



POTENCIAL TERAPÉUTICO DE *CANNABIS*

***SATIVA*:**

PAPEL DEL CANNABIDIOL EN EL

TRATAMIENTO DE LA EPILEPSIA REFRACTARIA

INFANTIL



Manuel Múrez Díaz



TRABAJO FIN DE GRADO. GRADO EN FARMACIA

Revisión Bibliográfica

POTENCIAL TERAPÉUTICO DE *CANNABIS*
***SATIVA*:**
PAPEL DEL CANNABIDIOL EN EL
TRATAMIENTO DE LA EPILEPSIA REFRACTARIA
INFANTIL

Alumno: Manuel Múrez Díaz

Tutora: Isabel María Moreno Navarro

Departamento de Nutrición y Bromatología, Toxicología y
Medicina Legal.

Sevilla, febrero de 2021

Resumen

Cannabis sativa es una planta procedente de la zona asiática que ha sido usada desde hace miles de años. Su uso abarcaba distintos ámbitos, entre ellos el textil y el medicinal. A lo largo de la historia se fue expandiendo hasta llegar a los 5 continentes y hace poco más de un siglo comenzó su prohibición en países como EE. UU. y España.

Sin embargo, ciertos compuestos procedentes de esta planta, los cannabinoides, han demostrado tener potencial terapéutico en enfermedades relacionadas con el dolor crónico y distintos tipos de epilepsia entre otras patologías. Es por eso por lo que se han investigado más a fondo estos compuestos.

El síndrome de Dravet (SD) y de Lennox-Gastaut (SLG), son dos encefalopatías epilépticas que en muchos casos son intratables. De esta falta de respuesta a los tratamientos convencionales nace la necesidad de encontrar alternativas.

Una de estas posibles alternativas es el cannabidiol (CBD), un compuesto no psicoactivo del cannabis. El CBD, actualmente comercializado como Epidiolex® por la compañía británica GW Pharmaceuticals, ha mostrado disminuir la frecuencia de las convulsiones en SD y LGS, así como mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Los mecanismos de acción por los que este compuesto ejerce su acción antiepiléptica no parecen estar del todo definidos. Sin embargo, el CBD presenta múltiples dianas terapéuticas sobre las que podría ejercer algún tipo de acción anticonvulsiva.

El CBD presenta interacciones farmacocinéticas con algunos de los antiepilépticos más utilizados en estas patologías, el clobazam (CLB) y el valproato (VPA).

El perfil de seguridad y efectos secundarios es favorable, los pacientes tratados con CBD suelen tolerarlo bien y el tratamiento con este compuesto parece tener más beneficios que riesgos. No obstante, los resultados de los ensayos clínicos a largo plazo realizados por GW Pharmaceuticals no han sido publicados todavía.

Índice

1	Introducción.....	3
1.1	Cannabis sativa.....	3
1.1.1	Cannabinoides y principios activos del cannabis.....	4
1.1.2	Usos tradicionales y evolución histórica.....	5
1.1.3	Cannabis en la actualidad.....	8
1.2	Epilepsia y medicamentos a base de cannabinoides.....	9
2	Objetivos de la revisión.....	11
2.1	Objetivos generales.....	11
2.2	Objetivos específicos.....	11
3	Metodología	12
4	Resultados y discusión.....	13
4.1	Epilepsia refractaria infantil.....	13
4.1.1	Tratamiento clásico.....	13
4.2	Sistema endocannabinoide.....	16
4.3	Farmacodinamia del CBD.....	16
4.3.1	Receptores de membrana neuronales.....	17
4.3.2	Los astrocitos: posible diana terapéutica.....	20
4.4	Farmacocinética del cannabidiol.....	21
4.4.1	Aspectos farmacocinéticos generales.....	21
4.4.2	Interacciones farmacocinéticas con antiepilépticos.....	21
4.5	Uso del CBD en la práctica clínica	24
4.5.1	Ensayos clínicos en el síndrome de Dravet y en el síndrome de Lennox-Gastaut.....	24
4.5.2	Monitorización de pacientes en tratamiento con CBD.....	26
5	Conclusiones y perspectivas de futuro.....	27
6	Anexo.....	29
7	Referencias bibliográficas.....	30

1 Introducción

1.1 *Cannabis sativa*

Cannabis sativa, cáñamo o “marihuana”, es una especie herbácea de la familia Cannabaceae. Es una planta anual, dioica, originaria de las cordilleras del Himalaya, Asia (The plant list, consultado en 2021).



Figura 1. Dibujo de las distintas partes de la planta donde se pueden diferenciar hojas, flores y semillas (Tomado de Eugen, 1987).

Según el Plan Nacional de Drogas (2020), con su resina, hojas, tallos y flores se elaboran las drogas ilegales más consumidas en España: el hachís y la marihuana. Sus efectos sobre el cerebro son debidos principalmente a uno de sus principios activos, el delta-9-tetrahidrocannabinol o THC, que se encuentra en diferentes proporciones según el preparado utilizado. Los más comunes de encontrar son los siguientes:

- Marihuana: obtenida de la trituración de flores, hojas y tallos secos.
- Hachís: elaborado a partir de la resina almacenada en las flores de la planta hembra.
- Aceite de hachís: resina de hachís disuelta y concentrada.

1.1.1 Cannabinoides y principios activos del cannabis

La planta de cannabis produce más de 100 cannabinoides diferentes, aunque hasta la fecha, los más estudiados son el delta-9-tetrahidrocannabinol (THC), el cannabidiol (CBD) y el cannabinol (CBN) (Rosemberg et al., 2015).

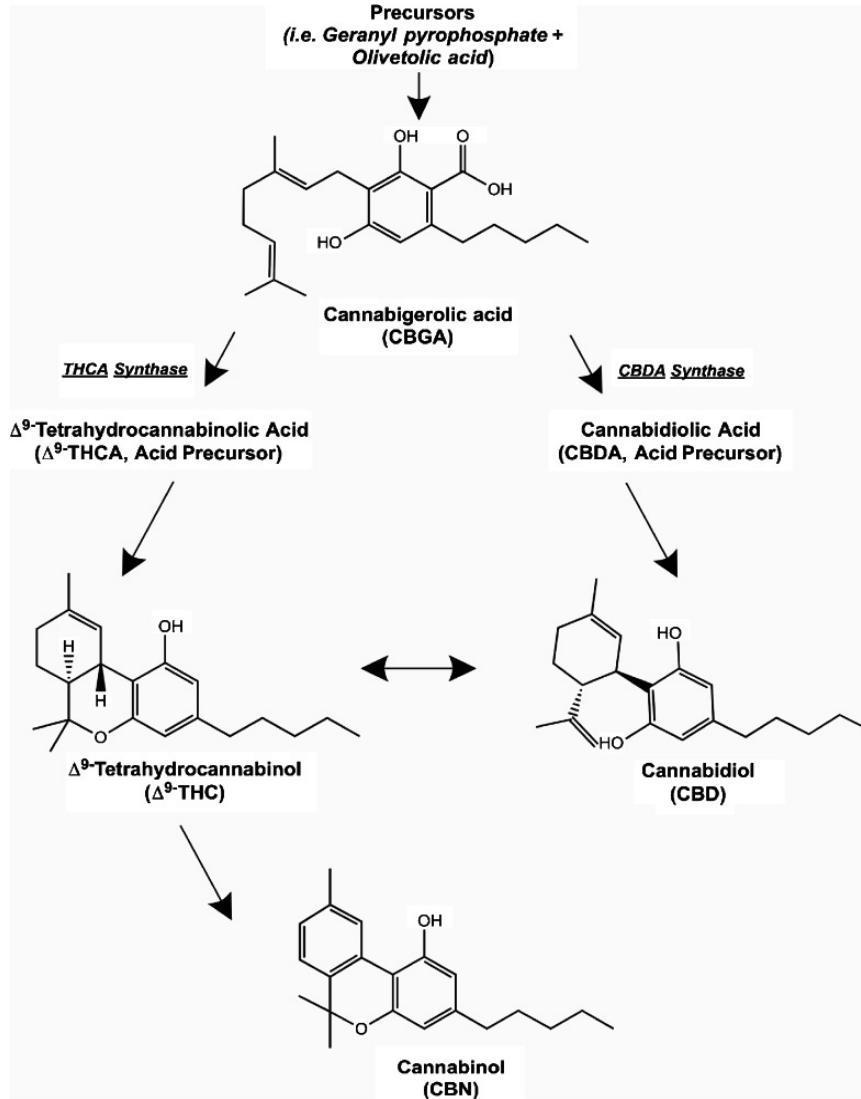


Figura 2. Esquema de biosíntesis de los tres cannabinoides que se encuentran en mayor proporción en la planta: THC, CBD y CBN. Podemos observar las diferencias estructurales de cada uno, las cuales les proporcionan distintas actividades en el organismo (Tomado de Rosenberg et al., 2015).

Existen otros compuestos, como el terpenoide beta-cariofileno, que también se encuentran en *Cannabis sativa* y que han demostrado tener actividades similares a algunos cannabinoides. Los más de 100 compuestos activos de la planta juntos parecen tener más actividad que la suma de cada uno de ellos por separado (Namdar et al., 2019).

1.1.2 Usos tradicionales y evolución histórica

Cannabis Sativa es una de las primeras plantas cultivadas por el hombre. La primera evidencia del uso de cannabis se encontró en China, donde hallazgos arqueológicos e históricos indican que esa planta se cultivaba para obtener fibras desde el 4.000 a.C.

El uso de cannabis como medicina por los antiguos chinos se informó en la farmacopea más antigua del mundo, el Ben Cao Jing (Brand, Zhao, 2017). Aunque es de destacar que la mayoría de las referencias chinas clásicas se centran en el uso de cannabis por sus semillas y fibra, con pocas referencias explícitas de los efectos de la droga fuera de la literatura médica (Marca, Zhao, 2017).



Figura 3. Fragmento del Bencao Gangmu que hace referencia a la especie *Cannabis sativa* (Tomado de Brand, Zhao, 2017).

A partir de la era cristiana, el uso del cannabis siguió siendo muy intenso en la India y luego se extendió a Oriente Medio y África. En Arabia, reconocidos médicos como Avicena mencionaron el cannabis en sus escrituras (Aldrich, 1997).

Posteriormente, en el siglo XVI, el uso del cannabis se extendió a América del Sur, cuando los esclavos de África llevaron semillas a Brasil. Hay informes del uso de cannabis en los rituales religiosos populares de esa región, especialmente el 'Catimbó', que incluye el culto a las deidades africanas y utiliza la planta para la práctica mágica y el tratamiento de enfermedades (Zuardi, 2016).

