



UNIVERSIDAD DE SEVILLA



FACULTAD DE FARMACIA

INTERÉS FARMACOLÓGICO Y TERAPÉUTICO DE CANNABIDIOL EN TRASTORNOS DEL SNC

Marta Jiménez Navarrete



UNIVERSIDAD DE SEVILLA



FACULTAD DE FARMACIA

INTERÉS FARMACOLÓGICO Y TERAPÉUTICO DE CANNABIDIOL EN TRASTORNOS DEL SNC

TRABAJO DE FIN DE GRADO

GRADO EN FARMACIA

Revisión bibliográfica

Marta Jiménez Navarrete

Tutora: María Dolores García Giménez

Departamento de Farmacología

Sevilla, Junio 2022

RESUMEN

El cannabidiol (CBD) es un fitocannabinoide sin efectos psicotrópicos que se encuentra en la especie *Cannabis sativa L.* Aunque no se conoce su mecanismo de acción con exactitud se han descrito numerosas dianas entre las que se encuentran receptores asociados a proteína G, receptores ionotrópicos, transportadores, enzimas y factores nucleares.

Actualmente, se ha observado un aumento del interés por este compuesto. En este trabajo se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica de los últimos avances científicos publicados con el fin de tener una visión general del mecanismo de acción, potencial terapéutico y seguridad del CBD en las enfermedades del sistema nervioso central para las que ha sido aprobado.

Los resultados demuestran la eficacia del CBD en el tratamiento complementario de patologías graves farmacorresistentes como el síndrome de Dravet, el síndrome de Lennox-Gastaut y la esclerosis tuberosa. Indicaciones para las cuales ha sido autorizado por la FDA y la EMA el medicamento Epidyolex®, una solución oral de CBD.

Por otro lado, el CBD reduce los efectos adversos y mejora el perfil terapéutico del Δ_9 -tetrahidrocannabinol (Δ_9 -THC) en el tratamiento de la espasticidad asociada a la esclerosis múltiple. La solución para pulverización bucal Sativex® es el único medicamento autorizado para esta indicación cuya composición consiste en una combinación de CBD y Δ_9 -THC.

En cuanto a su seguridad, los efectos adversos rara vez llegan a ser graves. Sin embargo, es importante tener en cuenta las interacciones con otros medicamentos.

En definitiva, el CBD se ha posicionado como una alternativa prometedora para el tratamiento complementario de patologías graves farmacorresistentes pero sigue siendo necesario aclarar su mecanismo de acción, explorar los efectos a largo plazo y describir las posibles interacciones con otros medicamentos.

Palabras clave: cannabidiol, *Cannabis sativa*, epilepsia, esclerosis

ÍNDICE

I.	INTRODUCCIÓN.....	4
I.1.	Cannabidiol y su enclave dentro de los cannabinoides	4
I.2.	Medicamentos con cannabidiol	6
I.3.	Características farmacocinéticas del cannabidiol.....	6
I.4.	Mecanismo de acción	8
I.4.1.	Receptores asociados a proteína G (GPCRs)	8
I.4.2.	Receptores ionotrópicos	11
I.4.3.	Transportadores	11
I.4.4.	Enzimas	11
I.4.5.	Factores nucleares	12
II.	OBJETIVOS DE LA REVISIÓN	12
III.	METODOLOGÍA	14
IV.	RESULTADOS	16
IV.1.	Farmacología e indicaciones del CBD en trastornos del SNC.....	16
IV.1.1.	Epilepsia: Síndromes de Dravet y de Lennox-Gastaut	16
IV.1.2.	Esclerosis tuberosa	20
IV.1.3.	Esclerosis múltiple	22
IV.2.	Efectos adversos e interacciones	24
V.	DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	28
VI.	CONCLUSIONES	30
VII.	AGRADECIMIENTOS.....	31
VIII.	BIBLIOGRAFÍA.....	31

I. INTRODUCCIÓN

I.1. Cannabidiol y su enclave dentro de los cannabinoides

Los cannabinoides constituyen una amplia familia con diferentes estructuras químicas. Actualmente, se diferencia entre fitocannabinoides, extraídos de *Cannabis sativa L.*; cannabinoides endógenos producidos por organismos animales conocidos como endocannabinoides, y cannabinoides sintéticos (Bukiya y Dopico, 2019). La diversidad química de cada grupo la representamos en la figura 1.

