

# Especialización en Terapéuticas Alternativas y Farmacología Vegetal



FUNDACIÓN UNIVERSITARIA  
**JUAN N. CORPAS**

Educación y Salud de Calidad  
con Sentido Social

## Trabajo de grado

**EVALUACIÓN DEL USO TÓPICO DE *Cannabis sativa* EN PSORIASIS EN  
PLACAS. SERIE DE CASOS.**

**VANESSA AVENDAÑO VALDÉS  
LEIDY ALEJANDRA MERA MEJÍA  
ANA MARIA ZAMORA JIMÉNEZ**

**FUNDACIÓN UNIVERSITARIA JUAN N. CORPAS  
FACULTAD DE MEDICINA  
ESPECIALIZACIÓN EN TERAPÉUTICAS ALTERNATIVAS Y FARMACOLOGÍA  
VEGETAL  
BOGOTÁ D.C.  
2021**

**EVALUACIÓN DEL USO TÓPICO DE *Cannabis sativa* EN PSORIASIS EN  
PLACAS. SERIE DE CASOS.**

**VANESSA AVENDAÑO VALDÉS  
LEIDY ALEJANDRA MERA MEJÍA  
ANA MARÍA ZAMORA JIMÉNEZ**

**TRABAJO DE GRADO PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN  
TERAPEUTICAS ALTERNATIVAS Y FARMACOLOGÍA VEGETAL**

**ASESOR  
DRA. MARÍA CLAUDIA BARRERA CÉSPEDES  
Dr. LUIS MIGUEL POMBO OSPINA**

**FUNDACIÓN UNIVERSITARIA JUAN N. CORPAS  
FACULTAD DE MEDICINA  
ESPECIALIZACIÓN EN TERAPÉUTICAS ALTERNATIVAS Y FARMACOLOGÍA  
VEGETAL  
BOGOTÁ D.C.  
2021**

Dedicamos este proyecto de investigación a nuestras familias que nos han apoyado incondicionalmente en nuestro camino. A nuestros pacientes que son el motivo de nuestro hacer como médicos.

## **AGRADECIMIENTOS**

A nuestros asesores, la doctora María Claudia Barrera Céspedes y el doctor Luis Miguel Pombo Ospina quienes nos guiaron con dedicación y compromiso en el proceso investigativo. A la Fundación Universitaria Juan N. Corpas y su planta docente por ser referente en la academia de Terapéuticas Alternativas y Farmacología Vegetal y permitirnos enamorarnos de esta especialización que tanto aporta a la sociedad.

## CONTENIDO

	Pág.
INTRODUCCIÓN	12
1. OBJETIVOS	14
1.1. OBJETIVO GENERAL	14
1.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	14
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	15
2.2. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA	15
2.1. JUSTIFICACIÓN	15
3. MARCO TEÓRICO	17
3.1. PSORIASIS	17
3.1.1. Definición	17
3.1.2. Epidemiología	17
3.1.3. Características Clínicas	17
3.1.4. Clasificación	18
3.1.5. Fisiopatología	20
3.2. ÍNDICES DE MEDICIÓN DE GRAVEDAD DE PSORIASIS	21
3.3. TRATAMIENTOS PARA PSORIASIS	23
3.4. SISTEMA ENDOCANNABINOIDE	25
3.4.1. Generalidades	25
3.4.2. Sistema Endocannabinoide y piel	27
3.5. FITOCANNABINOIDES: CANNABIS SATIVA	28
3.5.1. Características de la planta	28
3.5.2. Composición química	29
3.5.3. Estudios clínicos	29
3.5.4. Aspectos legales del uso de cannabinoides en salud	30
3.5.5. Ungüento tópico de CBD: LABFARVE	31
4. MATERIALES Y MÉTODOS	32
4.1. MATERIALES	32
4.2. METODOLOGÍA	32
4.2.1. Tipo de estudio	32

4.2.2.	Población	32
4.2.3.	Variables de estudio	33
4.2.4.	Plan de recolección de datos	33
4.2.5.	Plan de análisis de datos	33
4.2.6.	Aspectos éticos	33
5.	RESULTADOS	35
5.1.	DESCRIPCIÓN DE LOS CASOS	35
5.2.	CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS DE LOS PACIENTES	37
5.3.	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	39
5.4.	ÍNDICE PASI DE INICIO DEL TRATAMIENTO	40
5.5.	CAMBIO EN EL ÍNDICE PASI DE LOS PACIENTES DURANTE EL TRATAMIENTO CON LA PRESENTACIÓN TÓPICA DE <i>Cannabis sativa</i> CBD 3%.	43
6.	DISCUSIÓN	48
7.	CRONOGRAMA	51
	CONCLUSIONES	52
	RECOMENDACIONES	53
	BIBLIOGRAFÍA	54

## LISTA DE GRÁFICAS

	Pág
Gráfica 1. Promedio de edad de los casos de pacientes con Psoriasis en placas tratados con ungüento de Cannabis CBD 3%.	37
Gráfica 2. Ocupación de los casos de pacientes con Psoriasis en placas tratados con ungüento de Cannabis CBD 3%.	38
Gráfica 3. Nivel Socioeconómico de los casos de pacientes con Psoriasis en placas tratados con ungüento de Cannabis CBD 3%.	38
Gráfica 4. Años transcurridos desde el Diagnóstico de Psoriasis en los casos de pacientes con Psoriasis en placas tratados con ungüento de Cannabis CBD 3%.	40
Gráfica 5. Índice PASI inicial en comparación con Índice PASI de control en casos de pacientes con Psoriasis en placas tratados con ungüento de Cannabis CBD 3%	47

## LISTA DE FIGURAS

	Pág
Figura 1. Procedencia de los casos de pacientes con Psoriasis en placas tratados con ungüento de Cannabis CBD 3%.	39
Figura 2. Reporte de PASI Training™ 2008 obtenido en la valoración inicial del grado de severidad del Caso 1 de Psoriasis en placas	41
Figura 3. Reporte de PASI Training™ 2008 obtenido en la valoración inicial del grado de severidad del Caso 2 de Psoriasis en placas	42
Figura 4. Reporte de PASI Training™ 2008 obtenido en la valoración inicial del grado de severidad del Caso 3 de Psoriasis en placas	43
Figura 5. Reporte de PASI Training™ 2008 obtenido en la valoración del grado de severidad durante el control a los 15 días del Caso 1 de Psoriasis en placas tratado con ungüento CBS 3%	45
Figura 6. Reporte de PASI Training™ 2008 obtenido en la valoración del grado de severidad durante el control a los 15 días del Caso 2 de Psoriasis en placas tratado con ungüento CBS 3%	45
Figura 7. Reporte de PASI Training™ 2008 obtenido en la valoración del grado de severidad durante el control a los 15 días del Caso 3 de Psoriasis en placas	46

## GLOSARIO

**ANTIINFLAMATORIO:** Que reduce o combate los signos y síntomas de la inflamación.

**ANTIOXIDANTE:** Capaz de retardar o prevenir la oxidación de otras moléculas.

**CANNABIS SATIVA:** Planta herbácea anual que pertenece a la familia Cannabaceae, originaria de las cordilleras del Himalaya, Asia, utilizada como fuente textil, alimento, con fin medicinal y dada sus propiedades psicoactivas también como droga.

**CBD:** También conocido como Cannabidiol, es uno de los componentes cannabinoides de la planta de Cannabis, el cual se encuentra en proporciones variables dependiendo de la cepa.

**FITOCANNABINOIDES:** Cannabinoides que provienen de la planta de Cannabis.

**PASI:** Índice de Severidad del Área de la Psoriasis. Herramienta utilizada para medir la severidad de la psoriasis.

**PSORIASIS:** Enfermedad inflamatoria cutánea de etiología desconocida, de gran variabilidad clínica y evolutiva que produce lesiones en forma de placas eritematosas bien definidas y cubiertas por escamas blancas, nacaradas, distribuidas topográficamente en codos, rodillas, zona lumbar y cuero cabelludo.

**SISTEMA ENDOCANNABINOIDE:** Sistema de homeostasis representado por un conjunto de ligandos y moléculas que actúan sobre receptores, sobre los cuales se manifiestan los endocannabinoides producidos por el propio organismo y los fitocannabinoides por las plantas, en donde a su vez, también participan enzimas tanto en síntesis como en la degradación del ligando, en ayuda de transportadores.

**THC:** Tetrahidrocannabinol es uno de los componentes de la planta de la planta de cannabis, siendo uno de los responsables del efecto psicoactivo.

**UNGÜENTO:** Todo aquello que sirve para ungir o untar.

## RESUMEN

**Introducción.** La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel, asociada a comorbilidades, ansiedad, depresión y una gran carga psicosocial <sup>(1)</sup>. Su prevalencia en adultos oscila entre 0,5% al 11,4% a nivel mundial <sup>(1,2)</sup>, 3% en Colombia, y la variante de psoriasis en placa representa el 80% - 90% de los casos <sup>(1)</sup>. El Índice PASI (Psoriasis Area and Severity Index) es uno de los más utilizados para la medición de la extensión y gravedad de la enfermedad, y para la toma de decisiones terapéuticas. Desde el 2014, la Organización Mundial de la Salud, ante el impacto de la Psoriasis en salud pública, reconoció la necesidad de investigar sobre nuevas opciones terapéuticas <sup>(3)</sup>, siendo los fitocannabinoides de *Cannabis sativa*, especialmente el Cannabidiol (CBD) una alternativa prometedora por su acción antioxidante, antiinflamatorio y no psicoactiva ejercida a través del sistema endocannabinoide representado en piel <sup>(1,4)</sup>.

**Objetivo.** Evaluar el uso tópico de Cannabis sativa en casos de pacientes adultos con diagnóstico de Psoriasis en placas.

**Materiales y métodos:** Estudio primario descriptivo del tipo Serie de Casos en pacientes adultos con diagnóstico de psoriasis típica en placas clasificados según el índice PASI y tratados convencionalmente. Se planteó incluir entre 2 y 10 pacientes que cumplieran con los criterios de selección y firmaran el consentimiento informado. A cada paciente se le entregó la presentación medicinal de Cannabis sativa suministrada por el laboratorio LABFARVE, indicándoles frecuencia y duración de la aplicación tópica, sin suspender su manejo convencional. Se establecieron variables sociodemográficas, clínicas y se les hizo seguimiento durante el tratamiento midiendo, como variable primaria, la modificación en el índice de la severidad del área para Psoriasis PASI. Los datos se analizaron mediante estadística descriptiva con medidas de frecuencia y estimación puntual del IC 95%.

**Resultados:** Se incluyeron 3 pacientes en el estudio, dos mujeres y un hombre. El promedio de edad en las mujeres fue de 33 años y el hombre fue de 45 años. El índice PASI inicial fue entre 4,7 y 8,6 correspondiendo a casos de psoriasis en placa entre leve y moderado. Luego de quince días de seguimiento, en el primer control se halló disminución del índice de severidad PASI en todos los pacientes, especialmente a nivel del eritema y la descamación. El área corporal afectada permaneció intacta. Se continuará el seguimiento a los pacientes hasta completar tres meses para evidenciar el efecto definitivo.

**Conclusión.** El uso tópico del ungüento de CBD reduce la severidad de las lesiones de los pacientes tratados a los quince días, observándose reducción del eritema y la descamación. Es importante continuar la observación de los pacientes por el tiempo establecido de tres meses para confirmar si el efecto persiste.

**PALABRAS CLAVE:** Psoriasis, Cannabis sativa, Cannabidiol, terapia t3pica, 3ndice PASI, CBD, terapia alternativa.

## INTRODUCCIÓN

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica, inmunomediada, que compromete la piel y que además se asocia comúnmente a otras comorbilidades. La prevalencia de psoriasis variaba del 0,5 al 11,4% en los adultos y del 0 al 1,4% en los niños <sup>(2)</sup>, se estima que aproximadamente 125 millones de personas en el mundo presentan psoriasis <sup>(5)</sup>. En Colombia, si bien no se cuentan con datos de prevalencia poblacional, estudios han estimado prevalencias del 3% entre los pacientes que consultan por dermatología <sup>(1)</sup>. La psoriasis en placa es la variante más común, representando del 80 al 90% del total de los casos de psoriasis. Se caracteriza por lesiones en piel tipo placas, redondeadas, eritematosas, con descamaciones blancas o perladas y marcadamente delimitadas, localizadas en cualquier parte del cuerpo, aunque predominantemente afectan regiones como el tronco, cuero cabelludo, pliegues, glúteos y zonas de extensión como codos y rodillas. Dentro de los índices más utilizados para la medición de la extensión y gravedad de la enfermedad se encuentra el Índice PASI (Psoriasis Area and Severity Index), siendo una herramienta útil para la toma de decisiones terapéuticas y para evaluar su respuesta <sup>(1)</sup>.

En la actualidad, existen múltiples tratamientos para la Psoriasis, incluyendo la terapia con agentes tópicos como los corticoesteroides, los análogos de la vitamina D, los retinoides y los inhibidores de calcineurina, y otros tratamientos como la fototerapia, la terapia sistémica tradicional y biológica, utilizados como monoterapia o terapia combinada, que requieren, en muchas ocasiones, de varios ajustes para encontrar la estabilidad de la enfermedad, de evaluarse si existen interacciones medicamentosas, toxicidad por comorbilidades del paciente y que pueden asociar efectos indeseados como irritación de la piel, eritema, prurito, atrofia, taquifilaxia, aumento de la sensibilidad a infecciones, entre otros <sup>(1)</sup>.

En este contexto y ante la necesidad de nuevas opciones terapéuticas, desde hace algunos años se viene estudiando el sistema endocannabinoide, un conjunto de receptores, ligandos, enzimas y transportadores que participan en la homeostasis del cuerpo humano incluyendo el mantenimiento de algunas funciones en la piel, la modulación inmunitaria, la inflamación, la proliferación celular y la diferenciación a nivel de este sistema <sup>(6)</sup>. Dentro de sus ligandos se encuentran los endógenos producidos por el cuerpo, también llamados endocannabinoide como la anandamida (*N* – araquidonoiletanolamina o AEA) y el 2-araquidonoilglicerol (2-AG); y los exógenos como los fitocannabinoide presentes en la planta *Cannabis sativa*, destacándose el CBD, que tiene una extensa actividad biológica, dentro de la cual destaca su acción antioxidante y antiinflamatoria <sup>(7)</sup>, lo que ha hecho que se centre el interés en el estudio de este sobre enfermedades dermatológicas como la psoriasis .