Mientras tanto, en Europa, el cannabis se cultivó exclusivamente para obtener fibras y las referencias al uso médico son escasas. Los musulmanes introdujeron la fabricación de papel a partir de cannabis, primero en España y luego en Italia. Se piensa que es posible que los europeos supieran del uso médico de la planta en Oriente Medio y África, pero que la confundieran con el opio (Aldrich, 1997).

Finalmente, la introducción efectiva del cannabis en la medicina occidental se produjo a mediados del siglo XIX, gracias al médico irlandés, William B. O' Shayghnessy, y al psiquiatra francés, Jacques- Joseph Moreau, quienes realizaron grandes estudios sobre las propiedades de esta planta (Fankhauser, 2002).

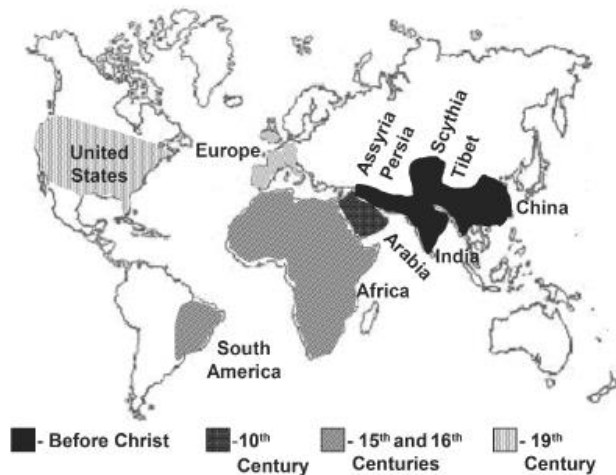


Figura 4. Mapa mundial con los periodos en los que el uso del cannabis llegó a diferentes regiones (Tomado de Zuardi, 2016).

En 1850, el cannabis se incluyó por primera vez en la tercera edición de la Farmacopea de los Estados Unidos como "Extractum Cannabis or Extract of Hemp". Posteriormente, en 1937, la Ley del Impuesto a la Marihuana (MTA) inició un período de prohibición federal.

Esta ley, aprobada por el Congreso estadounidense, en contra del consejo de la Asociación Médica Americana, hizo que el cannabis fuera costoso y difícil de obtener. Por presión estadounidense, también se prohibió en México, independientemente de que el presidente Antonio López de Santa Ana se opusiera rotundamente ante el primer intento de prohibir el uso recreativo del cannabis. (Leal-Galicia et al., 2018)

El primer director de la Oficina Federal de Estupefacientes en la década de 1930, Harry Anslinger, apoyado por la prensa hizo afirmaciones advirtiendo a la población sobre los peligros del

consumo de cannabis, entre ellas, que una sola calada de un cigarrillo de marihuana podría convertir al fumador en un delincuente (Musto, 1971).



Figura 5. Publicidad de uno de los periódicos de Hearst en la década de los 30 en EEUU. Hearst afirmó en uno de sus periódicos que “la marihuana es conocida en la India como la droga homicida” (Tomado de Leal-Galicia et al., 2018)

Este tipo de mensajes hizo que la población estadounidense viese el uso de la marihuana como algo delictivo y asignara su uso a los mexicanos, a la cultura que giraba en torno a la música jazz y a los negros, quienes eran sus principales consumidores.

Los historiadores continúan debatiendo si la campaña contra el cannabis que condujo a la aprobación de la MTA fue en beneficio económico de William Hearst, la Dupont Corporation (una empresa multinacional dedicada a la química industrial) y Andrew Mellon, uno de los inversores de Dupont, ya que el cáñamo era extensamente utilizado en la industria textil y papelera de aquel momento (Musto, 1972).

La cercanía geográfica existente entre el norte de África y la península ibérica ha hecho posible la existencia de diversos lazos culturales, económicos y políticos durante siglos. A finales del siglo XIX y principios del XX, el cannabis tuvo su protagonismo en el ámbito económico (agricultura, industria, etc.), así como en la farmacopea de la época.

No obstante, tras la conclusión de la guerra entre España y Marruecos (1860), comenzaron a llegar a la península informaciones estereotipadas sobre los efectos nocivos que producía el cannabis (Arana y Usó 2017).

Durante la II República, en el año 1933, se aprobó la Ley de Vagos y Maleantes (Calderón 2000) que permitía someter a medidas de seguridad a los ebrios y toxicómanos habituales.

En 1961, España se sumó a la Convención Única sobre Estupefacientes en Nueva York, donde se prohibió su uso tanto recreativo como medicinal.

En la década de 1970, la prohibición y represión se identificaron con la dictadura franquista. Tras la muerte de Franco en 1975, la desobediencia civil vinculada al cannabis resultó más patente que en otros lugares (Arana, 2019).

A partir de la década de los 90 empezó a crecer un movimiento en España que apoyaba el uso de cannabis con finalidad terapéutica y en 1999 el gobierno de Andalucía autorizó la investigación sobre su terapéutica en pacientes de sida, cáncer o asma (la situación legal del cannabis varía dependiendo de la comunidad autónoma) (Tomado de El Mundo, 2001).

En los 2000 se aprobó el uso medicinal del cannabis en las comunidades autónomas de Cataluña, Andalucía, Aragón y Baleares. En este periodo de tiempo se empiezan a comercializar nabilone, un derivado sintético del THC, para las náuseas asociadas a la quimioterapia y Sativex®, un aerosol bucal a base de THC y CBD, usado para la espasticidad asociada a la esclerosis múltiple y patentado por la compañía GW Pharmaceuticals (Tomado de EL PAÍS, 2005).

1.1.3 Cannabis en la actualidad

El «cultivo, elaboración, tráfico y posesión ilícita», así como «las actividades que promuevan, favorezcan o faciliten el consumo de drogas tóxicas, estupefacientes y sustancias psicotrópicas» están castigados por el artículo 368 del Código Penal. No se considera delito el consumo, la posesión y el cultivo de cannabis siempre que sea para el propio consumo y no esté destinado al narcotráfico (máx. 100 g). Sí se considera una infracción grave el consumo en el espacio público, que conlleva la incautación y una multa que varía de los 601€ a los 30.000€. La ley española no diferencia entre el uso medicinal y el uso recreativo (Código Penal artículo 368, consultado en 2021).

A continuación, se muestran algunos datos extraídos de las encuestas realizadas por el Plan Nacional de Drogas:

La encuesta ESTUDES sobre uso de drogas en Enseñanzas Secundarias en España en 2018-2019 afirmó que el cannabis es la droga ilegal más consumida por los jóvenes. En 2018 el 33,0% había consumido cannabis alguna vez en la vida, el 27,5% en el último año y el 19,3% en el último mes.

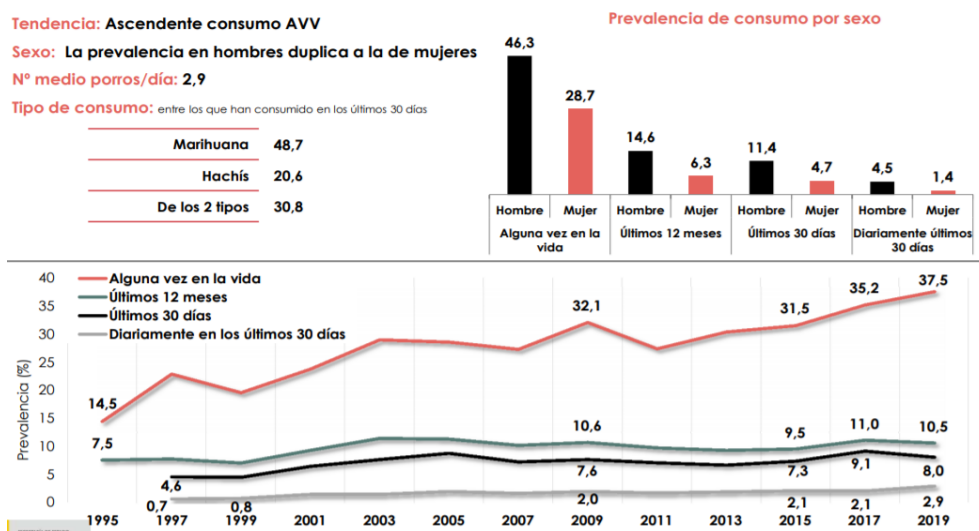


Tabla 1. Resumen de algunos de los datos recogidos más relevantes sobre el consumo de cannabis en España durante los años 2019 y 2020. El rango de edad analizado en la población es de 15 a 64 años (Tomado de la encuesta EDADES).

Es la sustancia ilegal más accesible (el 63,3% de los consumidores opinan que podrían adquirirla fácilmente).

Sin embargo, y a pesar de todo lo anterior, cada vez son más las preparaciones y medicamentos que salen al mercado hechos a base de cannabis (Leal-Galicia et al, 2018).

1.2 Epilepsia y medicamentos a base de cannabinoides

Aproximadamente un tercio de los pacientes con epilepsia no responden a los medicamentos anticonvulsivos. Esta brecha de tratamiento motiva la investigación de nuevas opciones terapéuticas, como el cannabidiol (CBD) (Silva, 2020). Además, este compuesto no psicoactivo se mostró prometedor como anticonvulsivo con nuevos mecanismos de acción y un perfil de efectos secundarios favorable (Devinsky et al., 2014).

GW Pharmaceuticals es la compañía responsable de la comercialización de EPIDIOLEX®, un extracto de CBD al 99% de pureza. El interés de esta compañía por comercializar un producto a base de CBD para el tratamiento de la epilepsia fue a raíz de un documental emitido por la CNN sobre Charlotte Figi, una niña de 5 años nacida con una rara mutación de un gen aislado que provoca el síndrome de Dravet. Esta niña fue tratada (después de intentarlo con múltiples terapias de antiepilépticos) con un aceite artesanal de alto contenido en CBD. El documental describe cómo esta niña pasó de tener 300 crisis semanales a solamente unas 4 o 5 al mes. El revuelo causado entre los padres de niños con esta patología llevó al comercio no regularizado

del CBD con fines terapéuticos en busca de una solución desesperada para esta devastadora patología (O'Hanlon, 2017).

En 2014, las revisiones de Cochrane y la Academia Estadounidense de Neurología determinaron que no había evidencia científica que respaldara el uso de cannabis para la epilepsia. Sin embargo, en ese momento, solo había cuatro estudios controlados con placebo con respecto a esta enfermedad. A pesar de esto, ha habido un uso creciente de CBD en el tratamiento de esta patología (Silva, 2020).

En este contexto, varios ensayos controlados aleatorios y de etiqueta abierta financiados por la compañía británica GW Pharmaceuticals han estudiado los efectos de EPIDIOLEX®, un extracto de CBD oral puro al 99%, en pacientes con epilepsia refractaria. Esto, a su vez, ha llevado a la aprobación de este medicamento por parte de la FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos) y a la colocación de EPIDIOLEX® en el anexo V de la Ley de Sustancias Controladas (CSA) (Sekar et al., 2019).