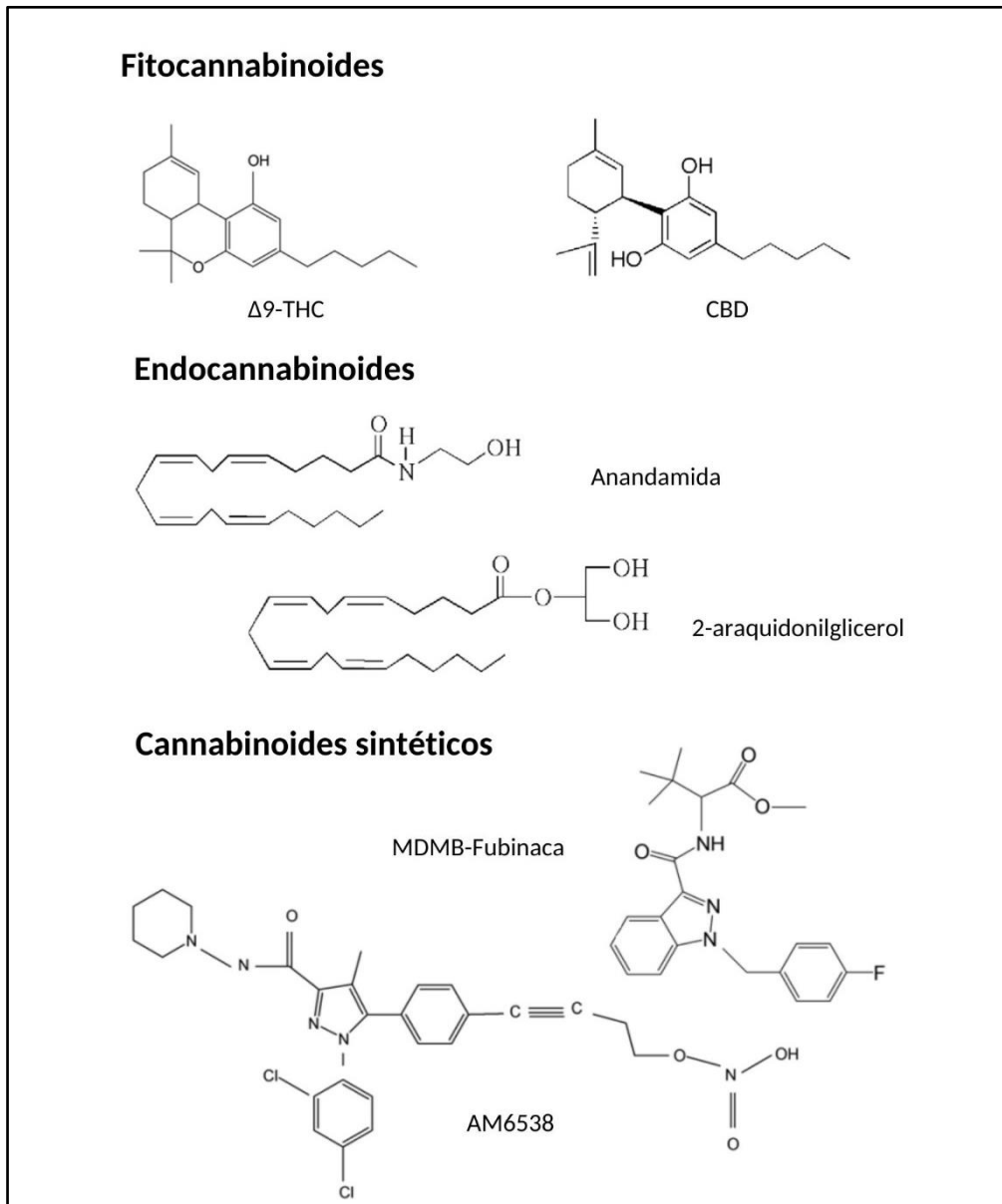


Figura 1. Estructura química y clasificación de cannabinoides representativos. Estructuras extraídas de (Bukiya y Dopico, 2019).

Los fitocannabinoides se obtienen de la especie *Cannabis sativa* L. (figura 2) perteneciente a la familia Cannabaceae (Bonini et al., 2018). Se han identificado más de 500 fitocompuestos, de los cuales alrededor de 120 son considerados cannabinoides por su típica estructura conformacional terpenofenólica (C21) en sus formas neutras y (C22) en formas carboxiladas (ElSohly et al., 2017). Los fitocannabinoides se encuentran en mayor concentración en flores, en etapas previas a la floración, disminuyendo su concentración en hojas, tallos, semillas y raíces. Entre estos compuestos encontramos el Δ_9 -tetrahidrocannabinol (Δ_9 -THC), responsable de la mayoría de los efectos psicotrópicos del cannabis, y el cannabidiol (CBD) o 2-[(1R,6R)-3-metil-6-prop-1-en-2-ilciclohex-2-en-1-il]-5-pentilbenceno-1,3-diol según la IUPAC (PubChem, 2022), que no presenta actividad psicotrópica (Wadieh, 2017).

La sumidad de cáñamo indiano ha sido utilizada por sus propiedades medicinales desde la antigüedad. En China se usan desde el año 2700 a.C. preparaciones de *Cannabis sativa* L. para tratar la gota o la malaria. También en la Edad Media los médicos islámicos lo utilizaban como tratamiento de náuseas, vómitos, fiebre, dolor e inflamación (Bonini et al., 2018).



Figura 2. Morfología *Cannabis Sativa* L. (Thomé y Migula, 1886).

Roger Adams aisló por primera vez el (-)-cannabidiol en 1940. Dos años más tarde, en 1942 se extrajo por primera vez una mezcla de (-)- Δ_8 -THC y (-)- Δ_9 -THC por Wollner, Matchett, Levine y Loewe. La estructura y estereoisomería del CBD se determinaron en 1963 y las del Δ_9 -THC en 1964 en el laboratorio de Raphael Mechoulam. En este mismo laboratorio también fueron sintetizados por primera vez (Boggs et al., 2017).

