



CANNABINOID-DRUG INTERACTIONS

BY ADRIAN DEVITT-LEE

UNA PUBLICACIÓN DE PROJECT CBD

© 2018. Project CBD. Todos los derechos reservados.

Publicado: 18 de septiembre de 2018

Última actualización: 18 de septiembre de 2018

NOTA DEL EDITOR

El cannabis es una de las sustancias más consumidas en Estados Unidos y el mundo. Sin embargo, es difícil obtener información relevante sobre las interacciones farmacológicas con cannabinoides a causa de la prohibición de la marihuana y las consecuentes restricciones en investigaciones clínicamente relevantes.

Las interacciones farmacológicas son un problema complicado. La mitad de los estadounidenses adultos consumen medicamentos recetados con regularidad y, como mínimo, un 75 por ciento ingiere un fármaco de venta sin receta. La mayoría de las personas de la tercera edad consumen múltiples fármacos, que pueden afectar el metabolismo de otro fármaco. Además, las personas de este grupo etario pertenecen al grupo demográfico de consumidores de cannabis de crecimiento más rápido.

Debido al extenso uso de cannabis medicinal, es importante que médicos y pacientes comprendan cómo el tetrahidrocannabinol (THC), el cannabidiol (CBD) y otros componentes del cannabis interactúan con una gran cantidad de productos farmacéuticos consumidos con frecuencia, no solo para anticipar y evitar resultados problemáticos, sino también para aprovechar las situaciones en las que el cannabis y los productos farmacéuticos pueden interactuar de forma positiva.

ÍNDICE

PARTE 1: INTRODUCCIÓN A LAS INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS	4
CITOCROMO P450	5
EFFECTOS MODULADORES	6
INFORME DE CASO: WARFARINA	7
CÓMO USAR ESTA INFORMACIÓN	8
INVESTIGACIÓN DE LA BIBLIOGRAFÍA: ADVERTENCIAS IMPORTANTES	8
PARTE 2: DETALLES DEL CITOCROMO P450	10
LA FAMILIA CYP1 (CYP1A1, 1A2, 1B1)	10
LA FAMILIA CYP2C (CYP2C9, 2C19)	11
LA FAMILIA CYP3A (CYP3A4, 3A5)	13
LA FAMILIA CYP2B (CYP2B1, 2B6, 2B10, 2B13)	14
CYP2D6	15
CYP2J2	15
PARTE 3: CONSIDERACIONES ADICIONALES	16
¿MENOS EFICAZ O MÁS PELIGROSO?	16
MODOS DE ADMINISTRACIÓN	17
OTROS EJEMPLOS CLÍNICOS	18
INTERACCIONES ENTRE CANNABINOIDES	20
LA QUÍMICA DE LA INHIBICIÓN DEL CITOCROMO P450	21
CONCLUSIONES	22
APÉNDICE A: GLOSARIO	24
APÉNDICE B: KI TABLA	26
APÉNDICE C: REFERENCIAS COMENTADAS	27
FUENTES	29
ACERCA DE	29



PARTE 1: INTRODUCCIÓN A LAS INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

En medicina, es importante prestar atención a las interacciones farmacológicas. A pesar de que rara vez son peligrosas como para descartar el uso de un medicamento por completo, pueden tener impactos serios en el tratamiento y bienestar de un paciente.

Existen tres formas principales en las que dos fármacos pueden interactuar:

- 1) **Interacciones metabólicas.** Un fármaco puede afectar el metabolismo de otro y, por ende, prolongar o reducir la actividad, la intensidad y los efectos secundarios del segundo fármaco.
- 2) **Distribución de los fármacos.** Un fármaco puede cambiar la forma en que se absorbe y distribuye un segundo fármaco por el cuerpo.
- 3) **Vías convergentes.** Dos fármacos pueden trabajar mediante vías convergentes o biológicas similares, que pueden producir efectos antagónicos o sinérgicos. Con el fin de predecir interacciones farmacológicas convergentes, se deben estudiar ambos fármacos con detenimiento.

Se pueden comprender algunas interacciones farmacológicas al observar las propiedades de un solo compuesto. Por ejemplo, si sabemos cómo el cannabidiol (CBD), un componente del cannabis que no causa intoxicación, inhibe las enzimas que

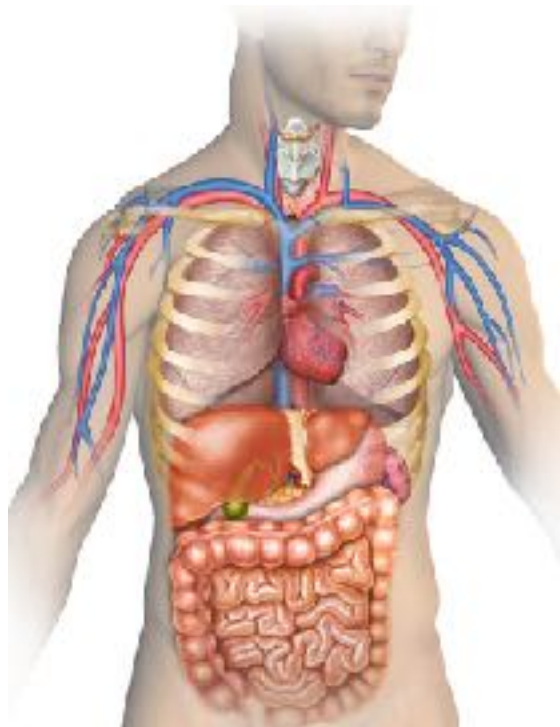
metabolizan el fármaco, entonces podremos predecir ciertas interacciones. O bien, si sabemos cómo el tetrahidrocannabinol (THC), el principal componente psicoactivo del cannabis, regula la absorción a través de los intestinos, podría permitirnos predecir si el THC afectará o no otro fármaco.

Dicha información puede ayudar a que los médicos reconozcan si es necesario ser más precavido cuando se recomienda el uso de terapias con cannabinoides o su interrupción.

Citocromo P450

Una de las más grandes clases de enzimas que metabolizan fármacos es el citocromo P450 (abreviado como CYP). Las isoformas del CYP son enzimas no específicas; es decir, pueden unir y metabolizar varios sustratos químicos diferentes. Por lo general, las enzimas del citocromo P450 permiten que los químicos sean más solubles al agua y se involucren en la metabolización de aproximadamente el 60 al 80 por ciento de todos los productos farmacéuticos.

A pesar de que los CYP se encuentran principalmente en el hígado, el principal órgano involucrado en el metabolismo de los fármacos, algunos otros tejidos contienen concentraciones significativas de estas enzimas metabólicas¹. Por ejemplo, las enzimas CYP1 están presentes en los pulmones. Los fármacos que se ingieren de forma oral se absorben a través del tracto intestinal, donde se encuentran los citocromos P450 (CYP).



Los CYP se encuentran principalmente en el hígado, aunque también pueden estar presentes en los pulmones y el tracto intestinal.

Si un cannabinoide como el CBD o THC *inhibe* una enzima del CYP, entonces se demorará el metabolismo del otro fármaco y su nivel puede aumentar.

Si un cannabinoide induce una enzima CYP y hace que se produzca más de la enzima, se reducirá la duración del otro fármaco, que es un sustrato para el mismo citocromo P450 (CYP).

¹ Las enzimas CYP no solo existen en el hígado; también residen en ciertos compartimentos subcelulares en células hepáticas llamadas el retículo endoplasmático. Una presentación reciente en la Sociedad Internacional de Investigación sobre Cannabinoides de 2018 sugirió que la proteína 1 que vincula ácidos grasos (FABP1, por sus siglas en inglés) tiene que trasladar cannabinoides a enzimas CYP dentro de la célula. Además, se requieren las FABP para transportar endocannabinoides a la célula, para que puedan actuar en receptores nucleares o se la pueda degradar.

Efectos moduladores

Existen diferentes formas para regular enzimas CYP. En estudios preclínicos, el CBD puede influenciar los CYP mediante la mayoría de los métodos que se encuentran a continuación:

- ◆ **Inhibición competitiva.** Un químico puede vincular un CYP pero no reaccionar junto a él. Además, puede evitar que el otro fármaco ingrese al sitio activo de la enzima, donde la reacción metabólica ocurre con normalidad.
- ◆ **Modulación alostérica.** Un químico puede cambiar la forma en que una segunda molécula se une a la enzima, ya sea al mejorar o disminuir la afinidad de vinculación de la enzima con un ligando farmacéutico.
- ◆ **Heteroactivación.** Es posible que ciertas enzimas CYP, como la CYP3A4, no metabolicen un fármaco con normalidad, pero un segundo químico puede cambiar la forma del CYP3A4, para que pueda metabolizar un fármaco que de otra forma no lo haría. Este es un caso extremo de modulación alostérica.
- ◆ **Desintegración de enzimas.** Algunos fármacos ocasionan que se disocien los componentes esenciales de una enzima CYP y, de este modo, reproducen la enzima no funcional.
- ◆ **Expresión genética alterada.** Un compuesto puede afectar el gen que codifica una enzima CYP y, por consiguiente, aumentar o disminuir la cantidad total de la enzima en la célula.

Con frecuencia, estos efectos moduladores dependen del segundo fármaco con el que interactúa el cannabinoide. Esto puede volverse muy complicado.

Lo que puede causar inhibición competitiva en una interacción farmacológica con cannabinoides de hecho podría impulsar el metabolismo hacia otro tipo de interacción. Por ejemplo, el CBD aumenta el metabolismo del fármaco antiepiléptico S-mefenitoína mediante el CYP3A4, pero parece inhibir el metabolismo de la ciclosporina mediante la misma enzima.

Otra complicación: Algunos productos farmacéuticos, conocidos como profármacos, no son funcionales hasta que se metabolizan en un componente activo. Si el CBD o THC inhibe la descomposición de un profármaco, este permanecerá inactivo, mientras que la inhibición del metabolismo de un fármaco regular resultará en mayores niveles en sangre de la sustancia activa.



