

## Uso de cannabinoides en el tratamiento de lesiones tegumentarias crónicas

### Use of cannabinoids in treating chronic integumentary lesions

Melina Longoni Di Giusto<sup>1,2\*</sup> <https://orcid.org/0000-0001-6988-368X>

Fabiana Micozzi<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0002-0767-1339>

Marcela Vitullo<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-001-6400-6880>

<sup>1</sup>Universidad Abierta Interamericana. Rosario, Argentina.

<sup>2</sup>Centro de Rehabilitación ReDel. Buenos Aires, Argentina.

<sup>2</sup>Hospital “Santa Rosa Vicente López”. Buenos Aires, Argentina.

\*Autor para la correspondencia: [melinalongoni@gmail.com](mailto:melinalongoni@gmail.com)

## RESUMEN

**Introducción:** La piel cumple importantes funciones. Cuando existen lesiones crónicas, aumenta la morbimortalidad y se genera un incremento del gasto económico. Las aplicaciones de los derivados del cannabis han crecido exponencialmente en los últimos años, por su utilidad en el tratamiento de las lesiones tegumentarias.

**Objetivo:** Describir una serie de casos de pacientes con heridas refractarias tratadas con preparados a base de cannabis y su evolución.

**Métodos:** Se realizó un estudio en tres fases: la primera, el desarrollo en laboratorio del producto; la segunda, la evaluación de posibles efectos adversos en personas sanas; y la tercera, en 9 personas con heridas crónicas de diferente etiología, refractarias a tratamientos convencionales.

**Resultados:** Se logró el cierre completo de las heridas que habían sido refractarias ante tratamientos convencionales, respetando el esquema TIME (*tissue, infection, moisture, edge*).

**Conclusiones:** El cannabinoide tópico mejora la desregulación de los queratinocitos en el borde de las heridas que no cicatrizan, al inhibir la proliferación hiperactiva de estos.

**Palabras clave:** heridas crónicas; heridas refractarias; cannabinoides; esquema TIME.

## ABSTRACT

**Introduction:** The skin fulfills important functions. When there are chronic injuries, morbidity and mortality increase and economic expense increase is generated. The use of cannabis derivatives has grown exponentially in recent years, due to their usefulness in the treatment of integumentary lesions.

**Objective:** To describe a series of cases of patients with refractory wounds treated with cannabis-based preparations and their evolution.

**Methods:** A study was carried out in three phases: First, the laboratory development of the product; second, the evaluation of possible adverse effects in healthy individual; and third, in 9 individuals with chronic wounds of different etiology, refractory to conventional treatments.

**Results:** Complete closure of wounds, which had been refractory to conventional treatments, was achieved, respecting the tissue, infection, moisture, edge scheme (TIME).

**Conclusions:** The topical cannabinoid improves the deregulation of keratinocytes at the edge of non-healing wounds, by inhibiting their hyperactive proliferation.

**Keywords:** chronic wounds; refractory wounds; cannabinoids; TIME scheme.

Recibido: 04/07/2022

Aceptado: 02/12/2022

## Introducción

La piel cumple funciones importantes y resulta fundamental en las relaciones humanas. La consecuencia de una piel dañada, manchada o enferma es percibida por otros como señal de poca salud.<sup>(1)</sup>

La piel constituye un órgano vital, entre cuyas funciones relevantes está representar una barrera innata inmunológica -en la que el sistema endocannabinoide cutáneo desempeña un papel fundamental-, que evita que bacterias, hongos y virus penetren al interior del organismo y lo dañen.<sup>(2)</sup> Además, protege contra los cambios bruscos de temperatura y aísla el cuerpo del medio externo, lo cual ayuda a mantener el equilibrio hidroelectrolítico indispensable para la vida; también es un órgano sensitivo por excelencia que sirve para conocer el entorno y tiene actividad metabólica -como la síntesis de vitamina D.<sup>(3)</sup>

Histológicamente, la piel está constituida por tres capas bien definidas: epidermis, dermis y tejido celular subcutáneo.<sup>(1)</sup>

El sistema endocannabinoide (SEC) es un regulador complejo de múltiples procesos fisiológicos. Comprende varios ligandos endógenos, varios receptores sensibles a endocannabinoides (eCB), así como enzimas y transportadores implicados en la síntesis y degradación de los eCBs. Por eso resulta un actor clave para el mantenimiento de la homeostasis de la piel a través de la regulación de la diferenciación epidérmica, la formación de barreras y más.<sup>(4)</sup>