Se ha comprobado en estudios de modelos celulares que los fitocannabinoide y cannabinoide sintéticos pueden inhibir la proliferación de queratinocitos <sup>(6)</sup>, inducir

mecanismos pro-apoptóticos en queratinocitos psoriásicos y simultáneamente tener acción antioxidante <sup>(8)</sup>, reducir la NETosis en neutrófilos psoriásicos <sup>(4)</sup> y la severidad de la peroxidación lipídica <sup>(9)</sup>, demostrando su potencial terapéutico en el manejo de la psoriasis.

Pese al conocimiento del sistema endocannabinoide y su importante papel en piel, el uso de los fitocannabinoides se ha limitado ya que la comprensión y legalización de su uso desde el punto de vista terapéutico está en proceso de construcción en cada País y adicionalmente la comprensión de los mecanismos de acción de muchos de estos se ha llevado a cabo a nivel de ciencias básicas, por lo cual se requiere más evidencia del uso de los fitocannabinoides no psicoactivos como el CBD en pacientes.

Dado que la Organización Mundial de la Salud refiere que muchos de los pacientes con psoriasis sufren un gran impacto psicosocial <sup>(3)</sup> asociado al no contar con acceso a posibilidades terapéuticas o tener que apelar a los manejos convencionales que no resultan del todo efectivos este estudio brindará evidencia del efecto de los fitocannabinoides de tipo CBD procedente de la *Cannabis sativa* en presentación tópica como una opción terapéutica para el manejo de Psoriasis en placas, para los pacientes que padecen esta enfermedad, así como para los especialistas del área de Dermatología y de Terapéuticas Alternativas y Farmacología Vegetal.

## **1. OBJETIVOS**

### **1.1. OBJETIVO GENERAL**

Evaluar el efecto del uso tópico de Cannabis sativa en casos de pacientes adultos con diagnóstico de psoriasis en placas.

### **1.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Seleccionar pacientes con psoriasis aptos a ser tratados con ungüento de Cannabis.
2. Caracterizar socio demográficamente y clínicamente a los pacientes.
3. Caracterizar las lesiones en piel según el Índice del grado de severidad del área de las lesiones por psoriasis (PASI).
4. Establecer el cambio en el Índice PASI de los pacientes durante y después del tratamiento con la presentación tópica de Cannabis sativa.

## 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

### 2.2. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

La psoriasis es una enfermedad crónica que presenta recaídas con brotes agudos, requiriendo de manejo y control médico continuo. Esto genera un impacto en la calidad de vida de los pacientes quienes sufren estigmatización y discriminación.

Dado el impacto de esta enfermedad, en el año 2014 la Organización Mundial de la Salud durante la 67a Asamblea Mundial de la Salud, la incluyó como una de las prioridades a atender y en su informe final indica la necesidad urgente de perseverar en esfuerzos multilaterales que promuevan, mejoren la salud y proporcionen acceso al tratamiento. De igual manera enfatizan como necesidad de investigación opciones terapéuticas nuevas para esta enfermedad <sup>(3)</sup>.

En este contexto, la Farmacología vegetal reconocida por la Organización Mundial de la Salud en la Estrategia sobre Medicina Tradicional 2014 - 2023 <sup>(10)</sup>, como parte de la naturopatía, se convierte en un escenario de búsqueda e investigación de esas nuevas opciones terapéuticas. El *Cannabis sativa*, como fuente de fitocannabinoides que actúan como ligandos en el sistema endocannabinoide representado en la piel donde actúa como regulador de la homeostasis alterada en diversas enfermedades, incluyendo la psoriasis, ha sido blanco de diversos estudios en modelos animales y celulares, siendo necesario continuar la investigación, por parte de la comunidad científica, acerca de su uso en el manejo de este tipo de pacientes.

### 2.1. JUSTIFICACIÓN

La investigación en el uso de Cannabis como manejo alternativo en psoriasis ha presentado avances arrojando algunos resultados favorables y prometedores, entre los que se encuentran la inhibición la proliferación de queratinocitos <sup>(6)</sup>, inducir mecanismos pro-apoptóticos en queratinocitos psoriásicos con una acción antioxidante demostrada <sup>(8)</sup>, llegando a reducir la NETosis en neutrófilos psoriásicos<sup>(4)</sup> y la severidad de la peroxidación lipídica <sup>(9)</sup>, demostrando su potencial terapéutico en el manejo de la psoriasis.

Dada la cantidad de efectos secundarios que conllevan los tratamientos dermatológicos convencionales, se ha impulsado mayormente la búsqueda de alternativas menos nocivas y usando componentes naturales disminuyendo así los efectos adversos a los que se ven sometidos los pacientes con las líneas de manejo en primera instancia.

Pese al conocimiento del sistema endocannabinoide y su importante papel en piel, el uso de los fitocannabinoides se ha limitado ya que la comprensión y legalización de su uso desde el punto de vista terapéutico está en proceso de construcción en cada País y adicionalmente la comprensión de los mecanismos de acción de muchos de estos se ha llevado a cabo a nivel de ciencias básicas, por lo cual se requiere más evidencia del uso de los fitocannabinoides no psicoactivos como el CBD en pacientes.

El impacto de los avances en investigación del uso terapéutico del cannabis en psoriasis beneficia mayormente a los pacientes, al ofrecerles una opción alternativa de manejo que conlleva menos efectos secundarios farmacológicos y menos efectos nocivos a corto y largo plazo. Además, representa también un beneficio para los especialistas tratantes, dado que le abre una ventana para ampliar las opciones terapéuticas a sus pacientes.

Por tal motivo en esta investigación buscamos responder esta pregunta: ¿Qué efecto tiene el uso tópico de *Cannabis sativa* en pacientes con psoriasis en placas?

### 3. MARCO TEÓRICO

#### 3.1. PSORIASIS

##### 3.1.1. Definición

La psoriasis es una enfermedad crónica, inmunomediada y multisistémica con compromiso predominantemente de la piel, caracterizada por una proliferación excesiva de queratinocitos, acompañado de infiltración y expresión aumentada de mediadores pro inflamatorios, lo que da como resultado la formación de placas escamosas engrosadas, prurito y cambios inflamatorios en la epidermis y la dermis. Además, esta enfermedad se asocia a múltiples comorbilidades y afectación de la calidad de vida <sup>(1, 11)</sup>.

##### 3.1.2. Epidemiología

A nivel mundial, aproximadamente 125 millones de personas presentan psoriasis <sup>(5)</sup>. La prevalencia varía entre regiones, oscilando entre 0,5 al 11,4% en los adultos y del 0 al 1,4% en los niños <sup>(2)</sup>, con un promedio de 2 al 3%, siendo mayor en los países nórdicos y menor, en ciertos grupos étnicos como indígenas latinoamericanos, nativos americanos y en países africanos y asiáticos <sup>(1, 12)</sup>. Se estima que 2 a 3 de cada 100 personas conviven hoy con la psoriasis <sup>(13)</sup>. En Estados Unidos, la psoriasis afecta alrededor del 3.2% de los adultos y 0.13% de los niños <sup>(5)</sup>. En Colombia, si bien los datos epidemiológicos son escasos, estudios han estimado prevalencias del 3 % entre los pacientes que consultan por dermatología <sup>(1)</sup>.

Se manifiesta a cualquier edad, 30% de la psoriasis comienza en la infancia, entre los 7 y los 10 años, pero se han encontrado dos rangos de edades principales de presentación, de 20 a 30 años y de 50 a 60 años de edad, afectando por igual a hombres y mujeres <sup>(13)</sup>. El curso de la enfermedad es impredecible, aunque hay estudios que reportan una remisión completa de la enfermedad entre 1 y 54 años <sup>(11)</sup>.

##### 3.1.3. Características Clínicas

La psoriasis se presenta como una enfermedad con morfología, distribución y severidad variables. Se caracteriza típicamente por la presencia de lesiones tipo placas, parches y pápulas, eritematosas, con descamación blanca a plateada, que suelen ser pruriginosas y dolorosas. Las lesiones clásicas suelen ser bien delimitadas, circulares u ovaladas, de diferentes tamaños y con tendencia a coalescer. Se distribuyen comúnmente de manera simétrica en el cuero cabelludo, codos, rodillas, región lumbosacra y en los pliegues. Nuevas lesiones pueden aparecer en el sitio de un trauma, heridas o presión, conocido como el fenómeno de Koebner. Cuando la escama es retirada de la placa, puede ocurrir un punteado hemorrágico y crear el signo de Auspitz <sup>(5,11,12)</sup>.

El curso de la enfermedad es igualmente variable, pudiéndose presentar de manera aguda con progresión rápida y síntomas muy marcados o puede presentarse de forma crónica, con placas estables, hasta remisión por periodos de tiempo. El diagnóstico es usualmente clínico, encontrando dentro de los diagnósticos diferenciales condiciones inflamatorias, infecciones y neoplásicas como la dermatitis atópica, liquen plano, sífilis secundaria, micosis fungoide, tiña corporis, pitiriasis rosada y linfoma cutáneo de células T. La biopsia puede ayudar a confirmar el diagnóstico en caso de presentaciones atípicas <sup>(5,11,14)</sup>.

### **3.1.4. Clasificación**

La psoriasis se clasifica clínicamente, teniendo en cuenta la morfología de las lesiones, la localización anatómica de estas y el patrón de presentación de la enfermedad, es decir, si es localizado o generalizado.

Dentro de las presentaciones clínica de la Psoriasis se encuentran: Psoriasis en placas o vulgar, Psoriasis en gotas, Psoriasis eritrodérmica, Psoriasis pustulosa, Psoriasis palmo-plantar, Psoriasis invertida (flexural), Artropatía psoriásica y otras <sup>(15)</sup>.

La psoriasis en placa es la forma clínica más frecuente de psoriasis por lo cual tiende a ser la más descrita. Representa entre el 80 al 90% de todas las variantes <sup>(1, 15)</sup>, y se caracteriza por lesiones en piel tipo placas, redondeadas, eritematosas, con descamaciones blancas o perladas y marcadamente delimitadas, localizadas en cualquier parte del cuerpo, aunque predominantemente afectan regiones como el tronco, cuero cabelludo, pliegue glúteo y zonas de extensión como codos y rodillas. Aparte de estas manifestaciones típicas en piel, en la psoriasis en placa se observa en la piel un anillo blanquecino que rodea la placa psoriásica conocido como el anillo de Woronoff y con la extensión gradual periférica, las placas pueden desarrollar diferentes configuraciones entre los que están la rupioide, en donde las placas son pequeñas, de entre 2 y 5 cm de diámetro, y altamente hiperqueratósicas; y la ostracea que se refiere placas hiperqueratósicas con un centro relativamente cóncavo, similar a una concha de ostra <sup>(1,11,15)</sup>.

Las otras variantes de psoriasis pueden coexistir con la psoriasis en placa o presentarse de forma aislada. La psoriasis unguilar, que afecta entre el 10 % y el 78 % de los pacientes, presentándose cambios en la matriz, como depresiones u hoyuelos, traquioniquia, leuconiquia, líneas de Beau y enrojecimiento de la lúnula, y en el lecho como onicólisis, hiperqueratosis subungular, parches color salmón, manchas en gota de aceite y hemorragias en astilla, pudiendo también presentarse paroniquia <sup>(1,11,15)</sup>.

La psoriasis en gota que compromete al 2% de los casos de psoriasis, está caracterizada por lesiones rosadas de pequeño tamaño, puntiformes hasta de 1 centímetro, descamativas, en el tronco y las extremidades que suelen respetar las palmas y plantas; frecuentemente precedida por una infección del tracto respiratorio superior, como una infección por estreptococo  $\beta$ -hemolítico (amigdalitis o faringitis) o una infección viral, y se ha descrito que la mayoría de estos casos resuelven espontáneamente en semanas a meses, sin embargo, puede volverse crónica (1,11,15).

La psoriasis también puede comprometer frecuentemente el área del cuero cabelludo, afectando entre el 50% al 80% de los casos, y siendo de alto impacto en la calidad de vida dado la visibilidad de las lesiones que suelen aparecer por encima de la línea de implantación capilar, en las zonas retroauriculares y periféricas de la cara, las sienes y la nuca, teniendo generalmente una presentación clínica variable, desde placas delgadas rosadas hasta las típicas placas eritematosas y descamativas infiltradas, agregando que pueden presentar prurito. Cuando se afecta las palmas y las plantas, se denomina psoriasis palmoplantar, y en caso que se presenten pústulas se denomina pustulosis palmoplantar, existiendo controversia de que si son un espectro de la misma psoriasis en placa o si corresponden a entidades diferentes. La psoriasis invertida se caracteriza por la afección de zonas de flexión, especialmente inframamario, perineal y axilar, con morfología de lesiones diferentes a las tradicionales del tronco y extremidades, invertida, genital, eritrodérmica, pustulosa, en gotas (1,11,15).

La psoriasis eritrodérmica es una forma grave de psoriasis que compromete toda la superficie corporal, pudiendo ser una condición que amenaza la vida si no se trata adecuada y oportunamente, manifestándose con intenso eritema, descamación y prurito además a nivel sistémico hipotermia, alteraciones hematológicas e hidroelectrolíticas por aumento en la pérdida transepidérmica de agua, linfadenopatías, riesgo de sobreinfección por déficit en la función de barrera de la piel, compromiso de anexos, falla cardíaca de alto gasto, entre otras. La psoriasis pustulosa puede presentarse de manera localizada, ya descrita como pustulosis palmoplantar, y de manera generalizada conocida también como la variante von Zumbusch, una forma aguda y severa de psoriasis, donde el paciente está febril, con leucocitosis, presentando súbitamente piel eritematosa, dolorosa, inicialmente en pliegues y posteriormente diseminándose con la aparición de numerosas pústulas que pueden fusionarse (1,11).