Los profármacos no son funcionales hasta que se metabolizan en un componente activo.

Si se utilizan por un período prolongado, muchos inhibidores del CYP causan inducción genética. En algunas ocasiones, esto puede equilibrar el efecto de las interacciones farmacológicas. Por consiguiente, los médicos pueden notar que cambia y se estabiliza el efecto de los cannabinoides en otros fármacos en el transcurso de una a dos semanas.

Todas estas variables realizan predicciones precisas sobre la dificultad de las interacciones farmacológicas, incluso para médicos en ejercicio. Es mucho más simple evaluar si estas interacciones son más fáciles de predecir que su efecto exacto.

Informe de caso: Warfarina

A pesar de la gran cantidad de información que resulta ser compleja, las interacciones farmacológicas pueden ser relativamente simples de controlar, según se indicó en un informe de caso reciente² que involucra CBD y warfarina, un anticoagulante que se receta con gran frecuencia y se vende como Coumadin.

Se estima que se producen más de 60.000 visitas anuales a salas de emergencia en Estados Unidos debido a la warfarina, ya que es un fármaco muy difícil de dosificar. Un informe publicado en febrero de 2018 trata sobre un paciente que ingería 7,5 mg de warfarina por día. El paciente comenzó a consumir una tintura de CBD puro llamada Epidiolex, cuya dosis aumentó a 15 mg/kg en un mes. El CBD inhibió el metabolismo del anticoagulante, lo que causó que aumentaran las concentraciones de warfarina del paciente,³ y, por consiguiente, disminuyera la dosis de warfarina en un 20 por ciento.

Sin embargo, durante los siguientes nueve meses, se aumentó el consumo de CBD a 35 mg/kg (1800 mg de CBD), por lo que la dosis de warfarina tuvo que ser modificada varias veces, hasta que se estableció el uso del 71 por ciento de la dosis original. A pesar de que la warfarina es un fármaco con un riesgo significativo de complicaciones, en particular hemorragias, no se observó ninguna en este caso práctico, que investigadores de la Universidad de Alabama en Birmingham llevaron a cabo. Esto demuestra cómo los médicos pueden controlar las interacciones farmacológicas con cannabinoides.

Se descubrió otro ejemplo durante un ensayo clínico con Epidiolex, que la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) aprobó para tratar ciertos tipos de epilepsia. Un aspecto negativo de esta formulación de molécula individual es que se requieren dosis elevadas, hasta 50 mg/kg/día.⁴ El Clobazam es uno de los muchos fármacos antiepilépticos. A pesar de que está activo, su metabolito, N-desmetil-clobazam (nCLB), también proporciona propiedades anticonvulsivas. Las dosis terapéuticas de Epidiolex aumentaron los niveles de nCLB; por ello, fue necesario reducir la dosis de clobazam en algunos niños.

² <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5789126/pdf/main.pdf>

³ La Relación normalizada internacional (INR, por sus siglas en inglés) describe las concentraciones de warfarina, que deberían estar entre 2 y 3. Este es el número que utilizan los médicos para ajustar la dosis.

⁴ Para un adulto que pesa 60 kg (132 lb), esta dosis equivale a 3000 mg de CBD. (En comparación, una dosis inicial típica de THC es de 1 a 5 mg). Al comienzo, el rango objetivo de Epidiolex en este ensayo fue de 5 a 25 mg de CBD/kg/día, pero se incrementó la dosis máxima a 50 mg/kg/día en estudios posteriores.

Muchos medicamentos son seguros. Sin embargo, es necesario controlar aquellos que poseen efectos secundarios peligrosos o una ventana terapéutica estrecha (donde no existe una gran diferencia entre la dosis eficaz de un medicamento y la dosis tóxica) para ajustar su dosis a las posibles interacciones farmacológicas. Por lo general, una vez que se estabiliza la dosis de cada fármaco, se puede detener el control.

Cómo usar esta información

No es necesario que las personas conozcan las sutilezas de las interacciones farmacológicas para saber si el cannabis o un cannabinoide vegetal en particular interactuarán con un medicamento dado. La información que se proporciona en este manual puede ayudar a alertar a médicos y pacientes sobre las posibles interacciones.

Para obtener una aproximación inicial sobre si un cannabinoide interactuará con un fármaco, se debe verificar si ambos son metabolizados por las mismas enzimas CYP.

En Estados Unidos, las principales formas en que se metaboliza un fármaco se estudian antes de que se apruebe dicho fármaco.

Las empresas farmacéuticas deben evaluar las posibles interacciones farmacológicas en todos los medicamentos nuevos. En general, esto incluirá información sobre qué enzimas CYP, si las hay, descomponen el producto farmacéutico.

Una vez que se conozca, un paciente o un médico pueden ver cómo los cannabinoides regulan ese grupo de citocromos P450 (CYP).



Es importante tener en cuenta la dosis de cannabinoides que se utiliza cuando se trata la potencia de inhibición del citocromo.

Con suerte, este conocimiento puede ayudar a preparar a los médicos para que detecten cambios en la depuración del fármaco y ajusten la dosis de un paciente en consecuencia.

Investigación de la bibliografía: advertencias importantes

Los fitocannabinoides interactúan con los CYP de diversas maneras. La gran mayoría de estudios sobre cómo los cannabinoides interactúan con los CYP son preclínicos; es decir, sus resultados son un punto de partida, no una prueba definitiva de que se producirán interacciones. Y, mientras que los datos preclínicos proporcionan una indicación sobre qué fármacos pueden interactuar con el CBD y otros cannabinoides, es difícil predecir el efecto de estas interacciones. Además, las dosis utilizadas en estudios preclínicos rara vez se traducen en la experiencia humana.

De toda la información que existe en estudios preclínicos sobre la inhibición del CYP, la constante de inhibición, “ K_i ”, representa uno de los valores más importantes. La K_i para la inhibición de un CYP por parte del CBD indica la potencia del CBD.⁵ Cuanto más pequeña es la K_i , más potente es la inhibición.

A pesar de que la K_i sugiere el grado en que el CBD regulará un CYP, no se puede utilizar para determinar una dosis exacta en la que el cannabidiol podría volverse problemático debido a que está inhibiendo un citocromo P450 (CYP). Esto depende de cómo se administra el CBD, el segundo fármaco en cuestión, la condición del hígado del individuo y muchos otros factores.

En el Apéndice B, se muestra la K_i para la inhibición de varios CYP por parte de tres fitocannabinoides (CBD, THC y CBN). Por otra parte, se incluye una evaluación de la actividad de los cannabinoides en relación con estos CYP, aproximadamente en orden de potencia, en las siguientes secciones. Las K_i se pueden utilizar para sugerir la importancia relativa de diferentes CYP, pero no se deben comparar con los efectos de los cannabinoides que no están mediados por el hígado, como la potencia del THC en el cannabinoide tipo 1 (CB1) (que causa el estado de drogadicción).⁶

Además, es importante tener en cuenta la dosis de cannabinoides que se utiliza cuando se trata la potencia de inhibición del citocromo P450 (CYP). El THC oral se administra en dosis de 1 a 10 mg en pacientes que nunca consumieron anteriormente, mientras que las dosis de CBD, por lo general, oscilan entre 5 y 500 mg, con dosis de CBD tan altas como 2000 mg. Incluso en aquellas situaciones en las que el THC es más potente que el CBD, el hecho de que las personas tiendan a usar dosis más elevadas de CBD, hace que sea mucho más peligroso en interacciones farmacológicas metabólicas. La forma en que se administran los cannabinoides (si se fuman, ingieren, etc.) también tiene un gran impacto en la ocurrencia o no de las interacciones farmacológicas.

5. Intuitivamente, la K_i es la concentración de CBD que se requiere para inhibir el 50 por ciento de la actividad de la enzima, normalizada a la concentración del otro fármaco. Varía con diferentes sustratos primarios.

6. Es difícil relacionar las potencias de los diferentes efectos de un compuesto, ya que no se puede simplemente comparar la inhibición de los CYP por parte del THC con su psicoactividad debido a que la primera interacción ocurre en el hígado, mientras que la última sucede en el cerebro. Por lo tanto, se deben ajustar las potencias relativas de acuerdo a cómo el cannabinoide se separa en diferentes partes del cuerpo. Esto debería depender de cómo se consumen los cannabinoides (por ejemplo, se fuman, vaporizan, comen, etc.). Sin embargo, aún no se estudió ningún modo de administración con detenimiento. Las diferencias en la afinidad de las moléculas de transporte que llevan los cannabinoides a los CYP también pueden afectar la potencia medida.



PARTE 2: DETALLES DEL CITROCROMO P450

LA FAMILIA CYP1 (CYP1A1, 1A2, 1B1)

Los CYP 1A1, 1A2 y 1B1 están presentes principalmente en el hígado y los pulmones. En los pulmones, estos CYP convierten muchos químicos del tabaco, el cannabis y otros tipos de humo en carcinógenos más potentes, que incluyen hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP). Los HAP están presentes tanto en el tabaco como en el humo del cannabis. Los HAP también inducen (impulsan) la actividad del CYP1, lo que amplifica su potencial carcinogénico.

El THC inhibe la familia de CYP1 en concentraciones moderadas que probablemente ocurren cuando se vaporiza el cannabis o se inhala su concentrado. Cuando se fuma cannabis, el efecto inhibitorio del THC puede contrarrestar los efectos inductivos de los HAP. En otras palabras, el humo y el THC pueden mitigar los efectos del otro en enzimas CYP1. Esto puede contribuir a las propiedades anticancerígenas del cannabis con respecto al cáncer de pulmón, específicamente.



Los HAP también impulsan la actividad del CYP1, lo que amplifica el potencial carcinogénico de las toxinas en el humo.