I.2. Medicamentos con cannabidiol

Cannabis sativa L. se incluyó en la Convención Única sobre Estupefacientes de las Naciones Unidas de 1961. Sin embargo, se diferenció de otras drogas por su potencial terapéutico (Naciones Unidas, 1975). En 2020, la Comisión de Estupefacientes de la ONU eliminó el cannabis de la Lista IV. Ahora pertenece la Lista I donde se encuentran los estupefacientes que pueden ser adictivos pero tienen utilidad para fines médicos (Comisión de Estupefacientes Naciones Unidas, 2020).

En cuanto a su autorización se ha admitido el uso terapéutico de un fármaco cuyo único principio activo es el CBD tanto por la Food and Drug Administration (FDA) (FDA, 2022) como por la European Medicines Agency (EMA) (European Medicines Agency, 2022). Ambas han aprobado Epidyolex[®], una solución oral de CBD de origen vegetal altamente purificado (100 mg/ml) para el tratamiento complementario del Síndrome de Dravet, el Síndrome de Lennox-Gastaut y la esclerosis tuberosa en pacientes pediátricos.

Por otro lado, Sativex[®] es una solución para pulverización bucal compuesta por 27 mg/ml de Δ_9 -THC y 25 mg/ml de CBD procedentes del extracto de *Cannabis Sativa L.* también conocido como nabiximoles. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha autorizado su uso para el tratamiento adicional de los síntomas en pacientes con espasticidad moderada o grave debida a esclerosis múltiple (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2018).

I.3. Características farmacocinéticas del cannabidiol

En este apartado hemos resumido a grandes rasgos la farmacocinética del cannabidiol haciendo una distinción entre las etapas de absorción, distribución, metabolismo y excreción.

Absorción

El CBD es un terpeno-fenol insoluble en agua y soluble en disolventes orgánicos. A temperatura ambiente es un cristal incoloro (Jones et al., 1977). En medios fuertemente básicos y en presencia de oxígeno, se oxida hasta quinona (Gaoni y Mechoulam, 1966). Por el contrario, si se encuentra en un medio ácido, cicla dando lugar a THC (Petrzilka et al., 1967).

El CBD se absorbe rápidamente. La administración vía oral con alimentos aumenta los niveles en sangre, especialmente si son ricos en grasas. En consecuencia, debe estandarizarse su administración con respecto a la ingesta de alimentos (Brunetti et al., 2020).

Distribución

De entrada, por su naturaleza liposoluble se distribuirá fundamentalmente en tejidos lipídicos. El CBD pasa a tejidos grasos y órganos muy perfundidos como el corazón, el pulmón o el cerebro disminuyendo su concentración plasmática (Brunetti et al., 2020). Por tanto, aumenta la probabilidad de acumulación y formación de depósitos en administraciones crónicas (Foster et al., 2019).

El CBD es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica (Pisanti et al., 2017) y presenta una alta unión a proteínas plasmáticas, igual que el Δ_9 -THC. Concretamente, el porcentaje de unión a proteínas plasmáticas del CBD es superior al 94% (Xu et al., 2021).

Metabolismo

El CBD sufre lo que se conoce como metabolismo de primer paso, es decir, en el hígado, la mayor parte de CBD se transforma dando lugar a diversos metabolitos (Williams y Stephens, 2020). En consecuencia, la vía oral presenta una baja biodisponibilidad en comparación con otras vías de administración (Foster et al., 2019) menor del 20% (Mechoulam et al., 2002).

En el hígado, en fase 1 el CBD se hidroxila al metabolito activo 7-OH-CBD por el citocromo P450, predominantemente por la isoenzima CYP2C19 (Huestis et al., 2019). A continuación, es convertido por la isoenzima CYP3A4 en un metabolito inactivo: 7-COOH-CBD (Abu-Sawwa et al., 2020) (figura 3). En fase 2, se conjuga con ácido glucurónico por la glucuroniltransferasa (UGT), principalmente por las isoformas UGT1A7, UGT1A9 y UGT2B7 (Brown y Winterstein, 2019).

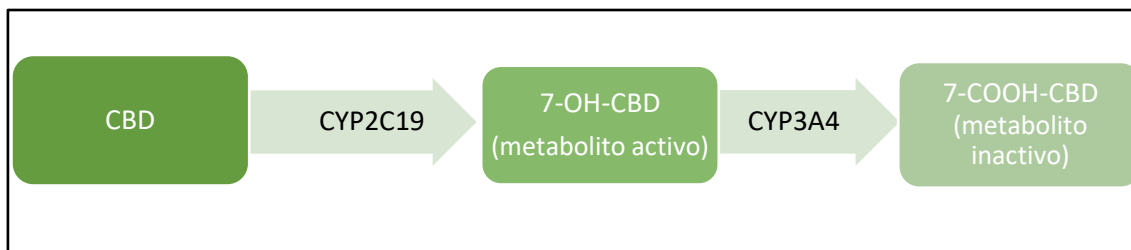


Figura 3. Metabolismo hepático en fase 1 del CBD por el citocromo P450 (Abu-Sawwa et al., 2020)

Excreción

La fuerte circulación enterohepática y su acumulación en forma de depósitos en tejidos lipídicos hacen que su eliminación sea un proceso lento. El CBD se excreta mayoritariamente en heces. Aunque también se excreta en orina, la eliminación renal es minoritaria (Brunetti et al., 2020).