Finalmente, la artritis psoriásica es una artritis inflamatoria seronegativa con presentaciones clínicas variables, afectando aproximadamente al 30% de los pacientes con psoriasis (14,16). La presentación clásica consiste de oligoartritis, compromiso de las articulaciones interfalángicas distales, dactilitis y entesitis del calcáneo. Se desarrolla en un promedio de 12 años posterior a la aparición de las lesiones en piel, sin embargo, en alrededor del 10% de los pacientes con artritis psoriásica, la artritis apareció antes de las manifestaciones en piel (16,17).

### 3.1.5. Fisiopatología

Aunque la psoriasis tiene bases genéticas complejas, está claro que hay múltiples genes involucrados. La dificultad para comprobar los loci de susceptibilidad, se cree que se debe principalmente a la heterogeneidad entre las diferentes poblaciones <sup>(11)</sup>. Se considera que la psoriasis es una enfermedad poligenética y se han encontrado que al menos 9 loci cromosómicos de susceptibilidad se encuentran vinculados a la psoriasis, identificados como PSORS1-9, siendo el mayor determinante para la psoriasis el PSORS1 que corresponde probablemente al 35-50% de la heredabilidad de la enfermedad y comprende genes en el complejo mayor de histocompatibilidad que codifican por los antígenos leucocitarios humanos (HLAs). Aproximadamente el 40% de la heredabilidad de psoriasis detectada es contribuida por el complejo mayor de histocompatibilidad, con una menor contribución por parte de una gran variedad de loci de susceptibilidad, aunque pocos han sido confirmados. Se ha reportado que el riesgo de psoriasis es aproximadamente del 40% si ambos padres están afectados; del 14% si un padre está afectado y 6% si un hermano padece de la enfermedad. Aparte de la genética, se consideran factores de riesgo componentes ambientales como la infección por estreptococo  $\beta$  hemolítico, VIH, algunos medicamentos como los  $\beta$  bloqueadores, interferón, los corticoides y el litio y factores comportamentales como el estrés y el consumo de alcohol y/o cigarrillo <sup>(5,12, 16)</sup>.

La psoriasis es una condición que involucra tanto el sistema inmune innato como el adaptativo, donde el rol principal lo tienen los queratinocitos, las células dendríticas y las células T. Los queratinocitos, aparte de su función fisiológica primaria de establecer y mantener la barrera de la piel, también producen citoquinas. Las células dendríticas dentro de las cuales están involucradas las células de Langerhans en la epidermis, células dendríticas factor XIIIa positivas y células dendríticas plasmocitoides, son esenciales para la presentación antigénica y la producción de citoquinas. Se han observado muchas anomalías que involucran la presentación antigénica, la activación de las vías de señalización del factor nuclear  $\kappa\beta$ , la diferenciación de la población de linfocitos T helper ( $T_H$ ), en especial los  $T_H17$  que son fuente primaria de IL-17, y cuya respuesta aumentada a su vez promueve la infiltración de células inmunes. Otras citoquinas importantes en la patogénesis de la psoriasis son el interferón gamma ( $IFN\gamma$ ) que activa otras células inmunes e incrementa la proliferación de queratinocitos, igualmente la IL-22, el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  ( $TNF\alpha$ ) y la IL-17 estimulan la producción quimioatrayentes en los queratinocitos, aumentando así la migración de leucocitos al epitelio resultando en inflamación <sup>(4, 16)</sup>.

A nivel histológico, se han encontrado tres principales características en la psoriasis: infiltración de células inflamatorias en la dermis y la epidermis, hiperplasia epidérmica, e hipervascularización en la dermis. El infiltrado leucocitario es predominantemente de CD4 y CD8. Los cambios hiperplásicos a nivel de la

epidermis están asociados a una expresión disminuida de los marcadores de diferenciación de los queratinocitos, pérdida de la capa de células granulares, retención del núcleo en las células del estrato córneo (paraqueratosis), elongación de las redes de cresta, y la presencia de micro pústulas de Kogoj y microabscesos de Munro. Por otro lado, la angiogénesis y la proliferación vascular anormal en la dermis está dada por la producción de factores angiogénicos por parte de los queratinocitos epidérmicos, como lo es el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), que está significativamente elevado en las placas de psoriasis <sup>(16)</sup>.

### **3.2. ÍNDICES DE MEDICIÓN DE GRAVEDAD DE PSORIASIS**

El abordaje inicial del paciente con psoriasis se convierte en una pieza necesaria para su evolución y pronóstico. La complejidad y variación de esta enfermedad son un desafío los profesionales de la salud que estén involucrados en la atención, debiendo tener presentes no solamente aspectos como la definición de la forma clínica de la enfermedad, la presencia de las comorbilidades, la afección a nivel psicológico y en la calidad de vida del paciente, sino también la identificación y acercamiento a las necesidades propias de cada individuo <sup>(1)</sup>.

En todo paciente con psoriasis se deberá establecer la gravedad de la enfermedad y para esto se han asociado una serie de índices que facilitan la estimación de la gravedad de la enfermedad por parte del profesional de salud, así:

- El BSA (Body Surface Area) es posiblemente la forma más sencilla de medir el área afectada por las lesiones de psoriasis. Consiste en utilizar la palma de la mano del paciente, incluyendo los dedos, equivaliendo al 1% de su superficie corporal total. Su principal limitación se encuentra en la dificultad de la medición en pacientes con psoriasis en gota o pequeñas placas <sup>(18)</sup>.
- El PGA (Physician's Global Assessment) es una herramienta que facilita una evaluación subjetiva de la gravedad de la enfermedad por parte del paciente. Tiene dos variantes: el denominado PGA estático, en el que se emplea una puntuación entre el 0 y 6, siendo 0 para lesiones blanqueadas, y 6 para una intensidad grave; el PGA dinámico que evalúa la evolución de la enfermedad respecto a la situación basal, yendo de +5 a -5. Esta herramienta valora intensidad, pero no la extensión ni sintomatología de las lesiones, teniendo como limitaciones la subjetividad, la falta de sensibilidad a cambios y que cada examinador debe ser capaz de recordar la situación basal de cada paciente <sup>(18)</sup>.
- El Lattice System Physician's Global Assessment (LS-PGA) fue creado para mejorar la evaluación del PGA estático y el Investigator's Global Assessment

(IGA) modificado, una variante de la anterior que ha sido utilizada para algunos ensayos clínicos <sup>(18)</sup>.

- El índice de severidad y área de psoriasis, PASI por sus siglas en inglés (Psoriasis Area and Severity Index) se ha tornado en una de las medidas clínicas más usadas en la actualidad, con la que es posible obtener información de suma importancia para cuantificar y cualificar la gravedad y compromiso de la enfermedad, y contribuir en la adecuada toma de decisiones terapéuticas, así como la evaluación de respuestas al tratamiento <sup>(1, 18)</sup>.

Dadas las características evaluadas en el PASI, esta herramienta es aplicable únicamente en psoriasis en placas y no está validada para otras variantes clínicas de la enfermedad <sup>(1, 18)</sup>.

El índice PASI fue descrito por primera vez por Fredriksson y Pettersson en 1978. Es la herramienta clinimétrica más usada dada su validación en múltiples estudios, la baja variabilidad entre los evaluadores, siendo útil en la aproximación del diagnóstico de la gravedad del paciente, encontrando que la FDA contempló el PASI 75 como un parámetro de evaluación de eficacia para los ensayos clínicos inicialmente con agentes biológicos y actualmente encontrando medidas como el PASI 90 y el PASI 100 como nuevas aproximaciones a las metas terapéuticas. Aunque presenta algunas desventajas, como la de ser una herramienta compleja, con poca correlación con los síntomas y la calidad de vida del paciente, se han encontrado algunas alternativas para mejorar estas, como el uso de aplicativos y herramientas complementarias <sup>(1, 18)</sup>.

El índice PASI evalúa cuatro áreas físicas, la cabeza incluyendo el cuello, las extremidades superiores, el tronco y las extremidades inferiores, valorando en cada una de estas las lesiones de los pacientes en cuatro aspectos, los tres primeros, el eritema, la descamación, la infiltración, se califican de 0 a 4 (0=ninguno, 1=leve, 2=moderado, 3=marcado, 4=muy marcado), según la intensidad de estos, y el cuarto aspecto evalúa la extensión de las lesiones asignando un factor según el porcentaje de área de la superficie corporal comprometida en cada una de las áreas físicas evaluadas, siendo 1 menor de 10% de la superficie corporal comprometida y 6 del 90% al 100% <sup>(1, 18)</sup>.

Se calcula la fórmula matemática de la siguiente manera: en cada área se suman los valores otorgados en la valoración del eritema, descamación e induración, y se multiplican por el valor obtenido de la extensión. Este resultado a su vez se multiplica por el factor de multiplicación definido por área, el cual es para la cabeza, de 0,1; para las extremidades superiores, de 0,2; para el tronco, de 0,3; y para las extremidades inferiores, de 0,4 <sup>(1, 18)</sup>.

En la actualidad existen aplicativos móviles y online para la realización del índice PASI, uno de estos es el “PASI Training™2008” mencionado en la Revista de la Asociación Colombiana de Dermatología <sup>(19)</sup>, donde se pueden ingresar los datos de los aspectos indicados de eritema, descamación, infiltración y extensión de las lesiones, este último pudiéndose calcular por medio del método palmar, donde la palma de la mano del paciente corresponde al 1% de su superficie corporal total, consignándose el número de palmas de compromiso en piel que tiene el paciente, y el aplicativo realiza los cálculos correspondientes generando mucha más comodidad y agilidad al momento de la evaluación.

Se considera una clasificación de psoriasis leve cuando el índice PASI arroja un resultado entre 0 y 5, moderada cuando este es entre 5 y 10, y severo cuando es mayor a 10 <sup>(18)</sup>.

### **3.3. TRATAMIENTOS PARA PSORIASIS**

El tratamiento de la psoriasis en placa se define según la gravedad de la enfermedad, de la localización de las lesiones y también teniendo en cuenta si hay presencia de comorbilidades.

En los casos de psoriasis leve a moderada y sin artritis psoriásica, o en los de psoriasis localizada se considera puede ser adecuado el uso de terapia tópica. También se puede utilizar la terapia tópica como coadyuvante del tratamiento sistémico. Dentro de estos se encuentran los corticoesteroides tópicos, análogos de la vitamina D, retinoides e inhibidores de calcineurina <sup>(12)</sup>. Estos, aunque tienden a ser efectivos, deben ser prescritos adecuadamente y requieren del uso constante y persistente por parte del paciente durante períodos de semanas o meses, para producir la mejoría deseada, implicando que para que el resultado sea el esperado se requiere de un esquema y vehículo adecuado, y sobre todo de la adherencia del paciente.

La terapia con corticoesteroides tópicos ha sido la más utilizada desde hace muchos años, tanto solos como combinados con otros medicamentos tópicos, siendo aun el tratamiento de primera línea <sup>(1)</sup>. Estos tienen un efecto antiinflamatorio, antiproliferativo y vasoconstrictor local por medio de la regulación de la expresión de genes que codifican citoquinas proinflamatorias, siendo también inmunosupresor <sup>(5)</sup>. Los efectos colaterales del uso a largo plazo de los corticosteroides tópicos incluyen atrofia, taquifilaxia, aumento de la sensibilidad a infecciones, supresión del eje hipotálamo-hipófisis. La eficacia del uso de corticoesteroides tópicos va radicar en su potencia, el vehículo, la localización anatómica a tratar y la adherencia del paciente, y al tener estos en cuenta se pueden minimizar también los efectos adversos <sup>(1)</sup>.

Los análogos de la vitamina D son considerados en la actualidad como el tratamiento de primera línea de psoriasis en placa en combinación con los corticosteroides, y de manera individual en la psoriasis del cuero cabelludo. Los más empleados son el calcitriol y calcipotriol, siendo su mecanismo de acción la modulación de la proliferación de queratinocitos y su diferenciación, además de inhibir la actividad de los linfocitos T. Dentro de los efectos adversos se encuentran la irritación, eritema, ardor, prurito, resequedad o fotosensibilidad que tienden a disminuir con el uso a largo plazo. Se han asociado con hipercalcemia y supresión de la parathormona al ser usados en dosis altas. No deben utilizarse en combinación con ácido salicílico o antes de fototerapia <sup>(1,14)</sup>.

Dentro de los agentes queratolíticos tópicos se encuentran el tazaroteno y el ácido salicílico. El tazaroteno es un retinoide que inhibe la proliferación de queratinocitos, suprime la inflamación y normaliza la proliferación de la capa epidérmica. Sus efectos adversos incluyen irritación, eritema y ardor. El ácido salicílico tópico es el otro queratolítico cuyo mecanismo de acción se cree es la disminución de la unión de los queratinocitos, la disolución del cemento intercelular y la disminución del pH del estrato córneo, logrando suavizar y adelgazar la placa de psoriasis. Está contraindicado en niños e igualmente genera irritación de la piel. Además, inactiva el calcipotriol, disminuye la eficacia de la fototerapia UVB, y no debe usarse antes de esta <sup>(1,5)</sup>.

Los inhibidores de calcineurina tópicos bloquean la activación de células T por medio de la inhibición de la síntesis de IL-2 y el IFN- $\gamma$ . El tacrolimus y el pimecrolimus, sobre todo el primero, están indicados en psoriasis en áreas de piel delgada, especialmente áreas de flexión y en cara, ya que su no tiene el efecto adverso de atrofia de la piel a largo plazo y su penetración es limitada en placas gruesas. Inicial produce ardor, que tiende a disminuir con su uso <sup>(1,5)</sup>.

Por otro lado, se ha demostrado que el uso de dos agentes tópicos con mecanismo de acción diferente es tiene efectos benéficos y disminuye efectos adversos, siendo las combinaciones más usadas las de corticoesteroides con análogos de la vitamina D, corticoesteroides con ácido salicílico y corticoesteroides con tazaroteno <sup>(1,15)</sup>.