En 2020, el comité de la Agencia Europea de Medicamentos decidió que los beneficios de EPIDIOLEX® eran mayores que sus riesgos y recomendó autorizar su uso en la Unión Europea para el tratamiento del Síndrome Dravet (SD) y el síndrome Lennox-Gastaut (SLG).

La Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) autorizó su uso en diciembre del 2019 para estas mismas enfermedades.



Figura 5. EPIDIOLEX®: solución oral al 99% de pureza de CBD comercializado por GW Pharmaceuticals (Tomado de EPIDIOLEX, 2021).

2 Objetivos de la revisión

2.1 Objetivos generales:

El objetivo general del trabajo es analizar el potencial terapéutico del compuesto cannabidiol en pacientes con epilepsia.

2.2 Objetivos específicos:

- Estudiar los mecanismos por los cuales el CBD actúa en el organismo y qué implicaciones tiene esto en el tratamiento de la epilepsia.
- Comparar las dianas terapéuticas de los medicamentos antiepilépticos convencionales con las dianas terapéuticas del CBD.
- Evaluar los riesgos y toxicidad del CBD.
- Conocer las líneas de investigación que se están siguiendo en el desarrollo de una terapia con este compuesto.
- Mostrar los resultados de los ensayos clínicos realizados en pacientes con síndrome de Dravet, Lennox y epilepsia refractaria a tratamiento.

3 Metodología

Se llevó a cabo una revisión de la literatura relacionada con el uso terapéutico de *Cannabis sativa*, así como del cannabidiol y otros cannabinoides en el tratamiento de la epilepsia.

Gran parte de las fuentes bibliográficas fueron extraídas de PubMed, que es un motor de búsqueda de libre acceso que permite consultar principal y mayoritariamente los contenidos de la base de datos MEDLINE. A través de este buscador es posible acceder a referencias bibliográficas y resúmenes de artículos de investigación biomédica.

Para la búsqueda bibliográfica en PubMed se utilizaron las siguientes palabras clave: “cbd” “cannabidiol” “epilepsy” “therapy” y combinaciones de estas desde el 2010 hasta la actualidad. El número de artículos encontrados con estos parámetros sumó un total de 187 resultados. Sin embargo, teniendo en cuenta que se permitiera el acceso libre a los artículos completos, se obtuvieron 82 resultados, de los cuales, solo 62 tenían relevancia en el tema propuesto.

El registro de búsquedas con los términos utilizados en PubMed, demuestra el interés creciente de esta línea de investigación en los últimos 10 años, tal y como se puede comprobar en la Tabla 2.

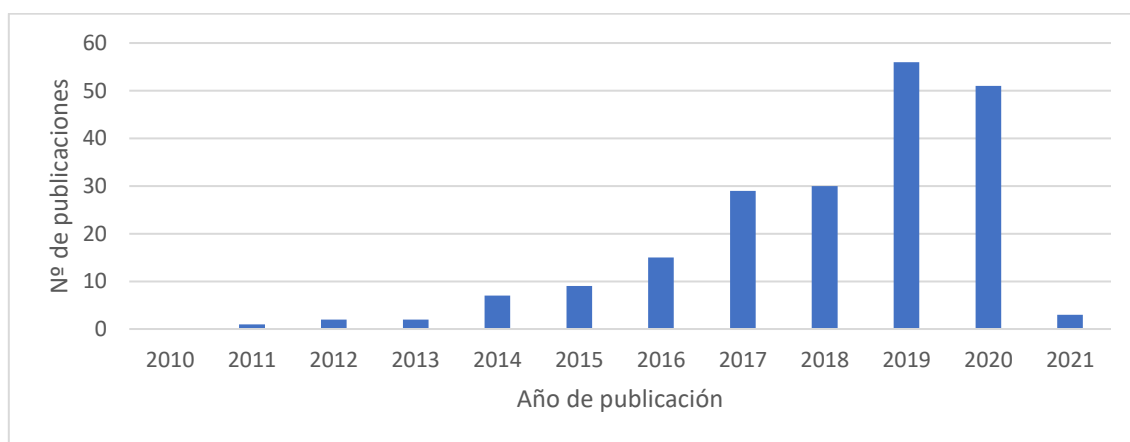


Tabla 2. Artículos publicados entre 2010 y 2020 registrados en PubMed usando las palabras clave “cannabis”, “cbd”, “cannabidiol” y “epilepsy”.

Además, han sido consultadas otras fuentes encontradas en las bibliografías de los artículos seleccionados en PubMed, otras bases de datos como Scopus y Google Scholar y libros de la SEIC (Sociedad española de investigación sobre cannabinoides). En todas ellas se ha tenido en cuenta que las publicaciones fueran relativamente recientes para poder llevar a cabo una revisión actualizada.

4 Resultados y discusión

4.1 Epilepsia refractaria infantil

La mayoría de los niños con epilepsia temprana logran no tener convulsiones con los fármacos antiepilépticos (FAE) adecuados. Sin embargo, casi el 20% seguirá teniendo convulsiones a pesar de los FAE, ya sea en monoterapia o en combinación. A pesar del creciente mercado de nuevas moléculas durante los últimos 20 años, la proporción de epilepsias resistentes a los medicamentos no ha cambiado (Patrice et al., 2016).

Existen dos síndromes epilépticos infantiles para los que aún no existe una farmacoterapia eficaz. Estos son el síndrome de Dravet (SD) y el síndrome de Lennox-Gastaut (LGS).

Estos síndromes son encefalopatías epilépticas graves y raras con inicio en la primera infancia que tienen un gran impacto en la mortalidad y la calidad de vida. La prescripción de tratamientos adecuados para los pacientes con SD y LGS puede ser compleja, debido a la prevalencia de múltiples tipos de convulsiones y un alto grado de resistencia al tratamiento.

Los pacientes con SD presentan diferentes tipos de convulsiones, pero la mayoría de los pacientes experimentan combinaciones de convulsiones graves, principalmente convulsiones tónico-clónicas generalizadas y clónicas, así como convulsiones focales, mioclónicas y de ausencia atípica. LGS se caracteriza por caídas, lesiones, ataques tónicos y ataques no convulsivos. Los tipos de convulsiones cambian con el tiempo tanto en SD como en LGS. Las guías actuales para el SD es valproato o clobazam como tratamiento de primera línea, con estiripentol o topiramato como complemento si el control de las convulsiones no es óptimo. Para LGS recomiendan el uso de valproato como tratamiento de primera línea, seguido de una terapia adicional que incluye lamotrigina y rufinamida (Gunning, 2021).

El pronóstico es poco favorable, la epilepsia es severa y resistente a tratamiento. Además, no hay mejoría del estado cognitivo, por el contrario, empeora con el tiempo (López et al., 2013).

4.1.1. Tratamiento clásico

El tratamiento con los antiepilépticos clásicos ha ido siempre enfocado a disminuir la excitabilidad neuronal, actuando principalmente sobre los siguientes receptores:

- **Canales de sodio:** son los responsables de la generación del potencial de acción, actúan como excitadores neuronales. Durante el potencial de acción, se encuentran en estado activo, cuando cesa el estímulo, un porcentaje queda inactivado durante un tiempo (periodo refractario).

Los FAE que actúan sobre estos canales, evitan que vuelvan al estado activo, estabilizando la forma inactiva y previniendo así que los axones generen potenciales de acción de forma repetitiva (Catterall, 2000).

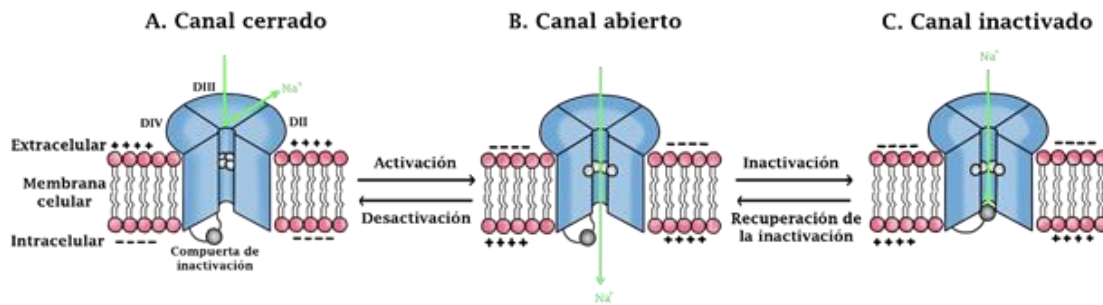


Figura 6. Esquema donde se representan los 3 estados posibles de un canal de sodio (Tomado de Juárez, 2017).

- **Canales de calcio:** existen tres tipos en el cerebro humano (L, N, y T). Son pequeños y se inactivan rápidamente. Las corrientes de Ca²⁺ en el estado de reposo producen una despolarización parcial de la membrana, facilitando la generación de un potencial de acción tras una despolarización rápida de la célula. Funcionan como marcapasos de la actividad cerebral normal, especialmente en el tálamo.

Los canales tipo T intervienen en la generación anómala de las descargas típicas de las epilepsias generalizadas, es por eso por lo que algunos FAE actúan inhibiendo estos canales (Catterall, 2000).

- **Receptores GABA:** permiten el paso de Cl⁻ hacia el interior de la célula cuando el neurotransmisor GABA se une al receptor. El flujo de Cl⁻ hacia el interior aumenta la negatividad de la célula por lo que es más difícil que se genere un potencial de acción. Los FAE que actúan sobre estos receptores lo hacen activándolos ya sean como agonistas o como moduladores alostéricos (Nevitt et al., 2017).
- **Receptores de glutamato:** la unión del glutamato, neurotransmisor excitador, a estos receptores facilita la hiperexcitabilidad celular aumentando la concentración de Na⁺ y Ca²⁺ intracelular y la salida de K⁺ al medio extracelular. Los FAE, como el ácido valproico, que actúan a través de este mecanismo se unen a diferentes tipos de receptores glutamatérgicos (AMPA, kainato, NMDA, glicina) y los inhiben (Lange et al., 2019).

En la **tabla 3** se relacionan los distintos FAE con sus mecanismos de acción, podemos observar cómo los cuatro mecanismos de acción mencionados anteriormente son los más relevantes en el tratamiento de la epilepsia.