El cannabis tiene un potencial de uso clínico, a menudo oscurecido por informes poco fiables y puramente anecdóticos. El cannabinoide (CB) natural más importante es el tetrahidrocannabinol psicoactivo ( $\Delta^9$ -THC); otros incluyen cannabidiol (CBD) y cannabigerol (CBG).<sup>(5)</sup>

Los CB han encontrado utilidad en el tratamiento de diversas afecciones médicas, incluida la epilepsia, el cáncer, la esclerosis múltiple y otras. Se sigue explorando su uso para tratar trastornos de la piel como la psoriasis, la dermatitis atópica y los del crecimiento del cabello.<sup>(6,7,8)</sup>

Los materiales naturales son muy variables y se necesita estandarizar múltiples componentes para garantizar efectos reproducibles. Los compuestos naturales y sintéticos puros no tienen estas desventajas, pero resulta posible que no tengan el efecto terapéutico general de la hierba.<sup>(9,10)</sup>

La cicatrización constituye un proceso en cascada que implica una serie de fases, simultáneas en su mayoría, pero con predominio cronológico de algunos componentes. Primera fase: hemostasia; segunda fase: inflamación; tercera fase: proliferación o granulación; y cuarta fase: remodelación.<sup>(11)</sup>

Cuando se produce un daño, el organismo pone en marcha este proceso de cicatrización.

El potencial de reparación de una herida dependerá de factores intrínsecos y extrínsecos que determinen la progresión de la cicatrización, por ello las heridas pueden clasificarse en agudas y crónicas.

El objetivo del estudio fue describir una serie de casos de pacientes con heridas refractarias tratadas con preparados a base de cannabis y su evolución.

## Heridas agudas

Las heridas agudas se reparan por sí mismas o pueden repararse en un proceso ordenado en la forma y en el tiempo. Se diferencian de las crónicas en que se curan en un tiempo razonable. No hay acuerdo para definir este tiempo, pero podrían oscilar entre tres y cuatro meses. Las heridas agudas son una parte importante de la actividad asistencial diaria.

Varios estudios<sup>(12,13)</sup> demostraron que el receptor de cannabinoides 2 (CB2) se expresa en múltiples células efectoras durante la cicatrización de heridas en la piel. Mientras tanto, su participación funcional en la inflamación, las fibrosis y la proliferación celular en otros órganos y enfermedades de la piel, implica que el receptor CB2 también podría regular la cicatrización de heridas. Esto tiene el potencial de mejorar la velocidad de cicatrización de heridas agudas y, como han señalado otros autores, puede resultar beneficioso para lograr una cicatrización de heridas sin cicatrices.

La activación de CB2 también puede acelerar el cierre de heridas, ya que CB1 aumenta la velocidad de reepitelización en ratones heridos.

Además, se debe tener en cuenta que las heridas suelen estar asociadas a dolor intenso, lo que aumenta el cortisol endógeno y retrasa el propio proceso de cicatrización. Los cannabinoides tópicos en heridas se unen a los receptores de cannabinoides en las fibras nerviosas sensoriales, las células inflamatorias y las estructuras anexiales dentro de la piel.<sup>(14)</sup> Esta unión reduce el prurito, atenúa el dolor, media la respuesta celular a la radiación ultravioleta B, inhibe la proliferación de queratinocitos epidérmicos y promueve la muerte apoptótica de los queratinocitos.<sup>(15,16)</sup>

La unión de los receptores de cannabinoides también promueve los efectos antiinflamatorios relacionados con la producción de citocinas de los queratinocitos y la modulación de las células inmunitarias.<sup>(17)</sup>

## Heridas crónicas

Una herida crónica requiere para su cicatrización de períodos muy prolongados de tiempo. En seis semanas no ha culminado su proceso de cierre y cicatriza, por segunda intención, en un complejo proceso que elimina y reemplaza el tejido dañado. Es decir, una herida crónica resulta cualquier herida que no avanza de manera ordenada, a través de las etapas fisiológicas regulares de curación.<sup>(1)</sup>

