

Fitocannabinoides de *Cannabis sativa* en la Psoriasis: Efectos Sobre Inflamación e Hiperproliferación Epidérmica

Fitocannabinoides Derivados de *Cannabis sativa* na Psoríase: Efeitos Sobre Inflamação e Hiperproliferação Epidérmica

Phytocannabinoids Derived from *Cannabis sativa* in Psoriasis: Effects on Inflammation and Epidermal Hyperproliferation

RESUMO

Objetivo: Analisar criticamente os efeitos dos fitocannabinoides derivados de *Cannabis sativa* sobre a inflamação e a hiperproliferação epidérmica na psoríase. **Método:** Realizou-se revisão integrativa da literatura, com buscas nas bases PubMed/MEDLINE e PubMed Central, complementadas por rastreamento manual das referências dos estudos selecionados, abrangendo publicações de 2016 a 2026, com prioridade para o período de 2021 a 2026 e inclusão excepcional de um estudo seminal anterior. Foram selecionados estudos *in vitro*, pré-clínicos e clínicos relacionados aos mecanismos moleculares, à resposta inflamatória e à homeostase epidérmica. **Resultados:** O canabidiol, composto mais investigado, modula receptores canabinoides e alvos não clássicos, atenua as vias NF- κ B e JAK/STAT, reduz mediadores do eixo IL-23/IL-17 e exerce efeitos antiproliferativos, antioxidantes e favoráveis à diferenciação terminal. Contudo, predominam evidências experimentais, enquanto os estudos clínicos permanecem escassos, heterogêneos e demonstram benefícios discretos. **Conclusão:** Os fitocannabinoides apresentam potencial terapêutico, mas sua aplicação clínica requer ensaios controlados, com formulações padronizadas, biomarcadores teciduais e avaliação prolongada da eficácia e da segurança.

DESCRIPTORES: Psoríase; Canabinoides; Canabidiol; Inflamação; Proliferação de Células.

ABSTRACT

Objective: To critically analyze the effects of *Cannabis sativa*-derived phytocannabinoids on inflammation and epidermal hyperproliferation in psoriasis. **Method:** An integrative literature review was conducted through searches in the PubMed/MEDLINE and PubMed Central databases, complemented by manual tracking of the reference lists of selected studies, covering publications from 2016 to 2026, prioritizing the 2021-2026 period and exceptionally including an earlier seminal study. *In vitro*, preclinical, and clinical studies addressing molecular mechanisms, inflammatory responses, and epidermal homeostasis were selected. **Results:** Cannabidiol, the most extensively investigated compound, modulates cannabinoid receptors and non-classical targets, attenuates NF- κ B and JAK/STAT signaling, reduces IL-23/IL-17 axis mediators, and exerts antiproliferative, antioxidant, and pro-differentiation effects. However, experimental evidence predominates, while clinical studies remain scarce, heterogeneous, and report only modest benefits. **Conclusion:** Phytocannabinoids show therapeutic potential, but their clinical application requires controlled trials using standardized formulations, tissue biomarkers, and long-term evaluation of efficacy and safety.

DESCRIPTORS: Psoriasis; Cannabinoids; Cannabidiol; Inflammation; Cell Proliferation.

RESUMEN

Objetivo: Analizar críticamente los efectos de los fitocannabinoides derivados de *Cannabis sativa* sobre la inflamación y la hiperproliferación epidérmica en la psoriasis. **Método:** Se realizó una revisión integradora de la literatura mediante búsquedas en las bases PubMed/MEDLINE y PubMed Central, complementadas con rastreo manual de las referencias de los estudios seleccionados, abarcando publicaciones de 2016 a 2026, priorizando el período 2021-2026 e incluyendo excepcionalmente un estudio seminal anterior. Se seleccionaron estudios *in vitro*, preclínicos y clínicos sobre mecanismos moleculares, respuesta inflamatoria y homeostasis epidérmica. **Resultados:** El cannabidiol, compuesto más investigado, modula receptores cannabinoides y objetivos no clásicos, atenúa las vías NF- κ B y JAK/STAT, reduce mediadores del eje IL-23/IL-17 y ejerce efectos antiproliferativos, antioxidantes y promotores de la diferenciación. Sin embargo, predominan las evidencias experimentales, mientras que los estudios clínicos son escasos, heterogéneos y muestran beneficios modestos. **Conclusión:** Los fitocannabinoides presentan potencial terapéutico, pero su aplicación clínica requiere ensayos controlados, con formulaciones estandarizadas, biomarcadores tisulares y evaluación prolongada de la eficacia y la seguridad.

