



Universidad de Concepción
Facultad Farmacia

**MOLÉCULAS BIOACTIVAS PRESENTES EN *CANNABIS*
SATIVA PARA EL TRATAMIENTO DE INFECCIONES
CAUSADAS POR BACTERIAS RESISTENTES A
ANTIBIÓTICOS**

**POR
MAUREN BELEN CHAVEZ YAÑEZ**

Tesis presentada en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Concepción
para optar al título profesional de Bioquímico

Profesor Guía

Dr. Fernando Sepúlveda Briceño
Departamento de Bioquímica y Biología Molecular
Facultad de Ciencias Biológicas
Universidad de Concepción

Profesor co-Guía

Dr. Gerardo González Rocha
Departamento de Microbiología
Facultad de Ciencias Biológicas
Universidad de Concepción

Enero, 2022
Concepción, Chile

Se autoriza la reproducción total o parcial, con fines académicos, por cualquier medio o procedimiento, incluyendo la cita bibliográfica del documento.

© 2022, Mauren Belén Chávez Yáñez

ABREVIATURAS

AA: Ácido araquidónico
AEA: Anandamida
CBC: Cannabicromeno
CBCA: Ácido cannabicroménico
CBD: Cannabidiol
CBDA: Ácido cannabidiólico
CBDV: Cannabidivarina
CBG: Cannabigerol
FDA: Foods and Drugs Administration
FAAH: Ácido graso amida hidrolasa
IAAS: Infecciones Asociadas a la Atención en Salud
ISPCH: Instituto de Salud Pública de Chile
LIAA: Laboratorio de Agentes Antibacterianos
LPS: Lipopolisacárido
MRSA: *Staphylococcus aureus* resistente a la metilicina
OMS: Organización Mundial de la Salud
PGN: Peptidoglicano
SEc: Sistema Endocannabinoide
THC: Tetrahidrocannabinol
THCV: Tetrahidrocannabivarina
THP: Trabajo de habilitación profesional

TABLA DE CONTENIDOS

ABREVIATURAS	iv
TABLA DE CONTENIDOS	v
ÍNDICE DE TABLAS	vii
ÍNDICE DE ILUSTRACIONES	viii
RESUMEN	ix
INTRODUCCION	1
Resistencia a antibióticos	1
Moléculas de interés biomédico presentes en variedades de <i>Cannabis sativa</i>	4
Propiedades antibacterianas de compuestos obtenidos de la planta <i>C. sativa</i> .	6
Mecanismos antibacterianos de moléculas bioactivas presente en la planta <i>C. sativa</i> .	11
PROBLEMA	14
PREGUNTA	14
HIPÓTESIS	14
OBJETIVO GENERAL	15
METODOLOGÍA	16
Revisión bibliográfica	16
Búsqueda <i>in silico</i> de determinantes moleculares bacterianos para CBD	18
RESULTADOS	21
Resistencia a antibióticos en el mundo y en Chile.	21
Propiedades antibacterianas de cannabinoides y terpenos presentes en la planta <i>C. sativa</i> .	26
Mecanismo antibacteriano de cannabinoides y terpenos.	37
Características farmacológicas de cannabinoides relevantes para uso clínico como antibacteriano.	42
1. Administración y biodisponibilidad de cannabinoides en humanos	42
2. Distribución y metabolismo de cannabinoides en humanos	49

3. Excreción de cannabinoides en humanos	52
4. Interacciones con medicamentos	53
5. Farmacodinamia de cannabinoides y terpenos presentes en <i>Cannabis sativa</i> .	60
6. Funciones fisiológicas del sistema endocannabinoide	64
7. Efectos adversos de la administración de cannabinoides.	71
Búsqueda <i>in silico</i> de blancos de acción para moléculas presentes en la planta <i>Cannabis sativa</i> .	79
DISCUSIÓN	89
CONCLUSIÓN	95
BIBLIOGRAFÍA	96

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla I	30
Tabla II	32
Tabla III	46
Tabla IV	48
Tabla V	49
Tabla VI	56
Tabla VII	60
Tabla VIII	73
Tabla IX	82
Tabla X	84
Tabla XI	87

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

Figura 1	28
Figura 2	35
Figura 3	51
Figura 4	53
Figura 5	93

RESUMEN

Durante las últimas décadas, la resistencia a antibióticos desarrollada por bacterias relevantes para la salud humana, nos ha llevado a una crisis sanitaria internacional. En nuestro país y el mundo, estas bacterias causan infecciones que pueden producir la muerte de las y los pacientes afectados, y cobran vital importancia cuando se adquieren en ambientes hospitalarios, causando infecciones asociadas a la atención en salud (IAAS). Sin embargo, la producción de nuevos antibióticos ha disminuido considerablemente por parte de la industria farmacéutica, por lo tanto, es esencial buscar nuevas soluciones efectivas para resolver esta problemática.

En este sentido, en las últimas décadas en investigaciones con la planta *Cannabis sativa*, entre sus componentes se identifican compuestos que disminuyen el crecimiento bacteriano e incluso actúan de forma sinérgica con otros antibióticos actualmente en uso clínico. Dentro de los compuestos estudiados para este fin, encontramos los cannabinoides: tetrahidrocannabinol (THC), cannabidiol (CBD), cannabigerol (CBG) y cannabicromeno (CBC) y terpenos como β -cariofileno, β -mirceno, α -pineno y β -pineno, para los cuales también se han descrito propiedades antibacterianas. No obstante, actualmente existe escasa información que permita evaluar adecuadamente las propiedades antimicrobianas de principios activos presentes en variedades de *Cannabis*

sativa. Por otro lado, tampoco están claros los mecanismos moleculares antimicrobianos de este tipo de moléculas.

En este trabajo de habilitación profesional realizamos una revisión bibliográfica sobre los efectos antibacterianos de moléculas bioactivas producidas por la planta *C. sativa* y, además, desarrollamos una aproximación *in silico* para identificar el posible mecanismo de acción antibacteriano de la planta *Cannabis sativa*. Mediante una metodología de búsqueda y análisis de información disponible, a través de esta revisión bibliográfica se expusieron los principales mecanismos de acción antibacterianos descritos hasta la fecha, se propusieron potenciales mecanismos de acción de moléculas bioactivas presentes en *C. sativa* y se analizaron las implicancias del uso de los principales compuestos cannabinoides presentes en la planta *C. sativa* con fines terapéuticos en humanos.

Palabras clave: IAAS, *Cannabis sativa*, efecto antibacteriano.

INTRODUCCION

Resistencia a antibióticos

El primer reporte de un compuesto con actividad antimicrobiana, nos traslada a 1909, donde Paul Ehrlich y colaboradores, descubren un compuesto al que llaman Salvarsan, que resulta ser efectivo para tratar infecciones producidas por la bacteria *Treponema pallidum* (Riethmiller, 2005). Este fue el fármaco de preferencia para tratar infecciones hasta 1929, cuando Alexander Fleming publica el accidental descubrimiento de la penicilina, compuesto que redujo hasta 20 veces el número de muertes a causa de infecciones producidas por bacterias (Fleming, 1929). Sin embargo, el primer informe de desarrollo de mecanismos de resistencia a antibióticos adquirido por las bacterias, fue para Salvarsan (Bickmore et al., 2018), donde se observó en las bacterias una disminución de la permeabilidad de la membrana, bombas de expulsión, entre otros descritos (Zaffiri et al., 2012). Con el tiempo, al desarrollar nuevos antibióticos el escenario fue repetitivo, para antibióticos más modernos como las tetraciclinas, cloranfenicol, aminoglicósidos y macrólidos que fueron sintetizados y lanzados al mercado en la década de 1950 y en aproximadamente 20 años, ya existían bacterias resistentes (Harbarth et al., 2015; Norrby et al., 2005). Con estos antecedentes, se hizo necesario enfocarse en la síntesis de nuevos

antibióticos; sin embargo, en un estudio del año 2011 donde se clasificaron los mecanismos de acción de antibióticos que eran evaluados para uso clínico, el 39% de antibióticos nuevos tenían el mismo blanco de acción que los existentes, el 8% tiene un probable nuevo blanco de acción y sólo un 19% tiene un mecanismo de acción nuevo (Freire-Moran et al., 2011).

En el ambiente hospitalario las infecciones provocadas por bacterias resistentes cobran vital importancia, ya que, por ejemplo, se calcula que en Estados Unidos mueren 25.000 pacientes al año por infecciones producidas por bacterias multirresistentes y sin ir más lejos en Chile, la infección de torrente sanguíneo por el catéter venoso central tiene una tasa de mortalidad de un 35% (Vergara & Tica, 2015). Esto no sólo supone un riesgo extra al ingresar a un establecimiento de salud, sino que se suman importantes costos al extender la estadía hospitalaria en un promedio de 10 días, utilizar antibióticos para tratar estas infecciones o realizar intervenciones quirúrgicas, etc. (Vergara & Tica, 2015).

La organización mundial de la salud ha establecido determinadas bacterias causantes de IAAS como prioritarias (Tacconelli, 2017), entre las que se incluyen:

Prioridad crítica:

- *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos
- *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenémicos
- *Enterobacterales** resistente a carbapenémicos y a cefalosporinas de tercera generación.

Prioridad alta:

- *Enterococcus faecium* resistente a la vancomicina
- *Staphylococcus aureus* resistente a la la meticilina y susceptibilidad intermedia y resistente a la vancomicina
- *Helicobacter pylori* resistente a claritromicina
- *Campylobacter* resistente a fluoroquinolonas
- *Salmonella* spp. resistente a fluoroquinolonas
- *Neisseria gonorrhoeae* resistente a cefalosporinas de tercera generación y a fluoroquinolonas.

Prioridad media:

- *Streptococcus pneumoniae* no susceptible a la penicilina
- *Haemophilus influenzae* resistente a la ampicilina
- *Shigella* spp. resistente a fluoroquinolonas

**Enterobacterales* incluye: *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Proteus* spp., y *Providencia* spp, *Morganella* spp. (Adeolu et al., 2016).

Es por esto que, considerando la relevancia de la problemática, se discutió el potencial mecanismo de acción de compuestos derivados de la planta *Cannabis sativa* como agentes antibacterianos útiles para tratar infecciones producidas a causa de bacterias resistentes relevantes en el sistema sanitario y así apoyar el desarrollo de nuevas estrategias en el control de bacterias resistentes en Chile y el mundo.

Moléculas de interés biomédico presentes en variedades de *Cannabis sativa*

La naturaleza ha sido históricamente una fuente inagotable de compuestos que hemos utilizado para el tratamiento de enfermedades, sólo basta con recordar, por ejemplo, la Aspirina® (ácido acetilsalicílico), obtenida a partir de la planta herbácea *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim. 1879 (Anand et al., 2019). En la naturaleza existen compuestos que podemos aislar y considerar un blanco farmacológico efectivo para el tratamiento de enfermedades o en este caso, infecciones. Este es el caso de *Cannabis sativa*, perteneciente a la familia *Cannabaceae*, una planta que el ser humano ha utilizado desde hace miles de

años con distintos fines (Bonini et al., 2018). Es conocida por sus efectos psicotrópicos mediados por el tetrahidrocannabinol (THC) lo cual ha hecho que sea una sustancia regulada en muchos países, pero que ha limitado el estudio y aplicaciones farmacológicas. Sin embargo, este último tópico ha sido estudiado desde aproximadamente 1940 profundizando en el conocimiento de los compuestos que se encuentran en esta planta y los efectos que puede tener su administración. De manera muy interesante, el descubrimiento del sistema endocannabinoide (SEc), un sistema de señalización compuesto por receptores, enzimas sintetizadoras y degradadoras, ampliamente expresado en vertebrados e invertebrados, es el principal blanco de acción descrito para compuestos presentes en variedades de *C. sativa* como THC y cannabidiol (CBD) (Di Marzo, 2006), entre otros.

Dentro de los más de 140 compuestos terpenofenólicos denominados fitocannabinoides (Berman et al., 2018), y entre los más estudiados encontramos a THC, CBD, cannabicromeno (CBC), cannabigerol (CBG), cannabidivarina (CBDV) y tetrahidrocannabivarina (THCV) (Anand et al., 2019). El CBD es el segundo compuesto más abundante en variedades de *C. sativa* y a diferencia del THC, no presenta efectos psicoactivos, no afecta la función motora ni procesos relacionados con la memoria (Pisanti et al., 2017). Algunos de los efectos farmacológicos reportados para el CBD incluyen efectos antiinflamatorios

relevantes, efecto antioxidante y antiapoptótico en modelos experimentales de Enfermedad de Alzheimer (Hayakawa et al., 2007). Además, se ha informado que CBD produce una reducción significativa en la frecuencia de convulsiones en pacientes con epilepsia (Devinsky et al., 2016), motivo clínico por el cual ya ha sido aprobado por la *Food and Drugs Administration* de Estados Unidos (FDA) para tratar dicha sintomatología (Mullard, 2018).

Propiedades antibacterianas de compuestos obtenidos de la planta *C. sativa*.

Debido a la escasa síntesis de nuevas clases de antibióticos y a la importancia creciente que adopta el aumento de bacterias resistentes en el ambiente hospitalario, se ha hecho necesario la búsqueda de nuevas moléculas con efecto antibacteriano. Informes recientes, muestran que esta variedad vegetal posee relevantes propiedades antibacterianas. Por ejemplo, mediante el uso de un extracto de planta completa, se obtienen halos de inhibición desde los 5 a 25 mm, en bacterias como *Escherichia coli*, *Agrobacterium* spp. y *Bacillus subtilis* (Singh et al., 2017).

Entre las moléculas que han sido utilizadas para estudiar su efecto antibacteriano encontramos el CBC (Elsohly et al., 1982) y CBG, el cual ha

demostrado ser efectivo para tratar infecciones sistémicas en modelos animales, usando ratones infectados con MRSA (Farha et al., 2020).

El compuesto más estudiado con potencial propiedad antibacteriana es el CBD. Su efecto antibacteriano como molécula aislada fue descrito por primera vez en 1976, siendo activo contra cepas de *Streptococcus* y *Staphylococcus* con valores de CMI desde 1 a 5 µg/mL (Van Klingerén, B. & Ten Ham, M, 1976). Y aunque el primer estudio en este tópico fue realizado ya hace 50 años aproximadamente, no se ha profundizado lo suficiente en sus propiedades antibacterianas.

El estudio de compuestos antibacterianos ha cobrado importancia en los últimos años, debido al aumento de bacterias multirresistentes, y es sobre estas mismas que los cannabinoides han manifestado tener un potente efecto antibacteriano incluso al compararlo con los antibióticos de uso clínico como norfloxacin, eritromicina, tetraciclina y oxacilina (Appendino et al., 2008).

En 2019 se probó el efecto antibacteriano de cuatro componentes de la planta de *Cannabis sativa*; THC, ácido cannabidiólico (CBDA), CBD y cannabinol (CBN) contra *S. aureus* resistente a la metilina (MRSA), bacteria causante de muertes por IAAS en todo el mundo (Singh et al., 2017), corroborando así los

experimentos anteriores, donde se indica que los compuestos que presentaron mayor halo de inhibición para el crecimiento de esta bacteria fueron **THC y CBD**.

Desde entonces la investigación se ha focalizado en identificar los compuestos con mayor actividad antimicrobiana sobre diversas cepas bacterianas Gram positivas y Gram negativas, comparando el efecto de una mezcla de los compuestos o bien aislados (Lelario et al., 2018). En estudios donde se ha evaluado el efecto antibacteriano sobre bacterias Gram positivas, CBD presenta un mayor halo de inhibición que el THC, sin embargo, este es mucho mayor al combinar dichos cannabinoides (Lelario et al., 2018). Además, no solamente se han investigado efectos antibacterianos directos de cannabinoides como THC y CBD, sino que se han realizado experimentos que evalúan la combinación de CBD con antibióticos tradicionales. En 2019, Kosgodage et al. comparó la acción de distintos antibióticos de forma individual (eritromicina, vancomicina, rifampicina, kanamicina y colistín) versus la combinación de estos con CBD sobre *E. coli*. Lo que resultó en un aumento significativo en el halo de inhibición al combinar CBD con antibióticos. Por otro lado, al realizar el mismo experimento con cepas de *S. aureus* sólo se puede observar sinergia de CBD con el antibiótico kanamicina (Kosgodage et al., 2019). Dado que aún no se determina el mecanismo de acción de los cannabinoides, no se ha podido dar respuesta a estas diferencias, por lo que no es posible explicar el efecto sinérgico que puede presentar con uno u otro antibiótico.

Por otro lado, se ha observado que la combinación de CBD con antibióticos podría aumentar la efectividad de los mismos, por ejemplo, al combinarlo con bacitracina, se observa una disminución hasta 64 veces la CMI (Wassmann et al., 2020).

Por otra parte, dentro del espectro de componentes de la planta *C. sativa*, se encuentran los terpenos, moléculas que cuentan con propiedades medicinales ampliamente estudiadas, ya que son parte de la composición de otras especies vegetales (Mewalal et al., 2017). En *C. sativa* se han identificado aproximadamente 150 moléculas terpenoides, las cuales se clasifican según la cantidad de carbonos, en monoterpenos y sesquiterpenos; dentro de los monoterpenos (terpenos de 10 carbonos) más abundantes encontramos el β -mirceno, α -pineno, β -pineno, α -terpinoleno y d-limoneno; y entre los sesquiterpenos (terpenos de 15 carbonos) principales encontramos el β -cariofileno, α -humuleno, α -bisabolol y guaiol (Booth & Bohlmann, 2019). Estas moléculas otorgan olores característicos a las especies vegetales, pero además han sido estudiadas por sus propiedades antibacterianas (Booth & Bohlmann, 2019; Iseppi et al., 2019; Sexton et al., 2018).

En este sentido se documentan efectos antibacterianos de estas moléculas sobre cepas bacterianas relevantes en el sistema sanitario, como por

ejemplo es el caso del α -pineno que resulta tener actividad antibacteriana sobre aislados de *S. aureus*, *E. faecalis*, *Klebsiella pneumoniae* (Ojeda-Sana et al., 2013) y *E. coli* (Dhar et al., 2014).

Adicionalmente, β -cariofileno se sitúa como una molécula efectiva para evitar la producción de *biofilm*, por parte de bacterias como *Streptococcus mutans* (Yoo & Jwa, 2018). Por otro lado, se han determinado valores de CMI desde los 5 $\mu\text{L/mL}$ hasta 40 $\mu\text{L/mL}$ para α -pineno y β -pineno en bacterias como *S. aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*, *S. pneumoniae*, principales bacterias causantes de endocarditis infecciosa, (Leite et al., 2007). Se han estudiado además, combinaciones de terpenos con otros antibióticos como ciprofloxacina y eritromicina, para los cuales se ha observado un efecto sinérgico importante, por ejemplo sobre cepas de *Campylobacter jejuni* (Kovač et al., 2015). Esto es considerable especialmente en el contexto de esta revisión, dado que en la planta *C. sativa* los encontramos junto con los cannabinoides, que también presentan propiedades antibacterianas.

La importancia de considerar el efecto de todas las moléculas presentes en la planta *C. sativa* radica en un efecto que ha comenzado a ser discutido por la comunidad científica en el último tiempo, este es llamado efecto séquito o *entourage*. Propone principalmente que el efecto terapéutico de la

planta es mayor al utilizar extractos de la planta completa, que al utilizar los compuestos aislados (Worth, 2019).

Mecanismos antibacterianos de moléculas bioactivas presente en la planta *C. sativa*.

Ahora bien, para comprender cómo se llevan a cabo las propiedades antibacterianas de la planta *C. sativa*, debemos evaluar el mecanismo antibacteriano asociado a los componentes de la planta. En este contexto, las investigaciones son escasas; sin embargo, existe un compuesto que ha sido ampliamente evaluado en este aspecto, el CBD.

Para dilucidar el mecanismo antibacteriano de CBD, se han realizado experimentos que se asocian a cambios morfológicos observados en las bacterias. Se ha observado, por ejemplo, una disminución significativa de la liberación de microvesículas de membrana en cepas de *E. coli* tratadas con CBD a concentraciones de 1 μ M y 5 μ M. Sin embargo, este efecto no se observa en bacterias Gram positivas (Kosgodage et al., 2019). Esto puede indicar que el mecanismo de acción antibacteriano de CBD podría diferir entre bacterias Gram positivas y Gram negativas.

Por otra parte, se han estudiado los mecanismos antibacterianos de otros cannabinoides, y en esta misma línea se propone que el ácido cannabicroménico (CBCA) podría producir lisis celular mediante el deterioro de la membrana plasmática y no alterando el peptidoglicano (PGN), como lo hacen antibióticos como los β -lactámicos (Galletta et al., 2020).

Asimismo, otra aproximación para esclarecer el mecanismo de acción antibacteriano de la planta *C. sativa*, ha sido la evaluación de la estructura de los cannabinoides, identificándose como crucial, la cadena n-pentil en posición meta al grupo alcohol, la cual tendría como función insertar a la molécula en la membrana celular bacteriana (Karas et al., 2020).

Además, respecto a estudios que analizan el mecanismo de acción antibacteriano de los terpenos que componen *C. sativa*, como el β -cariofileno, se han medido variantes como el potencial zeta de la membrana, que da cuenta del potencial de membrana, observándose así, que este disminuye considerablemente en bacterias tratadas con β -cariofileno (Moo et al., 2020); por lo tanto, los autores sugieren, que al igual que los cannabinoides, su mecanismo de acción involucraría la alteración de la permeabilidad de la membrana.

De esta forma, describimos los mecanismos de acción antibacterianos de *Cannabis sativa* y propusimos nuevos blancos de acción de moléculas presentes

en la planta *C. sativa* de manera coherente con la literatura disponible, buscando aumentar el conocimiento sobre las propiedades biomédicas de la planta *Cannabis sativa*; contribuyendo así, al desarrollo de nuevas estrategias antibacterianas útiles para tratar infecciones causadas por bacterias multiresistentes relevantes en el sistema sanitario actual.

PROBLEMA

La resistencia a antibióticos es un problema a nivel mundial y debido a la disminuida tasa de desarrollo de nuevos tipos de antibióticos debemos recurrir a la búsqueda de nuevas moléculas para tratar enfermedades producidas por bacterias resistentes a los antibióticos existentes en el ambiente hospitalario.

PREGUNTA

De esta problemática se desprende la pregunta de investigación: ¿Cuáles son los potenciales mecanismos de acción de moléculas presentes en la planta *Cannabis sativa* con propiedades antibacterianas sobre bacterias resistentes a antibióticos?

HIPÓTESIS

Moléculas presentes en la planta *Cannabis sativa* presentan propiedades antibacterianas sobre bacterias resistentes a antibióticos mediante la unión a la membrana plasmática.