DEA	Canales de Na ⁺	Canales de Ca ⁺	GABA	Glutamato	Otros
CBZ	+				
CLB			Receptores GABA _A		
CZP			Receptores GABA _A		
ETS	+				
PB		+	Receptores GABA _A		
PHT	+				
VPA			Receptores GABA _A	Receptores NMDA	
FBM	+		Receptores GABA _A	Receptores NMDA	
GPT		+	Receptores GABA _B		
GVG			Transaminasa GABA		
LEV					SV2A
LTG	+	+			
OXC	+				
PGB		+			
TGB			Transportadores GABA		
TPM	+		Receptores GABA _A		Anhídrido carbónico
ZNS	+	+			Anhídrido carbónico
ESL	+				
LCS	+				
POR				Receptores AMPA	
RTG					Canales KCNQ
RUF	+				
STM					Anhídrido carbónico
STP			Receptores GABA _A		

Tabla 3: Mecanismos de acción y FAE asociados. Para la correcta lectura de la tabla habrá que tener en cuenta que el símbolo “+” indica el mecanismo de acción. Las abreviaturas podrán ser consultadas en apartado a) del Anexo (Tomado de Rosati et al., 2015).

El control adecuado de las convulsiones sigue siendo una preocupación en ambos síndromes a pesar de las opciones de tratamiento actualmente disponibles. No se ha demostrado que un solo tratamiento sea muy eficaz y muchos pacientes reciben múltiples fármacos antiepilépticos (FAE) sin control de las convulsiones. Existe la necesidad de nuevas opciones de tratamiento para los pacientes con LGS y SD, ya que un mejor control de las convulsiones puede conducir a una reducción de la mortalidad y mejoras en la calidad de vida (Gunning, 2021). Por eso, aunque aún no se conoce exactamente cómo funcionan, se están evaluando la importancia de los cannabinoides en el tratamiento de la epilepsia (Gloss, 2014).

4.2. Sistema endocannabinoide

El sistema endocannabinoide (ECS) es un sistema neuromodulador generalizado que desempeña funciones importantes en el desarrollo del sistema nervioso central (SNC), la plasticidad sináptica y la respuesta a agresiones endógenas y ambientales, entre ellas, el sueño, el apetito, sensación del dolor y el humor.

El ECS está compuesto por receptores de cannabinoides, cannabinoides endógenos (endocannabinoides) y las enzimas responsables de la síntesis y degradación de los endocannabinoides (Lu, Mackie, 2016).

Los cannabinoides exógenos o fitocannabinoides interactúan con este sistema. El compuesto Δ^9 -THC se une a los receptores CB1 y CB2 como un agonista parcial débil. Se piensa que la unión al receptor CB1 es la responsable de los efectos intoxicantes y psicotrópicos de la planta del cannabis.

Por otro lado, el CBD tiene poca afinidad por los receptores CB1 o CB2, inhibe la unión del tetrahidrocannabinol al receptor CB1, puede potenciar o inhibir una variedad de efectos finales sobre las células, desde la modulación de los niveles de calcio intracelular hasta la capacidad de ejercer propiedades antioxidantes. Se ha demostrado que su acción reduce la liberación de citocinas proinflamatorias, lo que sugiere su papel en la modulación de la inflamación y respuestas nociceptivas a la lesión, entre otras funciones. A diferencia del tetrahidrocannabinol, el cannabidiol no induce un efecto psicotrópico en el paciente o usuario (Millán-Guerrero, Isais-Millán, 2019).

El efecto proconvulsivo del THC en animales y el efecto psicoactivo del THC en el cerebro humano significa que el CBD y el THC difieren considerablemente en sus relaciones riesgo-beneficio. El CBD, por lo tanto, ha sido el foco de la investigación sobre la epilepsia en los últimos años (Ali et al., 2018).

4.3. Farmacodinamia del CBD

La farmacodinamia del CBD es compleja y solo se conoce parcialmente en la actualidad. Hasta ahora se han identificado varios objetivos posibles; aun así, los mecanismos de acción específicos de los efectos anticonvulsivos del CBD no están completamente aclarados, aunque actualmente se supone que son independientes del sistema endocannabinoide. De hecho, el CBD tiene una afinidad tan baja por los receptores cannabinoides CB1 y CB2 que son necesarias concentraciones elevadas para desplazar los ligandos de estos receptores (Morano et al., 2020).

4.3.1. Receptores de membrana

Son muchos los receptores con los que interactúa el CBD, a continuación, expondremos aquellos que requieren especial relevancia en el tratamiento de la epilepsia:

- **Receptor de potencial transitorio vanilloide (TRPV1):** se trata de un tipo de canal iónico. Este receptor muestra una alta permeabilidad al Ca^{2+} y está involucrado en la modulación de las convulsiones y en la epilepsia. De hecho, cuando está activo, promueve la liberación de glutamato y el aumento de Ca^{2+} intracelular, con la consiguiente excitabilidad neuronal. Este es uno de los objetivos más importantes ya que el CBD muestra una alta afinidad por él. Se ha observado que la acción agonista del CBD hacia TRPV1 determina una desensibilización de estos canales y, consecuentemente, la normalización del Ca^{2+} intracelular, disminuyendo así la excitabilidad neuronal (Bisogno et al., 2001).
- **Receptores opioides (OR):** son receptores acoplados a proteínas G implicados en una variedad de trastornos cerebrales, incluida la epilepsia. El CBD a concentraciones micromolares elevadas determina el bloqueo de los subtipos μ y δ . Este bloqueo parecería generar acciones anticonvulsivas (Kathmann et al., 2006).
- **Receptores huérfanos acoplados a proteínas G (GPR55):** son una clase de receptores implicados en la modulación de la transmisión sináptica. La acción agonista del CBD hacia estos receptores parece atenuar la transmisión sináptica con los consiguientes efectos antiepilépticos (Ryberg et al., 2007).
- **Canales de calcio:** estos canales controlan los picos de calcio en las neuronas y están involucrados en la regulación de la excitabilidad celular. La activación de estos canales debido a una hiperpolarización de las membranas de las neuronas determina un aumento en la concentración de Ca^{2+} intracelular, de esta forma los canales de Ca^{2+} de tipo transitorio (Tipo T) aumentan la excitabilidad de las neuronas. Este mecanismo se observa a menudo en condiciones fisiopatológicas como la epilepsia.
De hecho, tanto el $\Delta 9$ -THC como el CBD pueden modular fuertemente esta clase de receptores. En particular, al actuar sobre los tipos T y los de tipo prolongado (tipo L), estos compuestos podrían afectar a la modulación del dolor y la excitabilidad general del SNC, lo que explica parcialmente el efecto antinociceptivo y anticonvulsivo mostrado por estos compuestos (Ross et al., 2007).
- **Los receptores de serotonina (5-HT)** pertenecientes a la superfamilia de receptores acoplados a proteínas G se dividen en siete clases distintas (5-HT 1 a 5-HT 7). Estos receptores pueden despolarizar o hiperpolarizar neuronas, modificando la concentración iónica dentro de las células.

El CBD muestra una alta afinidad hacia dos subtipos de receptores de serotonina: 5-HT 1A y 5-HT 2A. Estos receptores pueden tener diferentes funciones y características reguladoras, por ejemplo, la activación de los receptores 5HT 1 en el hipocampo provoca un aumento de la neurotransmisión; por el contrario, en los núcleos del rafe, la activación de los receptores 5-HT 1A produce la inhibición de las neuronas serotoninérgicas.

La desregulación de la neurotransmisión cerebral mediada por 5-HT 2 podría resultar responsable de la fisiopatología de la depresión y la epilepsia. Sin embargo, aunque el papel de los receptores de serotonina en la epilepsia no está claro, los subtipos 2A pueden representar un objetivo terapéutico válido a través del cual el CBD puede realizar su acción antiepiléptica (Devinsky et al., 2014).

- **Receptores nicotínicos:** el cannabidiol puede inhibir el receptor α -7-nACh de una manera dependiente de la dosis e induce una reducción de la amplitud de los potenciales de acción disparados por ACh en cortes de hipocampo de rata (Mahgoub et al., 2010)
- **Canales de sodio dependientes de voltaje:** el CBD es capaz de bloquear los canales de sodio dependientes de voltaje actuando como antagonistas a concentraciones micromolares.

Un estudio realizado por Naylor et al. (2016) demostró la naturaleza de las interacciones del CBD y los canales de sodio dependientes de voltaje, mostrando que la unión al CBD bloquea la vía transmembrana para el paso de iones de sodio. Además, sugiere una posible base molecular para los efectos medicinales del CBD en el tratamiento de las epilepsias, ya que se sabe que los canales de sodio están relacionados causalmente con varios tipos de epilepsia humana.

El examen realizado de las interacciones entre el receptor y el THC en el sitio de unión del CBD han indicado una posible razón por la cual no se ha observado que el THC tenga un efecto similar en la función del canal de sodio: el THC podría encajar físicamente en el sitio de CBD cuando se orienta de la misma manera, pero no tiene el mismo resto hidroxilo con el que el CBD forma una importante interacción entre el enlace de hidrógeno y la proteína del canal.

Otro estudio probó el CBD (1–10 μ M) en dos tipos diferentes de canales de sodio dependientes de voltaje: el subtipo Nav1.1 y Nav1.2. Los resultados de estas pruebas destacaron la capacidad del CBD para inhibir estos canales, sin una clara relación dosis-respuesta. Sin embargo, es importante resaltar que cuando esta molécula se usó en modelos animales de epilepsia, el bloqueo de los canales no pudo conferir efectos anticonvulsivos

por sí solo, lo que indica que otros mecanismos adicionales están involucrados en la eficacia anticonvulsivante de los fitocannabinoides (Ghovanloo et al., 2018).

- **Cannabinoides y receptor GABA:** la primera demostración de que el CBD actúa a nivel de GABA A se puso de manifiesto mediante el uso de ovocitos de *Xenopus laevis*. En este estudio, los autores pudieron demostrar que el CBD aumentó la actividad GABA A de una manera dependiente de la dosis, demostrando que las subunidades β representan el principal sitio de unión para endocannabinoides y CBD. Hay que destacar que también se demostró que el THC no actúa sobre este receptor (Bakas et al., 2017).

Otros estudios también investigaron la participación del CBD en la transmisión mediada por GABA A: mediante el uso de tejidos humanos obtenidos de pacientes que padecen el síndrome de Dravet (SD) y el complejo de esclerosis tuberosa (TSC), se demostró que el CBD a una concentración de 5 μ M actúa como modulador alostérico positivo. Este efecto se revirtió totalmente tras un tiempo determinado y fue el resultado fue comparable al de una benzodiazepina típica (Cifelli et al., 2020)

A pesar de las interacciones descubiertas con todos estos receptores, se desconocen los mecanismos concretos por los que el CBD ejerce su poder antiepiléptico. Serían necesarios estudios más exhaustivos para llegar a encontrar una relación directa entre el fármaco y la enfermedad.