Las úlceras venosas de la pierna (UVP), las úlceras del pie diabético (UPD) y las úlceras por presión (UPP) aparecen se consideran las más comunes, pero cualquier tipo puede caracterizarse así -por ejemplo, heridas quirúrgicas, quemaduras-. Tales heridas sufren de una falta de estándares consistentes para el diagnóstico y el pronóstico, y con frecuencia resultan recalcitrantes a las estrategias terapéuticas estándares de atención.<sup>(1)</sup>

La investigación sugiere que los CB pueden tener utilidad en este dominio, a través de la modulación del fenotipo de los queratinocitos y varios componentes del microambiente inflamatorio.<sup>(19)</sup>

Los pacientes que presentan heridas crónicas acuden prácticamente a diario a su centro de salud para realizarse las curas o, en el supuesto de padecer deterioro de la movilidad o inmovilización, el personal de enfermería se desplaza al propio domicilio.

Existe evidencia de que los receptores de cannabinoides, tanto clásicos como no clásicos, desempeñan un papel en la proliferación de queratinocitos. Los fitocannabinoides pueden tener utilidad en la modulación del fenotipo de los queratinocitos.<sup>(17)</sup>

Generalmente, los CB ejercen efectos antiinflamatorios, aunque los mecanismos subyacentes asociados no están bien caracterizados. No obstante, los CB han demostrado la capacidad de modular varias vías involucradas en el microambiente inflamatorio deletéreo de las heridas crónicas, incluido el equilibrio de citosinas proinflamatorias, el tono de los macrófagos y la actividad de la metaloproteasa de matriz (MMP).<sup>(20)</sup>

En las heridas crónicas existe una relativa abundancia de citosinas proinflamatorias.

El óxido nítrico (ON) resulta clave en varios procesos necesarios para la reparación normal del tejido, incluida la angiogénesis, la formación de tejido de granulación, la migración de queratinocitos, la producción de colágeno, y la activación y regulación positiva de los factores de crecimiento. El ON también muestra

actividad antibacteriana y antibiopelícula, a través de la generación de peroxinitrito. La producción anormal de ON es un contribuyente conocido a la cicatrización deficiente en heridas crónicas, especialmente las diabéticas.<sup>(1)</sup>

Los cannabinoides poseen la capacidad de modular la señalización nitrérgica. Los efectos de los CB sobre estos pueden ser estimulantes o inhibidores, según el tipo de célula o tejido implicado.<sup>(21)</sup> Los fitocannabinoides, en general, inhiben la formación de NO dependiente de iNOS, en consonancia con sus conocidos efectos antiinflamatorios.

### Consideraciones sobre el uso de cannabinoides en heridas

El uso de CB tópicos para heridas minimiza la posibilidad de efectos secundarios negativos, lo que debería disipar las preocupaciones sobre los efectos secundarios sistémicos. CBD en particular es atractivo debido a su falta de efectos psicotrópicos y su capacidad adicional para modular el dolor.<sup>(22)</sup>

El CBD tópico ya se ha utilizado de forma segura en dos series de casos pequeños de enfermedades huérfanas -epidermólisis bullosa (EB) y pioderma gangrenoso-, en las que los pacientes informaron una disminución del dolor y, para el grupo de EB, disminuciones subjetivas en el tiempo de curación.<sup>(23,24,25)</sup>

### Costo de las heridas en el sistema de salud

En un estudio realizado en 2018 por *Nussbaum* y otros,<sup>(26)</sup> los gastos totales en Estados Unidos para todos los tipos de heridas oscilaron entre \$ 28,1 y \$ 96,8 mil millones de dólares. Si se incluyen los costos de infección, las estimaciones más costosas fueron para heridas quirúrgicas (\$ 11,7, \$ 13,1 y \$ 38,3 mil millones de dólares), seguidas por úlceras de pie diabético (\$ 6,2, \$ 6,9 y \$ 18,7 mil millones de dólares). Las estimaciones de costos más altas con respecto al sitio de servicio estuvieron en pacientes ambulatorios del hospital (\$ 9,9 a \$ 35,8 mil millones de dólares), seguidos por pacientes hospitalizados (\$ 5,0 a \$ 24,3 mil millones de dólares).

Debe tenerse en cuenta que las heridas crónicas no solo suponen un elevado gasto al sistema de salud, sino que aumentan notablemente las tasas de mortalidad que superan muchos cánceres comunes, en un estudio realizado por *Escandon* y otros<sup>(27)</sup> en 2011.

## Métodos

El presente estudio se enmarca dentro de un enfoque de tipo descriptivo, con un diseño de serie de casos. Se realizaron tres fases.