OBJETIVO GENERAL

Realizar un análisis crítico de propiedades antibacterianas de moléculas presentes en la planta *Cannabis sativa* y revisión sistemática de su mecanismo de acción sobre bacterias resistentes a antibióticos.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Desarrollar revisión bibliográfica del estado del arte de los mecanismos de acción antibacteriana de cannabinoides y terpenos presentes en *Cannabis sativa* disponibles en la literatura.
2. Realizar búsqueda *in silico* de potenciales blancos de acción de cannabinoides y terpenos presentes en *Cannabis sativa*, no descritos en la literatura.

METODOLOGÍA

Revisión bibliográfica

Se realizó una revisión bibliográfica, donde se evaluó la literatura atinente de manera crítica, de forma que se dio respuesta a la pregunta de investigación planteada y se puso a prueba la hipótesis. Para esto se definieron los siguientes tópicos a evaluar:

1. Resistencia a antibióticos en el mundo y en Chile.
2. Propiedades antibacterianas de cannabinoides y terpenos presentes en *Cannabis sativa*.
3. Mecanismo antibacteriano de cannabinoides y terpenos.
4. Características farmacológicas de cannabinoides relevantes para uso clínico.

Estrategia de búsqueda bibliográfica

Para llevar a cabo la revisión de los tópicos mencionados anteriormente se realizó la búsqueda en las bases de datos “PubMed”, “Science Direct” y “Google Scholar”. Las palabras claves se escribieron en Inglés y Español y se clasificaron en 3 grupos.

Grupo 1: Resistencia, antibióticos, antibacteriana, Chile, Mundial, Bacterias.

Grupo 2: *Cannabis sativa*, cannabinoides, fitocannabinoides, tetrahidrocannabinol, cannabidiol, cannabinol, cannabicromeno, cannabigerol, terpenos, β -mirceno, α -pineno, β -pineno, α -terpinoleno, limoneno, β -cariofileno, α -humuleno, α -bisabolol, guaiol.

Grupo 3: mecanismo de acción, características farmacológicas.

Criterios de inclusión y exclusión

- Se incluyeron estudios que presentaban al menos 2 palabras de distinto grupo en su título o resumen.
- Se incluyeron artículos publicados en los últimos 10 años.
- Se incluyeron artículos previos a 10 años relevantes para el desarrollo de la revisión.
- Se incluyeron revisiones sistemáticas o *reviews*.
- Se excluyeron artículos no relevantes para el desarrollo de la revisión.

Los estudios obtenidos de la búsqueda inicial se cargaron al software Zotero para tener una biblioteca propia de la revisión y eliminar estudios duplicados. De cada estudio se extrajo el título, resumen y fecha de publicación.

Búsqueda *in silico* de blancos de acción para moléculas presentes en la planta *Cannabis sativa*.

Existen reportes de múltiples blancos de acción de cannabinoides sobre células eucariontes (Piscitelli & Di Marzo, 2021) sin embargo, a pesar de los estudios que corroboran su actividad antibacteriana (Elsohly et al., 1982; Singh et al., 2017; Farha et al., 2020; Appendino et al., 2008; Lelario et al., 2018; Kosgodage et al., 2019; Wassmann et al., 2020) los blancos de acción en células procariontes son pobremente descritos.

Utilizando la base de datos BindingDB (<http://bindingdb.org/bind/index.jsp>) se buscaron proteínas de unión descritas para los cannabinoides (THC, CBD, CBN, CBC y CBG) y terpenos (β -mirceno, α -pineno, β -pineno, α -terpinoleno, limoneno, β -cariofileno, α -humuleno, α -bisabolol y guaiol) que reportan actividad antibacteriana. Una vez obtenida esa información, se compararon los dominios funcionales de estas proteínas, que fueron obtenidos con Pfam database (<http://pfam.xfam.org>) en contra de proteomas de bacterias descargados de NCBI genome (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genome/>), utilizando el software HMMER. Para efectos de este análisis se descartaron los dominios con resultados de *e value* mayor a 1×10^{-10} , siendo los seleccionados, resultados significativos.

Este valor estadístico indica la fiabilidad en el análisis, y es el valor esperado de falsos positivos a obtener, por lo que a medida que este número es más pequeño, el análisis tiene mayor fiabilidad (Eddy, 2020).

Las bacterias evaluadas son las determinadas como prioritarias por la OMS (Tacconelli, 2017), estas se nombran a continuación:

Prioridad crítica:

- *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos
- *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenémicos
- *Enterobacterales** resistente a carbapenémicos y a cefalosporinas de tercera generación.

Prioridad alta:

- *Enterococcus faecium* resistente a la vancomicina
- *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina y susceptibilidad intermedia y resistente a la vancomicina
- *Helicobacter pylori* resistente a claritromicina
- *Campylobacter* resistente a fluoroquinolonas
- *Salmonella* spp. resistente a fluoroquinolonas
- *Neisseria gonorrhoeae* resistente a cefalosporinas de tercera generación y a fluoroquinolonas.

Prioridad media:

- *Streptococcus pneumoniae* no susceptible a la penicilina
- *Haemophilus influenzae* resistente a la ampicilina
- *Shigella* spp. resistente a fluoroquinolonas

**Enterobacterales* incluye: *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Proteus* spp., *Providencia* spp, y *Morganella* spp.

De esta forma se obtuvieron proteínas candidatas de unión a cannabinoides que pueden ser potenciales blancos de acción para ejercer el efecto antimicrobiano observado.

RESULTADOS REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Resistencia a antibióticos en el mundo y en Chile.

Desde el descubrimiento de los primeros compuestos con actividad antibacteriana durante el siglo XX, es que los científicos se encuentran buscando estos compuestos en la naturaleza. El primero aislado fue la estreptomicina, obtenida de muestras de suelos, donde se observó que una sustancia producida por Actinomicetos era capaz de inhibir el crecimiento de otras bacterias (Waksman et al., 1946). Veintisiete años después, Waksman daría un nombre oficial a estos compuestos llamándoles “antibióticos”, donde los define como “sustancias de origen microbiano, capaces de inhibir el crecimiento de otros microorganismos” (Waksman, 1973). Dentro de sus funciones fisiológicas propuestas se encuentran la comunicación celular, defensa y competencia (Traxler & Kolter, 2015).

Sin embargo, a pesar de los beneficios que ha traído a humanidad el uso de estos fármacos, las bacterias han desarrollado resistencia a los antibióticos debido a la presión selectiva ejercida sobre estas (Harbarth et al., 2015).

Una de las causas, que ha llevado a generar resistencia a los antibióticos es el uso desmedido de antibióticos; que por su parte viene dado por las escasas medidas en temáticas de salud pública que han adoptado los países para controlar la situación, la falta de educación respecto al uso racional de

antibióticos, y porque el sistema económico no garantiza el desarrollo de estos fármacos de acuerdo a las necesidades sanitarias (Lomazzi et al., 2019).

Dentro de las medidas que se han planteado para disminuir el uso excesivo de antibióticos se incluyen vender la cantidad exacta de antibióticos, devolver los sobrantes a las farmacias, implementar programas de educación sobre resistencia a antibióticos a la población y también al personal de salud, mantener una efectiva red de vigilancia e implementar políticas reguladoras sobre el uso de estos fármacos (Machowska & Stålsby Lundborg, 2018).

En este sentido, el primer reporte del desarrollo de mecanismos de resistencia adoptados por bacterias, fue para Salvarsan (Bickmore et al., 2018), entre los que se observaron la disminución de la permeabilidad de la membrana y desarrollo de bombas de expulsión (Norrby et al., 2005; Zaffiri et al., 2012).

Con el tiempo, al desarrollar nuevos antibióticos el escenario fue repetitivo, por ejemplo, para antibióticos más modernos como las tetraciclinas, cloranfenicol, aminoglicósidos y macrólidos que fueron sintetizados y lanzados al mercado en la década de 1950 y en aproximadamente 20 años, ya se documentaban bacterias resistentes (Norrby et al., 2005; Tacconelli, 2017).

Hasta el día de hoy se documentan variados mecanismos que llevan a las bacterias a presentar resistencia, los que podemos resumir en tres según Davies & Davies, 2010:

1) Amplia diversidad genética, donde encontramos por ejemplos enzimas como las β -lactamasas, con más de 900 variantes. Dentro de estas encontramos las β -lactamasas de espectro extendido, descubierta en 1990 y conocida por ser la primera enzima en ser capaz de hidrolizar cefalosporinas de tercera generación.

2) Resistencia intrínseca: aquí podemos encontrar genes bacterianos que dan origen a un fenotipo resistente. No es un tipo de resistencia adquirida, sino que se asocia a la susceptibilidad natural del género o especie. Por ejemplo, la resistencia a sulfonamidas y trimetoprim, donde se amplifican los genes para codificar enzimas menos afines a los antibióticos.

3) Resistoma: concepto que aborda la resistencia natural que presentan las bacterias a determinados compuestos producidos por otros microorganismos con los que conviven, este incluye a los genes que contribuyen a la resistencia a antibióticos.

Con estos antecedentes, es necesario enfocar las futuras investigaciones en la síntesis de nuevos antibióticos; sin embargo, estos deben, tener nuevos blancos moleculares y mecanismos de acción (Freire-Moran et al., 2011).

Las consecuencias que ha generado esta crisis sanitaria son evidentes y basta con conocer la elevada cantidad de muertes que ocasiona, cifra que alcanza las 700 mil muertes al año en el mundo, la cual además se prevé que

aumentará a 10 millones anuales para el año 2050. (Machowska & Stålsby Lundborg, 2018).

Las regiones en el mundo que presentan mayores tasas de resistencia a antibióticos son China, el sureste de Asia e India, siendo este último, el país con mayor consumo de antibióticos en el mundo, debido a su escaso desarrollo en temáticas de salud pública y la venta de estos fármacos sin prescripción médica (Laxminarayan & Chaudhury, 2016). A esto se suma, que es el lugar donde se han registrado los valores más elevados de contaminación con antibióticos en efluentes de fábricas, donde se ha determinado que superan los 1000 mg/L (Larsson et al., 2007).

Una cantidad importante de estas infecciones ocurren en el ambiente hospitalario y es aquí donde cobran vital importancia, dado que se presentan factores de riesgo en pacientes tales como inmunosupresión, uso de catéteres, ventilación mecánica y presencia de microorganismos multirresistentes (Bonten, 2012). Así, se ha calculado que en pacientes ingresados a cuidados intensivos, las probabilidades de adquirir una IAAS es de un 15%, donde dentro de estas la más común es la infección en tracto urinario (Busl, 2019).

Sumado a lo anterior, las IAAS se asocian también a pacientes que arriban a los recintos hospitalarios con enfermedades neuronales (Busl, 2019) y

condiciones cardiovasculares, donde la IAAS más común en este grupo es causada por Clostridioides (Miller et al., 2019).

Igualmente, se ha estudiado ampliamente el uso de los antibióticos y se ha determinado que la clase más utilizada son las penicilinas seguida de cefalosporinas y fluoroquinolonas (Klein et al., 2019). Esta información coincide con lo que ocurre en nuestro país, donde el antibacteriano más usado es la amoxicilina, lo que se refleja en un aumento en el consumo de beta-lactámicos en el tiempo (Bavestrello, L. y Cabello, Á., 2011; Instituto de Salud Pública de Chile, 2020).

En Chile, se documenta una incidencia anual de 70 000 casos de IAAS, lo que en promedio lleva a los pacientes a tener una sobre-estadía de 10 días en el recinto hospitalario, lo que se traduce en un gasto de 70 000 000 de USD para el país (Brenner F. et al., 2003). Dentro de dichas infecciones, se ha calculado, por ejemplo, el costo de las neumonías asociadas a la ventilación mecánica en hospitales públicos de nuestro país, obteniéndose un promedio de 4 475 USD por caso de infección (Véliz & Fica, 2017). Considerando dichos datos, se concluye que las consecuencias no afectan solamente a las y los pacientes, sino que también directamente al gasto estatal.

En hospitales chilenos, las IAAS presentadas con mayor frecuencia son la infección del tracto urinario, infección de herida operatoria y neumonía no asociada a ventilación mecánica (Zúniga et al., 2016).

En nuestro país, el Instituto de Salud Pública (ISPCH) se encarga de vigilar la situación de las bacterias más resistentes y dentro de esta lista encontramos bacterias como *Salmonella typhi* y *no typhi*, *Shigella* spp., *Neisseria gonorrhoeae*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, Enterobacterales y *Staphylococcus aureus*, (Instituto de Salud Pública de Chile, 2018) bacterias que además son relevantes en la lista de patógenos prioritarios publicada por la OMS (Tacconelli, 2017).

Por su relevancia internacional y nacional, es que esta revisión fue enfocada en la evidencia presentada para las bacterias nombradas anteriormente.

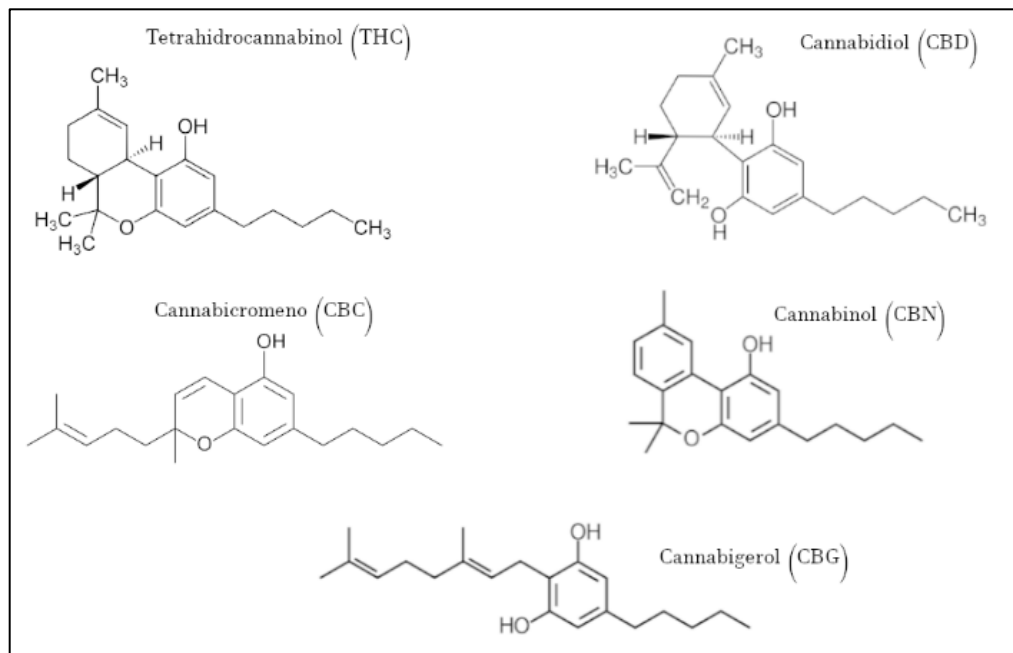
Propiedades antibacterianas de cannabinoides y terpenos presentes en la planta *C. sativa*.

La búsqueda de moléculas con propiedades antibacterianas para tratar infecciones causadas por bacterias resistentes a los antibióticos disponibles en el mercado ha llevado a la comunidad científica a observar compuestos producidos por otras especies, como *Cannabis sativa* (Lelario et al., 2018). En este sentido, las propiedades antibacterianas de *C. sativa* han sido vagamente estudiadas, asignando por ahora estas propiedades a los cannabinoides y terpenos.

En estudios anteriores se han evaluado las propiedades antibacterianas de *C. sativa* utilizando extractos de la planta completa, o de partes de ella (Głodowska, 2016; Tandon & Mathur, 2017) mostrando actividad antibacteriana sobre bacterias Gram negativas.

Los cannabinoides o también llamados fitocannabinoides, son moléculas terpenofenólicas de 21 carbonos presentes en la planta *C. sativa*, y hasta la actualidad se han identificado 144 moléculas de este tipo. (Berman et al., 2018). Dentro del grupo de los fitocannabinoides, los más abundantes son el THC, CBD, CBN, CBC y CBG (Klahn, 2020), estructuras expuestas en la Figura 1, donde los más estudiados con el fin de determinar las propiedades antibacterianas de la planta *C. sativa*, son CBD y THC, de los cuales encontramos una vasta evidencia y por otro lado CBG y CBC, donde la evidencia es más escasa.

Figura 1. Estructuras químicas de los principales cannabinoides presentes en la planta *Cannabis sativa* (Estructuras obtenidas de Gaulton et al., 2017).



Estos compuestos se han estudiado de forma aislada y se ha evaluado su actividad antibacteriana. En la tabla I se resumen los informes de actividad antibacteriana de los cannabinoides y las bacterias en las que han sido estudiadas.

Tabla I. Reportes de actividad antibacteriana de cannabinoides estudiados de manera aislada. MRSA: *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina; MRSE: *Staphylococcus epidermidis* resistente a la meticilina; CBD: Cannabidiol; CBDA: Ácido cannabidiólico; CBC: Cannabicromeno; CBG: Cannabigerol; CBCA: Ácido cannabicroménico; THC: Tetrahidrocannabinol.

Año	Compuesto evaluado	Bacterias	Referencia
1958	CBD, CBDA	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Bacillus subtilis</i> , <i>Escherichia coli</i>	(Schultz & Haffner, 1959)
1976	THC, CBD	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Streptococcus milleri</i> , <i>Streptococcus faecalis</i> , <i>E. coli</i> , <i>Salmonella Typhi</i> y <i>Proteus vulgaris</i> .	(Van Klingerén, B. & Ten Ham, M, 1976)
1981	CBC, THC, CBD, CBG	<i>Bacillus subtilis</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Mycobacterium smegmatis</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	(Elsohly et al., 1982)
2008	CBD, CBG, THC	MRSA	(Appendino et al., 2008)
2018	CBD, THC	<i>Bacillus cereus</i> , <i>Bacillus thuringiensis</i> , <i>Bacillus amyloliquefaciens</i> , <i>Pseudomonas orientalis</i> , <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	(Lelario et al., 2018)
2019	CBD	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Escherichia coli</i>	(Kosgodage et al., 2019)
2019	CBD	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Enterococcus faecium</i> , <i>Enterococcus hirae</i> , <i>Enterococcus faecium</i> , <i>Bacillus subtilis</i> , <i>Bacillus cereus</i>	(Iseppi et al., 2019)
2019	CBG	MRSA	(Wardle, J. et al. 2019)
2020	CBG	MRSA, <i>Escherichia coli</i> , <i>Acinetobacter baumannii</i>	(Farha et al., 2020)
2020	CBCA	MRSA	(Galletta et al., 2020)
2020	CBD	MRSA, <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , MRSE	(Wassmann et al., 2020)

Por otro lado, se ha propuesto que la actividad antibacteriana de la planta *C. sativa* no es exclusivamente otorgada por los cannabinoides, sino además por terpenos (Russo, 2011). Estas dos moléculas actuarían de forma sinérgica, vía efecto séquito o *entourage*, mejorando su efecto terapéutico. (Russo, 2011, 2019; Worth, 2019).

Los terpenos son moléculas hidrocarbonadas que otorgan el olor característico a las diferentes especies vegetales, siendo más de 120 las moléculas de este grupo identificadas en la planta *C. sativa* (Booth & Bohlmann, 2019). Dentro de los terpenos más abundantes encontramos los monoterpenos y sesquiterpenos; entre los primeros encontramos al d-limoneno, β -mirceno, α -pineno, β -pineno y α -terpinoleno y por otro lado; los sesquiterpenos incluyen al β -cariofileno, α -humuleno, α -bisabolol y guaicol (Sexton et al., 2018), cuyas estructuras se encuentran especificadas en la Figura 2.

Estas moléculas han demostrado tener variadas propiedades terapéuticas como actividad analgésica y antibacteriana (Iseppi et al., 2019) y es por esto último que deben ser considerados a la hora de evaluar las propiedades de la planta *C. sativa*.

En la tabla II se resumen los estudios donde se han estudiado las propiedades antibacterianas de los terpenos más abundantes de la planta *C. sativa* y las bacterias sobre las que han sido estudiadas.

Tabla II. Reportes de actividad antibacteriana de terpenos presentes en la planta *C. sativa* estudiados de manera aislada.