DESCRIPTORES: Psoriasis; Canabinoides; Canabidiol; Inflamación; Proliferación Celular.

Mariana de Miranda Adverse

Estudiante de Medicina en el Centro Universitario de Belo Horizonte (UNIBH)
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-0933-2775>

Júlia Matos Guimarães

Estudiante de Medicina en el Centro Universitario Euro-Americano (UNIEURO)
ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-3652-8030>

Júlia Valena Paiva da Fonsêca

Estudiante de Medicina en la Universidad Nove de Julho (UNINOVE)
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1189-3003>

Evelynn Dalila do Nascimento Melo

Máster por la Universidad Federal de Río de Janeiro (UFRJ)

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-8621-1171>**INTRODUCCIÓN**

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica, inmunomediada y de expresión predominantemente cutánea, cuya fisiopatología implica una compleja interacción entre la inmunidad innata, la respuesta adaptativa y los queratinocitos. La activación del eje interleucina-23/linfocitos T auxiliares 17 promueve la producción de citocinas como la interleucina-17, la interleucina-22 y el factor de necrosis tumoral, lo que perpetúa el reclutamiento celular, la inflamación y la hiperproliferación epidérmica asociada a la diferenciación anómala de los queratinocitos ^(1,2).

En este contexto, el sistema endocannabinóide cutáneo participa en la regulación de la respuesta inmunológica, la proliferación y diferenciación celular, la integridad de la barrera epidérmica y la homeostasis redox. Sus componentes incluyen endocannabinoides, enzimas metabólicas, receptores cannabinoides CB1 y CB2 y dianas no canónicas, como el GPR55, los receptores activados por proliferadores de peroxisomas y los canales de la familia TRP. La capacidad de los fitocannabinoides de *Cannabis sativa* para modular estas dianas ha impulsado su investigación en el ámbito de las enfermedades dermatológicas inflamatorias ^(3,4).

El cannabidiol es el compuesto más estudiado, y los resultados experimentales indican que tiene efectos sobre las células inmunitarias, las citoquinas proinflamatorias y vías como NF- κ B, MAPK y JAK2/STAT3. En un modelo murino de psoriasis, su aplicación redujo la inflamación, el engrosamiento epidérmico y la proliferación de los queratinocitos ⁽⁵⁾. Otros fitocannabinoides, como el cannabigerol, el cannabícromeno, el cannabínol y la tetrahidrocannabivarina, también han demostrado tener efectos antiinflamatorios en los queratinocitos, aunque siguen predominando los estudios indirectos

Recibido en: 11/08/2026

Aprobado en: 14/09/2026

y preclínicos ⁽⁶⁾. En el ámbito clínico, los resultados favorables, aunque modestos, con el CBD tópico contrastan con la ausencia de una reducción significativa de la gravedad tras la administración oral, lo que pone de manifiesto limitaciones relacionadas con la vía de administración, la formulación y el reducido tamaño de la muestra ^(7,8).

Ante esto, esta revisión tiene como objetivo analizar críticamente la evidencia sobre los efectos de los fitocannabinoides de *Cannabis sativa* en la inflamación y la hiperproliferación epidérmica asociadas a la psoriasis, teniendo en cuenta los mecanismos moleculares, los resultados preclínicos, las aplicaciones clínicas y las lagunas de conocimiento.

MÉTODO

Se trata de una revisión integradora de la literatura, de enfoque cualitativo y carácter descriptivo-analítico, desarrollada con el objetivo de sintetizar críticamente la evidencia sobre los efectos de los fitocannabinoides derivados de *Cannabis sativa* en la inflamación y la hiperproliferación epidérmica asociadas a la psoriasis. La búsqueda bibliográfica se llevó a cabo en las bases de datos PubMed/MEDLINE y PubMed Central, complementada con la consulta de las páginas web de las revistas y el rastreo manual de las listas de referencias de los estudios seleccionados.