El tratamiento sistémico está principalmente indicado para pacientes con psoriasis moderada a severa, con compromiso extenso, es decir PASI mayor a 10, aunque también puede ser utilizado para la enfermedad localizada que involucra áreas específicas como el cuero cabelludo, palmas y plantas, y genitales; en casos en que la fototerapia no esté indicada o no se pueda acceder a ella; o en casos de psoriasis que no responde a tratamiento tópico. En la terapia sistémica no biológica se encuentran disponibles en Colombia el metotrexato, la ciclosporina y el acitretín <sup>(1,15)</sup>. La terapia biológica se utiliza en aquellos pacientes en quienes no se observa una respuesta adecuada a la terapia sistémica tradicional, en quienes presentan intolerancias, toxicidades previas, interacciones medicamentosas o no son aptos para esta debido a sus comorbilidades.

Otra opción terapéutica es la fototerapia, siendo indicada para psoriasis moderada a severa, en casos en que los tratamientos tópicos y sistémicos no hayan sido efectivos, no tolerados o haya contraindicación para su uso <sup>(14)</sup>. Existen varias longitudes de onda de la luz ultravioleta siendo las más empleadas la luz ultravioleta B de banda estrecha (NB-UVB), con un espectro de acción de 311-312 nm, siendo más eficaz que las otras longitudes de onda de UVB y más utilizada en psoriasis. La UVA está en el espectro de 320 a 400 nm y se subdivide en dos, según la profundidad en que penetran la piel, su acción y posibilidad de generar efectos adversos, siendo: UVA1 (340-400 nm) y UVA2 (320- 340 nm). La fotoquimioterapia se refiere a la UVA combinada con psoralenos (PUVA) presentando mayores efectos fototóxicos e inmunosupresores. En general para la fototerapia con luz UV los efectos secundarios agudos más frecuentes incluyen eritema, quemaduras, reacciones fototóxicas, erupciones polimórficas lumínicas, y fotosensibilidad inducida por fármacos. Los efectos crónicos incluyen lentigos, fotoenvejecimiento, lesiones precancerosas y cáncer de piel <sup>(1,15)</sup>.

Una terapia alternativa es el láser excimérico, dímeros excitados, con una longitud de onda de 308 nm en el espectro de la UVB. Se encuentra como lámparas o láser, que dirige un rayo de luz directamente sobre la lesión y sin comprometer la piel sana, lo que permite el uso de altas dosis. En Estados Unidos, su uso está aprobado en psoriasis. En Colombia la principal limitación para el uso de la fototerapia y láser es la disponibilidad de tiempo y la localización de estas unidades <sup>(1)</sup>.

### **3.4. SISTEMA ENDOCANNABINOIDE**

El sistema endocannabinoide es una red de señalización molecular, conservada evolutivamente, que juega un papel fundamental en la homeostasis del cuerpo. Está compuesto por moléculas de señalización o ligandos, receptores específicos, enzimas que sintetizan y degradan los ligandos y transportadores de los ligandos <sup>(20)</sup>. Todo este sistema se integra para modular procesos fundamentales como la memoria, la percepción del dolor, la neuroprotección, el sistema inmune, la homeostasis en la piel entre otros <sup>(21)</sup>.

#### **3.4.1. Generalidades**

Como se trata de un sistema de señalización, consta de ligandos, receptores, enzimas de síntesis y degradación; y transportadores intra y extracelulares.

##### **a. Ligandos**

Estos son llamados cannabinoides y se dividen en tres categorías según su origen: los endocannabinoides son los cannabinoides sintetizados de manera endógena por el organismo; los fitocannabinoides son los cannabinoides

obtenidos de la planta *Cannabis sativa*, y los cannabinoides sintéticos que son aquellos generados de manera sintética por medio de procesos químicos<sup>(20)</sup>.

Los endocannabinoides más ampliamente estudiados son la anandamida (*N* – araquidonoiletanolamina o AEA) y el 2-araquidonoilglicerol (2-AG), sin embargo, hoy en día se reconocen otras moléculas relacionadas con estos como son los ligandos de naturaleza peptídica llamados pepcanos; moléculas relacionadas con los endocannabinoides como son el palitoiletanolamida y el oleoiletanolamida<sup>(21)</sup>.

Hay cerca de 500 fitocannabinoides, sin embargo, a los que más importancia se les ha dado son el cannabidiol (CBD) y el  $\Delta^9$  - tetrahidrocannabinol (THC)<sup>(21)</sup>.

## **b. Receptores**

El receptor de cannabinoide 1 (CB1) y el receptor de cannabinoide 2 son receptores acoplados a proteína G. Los CB1 se encuentran presente en gran cantidad en el sistema nervioso central, en el cerebro a nivel presináptico, siendo responsables de la regulación de la memoria, el apetito, el sueño, y la sensación de dolor por medio de la liberación de varios neurotransmisores; y en menor proporción presentes en tejidos periféricos como el cardiaco, muscular, hepático, graso, entre otros. Los CB2 están principalmente expresados en el sistema nervioso periféricos, el sistema digestivo y el sistema inmune (7,30). Estudios recientes han descrito la expresión de tanto CB1 como CB2 en queratinocitos epidérmicos, fibras nerviosas cutáneas, células dérmicas, melanocitos, glándulas sudoríparas ecrinas y folículos pilosos<sup>(20)</sup>.

Otros receptores y superficies celulares que están involucrados en la señalización del sistema son los receptores de potencial transitorio (TRP) también llamados receptores ionotrópicos; y los receptores activados por proliferadores de peroxisoma (PPAR)<sup>(20)</sup>.

Los TRP (Transient Receptor Potential) son canales catión-permeables, activados por varios estímulos físicos, químicos y térmicos, actuando como sensores celulares y permitiendo la entrada no selectiva de cationes al citoplasma. Se agrupan en 6 subfamilias según la homología de la secuencia de aminoácidos: TRPC (canonigo), TRPV (vaniloide), TRPM (melastatina), TRPA (ankirina), TRPP (policistina) y TRPM (mucolipina). Están expresados en neuronas sensoriales y también en células no neuronales, jugando un papel importante en la regulación de la función de la piel como la formación

y mantenimiento de la barrera de la piel, crecimiento celular, diferenciación celular y procesos inflamatorio e inmunológicos cutáneos <sup>(21)</sup>.

Por otro lado, los ligandos cannabinoides interactúan también con los PPAR (Peroxisome Proliferator-Activated Receptors) directamente, por medio de vías de señalización indirectas, es decir por medio de metabolitos secundarios de estos ligandos. Entre estos receptores están el PPAR $\alpha$  y PPAR $\gamma$  <sup>(20)</sup>.

### **c. Enzimas**

Las síntesis de los endocannabinoides AEA y 2-AG está mediada por las enzimas fosfolipasa D y diacylglycerol lipasa (DAGL) respectivamente. En este mismo orden, las principales enzimas que degradan estos endocannabinoides son la amida hidrolasa de ácidos grasos (FAAH) y la monoacilglicerol hidrolasa (MAGL) <sup>(20)</sup>.

### **d. Transportadores**

Los ligandos cannabinoides son removidos en primera instancia del espacio intracelular por medio de un transportador de membrana llamado transportador de membrana de anandamida (AMT) y luego, después de la recaptación, los ligandos que entran a la célula son metabolizados por las enzimas mencionadas previamente <sup>(20)</sup>.

## **3.4.2. Sistema Endocannabinoide y piel**

Existe abundancia de los elementos del sistema endocannabinoide en la piel y anexos, fibras nerviosas y en la población de células inmunes residentes e infiltrantes en la piel. El sistema endocannabinoide está implicado en la regulación del crecimiento celular, la diferenciación celular, respuestas inflamatoria e inmune, y fenómenos sensoriales. Es por esto que la disfunción del sistema endocannabinoide está asociado a condiciones patológicas de la piel <sup>(20)</sup>.

Tanto los receptores CB1 como CB2 están presentes en diferentes partes de la piel y anexos. Estos están distribuidos predominantemente en las capas suprabasales de la epidermis, folículos pilosos y regiones esporádicas de la capa basal, al igual que en los queratinocitos y glándulas sebáceas. El receptor CB1 está localizado en queratinocitos del estrato espinoso y granuloso, también en células sebáceas diferenciadas, células epiteliales del infundíbulo y la capa interna de la raíz del folículo piloso. Por otro lado, los CB2 están expresados en los queratinocitos basales, en células sebáceas indiferenciadas y en las células indiferenciadas del folículo piloso. Se ha confirmado la expresión de ambos en células mioepiteliales de las glándulas sudoríparas ecrinas, en las fibras nerviosas de la piel, al igual que en el endotelio vascular y en los pre adipocitos y adipocitos maduros de la capa

subcutánea. Ambos, CB1 y CB2 han sido encontrados en células inmunes como lo son los mastocitos, macrófagos presentes en la piel, al igual que en células T y B <sup>(20)</sup>.

Muchas células diferentes de la piel pueden sintetizar AEA y 2-AG, encontrando el sistema endocannabinoide completamente funcional en queratinocitos, melanocitos y fibroblastos <sup>(20)</sup>.

Los mecanismos adicionales de señalización por medio de los receptores TRP y PPAR, especialmente en la piel el TRPV y el PPAR $\gamma$ . Los receptores vaniloides están altamente expresados en los queratinocitos epidérmicos basales y en menor proporción en los queratinocitos suprabasales. También en las células de Langerhans, células musculares lisas endoteliales y vasculares, sebocitos, epitelio de las glándulas sudoríparas y en las fibras epidérmicas y subepidérmicas. Por otro lado, la expresión de los PPAR $\gamma$  se ha reportado en fibroblastos, queratinocitos, melanocitos y sebocitos <sup>(20)</sup>.

### **3.5. FITOCANNABINOIDES: CANNABIS SATIVA**

Dentro de las premisas que resalta la Organización Mundial de la Salud, sabiendo que la psoriasis sigue siendo una enfermedad cuyos mecanismos fisiopatológicos siguen siendo cuestionados, los tratamientos al momento no son del todo efectivos, requieren largos periodos para evidenciar mejoría o de múltiples ajustes dado su difícil control, además de los múltiples efectos secundarios que pueden generar, impulsa mayormente a la búsqueda de nuevas opciones terapéuticas <sup>(3)</sup>, y dentro de estas están los fitocannabinoides de la planta *Cannabis sativa*.

#### **3.5.1. Características de la planta**

*Cannabis sativa* es una planta perteneciente a la familia Cannabaceae, fue clasificada botánicamente por primera vez en 1753 por Carl Linnaeus. Es una planta de 4 m de alto, dioica, de tallo erecto y hojas palmadas estipuladas, las inferiores opuestas y las superiores alternas. Las hojas se encuentran sobre pecíolos de hasta 7 cm de largo. Cada hoja se compone de entre 3 a 9 folíolos angostos, de ápice agudo, con márgenes serrados y tricomas glandulares recostados sobre el haz y el envés de un color más claro. Constituida por una resina como una forma de proteger a la planta contra las agresiones externas. Tiene inflorescencias en las axilas de las hojas superiores o al terminar las ramas, con brácteas herbáceas y glandulosas. Las inflorescencias masculinas son ramificadas, laxas y con muchas flores; mientras que, las femeninas son densas, pero con pocas flores (de 5 a 8). Actualmente se

encuentra ampliamente distribuida en regiones templadas y subtropicales del mundo <sup>(22)</sup>.

### **3.5.2. Composición química**

Químicamente en la planta se han identificado aproximadamente 500 compuestos, entre los que se encuentran cannabinoides, terpenos, flavonoides, alcaloides, estilbenos, amidas fenólicas y lignanamidas. Siendo los cannabinoides de los metabolitos más abundantes y dentro de los cuales se encuentra el THC, el cual ha sido el más estudiado por su variedad de efectos, siendo responsable de interactuar con el sistema endocannabinoide endógeno, causando efectos psicotrópicos, pero también efecto analgésico y antiinflamatorio entre otros <sup>(22)</sup>.

Los fitocannabinoides son sintetizados y acumulados como ácidos cannabinoides, y durante el proceso de secado y almacenaje es cuando los ácidos se descarboxilan progresivamente hasta alcanzar su estructura final, como el THC o el CBD <sup>(22)</sup>.

Los principales receptores cannabinoides son CB1 y CB2, la molécula de THC se une a los receptores CB1 y CB2 como agonista parcial débil, la unión al CB1 es el principal causante de los efectos psicoactivos del cannabis. El CBD tiene poca afinidad por estos receptores, y su unión inhibe la del THC al CB1, potenciando su efecto o inhibiendo dependiendo de la variedad de los efectos finales en las células. La acción del CBD sobre los receptores CB1 en la piel y su activación, está relacionado con la reducción de liberación de citoquinas inflamatorias, lo cual se traduce en una modulación de la inflamación <sup>(23)</sup>.

### **3.5.3. Estudios clínicos**

En el estudio de Sangiovanni y colaboradores evidenciaron como las placas psoriásicas fueron caracterizadas por hiperproliferación de queratinocitos e inflamación crónica, siendo las NFκB un grupo de proteínas que juegan un papel significativo en las condiciones inflamatorias de la piel como en la psoriasis y esta expresión es ampliamente inducidas por el factor de necrosis tumoral. En dicho estudio, demostraron que el CBD del extracto de Cannabis sativa, inhibe la inducción de TNF pero induciendo la transcripción en dosis dependiente de este grupo de proteínas NFκB <sup>(20)</sup>.

En otro tipo celular, el CBD tuvo la habilidad de inhibir ambas vías in vivo, atribuyéndose propiedades antiinflamatorias, inhibiendo así mismo las células HaCat, las cuales son una línea celular de queratinocitos aneuploides inmortales transformados de piel humana adulta. Lo que demuestra la acción antiinflamatoria que ejerce el CBD <sup>(20)</sup>.

### **3.5.4. Aspectos legales del uso de cannabinoides en salud**

En Colombia, el Ministerio de Salud y Protección Social emitió el Decreto 780 del 2016 y el 613 de 2017 a través de los cuales reglamentan “la evaluación, seguimiento y control de las actividades de importación, exportación, cultivo, producción, fabricación, adquisición a cualquier título, almacenamiento, transporte, comercialización, distribución, uso de las semillas para siembra de la planta de cannabis, del cannabis y de sus derivados, para fines médicos y científicos, así como los productos que los contengan en el marco de la Ley 1787 de 2016” <sup>(24,25)</sup>.