I.4. Mecanismo de acción

Se han encontrado un total de 76 dianas diferentes del CBD (Mlost et al., 2020). Vamos a presentar en función de su tipo las que se ha postulado que están implicadas en la fisiopatología de los trastornos del sistema nervioso central objeto de este trabajo.

I.4.1. Receptores asociados a proteína G (GPCRs)

El sistema endocannabinoide constituye uno de los reguladores más importantes de nuestro organismo. Modula la función del sistema inmune, la actividad cognitiva, la motilidad gastrointestinal y el metabolismo de lípidos y glucosa. Además, interviene en la regulación del dolor, sueño, emociones, transporte de iones, neuroprotección y neuroplasticidad, entre otros (McPartland et al., 2015). Este sistema está formado por los receptores endocannabinoides (CB₁ y CB₂) y sus respectivos ligandos endógenos.

Los receptores CB₁ inhiben la actividad adenilato ciclasa, regulan la apertura de diferentes canales iónicos y estimulan la vía de las quinasas activadas por mitógenos (MAP quinasas) involucrada en la proliferación y diferenciación celular. La inhibición de la vía de la adenilato ciclasa conduce a una disminución de la concentración intracelular de AMPc que afecta a la capacidad de fosforilación de proteínas quinasas dependientes de AMPc (Mlost et al., 2020). La activación de receptores CB₂ también conlleva una inhibición de la adenilato ciclasa y una

activación de las MAP quinasas pero a diferencia de los CB₁ no regula las corrientes iónicas de canales de Ca²⁺ y K⁺ (Mlost et al., 2020).

En cuanto a su localización, los receptores CB₁ se expresan mayoritariamente en el sistema nervioso central (SNC) aunque también están presentes en tejidos como el cardíaco, el hepático o el adiposo (tabla 1). Su función fisiológica consiste en la regulación de la transmisión sináptica (Navarrete et al., 2020). La activación de estos receptores inhibe la liberación presináptica de neurotransmisores como el ácido γ-aminobutírico (GABA), glutamato, acetilcolina, serotonina y noradrenalina (Brunetti et al., 2020).

Por otro lado, los receptores CB₂ son expresados fundamentalmente en células y órganos del sistema inmune como el bazo, las amígdalas, los ganglios linfáticos y los leucocitos (tabla 1). Podemos encontrarlos en menor medida en el cerebro donde son altamente inducibles cuando hay inflamación (Nielsen et al., 2019). Los CB₂ participan en la regulación de la respuesta inflamatoria e inmune. Normalmente, una activación de los receptores CB₂ conlleva efectos inmunosupresores y antiinflamatorios (Lu y Mackie, 2021).

Los endocannabinoides endógenos más conocidos son el 2-araquidonilglicerol (2-AG) y la anandamida (AEA). Tienen naturaleza lipídica y se metabolizan tanto por enzimas específicas entre las que encontramos la amidohidrolasa de ácidos grasos (FAAH) (Ladha et al., 2020) como por enzimas inespecíficas relacionadas con mediadores inflamatorios como las ciclooxigenasas (COX) o las lipooxigenasas (LOX) (Mlost et al., 2020). Esta correlación entre rutas metabólicas se debe a la similitud estructural de los endocannabinoides con algunas prostaglandinas ya que la AEA y el 2-AG derivan del ácido araquidónico (un omega-6). Asimismo, los niveles de endocannabinoides y su actividad pueden verse afectadas por la relación omega-3/omega-6 (Dyall, 2017).

El CBD tiene baja afinidad por los receptores CB₁ y CB₂ por lo que apenas compete con los endocannabinoides por el sitio ortostérico. Se plantea su actuación como modulador alostérico negativo de los receptores CB₁ y agonista inverso de los CB₂ (Mlost et al., 2020). No obstante, el CBD puede favorecer la activación de los receptores CB₁ y CB₂ de manera indirecta, debido a un aumento de la concentración plasmática y la acción de AEA por inhibición de la FAAH, que se encarga de degradarla (Pisanti et al., 2017).

Receptores CB ₁	Receptores CB ₂
Abundantes en el SNC	Concentrados en células, tejidos y órganos del sistema inmune
También presentes en sistema nervioso periférico, sistema inmune, tejido adiposo, tejido conectivo, músculo esquelético, hueso, músculo liso (vascular y visceral), tracto gastrointestinal, ojo, hígado, corazón, riñón, vejiga, glándula adrenal, pulmón, órganos reproductores y placenta	También presentes en SNC y sistema nervioso periférico, algunos tumores humanos, adipocitos, hueso (osteoclastos y osteoblastos), músculo liso vascular, piel, tracto gastrointestinal, páncreas, hígado, corazón, pulmón, riñón, vejiga, órganos reproductores y placenta.

Tabla 1. Localización de los receptores CB₁ y CB₂. Adaptada de (O'Brien, 2022).