El cannabinoide (CBN), que se forma a medida que el THC madura, es un inhibidor muy potente de los CYP 1A1, 1A2 y 1B1. El CBD también inhibe el 1A1 con alta potencia, pero no de forma tan potente como el CBN. Aunque el CBD es menos potente que el CBN, aparentemente actúa de manera mucho más rápida.

En un estudio, el CBD fue un inhibidor más fuerte de la familia CYP1 cuando se administró 20 minutos antes del segundo fármaco, mientras que el momento de la aplicación de THC y CBN no afectó su potencia inhibitoria.⁷ Además, las concentraciones elevadas de CBD o THC aumentaron la transcripción del gen para CYP1A, lo que incrementó la producción de estas enzimas un día después.

En el hígado, las enzimas CYP1 también metabolizan la cafeína, la melatonina y una gran cantidad de productos farmacéuticos. Ya sea que el CBD se inhale o ingiera, las interacciones farmacológicas con CYP1 son menos probables si el CBD se administra *después* del otro fármaco. Además, un comestible infundido con cannabis puede disminuir el metabolismo de los fármacos, que, por ejemplo, en el caso del THC, podría intensificar y prolongar el efecto de la cafeína.⁸

La familia CYP2C (CYP2C9, 2C19)

Con respecto a los cannabinoides, los dos CYP importantes en la familia 2C son 2C9 y 2C19. Estas enzimas metabolizan muchos fármacos antiepilépticos, fitocannabinoides (incluyendo THC y CBD) y algunos endocannabinoides, así como también fármacos antiinflamatorios no esteroideos, warfarina, diazepam y otros productos farmacéuticos.

Tanto el 2C9 como el 2C19 son altamente polimórficos. Las variantes genéticas comunes de 2C9 tienen solo el 30 por ciento de la actividad de la enzima normal, y existen variantes hiperactivas e inactivas de 2C19.⁹

Es probable que las personas con enzimas CYP2C menos funcionales experimenten interacciones más significativas entre cannabinoides y fármacos e interacciones en dosis más bajas, ya que la actividad de referencia de estas enzimas se encuentra más cerca de su actividad máxima.

-
7. En el estudio al que se hace referencia, la aplicación de cannabidiol 20 minutos antes del segundo fármaco permitió que el CBD fuera entre 2 y 3 veces más potente. Una explicación es que un metabolito de CBD puede ser un inhibidor de CYP1 más potente que el propio CBD.
 8. Existe menor probabilidad de que el CBD intensifique los efectos de la cafeína, ya que posiblemente contrarreste parte del efecto de la cafeína en receptores de la adenosina. La cafeína es un estimulante debido a que bloquea los receptores de la adenosina. Sin embargo, en dosis elevadas, el CBD demora la recaptación celular de la adenosina y, por consiguiente, prolonga su acción en los receptores de la adenosina. En parte, se puede deber a los efectos sedativos del CBD en dosis elevadas.
 9. Esto puede ayudar a explicar el motivo de porqué algunas personas son muy sensibles al THC. El THC se metaboliza a 11-hidroxi-tetrahidrocannabinol (11-OH-THC) principalmente por el CYP2C9, aunque el CYP3A4 también lo hace. Sin embargo, el 11-OH-THC es más psicoactivo que el THC, ya sea porque se une al CB1 con más fuerza que el THC o debido a que se acumula más en el cerebro. Luego, el CYP3A4 descompone el 11-OH-THC en un químico no psicoactivo (11-Nor-9-carboxi-tetrahidrocannabinol [11-COOH-THC]). Si el CYP2C9 no se encuentra activo debido a una mutación genética, entonces el CYP3A4 asumirá la carga de convertir THC en el 11-OH-THC más psicoactivo y puede ser más lento para crear el metabolito no psicoactivo.

El THC, CBD y CBN inhiben todos los CYP 2C9 y 2C19 con una potencia moderada o baja. Si bien el CBD y CBN parecen inhibir enzimas 2C de manera competitiva, el THC las inhibe de manera combinada (parcialmente de forma competitiva, parcialmente a través de una interacción alostérica). Esto sugiere que el THC tendrá un efecto más variado en fármacos metabolizados por 2C9 y 2C19.

El THC en bajas concentraciones (aproximadamente 0,01 a 0,1 μM) es un inductor de 2C9. Esta dosis es similar a la potencia con la que el THC activa los receptores de CB1 y provoca un estado de drogadicción. Los metabolitos del THC también pueden inducir 2C9. En otras palabras, si hay suficiente THC para causar un estado de drogadicción, es probable que el CYP2C9 se vea afectado.

Incluso con dosis de THC relativamente bajas, es probable que estas enzimas se vuelvan más activas, lo que aumenta la depuración de los fármacos metabolizados por CYP2C. Sin embargo, el efecto inhibitorio del THC con respecto al CYP2C se podría volver dominante con dosis de THC moderadas a elevadas o si se utilizan CBD o CBN junto al THC.



Mientras que cepas de CBD como Epidiolex causaron interacciones significativas con fármacos antiepilépticos, extractos de plantas enteras por lo general no lo provocaron.

Es probable que exista un rango intermedio en el que los efectos positivos y negativos se equilibren entre sí y no provoquen un efecto general. Esto puede explicar por qué aislar el CBD (por ejemplo, Epidiolex) causó interacciones significativas con fármacos antiepilépticos, mientras que los extractos de plantas enteras por lo general no lo provocaron.

El CBD fue un inhibidor más fuerte de CYP2C19 que de CYP2C9. Esto tiene sentido, ya que se involucra al 2C19 en el metabolismo del cuerpo del CBD, mientras que se involucra al 2C9 en la descomposición del THC. Según algunas investigaciones, el CBD también induce a la familia 2C. Sin embargo, esto no llevó a un aumento general de la actividad de 2C en uno de estos estudios. ¿Por qué no?

Probablemente, se deba a que la amplificación de CYP2C por parte del CBD está contrarrestada por la inhibición competitiva de estas mismas enzimas por parte del CBD. Con el fin de comprender mejor estas dinámicas y su relevancia para las interacciones farmacológicas, es necesario llevar a cabo más investigaciones sobre cómo el uso crónico de CBD afecta a la familia CYP2C.

De una forma u otra, existe un claro potencial de las interacciones farmacológicas con cannabinoides individuales debido a CYP2C9 y CYP2C19. La variabilidad genética de las enzimas 2C9 y 2C19 de pacientes, así como la dosis proporción y específica de cannabinoides, desempeñarán un papel importante en las interacciones farmacológicas con fitocannabinoides.

La familia CYP3A (CYP3A4, 3A5)

Probablemente, la familia CYP3A sea el grupo más significativo de enzimas CYP. CYP3A4 cataliza el metabolismo de aproximadamente el 30 por ciento de todos los productos farmacéuticos. Se distribuye principalmente en los intestinos y el hígado. Por ello, el 3A4 metaboliza los fármacos administrados por vía oral dos veces antes de circular por todo el cuerpo. (A esta acción se la conoce como “metabolismo de primer paso”). Las potentes interacciones farmacológicas del pomelo se deben a su doble inhibición de 3A4 intestinal y hepático.

Por lo general, las interacciones con 3A4 son específicas del sustrato, lo que significa que, según el segundo fármaco, un compuesto como el CBD puede aumentar o disminuir la actividad de 3A4.

CYP3A4 es una de las principales enzimas involucradas en el metabolismo del CBD y THC (junto con los CYP 2C19 y 2C9, respectivamente).

El CBD regula el CYP3A4 y el 3A5. A partir de la investigación preclínica, se determina que dosis bajas a moderadas de CBD aparentemente pueden inhibir ambas enzimas. Esto se basa en estudios celulares sobre cómo el CBD inhibe el metabolismo del diltiazem (un fármaco recetado para la hipertensión). Sin embargo, es muy probable que el efecto y la potencia del CBD cambien de acuerdo al segundo fármaco en cuestión.

Existe muy poca probabilidad de que el THC y el CBN en dosis normales interactúen con fármacos metabolizados con 3A. Aparentemente, el CBD activa el 3A4 con respecto a ciertos fármacos (mefenitoína e indinavir) e inhiben el 3A4 con respecto a otros (por ejemplo, ciclosporina, diltiazem) a pesar de que el THC y el CBN son inhibidores débiles de 3A4/5. Además, el CBD puede inducir, genéticamente, el 3A, un citocromo que equilibró los efectos inhibitorios del CBD en un estudio realizado en la década de 1980.¹⁰

Uno de los pocos casos clínicamente estudiados de interacciones farmacológicas con CBD se observó con el clobazam, que es un profármaco antiepiléptico, que el CYP3A4 metaboliza en el compuesto activo N-desmetil-clobazam. Aparentemente, el CBD aumenta la producción del compuesto activo ya que, al mismo tiempo, potencia la actividad del 3A4 e inhibe el CYP2C19, un citocromo que descompone el N-desmetil-clobazam.

Si bien son posibles las interacciones entre el CBD y los fármacos metabolizados con 3A4, existe una gran cantidad de variables que hacen que sea difícil predecir el efecto exacto. Sin embargo, es mucho más probable que ocurran las interacciones si se ingieren ambos fármacos por vía oral.

10. En este estudio, no se sugirieron mecanismos para la inducción del CYP3A por parte del CBD. En algunas ocasiones, el cuerpo intenta compensar los inhibidores mediante la sobreexpresión de la enzima inhibida. Otro trabajo indicó que un receptor nuclear denominado PPAR α aumenta la síntesis de algunos CYP, entre ellos 3A4, 2B10 y 1A1. El CBD activa el PPAR α indirectamente, ya que aumenta el nivel de otros productos químicos similares a los endocannabinoides.

La familia CYP2B (CYP2B1, 2B6, 2B10, 2B13)

La familia 2B metaboliza diferentes productos químicos, entre ellos pesticidas, ácido valproico, metadona, ketamina y anestésicos. El CBD puede regular, de forma significativa, las enzimas 2B, en particular 2B6, 2B10 y 2B13.