Año	Compuesto evaluado	Microorganismos estudiados	Referencia
2007	α -pineno, β -pineno	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i>	(Leite et al., 2007)
2007	guaiol	<i>Escherichia coli</i> , <i>Bacillus subtilis</i> , <i>Shigella flexneri</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Salmonella typhi</i>	(Choudhary et al., 2007)
2010	limoneno, α -pineno, β -pineno	<i>Mariniluteicoccus flavus</i> , <i>Bacillus subtilis</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Salmonella enteritidis</i> , <i>Salmonella typhimurium</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Enterobacter cloacae</i> , <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Listeria monocytogenes</i>	(Soković et al., 2010)
2011	α -pineno	MRSE, MRSA, <i>Bacillus subtilis</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Proteus vulgaris</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Candida albicans</i> , <i>Aspergillus niger</i>	(Jiang et al., 2011)
2011	α -bisabolol	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	(De Lucca et al., 2011)
2012	β -pineno	<i>Bacillus subtilis</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i>	(Samadi et al., 2012)
2012	α -pineno, β -pineno	<i>Bacillus subtilis</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	(W. Wang et al., 2012)
2013	α -pineno	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	(Sieniawska et al., 2013)
2013	α -pineno, mirceno	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i>	(Ojeda-Sana et al., 2013)

Cont. **Tabla II.**

Año	Compuesto evaluado	Microorganismos estudiados	Referencia
2013	β -cariofileno	<i>Staphylococcus aureus</i> , MRSA, <i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Staphylococcus auricularis</i> , <i>Macroccus caseolyticus</i> , <i>Enterococcus faecium</i> , <i>Enterococcus faecalis</i>	(Xiong et al., 2013)
2014	α -pineno	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Candida albicans</i> , <i>Micrococcus luteus</i>	(Dhar et al., 2014)
2014	limoneno	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Bacillus subtilis</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	(Zhang et al., 2014)
2015	α -pineno	<i>Staphylococcus aureus</i>	(Ghosh et al., 2016)
2015	limoneno	<i>Staphyococcus aureus</i> , <i>Bacillus subtilis</i> , <i>Escherichia coli</i>	(Bei et al., 2015)
2015	α -bisabolol	<i>Citrobacter diversus</i> , <i>Bacillus cereus</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Pseudomonas fluorescens</i> , <i>Salmonella abony</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i>	(Krist et al., 2015)
2016	β -pineno	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Salmonella enteritidis</i>	(Almadiy et al., 2016)
2016	α -bisabolol	<i>Escherichia coli</i>	(Han et al., 2016)
2017	limoneno	<i>Escherichia coli</i> , <i>Listeria monocytogenes</i>	(Umagiliyage et al., 2017)
2017	limoneno	<i>Staphyococcus aureus</i> , <i>Bacillus subtilis</i> , <i>Escherichia coli</i>	(Shao et al., 2018)
2018	α -bisabolol	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Escherichia coli</i>	(Rodrigues et al., 2018)
2019	α -pineno, limoneno, mirceno	<i>Escherichia coli</i> , <i>Salmonella enterica</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>	(C.-Y. Wang et al., 2019)

Cont. **Tabla II.**

Año	Compuesto evaluado	Microorganismos estudiados	Referencia
2019	α -pineno, β -pineno, β -mirceno, α -terpinoleno, β -cariofileno	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Enterococcus hirae</i> , <i>Bacillus subtilis</i> , <i>Bacillus cereus</i>	(Iseppi et al., 2019)
2019	α -humuleno	<i>Bacillus subtilis</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Penicillium chrysogenum</i> , <i>Rhizopus oryzae</i>	(Ahmad et al., 2019)
2020	α -pineno	<i>Escherichia coli</i>	(do Amaral et al., 2020)
2020	b-cariofileno	<i>Helicobacter pylori</i>	(Woo et al., 2020)
2021	limoneno	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Bacillus subtilis</i> , <i>Bacillus cereus</i> , <i>Escherichia coli</i>	(Andriotis et al., 2021)

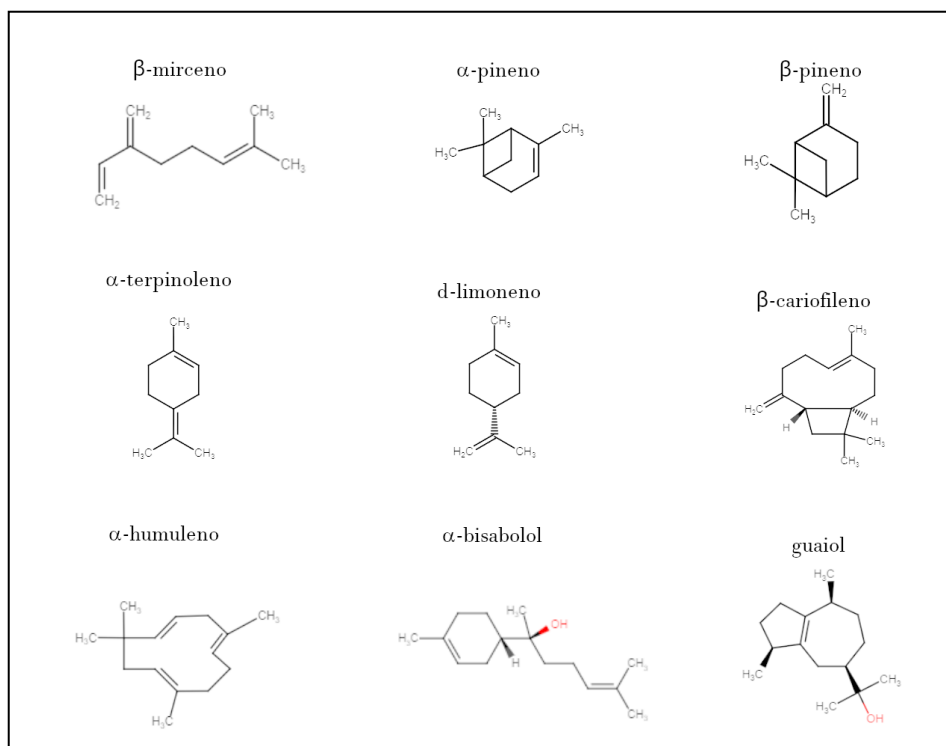


Figura 2. Estructuras químicas de los principales terpenos presentes en la planta *Cannabis sativa* (Estructuras obtenidas de Gaulton et al., 2017).

Alfa y beta pineno son los compuestos más estudiados y tienen efecto antibacteriano sobre bacterias causantes de IAAS como MRSA y MRSE (Jiang et al., 2011; Xiong et al., 2013). Se ha evaluado también, su efecto sobre otros microorganismos como hongos y parásitos, además de modular la resistencia a antibióticos desarrollada por bacterias como *Campylobacter jejuni* (Salehi et al., 2019).

Por otro lado, se ha observado que al combinar estos terpenos con antibióticos tales como anfotericina y ciprofloxacino, se potencia el efecto antibacteriano lo que se traduce en una disminución de la CMI y toxicidad (Silva et al., 2012). Esta sinergia entre

terpenos y antibióticos existentes se ha documentado también con limoneno y nisina (Bei et al., 2015) y α -bisabolol con tetraciclina y tobramicina, contra *Preoteus vulgaris* (N. K. A. Santos et al., 2013).

Otro de los terpenos ampliamente estudiado es el limoneno, que utilizado como nanoemulsiones, han resultado útiles para evitar colonización de alimentos por bacterias (Bei et al., 2015; Shao et al., 2018; Umagiliyage et al., 2017). Además, en esta misma formulación, se ha observado que inhibe efectivamente el *quorum sensing* de bacterias *Escherichia coli*, disminuyendo así, su virulencia (R. Wang et al., 2018).

Por último, a pesar de la evidencia, hay artículos en los que no se ha logrado comprobar el efecto antibacteriano de estas moléculas, como en Santos 2017, donde α -bisabolol inhibe pobremente el crecimiento de *S. aureus* y MRSA, a pesar de ser el compuesto más abundante en la composición del aceite esencial estudiado (K. A. Santos et al., 2017). Es por esto que se deben realizar más experimentos para corroborar el efecto de estos terpenos para las diferentes bacterias causantes de IAAS en nuestro país y el mundo.

Asimismo, se debe considerar la interferencia de estos terpenos al evaluar los efectos antibacterianos de la planta *C. sativa*, ya que estos mejoran su actividad en conjunto contra bacterias Gram positivas y Gram negativas, llegando a duplicar los valores de zona de inhibición confirmando el efecto sinérgico entre estas moléculas (Nadir et al., 2020).

Mecanismo antibacteriano de cannabinoides y terpenos.

A pesar de la evidencia que existe sobre las propiedades antibacterianas de la planta *C. sativa* y sus componentes (Elsohly et al., 1982; Singh et al., 2017; Farha et al., 2020; Appendino et al., 2008; Lelario et al., 2018; Kosgodage et al., 2019; Wassmann et al., 2020) , los estudios son muy acotados sobre el mecanismo de acción de esta planta, primero, porque se han estudiado escasamente los mecanismos de acción antibacterianos para los cannabinoides de forma aislada (Tabla 2) y segundo, porque para determinarlo se debe considerar el efecto séquito o *entourage* descrito anteriormente (Russo, 2011).

Definir el mecanismo de acción de *C. sativa* o de los cannabinoides por separado permitirá conocer los blancos de acción de las moléculas y así, dirigir la búsqueda de nuevos antibacterianos para el tratamiento de infecciones causadas por bacterias resistentes.

Respecto a los cannabinoides, su mecanismo de acción antibacteriano aún no ha sido dilucidado; sin embargo, se han llevado a cabo investigaciones durante los últimos años que dan indicios de que este podría ser común para los cannabinoides estudiados por semejanzas estructurales (Karas et al., 2020)

El primer estudio que se realiza en este aspecto, describe que la combinación de CBD con eritromicina, rifampicina y kanamicina en bacterias *E. coli*, es más efectiva que

los antibióticos o el CBD por separado en cambio al realizar el mismo experimento sobre bacterias Gram positivas, solo se observa una potenciación del efecto antibacteriano al combinar CBD con kanamicina (Kosgodage et al., 2019).

Asimismo, se estudian cambios morfológicos asociados al efecto producido por CBD sobre las células, lo que se traduce en una disminución en la liberación de microvesículas de membrana producidas por bacterias Gram negativas, contrario a lo que ocurre en Gram positivas (Kosgodage et al., 2019). Las microvesículas de membrana se asocian a colonización, formación de *biofilm* y sobrevivencia al estrés (Ellis & Kuehn, 2010) lo que se traduce en una aumentada virulencia. Estos resultados llevan a los autores a concluir que el mecanismo de acción debe ser diferente para bacterias Gram positivas y Gram negativas, debido a sus diferencias estructurales.

Contrario a lo planteado por Kosgodage y colaboradores, Wassman et al., 2020, obtiene resultados positivos sobre bacterias Gram positivas, específicamente MRSA, donde la combinación de CBD con bacitracina permite una reducción de 32 a 64 veces la CMI de la bacitracina. En el mismo estudio se investigan alteraciones morfológicas producidas por la combinación de CBD y bacitracina, las que resultan en defectos en la división celular, observándose septos e irregularidades en la envoltura celular (Wassmann et al., 2020). Los autores reparan también, en cambios en el potencial de membrana, dado que los resultados indican que en bacterias tratadas con CBD se observa una disminución del potencial de membrana, despolarizando la membrana celular, pero sin cambiar la composición de esta.

Por último, en análisis transcripcionales de genes involucrados en la división celular, se observa una disminución significativa en la expresión del gen *ezrA*, asociado a la síntesis de peptidoglicano durante la formación del divisoma (Wassmann et al., 2020).

Otro cannabinoide con conocida actividad antibacteriana es el CBCA, el cual resulta efectivo para disminuir población bacteriana de MRSA in vitro, independiente de la carga bacteriana y del metabolismo celular (Galletta et al., 2020) y también contra aislados de *Bacillus subtilis*. En este sentido, los autores sugieren que su mecanismo de acción implicaría la degradación de la membrana plasmática interna, sin alterar el peptidoglicano, ya que no se observan alteraciones en la morfología celular (Galletta et al., 2020).

En ensayos de *docking* molecular, se midió la afinidad de variados cannabinoides a proteínas conocidas por ser relevantes en el desarrollo de resistencia a antibióticos, como proteínas de unión a penicilina (PBP), ADN girasa e iso-tirosil tRNA sintetasa; del conjunto de moléculas estudiadas, la que presentó más afinidad con PBP fue CBD (Cortes et al., 2020). En esta interacción de PBP con CBD, predominan interacciones moleculares como fuerzas de Van Der Waals e interacciones hidrofóbicas, similares a las observadas en interacción de oxacilina con PBP, por lo que los autores proponen que el mecanismo de acción de CBD, podría involucrar la inhibición de síntesis de peptidoglicano, tal como lo hace la oxacilina (Cortes et al., 2020).

Ahora bien, se han estudiado otros cannabinoides como el CBG, el cual también resulta efectivo contra MRSA, disrumpiendo la integridad de la membrana, tal como ha sido planteado para otros cannabinoides (Farha et al., 2020). Adicionalmente, se observa que no solo inhibe la formación de *biofilm*, sino que erradica el *biofilm* preformado y, además, las bacterias expuestas a concentraciones sub-CMI presentan una tasa de mutación muy baja, manteniéndose efectivo el valor de CMI aún después de 15 días (Farha et al., 2020).

Finalmente, Karas et al. 2020, analiza el mecanismo de acción antibacteriano de los cannabinoides respecto a su estructura molecular y concluye que la cola n-pentil común en su estructura (Karas et al., 2020), parecer ser importante para esta propiedad (Figura 1).

Por otro lado, dentro de los mecanismos antibacterianos de terpenos que componen la planta *C. sativa* se encuentran los descritos a continuación. En estudios con aislados de *Campylobacter jejuni*, se propone un mecanismo de acción combinado de α -pineno, donde por un lado, afectaría la integridad de membrana aumentando su permeabilidad y por otro lado inhibiría bombas de expulsión, produciendo acumulación intracelular de los terpenos (Kovač et al., 2015). También se ha observado que es capaz de modular la actividad de otros antibióticos como ciprofloxacina, eritromicina y triclosán (Kovač et al., 2015), sin determinarse aún el mecanismo.

La inhibición de bombas de expulsión es relevante en el contexto de esta revisión, ya que se ha reportado, que estas se encuentran aumentadas en células que forman parte del *biofilm* en bacterias *E. coli*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii* y *S. aureus* (Alav et al., 2018), bacterias causantes de IAAS, por lo que la inhibición de bombas de expulsión por parte de estos terpenos podría disminuir la virulencia de estas bacterias.

De la misma manera, se ha propuesto un mecanismo para la actividad antibacteriana del β -cariofileno, el cual involucra, por una parte, la inhibición de genes codificantes para glucosiltransferasas (Gtfs) (Yoo & Jwa, 2018). Estas enzimas son clave para la formación de matriz extracelular y *biofilm*, por lo que son consideradas factores de virulencia (Lee S. H. et al., 2012). Y, por otro lado, alteraciones en la permeabilidad de membrana mediante un aumento en el potencial de membrana, esto llevaría a la producción de poros no selectivos, lo que produciría finalmente la muerte celular (Moo et al., 2020). Similar a este mecanismo, se describe que α -bisabolol, induciría la apoptosis celular, mediante la alteración de la membrana lipídica, por su alta lipofilidad, sin embargo, estos estudios solo han sido realizados en células eucariontes (Cavalieri et al., 2009).

Por último, en estudios del α -humuleno, se ha probado eficaz contra *Bacillus fragilis*, donde inhibe su crecimiento, la formación de *biofilm*, y elimina *biofilm* preformado. Además, en bacterias tratadas con α -humuleno se observa una reducción de la expresión de genes *bmeB1* y *bmeB3* (Jang et al., 2020), asociados a bombas de expulsión.

Para finalizar, podríamos concluir que, si bien no se conocen detalladamente los mecanismos de acción de cannabinoides y terpenos, se puede asegurar su eficacia contra bacterias causantes de IAAS, y que los mecanismos de actividad antibacteriana de la planta *C. sativa*, tienen como blanco la membrana plasmática, lo que podría llevar a una diferencia entre bacterias Gram positivas y Gram negativas, de esta manera se explicarían los efectos diferentes para estas bacterias, que han sido reportado por Kosgodage y col. (Kosgodage et al., 2019).

Algo semejante ocurre con los terpenos, que parecen disrumpir la membrana plasmática; efecto que se ha observado también con otros terpenos como linalil acetato, mentol y timol, pero además combinado con un mecanismo de acción que involucre la inhibición de proteínas como las bombas de expulsión (Trombetta et al., 2005).

Es por esto que es necesario realizar más experimentos para determinar el mecanismo de acción antibacteriana de los cannabinoides y terpenos en conjunto sobre bacterias, y considerar los posibles blancos de acción descritos hasta ahora.

Características farmacológicas de cannabinoides relevantes para uso clínico como antibacteriano.

1. Administración y biodisponibilidad de cannabinoides en humanos

El uso terapéutico de la planta *Cannabis sativa*, data del año 200 y con el pasar del tiempo se ha hecho necesario conocer cada uno de sus componentes y describir los efectos fisiológicos de estos (Di Marzo, 2006). Es por esto que para considerar el uso de cannabinoides o extractos de la planta *C. sativa* en el área clínica, debemos considerar los aspectos farmacológicos respectivos, que se revisarán en la siguiente sección.

El uso de compuestos cannabinoides, ya sea de forma aislada o en preparaciones ya ha sido utilizado para el tratamiento de diversas patologías, tales como en pacientes que cursan quimioterapia (Javid et al., 2016; Lal et al., 2021), diabetes tipo II, enfermedades neurodegenerativas como Alzheimer, Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedades autoinmunes e inflamatorias (Giacoppo et al., 2014; Katz et al., 2017; Sampson, 2021). Sin embargo, en nuestro país aún no se han descrito estándares clínicos para su administración.

Las vías de administración descritas incluyen vía intravenosa, inhalada, oral, oromucosal, (Cox et al., 2019), rectal, transdermal (Sadhir, 2016) y sublingual (Bouquié et al., 2018), mediante las cuales varían las concentraciones plasmáticas alcanzadas de los diferentes metabolitos activos e inactivos.

Respecto a la inhalación, esta se puede realizar fumando, o vaporizando el extracto o compuesto; sin embargo, entre el 3 y 30% de los cannabinoides se pierde por pirolisis y solo queda disponible entre 30% y 37% de la concentración inicial. (Amin & Ali, 2019; Cox et al., 2019). Considerando esto, es importante destacar que la vía inhalada es la

ruta de administración es de preferencia cuando se utiliza para tratar afecciones asociadas al dolor, dado que se evita el metabolismo de primer paso, significativo en el caso de los cannabinoides (Alves et al., 2020).

Por otro lado, se ha encontrado una gran diferencia entre la vía inhalatoria y la parenteral, encontrándose en esta última niveles de THC de 2 a 3 veces más elevados en el cerebro y sangre en ratones (Manwell et al., 2014).

La absorción, biodisponibilidad y los efectos de los diferentes cannabinoides varía según la dosis, vía de administración y vehículo de administración (Sadhir, 2016), además de factores del mismo paciente, como el peso, la edad, género, estado de salud y antecedentes fisiológicos (Amin & Ali, 2019).

Respecto al vehículo o base en el que son disueltos los compuestos activos, mejorarán la biodisponibilidad cuando se trate de una base oleosa, dada la naturaleza lipofílica de los cannabinoides (Alves et al., 2020). Ejemplos de esto, son el fármaco disponible dronabinol (comercializado bajo el nombre de marinol® o syndros®), formulado en aceite de sésamo para mejorar su biodisponibilidad (Bouquié et al., 2018) y el CBD, que administrado de forma oral, su biodisponibilidad de 6% puede aumentar hasta un 20% cuando se administra con alimentos (Alves et al., 2020; Franco & Perucca, 2019).

Las diferencias de los fármacos disponibles a la fecha en base a *C. sativa* están

resumidas en la tabla III.

Tabla III. Resumen de características farmacológicas de compuestos disponibles en el mercado a base de *Cannabis sativa*.

Nabilona	Nabiximol	Dronabinol	Cannabidiol
----------	-----------	------------	-------------

Nombres comerciales	Cesamet®	Sativex®	Marinol® Syndros®	Epidiolex®
Compuesto activo	Cannabinoide sintético que mimetiza a THC	THC + CBD	Forma sintética de THC	100 mg/ml CBD
Formulación	Cápsulas orales	Spray oral	Spray oromucosal o cápsulas orales	Solución oral
Dosis	Dosis inicial: 1,2 mg 2 veces al día. Dosis máxima de 6 mg/día	Cada pulverización contiene 2,7 mg THC y 2,5 mg CBD. Máximo 12 pulverizaciones/día.	Cápsulas: de 2,5 mg y 19 mg. Se recomienda 2,5 mg dos veces al día 1 hora antes del almuerzo y cena. Dosis máxima de 20 mg/día. Solución oral: 2,1 mg dos veces al día 1 hora antes de almuerzo y cena. Dosis máxima de 16,8 mg al día	2,5 mg/kg 2 veces al día, se aumenta al doble luego de una semana. Dosis máxima de 10 mg/kg 2 veces al día. No descontinuar abruptamente.
Tmax	1,38 h	60 min	3-4 h	2,5 h
Uso clínico*	Náuseas y vómitos asociados a quimioterapia	Alivia dolor neuropático producido por esclerosis múltiple o artritis reumatoide	Anorexia en pacientes con SIDA o que cursan con náuseas y vómitos por quimioterapia	Tratamiento de convulsiones graves por síndromes Lennox Gastaut o síndrome de Dravet.

Otro factor que afecta la biodisponibilidad de los cannabinoides, es el mismo consumidor, donde en consumidores que inhalan o fuman *Cannabis sativa*, la biodisponibilidad puede variar según capacidad respiratoria, número de inhalaciones, duración y tiempo entre estas (Bouquié et al., 2018). La frecuencia de uso también es definitiva para la biodisponibilidad, ya que un consumidor casual alcanzará una biodisponibilidad de THC de 10% a 14%, en cambio en consumidores habituales esta aumenta de 23% a 27%. Por otro lado, en consumidores orales de THC, la biodisponibilidad puede verse afectada por la velocidad de absorción, el pH gástrico y la forma farmacéutica en que se presente (Bouquié et al., 2018; Foster et al., 2019). Por ejemplo, la biodisponibilidad del CBN cuando se inhala es de un 40%, pero puede variar

entre individuos entre 8% y 77% (Bouquié et al., 2018), según la modificación de los parámetros antes mencionados.

En las tablas IV y V se resumen las biodisponibilidades reportadas para los cannabinoides y sus parámetros farmacocinéticos, según las rutas de administración más comunes de los cannabinoides en humanos, respectivamente.

Tabla IV. Porcentaje de biodisponibilidad alcanzado por cannabinoides según vía de administración.

	Inhalada	Oral	Spray Oromucosal	Referencia
CBD	31%	6%	-	Alves et al., 2020
THC	2-56%	6%	-	
THC	10-27%	4-20%	-	Bouquié et al., 2018
CBN	40%	-	-	
THC	20-37%	-	-	Cox et al., 2019
CBD	30%	7-13%	4%	
CBD	11-45%	-	-	Foster et al., 2019
THC	10-35%	6%		Gaston & Friedman, 2017
THC	10-35%	-	-	Wong & Baum, 2019

Tabla V. Resumen de parámetros farmacocinéticos Tmax y Cmax para las vías de administración inhaladas y oral para THC, CBD y CBN.

	Inhalada		Oral		Referencia
	Tmax	Cmax	Tmax	Cmax	
CBD	3-10 min	-	-	-	Alves et al., 2020
THC	<10 min	84 ng/mL para dosis de 16 mg de THC y 162 ng/ml para dosis de 34 mg	1- 5 h	4 -11 ng/ml en 20 ng de THC	Bouquié et al., 2018
CBD	15 a 30 min	2 ng/ml para 2 mg	-	-	
THC	1,2 - 30 min	-	1 - 3,4 h	-	Cox et al., 2019
CBD	1,2 - 30 min	-	1 - 3,4 h	-	
CBN	1,2 - 30 min	-	1 - 3,4 h	-	
CBD	-	-	3 - 5 h	-	Franco & Perucca, 2019
THC	6-10 min	-	2-6 h	-	(Gaston & Friedman, 2017)
THC	-	270 ng/ml para 3,5%	1-2 h	-	(Amin & Ali, 2019)

Tmax: tiempo en que el fármaco alcanza máxima concentración en la sangre; Cmax: concentración máxima que alcanza el fármaco en la sangre, luego de la administración de una dosis determinada.

De los datos anteriores, podemos concluir que las biodisponibilidades son similares entre los cannabinoides y además pueden variar entre un 20% y 50% según la

vía de administración. La biodisponibilidad es considerablemente mayor en la vía inhalada que oral u oromucosal y además, mejora utilizando vehículos oleosos, lo que parece ser relevante para obtener mayor biodisponibilidad. Por otro lado, el parámetro Tmax, es similar entre cannabinoides, pero varía según la vía de administración (Tabla IV)

2. Distribución y metabolismo de cannabinoides en humanos

Luego del comienzo de la absorción de los cannabinoides, estos son transportados a través de la sangre, donde se calcula que su unión a proteínas plasmáticas es de aproximadamente un 97%. (Franco & Perucca, 2019; Gaston & Friedman, 2017) y que estos comienzan a distribuirse de manera dependiente del tiempo en los diferentes tejidos.

Por tratarse de compuestos lipofílicos se distribuyen principalmente en el tejido adiposo, bazo (Amin & Ali, 2019) y otros órganos altamente perfundidos como cerebro, corazón, pulmones e hígado (Cox et al., 2019; Foster et al., 2019). Así disminuye rápidamente su concentración sanguínea, pero entrando a circulación entero-hepática donde es capaz de producir un nuevo *peak* sanguíneo, que se calcula sus efectos pueden ser observados de 45 a 100 minutos después de la administración (Bouquié et al., 2018).