Objetivo	pCB probado	Concentración	Modelo experimental
Receptor vainilloide tipo 1	CBD	10 μ M	células renales embrionarias humanas (HEK)
Receptores de opioides	THC y CBD	30 μ M para ambos compuestos	homogeneizados de membrana de corteza cerebral de rata
Receptor acoplado a proteína G GPR55	THC y CBD	de 500 nM a 2,5 μ M	células de riñón embrionario humano (HEK293s)
canales de calcio dependientes de voltaje	THC y CBD	de 1 μ M a 30 μ M	células de riñón embrionario humano (HEK293s)
Receptores de glicina	CBD	de 1 μ M a 100 μ M	modelo de ratones in vivo de dolor crónico
Receptores de serotonina	(1) CBD	(1) 16 μ M	(1) Células de ovario de hámster chino (CHO)
	(2) CBD	(2) de 1 a 20 mg / Kg	(2) modelo de rata in vivo de restricción
	(3) CBD	(3) de 30 a 60 nmol	(3) modelo de dolor de rata in vivo
Receptores de acetilcolina	CBD	10 μ M	Ovocitos de <i>Xenopus</i>
Canales de sodio activados por voltaje	THC y CBD	de 1 a 10 μ M	células renales embrionarias humanas (HEK) y neuronas iPSC humanas
Receptores GABA A	(1) THC y CBD	(1) de 0,1 a 100 μ M	(1) ADNc humano en ovocitos de <i>Xenopus</i>
	(2) CBD	(2) 5 μ M	(2) tejido cortical Dravet humano quirúrgico en ovocitos de <i>Xenopus</i>
	(3) CBDV	(3) 1 μ M	(3) tejido epiléptico humano cortical quirúrgico

Tabla 4. Resumen de los receptores por los que el CBD, el TCH y la cannabidivarina (CBDV) muestran afinidad a concentraciones determinadas y en distintos modelos experimentales (Tomado de Cifelli et al., 2020).

4.3.2. Los astrocitos: posible diana terapéutica

Los astrocitos son un objetivo potencial para el control de las convulsiones debido a su papel esencial en el desarrollo neuronal. Sirven como almacén de glucógeno en el SNC y realizan la limpieza de metabolitos y desechos. Junto a las células endoteliales, forman la barrera hemato-encefálica.

Los astrocitos captan el glutamato, que se metaboliza más tarde a glutamina, y a su vez, es fundamental para la formación de glutamato y GABA dentro de la célula. El equilibrio controlado por astrocitos entre el glutamato y el GABA es un factor crítico en la aparición de convulsiones y es uno de los principales objetivos de la terapéutica actual.

En un modelo de ratas con síndrome epiléptico, el efecto antiepiléptico del CBD se acompañó de una disminución de la hiperplasia de astrocitos junto con una disminución de la pérdida neuronal y de la expresión de NMDA1 (receptor de glutamato) en el hipocampo.

Aunque muchos estudios indican que los astrocitos se modulan en presencia de CBD, todavía no se ha observado una relación directa entre el CBD y los astrocitos (Kozela, 2017).

Otro aspecto importante con relación a los astrocitos es la farmacorresistencia en el tratamiento de enfermedades neurológicas o psiquiátricas. Se trata de una complicación que aparece, en ocasiones, en el tratamiento clínico de este tipo de enfermedades, como la epilepsia y la esquizofrenia, que provoca que alrededor del 30% de pacientes no tengan respuesta terapéutica.

Esta falta de respuesta, a su vez, puede explicarse a través de la acción de los transportadores ABC.

Los transportadores ABC situados en los astrocitos transportan activamente, desde el cerebro a la sangre, sustancias químicas que atraviesan la barrera hemato-encefálica y contribuyen a su eliminación.

Entre los transportadores ABC, uno de los más estudiados es la glicoproteína P (P-gp). En pacientes epilépticos, se encontró una sobreexpresión de P-gp a nivel de la barrera hemato-encefálica. Esto reduce la absorción de ciertas sustancias en el cerebro, entre las que se encuentran los fármacos antiepilépticos, lo que determina la resistencia a estos fármacos.

El papel del CBD en este caso se debe a la inhibición del transporte mediado por P-gp. Esto favorecería la acumulación de fármacos antiepilépticos en el cerebro pudiendo hacer que la terapéutica fuera eficaz y reduciéndose la farmacorresistencia (Calapai et al., 2020).

4.4. Farmacocinética del CBD

4.4.1. Aspectos farmacocinéticos generales

El CBD presenta un perfil farmacocinético complejo y bastante desfavorable.

Tiene una vida media que varía de 18 a 32 h y por lo general se administra en dos dosis igualmente divididas al día, generalmente por vía oral (EPIDIOLEX®). Sin embargo, la biodisponibilidad del CBD administrado por esta vía se estima alrededor del 6%, probablemente como resultado de una mala absorción gastrointestinal y un elevado metabolismo de primer paso (Morano et al., 2020)

Al ser altamente lipofílico, se vende en cápsulas o suspensiones a base de aceite. Los pacientes con una dieta rica en grasas presentaron una concentración sérica de CBD 14 veces mayor que los que estaban en ayunas. Por lo tanto, es recomendable que el CBD se tome con alimentos para maximizar la absorción (Nevitt et al., 2017).

Presenta un gran volumen de distribución (20963 L a 42849 L) y su unión a proteínas plasmáticas es aproximadamente del 94% (Morano et al., 2020)

Además, el CBD presenta poder de inhibición sobre algunas enzimas, por lo tanto, las interacciones medicamentosas clínicamente relevantes del CBD con otros medicamentos antiepilépticos son una preocupación (Silva, 2020).

4.4.2. Interacciones farmacocinéticas con antiepilépticos

Dado que los tratamientos de primera línea en el Síndrome de Dravet y de Lennox-Gastaut son el clobazam y el valproato respectivamente, es conveniente tener en cuenta las posibles interacciones tanto farmacocinéticas en la administración concomitante con CBD. A continuación, se muestra la ruta metabólica que sigue el CBD en el hígado:

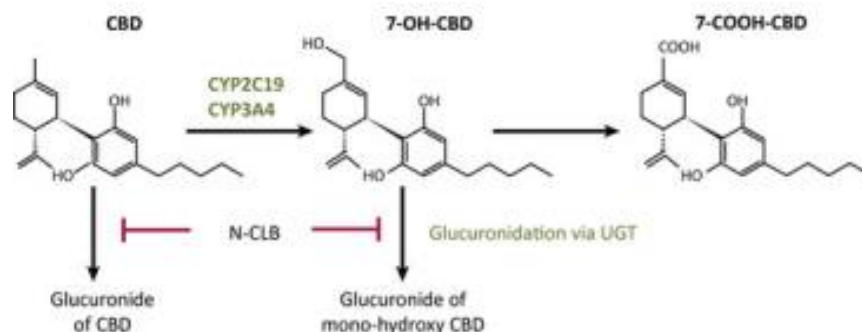


Figura 7. Metabolismo del CBD. Vemos cómo el N-CLB inhibe la glucuronidación tanto del CBD como de su metabolito, 7-OH-CBD (Tomado de Patsalos et al., 2020).

El CBD inhibe de manera potente y directa el metabolismo de clobazam y el N-clobazam (N-CLB) mediado por CYP3A4 y CYP2C19, respectivamente. Por otro lado, el N-CLB inhibe la glucoronidación del CBD y del 7-hidroxi-CBD. Existe, por tanto, una interacción farmacocinética bidireccional (Morrison et al., 2018). Se muestra a continuación el metabolismo del CLB:

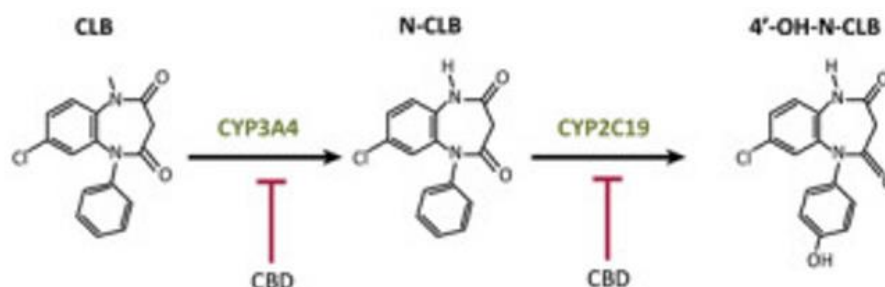


Figura 8: Metabolismo del CLB. Se observa que el CBD inhibe la enzima CYP2C19, evitando así que se metabolice el N-CLB (Tomado de Patsalos et al., 2020).

Por otro lado, un estudio realizado por Anderson et al (2019) *in vivo* sobre un modelo de ratones con síndrome de Dravet estudió la naturaleza de la interacción entre CBD y CLB.

	Clobazam	Clobazam + CBD
Plasma		
$C_{m\acute{a}x}$ ($\mu\text{g} / \text{mL}$)	$2,1 \pm 0,2$	$2,1 \pm 0,5$
$t_{m\acute{a}x}$ (min)	15	45
$t_{1/2}$ (IC del 95%) (min)	15 (10-21)	78 (61-105)
AUC_{∞} ($\mu\text{g min} / \text{mL}$)	50	310
Cerebro		
$C_{m\acute{a}x}$ (ng / mg de cerebro)	$2,9 \pm 1,2$	$7,4 \pm 0,6$
$t_{m\acute{a}x}$ (min)	15	15
$t_{1/2}$ (IC del 95%) (min)	24 (17-44)	81 (70-96)
AUC_{∞} (ng min / mg cerebro)	127	820

Tabla 5: los datos recogidos en esta tabla ponen de manifiesto una interacción farmacocinética entre CBD y CLB. Se observa un aumento de la biodisponibilidad (AUC) cuando el CBD se asoció con CLB (Tomado de Anderson et al., 2019).

A raíz del aumento de las concentraciones plasmáticas de CLB en presencia de CBD surgió cierta controversia sobre la eficacia intrínseca del CBD. Sin embargo, Gefrey et al. (2015) demostraron

que la coadministración de una dosis por debajo del umbral terapéutico del CBD no mejoró los efectos anticonvulsivos de CLB a pesar de que el CBD aumentara de manera significativa las concentraciones plasmáticas de CLB.

Posteriormente, un metaanálisis realizado por Devinsky et al. (2020), donde se analizaron cuatro ensayos clínicos de fase 3 de pacientes con SD y SLG, sugirió que el efecto anticonvulsivo del CBD con respecto al placebo provocó una mejoría en estos pacientes independientemente de la asociación con CLB.

CLB y N-desmetilclobazam (N-CLB) son moduladores alostéricos positivos del receptor GABA A, lo que explica que sean efectivos para el tratamiento de la epilepsia. De hecho, la coadministración de CBD y CLB potenció la inhibición por GABA en mayor grado que cualquiera de los compuestos por sí solos. Es por eso por lo que se piensa que la modulación alostérica de estos compuestos se da en diferentes sitios de unión al receptor GABA (Cifeli et al., 2020). Dovinsky et al. (2020) sugirieron también que existe una interacción farmacodinámica entre el CBD y el CLB y que habría que evaluar los efectos sinérgicos en estudios con humanos.

