador de hiperproliferación) y K16. El Tetrahidrocannabinol mediante los PPAR- α y PPAR- γ inhibe la proliferación de queratinocitos, al actuar en GPR55 reduce la inflamación inducida por INF y el efecto antiangiogénico está mediado por CB2R al reducir factores de crecimiento endotelial y de fibroblastos, angiopoyetina e IL8, IL-17, IL2^{7,8,15}.

Esclerodermia, morfea y enfermedades fibrosantes de la piel: la activación de CB1R ejerce efectos profibróticos en la piel, mientras que CB2R y PPAR- γ reducen la inflamación y la fibrosis²¹. Experimentalmente, el ácido ajulémico (análogo sintético no psicoactivo del tetrahidrocannabinol), el lenabasum y el WIN55,212-2 (agonistas CB2R) reducen los depósitos de matriz extracelular y contrarrestan las anomalías en los fibroblastos, incluyendo la resistencia a la apoptosis y la diferenciación de estas células. Su utilidad en la fase inflamatoria temprana de la esclerosis sistémica está siendo investigada en los ensayos clínicos "DETERMINE" y "RESOLVE1" en fase III (ClinicalTrials: NCT03398837)^{7,8,22}.

Trastornos del pelo: alopecia, efluvio, hirsutismo e hipertrichosis: el encanecimiento se debe a la supresión de la melanogénesis en los folículos en anágeno por la anandamida. El cannabidiol puede promover o suprimir la elongación del tallo piloso en función de la concentración, mediante el receptor TRPV4^{11,23}.

Cáncer de piel no melanoma: los receptores CB1 y CB2 se expresan tanto en queratinocitos sanos como tumorales. En ensayos experimentales, cannabinoides a bajas dosis con exposición a rayos UV-B pueden actuar como tumorigénicos; mientras que a dosis más altas disminuyen el crecimiento tumoral^{1,18}. Reducen la viabilidad y

aumentan la apoptosis de las líneas celulares epidérmicas tumorigénicas, por supresión del factor de crecimiento epidérmico; deterioran de la vascularización por disminución en la expresión de VEGF, factor de crecimiento placentario (PIGF) y angiopoyetina 2. El efecto contrario, se logra con la administración de cannabinoides sintéticos antagonistas/agonistas inversos de CB1 y CB2^{1,11,18}.

Melanoma: Las líneas celulares de melanoma expresan CB1R y CB2R, la activación de estos receptores en ratones se asocia con disminución del crecimiento, autofagia, pérdida de viabilidad celular y aumento de la apoptosis¹⁸. La evidencia aún es poca y debe interpretarse con cuidado, pero los cannabinoides podrían ser útiles mediante mecanismos de inducción de apoptosis e inhibición de la angiogénesis, crecimiento, proliferación y migración de las células tumorales^{7,18,20}.

Otras enfermedades: en epidermolisis ampollar, los cannabinoides parecen prometedores por su capacidad para modular la expresión de queratinas y regular la respuesta inflamatoria que contribuye al dolor y al prurito, mejorando también la cicatrización⁷. En pioderma gangrenoso, el tetrahidrocannabinol más aceite de cannabidiol tópico produce analgesia significativa reduciendo el requerimiento de opioides. En hidradenitis supurativa se están haciendo estudios con aceite de cannabis por su capacidad de modular la proliferación de linfocitos y liberación de citocinas^{6,7}.

Efecto antimicrobiano: tetrahidrocannabinol y cannabidiol poseen actividad antimicrobiana contra bacterias Gram+ como *Bacillus subtilis* y *Staphylococcus aureus* (incluyendo al meticilino resistente) y los componentes terpenoides de extractos de cannabis son bactericidas para Gram - como *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa*¹⁰.

Rejuvenecimiento de la piel y protección solar: los cannabinoides pueden absorber la radiación solar, los ligandos CB1 regulan negativamente la síntesis de melanina inducida por rayos UV-B y juegan un papel en el antienvjecimiento cutáneo por estimulación de la diferenciación y supervivencia de queratinocitos basales. La eliminación de los receptores CB1 en modelos murinos, resultó en cambios en la estructura de la piel que se asemejan a los asociados con el envejecimiento. Estos hallazgos han impulsado la incorporación de cannabinoides en productos antienvjecimiento; pero se necesitan más estudios para apoyar estas recomendaciones^{8,10,24,25,26}.

Formulaciones y dosificación

Los cannabinoides son altamente lipofílicos, y su vía de administración determina su biodisponibilidad, distribución y eficacia. La vía inhalatoria se usa con fines recreativos y es útil en el

tratamiento del dolor neuropático. La administración oral y tópica son prometedoras para el tratamiento de enfermedades de la piel por su perfil de absorción, y seguridad¹⁴. El inicio de acción y las concentraciones plasmáticas máximas ocurren 1 – 2 horas después de la ingestión (hasta 6 horas) con efectos reportados hasta por 20 horas¹⁴.