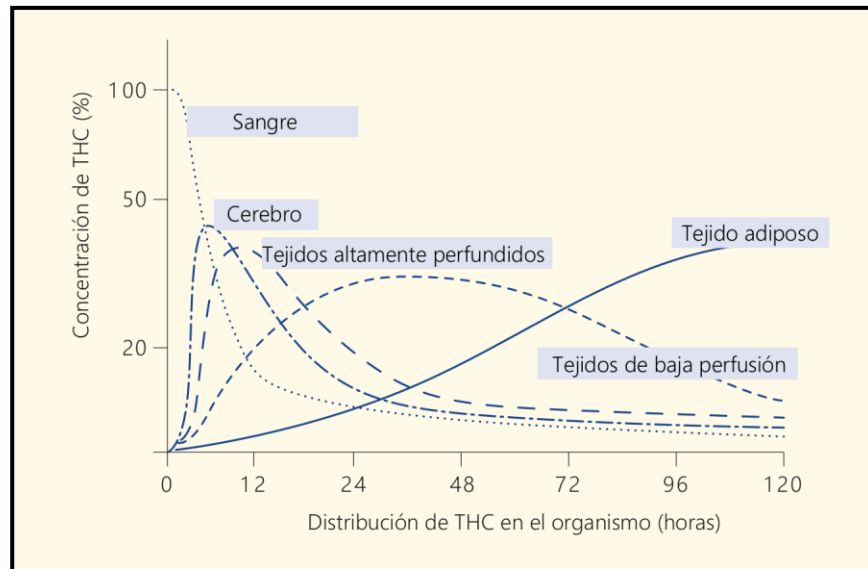


Figura 3. Distribución de THC en el organismo en el tiempo. Extraído de Rödner Sznitman et al., 2008.

Los cannabinoides han demostrado atravesar barrera hemato-encefálica (Amin & Ali, 2019), la placenta (Gaston & Friedman, 2017) y entrar a circulación fetal, además de liberarse por la leche materna (Alves et al., 2020; Cox et al., 2019; Foster et al., 2019), por lo que no se recomienda su uso en embarazadas ni lactantes, ya que puede afectar el correcto desarrollo cerebral (Grant et al., 2018).

Luego de distribuirse por los tejidos (Figura 3) comienza la metabolización de los compuestos cannabinoides, la que tiene lugar en el hígado e intestino (Brunetti et al., 2020); sin embargo, la evidencia indica que también podría metabolizarse en una menor

tasa en tejidos que expresan el complejo enzimático citocromo P450, como por ejemplo, el cerebro (Gaston & Friedman, 2017).

Las reacciones químicas principales del metabolismo de cannabinoides, incluyen hidroxilación, oxidación, descarboxilación y glucuronidación (Foster et al., 2019), y las enzimas identificadas que participan en estas reacciones, son parte del complejo citocromo P450 (CYP450), específicamente CYP2C19, CYP3A4, CYP1A1, CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A5, CYP2B6, CYP2C8, CYP2E1 CYP2J2, CYP3A4, CYP3A7 (Foster et al., 2019; Hanuš et al., 2016; Machado Bergamaschi et al., 2011; Nader & Hurd, 2020; Wong et al., 2019) y también incluyen enzimas que permiten la glucuronidación por uridina 5'-difosfo-glucuronosiltransferasas (UGTs): UGT1A7, UGT1A9, UGT2B7 (Alves et al., 2020; Franco & Perucca, 2019).

Luego de la hidroxilación del THC, se obtienen 2 metabolitos principales, 11-hidroxih-THC el cual tiene actividad psicotrópica y 11-nor-9-carboxi-THC (THC-COOH), que no tiene actividad psicotrópica y es detectable en la orina (Alves et al., 2020). El primero es posteriormente oxidado por la enzima alcohol deshidrogenasa para formar un metabolito inactivo (Sadhir, 2016).

Por otro lado, en el caso del metabolismo del CBD, se obtienen dos metabolitos principales; 7-OH-CBD y 7-OOH-CBD, donde el más relevante es el 7-hidroxih-CBD (7-OH-CBD) ya que es un metabolito activo (Landmark & Brandl, 2020).

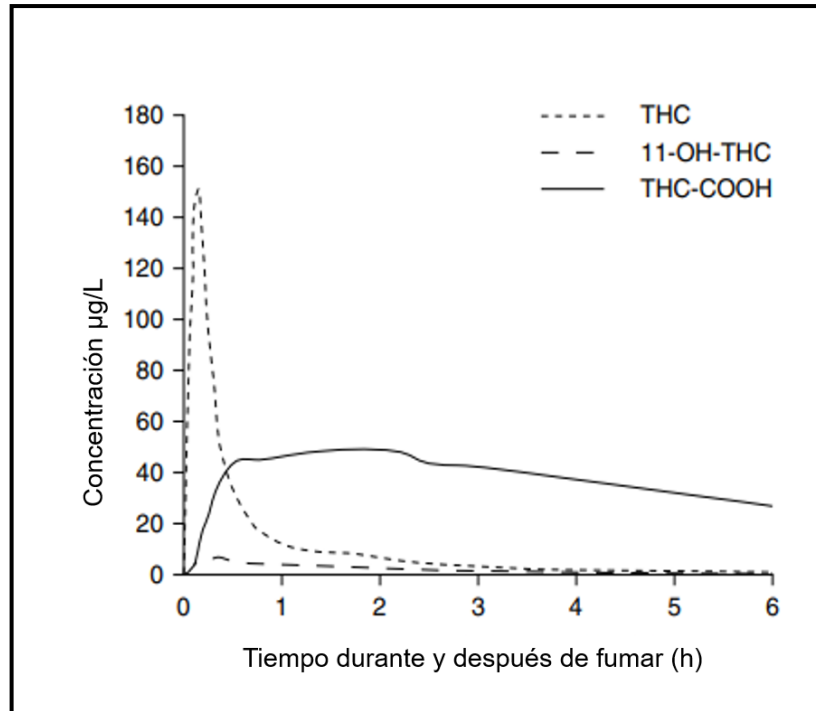


Figura 4. Concentraciones plasmáticas de tetrahidrocannabinol (THC), 11-hidroxi- THC (11-OH-THC) y 1-nor-9-carboxi-THC (THC-COOH) de seis sujetos durante y después de administrar un cigarrillo de cannabis con 34 mg de THC. Extraído de Grotenhermen, 2003.

3. Excreción de cannabinoides en humanos

Una vez metabolizados los cannabinoides y formados sus respectivos metabolitos, estos deben ser eliminados. La vida media de eliminación de los metabolitos de los cannabinoides suele ser larga por su capacidad de almacenarse en el tejido adiposo (Sadhir, 2016) y liberarse de manera lenta de este.

La vida media de los cannabinoides es de aproximadamente 31 horas en una dosis única y hasta 5 días en consumidores habituales (Brunetti et al., 2020; Gaston & Friedman, 2017; Sadhir, 2016).

Por otro lado, se calcula que luego de una administración intravenosa de THC, aproximadamente un 20% se excreta por la orina y el 80% restante lo hace por las heces (Brunetti et al., 2020; Cox et al., 2019). Entre los compuestos eliminados a través de la orina, se encuentra el THC-COOH (Figura 4), que tiene importancia diagnóstica, al ser el compuesto utilizado para detectar el uso de THC (Sadhir, 2016).

Además, es relevante mencionar que se han reportado diferencias en el *clearance* del plasma entre hombres y mujeres, siendo este mayor en los primeros (Cox et al., 2019).

4. Interacciones con medicamentos

De manera general se ha estudiado que los cannabinoides, al ser metabolizados por el complejo enzimático citocromo P450 (Brunetti et al., 2020), afectan directamente al metabolismo de otros fármacos, por lo que es relevante analizar las interacciones de dichas moléculas con enzimas, transportadores y otros fármacos, y tenerlas en cuenta al considerar el uso de cannabinoides o fármacos en base a *C. sativa*, de manera terapéutica.

Se ha evaluado el efecto del uso de tabaco y *Cannabis sativa*, observándose una inducción de la actividad de la enzima CYP1A2, y la interacción de CBD con medicamentos como warfarina, barbitúricos, fluoxetina, clorpromazina, litio, idinavir, nelfinavir, sildenafil y teofilina (Katz et al., 2017), además de la interacción con otras enzimas como por ejemplo, la isoforma B de la enzima monoaminoxidasa (Foster et al., 2019).

Específicamente, se ha estudiado la interacción directa de CBD con CYP450 humanas, donde se ha observado que inhibe a las enzimas CYP1A1, CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A7 fetal (Foster et al., 2019; Gaston & Friedman, 2017). Además parece ser, dentro de los cannabinoides, el inhibidor más potente de estas enzimas (Asati et al., 2017). Sin embargo, esta interacción puede resultar en la inhibición o inducción de la actividad de CYP450, afectando así la eficiencia y toxicidad de otros fármacos (Alves et al., 2020; Asati et al., 2017; Cox et al., 2019; Franco & Perucca, 2019).

Tabla VI. Resumen de interacciones de los cannabinoides CBD y THC con enzimas de la familia citocromo P450 y UGTs documentadas en humanos.

CBD		THC	
Inductor	Inhibidor	Inductor	Inhibidor
CYP1A2	CYP1A1		CYP1A1
	CYP3A4		CYP1A2
	CYP2C8		CYP1B1
	CYP2C9		CYP3A4 intestinal
	CYP2C19		CYP3A5 intestinal
	CYP2D6		CYP1B1 hepática
	CYP3A7 fetal		CYP2B6 hepática
	UGT1A9 hepática		CYP2C9 hepática
	UGT2B7 hepática		CYP2C19 hepática

Por otra parte, los cannabinoides también son capaces de interactuar con otras proteínas como por ejemplo, inhibiendo la glicoproteína-P o ABCB1, o modular transportadores asociados a resistencia de cáncer mamario (ABCG2) y es probable que también con transportadores de casete de unión a ATP o transportadores ABC (Foster et al., 2019; Lakstygla et al., 2019), que incluye a los transportadores MRP1,

involucrados en el transporte de moléculas anticancerígenas. El efecto principal de la inhibición de estos últimos puede resultar en la acumulación intracelular de sustratos como por ejemplo vincristina (Bouquié et al., 2018), conocido fármaco anticancerígeno. No obstante, se postula que las dosis utilizadas en los estudios correspondientes, son muy elevadas y no se deben extrapolar a efectos *in vivo* en humanos (Cox et al., 2019).

Por otro lado, entre las interacciones con fármacos son relevantes las interacciones de CBD con antiepilépticos. Por un lado se ha reportado la interacción con clobazam que produce sedación en los pacientes, dado que aumenta el metabolito activo, N-desmetilclobazam (Franco & Perucca, 2019; Gaston & Friedman, 2017), a causa de inhibición de CYP3A4 y CYP2C19 (Cox et al., 2019; Williamson et al., 2020), enzimas encargadas de metabolizar este fármaco. Sin embargo, esto se puede revertir disminuyendo la dosis de clobazam (Alves et al., 2020). Por otro lado, se ha observado para el antiepiléptico topiramato, ya que aumenta sus concentraciones plasmáticas al administrarse en conjunto con CBD y para valproato, lo que ha sido solucionado disminuyendo la dosis del antiepilépticos (Cox et al., 2019).

Y por otro lado, CBD en combinación con los antiepilépticos clordiazapóxido, clonazepam y etosuximida, se ha observado una disminución de sus propiedades antiepilépticas (Gaston & Friedman, 2017).

Otros fármacos en los que se ha observado que CBD potencia sus efectos, al aumentar sus concentraciones plasmáticas, son los anticonvulsivos fentoína,

fentobarbital (Gaston & Friedman, 2017), rufinamida, zonisamida, eslicarbazepina y brivaracetam (Cox et al., 2019) y como otros anticonvulsivos debe ser monitoreado ya que puede producir ideación suicida (Williamson et al., 2020). Además, aumenta las concentraciones plasmáticas de rufanimida, zonisamida y eslicarbazepina (Foster et al., 2019).

También hay fármacos que alteran la concentración plasmática de CBD, como rifampicina, que al administrar 600 mg/día, reduce la concentración de CBD en un 50% (Franco & Perucca, 2019). Y entre fármacos que pueden aumentar la concentración plasmática de CBD está el ketoconazol, y fuconazol que la aumentan al doble y en un 40% respectivamente (Franco & Perucca, 2019).

Dentro de la interacción de CBD con otras moléculas, se suman la inhibición de las enzimas UGT1A9 y UGT2B7 hepáticas, las que catalizan la reacción de glucuronidación del etanol, alterando de esta manera su metabolismo (Cox et al., 2019). Otra interacción que debe considerarse es la del fármaco Epidiolex®, primero con warfarina, que resulta en anticoagulación (Alves et al., 2020) debido a la inhibición enzimática de CYP2C9, enzima clave en el metabolismo de warfarina (Emily Cox 2020) y además, no debe utilizarse con fármacos depresores del sistema nervioso central, porque causa sedación y somnolencia (Foster et al., 2019).

A pesar de las interacciones descritas anteriormente de cannabinoides y enzimas de la familia citocromo P450, Sativex®, fármaco formulado con THC y CBD, no tiene

efectos sobre este complejo enzimático. Esto ocurre porque las dosis utilizadas son bajas y no alcanzan a inducir bloqueo farmacodinámico de la enzima (Machado Bergamaschi et al., 2011).

Otros cannabinoides como el THC, CBD y CBN también han demostrado inhibir enzimas del complejo CYP450 (Banister et al., 2019). THC inhibe directamente a las isoformas humanas CYP1A1, CYP1A2 y CYP1B1 y se reporta que al administrar 40 mg de THC de manera oral, se ven inhibidas las enzimas CYP3A4 y CYP3A5 intestinales, y CYP1B1, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 hepáticas (Cox et al., 2019).

THC también puede aumentar su concentración plasmática al administrarse junto con valproato y también disminuir la eficiencia de algunos antipsicóticos como risperidona, en ratones (Gaston & Friedman, 2017). Esto ocurriría debido al aumento de la expresión de glicoproteína-P en regiones cerebrales blanco de la risperidona, como causa de la administración de THC; sin embargo, esto no se ha observado para clozapina (Foster et al., 2019). Se ha estudiado además la interacción entre THC oral y algunos medicamentos antineoplásicos como la ciclofosfamida y quimioterapéuticos como docetaxel, doxorubicina e irinotecan, administrados por vía intravenosa, sin evidenciar ninguna interacción farmacocinética (Cox et al., 2019).

Por último, si pensamos en la sinergia ya observada entre cannabinoides y antibióticos de uso clínico, es necesario considerar también las interacciones entre cannabinoides y antibióticos, las que se encuentran resumidas en la Tabla VII.

Tabla VII. Resumen de las potenciales interacciones con antibióticos que involucran enzimas comprometidas en el metabolismo de THC y CBD. Modificado de Brown, 2020, Deodhar et al., 2020 y Pai et al., 2006.

CYP3A4		CYP2C9	
Inductor	Inhibidor	Inductor	Inhibidor
Rifampicina	Eritromicina	Rifampicina	Eritromicina
	Claritromicina		Metronidazol
	Azitromicina		Sulfametoxazol
	Cloranfenicol		
Impacto: Disminuida biodisponibilidad de THC y CBD, por lo que disminuye su efectividad	Impacto: Aumenta biodisponibilidad de THC y CBD, por lo que aumentan sus efectos	Impacto: Disminuida biodisponibilidad de THC y CBD, por lo que disminuye su efectividad	Impacto: Aumenta biodisponibilidad de THC y CBD, por lo que aumentan sus efectos

En cuanto a los terpenos, se ha descrito que inhiben la glicoproteína-P, una conocida bomba de expulsión y también proteínas asociadas a la resistencia de cáncer mamario (Foster et al., 2019). Los flavonoides, parte del abanico de compuestos presentes en *C. sativa*, también inhiben proteínas como los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OAT), específicamente OATP1A2 y OATP2B1 y afectar el

metabolismo de fármacos como fexofenadina, estatinas, y agonistas-beta (Foster et al., 2019).

Una vez que los cannabinoides son metabolizados, llegan a sus células blanco donde ejercerán su actividad. En el cuerpo humano son diversas las acciones descritas para los fitocannabinoides, sobre receptores específicos que forman parte de la red de señalización que ha sido caracterizada en los últimos años, llamada sistema endocannabinoide (SEC) (Di Marzo, 2006), e incluso dada su complejidad, se plantea un nuevo concepto para definirlo, llamado endocannabinoidoma (Piscitelli & Di Marzo, 2021).

El endocannabinoma, incluye enzimas de síntesis y degradación, y receptores en los cuales los ligandos se unen para activar una cascada de señalización que producirá un efecto molecular determinado dependiendo del tipo de receptor que se active y la célula donde esto ocurra (Di Marzo, 2006). Dentro de los procesos fisiológicos que regula el sistema endocannabinoide, encontramos el apetito, ciclo circadiano, procesos inflamatorios, estrés, dolor y procesos reproductivos (Alves et al., 2020).

5. Farmacodinamia de cannabinoides y terpenos presentes en *Cannabis sativa*.

El descubrimiento del sistema endocannabinoide, comienza por la caracterización y cristalización de sus receptores, estos corresponden a los receptores cannabinoides 1 y 2 (CB₁ y CB₂ respectivamente) (Di Marzo, 2006). Los receptores CB₁ se encuentran principalmente en el cerebro y sistema nervioso central y por otro lado los receptores CB₂ se expresan en células del sistema inmune y tracto gastrointestinal (Alves et al., 2020; Martínez et al., 2020; Sampson, 2021). Los receptores CB₁ y CB₂ son receptores acoplados a proteína G_{i/o}, capaces de inhibir la señalización intracelular mediada por la enzima adenilato ciclasa, aunque también se ha descrito el acoplamiento de receptores CB₁ a proteínas G_s o G_q (Davidson et al., 2017).

Por otro lado, aparte de los receptores cannabinoides CB₁ y CB₂, encontramos receptores que forman parte de los componentes no clásicos del sistema endocannabinoide, que han sido identificados de manera posterior a los clásicos (Piscitelli & Di Marzo, 2021). Estos incluyen los receptores de potencial transitorio (TRP), receptores activados por proliferadores peroxisomales (PPAR) receptores acoplados a proteínas G (GPCR) y alfa/beta hidrolasas (ABDH) (Kinghorn et al., 2017; Martínez et al., 2020; Sampson, 2021; Solymosi & Kofalvi, 2017). De hecho, se plantea que los receptores TRP son derechamente receptores de tipo cannabinoides (Piscitelli & Di Marzo, 2021).

Posterior a los receptores, se identificaron los ligandos endógenos del SEC o endocannabinoides, identificándose la N-araquidoniletanolamina (anandamida o AEA) y el 2-araquidonilglicerol (2-AG) (Alves et al., 2020; Howlett, 2002). Su síntesis es realizada

por las enzimas acilfosfatidiletanolamina-fosfolipasa D (NAPE-PLD) y diacilglicerol lipasa (DAGL) respectivamente, a partir de fosfolípidos de membrana (Mastinu et al., 2018; Piscitelli & Di Marzo, 2021; Solymosi & Kofalvi, 2017).

Para su degradación se han identificado 2 enzimas principales, la enzima ácido graso amida hidrolasa (FAAH) encargada de degradar AEA y monoacilglicerol lipasa (MAGL) que degrada 2-AG (Mastinu et al., 2018), obteniéndose así, el ácido araquidónico (AA) y etanolamina (EtNH₂) para el caso de la AEA y AA y glicerol para 2-AG (Alves et al., 2020; Piscitelli & Di Marzo, 2021).

Otras enzimas de los que pueden ser sustratos los endocannabinoides, son las enzimas ciclooxygenasa-2 (COX-2) y lipooxygenasas (LOXs) (Alves et al., 2020). En este sentido se ha determinado la inhibición selectiva de COX-1 por parte de CBDA, y que este mecanismo puede ser relevante para la conocida acción antiinflamatoria de los cannabinoides (Ruhaak et al., 2011).

Dentro de los fitocannabinoides, THC y CBG se unen a los receptores cannabinoides en un rango de concentración nanomolar, y por otro lado, CBD y CBC, lo hacen a un rango de concentración micromolar (Cascio et al., 2017; Gaston & Friedman, 2017). Además, en otros estudios donde se ha determinado la afinidad de los cannabinoides CBG, CBDA, CBGA, CBDV y CBGV por los receptores cannabinoides, se ha concluido que de estos el que tiene mayor afinidad por los receptores cannabinoides es el CBDA (Navarro et al., 2020).

Ahora, si observamos específicamente cada receptor por separado, las afinidades son variables. En este sentido el THC es el más afín al receptor CB₁, son medianamente afines THCA, THCV, y CBC y con una menor afinidad se unen CBD, CBDA, CBDV y CBG y por otro lado; al receptor CB₂ se unen principalmente THCA, THCV, CBD, y con menor afinidad CBDV, CBG y CBC (Zagzoog et al., 2020).

La farmacodinamia de los cannabinoides, es muy variable según el tipo de receptor al que se unan (Alves et al., 2020; Morales et al., 2017; Zagzoog et al., 2020), lo que deja en evidencia la compleja farmacología de la planta *C. sativa* y lo importante que es analizar sus efectos moleculares y fisiológicos desde un punto de vista *multitarget*.

El sistema endocannabinoide ha demostrado expresar sus receptores a lo largo de todo el organismo, afectando diversos procesos fisiológicos y es por esto que si pensamos en el uso terapéutico de los cannabinoides debemos considerar las interacciones moleculares con otros fármacos descritas anteriormente, el posible efecto que estos pueden desempeñar en el organismo y los procesos fisiológicos que se pueden ver afectados con su uso.

Dentro de las funciones fisiológicas del sistema endocannabinoide destacan su rol antiinflamatorio tanto a nivel del sistema nervioso como metabólico (Lim et al., 2021), donde se ha observado que una desregulación de este, podría ser parte de las causas de enfermedades tales como Alzheimer, Párkinson, enfermedad metabólica (Mastinu

et al., 2018), esquizofrenia y trastorno bipolar (Koethe et al., 2019; Stasiłowicz et al., 2021).

6. Funciones fisiológicas del sistema endocannabinoide

Dentro de los efectos agudos que provoca la administración de moléculas moduladoras del sistema endocannabinoide, tales como fitocannabinoides (THC y CBD), se encuentran la sensación de anestesia, hipotermia, hipotensión postural, hipolocomoción, catalepsia, taquicardia, aumento en la liberación de insulina, aumento del apetito y sed (Solymosi & Kofalvi, 2017).

Por otro lado, en los siguientes párrafos se resumen los diferentes procesos fisiopatológicos en los que se ha estudiado el uso de los fitocannabinoides revisados que modulan el sistema endocannabinoide, con el objetivo de restaurar su homeostasis.