Con respecto al valproato (VPA), en un ensayo aleatorizado de fase II, realizado por Ben-Menchem et al. (2020) se observaron que los aumentos en los niveles de transaminasas con CBD son más comunes en pacientes que reciben VPA concomitante. Como el 4-eno-VPA (metabolito del VPA) se ha asociado con hepatotoxicidad, es importante medir los niveles plasmáticos de ambos compuestos.

Es por eso por lo que se debe considerar la suspensión o reducción de CBD y / o VPA concomitante para los pacientes que reciben ambos fármacos. Si bien se desconoce el mecanismo detrás de las elevaciones en los niveles de transaminasas, no parece deberse a la exposición concomitante al CBD o un aumento en la exposición al VPA.

Patsalos et al. (2020), estudiaron mediante otro ensayo de fase II el potencial de interacción farmacocinética entre CBD y VPA. Se observó que no hubo interacciones clínicamente importantes entre ambos o su metabolito, 4-eno-VPA, en voluntarios sanos o pacientes con epilepsia.

Descubrieron que el VPA tiene el potencial de desplazar la unión a proteínas plasmáticas de otros antiepilépticos, por tanto, existe la posibilidad de que se produzcan interacciones entre estos compuestos con respecto a la unión a proteínas plasmáticas. Sin embargo, este parámetro no se ve afectado cuando se combinan VPA y CBD *in vitro*, lo que sugiere que no hay un efecto significativo del CBD para desplazar el VPA.

4.5. Uso del CBD en la práctica clínica

4.5.1. Ensayos clínicos en el síndrome de Dravet y el síndrome de Lennox-Gastaut

La compañía GW Pharmaceuticals se encargó de financiar ensayos clínicos para la investigación del CBD en estas patologías (O'Hanlon, 2017).

Las principales fuentes de evidencia sobre la efectividad del tratamiento en SD fueron los ensayos clínicos GWPCARE1 y GWPCARE2 (Wijnen et al., 2020). A continuación, se detallan en la siguiente tabla las características de ambos ensayos:

	Objetivos	Duración del tratamiento	Pacientes	Dosificación	Resultados	Efectos adversos
GWPCARE1	Evaluar la seguridad y la farmacocinética	12 semanas	Muestra: 34 pacientes con SD en tratamiento con sus FAE habituales. Edad: ente 4 y 10 años	Solucion oral de 5 (CBD5) 10 (CBD10) o 20 (CBD20) mg/kg/día o placebo. 2 dosis diarias	La exposición al CBD y sus metabolitos fue proporcional a la dosis. Aumento de N-CLB en pacientes que tomaban CLB. 6 pacientes que tomaban VPA desarrollaron un aumento de las transaminasas hepáticas.	Pirexia, somnolencia, disminución del apetito, sedación, vómitos, ataxia y comportamiento anormal
GWPCARE2	Evaluar eficacia y seguridad frente a placebo	14 semanas	Muestra: 199 pacientes con SD en tratamiento con sus FAE habituales. Edad: entre 2 y 18 años	Solución oral de 10 (CBD10) o 20 (CBD20) mg/kg/día o placebo. 2 dosis diarias	Reducción en la frecuencia de las crisis: CBD10: 48,7% CBD20: 45,7% Placebo: 26,9% 5 pacientes del grupo CBD20 abandonaron el tratamiento por los efectos adversos.	Disminución del apetito, diarrea, somnolencia, pirexia y fatiga.

Tabla 6. Resumen de los ensayos clínicos GWPCARE1 Y GWPCARE2. Los investigadores implicados podrán consultarse en el apartado b) del anexo (elaboración propia, 2021).

El cannabidiol adyuvante a dosis de 10 y 20 mg/kg/día produjo reducciones similares en la frecuencia de las crisis convulsivas con un mejor perfil de seguridad y tolerabilidad para la dosis de 10 mg/kg/día en niños con Dravet.

Teniendo en cuenta las interacciones y las reacciones adversas, los aumentos de dosis de cannabidiol por encima de 10 mg/kg/día deberían adaptarse de manera personalizada para cada paciente.

La seguridad y eficacia a largo plazo se estudian en el ensayo de etiqueta abierta GPWCARE5 (Miller et al.,2020).

Por otro lado, las principales fuentes de evidencia sobre la efectividad del tratamiento en SLG fueron los ensayos clínicos GWPCARE3 y GWPCARE4 (Wijnen et al., 2020).

Estos ensayos, pusieron de manifiesto que en niños y adultos con SLG, la adición de cannabidiol a una dosis de 10 o 20 mg/kg/día a un tratamiento convencional dio como resultado mayores reducciones en la frecuencia de las crisis epilépticas que el placebo.

Los efectos adversos incluyeron un aumento de las transferasas hepáticas en algunos de los pacientes que tomaban valproato concomitante (Perry et al., 2020).

A continuación, se detallan en la siguiente tabla las características de ambos ensayos:

	Objetivos	Duración del tratamiento	Pacientes	Dosificación	Resultados	Efectos adversos
GWPCARE3	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo	14 semanas	Muestra: 225 pacientes con SLG en tratamiento con al menos 1 FAE. Edad: entre 2 y 55 años	Solución oral de 10 (CBD10) o 20(CBD20) mg/kg/día o placebo. 2 dosis diarias	Reducción en la frecuencia de las crisis: CBD10: 37,2% CBD20: 41,9% Placebo: 17,2% Abandonos: 5 pacientes del grupo CBD2 y 1 paciente del grupo CBD1 por EA	Somnolencia, disminución del apetito y diarrea. 14 pacientes presentaron concentraciones elevadas de las aminotransferasas hepáticas
GWPCARE4	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo	14 semanas	Muestra: 177 pacientes con SLG en tratamiento con al menos 1 FAE. Edad: entre 2 y 55 años	Solución oral de 20 (CBD20) mg/kg/día o placebo. 2 dosis diarias	Reducción del número de caídas asociadas a las convulsiones: CBD20: 43,9% Placebo: 21,8% Abandonos: 12 pacientes por EA	Diarrea, somnolencia, pirexia, disminución del apetito y vómitos.

Tabla 7. Resumen de los ensayos clínicos GWPCARE3 Y GWPCARE4. Los investigadores implicados podrán consultarse en el apartado b) del anexo (elaboración propia, 2021).

El cannabidiol adicional es eficaz para el tratamiento de pacientes con crisis epilépticas asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut y, en general, se tolera bien. La eficacia y seguridad a largo plazo del cannabidiol se están evaluando actualmente en la extensión abierta de este ensayo (Thiele et al., 2018).

El GWPCARE5 fue un ensayo clínico de etiqueta abierta que se inició en junio de 2015 y finalizó en septiembre de 2020. En este estudio se englobaron a pacientes tanto de SD como de SLG, y su finalidad fue evaluar a largo plazo el uso del CBD en estas patologías.

El número de participantes inscritos fue de 681 en total y se realizó un seguimiento de los participantes hasta que se otorgara la autorización de comercialización de CBD en estas

patologías o un programa de uso compasivo en el país del participante, o por un máximo de 5 años. La edad de los pacientes fue de 2 años en adelante.

Las dosis utilizadas fueron de 20 hasta un máximo de 30 mg/kg/día, repartidas en 2 dosis diarias.

No se han publicado los resultados finales de este estudio (GW Research Ltd, 2020).

4.5.2. Monitorización de pacientes en tratamiento con CBD

La monitorización de los niveles plasmáticos de CBD puede prevenir interacciones farmacológicas y minimizar su toxicidad.

Un estudio realizado por Dubois et al. (2020) trató de cuantificar el CBD en plasma a partir de una técnica de micromuestreo volumétrico absorbente (dispositivo VAMS) combinado con una cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas. Los pacientes sujetos a este estudio presentaban síndrome de Dravet y estaban recibiendo el medicamento Epidiolex®.

Se comparó esta técnica de micromuestreo con la punción venosa a la hora de cuantificar la cantidad de CBD en sangre. Los resultados demostraron que con un dispositivo VAMS fue posible conocer la concentración plasmática de CBD con una precisión similar a la que ofrece el análisis de sangre tras punción venosa.

Con estos dispositivos VAMS se pueden, por tanto, controlar las concentraciones de CBD y la regulación de la dosis, minimizando los problemas farmacocinéticos y farmacodinámicos interindividuales, obteniendo un tratamiento personalizado eficaz y un mejor control de la adherencia terapéutica (Dubois et al., 2020).

No obstante, estos hallazgos deben confirmarse en estudios de seguimiento adicionales en series más grandes para identificar una coincidencia estandarizada entre la dosis de CBD administrada y su concentración plasmática detectable.



Figura 9: Dispositivo VAMS con el que se lleva a cabo la monitorización del CBD (Tomado de *neoteryx.com*, consultado en 2021).

5. Conclusiones y perspectivas de futuro

El uso del cannabis como antiepiléptico se conoce por la medicina tradicional y los textos arqueológicos que datan sobre ello. En la actualidad, existe urgencia por encontrar tratamientos para las epilepsias refractarias. Todo esto ha hecho que se investigue de manera rigurosa el uso del cannabis en el tratamiento de estas patologías.

El CBD, extraído de *cannabis sativa*, no presenta efectos psicoactivos. En los últimos años, este compuesto ha emergido como un adyuvante prometedor para el tratamiento de SD y SLG.

Los ensayos clínicos financiados por GW Pharmaceuticals demuestran una mejora de la calidad de vida de los pacientes al reducir la frecuencia de las convulsiones. Los efectos adversos son generalmente leves y las interacciones con otros FAE no parecen presentar grandes complicaciones si se ajustan las dosis. No obstante, sería conveniente realizar estudios más a largo plazo para evaluar los posibles efectos hepatotóxicos.

Serían necesarios estudios más exhaustivos para determinar el mecanismo de acción concreto por el que el CBD ejerce su acción antiepiléptica, aunque es posible que, dadas las múltiples dianas terapéuticas que presenta, se deba a la sinergia de distintos mecanismos.

En cuanto a las perspectivas de futuro, el CBD podría encontrar aplicaciones clínicas novedosas, ya que actualmente se está evaluando en otras epilepsias refractarias como las que caracterizan al síndrome de Rett y el síndrome del X frágil, sin mencionar varias enfermedades neuropsiquiátricas como la esquizofrenia y los trastornos del espectro autista. Además, con el fin de maximizar su potencial terapéutico aumentando la biodisponibilidad, también se están probando formulaciones distintas de las preparaciones orales comúnmente utilizadas (por ejemplo, transdérmica) (Morano et al, 2020).