Se utilizaron descriptores de Medical Subject Headings y términos libres correspondientes a «psoriasis», «cannabis», «cannabinoides», «cannabidiol», «fitocannabinoides», «queratinocitos», «inflamación» y «proliferación celular». La estrategia de búsqueda principal fue: («psoriasis» O «psoriásico») AND («Cannabis sativa» OR «fitocannabinóide» OR «cannabinoides» OR «cannabidiol» OR «CBD» OR «can-

nabigerol» OR «CBG» OR «cannabinol» OR «CBN» OR «cannabícromeno» OR «CBC» OR «tetrahidrocannabivarín» O «THCV») Y («inflamación» O «citocinas» O «queratinocitos» O «proliferación» O «hiperplasia epidérmica» O «diferenciación»).

Se incluyeron artículos publicados entre 2016 y 2026, con prioridad analítica para el periodo comprendido entre 2021 y 2026, en inglés, portugués o español. Se tuvieron en cuenta ensayos clínicos, estudios observacionales e investigaciones *in vivo*, *ex vivo* e *in vitro*, además de revisiones utilizadas para la contextualización teórica y la identificación de estudios primarios. Se consideraron elegibles los trabajos que investigaban los fitocannabinoides en la psoriasis o los mecanismos directamente relacionados con la inflamación, la proliferación y la diferenciación de los queratinocitos. Debido a la escasez de evidencia específica sobre la hiperproliferación epidérmica, se incluyó excepcionalmente un estudio de 2007, considerado una referencia mecánica fundamental para el tema.

Se excluyeron los registros duplicados, los resúmenes de congresos, los editoriales, las publicaciones sin revisión por pares, los estudios dedicados exclusivamente a los cannabinoides sintéticos y los trabajos sin relación directa con los resultados investigados. Los protocolos de investigación se tuvieron en cuenta únicamente para caracterizar los estudios en curso, sin incluir sus resultados. Tras la lectura de los títulos, resúmenes y textos completos, se extrajeron la autoría, el año, el fitocannabinóide estudiado, el diseño, el modelo experimental, la formulación, los mecanismos, los resultados y las limitaciones de cada estudio. Los hallazgos se organizaron temáticamente y se sometieron a una síntesis crítica, sin metaanálisis, debido a la heterogeneidad metodológica entre los estudios incluidos.

Al tratarse de una revisión bibliográfica basada en datos secundarios ya publicados, sin contacto directo con seres humanos ni animales, el estudio no requirió su presentación ante un Comité de Ética en Investigación.

RESULTADOS

Bases moleculares de la acción de los fitocannabinoides en la piel psoriásica

En la piel, el sistema endocannabinoide constituye una red homeostática formada por los endocannabinoides anandamida y 2-araquidonoilglicerol, por los receptores cannabinoides CB1 y CB2 y por enzimas de síntesis y degradación, como la N-acilfosfatidiletanolamina-fosfolipasa D, la hidrolasa de amidas de ácidos grasos, la diacilglicerol lipasa y la monoacilglicerol lipasa. Estos componentes están presentes en queratinocitos, fibroblastos, células inmunitarias y anexos cutáneos, en los que regulan la proliferación, la diferenciación, la integridad de la barrera epidérmica, el equilibrio redox y la producción de mediadores inflamatorios. Los fitocannabinoides de *Cannabis sativa* pueden modificar esta red mediante mecanismos dependientes e independientes de los receptores CB1 y CB2, lo que justifica su investigación en el ámbito de la psoriasis^(3,4).

Entre estos compuestos, el canabidiol presenta una baja afinidad directa por los receptores cannabinoides clásicos y ejerce acciones pleiotrópicas a través de los canales receptores de potencial transitorio, el GPR55, los receptores activados por proliferadores de peroxisomas y el receptor de hidrocarburos arílicos, además de interferir en el metabolismo de los endocannabinoides. En queratinocitos y equivalentes epidérmicos, su activación del receptor de hidrocarburos arílicos aumentó la expresión de filagrina e involucrina e indujo los mediadores antioxidantes NRF2 y NQO1, lo que demuestra que sus efectos van más allá de la señalización cannabinoide clásica. Sin embargo, este experimento no utilizó células psoriásicas, lo que constituye una evidencia mecánica indirecta⁽⁹⁾.