El CBD inhibe el CYP2B6 con una potencia baja a moderada. Y, en dosis muy elevadas, el CBD también es un inductor de 2B10 y 2B13, lo que aumenta la producción de estas enzimas entre 10 y 60 veces en diferentes estudios. Uno de los metabolitos del CBD generados por CYP, 6-alfa-hidroxi-cannabidiol (6 α -OH-CBD), también induce el CYP2B10 (potencialmente a través de PPAR α ; ver la nota al pie de la página 10). La inducción de estas enzimas ocurre con la administración crucial de CBD, en contraste con el patrón normal de inducción de CYP, que ocurre por lo general en respuesta al uso a largo plazo de un fármaco.

Es probable que los fármacos metabolizados por CYP2B, en especial aquellos metabolizados por 2B10 y 2B13, tengan una depuración significativamente mayor cuando se administran con dosis elevadas de CBD. Las interacciones farmacológicas también son posibles con enzimas metabolizadas por 2B6, como algunos opiáceos o los pesticidas permitidos para usar en cannabis en ciertos estados de EE. UU.

En ensayos clínicos de Epidiolex sobre la epilepsia pediátrica, algunos niños utilizaron tanto CBD como ácido valproico. Los cambios en el metabolismo del ácido valproico parecieron insignificantes, aunque la información sugirió que el CBD podría exacerbar la disfunción hepática causada por el ácido valproico.

Esto no es motivo para que pacientes que utilizan cannabis con alto contenido de CBD o extractos de CBD se alarmen. Pero, sin duda, es necesario ser precavido y llevar a cabo estudios de seguimiento.

Estudios de THC y CBN sugieren que tienen algún efecto sobre el CYP2B, aunque poseen aproximadamente una quinta parte de la potencia del CBD. Con frecuencia, se administra el THC en dosis relativamente más bajas que el CBD. Y, el CBN, un subproducto del THC, rara vez se utiliza intencionalmente. Por consiguiente, ni el THC ni el CBN ocupan un lugar destacado en las interacciones farmacológicas dependientes del 2B.

Además, la investigación preclínica limitada sugiere que terpenos aromáticos en la planta de cannabis, incluidos α -pineno, β -cariofileno, β -mirceno y limoneno, pueden inducir e inhibir el CYP2B1, mientras que el CBD no parece regular el CYP2B11. No queda claro en qué medida esto es clínicamente significativo, ya que los terpenos están presentes en concentraciones mucho más pequeñas que los cannabinoides y el perfil de los terpenos de la planta cannabis varía en gran medida de una planta a otra.

11. La anandamida, uno de los principales endocannabinoides, también puede inducir el CYP2B1/2. Es probable que esto no sea relevante para las interacciones farmacológicas, ya que la anandamida se sintetiza y se destruye “a pedido” y no circula por todo el cuerpo.

CYP2D6

El CYP2D6 metaboliza muchos opiáceos, antipsicóticos y antidepresivos (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina [ISRS] y antidepresivos tricíclicos). Dado que se mostró al CBD prometedor como agente ansiolítico, antipsicótico y antinociceptivo, es probable que se administre con fármacos metabolizados por 2D.

Además, el CYP2D6 activa el profármaco tamoxifeno, un tratamiento farmacéutico para el cáncer de mama. Debido a que el CBD inhibe el gen ID-1, que puede reducir la metástasis provocada por el cáncer de mama, merece la pena estudiar las posibles interacciones.

El cannabidiol es capaz de inhibir el CYP2D6 en dosis moderadas a elevadas similares a la familia 2C. No se estableció mucho más sobre las interacciones con cannabinoides y 2D6.

Además, es probable que el CBD interactúe con algunos productos farmacéuticos al regular los sistemas de neurotransmisores sobre los cuales actúan estos fármacos. Por ejemplo, el CBD aumenta la actividad de los receptores de serotonina, que son objetivos de muchos antidepresivos.

CYP2J2

El CYP2J2 tiene actividad mínima en el hígado, pero se encuentra en regiones del corazón, el cerebro y el páncreas. Descompone algunos antihistamínicos (medicamentos para la alergia), pero también tiene un papel en la regulación de los endocannabinoides.

El THC, CBD y CBN son inhibidores del CYP2J2 con potencia moderada o elevada.

El CYP2J2 puede metabolizar el ácido araquidónico, el principal subproducto de endocannabinoides, así como algunos endocannabinoides. Los metabolitos del ácido araquidónico catalizados por el 2J2 pueden regular los receptores cannabinoides en el corazón y el cerebro. Sin embargo, el CYP2J2 es un jugador relativamente menor en el metabolismo farmacéutico, por lo que es poco probable que sea relevante para la mayoría de las interacciones entre cannabinoides y fármacos.



PARTE 3: CONSIDERACIONES ADICIONALES

¿Menos eficaz o más peligroso?

Cuando se agregan cannabinoides a los medicamentos actuales de alguien, ¿qué sucede realmente? Al principio, los cannabinoides interactúan con algunos CYP, como se describió anteriormente. Por lo general, esto comenzará entre los 10 minutos a 2 horas, dependiendo de si los cannabinoides se fuman, se tragan o se absorben por vía sublingual.

Por lo general, la interacción inmediata disminuye el metabolismo del fármaco a través de la inhibición del CYP. Sin embargo, en algunos casos (con 2B10/13, 2C9, 3A4), puede aumentar el metabolismo. Además, el metabolismo puede ser un paso integral en la activación del medicamento si los medicamentos son profármacos. Algunos fármacos (como los metabolizados por CYP1A) son más sensibles a los cannabinoides cuando se ingieren estos últimos en primer lugar.

En el transcurso de un día a unas pocas semanas, es posible que se sobreexpresen algunos de los CYP inhibidos en un intento por restaurar la homeostasis y la actividad de referencia normal. A pesar de que ciertos CYP (1A, 2C9, 2C19, 3A4/5) probablemente recuperen parte de su actividad, esto podría no ser suficiente para compensar la inhibición debido a la administración de cannabinoides a largo plazo. Al mismo tiempo, otros tres factores comienzan a cumplir un rol importante.

- ◆ El cuerpo puede desarrollar tolerancia a la inhibición de los CYP. Esto puede suceder cuando se consumen dosis de cannabinoides muy elevadas con regularidad, a pesar de que se desconoce el efecto de los cannabinoides en dosis bajas.

- ◆ Probablemente, los cannabinoides reduzcan la inflamación, lo que puede aumentar la actividad de algunas enzimas CYP.¹²
- ◆ El CDB, que regula la expresión de al menos 1200 genes, puede modificar la expresión de ciertos CYP.

Estos factores podrían equilibrar algunos de los efectos inhibitorios de los cannabinoides con respecto a los CYP, pero también pueden conducir a una sobrecompensación de la actividad de los citocromos P450 (CYP). Para comprender información suficiente para hacer predicciones específicas, se necesitan estudios clínicos que examinen interacciones farmacológicas con cannabinoides específicas.

Modo de administración

La forma en que se consume el cannabis añade mayor complejidad a las interacciones farmacológicas. Los cannabinoides se pueden fumar, vaporizar, comer, frotar en la piel, absorber debajo de la lengua, etc. Desde una perspectiva reduccionista, el modo de administración afecta la cantidad máxima de cannabinoides que pueden estar presentes en el hígado y la rapidez con la que llegan hasta allí. A pesar de que algunos modelos sobre el uso de cannabinoides intentaron describir estas cantidades, llamadas C_{max} y t_{max} respectivamente, en la sangre, no existe un modelo que prediga la concentración en el hígado con precisión. (Después de todo, es mucho más fácil extraer sangre que llevar a cabo una biopsia del hígado).

Fumar y vaporizar

Los cannabinoides inhalados atraviesan los pulmones (donde está presente la familia CYP1) e ingresan al flujo sanguíneo, directamente hacia el cerebro y el corazón. Luego, pasan lentamente por el hígado. Los cambios en el metabolismo de los fármacos, si ocurren, probablemente comiencen a los pocos minutos de la inhalación. La inhibición del CYP1 es muy probable. Unas pocas horas después de haber fumado, el riesgo de que ocurran interacciones farmacológicas es mucho menor. El cannabis vaporizado puede tener un efecto ligeramente diferente al cannabis que se fuma. En comparación con la acción de fumar, vaporizar hierba de cannabis generalmente produce una dosis levemente más elevada y una absorción más lenta. En este momento, ninguna investigación comparó la vaporización de extractos de aceite de cannabis con vaporizar o fumar la flor de cannabis.

Ingerir

Los cannabinoides ingeridos se absorben principalmente a través de los intestinos (donde el CYP3A está presente), y, luego, el hígado los procesa antes de que se distribuyan por el cuerpo. Los cannabinoides se absorben mejor si se ingieren cuando el estómago se encuentra lleno. Sin embargo, la absorción es más lenta en este caso. El t_{max}, que es el tiempo que demora en ser procesado por el hígado y absorbido en el flujo sanguíneo, generalmente oscila entre 2 y 4 horas. La ingestión tiene tres distinciones importantes de inhalación:

12. Un efecto del estrés crónico y la inflamación es un cambio en la función hepática. Por lo general, la inflamación continua reduce la actividad del citocromo P450 (CYP). Los cannabinoides reducen este estrés, lo que puede restaurar parte de la actividad del citocromo P450 (CYP).

- ◆ Los cannabinoides ingeridos tendrán concentraciones mayores en el hígado que los cannabinoides inhalados, por lo que los primeros deben tener interacciones farmacológicas más potentes.
- ◆ Los cannabinoides ingeridos tendrán un mayor efecto sobre los fármacos metabolizados por CYP3A, ya que interactúan con este último tanto en el intestino como en el hígado.
- ◆ Después de que el hígado procese los cannabinoides ingeridos, se convertirán en gran parte en sus metabolitos. Por lo tanto, los efectos de los cannabinoides ingeridos dependerán de los cannabinoides menos estudiados, como el 11-OH-THC y el 7-carboxi-cannabidiol (7-COOH-CBD), los principales metabolitos del THC y CBD, respectivamente. Algunos de estos metabolitos también interactúan con los citocromos P450 (CYP).