En 2019 se hizo la primera fase en laboratorio, donde se seleccionó la cepa de cannabis a utilizar, en este caso la Lemon Haze.

Los cannabinoides son solubles en grasa y no en agua. En la elaboración del aceite de cannabis con fines medicinales debe tomarse en cuenta tanto la variedad y la parte de la planta como el método de extracción, que garanticen la calidad y el contenido de principios activos del producto, de tal manera que se pueda conocer con precisión la dosis y el tipo de cannabinoide que está recibiendo el paciente según la dolencia a tratar.

El aceite de cannabis constituye el producto más utilizado con fines medicinales. Consiste en un extracto concentrado obtenido por extracción con disolventes de las flores y hojas de la planta de cannabis.

La elaboración se realizó como método artesanal para permitir que los cannabinoides del material vegetal, al ser compuestos lipófilos -afines a las grasas-, hagan que las grasas los absorban bien. A diferencia de la extracción con alcohol se evita el riesgo de que queden residuos dañinos para la salud.

Se eligió la técnica de extracción en aceite de la droga vegetal y se seleccionó como ácido graso el aceite de oliva, solvente principal extractivo. Luego fue mezclado mediante fusión con calor con otros aceites emolientes y humectantes antiinflamatorios (aceite de coco, aceite de laurel y aceite de árnica). También se utilizó un agente emulsionante rico en nutrientes como la lanolina. Se buscaron puntos de fusión sólidos a temperatura ambiente para la formación del ungüento.

El ungüento estuvo compuesto, en un mayor porcentaje, por la fase oleosa; por lo tanto, pudo prepararse con componentes de menor capacidad emulsionante como la cera de abejas o la lanolina, que actuaron como espesante y emulgente.

Contó con poca agua en su composición, lo que hizo que los componentes se liberaran más gradualmente y que su acción fuera más profunda. Suele dejar una capa grasosa en la piel.

En 2020, correspondiente a la fase 2, se realizó prueba, en 130 personas sanas, de utilización tópica del ungüento para determinar posibles reacciones tóxicas adversas.

En 2021, en la fase 3 se reclutaron pacientes con heridas recalcitrantes y refractarias para el tratamiento con el ungüento.

Los criterios de inclusión contemplaron ser mayor de 18 años, tener una herida crónica de más de 6 semanas de evolución, herida refractaria a tratamiento establecido previamente y firmar el consentimiento informado.

Por su parte, los criterios de exclusión tuvieron en cuenta a personas que presentaran otros trastornos dermatológicos o historia de reacciones alérgicas y no desear participar del estudio.

Se incluyeron 9 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión.

## Resultados

El promedio de edad fue de 66 años. Hubo mayor frecuencia del sexo masculino (60 %). En la tabla se describen las características y la evolución de los pacientes que recibieron la intervención.

**Tabla 1 - Descripción del perfil epidemiológico, características de las heridas y evolución**

Paciente	Edad (años)	Sexo	Tipo	Tiempo de evolución de la herida	Tiempo de evolución del tratamiento	Comorbilidades	Tejido inicial	Tejido final
1	68	M	UVP	18 meses	2 meses	Obesidad, policitemia	Esfacelo	Cierre completo
2	74	F	UVP	7 meses	2 meses	Artrosis, DBT, HTA	Esfacelo	Cierre completo
3	45	M	Traumatismo	5 meses	1 mes	-	Esfacelo y tejido granulación	Cierre completo
4	60	F	Quemadura	4 meses	1 mes	HTA	Necrosis	Cierre completo
5	72	F	UVP	3 años	2 meses	Obesidad, DBT, HTA	Granulación	Cierre completo

6	68	M	UPP grado II	3 meses	2 semanas	Demencia, postración, DBT	Esfacelo, granulación	Cierre completo
7	58	M	Úlcera diabética	1 año	2 meses	DBT, artrosis, HTA	Granulación	Cierre completo
8	69	F	Traumatismo	4 meses	1 mes	Insuficiencia venosa	Granulación	Cierre completo
9	83	M	UPP grado II	4 meses	3 semanas	Fractura de cadera, HTA, DBT	Granulación	Cierre completo

La aplicación del producto se hizo de la siguiente forma: limpieza de la herida con solución fisiológica y colocación del ungüento en una capa fina sobre una gasa estéril una vez al día.