Hay que mencionar también que otros fitocannabinoides podrían resultar útiles en el tratamiento de estas enfermedades. Por ejemplo, la cannabidivarina (análogo propílico del CBD) mostró propiedades anticonvulsivas en estudios preclínicos, pero una formulación patentada purificada de CBDV falló en el ensayo clínico aleatorio de fase II en pacientes con convulsiones focales no controladas (Morano et al., 2020).

Además, la química farmacéutica podría abrir un amplio abanico de posibilidades en la búsqueda de nuevos fármacos a partir de semisíntesis. Ya se están investigando cannabinoides sintéticos que actúan de manera similar al CBD. Aunque existe controversia ya que se han informado de efectos tanto proconvulsivos como anticonvulsivos por parte de estos nuevos compuestos (Griffin et al., 2020).

Cada vez son más las empresas que se dedican al cultivo de cáñamo sin TCH y con altos porcentajes de CBD. La venta de productos derivados de estos cultivos se hace a través de internet o en tiendas físicas, siendo completamente legal y accesible. Teniendo todo esto en cuenta y basándonos en la experiencia clínica, sería ideal agilizar el acceso al medicamento EPIDIOLEX en España y otros países donde no se comercializa para asegurar que el tratamiento que siguen es seguro y eficaz.

6. Anexo

a) Abreviaturas de la Tabla 3 ordenadas alfabéticamente:

- *AED (fármaco antiepiléptico)*
- *AMPA (α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico)*
- *CBZ (carbamazepina)*
- *CLB (clobazam)*
- *CZP (clonazepam)*
- *ESL (eslicarbazepina de etilo),*
- *ETS (etosuximida)*
- *FBM (felbamato)*
- *FS (convulsiones focales)*
- *GABA (ácido γ aminobutírico)*
- *GPT (gabapentina)*
- *GTCS (convulsiones tónico-clónicas generalizadas)*
- *GVG (vigabatrina)*
- *KCNQ (canal controlado por voltaje de potasio)*
- *LCS (lacosamida)*
- *LEV (levetiracetam)*
- *LGS (síndrome Lennox-Gastaut)*
- *LTG (lamotrigina)*
- *NMDA (N -metil-D-aspartato)*
- *OXC (oxcarbazepina)*
- *PB (fenobarbital)*
- *PER (perampanel)*
- *PGB (pregabalina)*
- *PHT (fenitoína)*
- *RTG (retigabina)*
- *RUF (rufinamida)*
- *SMEI (epilepsia mioclónica severa de la infancia)*
- *STM (sultiamo)*
- *STP (estiripentol)*
- *SV2A (proteína de la vesícula sináptica)*
- *TGB (tiagabina)*
- *TPM (topiramato)*
- *VPA (ácido valproico)*
- *ZNS (zonisamida)*

b) Autores de los informes sobre los ensayos clínicos

- GWPCARE1: Devinsky et al., 2018.
- GWPCARE2: Miller et al., 2020.
- GWPCARE3: Perry et al., 2020.
- GWPCARE4: Thiele et al., 2018.

7. Referencias bibliográficas

- AEMPS. *Ficha técnica Epidyolex 100mg/ml solución oral [en línea]. [Consultado en enero 2021].* Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1191389001/FT_1191389001.html#7-titular-de-la-autorizaci-n-de-comercializaci-n
- Aldrich M. *History of therapeutic cannabis.* En: Mathre ML. *Cannabis in medical practice.* McFarland; 1997. p. 35-55.
- Ali S, Scheffer IE, Sadleir LG. *Efficacy of cannabinoids in paediatric epilepsy.* *Dev Med Child Neurol.* 2019 Jan;61(1):13-18.
- Anderson LL, Absalom NL, Abelev SV, Low IK, Doohan PT, Martin LJ, Chebib M, McGregor IS, Arnold JC. *Coadministered cannabidiol and clobazam: Preclinical evidence for both pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions.* *Epilepsia.* 2019 Nov;60(11):2224-2234.
- Aran X. y Usó J.C. (2017) 'Las políticas sobre regulación del cannabis en España, y su relación con el contexto internacional'. *Cannabis, de los márgenes a la normalidad. Hacia un nuevo modelo de regulación, GEPCA.* Barcelona: Bellaterra, pp. 33-62.
- Arana X. *La regularización del cannabis en Europa: informe sobre España.* IVAC-KREI. 2019. p 1-4.
- Bakas T., van Nieuwenhuijze P.S., Devenish S.O., McGregor I.S., Arnold J.C., Chebib M. *The direct actions of cannabidiol and 2-arachidonoyl glycerol at GABAA receptors.* *Pharmacol. Res.* 2017, 119, 358–370
- Ben-Menachem E, Gunning B, Arenas Cabrera CM, VanLandingham K, Crockett J, Critchley D, Wray L, Tayo B, Morrison G, Toledo M. *A Phase II Randomized Trial to Explore the Potential for Pharmacokinetic Drug-Drug Interactions with Stiripentol or Valproate when Combined with Cannabidiol in Patients with Epilepsy.* *CNS Drugs.* 2020 Jun;34(6):661-672. doi: 10.1007/s40263-020-00726-4. PMID: 32350749; PMCID: PMC7275018.
- Bisogno T, Hanus L, De Petrocellis L, Tchilibon S, Ponde DE, Brandi I, Moriello AS, Davis JB, Mechoulam R, Di Marzo V. *Molecular targets for cannabidiol and its synthetic analogues: effect on vanilloid VR1 receptors and on the cellular uptake and enzymatic hydrolysis of anandamide.* *Br J Pharmacol.* 2001 Oct;134(4):845-52.
- Brand EJ, Zhao Z. *Cannabis in Chinese Medicine: Are Some Traditional Indications Referenced in Ancient Literature Related to Cannabinoids?.* *Front Pharmacol.* 2017; 10;8:108.
- Calapai F, Cardia L, Sorbara EE, Navarra M, Gangemi S, Calapai G et al. *Cannabinoids, Blood-Brain Barrier, and Brain Disposition.* *Pharmaceutics.* 2020; 12 (3): 265.

- Calderón, E. (2000) 'La posesión de drogas para consumo y para traficar. El consumo compartido'. *Delitos contra la salud pública y contrabando*. Madrid: CGPJ, pp. 11-47
- *Cannabis sativa*. Wikipedia, La enciclopedia libre. [en línea] [Http://www.wikipedia.com](http://www.wikipedia.com) [Consultado en Enero de 2021].
- Catterall WA. (2000). From ionic currents to molecular mechanisms: the structure and function of voltage-gated sodium channels. *Neuron*.26:13-25.
- Catterall WA.(2000).Structure and regulation of voltage-gated Ca²⁺ channels. *Ann Rev Cell Dev Biol*. 16: 521-555.
- Cifelli P, Ruffolo G, De Felice E, Alfano V, van Vliet EA, Aronica E, Palma E. Phytocannabinoids in Neurological Diseases: Could They Restore a Physiological GABAergic Transmission? *Int J Mol Sci*. 2020; 21 (3): 723.
- Crippa JA, Guimarães FS, Campos AC, Zuardi AW. Translational Investigation of the Therapeutic Potential of Cannabidiol (CBD): Toward a New Age. *Front Immunol*. 2018 Sep 21;9:2009.
- Devinsky O, Cilio MR, Cross H, Fernandez-Ruiz J, French J, Hill C et al. Cannabidiol: pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders. *Epilepsia*. 2014; 55(6):791-802.
- Devinsky O, Nabhout R, Miller I, Laux L, Zolnowska M, Wright S, Roberts C. Long-term cannabidiol treatment in patients with Dravet syndrome: An open-label extension trial. *Epilepsia*. 2019 Feb;60(2):294-302.
- Devinsky O, Patel AD, Thiele EA, Wong MH, Appleton R, Harden CL et al. GWPCARE1 Part A Study Group. Randomized, dose-ranging safety trial of cannabidiol in Dravet syndrome. *Neurology*. 2018 Apr 3;90(14):e1204-e1211.
- Devinsky O, Thiele EA, Wright S, Checketts D, Morrison G, Dunayevich E et al. Cannabidiol efficacy independent of clobazam: Meta-analysis of four randomized controlled trials. *Acta Neurol Scand*. 2020 Dec;142(6):531-540.
- Dubois S, Marchese F, Pigliasco F, Barco S, Tripodi G, Lomonaco T, Lattanzi S, Russo E, Cangemi G, Striano P. A Volumetric Absorptive Microsampling Technique to Monitor Cannabidiol Levels in Epilepsy Patients. *Front Pharmacol*. 2020 Nov 16;11:582286.
- Edmonds B, Gibb AJ, Colquhoun D. Mechanisms of action of glutamate receptors and the time course of excitatory synaptic currents. (1995) *Annu Rev Physiol*. 57: 495-579.
- European Medicines Agency. Epidiolex [en línea]. [consultado en enero 2021]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/epidyolex>

- Fankhauser M. *History of cannabis in Western Medicine*. En: Grotenhermen F, Russo. *Cannabis and Cannabinoids*. Nueva York: The Haworth Integrative Healing Press; 2002. Chapter 4. p. 37-51.
- García-Gutiérrez MS, Navarrete F, Gasparyan A, Austrich-Olivares A, Sala F, Manzanares J. *Cannabidiol: A Potential New Alternative for the Treatment of Anxiety, Depression, and Psychotic Disorders*. *Biomolecules*. 2020 Nov 19;10(11):1575. doi: 10.3390/biom10111575. PMID: 33228239; PMCID: PMC7699613.
- Geffrey AL, Pollack SF, Bruno PL, Thiele EA. *Drug-drug interaction between clobazam and cannabidiol in children with refractory epilepsy*. *Epilepsia*. 2015 Aug;56(8):1246-51.
- Ghovanloo M.R., Shuart N.G., Mezeyova J., Dean R.A., Ruben P.C., Goodchild S.J. *Inhibitory effects of cannabidiol on voltage-dependent sodium currents*. *J. Biol. Chem*. 2018;293:16546–16558.
- Gloss D, Vickrey B. *Cannabinoids for epilepsy*. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Mar 5;2014(3):CD009270.
- Griffin A, Anvar M, Hamling K, Baraban SC. *Phenotype-Based Screening of Synthetic Cannabinoids in a Dravet Syndrome Zebrafish Model*. *Front Pharmacol*. 2020 Apr 24;11:464.
- Guither P. *Why is Marijuana ilegal?* [en línea] disponible en: <http://www.drugwarrant.com/articles/why-is-marijuana-illegal/>
- Gunning B, Mazurkiewicz-Beldzińska M, Chin RFM, Bhathal H, Nortvedt C, Dunayevich E, Checketts D. *Cannabidiol in conjunction with clobazam: analysis of four randomized controlled trials*. *Acta Neurol Scand*. 2021 Feb;143(2):154-163.
- GW Research Ltd. *GWPCARE5 - An Open Label Extension Study of Cannabidiol (GWP42003-P) in Children and Young Adults With Dravet or Lennox-Gastaut Syndromes*. [en línea]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02224573?term=gwpcare5&draw=2&rank=1>
- Hollmann M, Heinemann S. *Cloned glutamate receptors*. *Annu Rev Neurosci*. 1994;17:31-108.
- Kathmann M., Flau K., Redmer A., Tränkle C., Schlicker E. *Cannabidiol is an allosteric modulator at mu- and deltaopioid receptors*. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol*. 2006;372:354–361.
- Kozela E, Juknat A, Vogel Z. *Modulation of Astrocyte Activity by Cannabidiol, a Nonpsychoactive Cannabinoid*. *Int J Mol Sci*. 2017; 18 (8): 1669.