En ambos decretos se contempla la definición de Cannabis no psicoactivo y Derivados de Cannabis no psicoactivo que en común son aquellos que tienen un contenido de Tetrahidrocannabinol (THC) menor al 1% del peso seco de la planta o de los derivados de la misma <sup>(24)</sup>.

El Ministerio de Salud y Protección establece que el Fondo Nacional de Estupefacientes controla las actividades relacionadas con el manejo de Cannabis y sus derivados una vez se expide la licencia por parte del Instituto Nacional de Vigilancia de Alimentos y Medicamentos (INVIMA) o del Instituto Colombiano Agropecuario (ICA) para los productos terminados provenientes del cannabis <sup>(24)</sup>.

Dentro de las licencias que se expiden, se encuentra la de Fabricación de productos derivados de Cannabis y se pide a aquellos que tienen la licencia que hagan un control a través de métodos analíticos de la concentración del THC, el CBD <sup>(24)</sup>.

De manera específica, este decreto establece las características de los productos que contengan derivados de cannabis con fines médicos y su distribución a nivel nacional, dentro de estos destacan las Preparaciones magistrales, aquellos “productos elaborados por un establecimiento farmacéutico para atender una prescripción médica de un paciente individual, que requiere de algún tipo de intervención de variada complejidad”. Estas solo podrán elaborarse en establecimientos Farmacéuticos y Servicios Farmacéuticos de Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud conforme al Decreto 2200 de 2005, deben contar con el certificado de Cumplimiento de Buenas Prácticas de Elaboración otorgado por el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA), y su dirección técnica estará a cargo de un químico farmacéutico <sup>(24,25)</sup>.

Dado que se trata de preparaciones magistrales de Cannabis, en la prescripción médica se debe especificar las concentraciones el tetrahidrocannabinol (THC), cannabidiol (CSD) y cannabinol (CSN), con el fin de determinar la posología; y adicionalmente el fabricante debe inscribirse previamente ante el Fondo Nacional de Estupefacientes <sup>(24,25)</sup>.

Igualmente se menciona que los Productos terminados, aquellos obtenidos a partir de un derivado de cannabis no psicoactivo no tiene restricciones de uso, debe contar con el registro sanitario otorgada por el INVIMA o el ICA, de acuerdo con sus competencias, de tal forma que se garantice su calidad, seguridad y eficacia <sup>(24,25)</sup>.

Respecto a la posología de todos estos productos, se indica que debe basarse en evidencia científica, sin embargo, al no existir un referente claro, sigue recayendo en el profesional de salud la indicación de la misma con base en la composición del producto derivado de cannabis que vaya a emplear con sus pacientes.

### **3.5.5. Ungüento tópico de CBD: LABFARVE**

El Laboratorio de Farmacología Vegetal (LABFARVE) cuenta con la Licencia para fabricación de derivados de Cannabis, está inscrito al Fondo Nacional de Estupefacientes y cuenta con el certificado de Buenas Prácticas de Manufactura para Fórmulas Magistrales.

Actualmente cuentan con Registro INVIMA para dos fórmulas magistrales de Cannabis: Solución Oleosa con contenido de 100 mg/ml de cannabidiol (CBD), de administración sublingual indicado para manejo de epilepsia, Síndrome de Dravet y Síndrome de Lenox Gastaut; y el Ungüento tópico de 30 mg/g de cannabidiol (CBD) indicado para dolor crónico y artritis.

## **4. MATERIALES Y MÉTODOS**

### **4.1. MATERIALES**

Durante el mes de noviembre de 2021 se realizó un estudio de serie de casos donde se describe el efecto en las lesiones en placa de pacientes con psoriasis, al ser tratados con aplicación tópica de Ungüento de Cannabis, fórmula magistral de LABFARVE de CBD al 3%, frasco por 70 gr (30mg/g) la cual cuenta con el registro INVIMA respectivo.

Cada fórmula se suministró con base en la Formulación Médica elaborada por el profesional en salud responsable de la atención de los pacientes y cada fórmula médica se registró como parte del seguimiento ante el Fondo Nacional de Estupefacientes.

### **4.2. METODOLOGÍA**

#### **4.2.1. Tipo de estudio**

Estudio primario descriptivo del tipo Serie de Casos.

#### **4.2.2. Población**

Pacientes adultos con diagnóstico de psoriasis típica en placas clasificados según el índice PASI y tratados convencionalmente

#### **Criterios de Inclusión**

- a. Pacientes adultos con diagnóstico de psoriasis típica en placas clasificados según el índice PASI en leve o moderada.
- b. Pacientes con un tiempo de diagnóstico de psoriasis al momento de iniciar el estudio menor a 8 años.
- c. Que hayan firmado el consentimiento informado.
- d. En manejo convencional.

#### **Criterios de exclusión**

- a. Otras formas de psoriasis.
- b. Comorbilidades autoinmunes e inflamatorias en piel.
- c. Antecedente de tabaquismo activo o alto consumo de alcohol.
- d. Que hayan recibido otro tipo de tratamientos alternativos para la psoriasis como el uso de láser.

#### 4.2.3. Variables de estudio

- **Primaria:** Modificación en el índice de la severidad del área para Psoriasis PASI.
- **Secundarias:** Edad, género, ocupación, nivel socioeconómico, tiempo transcurrido desde el diagnóstico de psoriasis, otros efectos del tratamiento (aparición de lesiones, reducción de dosis de medicamentos convencionales, de exacerbación del cuadro), comorbilidades; aceptabilidad del medicamento (presentación, forma de aplicación, textura, color, aspecto, etc.) por parte de los pacientes.

#### 4.2.4. Plan de recolección de datos

Se incluirán entre 2 y 10 pacientes que acudan a consulta externa, que cumplan con los criterios de selección y que firmen el consentimiento informado expresando que desean optar por la opción terapéutica de la presentación medicinal de Cannabis sativa de uso tópico.

A cada paciente se le entregará la presentación medicinal de Fórmula Magistral en Ungüento de *Cannabis sativa* elaborado por el laboratorio LABFARVE con contenido de 30 mg/g de canabidiol con registro INVIMA aprobado para manejo tópico de dolor y enfermedades inflamatorias.

A cada paciente se dará las indicaciones de realizar la aplicación tópica tres veces al día por un tiempo de 3 meses. Se les seguirá con controles cada quince días, para un total de 6 controles y una evaluación al finalizar el mes. En cada control se registrará el estado general del paciente, hallazgos clínicos, índice PASI y demás información de las variables de estudio. Para estimación del índice PASI se empleará la aplicación digital PASI Training™ 2008, que permite establecer el área corporal comprometida mediante el método palmar y la severidad de las lesiones en función de las variables enrojecimiento, induración y descamación en cuatro áreas del cuerpo: cabeza, tronco, extremidades superiores e inferiores.

#### 4.2.5. Plan de análisis de datos

Se redactará cada caso clínico y se empleará estadística descriptiva con medidas de frecuencia.

#### 4.2.6. Aspectos éticos

De acuerdo a la Resolución 8430 de 1993 se considera una Investigación de Riesgo mínimo ya que se trata de un “estudio prospectivo que empleó el registro de datos a través de procedimientos comunes consistentes en: exámenes físicos de diagnóstico o tratamientos rutinarios, de investigación con medicamentos de uso

común, amplio margen terapéutico y registrados en ante la autoridad delegada, empleando las indicaciones, dosis y vías de administración establecidas”.

Para dar cumplimiento a la Declaración de Helsinki en la que se vela que la “investigación médica este sujeta a normas éticas que sirvan para promover y asegurar el respeto a todos los seres humanos y para proteger su salud y sus derechos individuales” cada paciente incluido en el estudio, firmó el respectivo consentimiento informado para asegurar su participación voluntaria ante el conocimiento claro de la investigación.

## 5. RESULTADOS

### 5.1. DESCRIPCIÓN DE LOS CASOS

En total se incluyeron 3 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión. A continuación, se narra el caso de cada uno de ellos.

#### **Caso 1:**

Paciente femenina de 35 años de edad, de ocupación auxiliar de enfermería, sin antecedentes de importancia, con diagnóstico de psoriasis en placa hace 7 años, con lesiones que causan prurito y escozor diario. Al examen físico con signos vitales normales para la edad, con evidencia de placa de bordes definidos regulares, eritematosa, con abundante induración y enrojecimiento, localizada en región de cara anterior de pantorrilla derecha con un tamaño aproximado de 7x3 cm de diámetro. Adicional presenta placas múltiples pequeñas de tamaño aproximado de 1x1 cm de diámetro, en región de codos bilateral, zona cervical, región de abdomen y región lumbar. En ninguna de las lesiones anteriormente descritas se observa secreción. No presenta exámenes paraclínicos al momento del diagnóstico. Ha venido siendo tratada por dermatología con betametasona en crema, prednisolona en periodos intermitentes iniciando con 100 mg y disminuyendo la dosis gradualmente, clobetazol en loción y trimicor en crema en zonas afectadas.

Se realizó clasificación inicial PASI por medio de la aplicación “PASI Training™2008”, reportando un puntaje de 8.6, lo que representa enfermedad moderada.

Se le indicó a la paciente aplicación de ungüento de Cannabis iniciando el día 2 de noviembre de 2021, realizando aplicaciones tres veces al día en cantidad moderada en zonas afectadas. Se citó a control el 17 de noviembre del 2021 registrándose un PASI de 4.4, se mostró receptiva al tratamiento y negó reacciones desfavorables al ungüento.

#### **Caso 2:**

Paciente femenina de 23 años de edad, de ocupación auxiliar de enfermería, sin antecedentes de importancia, con diagnóstico de psoriasis en placa hace 8 años, con lesiones que causan prurito diario, refiriendo disminución en su calidad de vida, ya que ha sido discriminada porque la tildan de “desaseada”, con repercusión en su autoestima. Al examen físico con signos vitales normales para la edad, se evidencian múltiples placas localizados en región del tórax anterior y posterior, extremidades superiores e inferiores, en abdomen y en región axilar, con bordes definidos, con eritema y descamación, no induración, con tamaños entre 0.5 y 1 cm de diámetro. En ninguna de las lesiones anteriormente descritas se observa

secreción. No presenta exámenes paraclínicos al momento del diagnóstico. Ha sido valorada por dermatología y medicina interna, siendo tratada con ciclos largos de corticoide oral y tópico, con mejoría parcial de síntomas, algunas lesiones incluso sin mejoría, por lo que decide suspender tratamientos hace aproximadamente 1 año, aunque ocasionalmente utiliza “dermovate”.

Se realizó clasificación inicial PASI por medio de la aplicación “PASI Training™2008”, reportando un puntaje de 6.8, lo que representa enfermedad moderada.

Se le indicó a la paciente aplicación de ungüento de Cannabis iniciando el día 26 de octubre de 2021, realizando aplicaciones tres veces al día en cantidad moderada en zonas afectadas. Se citó a control el 10 de noviembre del 2021 registrándose un PASI de 2.3.

Paciente fue receptiva al tratamiento. Refirió mejoría subjetiva de las lesiones a nivel general, sin embargo, empeoramiento de las lesiones en región de tórax y dorso, refirió que con el uso del ungüento durante los primeros 8 días de tratamiento estas lesiones mejoraron, pero posteriormente el ungüento dejó de hacerle efecto, incluso ocasionando empeoramiento de los síntomas refiriendo el doble del prurito inicial. De manera contraria, las lesiones en región de extremidades y abdomen, mejoraron, refiriendo la paciente y notando al examen físico disminución de induración. Se comentó esta situación con los investigadores y se decidió suspender el tratamiento en las lesiones de tórax, pero continuar el manejo con el ungüento en las demás regiones anatómicas donde negó reacciones desfavorables al ungüento.

### **Caso 3:**

Paciente masculino de 44 años de edad, de ocupación ingeniero industrial, con antecedente de consumo de alcohol social, con diagnóstico de psoriasis en placa hace 5 años, con lesiones en piel que causan prurito ocasional y descamación. Al examen físico con signos vitales normales para la edad, se evidencian placas aisladas de bordes definidos, localizadas en región de codos bilateral con evidencia de lesión de aproximadamente 1 cm de diámetro, con eritema, descamación e induración, región periumbilical se observa lesión aproximada de 0,5 cm de diámetro, con eritema, sin descamación ni induración, y en región mastoidea bilateral en pliegue auricular con eritema y descamación, leve induración, con tamaño de 0,5 cm aproximadamente. En ninguna de las lesiones anteriormente descritas se observa secreción. No presenta exámenes paraclínicos al momento del diagnóstico. Ha sido valorado por medicina general quienes indican manejo con betametasona crema en región de lesiones, sin mejoría de síntomas.

Paciente quien fue receptivo al tratamiento. Refirió mejoría subjetiva de las lesiones a nivel general, desde el inicio de aplicación de ungüento, notó que disminuye la “resequedad” de las lesiones, sin embargo, con reinicio de esta, si no se la aplica de manera constante. Niega reacciones desfavorables al ungüento.

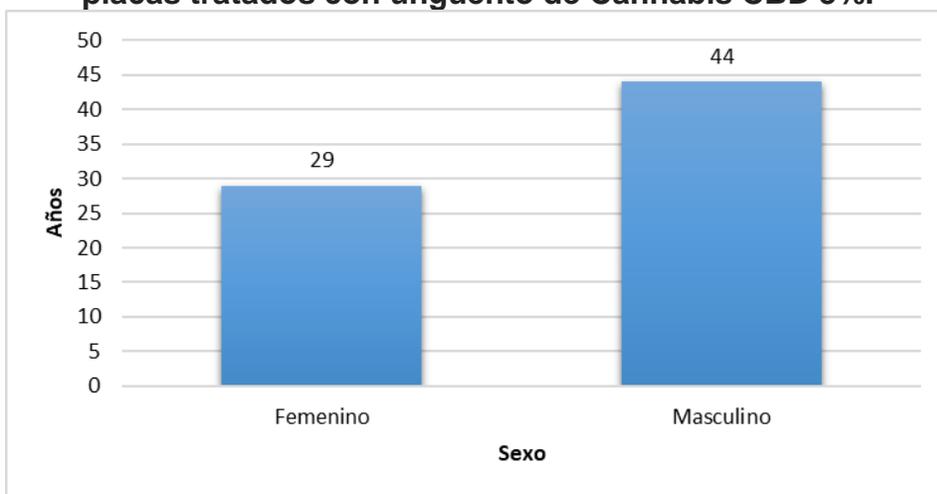
Se realizó clasificación inicial PASI por medio de la aplicación “PASI Training™ 2008”, reportando un puntaje de 4.7, lo que representa enfermedad moderada.