Los casos clínicos que recibieron la intervención aparecen a continuación:

- Caso 1. Tratamiento anterior recibido: ungüento de colagenasa y alginato de calcio.



Fig. 1 - (A) Pretratamiento y (B) postratamiento.

- Caso 2. Tratamiento anterior recibido: ungüento de colagenasa.



Fig. 2 - (A) Pretratamiento y (B) postratamiento.

- Caso 3. Tratamiento anterior recibido: parches de alginato de calcio.



Fig. 3 - (A) Pretratamiento y (B) postratamiento.

- Caso 4. Tratamiento anterior recibido: ungüento de colagenasa.



Fig. 4 - (A) Pretratamiento y (B) postratamiento.

- Caso 5. Tratamiento anterior recibido: ungüento de colagenasa, alginato de calcio y sulfadiazina de plata en crema.



Fig. 5 - (A) Pretratamiento y (B) postratamiento.

- Caso 6. Tratamiento anterior recibido: parche hidrocélular.



Fig. 6 - (A) Pretratamiento y (B) postratamiento.

- Caso 7. Tratamiento anterior recibido: ungüento de colagenasa.



Fig. 7 - (A) Pretratamiento y (B) postratamiento.

- Caso 8. Tratamiento anterior recibido: parche de alginato de calcio.



Fig. 8 - (A) Pretratamiento y (B) postratamiento.

- Caso 9. Tratamiento anterior recibido: parche de alginato de calcio.



Fig. 9 - (A) Pretratamiento y (B) postratamiento.

## Discusión

La piel y sus apéndices establecen una barrera fisicoquímica “pasiva” frente a los constantes desafíos ambientales. Investigaciones recientes han definido que la piel y sus componentes anexiales funcionan como órganos neuro-inmuno-endocrinos “activos”, con redes neuronales bien definidas y funciones relacionadas con el componente inmunológico y la síntesis de hormonas y sustancias vasoactivas.<sup>(28)</sup> Su destrucción lleva a una solución de continuidad, lo que provoca una alteración de esa barrera por diferentes causas. La cronicidad de las heridas está dada por

diferentes factores intrínsecos y extrínsecos como los evidenciados en los casos de este trabajo.

La identificación de los principales receptores de cannabinoides (CB 1 y CB 2), sus ligandos lipídicos endógenos (endocannabinoides), las vías biosintéticas y las enzimas metabolizadoras (denominadas colectivamente ECS),<sup>(29,30)</sup> junto con el descubrimiento y/o el diseño racional de numerosos ligandos exógenos para los receptores CB, permiten un mejor entendimiento de las características de la planta y sus potenciales usos en patologías como las de la piel.

Dada la evidencia, se sugiere que el CBD tópico puede mejorar la desregulación de los queratinocitos en el borde de las heridas que no cicatrizan al inhibir la proliferación hiperactiva de queratinocitos.<sup>(30)</sup> Esto puede llevar a que el proceso de cicatrización se acelere, como se demostró en los casos clínicos.

La función fisiológica principal del sistema endocannabinoide cutáneo es controlar constitutivamente la proliferación, la diferenciación, y la supervivencia adecuadas y bien equilibradas, así como la competencia y/o tolerancia inmunitaria de las células de la piel.<sup>(31)</sup>

El uso de los CB en el entorno clínico puede verse limitado por varios factores, incluidos el conocimiento y la comodidad del médico, así como el estigma percibido. Es importante que los médicos diferencien entre el cannabis planta, aceite de cáñamo, THC, CBD y la multitud de otros derivados del cannabis, ya que esto suele ser un área de confusión, tanto para los médicos como para los pacientes. La sólida educación de los médicos resultará fundamental a medida que el potencial terapéutico de los CB siga madurando.

La estrategia del grupo se basó, en primera instancia, en desarrollar las series de casos que se definen como descripciones a profundidad de las condiciones clínicas de los pacientes y su tratamiento, que tienen como finalidad realizar un análisis y una descripción general de los antecedentes de un sujeto, su estado actual y su respuesta a la terapéutica.

La necesidad de desarrollar productos sustentables, de bajo costo y efectivos en el área médica es sumamente importante, para ello resulta imprescindible comenzar a contar con evidencia de su uso en las diferentes áreas de la salud en la que puede aplicarse.