Mediante la mucosa oral y por vía sublingual

La administración a través de la mucosa oral es un término medio entre la inhalación y la ingestión. Si se ingieren de manera correcta, los fármacos que se administran a través de la mucosa oral se absorben mediante las membranas que se encuentran en la boca (debajo de la lengua y a lo largo de la mejilla) sin tragar. Vienen en forma de tinturas y aerosoles sublinguales, entre otros sistemas de administración.

Cuando se administran por vía sublingual, el hígado no procesa los cannabinoides de inmediato, como sucede con los fármacos ingeridos, pero tampoco van directamente al cerebro y al corazón, como sí sucede con los fármacos inhalados. Solo se absorben en el flujo sanguíneo. Muchas drogas sublinguales tienen un tmax de aproximadamente 15 minutos. Sin embargo, con las tinturas de cannabis, los estudios sugieren que el tmax es de aproximadamente 2 horas, similar a la administración oral. No queda claro si se debe a que los pacientes ingieren la tintura por accidente o si la difusión de los cannabinoides es simplemente más lenta que la mayoría de los demás fármacos.

Uso tópico

A pesar de que se pueden absorber los cannabinoides tópicos a través de la piel y hacia las articulaciones, no ingresan al flujo sanguíneo. Como tal, no existe la posibilidad de que ocurran interacciones farmacológicas metabólicas.

Uso transdérmico

La administración de cannabinoides transdérmica es muy diferente a una aplicación tópica regular. Un parche transdérmico liberará los cannabinoides en el flujo sanguíneo de forma muy lenta y, generalmente, a una velocidad constante. Como sucede con los cannabinoides sublinguales e inhalados, la concentración de cannabinoides en el hígado debe ser aproximadamente paralela a su concentración en la sangre. El tmax y Cmax dependerán de la formulación precisa.

Otros ejemplos clínicos

Una pequeña cantidad de ensayos clínicos evaluaron específicamente los riesgos de las interacciones farmacológicas de los cannabinoides con opiáceos, medicamentos antiepilépticos y terapias antirretrovirales.

Aunque los cannabinoides solo tuvieron un ligero impacto en el metabolismo de los fármacos en la mayoría de estos estudios, los resultados fueron clínicamente significativos con respecto a algunos fármacos antiepilépticos.

- ◆ Cuando las personas que consumieron entre 50 y 60 mg de morfina u oxiconona también vaporizaron cannabis con alto contenido de THC, no hubo cambios en la exposición total a los opiáceos, hubo una ligera disminución de la concentración máxima de morfina y calificaciones de dolor significativamente más bajas.
- ◆ Los pacientes con VIH que toman indinavir o nelfinavir fumaron cannabis con alto contenido de THC o ingerieron 2,5 mg de THC puro. El THC ingerido no tuvo efecto alguno sobre la concentración de los fármacos contra el VIH, pero el cannabis que fumaron esos individuos disminuyó la concentración máxima de indinavir. Según los autores, “es probable que la magnitud de los cambios no tenga consecuencias clínicas a corto plazo. Existe muy poca probabilidad de que el uso de marihuana o dronabinol [cepa de THC] afecte la eficacia antirretroviral”.
- ◆ Los individuos ingerieron 400 mg u 800 mg de CBD puro una hora antes de que se les inyectara con hasta 1 µg/kg de fentanilo. El CBD no se asoció con ninguna medida de toxicidad de opiáceos. Sin embargo, este estudio no analizó la concentración sanguínea de fentanilo de manera directa.

Se observaron diferentes interacciones entre una formulación de cannabidiol puro, Epidiolex, y fármacos antiepilépticos, como se describió anteriormente. Esto se puede deber, en parte, a que se utilizaron dosis muy elevadas en muchos de los ensayos de Epidiolex. También es probable que se deba a interacciones simultáneas con tres conjuntos de enzimas CYP: CYP3A4 en los intestinos, CYP3A4 en el hígado y CYP2C19 en el hígado.

En 2015, investigadores del Hospital General de Massachusetts describieron una interacción significativa con clobazam, una benzodiacepina. El CYP3A4 metaboliza el clobazam en un metabolito activo, N-desmetil-clobazam (nCLB), y CYP2C19 descompone aún más el nCLB. El cannabidiol aumentó las concentraciones de nCLB en un 500%, posiblemente mediante la activación de la actividad del CYP3A4 mientras que simultáneamente inhibe el CYP2C19. Pero estos autores concluyen que “el CBD es un tratamiento seguro y eficaz de la epilepsia refractaria en pacientes que reciben tratamiento con clobazam”, aunque “es necesario el monitoreo de los niveles de clobazam y nCLB”.

A partir de este informe, se publicó otro estudio sobre la interacción entre el Epidiolex y fármacos antiepilépticos. El CBD causó cambios estadísticamente significativos en la concentración de varios fármacos antiepilépticos : clobazam, rufinamida, topiramato, zonisamida y eslicarbazepina. El clobazam fue el único fármaco cuya concentración se movió fuera de la ventana terapéutica (aproximadamente el rango de concentraciones donde la eficacia del fármaco supera sus efectos secundarios o la toxicidad). En particular, los niveles de nCLB aumentaron en aproximadamente un 100%, por lo que se tuvo que reducir la dosis de clobazam.

Los pacientes que consumían CBD con ácido valproico tuvieron una función hepática anormal, como se explica en la sección sobre la familia CYP2B. Los adultos tuvieron interacciones farmacológicas ligeramente diferentes que los niños.

Interacciones entre cannabinoides

Existe una gran cantidad de formas en que los diferentes cannabinoides (como el THC y CBD) pueden interactuar. Estas interacciones contribuyen al “efecto de séquito”, en el que se combinan los efectos de varios cannabinoides, terpenos y otros compuestos vegetales de forma sinérgica, y, con frecuencia, mejoran algunos efectos secundarios al mismo tiempo que mejoran las acciones terapéuticas.

Tanto el trabajo clínico como el preclínico sugirieron que, en comparación con los cannabinoides aislados, los extractos de cannabis generalmente requieren dosis menores para ser eficaces y tienen un rango de dosis terapéuticas más amplio, un efecto más potente y efectos secundarios menos graves.¹³

¿Qué ocasiona el efecto séquito? Para comprender por completo, es necesario comparar los mecanismos químicos por los cuales los cannabinoides se mueven y actúan en todo el cuerpo, y luego estudiar cómo los cannabinoides podrían regularse entre sí. Sin embargo, las interacciones metabólicas entre CBD y THC son un ejemplo más comprensible: El THC se metaboliza principalmente por dos enzimas CYP: El CYP2C9 convierte el THC en un químico ligeramente más psicoactivo llamado 11-OH-THC, y luego el CYP3A4 lo descompone en 11-COOH-THC, un químico no psicoactivo que se cree que tiene efectos antiinflamatorios.

El CBD se metaboliza principalmente por dos citocromos P450 (CYP): CYP2C19 convierte CBD a en
Luego, el 7-OH-CBD y el CYP3A4 lo convierten en 7-COOH-CBD.¹⁴ Los metabolitos del CBD no están bien caracterizados. Al ingerir CBD y THC en conjunto, las personas pueden notar que los efectos del THC se moderan, aunque se prolongan levemente. La inhibición del CYP3A4 por parte del CBD sería responsable de la extensión de los efectos del THC, mientras que la inhibición del CYP2C9 podría atenuar el estado de drogadicción causado por el THC.¹⁵



El “efecto de séquito” se refiere a la forma en que se combinan varios compuestos vegetales de forma sinérgica.

-
13. Aunque existe un cuerpo de trabajo que lo sugiere, algunos efectos específicos son muy variados. Por ejemplo, se demostró que el CBD aumenta la estimulación del apetito causada por el THC en un estudio y aumenta la supresión del apetito del THC en otro. Que las combinaciones sean buenas o malas también depende de los efectos que está buscando el individuo.
 14. La posición “7” de CBD está en el mismo lugar que la posición “11” de THC. Los diferentes números se deben a una convención de nomenclatura en química.
 15. Además, existen otros efectos del CBD que entran en juego aquí. Por ejemplo, el CBD puede aumentar los niveles de adenosina en el hipocampo, lo que probablemente evite problemas de memoria ocasionados por el THC. También hay evidencia preclínica que sugiere que el CBD es un modulador alostérico negativo de CB1 en dosis elevadas, lo que significa que podría disminuir el efecto del THC en CB1.

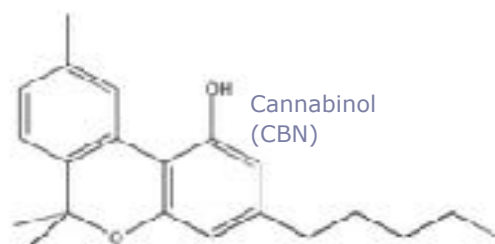
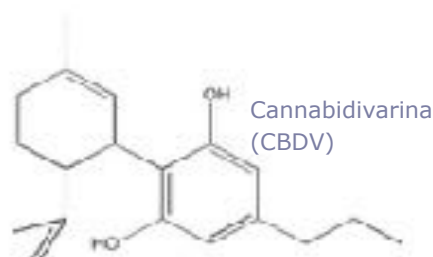
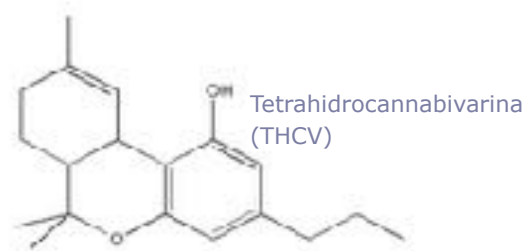
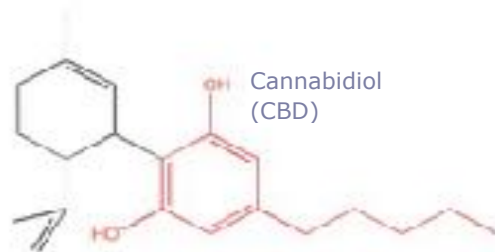
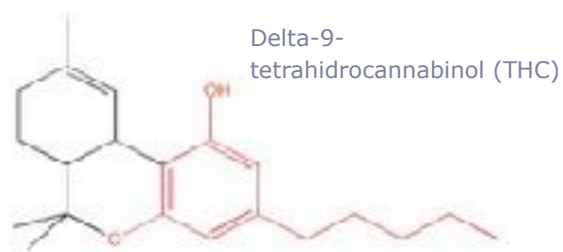
La química de la inhibición del citocromo P450 (CYP)

El extenso trabajo preclínico de Satoshi Yamaori, Kazuhito Watanabe y otros investigadores de la Universidad Hokuriku aclaró las características químicas del CBD que le permiten inhibir varios citocromos P450 (CYP). Esta es información muy útil para aquellos grupos que intentan diseñar nuevos fármacos basados en fitocannabinoides y también puede ayudar a predecir si otros cannabinoides vegetales aún no probados inhibirán los CYP y causarán interacciones farmacológicas.