Se le indicó al paciente aplicación de ungüento de Cannabis iniciando el día 5 de noviembre de 2021, realizando aplicaciones tres veces al día en cantidad moderada en zonas afectadas. Se citó a control el 20 de noviembre del 2021 registrándose un PASI de 1.9 se muestra receptivo al tratamiento y niega reacciones desfavorables al ungüento.

## 5.2. CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS DE LOS PACIENTES

Respecto a la edad y el sexo de los pacientes incluidos, dos fueron pacientes de sexo femenino con edad promedio de 29 años y uno fue paciente masculino de 44 años (Gráfica 1).

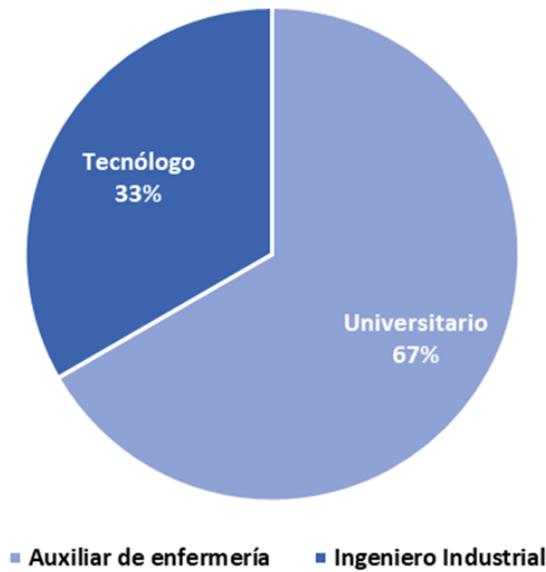
**Gráfica 1. Promedio de edad de los casos de pacientes con Psoriasis en placas tratados con ungüento de Cannabis CBD 3%.**



**Fuente:** Autores

Acerca del Nivel educativo y la ocupación de los pacientes incluidos en esta serie de casos, 67% son Tecnólogos y ejercen la ocupación de Auxiliar de enfermería y 33% es profesional universitario y se ocupa como Ingeniero Industrial (Gráfica 2).

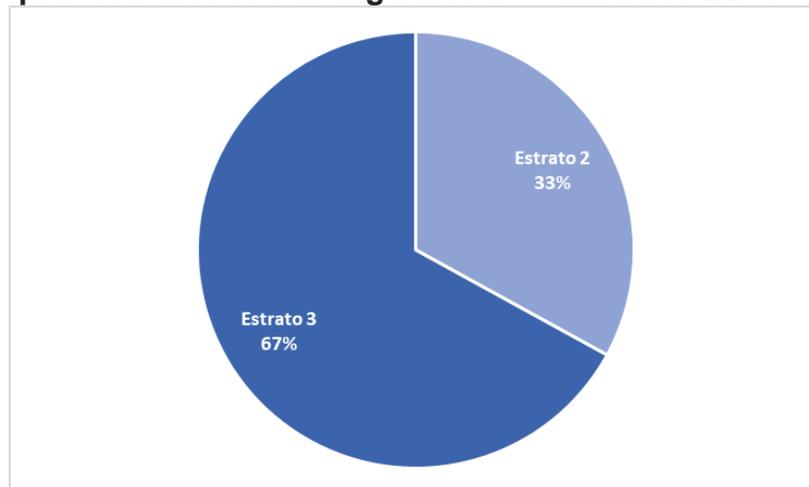
**Gráfica 2. Ocupación de los casos de pacientes con Psoriasis en placas tratados con ungüento de Cannabis CBD 3%.**



**Fuente:** Autores

Frente al Nivel socioeconómico dos (67%) refirieron pertenecer al estrato 3 y uno (33%) al estrato 2 (Gráfica 3).

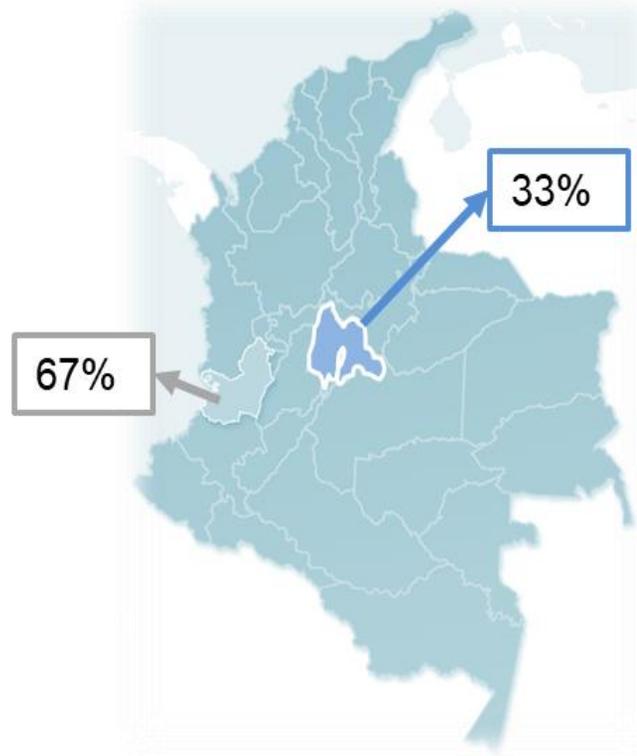
**Gráfica 3. Nivel Socioeconómico de los casos de pacientes con Psoriasis en placas tratados con ungüento de Cannabis CBD 3%.**



**Fuente:** Autores

Respecto a su procedencia, dos refirieron proceder de Cali, Valle del Cauca y uno de Bogotá, Cundinamarca (Figura 1).

**Figura 1. Procedencia de los casos de pacientes con Psoriasis en placas tratados con ungüento de Cannabis CBD 3%.**



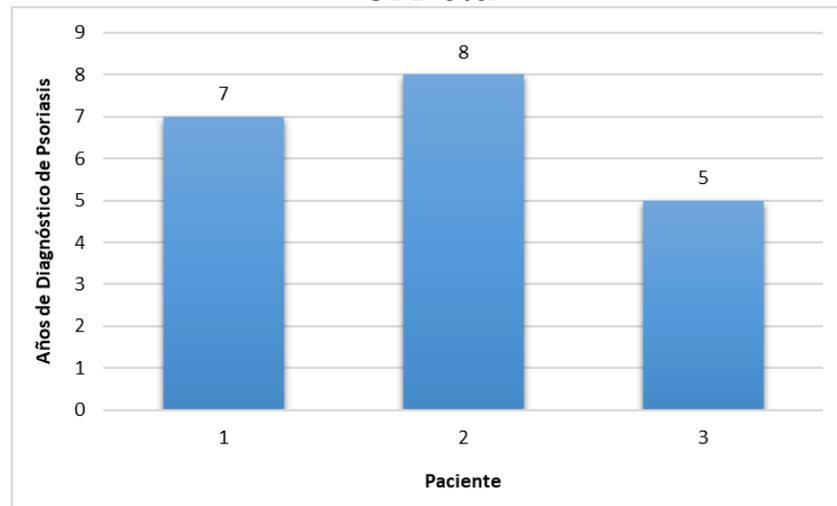
**Fuente:** Autores.

### **5.3. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS**

Los tres pacientes incluidos presentaron diagnóstico de psoriasis en placa, uno con antecedente de consumo de alcohol social. Ninguno asoció comorbilidades, todos refirieron ser tratados con corticoides de tipo: Prednisolona y Betametasona.

Con un tiempo transcurrido desde el diagnóstico de psoriasis y el inicio de tratamiento con Cannabis, entre los 5 y 8 años (Gráfica 4).

**Gráfica 4. Años transcurridos desde el Diagnóstico de Psoriasis en los casos de pacientes con Psoriasis en placas tratados con ungüento de Cannabis CBD 3%.**



**Fuente:** Autores

#### **5.4. ÍNDICE PASI DE INICIO DEL TRATAMIENTO**

A continuación, se describe el área de extensión de la lesión que se estableció por el método palmar, la característica de las lesiones y el grado de severidad según el eritema, la induración y descamación estimado por PASI Training™ 2008, para cada paciente durante la cita de valoración inicial.

##### **Caso 1:**

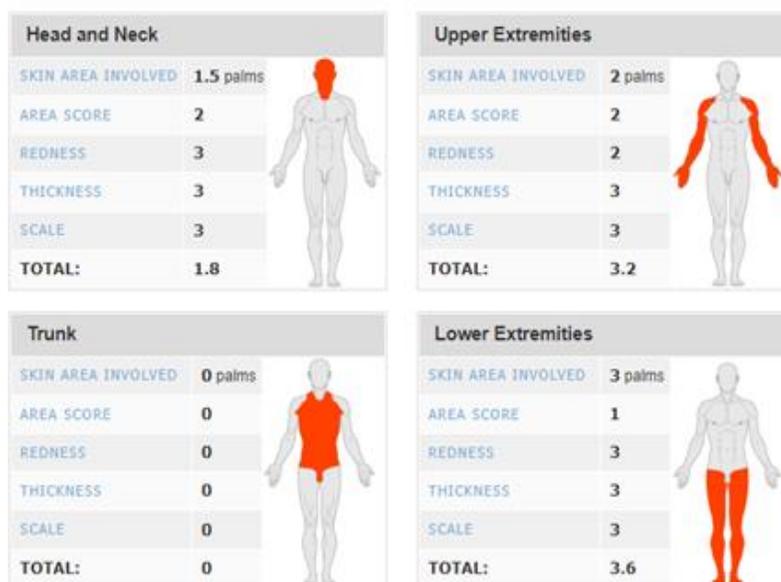
En este caso se encontró:

- **Cabeza y cuello:** se evidenciaron lesiones en piel tipo psoriasis en placa con bordes definidos, regulares, tamaño aproximado de 0,5 x 0,5 cm de diámetro con eritema e induración, con menos del 10% de área implicada.
- **Extremidades superiores:** no se observaron lesiones en piel.
- **En tronco (tórax anterior y posterior, abdomen y región dorso lumbar):** se evidenciaron lesiones en piel tipo psoriasis en placa con bordes definidos, regulares, tamaño aproximado de 0,5 x 0,5 cm de diámetro con eritema e induración y leve descamación, con menos del 10% de área implicada.
- **Extremidades inferiores:** se observaron en región de cara anterior de pierna derecha, una placa de psoriasis, de tamaño notable aproximadamente 7x3 cm de diámetro, con bordes regulares, evidencia de eritema, induración y abundante descamación, con un área implicada del 30 al 49%.
- **Índice PASI inicial:** calculado por medio de la aplicación digital PASI Training™ 2008 en 8.6 lo que nos da una severidad moderada, al inicio de

tratamiento sin la aplicación de ungüento de Cannabis CBD 3% LABFARVE (Figura 2).

**Figura 2. Reporte de PASI Training™ 2008 obtenido en la valoración inicial del grado de severidad del Caso 1 de Psoriasis en placas**

**PASI SCORE: 8.6**



Fuente: PASI Training™ 2008 Caso 1.

### Caso 2:

En este caso se encontró:

- **Cabeza y cuello:** no se observaron al momento del estudio inicial.
- **Extremidades superiores y región axilar:** se observaron lesiones de piel tipo psoriasis en placa con bordes definidos, con eritema y descamación, no induración, con tamaños entre 0.5 y 1 cm de diámetro. Área implicada de menos del 10%.
- **Tronco (tórax anterior y posterior, abdomen y región dorso lumbar):** se evidenciaron solo en abdomen lesiones en piel tipo psoriasis en placa con bordes definidos, regulares, tamaño aproximado de 0,5 x 1 cm de diámetro. Área implicada de menos del 10%.
- **Extremidades inferiores:** se observaron lesiones de piel tipo psoriasis en placa con bordes definidos, con eritema y descamación, no induración, con tamaños entre 0.5 y 1 cm de diámetro. Área implicada de menos del 10%.
- **Índice PASI inicial:** calculado por medio de la aplicación digital PASI Training™ 2008 en 6.8 lo que nos da una escala moderada, al inicio de

tratamiento sin la aplicación de ungüento de Cannabis CBD 3% LABFARVE (Figura 3).

**Figura 3. Reporte de PASI Training™ 2008 obtenido en la valoración inicial del grado de severidad del Caso 2 de Psoriasis en placas**



**Fuente:** PASI Training™ 2008 Caso 2.

### Caso 3

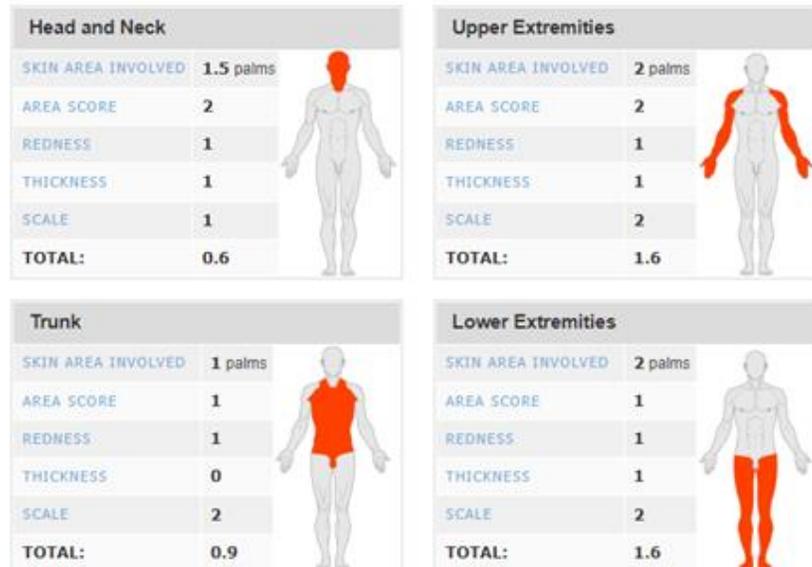
En este caso se encontró:

- **Cabeza y cuello:** se observaron en región mastoidea bilateral en pliegue auricular lesión aproximada de 0,5 cm de diámetro, descamativa sin eritema ni induración, con área implicada de menos del 10%.
- **Extremidades superiores:** en región de codos bilateral se observaron lesiones en piel tipo psoriasis en placa con bordes definidos, regulares, tamaño aproximado de 1 x 1 cm de diámetro, con descamación, leve eritema y leve induración, con área implicada del 10 - 29%.
- **Tronco:** en región de abdomen se observaron lesión aproximada de 0,5 cm de diámetro, con eritema, sin descamación ni induración, con área implicada de menos del 10%. Área implicada de menos del 10%.
- **Extremidades inferiores:** no se observaron lesiones en piel.