Los fitocannabinoides minoritarios también presentan perfiles farmacológicos distintos. En queratinocitos HaCaT, el cannabigerol, el cannabicromeno, la tetrahydrocannabivarina y el ácido cannabigerólico modificaron de forma diferencial la expresión o la actividad de CB1, CB2, GPR55,

TRPV1, PPAR, FAAH y MAGL, además de las concentraciones de endocannabinoides y lípidos relacionados⁽¹⁰⁾. Posteriormente, estos compuestos redujeron diferentes mediadores inflamatorios en queratinocitos estimulados por lipopolisacárido, con la participación del sistema endocannabinoide y de la vía MAPK; sin embargo, no se produjo una supresión uniforme de todas las citocinas evaluadas⁽⁶⁾.

Se observaron resultados similares con el cannabinol, que aumentó la actividad de CB1 y TRPV1, modificó el metabolismo de la anandamida y del 2-araquidonoilglicerol y redujo la IL-8, la IL-12 y la IL-31, al tiempo que elevó la IL-10. La modulación de la IL-31 resultó ser dependiente del TRPV1, lo que refuerza la importancia de las dianas no canónicas

⁽¹¹⁾. En otro estudio, el extracto estandarizado de *C. sativa* y sus fracciones lipofílicas inhibieron el NF- κ B y la IL-8 en queratinocitos expuestos al TNF- α ; el CBD, el THC y el CBG se encontraban entre los componentes más activos. Aunque los resultados son compatibles con una contribución conjunta del fitocomplejo, no demuestran de forma definitiva la sinergia entre sus componentes⁽¹²⁾.

El origen celular parece influir en estas respuestas. En los queratinocitos de pacientes con psoriasis, el CBD presentó una mayor acumulación intracelular y modificó los fosfolípidos, receptores y mediadores endocannabinoides, pero sus efectos no fueron uniformemente protectores, sobre todo tras la exposición a la radiación ultravioleta⁽¹³⁾.

Modulación de la respuesta inflamatoria y repercusiones clínicas

La inflamación psoriásica es el resultado de una interacción persistente entre las células dendríticas, los linfocitos Th1 y Th17, los neutrófilos y los queratinocitos, sustentada principalmente por los ejes IL-23/IL-17 y TNF- α . Los estudios con células de pacientes indican que el canabidiol (CBD) puede interferir en diferentes puntos de esta red. En las células mononucleares de la sangre periférica de personas con psoriasis, el CBD redujo mediadores como

el TNF- α , el IFN- γ , la IL-19 y el GM-CSF, limitó la migración de los monocitos y la maduración de las células dendríticas, disminuyó la expresión de CD86 y favoreció la diferenciación de los macrófagos con perfil M2. Sin embargo, solo se evaluaron cuatro pacientes con psoriasis, lo que limita la validez externa de los resultados⁽²⁾.

En otra investigación con células derivadas de pacientes, el CBD disminuyó la producción de IL-17 en las poblaciones CD3+, Th y NKT y redujo el IFN- γ en el compartimento CD3+. Este mismo patrón no se observó en las células de los controles sanos, en las que algunas poblaciones productoras de IFN- γ aumentaron tras la exposición al CBD. Esta divergencia sugiere que la actividad inmunomoduladora depende del estado inflamatorio basal y no corresponde a una inmunosupresión uniforme⁽¹⁴⁾. Además, el CBD redujo la formación de trampas extracelulares por parte de los neutrófilos psoriásicos, proceso implicado en la amplificación de la inflamación y en la exposición de autoantígenos, aunque el estudio se limitó al entorno *ex vivo*⁽¹⁵⁾.

En un modelo murino inducido por imiquimod, el CBD tópico redujo la puntuación clínica, el grosor epidérmico y el infiltrado inflamatorio. A nivel molecular, se observó una inhibición de IL-23R, JAK2 y STAT3, así como una disminución de la expresión de *Il1b*, *Il6*, *Il12b*, *Il17a*, *Il22* y *Tnf*. Este estudio proporciona una conexión experimental entre la inmunomodulación y la mejora del fenotipo psoriasisiforme, pero el reducido número de animales y las limitaciones inherentes al modelo impiden una extrapolación directa a los pacientes⁽⁵⁾.

En la evaluación clínica, un ensayo doble ciego y controlado utilizó un diseño «split-body» en 51 pacientes, comparando una pomada de CBD al 2,5 % con un placebo durante 12 semanas. El índice local de gravedad de la psoriasis favoreció al CBD, con una diferencia estadísticamente significativa a lo largo del seguimiento, sobre todo en la descamación; sin embargo, la magnitud del beneficio fue modesta y una parte significativa de las placas no respondió al tratamiento. Se produjeron casos de irrita-

ción de forma bilateral, lo que dificultó su atribución al CBD⁽⁷⁾. En un estudio cruzado, aleatorizado y simple ciego con 20 participantes, las formulaciones tópicas que contenían THC y CBD redujeron el PASI, pero el aparente mejor rendimiento de la combinación con extractos vegetales no puede atribuirse a los fitocannabinoides, debido al efecto de confusión de la formulación polihierbal⁽¹⁶⁾.