El CBD ha sido útil para tratar diferentes sintomatologías y enfermedades, y dentro de las más relevantes se encuentran las enfermedades del sistema nervioso central (Lim et al., 2021). Existe amplia evidencia de sus propiedades para mejorar la sintomatología causada por Alzheimer, Párkinson, Huntington y esclerosis lateral amiotrófica (Crippa et al., 2018), y además presenta buena tolerabilidad en las y los pacientes (Aymerich et al., 2018), razón por la cual además es utilizado en formulaciones como Epidiolex® para tratar dichas afecciones (Franco & Perucca, 2019).

El mecanismo por el cual CBD ejerce su efecto anticonvulsivo no está completamente descrito, pero involucra su acción como antagonista indirecto sobre los receptores CB₁, alterando el umbral de las convulsiones (Reddy & Golub, 2016). De manera muy interesante, se ha descrito que CBD es agonista de los receptores 5-HT_{1A}, blanco del mecanismo de acción para ejercer su actividad antipsicótica (Gomes et al., 2013; Schier et al., 2012).

En el caso de la esquizofrenia, en las y los pacientes que la padecen, se ha documentado una mayor concentración del endocannabinoide AEA en sangre, lo que supone que el sistema endocannabinoide se encuentra involucrado en la etiología de la enfermedad (De Marchi, N. et al., 2003). Se ha observado en estas y estos pacientes, que la administración de CBD, THC o extracto de *Cannabis* mejora los síntomas asociados a la psicosis, percepción, cognición y humor (Deiana, 2013).

Similarmente, en pacientes pertenecientes al espectro autista, se ha observado una disminución fisiopatológica de la expresión periférica de receptores cannabinoides, y del ligando AEA, con una mejoría sintomática en respuesta al tratamiento con CBD (Fleury-Teixeira et al., 2019).

Dentro de los variados efectos que se han estudiado para el CBD, se encuentran también el efecto antiinflamatorio, que activa receptores en el sistema periférico, pero también en el sistema nervioso central, donde cumple un importante rol en los procesos neuroinflamatorios (Lim et al., 2021). Este último efecto está dado primero, por su acción

directa sobre receptores CB₂ en el cerebro y también sobre receptores nucleares PPAR γ , lo que lleva a la disminución de producción de citoquinas proinflamatorias (Lim et al., 2021) y especies reactivas del oxígeno (ROS) (Pagano et al., 2020). Y segundo, en células del sistema inmune, donde activa receptores TRPV1, GPR55 y CB₂ para producir este mismo efecto (Pellati et al., 2018).

En otras funciones de los cannabinoides, destacan su potencial para el tratamiento de enfermedades gastrointestinales, como colon irritable, cáncer gastrointestinal, náuseas, reflujo (Martínez et al., 2020) y enfermedad de Crohn (Schicho & Storr, 2014). Específicamente CBC, posee la capacidad de normalizar la motilidad intestinal (Izzo et al., 2012), THC tiene propiedades antiinflamatorias y reduce la hipermotilidad (Esposito et al., 2013; Schicho & Storr, 2014) y CBD presenta propiedades antiinflamatorias e inhibitorias de la secreción de acetilcolina (Camilleri, 2018). Adicionalmente, extractos cannábicos con alto contenido de CBD, han demostrado inhibir la carcinogénesis en el colon y reducir la proliferación de células tumorales mediante activación de receptores CB₁ y CB₂, pero sin afectar a células sanas (Romano et al., 2014).

Respecto al THC, destacan su efecto antiemético, del cual ya existen análogos sintéticos en el mercado, como la Nabilona® y, al igual que el CBD, se ha determinado que THC y CBC tienen actividad antidepresiva (El-Alfy et al., 2010).

Por otro lado, se han identificado receptores cannabinoides en otros órganos, como por ejemplo la piel, que pueden ser efectivamente modulados por

fitocannabinoides, reduciendo la producción de sebo y eritema (Dhadwal & Kirchhof, 2018).

En modelos animales de dermatitis, la aplicación de THC tópico reduce la inflamación, probablemente mediante su acción sobre receptores CB₁ y CB₂ (Dhadwal & Kirchhof, 2018), efecto que también se observa en respuesta a la administración de CBD *in vitro*, mediante la inhibición de citoquinas proinflamatorias como TNF α , IL-8, MMP-9 y la regulación a la baja de genes asociados a procesos inflamatorios y de cicatrización en la piel (Sangiovanni et al., 2019).

La expresión de receptores CB₂ también ha sido identificada en heridas, y en estudios en modelos animales se ha observado una respuesta antiinflamatoria, disminución del proceso fibrótico y aceleración en el proceso de re-epitelización, al administrar agonistas de tales receptores (Dhadwal & Kirchhof, 2018).

Adicionalmente, en líneas celulares de cáncer de piel Hcme112 se observó un crecimiento más lento en tumores expuestos a THC y una disminución de la respuesta inflamatoria (Dhadwal & Kirchhof, 2018); sin embargo, hace falta más evidencia *in vitro* e *in vivo* para potencialmente utilizar fitocannabinoides en afecciones dermatológicas.

Se ha estudiado también el efecto anticancerígeno de THC, dada su capacidad antiproliferativa y antiapoptótica, mediante la producción de ROS, activación de caspasas

8 y 9, inhibición de LOX procarcinogénica, inducción a apoptosis e inhibición de crecimiento tumoral (Machado Bergamaschi et al., 2011).

Similar al THC y CBD, últimamente se han aislado y caracterizado nuevos cannabinoides que parecen poseer propiedades terapéuticas parecidas, estos son el THCP (tetrahidrocannabiforol) y CBDP (cannabidiforol), respectivamente. THCP tiene una afinidad de 30 veces la del THC sobre el receptor CB₁ (Citti et al., 2019), y entre sus efectos fisiológicos se encuentra la disminución de la actividad locomotora, disminución de la temperatura rectal, inducción de catalepsia y analgesia (Citti et al., 2019). Sin embargo, no se ha determinado que su uso sea seguro para animales (Oultram et al., 2021).

Por último encontramos otros cannabinoides menos estudiados, pero que poseen propiedades farmacológicas relevantes. En primer lugar tenemos al CBC, que ha demostrado tener propiedades antimicrobianas, antidepresivas (Zagzoog et al., 2020) y antiinflamatorias (Oultram et al., 2021), analgésicas, (DeLong et al., 2010) y que además ha documentado inhibir la recaptación de endocannabinoides e inhibir la enzima MAGL (Izzo et al., 2012). Y en segundo lugar, encontramos al CBG, que también posee propiedades antiinflamatorias y antinociceptivas, mediadas por la interacción con los receptores PPAR γ (Zagzoog et al., 2020). Además, los extractos enriquecidos en este cannabinoide pueden aumentar la ingesta alimenticia mediante la inhibición de la recaptación de AEA o inhibición de la enzima MAGL (Brierley et al., 2017).

Sin embargo, no solo los cannabinoides han reportado un amplio abanico de posibilidades terapéuticas, sino que otras moléculas bioactivas, como los terpenos también poseen propiedades que pueden ser ventajosas a la hora de considerar a la planta *C. sativa* como una opción terapéutica (Lowe et al., 2021).

Los terpenos, por su parte, han reportado poseer propiedades antimicrobianas, antidepressivas, ansiolíticas, analgésicas, antiinflamatorias y mejoras en la memoria (Lowe et al., 2021; Stasiłowicz et al., 2021). Se propone que actúan de manera sinérgica con los cannabinoides, produciendo el efecto *entourage* (Russo, 2011) . En este sentido, se sabe por ejemplo; que el β -mirceno es responsable del efecto sedativo producido por el uso de *C. sativa*, y que el α -pineno es un inhibidor de la acetilcolinesterasa y podría modular procesos de intoxicación por THC (Lewis et al., 2018). Es por esto, que para evaluar el efecto fisiológico de la planta completa, se debe tener consideración las proporciones en las que se encuentran los terpenos.

El mecanismo de acción para cada uno de los terpenos aún es desconocido, pero se propone que α -pineno, β -pineno, β -cariofileno, linalool, limoneno, β -mirceno y α -humuleno no presentan actividad sobre los receptores TRPV₁ o TRPA₁, incluso al haber concentraciones elevadas de THC u otros endocannabinoides (Heblinski et al., 2020), y que además sus efectos no serían producidos por la activación de receptores cannabinoides, por lo que no existiría efecto *entourage* en dichos receptores modulados por terpenos (Santiago et al., 2019).

No obstante, se ha descrito que algunos terpenos que presentan similitud estructural con algunos fitocannabinoides y que podrían actuar en conjunto para mejorar su actividad citotóxica, lo que sustenta la teoría del efecto *entourage* (Namdar et al., 2019).

La relevancia de esto radica en que las preparaciones farmacológicas que incluyen extractos de planta completa, y sus propiedades podrían incrementarse, dependiendo de la combinación de los compuestos seleccionados y las proporciones en las que se encuentren. Por otro lado, los terpenos podrían modular la afinidad de THC sobre el receptor CB₁ (Andre et al., 2016), lo que debe ser considerado y estudiado en mayor profundidad.

Otras moléculas biológicamente activas presentes en la planta *Cannabis sativa*, son las cannaflavinas, moléculas que poseen propiedades antiinflamatorias, antioxidantes, neuroprotectoras y antimicrobianas (Erridge et al., 2020). Por ejemplo, se ha demostrado que específicamente las cannaflavinas A, B y C, inhiben a la enzima prostaglandina 2, de una forma 30 veces más potente que la aspirina (Asati et al., 2017) y también a la enzima 5-lipooxigenasa (Andre et al., 2016) .

Por último, se ha documentado que los flavonoides, pueden modular la farmacocinética del THC, mediante la inhibición de las enzimas CYP3A11 y CYP3A4 (Andre et al., 2016).

7. Efectos adversos de la administración de cannabinoides.

A pesar de los favorables efectos terapéuticos de los cannabinoides y el resto de componentes de la planta *C. sativa*, estos no quedan exentos de efectos adversos. Es por eso que, a la hora de pensar en su uso farmacológico, debemos considerarlos para determinar para quiénes puede ser útil y la mejor forma de administrarlo, desde las vías de administración discutidas anteriormente, hasta las dosis que pueden llegar a ser tóxicas.

Aparte de los efectos a corto plazo, que incluyen efectos fisiológicos y psicotrópicos descritos anteriormente, se incluyen los más serios producidos por el THC que pueden ser disforia, ansiedad, psicosis, disrupción del sueño y mareos (Dume & Lammers, 2020) (Tabla VIII). Sin embargo, estos síntomas desaparecen con el tiempo de uso (Banister et al., 2019).

Tabla VIII. Efectos adversos y tasas estimadas para administración medicinal de cannabinoides y placebo, con *GRADE* de evidencia alto.

Tipo de efecto adverso	Tasa de evento para cannabinoides (%)	Tasa de eventos para placebo (%)	NNH
General	81	62	6
Retiro del estudio por efectos adversos	11	Aproximadamente 3	14
Efectos adversos serios	NS	NS	NS
Efectos en sistema nervioso central	60	27	4
Sentirse bajo los efectos de la cannabis	35	3	4
Sedación	50	30	5
Desórdenes del habla	32	7	5
Mareo	32	11	5
Ataxia	30	11	6
Entumecimiento	21	4	6

GRADE: Calificación de evaluación de recomendaciones, desarrollo y evaluación (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*). **NNH** (*Number Needed to Harm*): número necesario de pacientes a tratar para que presenten efectos adversos. **NS:** No estadísticamente significativo. Tabla obtenida de Michael Allan et al., 2018.

Cont. Tabla VIII.

Tipo de efecto adverso	Tasa de evento para cannabinoides (%)	Tasa de eventos para placebo (%)	NNH
------------------------	---------------------------------------	----------------------------------	-----

Pensamientos desconectados y problemas de atención	17	2	7
Hipotensión	25	11	8
Disforia	13	0,3	8
Psiquiátrico	17	5	9
Euforia	15	2	9
Memoria dañada	11	2	12
Desorientación o confusión	9	2	15
Visión borrosa o alucinaciones visuales	6	0	17
Disociación o psicosis aguda	5	0	20

Es importante añadir que el CBD es un conocido modulador del sistema inmune, y su tratamiento puede inhibir la inmunidad específica mediante la disminución de células T, células B, células T citotóxicas y células T *helper*, mientras aumenta la cantidad de células *natural killer* y células T *natural killer* (NK y NKT) que median la respuesta antiviral y antitumoral (Mlost et al., 2020).

El uso de *C. sativa* a largo plazo también puede llegar a producir diversos efectos, y entre ellos se encuentra la probabilidad de desarrollar adicción; sin embargo, esto depende de muchos factores, tales como la disposición genética, la frecuencia del uso, la edad a la que se inició el uso (Volkow, N. D. et al., 2014). La probabilidad de generar adicción entre la población adulta corresponde al 9%, aunque esta puede duplicarse cuando se suministra en adolescentes (Solymosi & Kofalvi, 2017), duplica el riesgo de desarrollar esquizofrenia (Katz et al., 2017; Wong et al., 2019), y además, el detener el consumo no recupera el funcionamiento neuropsicológico afectado entre pacientes que comenzaron el uso antes de los 21 años (Dume & Lammers, 2020). Sin embargo, es importante destacar que, en adultos, la esquizofrenia es un factor de riesgo para consumir *Cannabis* y no viceversa (Banister et al., 2019). En adolescentes que abusan de *C. sativa* también se ha observado una disminución del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF por su significado en inglés) y el factor de crecimiento nervioso (NGF) (Dhein, 2020) por lo que el uso de *Cannabis* afecta directamente al desarrollo neuronal en jóvenes y adolescentes.

Entre los efectos fisiológicos a largo plazo se encuentran enfermedades cardiovasculares, como trombosis de la arteria coronaria, vasoespasmos e infarto al miocardio, efectos que se cree están mediados por el THC (Bouquié et al., 2018; Davidson et al., 2017; Dume & Lammers, 2020; Kamali-Sarvestani et al., 2020).

El uso a largo plazo también se asocia a complicaciones pulmonares, como tos crónica con neumotórax e infiltrados pulmonares difusos (Davidson et al., 2017) y a

efectos metabólicos como disminución de glicemia e insulinemia, aumento en los niveles de colesterol HDL mejor sensibilidad a la insulina, lo que hace a las y los consumidores de *Cannabis* menos propensos a desarrollar enfermedades como la diabetes, efectos que también han sido observados en ratas (Solymosi & Kofalvi, 2017).

Entre los efectos que puede producir la activación del sistema endocannabinoide destacan además; el daño renal; los efectos neurológicos adversos, el daño celular, que lleva al aumento de enzimas fosfatasa alcalina (ALP), alanina transaminasa (ALT) y aspartato transaminasa (AST) en ratas e inflamación, degeneración y necrosis en el tejido adiposo de ratas (Abey, 2018; Kamali-Sarvestani et al., 2020). También se ha reportado, el aumento de los niveles de prolactina producido por el CBD, al igual que la administración de clozapina, aunque este es producido a altas dosis (Crippa et al., 2018).

Por otro lado, se debe tener especial atención en el uso de *Cannabis* en embarazadas, ya que puede producir anemia en las madres y llevar a las y los recién nacidos a la unidad de terapia intensiva neonatal (Katz et al., 2017). También se asocia con un peor rendimiento cognitivo en las y los hijos de madres que fueron consumidoras de *Cannabis* (Hall, W. et al., 2015).

Otro de los efectos adversos que han sido estudiados en el último tiempo, es la alergia o sensibilización al *Cannabis*, la que depende de la vía de administración, y se denomina “síndrome de cannabis-frutas/vegetales”, dado que la etiología reside en la reactividad a proteínas como proteínas de transferencia de lípidos no específica (ns-

LTPs) específicamente a cannabis sativa 3 (Can s 3) y proteínas similares a la taumatina (TLPs), proteínas que también están presentes en otros vegetales y frutas (Larramendi CH. et al., 2013). Por ejemplo, podemos encontrar a ns-LTPs en alimentos como el kiwi, el tomate, las manzanas, los plátanos, naranjas y duraznos, lo que sensibiliza al organismo frente a la exposición de proteínas presentes en *C. sativa* como can s 3 (Decuyper et al., 2017).

Entre las manifestaciones clínicas que se reportan al fumar o vaporizar *Cannabis* en pacientes con alergia o sensibilidad, se incluyen rinitis, conjuntivitis, asma y angioedema palpebral (Decuyper et al., 2017). Por otro lado, el contacto directo puede producir urticaria y dermatitis (Rojas Pérez-Ezquerro et al., 2015), y la ingesta oral puede llegar a producir *shock* anafiláctico (Cabrera-Freitag et al., 2019; Gilbert et al., 2017). El inicio de los síntomas puede comenzar de 20 a 30 minutos post exposición al *Cannabis* (Decuyper et al., 2017).

El diagnóstico de alergia a *C. sativa* se realiza mediante un test cutáneo y medición de igE (Dhadwal & Kirchhof, 2018); sin embargo, se hace difícil el diagnóstico de esta alergia, dado que las y los pacientes no asumen haber consumido *Cannabis sativa* por su condición de ilegalidad en diversos países, esto conlleva a una errónea determinación de la epidemiología de esta condición.

La administración de *Cannabis* también puede producir déficits cognitivos y afectar la memoria a corto plazo según la dosis de THC administrada; sin embargo, en dosis de

CBD de 0,75 a 2,0 mg/Kg no se observan cambios significativos al respecto (Deiana, 2013; Machado Bergamaschi et al., 2011).

También se puede llegar a presentar dependencia y síndrome de abstinencia, que incluye síntomas como náuseas y vómito, pérdida del apetito, insomnio, depresión y ansiedad (Davidson et al., 2017), este se ha denominado desorden de uso de *Cannabis*, el cual incluye dependencia física y psicológica de la sustancia (Dume & Lammers, 2020). Este síndrome podría tratarse con el uso de fármacos como nabiximol (Banister et al., 2019) o gabapentina para reducir el uso de *Cannabis* y síndrome de abstinencia en adultos (Sabioni & Le Foll, 2018).

Se ha reportado además que el uso crónico de *C. sativa* puede llevar a producir inflamación crónica, cáncer oral si la vía de administración es inhalada, hiperqueratosis, leucoplasia y trombosis (Dhadwal & Kirchhof, 2018).

Otro de los efectos adversos que se asocia a la administración inhalada de *Cannabis* es el desarrollo de periodontitis (Nogueira-Filho et al., 2011), donde se observa un aumento de citoquinas proinflamatorias IL-17A e IL-23 en saliva, y se ha propuesto que los cannabinoides contribuyen a la patogenia al inducir la expresión de receptores cannabinoides en tejidos periodontales (Javed et al., 2020).

Respecto a las dosis, se calcula que dosis de 300 a 600 mg de CBD administrado de forma oral son bien toleradas (Bouquié et al., 2018) y en ensayos clínicos de

productos hechos en base a *Cannabis* no se presentan efectos inhabilitantes (Lim et al., 2021). Además, en dosis de 600 mg no se han observado efectos psicotrópicos (Williamson et al., 2020) ni sedativos, que se propone además son ocasionados por el contenido de mircenos y no por los cannabinoides (Russo, 2017). Dosis diarias de 10 mg de CBD no producen ningún efecto neurológico ni alteraciones cognitivas (Machado Bergamaschi et al., 2011), aunque sí se han reportado síntomas de fatiga, somnolencia, disminución del apetito y desórdenes gastrointestinales (Alves et al., 2020). Por último, la letalidad del CBD, es comparable con sulfato de vincristina, donde se ha observado valores similares en bioensayos de letalidad en camarones (Baroi et al., 2020).

En humanos, la intoxicación por *Cannabis* produce síntomas como taquicardia, hipertensión por inhibición del nervio vago y puede producir isquémica miocárdica (Zupan Mežnar et al., 2016), aunque no existen reportes de sobredosis fatales en humanos por administración aguda de THC (Banister et al., 2019).

Sin embargo, se debe considerar que los síntomas de intoxicación en niñas y niños pueden ser causados por dosis de 5 mg a 300 mg (Wong et al., 2019) y para tratar los síntomas de intoxicación aguda se propone el uso de fármacos como propranolol y rimonabant (antagonista del receptor CB₁) (Crippa et al., 2018).

Se ha calculado la dosis letal 50 (LD₅₀) para varias especies animales del THC, y por extrapolación se propone la LD₅₀ en humanos, de 4 a 15 g (Banister et al., 2019), lo que se traduce en una amplia ventana terapéutica y seguridad farmacológica.

Por último, es interesante discutir el hecho de la diferencia observada entre los pacientes que presentan efectos adversos debido a la administración de cannabinoides versus los que presentan efecto placebo (Tabla VIII), por lo que debemos cuestionarnos el verdadero efecto adverso y contrastarlos con otros fármacos y la enfermedad o sintomatología a tratar.

Búsqueda *in silico* de blancos de acción para moléculas presentes en la planta *Cannabis sativa*.

Para plantear una propuesta de mecanismo de acción antibacteriano para la planta *C. sativa*, aparte de revisar la literatura disponible, se ha realizado un análisis de modelos ocultos de Markov. Para llevar a cabo dicho análisis, se utilizó el *software* HMMER (Eddy, S. R., 2020) , que permite en este caso, la búsqueda de secuencias de dominios funcionales de proteínas determinadas, en proteomas bacterianos de bacterias resistentes a antibióticos, prioritarias para la OMS (Tacconelli, 2017).

Para comenzar el análisis, se realizó una búsqueda de blancos reportados en la literatura a través de la base de datos BindingDB para los cannabinoides; THC, CBD, CBN, CBC y CBG; y para terpenos β -mirceno, α -pineno, β -pineno, α -terpinoleno, limoneno, β -cariofileno, α -humuleno, α -bisabolol y guaiol. Los resultados de esta búsqueda se exponen en la Tabla IX.

Tabla IX. Resultados de búsqueda en BindingDB de blancos reportados para las moléculas analizadas en dicha base de datos.

Compuesto	Proteínas blanco						
	CB1R ratón	CB1R humano	CB1R rata	CB2r ratón	CB2R humano	D3 dopamine receptor humano	FABP1 ratón
THC	x	x	x	x		x	x
CBD			x	x	x		x
CBN		x	x		x		
CBG		x			x		
CBC							
β -cariofileno					x		

α -bisabolol							
guaiol							

Cont. Tabla IX.

Compuesto	Proteínas blanco					
	TRPA1 rata	VGFR2 humano	CYP 450 A1 humano	GPR55 humano	TRPM 8 rata	Colinesterasas (ACHE y BCHE) humanas
THC	x	x				
CBD	x		x	x		
CBN	x		x		x	
CBG	x				x	
CBC	x					
β -cariofileno						
α -bisabolol						x
guaiol						x

Posteriormente, se realizó una búsqueda de los dominios funcionales de las proteínas blanco en la base de datos Pfam versión 34.0. Estos resultados se presentan en la Tabla X.