La estructura del CBD se muestra en la Figura 1.

Parte del pentilresorcinol, resaltado en rojo, es una de las características clave que hacen que el CBD inhiba una gran cantidad de citocromos P450 (CYP). Otros cannabinoides con alteraciones en esta estructura tienen potencias previsiblemente diferentes que inhiben los citocromos P450 (CYP). Específicamente, si se modifica cualquiera de los hidroxilos (el OH unido al carbono), la potencia del CBD como inhibidor de varias familias de CYP disminuye a aproximadamente el 20 por ciento. El THC, que carece de un hidroxilo libre, es un inhibidor menos potente de estos CYP en comparación con el CBD. Ambos hidroxilos de CBD son necesarios para la potente inhibición de los CYP 1A1, 2B6, 2D6, 3A4 y 3A5, pero no para los 2C9, 2C19 y 2J2.

Figura de cinco cannabinoides vegetales comunes. Parte de "pentilresorcinol" u "olivetol" se resalta en rojo. Tanto los hidroxilos libres como la cadena de 5 carbonos contribuyen a la inhibición de la mayoría de los CYP, aunque el olivetol por sí solo es un inhibidor mucho más débil.



Además, si se reemplaza la cadena lateral de cinco carbonos (característica del CBD) por un grupo de tres carbonos (que produce la cannabidivarina química, CBDV), la eficiencia de este compuesto de tres carbonos (“varin”) para inhibir la mayoría de las enzimas CYP se reduce a alrededor del 20 por ciento.

Considere la tetrahidrocannabivarina (THCV) del cannabinoide vegetal; también se muestra en la Figura 1. El THCV ha mostrado cierta promesa para aumentar la sensibilidad a la insulina en diabéticos tipo II, y puede resultar útil como ayuda para dejar de fumar y reducir el deseo de nicotina. Según el análisis anterior, el THCV probablemente sea al menos 5 veces menos potente que el CBD como inhibidor del CYP, excepto posiblemente en los CYP 2C9, 2C19 y 2J2. En general, parece menos probable que el THCV cause interacciones farmacológicas metabólicas, a menos que la dosis requerida de THCV sea muy grande.

Conclusiones

La información que aparece en este manual tiene como finalidad ayudar a que médicos y pacientes comprendan si son posibles, y cuándo lo son, las interacciones farmacológicas con cannabis. No tiene como finalidad avivar miedos sobre interacciones farmacológicas o agregar décadas de histeria inoportuna contra la marihuana. ¿Qué tan peligrosas son las interacciones farmacológicas con cannabinoides? Tan peligrosas como consumir una dosificación incorrecta de los demás fármacos que está ingiriendo un paciente. A pesar de que es un tema complicado, no es necesario contar con sólido conocimiento de todos los detalles de las interacciones farmacológicas para proporcionar una guía convincente a los pacientes que consumen cannabis.

Hasta ahora, en base a las observaciones sobre el uso generalizado de la flor de cannabis sin procesar y el aceite de cannabis de espectro completo, aparentemente no existen demasiados problemas con respecto a las interacciones farmacológicas con cannabinoides. El uso clínico de Sativex (una tintura sublingual con una proporción de 1:1 CBD:THC) y Marinol (una píldora de THC pura) tuvo como resultado muy pocos eventos adversos que se atribuyeron a las interacciones con productos farmacéuticos.

En la medida en que existan problemas con interacciones farmacológicas adversas, son a causa de dosis elevadas de cepas de CBD. Sin embargo, son precisamente las cepas de CBD derivadas del cáñamo las que proliferan en línea y en las estaciones de servicio y mercados de alimentos en todo Estados Unidos. Los médicos y pacientes deben preocuparse de que el régimen regulatorio y legal actual privilegia las cepas en lugar de formulaciones de plantas enteras. Además, las cepas de CBD, a diferencia de los extractos de plantas enteras, generalmente requieren dosis más elevadas para ser eficaces.

En algunas ocasiones, puede ser necesario un análisis de sangre para ver cómo cambia la concentración de un fármaco, y si se requiere un cambio de dosis, cuando un paciente comienza a consumir CBD. Por ejemplo, este podría ser el caso de la quimioterapia, ya que los oncólogos, con frecuencia, utilizan la dosis máxima no letal para matar las células cancerígenas. Si el CBD demora el metabolismo de un agente de quimioterapia, esto podría resultar en niveles peligrosos de un fármaco altamente tóxico.

La investigación preclínica indica que si se administra CBD o THC junto con los primeros fármacos de la quimioterapia, esta podría verse potenciada y, en consecuencia, se podría reducir la dosis de quimioterapia que se necesita para tratar el cáncer. De hecho, si esto se traduce en la experiencia de las personas, podría ser un enorme beneficio. Asimismo, complementar un régimen a base de opioides para controlar el dolor con cannabis podría resultar en que se requieran dosis más bajas de opioides para lograr el alivio de dolor adecuado. Dosis más bajas de opioides reducirá la cantidad de muertes por sobredosis.



Complementar un medicamento a base de opioides para controlar el dolor podría resultar en que se requieran dosis más bajas de opioides para controlar el dolor de manera adecuada.

Hay mucho más que necesitamos aprender acerca de las interacciones farmacológicas con cannabinoides para evitar reacciones adversas y aprovechar las posibles sinergias. Sin embargo, esta incertidumbre no es una excusa para que la medicina siga rechazando las terapias con cannabinoides.¹⁶ Con suerte, a medida que la terapia con cannabis siga ganando adeptos entre médicos y pacientes, habrán más recursos adecuados disponibles para estudios clínicos que involucren interacciones farmacológicas con CBD, THC y otros cannabinoides vegetales.

16. Por ejemplo, consulte la etiqueta de Cesamet, un derivado farmacéutico del THC que está aprobado para tratar náuseas y vómitos de la quimioterapia que no se pueden tratar. “No está disponible la información precisa sobre los metabolitos que se pueden acumular. No se establecieron las actividades relativas de los metabolitos y el fármaco principal”. Tampoco se estableció el mecanismo de acción de fármacos comunes como el Tylenol y antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS).

APÉNDICE A: GLOSARIO

Modulación alostérica

Un tipo de interacción entre proteínas y químicos. Un modulador alostérico cambia la forma de la proteína, lo que altera la forma en que cabría otro producto químico.

Anandamida

El primer endocannabinoide conocido. Descubierta por Devane y colaboradores en 1992.

Cannabidiol (CBD)

Un cannabinoide vegetal importante que no causa intoxicación con propiedades antiepilépticas y antiinflamatorias significativas.

7-carboxi-cannabidiol (7-COOH-CBD)

Un importante metabolito de CBD que tiene cierta semejanza química con el ácido valproico, un fármaco antiepiléptico.

6-alfa-hidroxi-cannabidiol (6 α -OH-CBD)

Un metabolito menor de CBD que se forma cuando el CBD es oxidado por los CYP 3A4, 3A5, 2D6 y 2C19.

Cannabidivarina (CBDV)

Un cannabinoide vegetal menor que se estudió para el tratamiento de la epilepsia y trastornos del espectro autista.

Cannabinol (CBN)

Un cannabinoide aparentemente no psicoactivo que se forma cuando el THC se degrada en la luz solar o el calor.

Inhibición competitiva

Un tipo de interacción entre proteínas y químicos en donde el químico se encuentra en el sitio activo de la proteína, evitando que entren otros químicos.

Citocromo P450 (CYP)

Una importante familia de enzimas que participa en la metabolización de una gran cantidad de productos farmacéuticos y compuestos endógenos.

Epidiolex

Una formulación farmacéutica de CBD prácticamente puro que se aplica como un aerosol sublingual.

Inducción

Un proceso mediante el cual se incrementa la actividad de una enzima. La inducción genética se refiere a cambios en la expresión genética que aumenta la producción celular de la enzima.

Ki

Una medida de la fuerza de unión de la proteína y el ligando. En esta pieza, la Ki indica la potencia con la que los cannabinoides inhiben los CYP, normalizados a las condiciones experimentales del estudio.

Marinol

Una formulación farmacéutica de THC prácticamente puro. Aprobado por la FDA para el tratamiento de problemas de salud relacionados con cáncer y SIDA.

Hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP)

Una clase de compuestos producidos en el humo, ya sea por cannabis, tabaco o fuego de madera.

Profármaco

Un fármaco cuyos metabolitos son los compuestos activos primarios.

Sativex

Un extracto farmacéutico de cannabis con una proporción de 1:1 de CBD a THC. Aprobado en muchos países fuera de Estados Unidos

Terpenos

Compuestos de hidrocarburos volátiles producidos por plantas. Son responsables de los olores asociados a muchas plantas.