También se han descrito resultados favorables con una pomada enriquecida con CBD y un champú de amplio espectro. Sin embargo, el primer estudio incluyó únicamente a cinco pacientes con psoriasis, sin grupo de control, mientras que el segundo reunió a participantes con psoriasis del cuero cabelludo y dermatitis seborreica, utilizó múltiples ingredientes y evaluó solo 14 días de tratamiento. Por lo tanto, estos hallazgos presentan una elevada susceptibilidad a factores de confusión, al efecto placebo y a la regresión a la media⁽¹⁷⁾.

Por el contrario, un ensayo doble ciego controlado con placebo, con 28 pacientes tratados con 60 mg/día de CBD por vía oral, no identificó una reducción significativa del índice PASI. Solo se observaron mejoras transitorias en el prurito y en el tiempo de conciliación del sueño, sin diferencias relevantes en la aparición de efectos adversos⁽⁸⁾. La discrepancia entre los estudios sobre la vía oral y la tópica puede reflejar diferencias en la biodisponibilidad, el vehículo, la concentración, la gravedad clínica y los resultados, sin que se demuestre una superioridad definitiva de una vía sobre otra. El protocolo CanPatch pretende evaluar un parche transdérmico compuesto predominantemente por CBD, pero, al no presentar resultados, debe citarse únicamente como investigación en curso

(18).

Hiperproliferación, diferenciación y homeostasis epidérmica

En la psoriasis, la interacción persistente entre las citocinas inflamatorias y los queratinocitos acorta el ciclo de renovación epidérmica, aumenta la proliferación de las

capas basal y suprabasal y desorganiza la diferenciación terminal. Como consecuencia, se observan acantosis, paraceratosis y una expresión anómala de queratinas asociadas al estado hiperproliferativo. Por lo tanto, el restablecimiento de la homeostasis no depende únicamente de la reducción de la división celular, sino también de la recuperación de la diferenciación, de la función de barrera y del equilibrio entre la supervivencia y la muerte celular⁽¹⁹⁾.

La evidencia directa más citada sobre los fitocannabinoides y la proliferación de queratinocitos sigue siendo el estudio⁽²⁰⁾, incluido en esta revisión como excepción histórica al marco temporal.

En queratinocitos humanos hiperproliferativos inmortalizados por el VPH-16, el Δ^9 -tetrahidrocannabinol (THC), el cannabidiol (CBD), el cannabinol (CBN) y el cannabigerol (CBG) inhibieron la proliferación de forma dependiente de la concentración, con valores de IC₅₀ de aproximadamente entre 2,0 y 2,9 μ M. Los ensayos de integridad celular empleados por los autores indicaron que el efecto no se debía simplemente a la citotoxicidad. Además, los antagonistas de los receptores CB1, CB2 y TRPV1 no revirtieron la inhibición, lo que sugiere el predominio de mecanismos no mediados por los receptores cannabinoides clásicos⁽²⁰⁾. Hallazgos más recientes confirman que el efecto antiproliferativo depende de la concentración y del modelo experimental. En un análisis complementario realizado con queratinocitos HaCaT, el CBD redujo la incorporación de BrdU solo en concentraciones superiores a 15 μ M, con un IC₅₀ cercano a los 20 μ M; las concentraciones inferiores no alteraron significativamente la síntesis de ADN⁽²⁾.

En el modelo murino de psoriasis inducida por imiquimod, la aplicación tópica de CBD al 0,01 % o al 0,1 % redujo el grosor epidérmico, la queratosis y la hiperproliferación, junto con una mejora en puntuaciones similares al PASI. Estos efectos se asociaron a la inhibición de la vía de señalización IL-23R/JAK2/STAT3 y a la reducción de la expresión de mediadores como *IL1b*, *IL6*, *IL17a*, *IL22* y *Tnf*. Dado que STAT3 inter-

viene tanto en la respuesta a las citoquinas como en la proliferación y supervivencia de los queratinocitos, su inhibición proporciona un vínculo mecánico entre el control de la inflamación y la normalización de la arquitectura epidérmica⁽⁵⁾.