Tabla X. Resultados de búsqueda de dominios funcionales para las proteínas blanco de cannabinoides y terpenos en la base de datos Pfam versión 34.0.

Código ID Pfam	PF00001	PF14651	PF12796	PF00520	PF13927	PF07679	PF17988	PF07714	PF00067	PF18139	PF00135	PF08674
Dominio funcional	7m_1	Lipocalin_7	Ank_2	Ion_trans	Ig_3	I-set	VEGFR-2_TMD	PK_Tyr_Ser-Thr	p450	LSDAT_euk	COesterase	AChE_tetra
Proteínas	CB1R ratón	x										
	CB1R humano	x										
	CB1R rata	x										
	CB2R ratón	x										
	CB2R humano	x										
	D3 dopamine receptor humano	x										
	FABP1 ratón		x									
	TRPA1 rata			8x	x							
	VGFR 2 humano				2x	2x	x	x				
	CYP 450 1A humano								x			
	GPR55 humano	x										
	TRPM8 rata									x		
	ACHE										x	x
	BCHE										x	x

7tm_1: receptor transmembrana 7 (familia de rodopsinas); Lipocalin_7: familia de proteínas de unión a lipocalina/ácidos

grasos citosólicos; Ank_2: repeticiones de anquirina; Ion_trans: proteína de transporte de iones; Ig_3: dominio inmunoglobulina; I-set: dominio I-set de inmunoglobulinas; VEGFR-2_TMD: VEGFR-2 dominio transmembrana; Pk_Tyr_Ser-Thr: dominio proteína tirosina y serina/treonina quinasa; p450: citocromo p450; LSDAT_euk: dominio SLOG en TRPM; Coesterase: familia carboxilesterasa; AChE_tetra: dominio de tetramerización de acetilcolinesterasa. Los números al lado de las x corresponden a las veces que se repiten tales dominios.

Una vez determinados los dominios funcionales de las proteínas, se realizó la búsqueda en el *software* HMMER.

En la tabla XI, se observan los resultados del análisis HMMER, que corresponden a los códigos de proteínas de NCBI presentes en los proteomas de las bacterias seleccionadas que podrían potencialmente ser afines a moléculas provenientes de *C. sativa*.

Tabla XI. Resultados análisis HMMER

Proteína	Dominios funcionales	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Shigella flexneri</i>	<i>Salmonella enterica typhimurium</i>	<i>Campylobacter jejuni</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Helicobacter pylori</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
CB1R ratón	7m_1							
CB1R humano	7m_1							
CB1R rata	7m_1							
CB2R ratón	7m_1							
CB2R humano	7m_1							
D3 dopamine receptor	7m_1							
FABP1 ratón	Lipocalin_7							
TRPA1 rata	Ion_trans	NP_250187.1		NP_460700.1				YP_005227486.1
	Ank_2	NP_251188.1 NP_251977.1 NP_253302.1			YP_002344241.1			YP_005229361.1
VGFR 2 humano	Ig_3							
	I-set							
	VEGFR-2_TMD							
	PK_Tyr_Ser-Thr	NP_248764.1 NP_250362.1 NP_250473.1 NP_251192.1				YP_499726.1		
CYP 450 1A humano	p450	NP_252369.1 NP_252021.1 NP_251165.1			YP_002344794.1			
GPR55 humano	7m_1							
TRPM8 rata	LSDAT_euk							
ACHE humano	COesterase			NP_460582.1		YP_501210.1		YP_005227224.1
	AChE_tetra							
BCHE humano	COesterase			NP_460582.1		YP_501210.1		YP_005227224.1
	AChE_tetra							

Cont. Tabla XI.

Proteína	Dominios funcionales	<i>Enterococcus faecium</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	<i>Enterobacter sp</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Acinetobacter baumannii</i>	<i>Escherichia coli</i>
CB1R ratón	7m_1							
CB1R humano	7m_1							
CB1R rata	7m_1							
CB2R ratón	7m_1							
CB2R humano	7m_1							
D3 dopamine receptor	7m_1							
FABP1 ratón	Lipocalin_7							
TRPA1 rata	lon_trans				WP_201268145.1	WP_000731162.1	WP_001221039.1	
	Ank_2				WP_048029257.1		WP_001232204.1 WP_001985065.1 WP_000639068.1	NP_414852.1
VGFR 2 humano	Ig_3							
	I-set							
	VEGFR-2_TMD							
	PK_Tyr_Ser-Thr	WP_002287377.1			WP_104949491.1 WP_104950747.1		WP_000614540.1	
CYP 450 1A humano	p450	WP_002289099.1						
GPR55 humano	7m_1							
TRPM8 rata	LSDAT_euk							
ACHE humano	COesterase				WP_104948595.1		WP_000214715.1	
	AChE_tetra							
BCHE humano	COesterase				WP_104948595.1		WP_000214715.1	
	AChE_tetra							

En la tabla XI se registran los resultados del análisis HMMER. Los códigos corresponden a códigos de proteínas de la base de datos NCBI.

Además, podemos observar que, en ningún proteoma de las bacterias analizadas, se encuentran proteínas con dominios similares a los dominios funcionales pertenecientes a las proteínas receptor CB₁, receptor CB₂, receptor de dopamina D₃, FABP1, GPR55 y TRPM8.

Además, dentro de las bacterias que son sensibles a cannabinoides reportadas en la literatura, encontramos a *S. aureus*, *Enterococcus faecium* y *E. coli* (Appendino et al., 2008; Elsohly et al., 1982; Farha et al., 2020; Van Klingerén, B. & Ten Ham, M, 1976; Wassmann et al., 2020), las que según el análisis HMMER, poseen proteínas con dominios que podrían potencialmente interactuar con cannabinoides.

Respecto a las otras bacterias, no se han realizado ensayos de sensibilidad, por lo que no es posible contrastar con los resultados de la tabla (Tabla XI).

Sin embargo, si realizamos un análisis más profundo y comparamos con la literatura disponible, podemos observar que en el caso de *S. aureus*, se encuentra el dominio PK_Tyr_Ser-Thr, dominio que potencialmente interactúa con THC, y que además ha reportado sensibilidad a este cannabinoide (Appendino et al., 2008; Van Klingerén, B. & Ten Ham, M, 1976).

Adicionalmente, en el proteoma de *E. coli*, se podría encontrar una proteína con un dominio similar a Ank_2, dominio funcional de la proteína TRPA1. Esta proteína es un blanco conocido del cannabinoide CBG, al que previamente, se ha reportado sensibilidad (Farha et al., 2020).

Respecto a los resultados de los dominios funcionales de proteínas blanco de los terpenos α -bisabolol y guaiol (COesterase y AChE_tetra), estos aparecen presentes en los proteomas de diversas bacterias Gram positivas y Gram negativas. A pesar de ello, de estas bacterias, la única que se condice con la literatura, es *S. aureus* (Singh, et al., 2017; Kosgodage 2019). Esto podría indicar que los mecanismos de acción del efecto antibacteriano de los terpenos guaiol y α -bisabolol sean diferentes para bacterias Gram positivas y Gram negativas.

A pesar de que este análisis sugiere nuevos blancos de acción para el mecanismo antibacteriano de moléculas presentes en la planta *Cannabis sativa*, estos deben ser confirmados con otras técnicas, tales como modelamiento molecular para estudiar el sitio de unión y ensayos *in vitro* para corroborar la unión de las moléculas a las proteínas, por ejemplo, ensayos radioactivos o fluorescentes, cristalografía y resonancia magnética nuclear.

Estos resultados, podrían indicar nuevos caminos a investigar en la búsqueda de los mecanismos de acción antibacterianos para moléculas presentes en la planta *Cannabis sativa*.

DISCUSIÓN

En relación al efecto antibacteriano de los cannabinoides y su mecanismo de acción revisados previamente, podemos inferir que se trata de un mecanismo complejo, dados los diversos componentes de la planta *C. sativa*. Según los estudios expuestos en esta revisión bibliográfica, se propone un mecanismo combinado (Figura 5), con tres blancos de acción principales: el primero corresponde a la acción directa e indirecta sobre el peptidoglicano. Así, los cannabinoides podrían interactuar con las proteínas PBP (*penicillin binding protein*) (Cortes et al., 2020) o regular a la baja genes como *ezrA*, requerido para la síntesis de PGN (Wassmann et al., 2020) alterando así su síntesis. Por otro lado, los terpenos podrían inhibir genes codificantes para enzimas encargadas de la síntesis de glucano (Gtfs) (Moo et al., 2020).

El segundo compete a las bombas de expulsión, que podrían ser inhibidas por terpenos (Alav et al., 2018). Dichos terpenos podrían además disminuir la expresión de genes asociados a bombas de expulsión, como ha sido reportado para los genes *bmeB1* y *bmeB2* (Jang et al., 2020).

Y tercero, un mecanismo que propone la interacción de cannabinoides con la membrana bacteriana, la que por su lipofilicidad podría formar poros ya sea de forma directa mediante la cola n-pentil presente en su estructura química (Karas et al., 2020) o

bien mediante la interacción con proteínas afines a cannabinoides y/o terpenos (Tabla XI).

A los mecanismos antibacterianos propuestos por la literatura, mediante el análisis HMMER realizado, proponemos potenciales nuevos blancos de acción para moléculas con propiedades antibacterianas presentes en *Cannabis sativa*. Dentro de estos se proponen el dominio PK_Tyr_Ser-Thr, perteneciente a la proteína VGFR2, de la que podemos encontrar proteínas similares en algunos proteomas bacterianos y el dominio Ank_2, de la proteína TRPA1 (Tabla XI). En ambos casos, tales dominios se encuentran en proteomas de bacterias que previamente han documentado ser sensibles a la acción de cannabinoides (Tabla XI). En el caso de los otros potenciales blancos, se debe analizar la sensibilidad a cannabinoides y terpenos para verificar si concuerdan los resultados y plantearlos como posibles blancos de acción antibacteriana.

En este mismo sentido, tanto los mecanismos descritos en la literatura como los resultados obtenidos en la tabla XI, indican que las interacciones moleculares de los cannabinoides y/o terpenos podrían ser a nivel de membrana plasmática, a nivel intracelular, o ambos. De esta forma, se alteraría la permeabilidad de la membrana plasmática y se observarían cambios en el potencial de membrana como se ha registrado en algunos estudios (Moo et al., 2020; Wassmann et al., 2020).

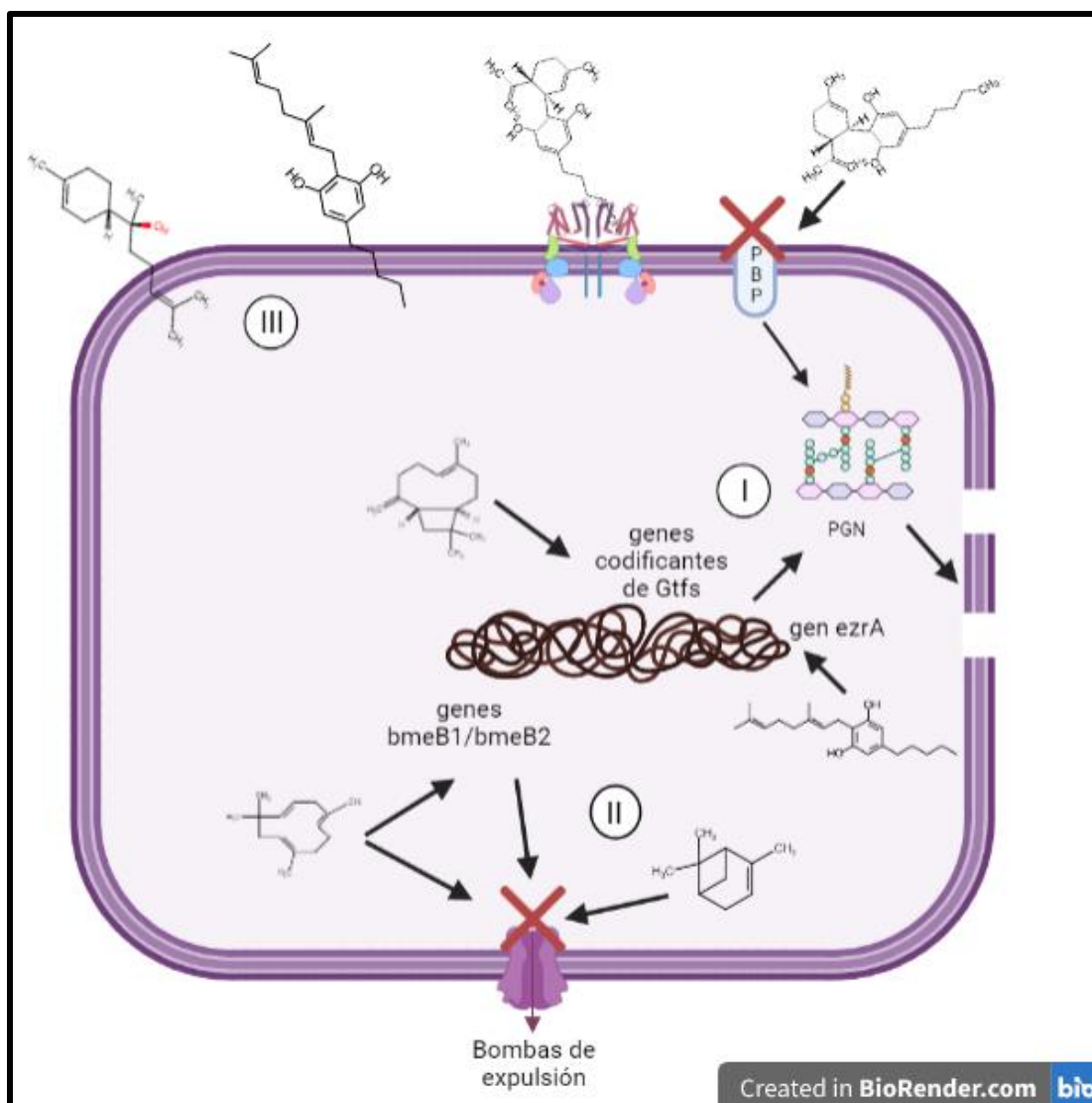


Figura 5. Resumen de los mecanismos de acción antibacteriana para la planta *C. sativa* sobre las bacterias, según la literatura revisada. Imagen creada en Biorender.com.

Adicionalmente, al analizar la bibliografía (Tablas I y II) que evidencia el efecto antibacteriano de la planta *C. sativa*, dado por los cannabinoides y terpenos, podemos determinar que su espectro de acción sería amplio, afectando así, a bacterias Gram positivas y Gram negativas. No obstante, estudios anteriores, proponen que los mecanismos de acción para bacterias Gram positivas y Gram negativas, podrían diferir (Kosgodage et al., 2019), por lo que es necesario realizar más estudios para establecer tales diferencias.

Por otro lado, a partir de la literatura revisada, se responden las interrogantes de cómo se debe administrar, a quién se debe administrar y por qué se deben administrar tales fármacos. En este sentido y para dar respuestas a tales interrogantes, hemos de observar la evidencia, y esta propone su utilización en una amplia gama de enfermedades en las que los cannabinoides podrían participar mediante la modulación del sistema endocannabinoide (Sampson, 2021). Adicionalmente, ya existen fármacos hechos a base de *C. sativa* aprobados por la FDA que se utilizan actualmente en el tratamiento de la sintomatología de diversas patologías (Tabla III).

Respecto a la dosificación, esta debe determinarse antes de prescribir considerando que la Cmax diferirá según la vía de administración (Tabla V); sin embargo, es relevante atender que, aunque las dosis sean elevadas, la ventana terapéutica es amplia por lo que podemos considerar seguro su uso (Banister et al., 2019).

También se deben tener en cuenta las variables que pueden afectar la biodisponibilidad de los cannabinoides en cada paciente: frecuencia de la administración, la forma farmacéutica (Bouquié et al., 2018; Foster et al., 2019) y la ingesta de otros fármacos que eventualmente pueden interactuar con los cannabinoides y/o terpenos (Alves et al., 2020; Franco & Perucca, 2019).

El segundo factor a tener en consideración, responde a cómo varía el efecto farmacológico de estos cuando utilizamos moléculas aisladas o extractos de la planta completa. Se hace necesario cuestionarnos el efecto *entourage* de la planta (Namdar et al., 2019; Russo, 2017; Santiago et al., 2019; Worth, 2019), sustentado por la literatura, por lo que se requiere realizar investigaciones para profundizar en los mecanismos de acción conjunta de moléculas presentes en *C. sativa*.

Y el tercer factor relevante, es la discusión del estado legal del *Cannabis* en el mundo, y que se debe distinguir entre el uso con fines medicinales y el uso recreativo, dado que ya se ha observado mediante los fármacos aprobados por el FDA, que son seguros e incluso pueden tener menos efectos secundarios que otros fármacos (Franco & Perucca, 2019). Actualmente, en Europa y Estados Unidos, la mayoría de países y estados autorizan el uso de medicinas basadas en cannabinoides o preparaciones magistrales de *Cannabis* (Ran Abuhasira et al., 2018).

En relación al uso de *C. sativa* como antibacteriano se deben tener en especial consideración la vía de administración y cómo alcanzar concentraciones efectivas,

además de estandarizar el contenido de cannabinoides para determinar la dosificación precisa para llevar a cabo un tratamiento adecuado.

Por último, precisar en el estudio del mecanismo de acción antibacteriano de la planta *Cannabis sativa*, permite un mejor manejo farmacológico de la planta, independiente de su objetivo y abrir espacios legales es fundamental para facilitar los estudios futuros.

CONCLUSIÓN

En esta revisión, se ha analizado la literatura disponible respecto a las moléculas de la planta *C. sativa*, con especial énfasis en moléculas útiles para el tratamiento de infecciones asociadas a la atención en salud, con el objetivo de dar respuesta a su mecanismo de acción antibacteriano. Concluyéndose que, para esto, se deben tener en cuenta variados factores con el fin de describir los mecanismos moleculares que permiten el uso terapéutico de fármacos basados en la planta *C. sativa* y sopesar sus ventajas y desventajas respecto a otros tratamientos utilizados actualmente.

Por último, se proponen experimentos tales como ensayos de marcaje radioactivos, sondas fluorescentes, resonancia magnética nuclear y ensayos de microscopía, con el fin de comprobar los resultados obtenidos y así tener claridad sobre los mecanismos de acción antibacterianos de la planta *Cannabis sativa*.

BIBLIOGRAFÍA

- Abey, N. O. (2018). *Cannabis sativa* (Marijuana) alters blood chemistry and the cytoarchitecture of some organs in Sprague Dawley rat models. *Food and Chemical Toxicology*, 116, 292–297.
- Adeolu, M., Alnajar, S., Naushad, S., & S. Gupta, R. (2016). Genome-based phylogeny and taxonomy of the 'Enterobacteriales': Proposal for Enterobacterales ord. nov. divided into the families Enterobacteriaceae, Erwiniaceae fam. nov., Pectobacteriaceae fam. nov., Yersiniaceae fam. nov., Hafniaceae fam. nov., Morganellaceae fam. nov., and Budviciaceae fam. nov. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 66(12), 5575–5599.
- Ahmad, W., T. Tamboli, E., Ali, A., Amir, M., Zaidi, S. M. A., & Ahmad, S. (2019). *Didymocarpus Pedicellatus* R. Br.: Qualitative and Quantitative GCMS Approach for Quality Control in Traditional Poly-Herbal Formulation with In Vitro Antioxidant and Antimicrobial Activity. *Oriental Journal of Chemistry*, 35(2), 648–657.
- Alav, I., Sutton, J. M., & Rahman, K. M. (2018). Role of bacterial efflux pumps in biofilm formation. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 73(8), 2003–2020.
- Almadiy, A. A., Nenaah, G. E., Al Assiuty, B. A., Moussa, E. A., & Mira, N. M. (2016). Chemical composition and antibacterial activity of essential oils and major fractions of four *Achillea* species and their nanoemulsions against foodborne bacteria. *LWT - Food Science and Technology*, 69, 529–537.
- Alves, P., Amaral, C., Teixeira, N., & Correia-da-Silva, G. (2020). *Cannabis sativa*: Much more beyond Δ^9 -tetrahydrocannabinol. *Pharmacological Research*, 157, 104822.
- Amin, M. R., & Ali, D. W. (2019). Pharmacology of Medical Cannabis. En A. N. Bukiya (Ed.), *Recent Advances in Cannabinoid Physiology and Pathology* (Vol. 1162, pp. 151–165). Springer International Publishing.
- Anand, U., Jacobo-Herrera, N., Altemimi, A., & Lakhssassi, N. (2019). A Comprehensive Review on Medicinal Plants as Antimicrobial Therapeutics: Potential Avenues of Biocompatible Drug Discovery. *Metabolites*, 9(11), 258.

- Andre, C. M., Hausman, J.-F., & Guerriero, G. (2016). *Cannabis sativa*: The Plant of the Thousand and One Molecules. *Frontiers in Plant Science*, 7.

- Andriotis, E. G., Papi, R. M., Paraskevopoulou, A., & Achilias, D. S. (2021). Synthesis of D-Limonene Loaded Polymeric Nanoparticles with Enhanced Antimicrobial Properties for Potential Application in Food Packaging. *Nanomaterials*, 11(1), 191.

- Appendino, G., Gibbons, S., Giana, A., Pagani, A., Grassi, G., Stavri, M., Smith, E., & Rahman, M. M. (2008). Antibacterial Cannabinoids from *Cannabis sativa*: A Structure–Activity Study. *Journal of Natural Products*, 71(8), 1427–1430.

- Asati, A. K. A. A. K., Sahoo, H. B. S. H. B., Sahu, S. S. S., & Dwivedi, A. D. A. (2017). Phytochemical and pharmacological profile of *Cannabis sativa* L. *International Journal of Indigenous Herbs and Drugs*, 37-45.

- Aymerich, M. S., Aso, E., Abellanas, M. A., Tolon, R. M., Ramos, J. A., Ferrer, I., Romero, J., & Fernández-Ruiz, J. (2018). Cannabinoid pharmacology/therapeutics in chronic degenerative disorders affecting the central nervous system. *Biochemical Pharmacology*, 157, 67–84.

- Banister, S. D., Arnold, J. C., Connor, M., Glass, M., & McGregor, I. S. (2019). Dark classics in chemical neuroscience: Δ^9 -tetrahydrocannabinol. *ACS chemical neuroscience*, 10(5), 2160-2175..

- Baroi, S., Saha, A., Bachar, R., & Bachar, S. C. (2020). Pharmacognostical, phytochemical and pharmacological potentials of *Cannabis sativa* L. 10.

- Bavestrello, L., & Cabello, Á. (2011). Consumo comunitario de antimicrobianos en Chile, 2000-2008. *Revista Chilena de Infectología*, 28(2), 107-112.