El CBD actúa como antagonista del receptor huérfano acoplado a proteína G 55 (GPR55) (Mlost et al., 2020). El mecanismo de acción de este receptor no está totalmente claro. Sin embargo, se conoce que estos receptores se encuentran altamente expresados en cerebro y tumores humanos. Además, guarda una relación estrecha con el sistema endocannabinoide (tabla 2) tanto que incluso se ha propuesto llamarlo receptor cannabinoide 3 (CB₃) (Marichal-Cancino et al., 2017).

Cannabinoide	CB ₁	CB ₂	GPR55
AEA	7.4 pEC50	7.6 pEC50	7.7 pEC50
2-AG	6.2 pEC50	6.2 pEC50	8.5 pEC50
Δ ₉ -THC	8.2 pEC50	9.4 pEC50	8.1 pEC50
Cannabidiol	<4.5 pIC50	<4.5 pIC50	6.3 pIC50

Tabla 2. Afinidad de cannabinoides representativos por los receptores CB₁, CB₂ y GPR55 (Marichal-Cancino et al., 2017)

El CBD también es agonista inverso de los receptores GPR3, GPR6 y GPR12 (Brown et al., 2017). Los receptores GPR3, GPR6 y GPR12 participan en el crecimiento de las neuritas, supervivencia y proliferación celular y están implicados en el desarrollo de dolor neuropático (Laun et al., 2019).

I.4.2. Receptores ionotrópicos

Los receptores de potencial transitorio (transient receptor potential TRP) son un grupo de canales catiónicos localizados principalmente en la membrana plasmática de células animales. El CBD es agonista del receptor de potencial transitorio vaniloide 1, 2 y 4 (TRPV1, TRPV2 y TRPV4) (Mlost et al., 2020).

El receptor de potencial transitorio vaniloide tipo 1 se expresa fundamentalmente en neuronas del sistema nervioso periférico y presenta un canal catiónico no específico (Salazar et al., 2009). La sensibilidad y densidad de TRPV1 está aumentada en condiciones neuroinflamatorias. Se piensa que la unión del CBD a estos receptores produce una desensibilización de los mismos que reduce la inflamación (Mlost et al., 2020).

Respecto al receptor GABA_A actúa como modulador alostérico positivo (Bakas et al., 2017). Además, el CBD inhibe canales de calcio y sodio voltaje-dependientes (Ca_v y Na_v) (Ghovanloo et al., 2018).

I.4.3. Transportadores

El CBD inhibe transportadores intracelulares de endocannabinoides, incluyendo las proteínas de unión a ácidos grasos 1, 3, 5 y 7 (FABP fatty acid binding protein). En consecuencia, los efectos de los endocannabinoides pueden verse aumentados indirectamente por inhibición de la recaptación de anandamida (Huang et al., 2016). En esa misma línea, el CBD inhibe el transportador equilibrativo de nucleósidos 1 (ENT-1) y la absorción de adenosina (Mlost et al., 2020).

I.4.4. Enzimas

Dentro de las enzimas, la diana más destacable es la superfamilia del citocromo P450 (CYP450) por su implicación en la posible aparición de interacciones. El CBD inhibe la actividad de muchas isoformas del CYP450 (Mlost et al., 2020). Su interacción puede afectar al aclaramiento y metabolismo de algunos fármacos, lo que puede producir un aumento de la gravedad de los efectos adversos.

También inhibe enzimas implicadas en la producción de mediadores inflamatorios como el ácido araquidónico (omega-6). Es el caso de la lipooxigenasa (Mlost et al., 2020).

Además, el CBD bloquea la amido hidrolasa de ácidos grasos conocida como FAAH (fatty acid amide hydrolase) que se encarga de la degradación del endocannabinoide AEA (Sugaya y Kano, 2022). Resumiendo lo comentado anteriormente, el CBD puede aumentar la concentración plasmática de AEA tanto por inhibición de su recaptación como por bloqueo de la enzima que se encarga de degradarla.

I.4.5. Factores nucleares

Cabe destacar la actividad antiinflamatoria del CBD debido a su acción agonista del receptor nuclear proliferador del peroxisoma PPAR γ (Hedge et al., 2015). Cuando se activan, los receptores PPARs se unen a determinados segmentos del ADN para modular la transcripción de ciertos genes. Muchos de los genes regulados por PPAR participan en la respuesta inflamatoria, la homeostasis, la absorción y metabolismo de lípidos, la sensibilidad a la insulina y otras funciones metabólicas (Jones y Vlachou, 2020).

Resumimos las dianas nombradas en este apartado en la figura 4.

II. OBJETIVOS DE LA REVISIÓN

El principal objetivo de esta revisión es valorar el potencial terapéutico del cannabidiol a nivel del sistema nervioso central, aclarar la evidencia más reciente sobre su mecanismo de acción y sus dianas farmacológicas.

Concretamente, hemos pretendido encontrar evidencias de su eficacia, evaluar la tolerabilidad y seguridad de los fármacos con cannabidiol autorizados para patologías del sistema nervioso central, además de analizar los últimos avances en la investigación de esta molécula para sus indicaciones aprobadas.