Además de limitar la proliferación, el CBD puede favorecer los procesos de diferenciación terminal. En queratinocitos humanos y modelos epidérmicos tridimensionales, uno de los estudios analizados⁽⁹⁾ demostró que el CBD activaba el receptor de hidrocarburos arílicos (AhR), aumentaba la expresión de filagrina e involucrina y elevaba la relación transcripcional OVOL1/OVOL2. También se indujeron NRF2, NQO1, CYP1A1 y el represor de AhR, mientras que los equivalentes epidérmicos presentaron una capa granular más evidente. El bloqueo farmacológico o el silenciamiento de AhR atenuó estos efectos, lo que respalda la participación de los ejes AhR-OVOL1-filagrina y AhR-NRF2-NQO1. Estos hallazgos sugieren que el CBD puede actuar como modulador pro-diferenciador y antioxidante, y no solo como agente citostático. Sin embargo, los experimentos no utilizaron queratinocitos psoriásicos ni equivalentes expuestos al microambiente de IL-17/IL-22/TNF- α , lo que impide afirmar que se produzca la misma respuesta en las placas psoriásicas⁽⁹⁾.

Los estudios con queratinocitos primarios de pacientes añaden una dimensión metabólica a la homeostasis epidérmica. El CBD modificó las fosfatidilcolinas, las fosfatidilserinas, las fosfoetanolaminas unidas a éter y las esfingomielinas en queratinocitos psoriásicos irradiados con UVB, produciendo alteraciones relacionadas con la organización de la membrana y, en determinadas condiciones, con la señalización proapoptótica⁽²¹⁾. En otro estudio, sus efectos sobre los fosfolípidos, la peroxidación lipídica y la carga superficial difirieron entre las células sanas y las psoriásicas, así como en función de la exposición a los rayos UVA o UVB. Aunque algunos parámetros se acercaron a los valores observados en las células de control, otras alteraciones fueron más intensas en las células de los pacientes⁽²²⁾.

Además, el CBD redujo la actividad de las metaloproteinasas y normalizó parcialmente la relación MMP/TIMP y la expresión de factores angiogénicos en queratinocitos psoriásicos irradiados con UVB ⁽²³⁾.

La formulación también influye en la exposición epidérmica. En ratones, las nanopartículas lipídicas que contenían CBD redujeron la puntuación PASI con mayor intensidad que la emulsión de CBD libre, las nanopartículas sin CBD y el grupo no tratado. Las nanopartículas marcadas con cumarina-6 presentaron una penetración localizada de aproximadamente 100 µm en la piel de rata ⁽²⁴⁾. Sin embargo, la distribución del marcador fluorescente no equivale necesariamente a la farmacocinética cutánea del CBD, y los propios lípidos de la formulación pueden modificar la barrera cutánea y la respuesta inflamatoria.

En los seres humanos, la relación entre la mejoría clínica y la normalización epidérmica sigue siendo indirecta. Un ensayo «split-body» con 51 participantes y 108 pares de placas observó una ligera reducción de la puntuación local de gravedad tras 12 semanas de tratamiento con pomada de CBD al 2,5 %, principalmente en el componente de descamación ⁽⁷⁾. Por el contrario, un ensayo con 28 participantes no observó una reducción significativa del PASI con CBD oral en comparación con el placebo ⁽⁸⁾.

DISCUSIÓN

En conjunto, los hallazgos revisados respaldan la plausibilidad biológica de los fitocannabinoides, sobre todo del cannabidiol, como moduladores de los procesos centrales de la psoriasis. La convergencia de mecanismos dependientes e independientes de los receptores CB1 y CB2, incluidos el GPR55, los receptores activados por proliferadores de peroxisomas, los canales TRP y el receptor de hidrocarburos arílicos, indica que el efecto terapéutico potencial no se limita a la señalización canabinoide clásica, sino que implica una red reguladora más amplia, ya implicada en la homeostasis cutánea ^(3,4,9,10,12,15).