Los cannabinoides aprobados por la FDA hasta ahora son Cesamet® (nabilona) Marinol® y Syndros® (dronabinol) como antieméticos²⁷; y Epidiolex® (cannabidiol) como anticonvulsivante²⁷. Sativex® (tetrahidrocannabinol 2,7 mg /cannabidiol 2,5 mg) en pulverización bucal y estreptozotocina intranasal (agonistas CB1/CB2) se encuentra en Fase II/III como analgésicos^{6,27}.

La formulación de productos cannabinoides tópicos no está estandarizada ni regulada, a menudo los componentes cannabinoides están etiquetados erróneamente y hasta ahora no hay evidencia que apoye la administración de cannabinoides en las prácticas dermatológicas por lo que son necesarios estudios exhaustivos, con ensayos clínicos controlados doble ciegos y a gran escala^{4,28}.

Efectos adversos de los cannabinoides: Los efectos adversos son heterogéneos generalmente producidos con la administración oral o inhalada de altas dosis, e incluye el síndrome de hiperémesis cannabinoide, enfermedad arterial inducida por cannabis: como tromboangitis obliterante y ateromatosis, reacciones alérgicas mediadas por IgE a los fitocannabinoides^{1,22}. Síntomas neurológicos como ansiedad, confusión, somnolencia, agitación, entre otros. A nivel del sistema cardiovascular: taquicardia, hipertensión, dolor torácico, infarto de miocardio, taquifilaxia, muerte, y otros como náuseas, vómitos, alteración del funcionalismo hepático, disminución del apetito, diarrea, rabdomiolisis, lesión renal aguda y depresión respiratoria^{1,4,11,22}.

El desafío más obvio para la utilización de los cannabinoides con fines médicos, es que la activación de CB1R puede provocar tolerancia, dependencia y deterioro de la memoria juvenil, no solo por su activación, sino también por el antagonismo/agonismo inverso del CB1R cerebral que puede provocar efectos psiquiátricos graves, incluido el suicidio¹¹.

Los informes de toxicidad cutánea relacionada con su uso tópico son escasos y no se ha reportado efectos sistémicos, ya que, los compuestos usados no contienen tetrahidrocannabinol y no ejercen efectos psicoactivos. Los más reportados a corto plazo son xerosis cutis y urticaria. Además de dermatitis de contacto y aumento paradójico del prurito^{1,4,14,22}.

Consideraciones legales

En 1970 se prohibió el cultivo y la venta de cannabis y sus derivados en muchos países, para el 2014 en EEUU, se distinguió la legalidad del cáñamo y la marihuana por primera vez y definió "cáñamo industrial" como "*Cannabis sativa L.* y cualquier parte de dicha planta, ya sea en crecimiento o no, con un contenido de delta-9-tetrahidrocannabinol de no más del 0,3% en peso seco". Esto permitió el cultivo de cáñamo para la investigación. El cannabis medicinal está legalizado en Canadá, algunos estados de EEUU y 19 países de Europa. Esta apertura en la legalización de la sustancia, ha hecho que la industria mundial en torno a los productos legales derivados del cannabis esté creciendo rápidamente. Se proyecta que para el 2027 represente un mercado de 57.000 millones de dólares^{8,10}. Es importante saber que los pacientes que usan productos de CBD pueden dar positivo a marihuana en la detección de drogas⁴.

Conclusiones

El descubrimiento del sistema endocannabinoide y su presencia en la piel, ha permitido conocer más a fondo los efectos de estas sustancias, impulsando la investigación y síntesis de diversos compuestos, que podrían ser aplicados en formulaciones tópicos directamente en el área deseada, para patologías tanto inflamatorias como tumorales sin efectos sistémicos y especialmente sin efectos psicoactivos.

Aunque los cannabinoides están aprobados para algunas patologías, en el área dermatológica aún no hay ninguna indicación formal de uso. Hay ensayos clínicos en curso para tratamiento del acné y enfermedades fibrosantes de la piel con resultados promisorios.

La aplicación de compuestos cannabinoides tópicos aún no se ha estandarizado y la evidencia en general es poca y en su mayoría de baja calidad.

Ya que es un tema popularizado en la industria cosmeceútica debemos informarnos sobre los posibles beneficios, problemas de seguridad y efectos adversos de estas sustancias ●

Referencias

- 1 Scheau C, Badarau I, Mihai L, et al. Cannabinoids in the pathophysiology of skin inflammation. *Molecules*. 2020;25(652)2-23.
- 2 Nickles M, Lio P. Cannabinoids in dermatology: Hope or Hype? Cannabis and Cannabinoid Research [internet]. 2020 [citado 30 jun 2020]. Disponible en: <http://doi.org/10.1089/can.2019.0097>