- Bei, W., Zhou, Y., Xing, X., Zahi, M. R., Li, Y., Yuan, Q., & Liang, H. (2015). Organogel-nanoemulsion containing nisin and D-limonene and its antimicrobial activity. *Frontiers in Microbiology*, 6.

- Berman, P., Futoran, K., Lewitus, G. M., Mukha, D., Benami, M., Shlomi, T., & Meiri, D. (2018). A new ESI-LC/MS approach for comprehensive metabolic profiling of phytocannabinoids in Cannabis. *Scientific Reports*, 8(1), 14280.

- Bickmore, W., Cunningham-Burley, S., Frame, M., Braben, D., Sonne, C., Nilsson, J. A., Bagge, O., Ny, L., & Stekel, D. (2018). Funding: Gamble on radical proposals. 1.

- Bonini, S. A., Premoli, M., Tambaro, S., Kumar, A., Maccarinelli, G., Memo, M., & Mastinu, A. (2018). Cannabis sativa: A comprehensive ethnopharmacological review of a medicinal plant with a long history. *Journal of Ethnopharmacology*, 227, 300–315.

- Bonten, M. J. (2012). Colonization pressure: A critical parameter in the epidemiology of antibiotic-resistant bacteria. *Critical Care*, 16(4), 142.

- Booth, J. K., & Bohlmann, J. (2019). Terpenes in Cannabis sativa – From plant genome to humans. *Plant Science*, 284, 67–72.

- Bouquie, R., Deslandes, G., Mazaré, H., Cogné, M., Mahé, J., Grégoire, M., & Joliet, P. (2018). Cannabis and anticancer drugs: Societal usage and expected pharmacological interactions - a review. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, 32(5), 462–484.

- Brenner F., P., Nercelles M., P., Pohlenz A., M., & Otaíza O., F. (2003). Costo de las infecciones intrahospitalarias en hospitales chilenos de alta y mediana complejidad. *Revista Chilena de Infectología*, 20(4).

- Brierley, D. I., Samuels, J., Duncan, M., Whalley, B. J., & Williams, C. M. (2017). A cannabigerol-rich Cannabis sativa extract, devoid of Δ^9 -tetrahydrocannabinol, elicits hyperphagia in rats. *Behavioural Pharmacology*, 28(4), 280–284.

- Brown, J. D. (2020). Potential Adverse Drug Events with Tetrahydrocannabinol (THC) Due to Drug–Drug Interactions. *Journal of Clinical Medicine*, 9(4), 919.

- Brunetti, P., Faro, A. F. L., Pirani, F., Berretta, P., Pacifici, R., Pichini, S., & Busardò, F. P. (2020). Pharmacology and legal status of cannabidiol. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*, 56(3), 285-291.
- Busl, K. M. (2019). Healthcare-Associated Infections in the Neurocritical Care Unit. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 19(10), 76.
- Cabrera-Freitag, P., Infante, S., Bartolomé, B., Álvarez-Perea, A., Fuentes-Aparicio, V., & Zapatero Remón, L. (2019). Anaphylaxis Related to Passive Second-Hand Exposure to Cannabis sativa Cigarette Smoke in Adolescents. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*, 29(4), 298–300.
- Camilleri, M. (2018). Cannabinoids and gastrointestinal motility: Pharmacology, clinical effects, and potential therapeutics in humans. *Neurogastroenterology & Motility*, 30(9), e13370.
- Cascio, M. G., Pertwee, R. G., & Marini, P. (2017). The Pharmacology and Therapeutic Potential of Plant Cannabinoids. En S. Chandra, H. Lata, & M. A. ElSohly (Eds.), *Cannabis sativa L. - Botany and Biotechnology* (pp. 207–225). Springer International Publishing.
- Cavalieri, E., Bergamini, C., Mariotto, S., Leoni, S., Perbellini, L., Darra, E., Suzuki, H., Fato, R., & Lenaz, G. (2009). Involvement of mitochondrial permeability transition pore opening in α -bisabolol induced apoptosis. *FEBS Journal*, 276(15), 3990–4000.
- Choudhary, M. I., Batool, I., Atif, M., Hussain, S., & Atta-ur-Rahman. (2007). Microbial Transformation of (–)-Guaiol and Antibacterial Activity of Its Transformed Products. *Journal of Natural Products*, 70(5), 849–852.
- Citti, C., Linciano, P., Russo, F., Luongo, L., Iannotta, M., Maione, S., Laganà, A., Capriotti, A. L., Forni, F., Vandelli, M. A., Gigli, G., & Cannazza, G. (2019). A novel phytocannabinoid isolated from Cannabis sativa L. with an in vivo cannabimimetic activity higher than Δ^9 -tetrahydrocannabinol: Δ^9 -Tetrahydrocannabiphorol. *Scientific Reports*, 9(1), 20335.
- Cortes, E., Mora, J., & Márquez, E. (2020). Modelling the Anti-Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus (MRSA) Activity of Cannabinoids: A QSAR and Docking Study. *Crystals*, 10(8), 692.

- Cox, E. J., Maharao, N., Patilea-Vrana, G., Unadkat, J. D., Rettie, A. E., McCune, J. S., & Paine, M. F. (2019). A marijuana-drug interaction primer: Precipitants, pharmacology, and pharmacokinetics. *Pharmacology & Therapeutics*, 201, 25–38.

- Crippa, J. A., Guimarães, F. S., Campos, A. C., & Zuardi, A. W. (2018). Translational Investigation of the Therapeutic Potential of Cannabidiol (CBD): Toward a New Age. *Frontiers in Immunology*, 9, 2009.

- Davidson, C., Opacka-Juffry, J., Arevalo-Martin, A., Garcia-Ovejero, D., Molina-Holgado, E., & Molina-Holgado, F. (2017). Spicing Up Pharmacology: A Review of Synthetic Cannabinoids From Structure to Adverse Events. En *Advances in Pharmacology* (Vol. 80, pp. 135–168). Elsevier.

- Davies, J., & Davies, D. (2010). Origins and Evolution of Antibiotic Resistance. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 74(3), 417–433.

- De Lucca, A. J., Pauli, A., Schilcher, H., Sien, T., Bhatnagar, D., & Walsh, T. J. (2011). Fungicidal and Bactericidal Properties of Bisabolol and Dragosantol. *Journal of Essential Oil Research*, 23(3), 47–54.

- De Marchi, N., De Petrocellis, L., Orlando, P., Daniele, F., Fezza, F., & Di Marzo, V. (2003). Endocannabinoid signalling in the blood of patients with schizophrenia. *Lipids in health and disease*, 2(1), 1-9.

- Decuyper, I. I., Van Gasse, A. L., Cop, N., Sabato, V., Faber, M. A., Mertens, C., Bridts, C. H., Hagendorens, M. M., De Clerck, L., Rihs, H. P., & Ebo, D. G. (2017). Cannabis sativa allergy: Looking through the fog. *Allergy*, 72(2), 201–206.

- Deiana, S. (2013). Medical use of cannabis. Cannabidiol: A new light for schizophrenia?: Cannabidiol: a new light for schizophrenia? *Drug Testing and Analysis*, 5(1), 46–51.

- DeLong, G. T., Wolf, C. E., Poklis, A., & Lichtman, A. H. (2010). Pharmacological evaluation of the natural constituent of Cannabis sativa, cannabichromene and its modulation by Δ^9 -tetrahydrocannabinol☆. *Drug and Alcohol Dependence*, 112(1–2), 126–133.

- Deodhar, M., Al Rihani, S. B., Arwood, M. J., Darakjian, L., Dow, P., Turgeon, J., & Michaud, V. (2020). Mechanisms of CYP450 Inhibition: Understanding Drug-Drug Interactions Due to Mechanism-Based Inhibition in Clinical Practice. *Pharmaceutics*, 12(9), 846.

- Devinsky, O., Marsh, E., Friedman, D., Thiele, E., Laux, L., Sullivan, J., Miller, I., Flamini, R., Wilfong, A., Filloux, F., Wong, M., Tilton, N., Bruno, P., Bluvstein, J., Hedlund, J., Kamens, R., Maclean, J., Nangia, S., Singhal, N. S., ... Cilio, M. R. (2016). Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: An open-label interventional trial. *The Lancet Neurology*, 15(3), 270–278.

- Dhadwal, G., & Kirchhof, M. G. (2018). The Risks and Benefits of Cannabis in the Dermatology Clinic. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*, 22(2), 194–199.

- Dhar, P., Chan, P., Cohen, D. T., Khawam, F., Gibbons, S., Snyder-Leiby, T., Dickstein, E., Rai, P. K., & Watal, G. (2014). Synthesis, Antimicrobial Evaluation, and Structure–Activity Relationship of α -Pinene Derivatives. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 62(16), 3548–3552.

- Dhein, S. (2020). Different Effects of Cannabis Abuse on Adolescent and Adult Brain. *Pharmacology*, 105(11–12), 609–617.

- Di Marzo, V. (2006). A brief history of cannabinoid and endocannabinoid pharmacology as inspired by the work of British scientists. *Trends in Pharmacological Sciences*, 27(3), 134–140.

- do Amaral, F. L. E., Farias, T. C., de Brito, R. C., de Melo, T. R., Ferreira, P. B., Lima, Z. N., da Silva, F. F. M., & Ferreira, S. B. (2020). Effect of the Association and Evaluation of the Induction to Adaptation of the (+)- α -pinene with Commercial Antimicrobials against Strains of *Escherichia coli*. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 20(25), 2300–2307.

- Dume, R., & Lammers, E. (2020). Demystifying Cannabis: A Review of Its Pharmacology, Use in Pain, and Safety Concerns. *Orthopaedic Nursing*, 39(4), 264–267.

- Eddy, S. R. (2020). HMMER User's Guide. 227.

- El-Alfy, A. T., Ivey, K., Robinson, K., Ahmed, S., Radwan, M., Slade, D., Khan, I.,
- ElSohly, M., & Ross, S. (2010). Antidepressant-like effect of Δ^9 -tetrahydrocannabinol and other cannabinoids isolated from *Cannabis sativa* L. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 95(4), 434–442.
- Ellis, T. N., & Kuehn, M. J. (2010). Virulence and Immunomodulatory Roles of Bacterial Outer Membrane Vesicles. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 74(1), 81–94.
- Elsohly, H. N., Turner, C. E., Clark, A. M., & Elsohly, M. A. (1982). Synthesis and Antimicrobial Activities of Certain Cannabichromene and Cannabigerol Related Compounds. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 71(12), 1319–1323.
- Erridge, S., Mangal, N., Salazar, O., Pacchetti, B., & Sodergren, M. H. (2020). Cannflavins – From plant to patient: A scoping review. *Fitoterapia*, 146, 104712.
- Esposito, G., Filippis, D. D., Cirillo, C., Iuvone, T., Capoccia, E., Scuderi, C., Steardo, A., Cuomo, R., & Steardo, L. (2013). Cannabidiol in Inflammatory Bowel Diseases: A Brief Overview: CBD AND IBD. *Phytotherapy Research*, 27(5), 633–636.
- Farha, M. A., El-Halfawy, O. M., Gale, R. T., MacNair, C. R., Carfrae, L. A., Zhang, X., Jentsch, N. G., Magolan, J., & Brown, E. D. (2020). Uncovering the Hidden Antibiotic Potential of Cannabis. *ACS Infectious Diseases*, 6(3), 338–346.
- Fleming, A. (1929). On the Antibacterial Action of Cultures of a *Penicillium*, with Special Reference to their Use in the Isolation of *B. influenzae*. *British journal of experimental pathology*, 10(3), 226–236.
- Fleury-Teixeira, P., Caixeta, F. V., Ramires da Silva, L. C., Brasil-Neto, J. P., & Malcher-Lopes, R. (2019). Effects of CBD-Enriched *Cannabis sativa* Extract on Autism Spectrum Disorder Symptoms: An Observational Study of 18 Participants Undergoing Compassionate Use. *Frontiers in Neurology*, 10, 1145.
- Foster, B. C., Abramovici, H., & Harris, C. S. (2019). Cannabis and Cannabinoids: Kinetics and Interactions. *The American Journal of Medicine*, 132(11), 1266–1270.

- Franco, V., & Perucca, E. (2019). Pharmacological and Therapeutic Properties of Cannabidiol for Epilepsy. *Drugs*, 79(13), 1435–1454.

- Freire-Moran, L., Aronsson, B., Manz, C., Gyssens, I. C., So, A. D., Monnet, D. L., & Cars, O. (2011). Critical shortage of new antibiotics in development against multidrug-resistant bacteria—Time to react is now. *Drug Resistance Updates*, 14(2), 118–124.

- Galletta, M., Reekie, T. A., Nagalingam, G., Bottomley, A. L., Harry, E. J., Kassiou, M., & Triccas, J. A. (2020). Rapid Antibacterial Activity of Cannabichromenic Acid against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Antibiotics*, 9(8), 523.

- Gaston, T. E., & Friedman, D. (2017). Pharmacology of cannabinoids in the treatment of epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 70, 313–318

- Gaulton, A., Hersey, A., Nowotka, M., Bento, A. P., Chambers, J., Mendez, D., Mutowo, P., Atkinson, F., Bellis, L. J., Cibrián-Uhalte, E., Davies, M., Dedman, N., Karlsson, A., Magariños, M. P., Overington, J. P., Papadatos, G., Smit, I., & Leach, A. R. (2017). The ChEMBL database in 2017. *Nucleic Acids Research*, 45(D1), D945–D954.

- Ghosh, A., Ricke, S. C., Almeida, G., & Gibson, K. E. (2016). Combined Application of Essential Oil Compounds and Bacteriophage to Inhibit Growth of *Staphylococcus aureus* In Vitro. *Current Microbiology*, 72(4), 426–435.

- Giacoppo, S., Mandolino, G., Galuppo, M., Bramanti, P., & Mazzon, E. (2014). Cannabinoids: New Promising Agents in the Treatment of Neurological Diseases. *Molecules*, 19(11), 18781–18816.

- Gilbert, J. D., Grabowski, M., & Byard, R. W. (2017). Intravenous administration of cannabis and lethal anaphylaxis. *Medicine, Science and the Law*, 57(2), 91–94.

- Głodowska, M. (2016). *Cannabis sativa* L. and its antimicrobial properties – A review.

- Gomes, F. V., Del Bel, E. A., & Guimarães, F. S. (2013). Cannabidiol attenuates catalepsy induced by distinct pharmacological mechanisms via 5-HT_{1A} receptor activation in mice. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 46, 43–47.

- Grant, K. S., Petroff, R., Isoherranen, N., Stella, N., & Burbacher, T. M. (2018). Cannabis use during pregnancy: Pharmacokinetics and effects on child development. *Pharmacology & Therapeutics*, 182, 133–151

- Grotenhermen, F. (2003). Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Cannabinoids. *Clin Pharmacokinet*, 34.

- Hall, W. (2015). What has research over the past two decades revealed about the adverse health effects of recreational cannabis use?. *Addiction*, 110(1), 19-35.

- Han, G. H., Kim, S. K., Yoon, P. K.-S., Kang, Y., Kim, B. S., Fu, Y., Sung, B. H., Jung, H. C., Lee, D.-H., Kim, S.-W., & Lee, S.-G. (2016). Fermentative production and direct extraction of (–)- α -bisabolol in metabolically engineered *Escherichia coli*. *Microbial Cell Factories*, 15(1), 185.

- Hanuš, L. O., Meyer, S. M., Muñoz, E., Tagliatatela-Scafati, O., & Appendino, G. (2016). Phytocannabinoids: A unified critical inventory. *Natural Product Reports*, 33(12), 1357–1392.

- Harbarth, S., Balkhy, H. H., Goossens, H., Jarlier, V., Kluytmans, J., Laxminarayan, R., Saam, M., Van Belkum, A., & Pittet, D. (2015). Antimicrobial resistance: One world, one fight! *Antimicrobial Resistance and Infection Control*, 4(1), 49.

- Hayakawa, K., Mishima, K., Nozako, M., Hazekawa, M., Irie, K., Fujioka, M., Orito, K., Abe, K., Hasebe, N., Egashira, N., Iwasaki, K., & Fujiwara, M. (2007). Delayed treatment with cannabidiol has a cerebroprotective action via a cannabinoid receptor-independent myeloperoxidase-inhibiting mechanism: Cerebroprotective action of cannabidiol. *Journal of Neurochemistry*, 102(5), 1488–1496.

- Heblinski, M., Santiago, M., Fletcher, C., Stuart, J., Connor, M., McGregor, I. S., & Arnold, J. C. (2020). Terpenoids Commonly Found in *Cannabis sativa* Do Not

Modulate the Actions of Phytocannabinoids or Endocannabinoids on TRPA1 and TRPV1 Channels. *Cannabis and Cannabinoid Research*, 5(4), 305–317.

- Howlett, A. C. (2002). International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of Cannabinoid Receptors. *Pharmacological Reviews*, 54(2), 161–202.
- Instituto de Salud Pública de Chile, 2018. Boletín de resistencia antimicrobiana. BoletinRam2018-08012019A.pdf (ispch.cl)
- Iseppi, R., Brighenti, V., Licata, M., Lambertini, A., Sabia, C., Messi, P., Pellati, F., & Benvenuti, S. (2019). Chemical Characterization and Evaluation of the Antibacterial Activity of Essential Oils from Fibre-Type *Cannabis sativa* L. (Hemp). *Molecules*, 24(12), 2302.
- ISP informa sobre la resistencia a los antimicrobianos y los antibióticos más vendidos en Chile. 29 de Noviembre de 2020. Instituto de Salud Pública de Chile. Recuperado de Instituto de Salud Pública de Chile (ispch.cl)
- Izzo, A. A., Capasso, R., Aviello, G., Borrelli, F., Romano, B., Piscitelli, F., Gallo, L., Capasso, F., Orlando, P., & Di Marzo, V. (2012). Inhibitory effect of cannabichromene, a major non-psychotropic cannabinoid extracted from *Cannabis sativa*, on inflammation-induced hypermotility in mice: Cannabichromene and intestinal motility. *British Journal of Pharmacology*, 166(4), 1444–1460.
- Jang, H.-I., Rhee, K.-J., & Eom, Y.-B. (2020). Antibacterial and antibiofilm effects of α -humulene against *Bacteroides fragilis*. *Canadian Journal of Microbiology*, 66(6), 389–399.
- Javed, F., Al-Zawawi, A. S., Allemailem, K. S., Almatroudi, A., Mehmood, A., Divakar, D. D., & Al-Kheraif, A. A. (2020). Periodontal Conditions and Whole Salivary IL-17A and -23 Levels among Young Adult *Cannabis sativa* (Marijuana)-Smokers, Heavy Cigarette-Smokers and Non-Smokers. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(20), 7435.
- Javid, F. A., Phillips, R. M., Afshinjavid, S., Verde, R., & Ligresti, A. (2016). Cannabinoid pharmacology in cancer research: A new hope for cancer patients? *European Journal of Pharmacology*, 775, 1–14.

- Jiang, Y., Wu, N., Fu, Y.-J., Wang, W., Luo, M., Zhao, C.-J., Zu, Y.-G., & Liu, X.-L. (2011). Chemical composition and antimicrobial activity of the essential oil of Rosemary. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 32(1), 63–68.

- Kamali-Sarvestani, A., Hoseini, S. E., Mehrabani, D., Hashemi, S. S., & Derakhshanfar, A. (2020). Effects in rats of adolescent exposure to Cannabis sativa on emotional behavior and adipose tissue. *Bratislava Medical Journal*, 121(04), 297–301.

- Karas, J. A., Wong, L. J. M., Paulin, O. K. A., Mazeh, A. C., Hussein, M. H., Li, J., & Velkov, T. (2020). The Antimicrobial Activity of Cannabinoids. *Antibiotics*, 9(7), 406.

- Katz, D., Katz, I., Porat-Katz, B., & Shoenfeld, Y. (2017). Medical cannabis: Another piece in the mosaic of autoimmunity? *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 101(2), 230–238.

- Kinghorn, A. D., Falk, H., Gibbons, S., & Kobayashi, J. (Eds.). (2017). *Phytocannabinoids: Unraveling the Complex Chemistry and Pharmacology of Cannabis sativa* (Vol. 103). Springer International Publishing.

- Klahn, P. (2020). Cannabinoids-Promising Antimicrobial Drugs or Intoxicants with Benefits? *Antibiotics*, 9(6), 297.

- Klein, E. Y., Tseng, K. K., Pant, S., & Laxminarayan, R. (2019). Tracking global trends in the effectiveness of antibiotic therapy using the Drug Resistance Index. *BMJ Global Health*, 4(2), e001315.

- Koethe, D., Pahlisch, F., Hellmich, M., Rohleder, C., Mueller, J. K., Meyer-Lindenberg, A., Torrey, E. F., Piomelli, D., & Leweke, F. M. (2019). Familial abnormalities of endocannabinoid signaling in schizophrenia. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 20(2), 117–125.

- Kosgodage, U. S., Matewele, P., Awamaria, B., Kraev, I., Warde, P., Mastroianni, G., Nunn, A. V., Guy, G. W., Bell, J. D., Inal, J. M., & Lange, S. (2019). Cannabidiol

Is a Novel Modulator of Bacterial Membrane Vesicles. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 9.

- Kovač, J., Šimunović, K., Wu, Z., Klančnik, A., Bucar, F., Zhang, Q., & Možina, S. S. (2015). Antibiotic Resistance Modulation and Modes of Action of (-)- α -Pinene in *Campylobacter jejuni*. *Plos One*, 10(4), e0122871.
- Krist, S., Banovac, D., Tabanca, N., Wedge, D. E., Gochev, V. K., Wanner, J., Schmidt, E., & Jirovetz, L. (2015). Antimicrobial Activity of Nerolidol and its Derivatives against Airborne Microbes and Further Biological Activities. *Natural Product Communications*, 10(1).
- Kuehn, M. J. (2005). Bacterial outer membrane vesicles and the host-pathogen interaction. *Genes & Development*, 19(22), 2645–2655.
- Lakstygai, A. M., Kolesnikova, T. O., Khatsko, S. L., Zabegalov, K. N., Volgin, A. D., Demin, K. A., Shevyrin, V. A., Wappler-Guzzetta, E. A., & Kalueff, A. V. (2019). DARK Classics in Chemical Neuroscience: Atropine, Scopolamine, and Other Anticholinergic Deliriant Hallucinogens. *ACS Chemical Neuroscience*, 10(5), 2144–2159.
- Lal, S., Shekher, A., Puneet, Narula, A. S., Abrahamse, H., & Gupta, S. C. (2021). Cannabis and its constituents for cancer: History, biogenesis, chemistry and pharmacological activities. *Pharmacological Research*, 163, 105302.
- Landmark, C. J., & Brandl, U. (2020). Pharmacology and drug interactions of cannabinoids. *Epileptic Disord*, 22, 7.
- Larramendi, C. H., López-Matas, M. Á., Ferrer, Á., Huertas, Á. J., Pagán, J. A., Navarro, L. Á., ... & Carnés, J. (2013). Prevalence of sensitization to Cannabis sativa. Lipid-transfer and thaumatin-like proteins are relevant allergens. *International archives of allergy and immunology*, 162(2), 115-122.
- Larsson, D. G. J., de Pedro, C., & Paxeus, N. (2007). Effluent from drug manufactures contains extremely high levels of pharmaceuticals. *Journal of Hazardous Materials*, 148(3), 751–755.