En el plano inflamatorio, la reducción de los mediadores del eje IL-23/IL-17 y la inhibición de las vías NF-κB y JAK2/STAT3 observadas en diferentes modelos coinciden con las principales dianas terapéuticas ya validadas para la psoriasis, lo que refuerza la coherencia mecánica de los hallazgos ^(1,2,5,14). Sin embargo, la respuesta inmunomoduladora no resultó uniforme: el efecto predominó en las células de pacientes con psoriasis y no se reprodujo, o incluso se invirtió, en las células de individuos sanos, lo que sugiere que la acción del CBD depende del estado inflamatorio basal del tejido, y no de una supresión inmunológica inespecífica ⁽¹⁴⁾. Esta dependencia del contexto tiene implicaciones relevantes para la extrapolación de los resultados obtenidos en líneas celulares no psoriásicas.

En el compartimento epidérmico, los efectos antiproliferativos y pro diferenciadores descritos refuerzan la hipótesis de que los fitocannabinoides actúan sobre dos pilares de la fisiopatología de la psoriasis —el exceso de proliferación y la diferenciación anómala— y no solo sobre la respuesta inmunitaria. Sin embargo, estas pruebas dependen en gran medida de la concentración utilizada, de la línea celular y de la presencia o ausencia de un estímulo inflamatorio concomitante, lo que dificulta la definición de un margen terapéutico seguro y eficaz ^(9,20,21,22,23).

En el ámbito clínico, el contraste entre los resultados obtenidos con el CBD tópico y el oral es uno de los hallazgos más relevantes de esta revisión. Mientras que la formulación tópica se asoció a un beneficio estadísticamente significativo, aunque modesto, sobre la descamación, la vía oral no demostró una reducción del PASI, aunque sí mejoró resultados secundarios como el prurito y el sueño ^(7,8). Esta discrepancia probablemente refleja diferencias farmacocinéticas y de biodisponibilidad entre las vías de administración, además de la elevada heterogeneidad metodológica entre los estudios clínicos disponibles: muestras pequeñas, ausencia de grupo de control en algunos diseños, formulaciones a base de múltiples hierbas con efecto de confusión y

un periodo de seguimiento breve ^(6,16,17,18).

Estas limitaciones metodológicas, sumadas al predominio de la evidencia *in vitro* y preclínica frente a los estudios clínicos, restringen la validez externa de los hallazgos e impiden, en la etapa actual, cualquier recomendación sobre el uso rutinario de los fitocannabinoides en el tratamiento de la psoriasis. Además, los compuestos minoritarios como el cannabigerol, el cannabicromeno, el cannabinoil y la tetrahidrocannabivarina siguen estando considerablemente menos estudiados que el cannabidiol, lo que supone una laguna importante para futuras investigaciones ^(6,11). La ausencia de formulaciones estandarizadas, de biomarcadores tisulares validados y de datos farmacocinéticos consistentes representa, por lo tanto, un obstáculo fundamental para la traslación clínica de esta evidencia.

CONCLUSIÓN

Los resultados de esta revisión indican que los fitocannabinoides derivados de *Cannabis sativa*, especialmente el cannabidiol, presentan plausibilidad biológica para modular procesos centrales de la fisiopatología de la psoriasis, actuando tanto sobre la respuesta inflamatoria como sobre la hiperproliferación y la diferenciación anómala de los queratinocitos.

Sin embargo, estas pruebas proceden en su mayoría de estudios *in vitro* y de modelos animales, y los pocos ensayos clínicos disponibles muestran beneficios moderados e inconsistentes entre las vías tópica y oral. Por lo tanto, los fitocannabinoides constituyen candidatos prometedores para la investigación, pero la evidencia actual no respalda su incorporación rutinaria al tratamiento de la psoriasis.

Se recomienda llevar a cabo ensayos clínicos de mayor envergadura, con formulaciones estandarizadas, biomarcadores tisulares, evaluación farmacocinética y seguimiento prolongado, capaces de establecer con mayor certeza la eficacia, la seguridad y la aplicabilidad terapéutica de esta clase de compuestos.