- 3 Ángeles G, Brindis F, Cristians S, *et al.* Cannabis sativa L; una planta singular. Rev. mex. cienc. farm [Internet]. 2014 [citado 11 Ago 2020]; 45(4): 1-6. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-01952014000400004&lng=es.
- 4 Van Dolah H, Bauer B, Mauck K. Clinicians' Guide to Cannabidiol and Hemp Oils. Mayo Clinic Proceedings.2019;94(9):1840-1851.
- 5 Zou S, Kumar U. Cannabinoid Receptors and the Endocannabinoid System: Signaling and Function in the Central Nervous System. Int. J. Mol. Sci. 2018;19(3): 833.
- 6 Cintosun A, Lara I, Pope E. Mechanisms of Cannabinoids and Potential Applicability to Skin Diseases. Clin. Drug Investig. 2020;40:293-304.
- 7 Milando R, Friedman A. Cannabinoids: Potential Role in Inflammatory and Neoplastic Skin Diseases. Am J Clin Dermatol. 2019;20(2):167-180.
- 8 Sheriff T, Lin M, Dubin D *et al.* The potential role of cannabinoids in dermatology. Journal of Dermatological Treatment [internet]. 2019 [citado 29 jun 2020]; 1-7. Disponible en: [10.1080/09546634.2019.1675854](https://doi.org/10.1080/09546634.2019.1675854)
- 9 Pascual J, Fernández B. Breve reseña sobre la farmacología de los cannabinoides. MEDISAN [Internet]. 2017;21(3):334-345.
- 10 Thies G, Birger L. Phytocannabinoids: Origins and Biosynthesis. Trends in Plant Science.2020;25(10):985-1004.
- 11 Tóth K, Adam D, Biró T, *et al.* Cannabinoid signaling in the skin: therapeutic potential of the "C(ut)annabinoid" System. Molecules.2019;24:918
- 12 Di Marzo V, Bifulco M, Petrocellis L. The endocannabinoid system and its therapeutic exploitation. Nat Rev Drug Discov.2004;3:771-784.
- 13 Hee-Yeon K, Sang-hyun A, In-Jun Y, *et al.* Effect of Hataedock Treatment on Epidermal Structure Maintenance through Intervention in the Endocannabinoid System. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine [internet]; 2020:14. [citado 01 jul 2020] Disponible en: [doi:10.1155/2020/3605153](https://doi.org/10.1155/2020/3605153)
- 14 Avila C, Massick S, Kaffenberger BH, *et al.* Cannabinoids for the Treatment of Chronic Pruritus: A Review. J Am Acad Dermatol.2020;82(5):1205-1212.
- 15 Del Río C, Millán E, García V, *et al.* The endocannabinoid system of the skin. A potential approach for the treatment of skin disorders. Biochemical Pharmacology.2018;157:122-133.
- 16 Biró T, Tóth B, Haskó G, *et al.* The endocannabinoid system of the skin in health and disease: novel perspectives and therapeutic opportunities. Trends Pharmacol Sci.2009;30(8):411-420.
- 17 Maccarrone M, Bab I, Biró T, *et al.* Endocannabinoid signaling at the periphery: 50 years after THC. Trends Pharmacol Sci.2015;36(5):277-96.
- 18 Marks D, Friedman A. The therapeutic potential of cannabinoids in dermatology. STL. 2018;23(6).
- 19 Hernández R. Cannabinoides en dermatología. Piel-L[Internet]. 2018 [citado 7 ago 2020]; disponible en: <https://piel-l.org/blog/47030>
- 20 Mounessa J, Siegel J, Dunnick C, *et al.* The role of cannabinoids in dermatology. J Am Acad Dermatol. 2017; 77:188-90.
- 21 Correia I, Paiva A, Carvalho C, *et al.* Cutaneous endocannabinoid system: Does it have a role on skin wound healing bearing fibrosis? Pharmacological research [internet].2020 [citado 10 ag 2020];159. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104862>.
- 22 Eagleston L, Kalani N, Patel R, *et al.* Cannabinoids in dermatology: a scoping review. Dermatology online journal [internet]. 2018 [citado 10 ag 2020]; 24(6):1. Disponible en: <http://escholarship.org/uc/item/7pn8c0sb>.
- 23 Liszewski W, Farah RS. "The role of cannabinoids in dermatology". J Am Acad Dermatol.
- 24 Magina S, Esteves C, Moura E, *et al.* Inhibition of basal and ultraviolet B-induced melanogenesis by cannabinoid CB1 receptors: a keratinocyte-dependent effect. Arch Dermatol Res.2011;303:201-210.
- 25 Oomah B, Busson M, Godfrey D, *et al.* Characteristics of hemp (Cannabis sativa L.) seed oil. Food Chemistry[Internet]. 2002. [citado 11 ago 2020]; 76(1): 33-43. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0308-8146\(01\)00245-X](https://doi.org/10.1016/S0308-8146(01)00245-X)
- 26 Bilkei A, Drews E, Albayram O, *et al.* Early onset of aging-like changes is restricted to cognitive abilities and skin structure in Cnr1-/- mice. Neurobiology of Aging. 2012;33(1): 200.e11-200.e22.
- 27 FDA. FDA Regulation of Cannabis and Cannabis-Derived Products, Including Cannabidiol (CBD).[Internet].USA:USA.gov [actualizado 03 ago 2020; citado 05 ago 2020], disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/public-health-focus/fda-regulation-cannabis-and-cannabis-derived-products-including-cannabidiol-cbd>
- 28 Poletti E. Cannabinoides ¿Nueva prescripción dermatológica? Dermatol Rev Mex. 2019;63(2):119-121.