Tetrahidrocannabinol (THC)

El cannabinoide vegetal más intoxicante. Causa un estado de drogadicción, alivia el dolor, reduce las náuseas y está siendo investigado para otras afecciones médicas.

11-hidroxi-tetrahidrocannabinol (11-OH-THC)

Principal metabolito del THC. Parece ser más psicoactivo que el propio THC. Es creado principalmente por el metabolismo del THC dependiente del CYP2C9.

11-nor-9-carboxi-tetrahidrocannabinol (11-COOH-THC)

Principal metabolito excretado del THC. No es psicoactivo y se crea principalmente por un metabolismo de 11-OH-THC dependiente del CYP3A4.

Tetrahidrocannabivarina

Un cannabinoide vegetal menor que se estudió para el tratamiento de algunos trastornos metabólicos y adictivos.

APÉNDICE B: TABLA DE KI

La tabla de valores de Ki para la inhibición de cannabinoides de varias enzimas CYP. La Ki proporciona una indicación de la potencia de inhibición, con Ki más pequeñas, lo que implica que se necesite una dosis menor para causar la inhibición del citocromo P450 (CYP). Las Ki se utilizan mejor para comprender la potencia relativa de la inhibición del citocromo P450 (CYP). La Ki solo sugiere la dosis de un cannabinoide que causa la inhibición. No indica la duración del efecto. Además, depende del segundo fármaco utilizado para medir la actividad del citocromo P450 (CYP).

CYP	THC	CBD	CBN	Referencia
1A1	2,87 - 4,78†	0,16†	0,54	Yamaori 2010, Yamaori 2013
1A2	7,54	2,69†	0,08	Yamaori 2010
1B1	2,47	3,63	0,18	Yamaori 2010
2C9	0,94 - 1,50	0,95 - 9,88 [^]	0,88 - 1,29	Yamaori 2012
2C19	1,93	0,79	No probado	Jiang 2013
3A4	*	1,00	*	Yamaori 2011a
3A5	*	0,20	*	Yamaori 2011a
3A7	*	12,3	*	Yamaori 2011a
2B6	2,81	0,69	2,55	Yamaori 2011b
2B10	No probado	**	No probado	Watanabe 2015, Bornheim
2B13	No probado	**	No probado	Watanabe 2015, Bornheim
2D6	*	1,16 - 2,69†	*	Yamaori 2011c
2J2	1,06	0,71	0,23	Watanabe 2017

Todos los números son Ki en μM .

† El cannabinoide fue un inhibidor más potente cuando se administró antes del segundo fármaco.

* Ki no calculada. Potencia notablemente inferior a la potencia del CBD.

** Solo inducción provocada, no inhibición. En estos estudios, se utilizó una dosis fija de 120 mg/kg.

[^] El límite superior provino de un experimento con el hígado de una persona fallecida, que puede haber tenido un polimorfismo en el gen CYP2C9. El límite inferior utilizó la enzima purificada.

APÉNDICE C: REFERENCIAS COMENTADAS

Efectos modulatorios

- 48 Revisión exhaustiva de los principales CYP, sus sustratos y los factores que influyen en su función
- 20 Resumen del papel de los CYP en el metabolismo de los fármacos
- 14 Un modelo de heteroactivación con CYP3A4
- 41 Este estudio demuestra que el CBD puede disminuir la actividad del CYP3A4 en ciertas circunstancias
- 21 Este estudio demuestra que el CBD puede aumentar la actividad del CYP3A4 en ciertas circunstancias
- 6. Sugiere que los efectos inductivos del CDB pueden contrarrestar su inhibición de los CYP 2C y 3A
- 7. Demuestra que los animales pueden desarrollar tolerancia a la inducción de las enzimas CYP por parte del CBD

Informe de caso: Warfarina

- 18 Informe de caso en una interacción entre CBD y warfarina
- 31 Referencia sobre la dificultad de la dosificación de la warfarina
- 16 Informe sobre las interacciones entre CBD y clobazam en seres humanos

LA FAMILIA CYP1 (CYP1A1, 1A2, 1B1)

- 44,47,40 Trabajo en la inhibición de la familia CYP1 por parte de cannabinoides
- 39, 42 Estudio que sugiere que el THC y CBD pueden inducir la actividad del CYP1A o el metabolismo de los HAP

La familia CYP2C (CYP2C9, 2C19)

- 5 Estudio que demuestra que el THC y sus metabolitos pueden inducir el CYP2C9
- 43 Estudio en la inhibición del CYP2C9 por parte de cannabinoides
- 21 Inhibición del CYP2C19 por parte de cannabinoides
- 29. Variantes del CYP2C19
- 30. Un artículo sobre cómo los polimorfismos CYP2C9 pueden afectar el metabolismo del THC

La familia CYP3A (CYP3A4, 3A5)

- 25 Un informe de cannabis vaporizado que aumenta el metabolismo de nelfinavir
- 41 Este estudio demuestra que el CBD puede disminuir la actividad del CYP3A4 en ciertas circunstancias
- 9, 32, 36 Estudios que indican que PPAR α puede inducir el CYP3A4 y otros CYP genéticamente
- 6 Sugiere que los efectos inductivos del CDB pueden contrarrestar su inhibición de los CYP 2C y 3A

- 33 Un artículo que presenta métodos para predecir interacciones farmacológicas con clobazam
- 16, 17 Informe sobre las interacciones entre CBD y clobazam en seres humanos

La familia CYP2B (CYP2B1, 2B6, 2B10, 2B13)

- 6 Demostración de que el CBD y uno de sus metabolitos pueden inducir el CYP2B10
- 37 Demostración de que el CBD puede inducir la actividad del CYP2B13
- 45 Estudio de cannabinoides que inhiben el
- CYP2B6 13 16 Interacciones entre CBD y ácido valproico
- 4 Estudio que demuestra que el limoneno y pineno pueden inducir el CYP2B.
- 12 El mirceno, pineno y limoneno pueden inhibir el CYP2B1
- 10 La anandamida puede inducir el CYP2B1

CYP2D6

- 46 Los cannabinoides pueden inhibir el CYP2D6

CYP2J2

- 38 Interacciones con 2J2
- 3, 28 Papel del CYP2J2 en el metabolismo de los eicosanoides

¿Menos eficaz o más peligroso?

- 7 La tolerancia puede desarrollar la inhibición de los citocromos P450 (CYP)
- 48 Cambios en las revisiones de la actividad de los CYP debido a la presencia de inflamación

Modo de administración

- 19 Una revisión de la biodisponibilidad y farmacocinética del THC
- 35 Información reciente sobre la farmacocinética de dosis elevadas de cannabinoides

Otros ejemplos clínicos

- 1 Interacciones entre cannabis vaporizado y opiáceos
- 25. Interacciones entre cannabis o THC y terapias antirretrovirales
- 26. Interacciones entre CBD y fentanilo
- 16 , 17 Informe sobre las interacciones entre CBD y clobazam en seres humanos

Interacciones entre cannabinoides

- 22, 34 En el metabolismo del cannabidiol
- 23, 24 Interacciones metabólicas y fisiológicas entre CBD y THC
- 11, 15, 27 Estudios que indican sinergias en extractos de plantas enteras que están ausentes en la cepa de CDB o THC

FUENTES

1. Abrams, D. I., Couey, P., Shade, S. B., Kelly, M. E. & Benowitz, N. L. Cannabinoid-opioid interaction in chronic pain. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 90, 844-851 (2011).
2. Alper, B. S., Manheimer, E. W. & Ehrlich, A. Point-of-care application: 'Trial of cannabidiol for drug-resistant seizures in the Dravet syndrome'. *European Journal of Integrative Medicine*. 14, 20-21 (2017).
3. Askari, A., Thomson, S. J., Edin, M. L., Zeldin, D. C. & Bishop-Bailey, D. Roles of the epoxygenase CYP2J2 in the endothelium. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. 107, 56-63 (2013).
4. Austin, C. A., Shephard, E. A., Pike, S. F., Rabin, B. R. & Phillips, I. R. The effect of terpenoid compounds on cytochrome P-450 levels in rat liver. *Biochemical Pharmacology* 37, 2223-2229 (1988).
5. Bland, T. M., Haining, R. L., Tracy, T. S. & Callery, P. S. CYP2C-catalyzed delta(9)-tetrahydrocannabinol metabolism: Kinetics, pharmacogenetics and interaction with phenytoin. *Biochemical Pharmacology* 70, 1096-1103 (2005).
6. Bornheim, L. M., Everhart, E. T., Li, J. & Correia, M. a. Induction and genetic regulation of mouse hepatic cytochrome P450 by cannabidiol. *Biochemical Pharmacology* 48, 161-71 (1994).
7. Borys, H. K., Ingall, G. B. & Karler, R. Hexobarbitone sleeping time caused by cannabidiol. 93-101 (1979).
8. Cesamet (nabilone) [package insert] Meda Pharmaceuticals Inc. https://www.cesamet.com/pdf/Cesamet_PI_50_count.pdf
9. Cheng, X. & Klaassen, C. D. Perfluorocarboxylic acids induce cytochrome P450 enzymes in mouse liver through activation of PPAR- α and CAR transcription factors. *Toxicological Sciences*. 106, 29-36 (2008).
10. Costa, B., Parolaro, D. & Colleoni, M. Chronic treatment with the endocannabinoid anandamide increases cytochrome P450 metabolizing system in the rat. *European Journal of Pharmacology* 449, 61-69 (2002).
11. De Petrocellis, L. y colaboradores. Effects of cannabinoids and cannabinoid-enriched Cannabis extracts on TRP channels and endocannabinoid metabolic enzymes. *British Journal of Pharmacology*. 163, 1479-1494 (2011).
12. De-Oliveira, A. C. A. X., Ribeiro-Pinto, L. F. & Paumgartten, F. J. R. In vitro inhibition of CYP2B1 monooxygenase by β -myrcene and other monoterpene compounds. *Toxicology Letters* 92, 39-46 (1997).
13. Devinsky, O. y colaboradores. Randomized, dose-ranging safety trial of cannabidiol in Dravet syndrome. *Neurology* (2018).
14. Egnell, A.-C., Houston, J. B. & Boyer, C. S. Predictive models of CYP3A4 Heteroactivation: in vitro-in vivo scaling and pharmacophore modeling. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 312, 926-937 (2005).