Como mayor contribución provee información que permite generar nuevas hipótesis en el marco del estado actual del conocimiento sobre el uso de los derivados de cannabis en lesiones tegumentarias refractarias. La suma de nuevos casos clínicos aumenta el conocimiento de este fenómeno. Esto, a su vez, justifica desarrollar investigaciones con diseños más complejos.

Para concluir, el cannabinoide tópico mejora la desregulación de los queratinocitos en el borde de las heridas que no cicatrizan, al inhibir la proliferación hiperactiva de queratinocitos.

## Referencias bibliográficas

1. Contreras Ruiz J. Abordaje y manejo de las heridas. 1 ed. INTERSISTEMAS; 2012.
2. Monroe L, Pepper L. Cannabinoides y enfermedades inflamatorias de la piel. BUENOS HUMOS. Una ofrenda musical a la Pachamama. 2017 [acceso 01/07/2022]. Disponible en: [https://scholar.google.es/scholar?hl=es&as\\_sdt=0%2C5&q=piel+endocannabinoid&btnG](https://scholar.google.es/scholar?hl=es&as_sdt=0%2C5&q=piel+endocannabinoid&btnG)
3. Pareja B. La piel y los sistemas transdérmicos. Folia dermatología Perú. 1996 [acceso 01/07/2022]:1-3. Disponible en: <http://www.cidermperu.org/php/fofia/pdf/f0038.pdf>
4. Eagleston LRM, Kalani NK, Patel RR, Flaten HK, Dunnick CA, Dellavalle RP. Cannabinoids in dermatology: a scoping review. Dermatol Online J. 2018 Jun [acceso 01/07/2022];15;24(6). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30142706/>
5. Formukong EA, Evans AT, Evans FJ. The medicinal uses of cannabis and its constituents. Phytother Res. 1989 [acceso 01/07/2022];3(6):219-31. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ptr.2650030602>
6. Mechoulam R, Ben-Shabat S. From gan-zi-gun-nu to anandamide and 2-arachidonoylglycerol: the ongoing story of cannabis. Nat ProdRep. 1999 [acceso 01/07/2022];16:131-43. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10331283/>
7. Evans FJ. The medicinal chemistry of cannabis: O'S-haughnessy's legacy. PharmaceuticalSci. 1997 [acceso 01/07/2022];3:533-7. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.2042-7158.1997.tb00490.x>
8. Gurley RJ, Aranow R, Katz M. Medicinal marijuana: a review. J Psychoactive Drugs. 1998 [acceso 01/07/2022];30(2):37-147. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/02791072.1998.10399683>

9. Hirst RA, Lambert DG, Notcutt WG. Pharmacology and potential therapeutic uses of cannabis. *Br J Anaesth.* 1998 [acceso 01/07/2022];81:77-84. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9771275/>
10. Pertwee RG. Cannabis and cannabinoids: pharmacology and rationale for clinical use. *PharmaceuticalSci.* 1997 [acceso 01/07/2022];3:539-45. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10575283/>
11. Ortonne JP, Clévy JP. (1994). Physiology of cutaneous cicatrization. *La Revue du praticien.* 2022 [acceso 01/07/2022];44(13):1733-7. Disponible en: <https://europepmc.org/article/med/7939255>
12. Wang LL, Zhao R, Li JY, Li SS, Liu M, Wang M, *et al.* Pharmacological activation of cannabinoid 2 receptor attenuates inflammation, fibrogenesis, and promotes re-epithelialization during skin wound healing. *Eur J Pharmacol.* 2016 [acceso 01/07/2022];786:128-36. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27268717/>
13. Li SS, Wang LL, Liu M, Jiang SK, Zhang M, Tian ZL, *et al.* Cannabinoid CB(2) receptors are involved in the regulation of fibrogenesis during skin wound repair in mice. *Mol Med Rep.* 2016 [acceso 01/07/2022];13(4):3441-50. Disponible en: <https://www.spandidos-publications.com/10.3892/mmr.2016.4961>
14. Mounessa JS, Siegel JA, Dunnick CA, Dellavalle RP. The role of cannabinoids in dermatology. *J Am AcadDermatol.* 2017 Jul;77(1):188-90. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.02.056>
15. Dhadwal G, Kirchhof MG. The Risks and Benefits of Cannabis in the Dermatology Clinic. *J Cutan Med Surg.* 2018;22(2):194-9. DOI: <https://doi.org/10.1177/1203475417738971>
16. Morris SY. Is Cannabis an Effective Treatment for Psoriasis? San Francisco, CA; 2018 Jan [acceso 03/07/2022]. Disponible en: [www.healthline.com/health/cannabis-psoriasis](http://www.healthline.com/health/cannabis-psoriasis)
17. Maccarrone M, Di Rienzo M, Battista N, Gasperi V, Guerrieri P, Rossi A, *et al.* The endocannabinoid system in human keratinocytes. Evidence that anandamide inhibits epidermal differentiation through CB1 receptor-dependent inhibition of protein kinase C, activation protein-1, and transglutaminase. *J Biol Chem.* 2003 Sep 5;278(36):33896-903. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.M303994200>
18. 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. *Journal of dermatological science.* 2007