- **Índice PASI inicial:** calculado por medio de la aplicación digital PASI Training™ 2008 en 4.7 lo que nos da una escala leve, al inicio de tratamiento sin la aplicación de ungüento de Cannabis CBD 3% LABFARVE (Figura 4).

**Figura 4. Reporte de PASI Training™ 2008 obtenido en la valoración inicial del grado de severidad del Caso 3 de Psoriasis en placas**

**PASI SCORE: 4.7**



**Fuente:** PASI Training™ 2008 Caso 3.

### 5.5. CAMBIO EN EL ÍNDICE PASI DE LOS PACIENTES DURANTE EL TRATAMIENTO CON LA PRESENTACIÓN TÓPICA DE *Cannabis sativa* CBD 3%.

#### Caso 1:

Se valoró paciente a los 15 días de tratamiento con ungüento tópico de Cannabis CBD 3% del laboratorio LABFARVE.

Paciente quien refirió de manera subjetiva mejoría importante de las lesiones, de predominio de la lesión ubicada en región de pantorrilla derecha, representado esto en disminución del prurito y escozor, así como disminución del eritema y descamación, refirió persistencia de las lesiones, sin erradicación total de ninguna de estas.

Se realizó examen físico con evidencia de disminución en todas las lesiones del eritema y la descamación, en la lesión que ocupa el área más grande, evidencia además de disminución en la induración. Ninguna de las lesiones disminuyó en área. Se realizó cálculo del índice PASI por medio de la aplicación digital PASI Training™ 2008 dando como resultado un Score de 4.4 lo que representa severidad leve a los 15 días de tratamiento con ungüento de Cannabis CBD 3% (Figura 5).

## **Caso 2:**

Se valoró paciente a los 15 días de tratamiento con ungüento tópico de Cannabis del laboratorio LABFARVE CBD 3%.

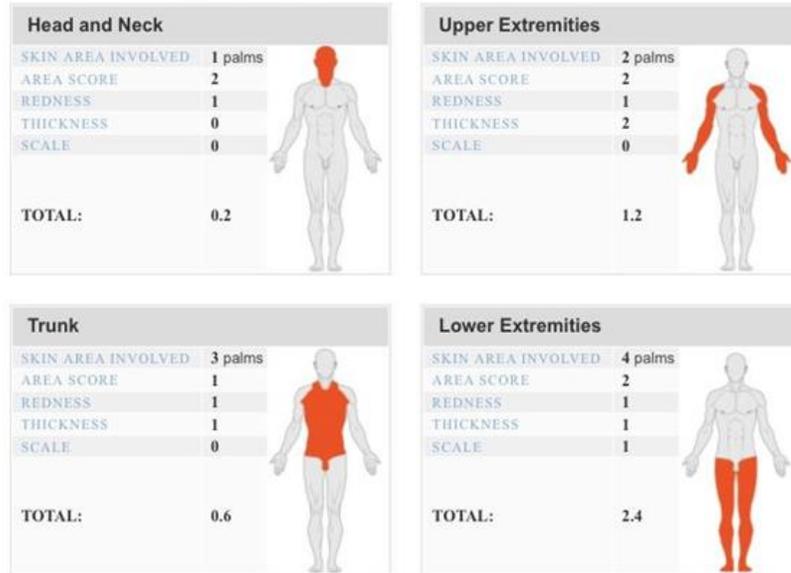
Paciente quien refirió de manera subjetiva mejoría importante y notoria de las lesiones descritas inicialmente dado por disminución del prurito, excepto de la lesión en tórax anterior y posterior en la cuales el ungüento duplicó la percepción del prurito y escozor, por lo que fue necesario, indicar la suspensión del tratamiento con ungüento de Cannabis en dichas lesiones.

Se continuó, sin embargo, manejo instaurado inicialmente de aplicación de ungüento tres veces al día. Se realizó examen físico a los 15 días de tratamiento, con evidencia de disminución del eritema y la descamación, el área de las lesiones permanece, sin embargo, cabe anotar, paciente quien, sin conocimiento de los investigadores, realiza aplicación de “Dermovate” en las lesiones de psoriasis, de predominio en región de tórax y dorso.

Se realizó cálculo a los 15 días del índice PASI por medio de la aplicación digital PASI Training™ 2008 dando como resultado un Score de 2.3 lo que representa severidad leve a los 15 días de tratamiento con ungüento de Cannabis (Figura 6).

**Figura 5. Reporte de PASI Training™ 2008 obtenido en la valoración del grado de severidad durante el control a los 15 días del Caso 1 de Psoriasis en placas tratado con ungüento CBS 3%**

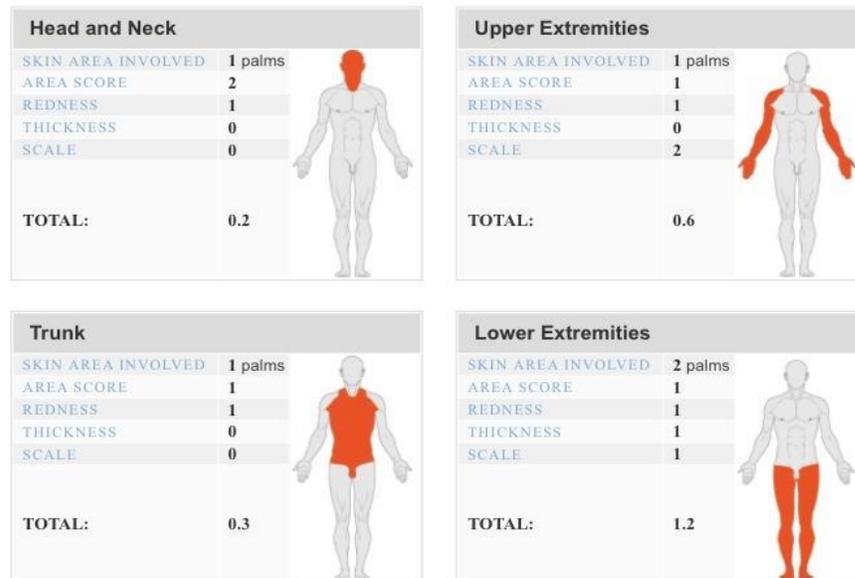
**PASI SCORE: 4.4**



**Fuente:** PASI Training™ 2008 Control a los 15 días Caso 1.

**Figura 6. Reporte de PASI Training™ 2008 obtenido en la valoración del grado de severidad durante el control a los 15 días del Caso 2 de Psoriasis en placas tratado con ungüento CBS 3%**

**PASI SCORE: 2.3**



**Fuente:** PASI Training™ 2008 Control a los 15 días Caso 2.

### Caso 3:

Se valoró paciente a los 15 días de tratamiento con ungüento tópico de Cannabis del laboratorio LABFARVE.

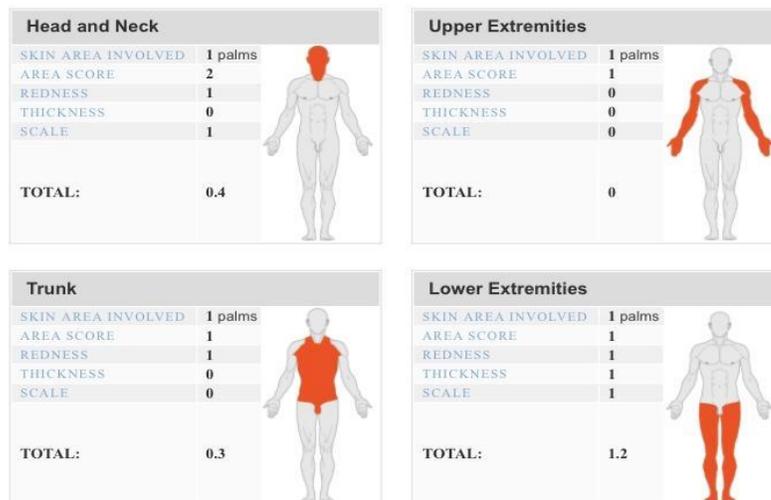
Paciente quien refirió de manera subjetiva mejoría de las lesiones descritas inicialmente dado por disminución del prurito y mejoría de la “resequedad”, sin embargo, refirió que en el momento que deja de aplicarse la crema los síntomas reiniciaban.

Se realizó examen físico a los 15 días de tratamiento, con evidencia de disminución del eritema, pero sobre todo de la descamación, y disminución de la induración en la lesión ubicada en codos, el área de las lesiones permanece igual.

Se realizó cálculo a los 15 días del índice PASI por medio de la aplicación digital PASI Training™ 2008 dando como resultado un Score de 1.9 lo que representa severidad leve a los 15 días de tratamiento con ungüento de Cannabis CBD 3% (Figura 7).

**Figura 7. Reporte de PASI Training™ 2008 obtenido en la valoración del grado de severidad durante el control a los 15 días del Caso 3 de Psoriasis en placas**

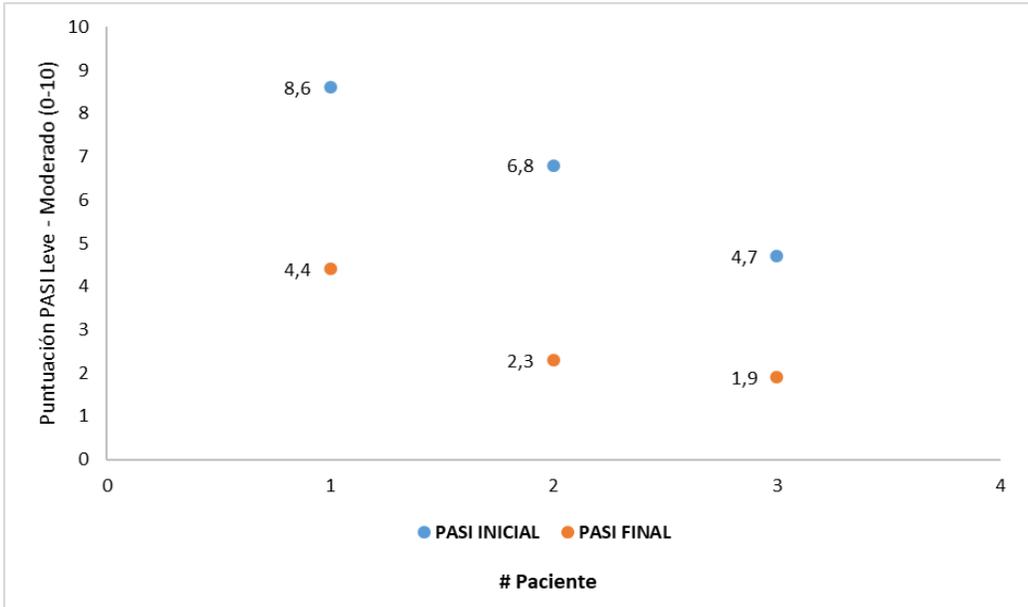
### PASI SCORE: 1.9



**Fuente:** PASI Training™ 2008 Control a los 15 días Caso 2.

Como se observa en la Gráfica 5, hubo una reducción en el índice PASI inicial de los tres pacientes a los 15 días de iniciar la aplicación del ungüento de Cannabis CBD 3%.

**Gráfica 5. Índice PASI inicial en comparación con Índice PASI de control en casos de pacientes con Psoriasis en placas tratados con ungüento de Cannabis CBD 3%**



**Fuente:** Autoras

## 6. DISCUSIÓN

La psoriasis es una de las patologías dermatológicas crónicas, autoinmune y multisistémica con alta prevalencia a nivel mundial, y con gran afectación de la calidad de vida de los pacientes que la padecen, ha sido ampliamente estudiada y se cuenta con un arsenal de posibles tratamientos estando estos acompañados de múltiples efectos secundarios y adversos que también contribuyen al desasosiego de estos mismos y sus familias, lo cual ha impulsado más la necesidad de explorar tratamientos alternativos que contribuyan a la disminución e incluso retiro de muchos medicamentos y terapias que a largo plazo pueden desencadenar alteraciones sistémicas que sumarían a los perjuicios que estos pacientes llegan a sumar con el tiempo. En este contexto nace la investigación del uso del CBD como opción terapéutica natural, buscando disminuir riesgos de efectos secundarios y toxicidad medicamentosa que pueden contener las otras terapias.

En este estudio se contó con la colaboración de 3 pacientes, de los cuales 2 fueron mujeres y uno fue hombre. Esto resulta interesante pues además de que se esperaba un mayor número de casos de hombres, dado que la literatura refiere que el ser hombre contribuye como un factor de riesgo para la presentación de esta enfermedad, también se encontró que la mayor severidad se dio en las mujeres. Lo anterior puede explicarse ya que en la etiología de la psoriasis participan factores adicionales a la genética como son los hábitos alimenticios y estilo de vida entre otros <sup>(1,15,28)</sup>.