- Laxminarayan, R., & Chaudhury, R. R. (2016). Antibiotic Resistance in India: Drivers and Opportunities for Action. *PLOS Medicine*, 13(3).
- Lee, S. H., Choi, B. K., & Kim, Y. J. (2012). The cariogenic characters of xylitol-resistant and xylitol-sensitive *Streptococcus mutans* in biofilm formation with salivary bacteria. *Archives of oral biology*, 57(6), 697-703.
- Leite, A. M., Lima, E. D. O., Souza, E. L. D., Diniz, M. D. F. F. M., Trajano, V. N., & Medeiros, I. A. D. (2007). Inhibitory effect of beta-pinene, alpha-pinene and eugenol on the growth of potential infectious endocarditis causing Gram-positive bacteria. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, 43, 121-126.
- Lelario, F., Scrano, L., De Franchi, S., Bonomo, M. G., Salzano, G., Milan, S., Milella, L., & Bufo, S. A. (2018). Identification and antimicrobial activity of most representative secondary metabolites from different plant species. *Chemical and Biological Technologies in Agriculture*, 5(1).
- Lewis, M., Russo, E., & Smith, K. (2018). Pharmacological Foundations of Cannabis Chemovars. *Planta Medica*, 84(04), 225–233.
- Lim, X. Y., Tan, T. Y. C., Muhd Rosli, S. H., Sa'at, M. N. F., Sirdar Ali, S., & Syed Mohamed, A. F. (2021). Cannabis sativa subsp. sativa's pharmacological properties and health effects: A scoping review of current evidence. *Plos One*, 16(1).
- Lomazzi, M., Moore, M., Johnson, A., Balasegaram, M., & Borisch, B. (2019). Antimicrobial resistance – moving forward? *BMC Public Health*, 19(1), 858.
- Lowe, H., Steele, B., Bryant, J., Toyang, N., & Ngwa, W. (2021). Non-Cannabinoid Metabolites of Cannabis sativa L. with Therapeutic Potential. *Plants*, 10(2), 400.
- Machado Bergamaschi, M., Helena Costa Queiroz, R., Waldo Zuardi, A., & Alexandre S. Crippa, J. (2011). Safety and Side Effects of Cannabidiol, a Cannabis sativa Constituent. *Current Drug Safety*, 6(4), 237–249.
- Machowska, A., & Stålsby Lundborg, C. (2018). Drivers of Irrational Use of Antibiotics in Europe. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 16(1), 27.

- Manwell, L. A., Charchoglyan, A., Brewer, D., Matthews, B. A., Heipel, H., & Mallet, P. E. (2014). A vapourized Δ^9 -tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) delivery system part I: Development and validation of a pulmonary cannabinoid route of exposure for experimental pharmacology studies in rodents. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*, 70(1), 120–127.

- Martínez, V., Iriondo De-Hond, A., Borrelli, F., Capasso, R., del Castillo, M. D., & Abalo, R. (2020). Cannabidiol and Other Non-Psychoactive Cannabinoids for Prevention and Treatment of Gastrointestinal Disorders: Useful Nutraceuticals? *International Journal of Molecular Sciences*, 21(9), 3067.

- Mastinu, A., Premoli, M., Ferrari-Toninelli, G., Tambaro, S., Maccarinelli, G., Memo, M., & Bonini, S. A. (2018). Cannabinoids in health and disease: Pharmacological potential in metabolic syndrome and neuroinflammation. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*, 36(2).

- Mewalal, R., Rai, D. K., Kainer, D., Chen, F., Külheim, C., Peter, G. F., & Tuskan, G. A. (2017). Plant-derived terpenes: A feedstock for specialty biofuels. *Trends in biotechnology*, 35(3), 227-240.

- Michael Allan, G., Ramji, J., Perry, D., Ton, J., & Beahm, N. P. (2018). Simplified guideline for prescribing medical cannabinoids in primary care. 10.

- Miller, P. E., Guha, A., Khera, R., Chouairi, F., Ahmad, T., Nasir, K., Addison, D., & Desai, N. R. (2019). National Trends in Healthcare-Associated Infections for Five Common Cardiovascular Conditions. *The American Journal of Cardiology*, 124(7), 1140–1148.

- Mlost, J., Bryk, M., & Starowicz, K. (2020). Cannabidiol for Pain Treatment: Focus on Pharmacology and Mechanism of Action. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(22), 8870.

- Moo, C.-L., Yang, S.-K., Osman, M.-A., Yuswan, M. H., Loh, J.-Y., Lim, W.-M., Lim, S.-H.-E., & Lai, K.-S. (2020). Antibacterial Activity and Mode of Action of β -caryophyllene on *Bacillus cereus*. *Polish Journal of Microbiology*, 69(1), 49–54.

- Morales, P., Hurst, D. P., & Reggio, P. H. (2017). Molecular Targets of the Phytocannabinoids: A Complex Picture. En A. D. Kinghorn, H. Falk, S. Gibbons, & J. Kobayashi (Eds.), *Phytocannabinoids* (Vol. 103, pp. 103–131). Springer International Publishing.

- Mullard, A. (2018). FDA approves first marijuana-derived product. *Nature Reviews Drug Discovery*, 17(8), 534–534.

- Nader, M. A., & Hurd, Y. L. (Eds.). (2020). *Substance Use Disorders: From Etiology to Treatment* (Vol. 258). Springer International Publishing.

- Nadir, I., Rana, N. F., Ahmad, N. M., Tanweer, T., Batool, A., Taimoor, Z., Riaz, S., & Ali, S. M. (2020). Cannabinoids and Terpenes as an Antibacterial and Antibiofouling Promotor for PES Water Filtration Membranes. *Molecules*, 25(3), 691.

- Namdar, D., Voet, H., Ajampura, V., Nadarajan, S., Mayzlish-Gati, E., Mazuz, M., Shalev, N., & Koltai, H. (2019). Terpenoids and Phytocannabinoids Co-Produced in Cannabis Sativa Strains Show Specific Interaction for Cell Cytotoxic Activity. *Molecules*, 24(17), 3031.

- Navarro, G., Varani, K., Lillo, A., Vincenzi, F., Rivas-Santisteban, R., Raïch, I., Reyes-Resina, I., Ferreira-Vera, C., Borea, P. A., Sánchez de Medina, V., Nadal, X., & Franco, R. (2020). Pharmacological data of cannabidiol- and cannabigerol-type phytocannabinoids acting on cannabinoid CB1, CB2 and CB1/CB2 heteromer receptors. *Pharmacological Research*, 159, 104940.

- Nogueira-Filho, G. R., Todescan, S., Shah, A., Rosa, B. T., Tunes, U. da R., & Cesar Neto, J. B. (2011). Impact of Cannabis Sativa (Marijuana) Smoke on Alveolar Bone Loss: A Histometric Study in Rats. *Journal of Periodontology*, 82(11), 1602–1607.

- Norrby, S. R., Nord, C. E., & Finch, R. (2005). Lack of development of new antimicrobial drugs: a potential serious threat to public health. *The Lancet infectious diseases*, 5(2), 115-119.

- Ojeda-Sana, A. M., van Baren, C. M., Elechosa, M. A., Juárez, M. A., & Moreno, S. (2013). New insights into antibacterial and antioxidant activities of rosemary essential oils and their main components. *Food Control*, 31(1), 189–195.

- Oultram, J. M. J., Pegler, J. L., Bowser, T. A., Ney, L. J., Eamens, A. L., & Grof, C. P. L. (2021). Cannabis sativa: Interdisciplinary Strategies and Avenues for Medical and Commercial Progression Outside of CBD and THC. *Biomedicines*, 9(3), 234.

- Pagano, S., Coniglio, M., Valenti, C., Federici, M. I., Lombardo, G., Cianetti, S., & Marinucci, L. (2020). Biological effects of Cannabidiol on normal human healthy cell populations: Systematic review of the literature. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 132, 110728.

- Pai, M. P., Momary, K. M., & Rodvold, K. A. (2006). Antibiotic Drug Interactions. *Medical Clinics of North America*, 90(6), 1223–1255.

- Pellati, F., Borgonetti, V., Brighenti, V., Biagi, M., Benvenuti, S., & Corsi, L. (2018). Cannabis sativa L. and Nonpsychoactive Cannabinoids: Their Chemistry and Role against Oxidative Stress, Inflammation, and Cancer. *BioMed Research International*, 2018, 1–15.

- Pisanti, S., Malfitano, A. M., Ciaglia, E., Lamberti, A., Ranieri, R., Cuomo, G., Abate, M., Faggiana, G., Proto, M. C., Fiore, D., Laezza, C., & Bifulco, M. (2017). Cannabidiol: State of the art and new challenges for therapeutic applications. *Pharmacology & Therapeutics*, 175, 133–150.

- Piscitelli, F., & Di Marzo, V. (2021). Cannabinoids: A class of unique natural products with unique pharmacology. *Rendiconti Lincei. Scienze Fisiche e Naturali*, 32(1), 5–15.

- Reddy, D. S., & Golub, V. M. (2016). The Pharmacological Basis of Cannabis Therapy for Epilepsy. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 357(1), 45–55.

- Riethmiller, S. (2005). From Atoxyl to Salvarsan: Searching for the Magic Bullet. *Chemotherapy*, 51(5), 234–242.

- Rödner Sznitman, S., Olsson, B., Room, R., & European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (Eds.). (2008). A cannabis reader: Global issues and local experiences: perspectives on cannabis controversies, treatment and regulation in Europe. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction.

- Rodrigues, F. F. G., Colares, A. V., Nonato, C. de F. A., Galvão-Rodrigues, F. F., Mota, M. L., Moraes Braga, M. F. B., & Costa, J. G. M. da. (2018). In vitro antimicrobial activity of the essential oil from *Vanillosmopsis arborea* Barker (Asteraceae) and its major constituent, α -bisabolol. *Microbial Pathogenesis*, 125, 144–149.

- Rojas Pérez-Ezquerria, P., Sánchez-Morillas, L., Davila-Ferandez, G., Ruiz-Hornillos, F. J., Carrasco García, I., Herranz Mañas, M., Laguna Martínez, J. J., & Bartolomé, B. (2015). Contact urticaria to *Cannabis sativa* due to a lipid transfer protein (LTP). *Allergologia et Immunopathologia*, 43(2), 231–233.

- Romano, B., Borrelli, F., Pagano, E., Cascio, M. G., Pertwee, R. G., & Izzo, A. A. (2014). Inhibition of colon carcinogenesis by a standardized *Cannabis sativa* extract with high content of cannabidiol. *Phytomedicine*, 21(5), 631–639.

- Ruhaak, L. R., Felth, J., Karlsson, P. C., Rafter, J. J., Verpoorte, R., & Bohlin, L. (2011). Evaluation of the Cyclooxygenase Inhibiting Effects of Six Major Cannabinoids Isolated from *Cannabis sativa*. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 34(5), 774–778.

- Russo, E. B. (2011). Taming THC: Potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects: Phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. *British Journal of Pharmacology*, 163(7), 1344–1364.

- Russo, E. B. (2017). Cannabidiol Claims and Misconceptions. *Trends in Pharmacological Sciences*, 38(3), 198–201.

- Russo, E. B. (2019). The Case for the Entourage Effect and Conventional Breeding of Clinical Cannabis: No “Strain,” No Gain. *Frontiers in Plant Science*, 9, 1969.

- Sabioni, P., & Le Foll, B. (2018). Psychosocial and pharmacological interventions for the treatment of cannabis use disorder. *F1000Research*, 7, 173.

- Sadhir, M. (2016). Pharmacology of Cannabis. 7.

- Salehi, B., Upadhyay, S., Erdogan Orhan, I., Kumar Jugran, A., L.D. Jayaweera, S., A. Dias, D., Sharopov, F., Taheri, Y., Martins, N., Baghalpour, N., C. Cho, W., & Sharifi-Rad, J. (2019). Therapeutic Potential of α - and β -Pinene: A Miracle Gift of Nature. *Biomolecules*, 9(11), 738.

- Samadi, N., Manayi, A., Vazirian, M., Samadi, M., Zeinalzadeh, Z., Saghari, Z., Abadian, N., Mozaffarian, V.-O.-A., & Khanavi, M. (2012). Chemical composition and antimicrobial activity of the essential oil of *Anthemis altissima* L. var . *Altissima*. *Natural Product Research*, 26(20), 1931–1934.

- Sampson, P. B. (2021). Phytocannabinoid Pharmacology: Medicinal Properties of Cannabis sativa Constituents Aside from the “Big Two”. *Journal of Natural Products*, 84(1), 142–160.

- Sangiovanni, E., Fumagalli, M., Pacchetti, B., Piazza, S., Magnavacca, A., Khalilpour, S., & Dell'Agli, M. (2019). Cannabis sativa L. extract and cannabidiol inhibit in vitro mediators of skin inflammation and wound injury. *Phytotherapy Research*, 33(8), 2083-2093.

- Santiago, M., Sachdev, S., Arnold, J. C., McGregor, I. S., & Connor, M. (2019). Absence of Entourage: Terpenoids Commonly Found in Cannabis sativa Do Not Modulate the Functional Activity of Δ^9 -THC at Human CB1 and CB2 Receptors. *Cannabis and Cannabinoid Research*, 4(3), 165–176.

- Santos, K. A., Frohlich, P. C., Hoscheid, J., Tiuman, T. S., Gonçalves, J. E., Cardozo-Filho, L., & da Silva, E. A. (2017). Candeia (*Eremanthus erythroppapus*) oil extraction using supercritical CO 2 with ethanol and ethyl acetate cosolvents. *The Journal of Supercritical Fluids*, 128, 323–330.

- Santos, N. K. A., Rodrigues, F. F. G., Coutinho, H. DM., Viana, G. S. B., & Costa, J. G. M. (2013). Isolation of alpha-Bisabolol from the Essential Oil of *Vanillosmopsis arborea* Baker and Modulation of Antibiotic Activity Using Gaseous Contact. *Journal of Essential Oil Bearing Plants*, 16(6), 826–831.

- Schicho, R., & Storr, M. (2014). Cannabis Finds Its Way into Treatment of Crohn's Disease. *Pharmacology*, 93(1–2), 1–3.

- Schier, A. R. de M., Ribeiro, N. P. de O., e Silva, A. C. de O., Hallak, J. E. C., Crippa, J. A. S., Nardi, A. E., & Zuardi, A. W. (2012). Cannabidiol, a Cannabis sativa constituent, as an anxiolytic drug. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 34, S104–S117.

- Schultz, O.-E., & Haffner, G. (1959). Zur Kenntnis eines sedativen und antibakteriellen Wirkstoffes aus dem deutschen Faserhanf (*Cannabis sativa*). *Zeitschrift für Naturforschung B*, 14(2), 98–100.

- Sexton, M., Shelton, K., Haley, P., & West, M. (2018). Evaluation of Cannabinoid and Terpenoid Content: Cannabis Flower Compared to Supercritical CO₂ Concentrate. *Planta Medica*, 84(04), 234–241.

- Shao, P., Zhang, H., Niu, B., & Jiang, L. (2018). Antibacterial activities of R-(+)-Limonene emulsion stabilized by *Ulva fasciata* polysaccharide for fruit preservation. *International Journal of Biological Macromolecules*, 111, 1273–1280.

- Sieniawska, E., Los, R., Baj, T., Malm, A., & Glowniak, K. (2013). Antimicrobial efficacy of *Mutellina purpurea* essential oil and α -pinene against *Staphylococcus epidermidis* grown in planktonic and biofilm cultures. *Industrial Crops and Products*, 51, 152–157.

- Silva, A. C. R. da, Lopes, P. M., Azevedo, M. M. B. de, Costa, D. C. M., Alviano, C. S., & Alviano, D. S. (2012). Biological Activities of α -Pinene and β -Pinene Enantiomers. *Molecules*, 17(6), 6305–6316.

- Singh, V., Gupta, R., & Mittal, A. (2017). Phytochemical, antimicrobial and antioxidant property of *Cannabis sativa*. *World Journal of Pharmaceutical Research*, 6(16), 10.

- Soković, M., Glamočlija, J., Marin, P. D., Brkić, D., & Griensven, L. J. L. D. van. (2010). Antibacterial Effects of the Essential Oils of Commonly Consumed Medicinal Herbs Using an In Vitro Model. *Molecules*, 15(11), 7532–7546.

- Solymosi, K., & Kofalvi, A. (2017). Cannabis: A Treasure Trove or Pandora's Box? Mini-Reviews in Medicinal Chemistry, 17(13).

- Stasiłowicz, A., Tomala, A., Podolak, I., & Cielecka-Piontek, J. (2021). Cannabis sativa L. as a Natural Drug Meeting the Criteria of a Multitarget Approach to Treatment. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(2), 778.

- Tacconelli, E. (2017). Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. 7.

- Tandon, C., & Mathur, P. (2017). Antimicrobial efficacy of Cannabis sativa L.(Bhang): a comprehensive review. *Int J Pharm Sci Rev Res*, 44, 94-100.

- Traxler, M. F., & Kolter, R. (2015). Natural products in soil microbe interactions and evolution. *Natural Product Reports*, 32(7), 956–970.

- Trombetta, D., Castelli, F., Sarpietro, M. G., Venuti, V., Cristani, M., Daniele, C., Saija, A., Mazzanti, G., & Bisignano, G. (2005). Mechanisms of Antibacterial Action of Three Monoterpenes. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 49(6), 2474–2478.

- Umagiliyage, A. L., Becerra-Mora, N., Kohli, P., Fisher, D. J., & Choudhary, R. (2017). Antimicrobial efficacy of liposomes containing d -limonene and its effect on the storage life of blueberries. *Postharvest Biology and Technology*, 128, 130–137.

- Van Klinger, B., & Ten Ham, M. (1976). Antibacterial activity of Δ 9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol. *Antonie van Leeuwenhoek*, 42(1), 9-12.

- Véliz, E., & Fica, A. (2017). Costo de las neumonías asociadas a la ventilación mecánica en pacientes adultos en un hospital general en Chile. *Revista chilena de infectología*, 34(5), 447–452.

- Vergara, T., & Tica, A. (2015). Estudio de costo de las infecciones del torrente sanguíneo asociadas a catéter vascular central en pacientes adultos en Chile. *Revista chilena de infectología*, 32(6), 634–638.

- Volkow, N. D., Baler, R. D., Compton, W. M., & Weiss, S. R. (2014). Adverse health effects of marijuana use. *New England Journal of Medicine*, 370(23), 2219-2227.

- Waksman, S. A. (1973). History of the Word 'Antibiotic'. *Journal of the History of Medicine and Allied Sciences*, XXVIII(3), 284–286.
- Waksman, S. A., Schatz, A., & Reynolds, D. M. (1946). PRODUCTION OF ANTIBIOTIC SUBSTANCES BY ACTINOMYCETES*†: Actinomycetes. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1213(1), 112–124.
- Wang, C.-Y., Chen, Y.-W., & Hou, C.-Y. (2019). Antioxidant and antibacterial activity of seven predominant terpenoids. *International Journal of Food Properties*, 22(1), 230–238.
- Wang, R., Vega, P., Xu, Y., Chen, C.-Y., & Irudayaraj, J. (2018). Exploring the anti-quorum sensing activity of a D -limonene nanoemulsion for *Escherichia coli* O157:H7: D -limonene nanoemulsion. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 106(7), 1979–1986.
- Wang, W., Li, N., Luo, M., Zu, Y., & Efferth, T. (2012). Antibacterial Activity and Anticancer Activity of *Rosmarinus officinalis* L. Essential Oil Compared to That of Its Main Components. *Molecules*, 17(3), 2704–2713.
- Wardle, J. (2019). Linking chemical phenotypes of different varieties of *cannabis sativa* to their antimicrobial activities against a range of microorganisms (Doctoral dissertation, Manchester Metropolitan University).
- Wassmann, C. S., Højrup, P., & Klitgaard, J. K. (2020). Cannabidiol is an effective helper compound in combination with bacitracin to kill Gram-positive bacteria. *Scientific Reports*, 10(1), 4112.
- Williamson, E. M., Liu, X., & Izzo, A. A. (2020). Trends in use, pharmacology, and clinical applications of emerging herbal nutraceuticals. *British Journal of Pharmacology*, 177(6), 1227–1240.
- Wong, K. U., & Baum, C. R. (2019). Acute Cannabis Toxicity. *Pediatric Emergency Care*, 35(11), 799–804.
- Woo, H. J., Yang, J. Y., Lee, M. H., Kim, H. W., Kwon, H. J., Park, M., Kim, S., Park, S.-Y., Kim, S.-H., & Kim, J.-B. (2020). Inhibitory Effects of β -Caryophyllene

on *Helicobacter pylori* Infection In Vitro and In Vivo. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(3), 1008.

- Worth T. Unpicking the entourage effect. *Nature*. 2019;572:S12–3.
- Xiong, L., Peng, C., Zhou, Q.-M., Wan, F., Xie, X.-F., Guo, L., Li, X.-H., He, C.-J., & Dai, O. (2013). Chemical Composition and Antibacterial Activity of Essential Oils from Different Parts of *Leonurus japonicus* Houtt. *Molecules*, 18(1), 963–973.
- Yoo, H.-J., & Jwa, S.-K. (2018). Inhibitory effects of β -caryophyllene on *Streptococcus mutans* biofilm. *Archives of Oral Biology*, 88, 42–46.
- Zaffiri, L., Gardner, J., & Toledo-Pereyra, L. H. (2012). History of Antibiotics. From Salvarsan to Cephalosporins. *Journal of Investigative Surgery*, 25(2), 67–77.
- Zagzoog, A., Mohamed, K. A., Kim, H. J. J., Kim, E. D., Frank, C. S., Black, T., Jadhav, P. D., Holbrook, L. A., & Laprairie, R. B. (2020). In vitro and in vivo pharmacological activity of minor cannabinoids isolated from *Cannabis sativa*. *Scientific Reports*, 10(1), 20405.
- Zhang, Z., Vriesekoop, F., Yuan, Q., & Liang, H. (2014). Effects of nisin on the antimicrobial activity of d-limonene and its nanoemulsion. *Food Chemistry*, 150, 307–312.
- Zúniga, A., Mañalich, J., & Cortés, R. (2016). ¿Estetoscopio o estafiloscopio?: Potencial vector en las infecciones asociadas a la atención de la salud. *Revista chilena de infectología*, 33(1), 19–25.
- Zupan Mežnar, A., Brvar, M., Kralj, G., & Kovačič, D. (2016). Accidental cannabis poisoning in the elderly. *Wiener Klinische Wochenschrift*, 128(S7), 548–552.