[acceso 03/07/2022];45(2):87-92. Disponible en:  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S092318110600315X>

19. Oláh A, Markovics A, Szabó-Papp J, Szabó PT, Stott C, Zouboulis CC, Bíró T. Differential effectiveness of selected non-psychotropic phytocannabinoids on human sebocyte functions implicates their introduction in dry/seborrhoeic skin and acne treatment. *Exp. Dermatol.* 2016 [acceso 01/07/2022];25:701-7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27094344/>

20. Ligresti A, De Petrocellis L, Di Marzo V. From phytocannabinoids to cannabinoid receptors and endocannabinoids: pleiotropic physiological and pathological roles through complex pharmacology. *Physiol. Rev.* 2016 [acceso 01/07/2022];96:1593-1659. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27630175/>

21. Lipina C, Hundal HS. The endocannabinoid system: 'NO' longer anonymous in the control of nitrenergicsignalling? *J Mol Cell Biol.* 2017 [acceso 01/07/2022];9(2):91-103. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5439392/>

22. Pisanti S, Malfitano AM, Ciaglia E, Lamberti A, Ranieri R, Cuomo G, *et al.* Cannabidiol: state of the art and new challenges for therapeutic applications. *PharmacolTher.* 2017 [acceso 01/07/2022];175:133-50. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28232276/>

23. Maida V, Corban J. Topical medical cannabis: a new treatment for wound pain-three cases of pyodermmagangrenosum. *J Pain Symptom Manage.* 2017;54(5):732-6.

24. Chelliah MP, Zinn Z, Khuu P, Teng JMC. Self-initiated use of topical cannabidiol oil for epidermolysisbullosa. *PediatrDermatol.* 2018 [acceso 01/07/2022];35(4):e224-e7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29786144/>

25. Maida V, Shi RB, Fazzari FGT, Zomparelli L. Topical cannabis-based medicines-A novel paradigm and treatment for non-uremic calciphylaxis leg ulcers: an open label trial. *Int. Wound J.* 2020 [acceso 01/07/2022];17(5):1508-16. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34013652/>

26. Nussbaum SR, Carter MJ, Fife CE, DaVanzo J, Haught R, Nusgart M, *et al.* An Economic Evaluation of the Impact, Cost, and Medicare Policy Implications of Chronic Non-Healing Wounds. *Value in Health.* 2018 [acceso 01/07/2022];21:27-32. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/sdfe/reader/pii/S1098301517303297/pdf>

27. Escandon J, Vivas A, Tang J, Rowland K, Kirsner R. High mortality in patients with chronic wounds. *Wound Repair Regen.* 2011 [acceso 01/07/2022];19:526-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21649781/>
28. Roosterman D, Goerge T, Schneider SW, Bunnett NW, Steinhoff M. Control neuronal de la función cutánea: la piel como órgano neuroinmunoendocrino. *Fisiol. Rev.* 2006 [acceso 01/07/2022];86:1309-79. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17015491/>
29. Mechoulam R, Fride E, Di Marzo V. Endocannabinoides. *EUR. J. Pharmacol.* 1998 [acceso 01/07/2022];359:1-18. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9831287/>
30. Di Marzo V. Endocannabinoides: síntesis y degradación. *Rev. Fisiol. Bioquímica Farmacol.* 2008 [acceso 02/07/2022];160:1-24. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18481028/>
31. Bíró T, Tóth BI, Haskó G, Paus R, Pacher P. The endocannabinoid system of the skin in health and disease: novel perspectives and therapeutic opportunities. *Trends Pharmacol Sci.* 2009 Aug;30(8):411-20. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tips.2009.05.004>

### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.