Los tres pacientes presentaron un diagnóstico dermatológico de psoriasis en placa de antigüedad entre 5 y 8 años, y fueron evaluados durante 2 semanas de uso tópico de CBD en ungüento, obteniendo resultados favorables. Los 3 casos presentaron, aunque continúan con lesiones psoriásicas activas, presentaron mejoría de las lesiones a los quince días de iniciado el tratamiento, refiriendo disminución de eritema y mejora de la descamación de la piel, lo cual se evidenció en los registros fotográficos y en el registro del Índice PASI, pasando en el caso 1 de un puntaje inicial de 8.6 a 4,4; en el caso 2 de 6.8 a 2.3; y en el caso 3 de 4.7 a 1.9. Estos resultados coinciden con lo evidenciado en estudios descriptivos en los que se refiere el uso de productos a base de CBD para manejar procesos inflamatorios de piel como dermatitis e incluso casos de otros tipos de psoriasis, encontrándose que reduce el eritema, el calor y el dolor en la zona afectada debido a su efecto antiinflamatorio, antioxidante y antipruriginoso el CBD <sup>(22)</sup>.

Los cambios observados en las lesiones de los pacientes podrían explicarse por el efecto antiproliferativo del CBD sobre los queratinocitos, dado por la disminución de liberación de acetilcolina, la inhibición de producción de TNF por parte de los macrófagos, inhibición del procesamiento de antígenos, inhibición de interacción macrófagos/células T, lo cual lleva a supresión de la producción de diversas

citoquinas, quimioquinas, metabolitos pro inflamatorios derivados del ácido araquidónico y óxido nítrico, que suelen participar en los mecanismos que conllevan a desencadenar eritema y prurito <sup>(26,27)</sup>. Adicionalmente, el CBD actúa sobre la regulación de la proliferación y diferenciación de los queratinocitos lo cual es un determinante clave para una adecuada homeostasis cutánea <sup>(27)</sup>, logrando con esto disminución de la hiperqueratosis característica en estos pacientes y mejorando así la descamación, además dado que el ungüento también tiene propiedades humectantes puede contribuir a mejorar el aspecto de sequedad en la piel de estos pacientes.

En una de las pacientes del estudio, durante la aplicación tópica del CBD en las lesiones que presentaba en el tórax específicamente, presentó reacción desfavorable con aumentó del prurito a la semana de la aplicación consecutiva. La acción del CBD sobre muchos receptores presentes en la piel, aún no están del todo dilucidadas, queda todavía gran material para investigar y descubrir. Al respecto de la paciente, existe la duda sobre si presentó factores desencadenantes no referidos o si usaba medicamentos que no informó previamente a los investigadores como sucedió posteriormente. La evidencia científica muestra que muchos receptores son dosis dependientes, es decir pueden presentar sinergia, antagonismo o estar ausente el estímulo a la molécula del CBD dependiendo de la dosis a la que se expone la célula a tratar <sup>(7)</sup>.

Otra explicación a lo referido por esta paciente es el hecho que existe la posibilidad que la lesión específica que presentaba en el tórax tuviese una composición celular diferente a las lesiones del resto del cuerpo, como se mencionó previamente, la psoriasis se encuentra en diferentes clasificaciones siendo cada una de estas, de comportamiento distinto y la histología del tejido también es variable, tanto en red de celularidad, como en inmunidad <sup>(1,15)</sup>. Los pacientes con psoriasis pueden presentar lesiones de distinta histología en su cuerpo, es decir, por ejemplo: una persona con psoriasis en placa con lesiones típicas en codos, rodillas, cuero cabelludo; puede tener también lesiones en palmas y plantas correspondientes a psoriasis palmo plantar, siendo estas vistas en su biopsia, de una celularidad distinta con comportamiento distinto, presentando algunos casos incluso otras patologías dermatológicas asociadas como dermatitis atópica, dermatitis seborreica, esclerodermia entre otras, que no están directamente relacionadas al diagnóstico principal y tienen un comportamiento distinto a la psoriasis.

Los pacientes incluidos en esta serie de casos, previamente venían siendo manejados con corticoides. De hecho, en uno de los casos, la misma paciente mencionada anteriormente, después de 1 semana de aplicación del CBD asoció otro medicamento tópico, el propionato de clobetasol (Dermovate), el cual siguió aplicando en conjunto con el CBD, evento del cual se dio reporte ya finalizadas las 2 semanas en el control, ya que la paciente no consultó para realizar esta automedicación. En este caso hay sesgo a la hora de analizar la mejoría del PASI y dado que fue el caso que presentó mayor mejoría del PASI, se deberá ahondar

en investigación sobre una posible sinergia a la hora de usar CBD en conjunto con corticoides, dado que el objetivo de este estudio no es demostrar si existe acción conjunta del cannabis con los corticoides. Hasta el momento no se cuenta con suficiente evidencia ni soporte sobre la interacción de estas dos moléculas, existen laboratorios que ya utilizan productos que mezclan cannabis con corticoides demostrando igualmente mejoría de los casos, no hay una evidencia científica que demuestre interacción entre el corticoide y el cannabis <sup>(28)</sup> pero aun sin soporte molecular exacto de la acción agónica u antagónica ante los receptores dérmicos, siendo administrados en conjunto.

## 7. CRONOGRAMA

Plan de monitoreo y seguimiento: Revisión de artículos científicos con buscador Pubmed		
Pregunta	¿Qué efecto tiene el uso tópico de Cannabis sativa en pacientes con psoriasis en placas?	3 MESES
Elaboración del proyecto	Diseño del proyecto	Noviembre 2020 - noviembre 2021
Recolección de datos	Consecución de Fórmula de Cannabis Inclusión de pacientes	Septiembre 2021 - noviembre 2021
Análisis de datos	Estudios de revisión sistemática de literatura que cumplen criterios de inclusión	Junio 2020 - diciembre 2020
Resultados	Estudios de los artículos revisados	Diciembre 2020 - noviembre 2021
Comunicación de resultados	Entrega: APIC/Doc IMRD/Normas ICONTEC/PPT	Noviembre 2021
Financiación	LABFARVE	

## CONCLUSIONES

1. Se logró seleccionar óptimamente pacientes con diagnóstico de psoriasis en placa, con grado de severidad leve a moderado, aptos para ser tratados con ungüento de cannabis, con la caracterización sociodemográfica y clínica requerida para su participación, con una adecuada adherencia.
2. Aunque fueron pocos los casos incluidos, todos manifiestan la importancia de poder contar con opciones alternativas en el manejo de su enfermedad, dada la persistencia y exacerbación de la misma desde el momento de su diagnóstico.
3. La mayoría de casos incluidos fue en mujeres quienes presentaron más grado de severidad de las lesiones, esto debido a diversos factores que interactúan en la etiología de la psoriasis como son genética, hábitos alimenticios, estilo de vida.
4. El uso tópico del ungüento de Cannabis CBD3% del laboratorio LABFARVE, muestra un efecto favorable a los quince días de aplicación en lesiones de psoriasis en placa, especialmente a nivel de disminución del eritema y la descamación, en pacientes con psoriasis grado de severidad leve a moderado.

## RECOMENDACIONES

1. Continuar el seguimiento a los pacientes para verificar el efecto final del tratamiento en el tiempo estimado de tres meses de manejo
2. Investigar qué tipo de interacción presenta el CBD con medicamentos convencionales como los corticoides sistémicos y tópicos ya que parece potenciar el efecto terapéutico.

## BIBLIOGRAFÍA

1. González Ardila CF, Londoño García AM, Cortés Correa CI. Guía de práctica clínica para el tratamiento de la psoriasis en Colombia. Rev Asoc Colomb Dermatol [Internet]. 2018;26(1):1–257. Disponible en: [https://www.psoriasisCouncil.org/docs/guias\\_basadas\\_en\\_la\\_evidencia\\_para\\_el\\_manejo\\_de\\_la\\_psoriasis\\_en\\_colombia\\_es.pdf](https://www.psoriasisCouncil.org/docs/guias_basadas_en_la_evidencia_para_el_manejo_de_la_psoriasis_en_colombia_es.pdf)
2. Michalek IM, Loring B, John SM. A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis. J Eur Acad Dermatology Venereol. 2017;31(2):205–12.
3. Organización Mundial de la Salud. 67.<sup>a</sup> Asamblea Mundial de la Salud Ginebra, 2014 Resoluciones Y Decisiones [internet]. Ginebra: OMS;2014. Disponible en: [https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/WHA67-REC1/A67\\_2014\\_REC1-sp.pdf?ua=1](https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA67-REC1/A67_2014_REC1-sp.pdf?ua=1)
4. Wójcik P, Garley M, Wroński A, Jabłońska E, Skrzydlewska E. Cannabidiol modifies the formation of NETs in neutrophils of psoriatic patients. Int J Mol Sci. 2020;21(18):1–15.
5. Armstrong AW, Read C. Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis: A Review. JAMA - J Am Med Assoc. 2020;323(19):1945–60.
6. Wilkinson JD, Williamson EM. Cannabinoids inhibit human keratinocyte proliferation through a non-CB1/CB2 mechanism and have a potential therapeutic value in the treatment of psoriasis. J Dermatol Sci. 2007;45(2):87–92.
7. Jarocka-Karpowicz I, Biernacki M, Wroński A, Gęgotek A, Skrzydlewska E. Cannabidiol effects on phospholipid metabolism in keratinocytes from patients with Psoriasis Vulgaris. Biomolecules. 2020;10(3):1–20.
8. Łuczaj W, Dobrzyńska I, Wroński A, Domingues MR, Domingues P, Skrzydlewska E. Cannabidiol-mediated changes to the phospholipid profile of uvb-irradiated keratinocytes from psoriatic patients. Int J Mol Sci. 2020;21(18):1–17.
9. Szachowicz-Petelska B, Łuczaj W, Wroński A, Jastrzab A, Dobrzyńska I. The differential effect of cannabidiol on the composition and physicochemical properties of keratinocyte and fibroblast membranes from psoriatic patients and healthy people. Membranes (Basel). 2021;11(2):1–17.
10. Organización Mundial de la Salud. Estrategia de la OMS sobre medicina tradicional 2014-2023. [internet]. Organización Mundial de la Salud. (2013). Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/95008>
11. Langley RGB, Krueger GG, Griffiths CEM. Psoriasis: Epidemiology, clinical features, and quality of life. Ann Rheum Dis. 2005;64(SUPPL. 2):18–24.
12. Greb JE, Goldminz AM, Elder JT, Lebwohl MG, Gladman DD, Wu JJ, et al. Psoriasis. Nat Rev Dis Prim. 2016;2.
13. Chuit R, Ubogui J, et al. Estudio del perfil epidemiológico del paciente con psoriasis en diferentes países de latinoamérica 2011 – 2014. 2015;
14. Kim WB, Jerome D, Yeung J. Diagnosis and management of psoriasis. Can Fam Physician. 2017;63(4):278–85.
15. Sociedad Argentina de Dermatología. Consenso Nacional de Psoriasis: Guía de tratamiento 2018. 5-20.

16. Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet*. 2007;370(9583):263–71.
17. Weigle N, McBane S. Psoriasis. *American Academy of Family Physicians*. 2013; 87(9):626-633.
18. Grupo de Trabajo de Psoriasis de la AEDV. ¿Cómo se mide la gravedad de la Psoriasis? [Internet]. 2015;3–4. Disponible en: <https://aedv.es/wp-content/uploads/2016/07/Indices-de-medicio%CC%81n-de-psoriasis.pdf>
19. Quintero J, Jaramillo-Ayerbe F., Hoyos A.M., Chacón J.A. La durometría en la valoración de la psoriasis en placas, un estudio exploratorio. *Rev Asoc Colomb Dermatol*. 2019;27(1):16-27.
20. Baswan SM, Klosner AE, Glynn K, Rajgopal A, Malik K, Yim S, et al. Therapeutic potential of cannabidiol (CBD) for skin health and disorders. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2020;13:927–42.
21. Río C del, Millán E, García V, Appendino G, DeMesa J, Muñoz E. The endocannabinoid system of the skin. A potential approach for the treatment of skin disorders. *Biochem Pharmacol* [Internet]. 2018;157(June):122–33. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2018.08.022>
22. Ángeles G E, Brindis F, Cristians S, Ventura R. Cannabis sativa L., una planta singular. *Rev. mex. cienc. farm* [revista en Internet]. 2014; 45( 4 ): 1-6. Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1870-01952014000400004&lng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-01952014000400004&lng=es).
23. Millán-Guerrero RO, Isais-Millán S. Cannabis y los sistemas exocannabinoide y endocannabinoide. Su uso y controversias. *Gac Med Mex*. 2019;155(5):508–12.
24. Ministerio de Salud y Protección Social. Decreto Número 780 de 2016. 1-673. Disponible en: [https://www.minsalud.gov.co/Normatividad\\_Nuevo/Decreto%200780%20de%202016.pdf](https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Decreto%200780%20de%202016.pdf)
25. Ministerio de Salud y Protección Social. Decreto Número 613 de 2017. 1-35. Disponible en: [https://www.minsalud.gov.co/Normatividad\\_Nuevo/Decreto%20613%20de%202017.pdf](https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Decreto%20613%20de%202017.pdf)
26. Egelston LRM, Yazd NKK, Patel RR, Flaten HK, Dunnick CA, Dellavalle RP. Cannabinoids in dermatology: A scoping review. *Dermatol Online J*. 2018;24(6).
27. Torsekar R, Gautam M. Topical therapies in psoriasis. *Indian Dermatol Online J*. 2017;8(4):235.
28. Fernández-Armenteros J.M., Gómez-Arbonés X., Buti-Solé M., Betriu-Bars A., Sanmartin-Novell V., Ortega-Bravo M., et al. Características epidemiológicas de la psoriasis. Un estudio poblacional. *Actas Dermosifiliogr*. 2019;110:339-4010.1016/j.ad.2018.11.005
29. Vincenzi C, Tosti A. Efficacy and Tolerability of a Shampoo Containing Broad-Spectrum Cannabidiol in the Treatment of Scalp Inflammation in Patients with Mild to Moderate Scalp Psoriasis or Seborrheic Dermatitis. *Ski Appendage Disord*. 2020;6(6):355–61.