- Lange F, Weßlau K, Porath K, Hörnschemeyer J, Bergner C, Krause BJ, Mullins CS, Linnebacher M, Köhling R, Kirschstein T. AMPA receptor antagonist perampanel affects glioblastoma cell growth and glutamate release in vitro. *PLoS One*. 2019 Feb 4;14(2):e0211644.
- Leal-Galicia P, Betancourt D, Gonzalez-Gonzalez A, Romo-Parra H. Breve historia sobre la marihuana en Occidente [A brief history of marijuana in the western world]. *Rev Neurol*. 2018 16;67(4):133-140.
- Leal-Galicia P, Betancourt D, Gonzalez-Gonzalez A, Romo-Parra H. Breve historia sobre la marihuana en Occidente [A brief history of marijuana in the western world]. *Rev Neurol*. 2018 Aug 16;67(4):133-140.
- Leino AD, Emoto C, Fukuda T, Privitera M, Vinks AA, Alloway RR. Evidence of a clinically significant drug-drug interaction between cannabidiol and tacrolimus. *Am J Transplant*. 2019; 19 (10): 2944-2948.
- López S. Isabel Margarita, Varela E, Ximena et al. Síndromes epilépticos en niños y adolescentes. *Revista Médica Clínica Las Condes*. Vol 24. IS 6 SP 915-927; 2013
- Lu HC, Mackie K. An Introduction to the Endogenous Cannabinoid System. *Biol Psychiatry*. 2016 Apr 1;79(7):516-25
- Macdonald RL, Kelly KM. Antiepileptic drug mechanisms of action. *Epilepsia*. 1995;36 Suppl 2:S2-12.
- Mahgoub M., Keun-Hang S.Y., Sydorenko V., Ashoor A., Kabbani N., Al Kury L et al. Effects of cannabidiol on the function of $\alpha 7$ -nicotinic acetylcholine receptors. *Eur. J. Pharmacol*. 2013;720:310–319.
- Marca EJ, Zhao Z. Cannabis in Chinese Medicine: Are Some Traditional Indications Referenced in Ancient Literature Related to Cannabinoids? *Front Pharmacol*. 2017; 8: 108.
- Millán-Guerrero RO, Isais-Millán S. Cannabis y los sistemas exocannabinoide y endocannabinoide. Su uso y controversias. *Gac Med Mex*. 2019;155(5):508-512.
- Millar SA, Stone NL, Bellman ZD, Yates AS, England TJ, O'Sullivan SE. A systematic review of cannabidiol dosing in clinical populations. *Br J Clin Pharmacol*. 2019 Sep;85(9):1888-1900.
- Miller I, Scheffer IE, Gunning B, Sanchez-Carpintero R, Gil-Nagel A, Perry MS et al. GWPCARE2 Study Group. Dose-Ranging Effect of Adjunctive Oral Cannabidiol vs Placebo on Convulsive Seizure Frequency in Dravet Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2020 May 1;77(5):613-621.
- Morano A, Fanella M, Albini M, Cifelli P, Palma E, Giallonardo AT, Di Bonaventura C. Cannabinoids in the Treatment of Epilepsy: Current Status and Future Prospects. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2020; 16: 381-396.

- Morean ME, Kong G, Camenga DR, Cavallo DA, Krishnan-Sarin S. High School Students' Use of Electronic Cigarettes to Vaporize Cannabis. *Pediatrics*. 2015 Oct;136(4):611-6. doi: 10.1542/peds.2015-1727. Epub 2015 Sep 7. PMID: 26347431; PMCID: PMC4586732.
- Morrison G, Taylor L, Crockett J, Critchley D, Tayo B. A phase 1 investigation into the potential effects of cannabidiol on CYP3A4-mediated drug-drug interactions in healthy volunteers. *AES 2018 Annual Meeting Abstract Database*.
- Musto DF. The Marihuana Tax Act of 1937. *Arch Gen Psychiatry*. 1972 Feb;26(2):101-8
- Namdar D, Voet H, Ajjampura V, Nadarajan S, Mayzlish-Gati E, Mazuz M, Shalev N, Koltai H. Terpenoids and Phytocannabinoids Co-Produced in Cannabis Sativa Strains Show Specific Interaction for Cell Cytotoxic Activity. *Molecules*. 2019 Aug 21;24(17):3031.
- Nevitt SJ, Sudell M, Weston J, Tudur Smith C, Marson AG. Antiepileptic drug monotherapy for epilepsy: a network meta-analysis of individual participant data. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 29;6(6).
- Nicky Nicolson. *The Plant List (2010). Version 1 [en línea]*. <http://www.theplantlist.org/> [Consultado en Enero de 2021].
- Patrice Roll, Gabrielle Rudolf, Sandrine Pereira, Barbara Royer, Ingrid E. Scheffer, Annick Massacrier et al. SRPX2 mutations in disorders of language cortex and cognition, *Human Molecular Genetics*, Volume 15, Issue 7, 1 April 2006, Pages 1195–1207
- Patsalos PN, Szaflarski JP, Gidal B, VanLandingham K, Critchley D, Morrison G. Clinical implications of trials investigating drug-drug interactions between cannabidiol and enzyme inducers or inhibitors or common antiseizure drugs. *Epilepsia*. 2020; 61(9):1854-1868.
- Perry MS. Don't Fear the Reefer-Evidence Mounts for Plant-Based Cannabidiol as Treatment for Epilepsy. *Epilepsy Curr*. 2019 Mar-Apr;19(2):93-95.
- Pinho AR. Social and medical aspects of the use of cannabis in Brazil. En: Rubin V, eds. *Cannabis and culture*. París. 1975. p. 293-302.
- Plan nacional de drogas. Encuesta estatal sobre el uso de drogas en Enseñanzas Secundarias, ESTUDES [en línea] disponible en: https://pnsd.sanidad.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/sistemaInformacion/pdf/ESTUDES_2018-19_Informe.pdf
- Plan nacional de drogas. Encuesta sobre el alcohol y otras drogas en España, EDADES [en línea] disponible en: https://pnsd.sanidad.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/sistemaInformacion/pdf/EDADES_2019-2020_resumenweb.pdf

- Ribacoba Montero R, Salas Puig X. Eficacia y tolerancia del topiramato a largo plazo en la epilepsia refractaria del adulto [Efficacy and tolerability of long term topiramate in drug resistant epilepsy in adults]. *Rev Neurol*. 2002. 16-31;34(2):101-5.
- Robert Solomon. *Cannabis and Cannabinoid Research*. 2020.2-5. Volume: 5 Issue 1: February 27, 2020
- Rosati, A., De Masi, S & Guerrini, R. Antiepileptic Drug Treatment in Children with Epilepsy. *CNS Drugs* 29, 847-863. 2015.
- Rosenberg EC, Tsien RW, Whalley BJ, Devinsky O. Cannabinoids and Epilepsy. *Neurotherapeutics*. 2015;12(4):747-68.
- Ross H.R., Napier I., Connor M. Inhibition of recombinant human T-type calcium channels by Delta9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol. *J. Biol. Chem*. 2008;283:16124–16134.
- Ryberg E., Larsson N., Sjögren S., Hjorth S., Hermansson N.O., Leonova J., Elebring T., Nilsson K., Drmota T., Greasley P.J. The orphan receptor GPR55 is a novel cannabinoid receptor. *Br. J. Pharmacol*. 2007;152:1092–1101.
- Sekar K, Pack A. Epidiolex como terapia complementaria para el tratamiento de la epilepsia refractaria: una revisión integral con un enfoque en los efectos adversos. *F1000Res*. 2019 Feb 28; 8: F1000 Faculty Rev-234.
- Shannon S, Lewis N, Lee H, Hughes S. Cannabidiol in Anxiety and Sleep: A Large Case Series. *Perm J*. 2019;23:18-041. doi: 10.7812/TPP/18-041.
- Silva GD, Del Guerra FB, de Oliveira Lelis M, Pinto LF. Cannabidiol in the Treatment of Epilepsy: A Focused Review of Evidence and Gaps. *Front Neurol*. 2020 ;11:531939.
- Silvestro S, Mammana S, Cavalli E, Bramanti P, Mazzon E. Use of Cannabidiol in the Treatment of Epilepsy: Efficacy and Security in Clinical Trials. *Molecules*. 2019;24(8):1459.
- Thiele E, Marsh E, Mazurkiewicz-Beldzinska M, Halford JJ, Gunning B, Devinsky O, et al. Cannabidiol in patients with Lennox-Gastaut syndrome: Interim analysis of an open-label extension study. *Epilepsia*. 2019 Mar;60(3):419-428.
- Thiele EA, Marsh ED, French JA, Mazurkiewicz-Beldzinska M, Benbadis SR, Joshi C et al. GWPCARE4 Study Group. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2018 Mar 17;391(10125):1085-1096.
- Tzadok M, Uliel-Siboni S, Linder I, Kramer U, Epstein O, Menascu S, et al. CBD-enriched medical cannabis for intractable pediatric epilepsy: The current Israeli experience. *Seizure*. 2016 Feb;35:41-4.

- *Wijnen B, Armstrong N, Ramaekers B, Witlox W, Westwood M, Fayter D, et al. Cannabidiol for Adjuvant Treatment of Seizures Associated with Lennox-Gastaut Syndrome and Dravet Syndrome: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal. Pharmacoeconomics. 2020 Oct;38(10):1043-1053.*
- *Xiong W., Cui T., Cheng K., Yang F., Chen S.R., Willenbring D et al. Cannabinoids suppress inflammatory and neuropathic pain by targeting $\alpha 3$ glycine receptors. J. Exp. Med. 2012;209:1121–1134.*
- *Zuardi AW. History of cannabis as a medicine: a review. Braz J Psychiatry. 2006 ;28(2):153-7.*