Referencias

1. Griffiths CEM, Armstrong AW, Gudjonsson JE, Barker JNWN. Psoriasis. *Lancet*. 2021;397(10281):1301-15.
2. Pagano C, Ciaglia E, Coppola L, Lopardo V, Raimondo A, Giuseppe M, et al. Cannabidiol exerts multitarget immunomodulatory effects on PBMCs from individuals with psoriasis vulgaris. *Front Immunol*. 2024;15:1373435.
3. Wroński A, Jarocka-Karpowicz I, Stasiewicz A, Skrzydlewska E. Phytocannabinoids in the pharmacotherapy of psoriasis. *Molecules*. 2023;28(3):1192.
4. Yoo EH, Lee JH. Cannabinoids and their receptors in skin diseases. *Int J Mol Sci*. 2023;24(22):16523.
5. Kim MS, Lee JH, Kim SW, Bang CH. Cannabidiol alleviates imiquimod-induced psoriasis by inhibiting JAK2-STAT3 in a mouse model. *Biomedicines*. 2024;12(9):2084.
6. Tortolani D, Di Meo C, Standoli S, Ciaramellano F, Kadhim S, Hsu E, et al. Rare phytocannabinoids exert anti-inflammatory effects on human keratinocytes via the endocannabinoid system and MAPK signaling pathway. *Int J Mol Sci*. 2023;24(3):2721.
7. Puaratanaarunkon T, Sittisaksomjai S, Sivapornpan N, Pongcharoen P, Chakkavittumrong P, Ingkaninan K, et al. Topical cannabidiol-based treatment for psoriasis: a dual-centre randomized placebo-controlled study. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2022;36(9):e718-20.
8. Roongpisuthipong W, Klangjareonchai T, Kurathong S, Roongpisuthipong A. Efficacy and safety of cannabidiol oil in psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Dermatolog Treat*. 2026;37(1):2604448.
9. Jang Y, Jeong S, Mok BR, Son SJ, Ryu JS, Son WS, et al. Cannabidiol mediates epidermal terminal differentiation and redox homeostasis through aryl hydrocarbon receptor (AhR)-dependent signaling. *J Dermatol Sci*. 2023;109(2):61-70.
10. Di Meo C, Tortolani D, Standoli S, Angelucci CB, Fanti F, Leuti A, et al. Effects of rare phytocannabinoids on the endocannabinoid system of human keratinocytes. *Int J Mol Sci*. 2022;23(10):5430.
11. Di Meo C, Tortolani D, Standoli S, Ciaramellano F, Angelucci BC, Tisi A, et al. Cannabinol modulates the endocannabinoid system and shows TRPV1-mediated anti-inflammatory properties in human keratinocytes. *Biofactors*. 2025;51(1):e2122.
12. Fumagalli M, Martinelli G, Paladino G, Rossini N, Ciriello U, Nicolaci V, et al. Beyond cannabidiol: the contribution of Cannabis sativa phytocomplex to skin anti-inflammatory activity in human skin keratinocytes. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2025;18(5):647.
13. 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):367.
14. Tsiogkas SG, Apostolopoulou K, Papagianni ED, Mavropoulos A, Dardiotis E, Zafiriou E, et al. Cannabidiol mediates in vitro attenuation of proinflammatory cytokine responses in psoriatic disease. *Cannabis Cannabinoid Res*. 2024;9(1):134-46.
15. 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):6795.
16. Charoenying T, Lomwong K, Boonkrong P, Kruanamkam W. Therapeutic potential of topical cannabis for the treatment of psoriasis: a preliminary clinical evaluation of two different formulations. *J Curr Sci Technol*. 2024;14(1):6.
17. 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. *Skin Appendage Disord*. 2020;6(6):355-61.
18. Sermasaksithorn P, Asawanonda P, Phutrakool P, Ondee T, Chariyavilaskul P, Payungporn S, et al. Efficacy and safety of cannabis transdermal patch for alleviating psoriasis symptoms: protocol for a randomized controlled trial (CanPatch). *Med Cannabis Cannabinoids*. 2024;7(1):99-110.
19. Rendon A, Schäkel K. Psoriasis pathogenesis and treatment. *Int J Mol Sci*. 2019;20(6):1475.
20. 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.
21. 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):6592.
22. Szachowicz-Petelska B, Łuczaj W, Wroński A, Jastrzęb 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):111.
23. Gęgotek A, Atalay S, Wroński A, Markowska A, Skrzydlewska E. Cannabidiol decreases metalloproteinase activity and normalizes angiogenesis factor expression in UVB-irradiated keratinocytes from psoriatic patients. *Oxid Med Cell Longev*. 2021;2021:7624389.
24. Zamansky M, Yariv D, Feinshtein V, Ben-Shabat S, Sintov AC. Cannabidiol-loaded lipid-stabilized nanoparticles alleviate psoriasis severity in mice: a new approach for improved topical drug delivery. *Molecules*. 2023;28(19):6907.