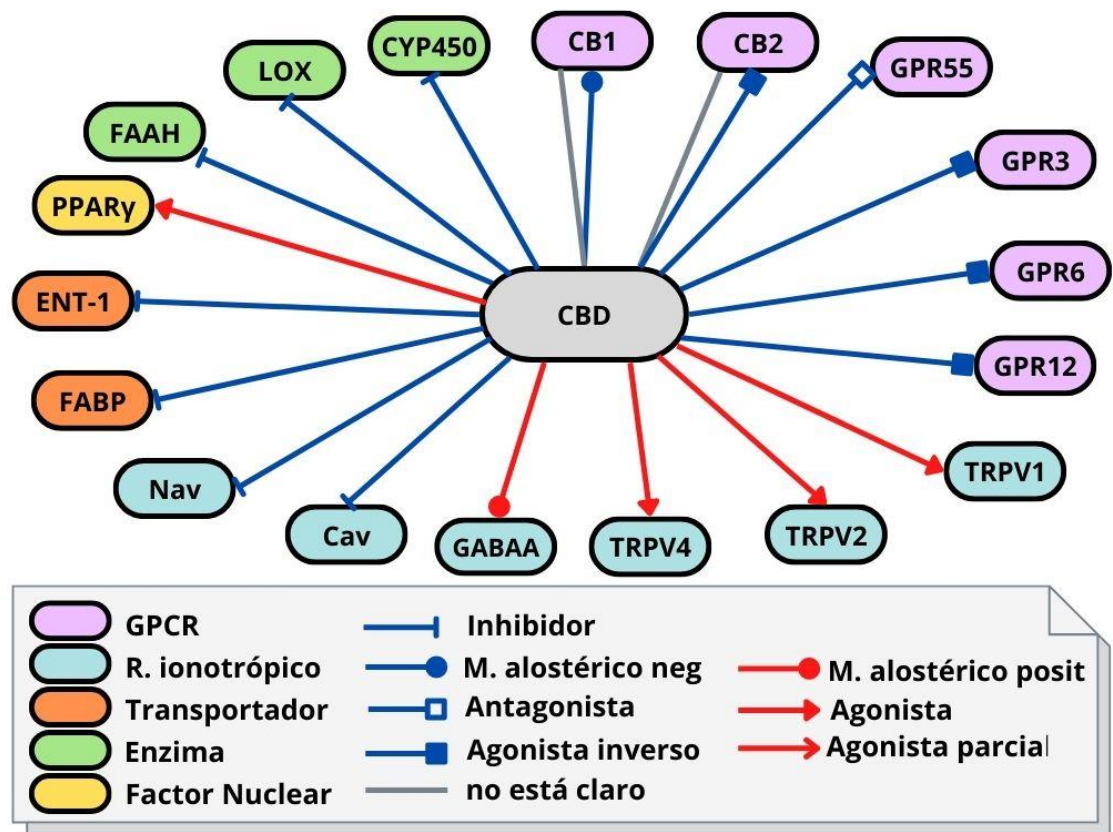


Figura 4. Dianas del CBD clasificadas por tipo.

GPCR: receptor acoplado a proteína G

R. ionotrópico: receptor ionotrópico

M. alostérico neg: modulador alostérico negativo

M. alostérico posit: modulador alostérico positivo

CB1 y CB2: receptor cannabinoide CB₁ y CB₂

GPR55, GPR3, GPR6, GPR12: receptor acoplado a proteína G 55, 3, 6 y 12 respectivamente

TRPV1, TRPV2, TRPV4: receptor de potencial transitorio vaniloide 1, 2, 4 respectivamente

GABAA: receptor GABA_A

Cav: canal de calcio voltaje-dependiente

Nav: canal de sodio voltaje-dependiente

FABP: proteína de unión a ácidos grasos

ENT-1: transportador equilibrativo de nucleósidos 1

PPAR γ : receptor nuclear proliferador del peroxisoma γ

FAAH: amido hidrolasa de ácidos grasos

LOX: lipooxigenasa

CYP450: citocromo p450

III. METODOLOGÍA

Para la redacción de este Trabajo de Fin de Grado (TFG) bibliográfico se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica de artículos. Se accedió a libros por los recursos disponibles en línea del catálogo de la biblioteca de la Universidad de Sevilla FAMA y a artículos a través de bases de datos, principalmente PubMed y ScienceDirect.

La búsqueda de artículos se realizó en inglés y los criterios de selección para los artículos fueron: revisiones cuyo tema principal fuera el cannabidiol, con texto libre y publicados en los últimos 5 años. Posteriormente, se excluyeron artículos tras la lectura del resumen o del título por no tener relevancia en la actualidad, por ser demasiado generales o por estar repetidos. Las referencias encontradas en los diferentes libros y artículos permitió acceder a otros documentos para aumentar el fundamento del trabajo. También se han revisado las fichas técnicas de los medicamentos autorizados con el fin de comparar la información de los artículos.

Debido al marcado crecimiento de la investigación en los últimos años sobre el CBD (figura 5) la bibliografía es muy extensa y recoge un gran número de indicaciones. En consecuencia, decidimos centrarnos en las indicaciones aprobadas actualmente y en las que se ha demostrado oficialmente su eficacia sobre patologías del sistema nervioso central.