15. Gallily, R., Yekhtin, Z. & Hanuš, L. O. Overcoming the Bell-Shaped Dose-Response of Cannabidiol by Using Cannabis Extract Enriched in Cannabidiol. *Pharmacology & Pharmacy*. 06, 75-85 (2015).
16. Gaston, T. E., Bebin, E. M., Cutter, G. R., Liu, Y. & Szaflarski, J. P. Interactions between cannabidiol and commonly used antiepileptic drugs. *Epilepsia* 58, 1586-1592 (2017).
17. Geffrey, A. L., Pollack, S. F., Bruno, P. L. & Thiele, E. A. Drug-drug interaction between clobazam and cannabidiol in children with refractory epilepsy. *Epilepsia* 56, 1246- 1251 (2015).
18. Grayson, L., Vines, B., Nichol, K. & Szaflarski, J. P. An interaction between warfarin and cannabidiol, a case report. *Epilepsy & Behavior. Informes de caso* 9, 10-11 (2018).
19. Grotenhermen, F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cocaine. *Journal of Analytical Toxicology* 42, 327-360 (2003).
20. Guengerich, F. P. Cytochrome P450 and Chemical Toxicology Cytochrome P450 and Chemical Toxicology. *Chemical Research in Toxicology* 21, 70-83 (2008).
21. Jiang, R., Yamaori, S., Okamoto, Y., Yamamoto, I. & Watanabe, K. Cannabidiol Is a Potent Inhibitor of the Catalytic Activity of Cytochrome P450 2C19. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*. 28, 332-338 (2013).
22. Jiang, R., Yamaori, S., Takeda, S., Yamamoto, I. & Watanabe, K. Identification of cytochrome P450 enzymes responsible for metabolism of cannabidiol by human liver microsomes. *Life Sciences*. 89, 165-170 (2011).
23. Jones, G. & Pertwee, R. G. A metabolic interaction in vivo between cannabidiol and Δ 1-tetrahydrocannabinol. *British Journal of Pharmacology*. 45, 375-377 (1972).
24. Klein, C. y colaboradores. Cannabidiol potentiates Δ 9-tetrahydrocannabinol (THC) behavioural effects and alters THC pharmacokinetics during acute and chronic treatment in adolescent rats. *Psychopharmacology*. 218, 443-457 (2011).
25. Kosel, B. W. y colaboradores. The effects of cannabinoids on the pharmacokinetics of indinavir and nelfinavir. *Aids* 16, 543-550 (2002).
26. Manini, A. F. y colaboradores. Safety and pharmacokinetics of oral Cannabidiol when administered concomitantly with intravenous Fentanyl in humans. *Journal of Addiction Medicine*. 9, 204-210 (2015).
27. Nallathambi, R. y colaboradores. Identification of Synergistic Interaction Between Cannabis- Derived Compounds for Cytotoxic Activity in Colorectal Cancer Cell Lines and Colon Polyps That Induces Apoptosis-Related Cell Death and Distinct Gene Expression. *Cannabis and Cannabinoid Research*. 3, 120-135 (2018).
28. Node, K. y colaboradores. Anti-inflammatory properties of Cytochrome P450 Epoxygenase- Derived Eicosanoids. *Science* (80). 285, 1276-1279 (1999).
29. Persson, A. y colaboradores. Decreased hippocampal volume and increased anxiety in a transgenic mouse model expressing the human CYP2C19 gene. *Molecular Psychiatry* 19, 733-741 (2014).
30. Sachse-Seeboth, C. y colaboradores. Interindividual variation in the pharmacokinetics of Δ 9- tetrahydrocannabinol as related to genetic polymorphisms in CYP2C9. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 85, 273-276 (2009).

31. Shehab N, Sperling LS, Kegler SR y Budnitz DS. National estimates of emergency department visits for hemorrhage-related adverse. *Archives of Internal Medicine*. 170, 1926- 1933 (1926).
32. Thomas, M. y colaboradores. Direct transcriptional regulation of human hepatic cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) by peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPAR α). *Molecular Pharmacology* 83, 709-718 (2013).
33. Tolbert, D., Bekersky, I., Chu, H. M. & Ette, E. I. Drug-metabolism mechanism: Knowledge-based population pharmacokinetic approach for characterizing clobazam drug-drug interactions. *The Journal of Clinical Pharmacology* 56, 365-374 (2016).
34. Ujváry, I. & Hanuš, L. Human Metabolites of Cannabidiol: A Review on Their Formation, Biological Activity, and Relevance in Therapy. *Cannabis and Cannabinoid Research*. 1, 90-101 (2016).
35. Vandrey, R. y colaboradores. Pharmacokinetic profile of oral cannabis in humans: Blood and oral fluid disposition and relation to pharmacodynamic outcomes. *Journal of Analytical Toxicology* 41, 83-99 (2017).
36. Villard, P. H. y colaboradores. CYP1A1 induction in the colon by serum: Involvement of the PPAR α pathway and evidence for a new specific human PPRE α site. *PLoS One* 6, 2-9 (2011).
37. Watanabe, K., Yamaori, S. , Jiang, R., Kinugasa, Y., Okushima, Y, y Yamamoto I. y colaboradores. Inducibility of CYP enzymes by cannabidiol. Presented at the 2015 International Cannabinoid Research society. Talk #7
38. Watanabe, K., Yamaori, S., Nagata, Y., Usami, N., Okazaki, H. y Aramaki, H. y colaboradores. Metabolic interactions of major phytocannabinoids with human CYP2J2 enzyme. Presented at the 2017 International Cannabinoid Research Society. Poster #P3-14
39. Witsch, H. & Saint-Francois, B. Enhanced Activity of Benzpyrene Hydroxylase in Rat Liver and Lung After Acute Cannabis Administration. *Toxicology and Applied Pharmacology* 165- 168 (1972).
40. Yamaori, S., Okushima, Y., Yamamoto, I. & Watanabe, K. Characterization of the structural determinants required for potent mechanism-based inhibition of human cytochrome P450 1A1 by cannabidiol. *Chemico- Biological Interactions* 215, 62-68 (2014).
41. Yamaori, S., Ebisawa, J., Okushima, Y., Yamamoto, I. & Watanabe, K. Potent inhibition of human cytochrome P450 3A isoforms by cannabidiol: Role of phenolic hydroxyl groups in the resorcinol moiety. *Life Sciences*. 88, 730-736 (2011a).
42. Yamaori, S. y colaboradores. Cannabidiol induces expression of human cytochrome P450 1A1 that is possibly mediated through aryl hydrocarbon receptor signaling in HepG2 cells. *Life Sciences*. 136, 87-93 (2015).
43. Yamaori, S. y colaboradores. Comparison in the In Vitro Inhibitory Effects of Major Phytocannabinoids and Polycyclic Aromatic Hydrocarbons Contained in Marijuana Smoke on Cytochrome P450 2C9 Activity. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*. 27, 294- 300 (2012).
44. Yamaori, S., Kushihara, M., Yamamoto, I. & Watanabe, K. Characterization of major phytocannabinoids, cannabidiol and cannabinol, as isoform-selective and potent inhibitors of human CYP1 enzymes. *Biochemical Pharmacology* 79, 1691-1698 (2010).

45. Yamaori, S., Maeda, C., Yamamoto, I. & Watanabe, K. Differential inhibition of human cytochrome P450 2A6 and 2B6 by major phytocannabinoids. *Forensic Toxicology*. 29, 117-124 (2011b).
46. Yamaori, S., Okamoto, Y., Yamamoto, I. & Watanabe, K. Cannabidiol, a major phytocannabinoid, as a potent atypical inhibitor for CYP2D6. *Drug Metabolism and Disposition* 39, 2049-2056 (2011c).
47. Yamaori, S. y colaboradores. Structural Requirements for Potent Direct Inhibition of Human Cytochrome P450 1A1 by Cannabidiol: Role of Pentylresorcinol Moiety. *Biological and Pharmaceutical Bulletin* 36, 1197-203 (2013).
48. Zanger, U. M. & Schwab, M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: Regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacology & Therapeutics*. 138, 103-141 (2013).

ACERCA DE

Acerca del autor

Adrian Devitt-Lee, ganador del premio Norbert Wiener en matemáticas, se graduó de la Universidad de Tufts con una maestría en Matemáticas y un BA en Química. Es coautor de varias publicaciones, incluido el *Journal of Physiology*, *F1000Research*, *SIAM Journal on Applied Mathematics*, y *Physica A*. Como pasante de Investigación y Desarrollo de Medicinal Genomics, identificó mutaciones en el gen sintético CBDA en diferentes plantas. También realizó cultivos celulares, microscopía de lapso de tiempo, citometría de flujo y extracción de ARN en células cancerígenas como pasante de California Pacific Medical Center en San Francisco. Como asociado sénior en Investigación en CannaCraft, Inc., Devitt-Lee investigó la seguridad de los solventes y pesticidas y proporcionó aportes regulatorios a oficiales del gobierno de California. Escribió una gran cantidad de artículos para Project CBD. Actualmente, Devitt-Lee es un químico investigador y candidato a un doctorado en la Universidad de Londres.

Acerca de Project CBD

Project CBD es una organización sin fines de lucro con sede en California que se dedica a promover y publicitar la investigación acerca de los usos medicinales del cannabidiol (CBD) y otros componentes de la planta de cannabis. Project CBD ofrece servicios educativos para médicos, pacientes, profesionales de la industria y el público en general.



PROJECTCBD.ORG