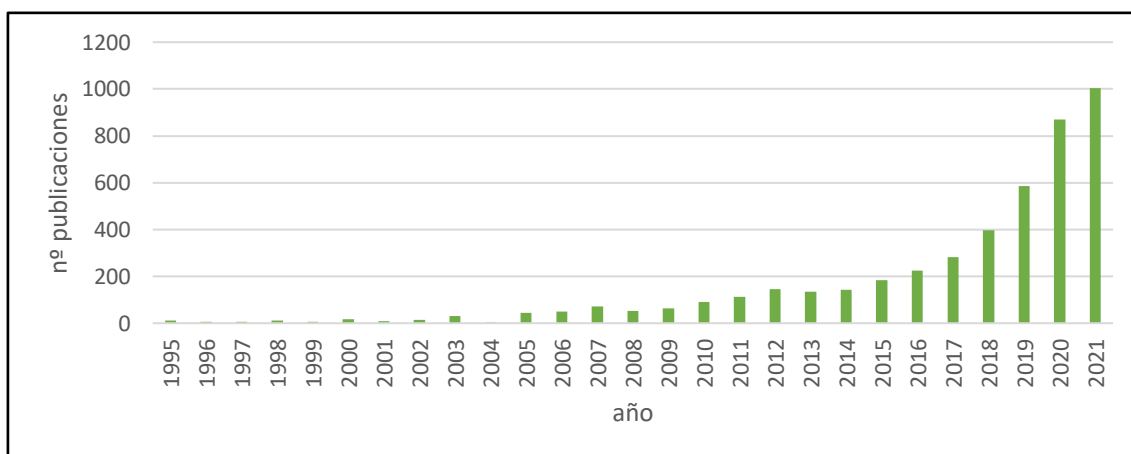


Figura 5. Número de publicaciones por año recogidas en PubMed con la palabra clave “cannabidiol”.

En la figura 6 se recoge más detalladamente el proceso de selección y exclusión y las palabras clave empleadas.

Finalmente, algunas figuras se diseñaron en Canva y la bibliografía se elaboró con la ayuda de la herramienta Mendeley.

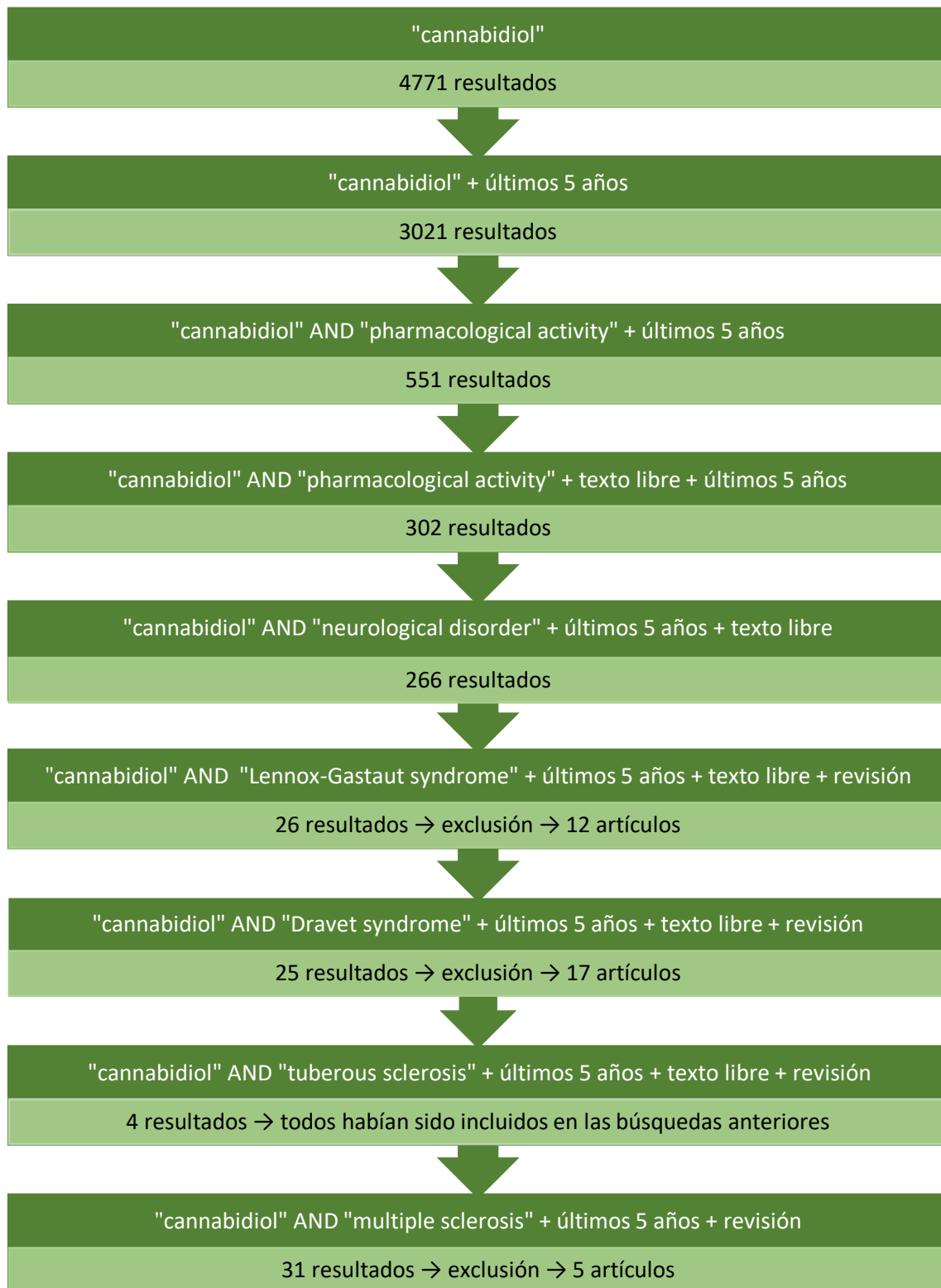


Figura 6. Proceso de selección y exclusión de la búsqueda en PubMed

IV. RESULTADOS

IV.1. Farmacología e indicaciones del CBD en trastornos del SNC

Se ha propuesto que el CBD presenta actividad anticonvulsivante, antiespasmódica, analgésica, ansiolítica, antidepresiva, antipsicótica, antiasmática, antioxidante, antiinflamatoria, antibacteriana, antineoplásica, inmunomoduladora y neuroprotectora (O'Brien, 2022). Además, su perfil de seguridad y tolerabilidad hacen que sea una molécula que parece ofrecer muchas posibilidades.

El CBD se posiciona como posible tratamiento para numerosas patologías tales como epilepsia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, esclerosis tuberosa, dolor y cáncer. (Millar et al., 2018). En nuestra revisión, hemos seleccionado las enfermedades del sistema nervioso central para las que actualmente hay indicaciones terapéuticas aprobadas que son: el síndrome de Lennox-Gastaut, el síndrome de Dravet y la esclerosis tuberosa. Además, hemos dedicado un apartado a la esclerosis múltiple, indicación para la que está aprobado el medicamento Sativex® que contiene CBD y Δ_9 -THC.

IV.1.1. Epilepsia: Síndromes de Dravet y de Lennox-Gastaut

Los síndromes de Dravet (SD) y de Lennox-Gastaut (SLG) se clasifican como enfermedades raras y se consideran encefalopatías epilépticas graves. Ambas cursan con frecuentes crisis epilépticas de distintos tipos, alteraciones tanto cognitivas como de la conducta y presentan un electroencefalograma característico. En la mayoría de casos, son resistentes al tratamiento (Villanueva et al., 2021). El SD se manifiesta en el primer año de vida mientras que los síntomas del SLG (Villanueva et al., 2021) se dan entre los 3 y 5 años (von Wrede et al., 2021). Estos síndromes cuentan con un mal pronóstico (Anwar et al., 2019) y alteran de manera importante la calidad de vida de los pacientes y de las personas que los rodean (Villanueva et al., 2021). Es por esto que los especialistas reclaman nuevas opciones terapéuticas que permitan un manejo eficaz y seguro tanto de las crisis como de otros síntomas asociados (Gil-Nagel et al., 2019).

El SD fue descrito en 1978 por Charlotte Dravet. Normalmente cursa con convulsiones prolongadas en el tiempo, disparadas por episodios febriles o por cambios en la temperatura corporal (von Wrede et al., 2021). Además de las convulsiones se manifiestan alteraciones del aprendizaje y el lenguaje, trastornos de la conducta, temblor, bradicinesia y rigidez.

Los fármacos considerados de primera línea son valproato y clobazam (CLB). Estiripentol y topiramato se consideran de segunda línea. Clonazepam, levetiracetam y zonisamida son otras opciones terapéuticas (Wirrell et al., 2017).

Los avances más recientes en investigación han permitido que el CBD se posicione como un candidato para el tratamiento de casos farmacorresistentes en combinación con los medicamentos existentes. Aunque el mecanismo de acción no está totalmente claro todavía los estudios animales han demostrado que el CBD tiene actividad anticonvulsivante y los ensayos clínicos avalan su eficacia en combinación con los fármacos utilizados habitualmente incluso en casos refractarios (Klein et al., 2017).

Mientras que el SLG no se asocia a una causa clara (Mastrangelo, 2017) el SD se considera una canalopatía. En torno al 80% de los casos se asocian a mutaciones genéticas de los genes SCN1A y SCN1B que codifican para la subunidad α_1 y $1\beta_1$ de canales de sodio voltaje-dependientes $Na_v1.1$ (Xu et al., 2021).

La expresión de los receptores GPR55 está aumentada en el hipocampo de personas con epilepsia. Su activación produce un aumento del calcio intracelular (Xu et al., 2021). Se postula que la actividad antagonista de este receptor puede estar relacionada con la actividad anticonvulsivante del CBD (Sugaya y Kano, 2022).

Por otro lado, el CBD es agonista del receptor de potencial transitorio subfamilia vaniloide tipo 1, un canal de cationes no selectivo que se expresa en el sistema nervioso. Su activación conlleva una entrada de Ca^{2+} en la célula. El CBD interacciona con el TRPV1 como agonista, induciendo su activación y posterior desensibilización, lo que conlleva a una disminución de la concentración intracelular de calcio y una disminución de la excitabilidad neuronal produciendo un efecto analgésico y anticonvulsivante (Franco y Perucca, 2019). Un estudio en modelos animales apoya que la actividad agonista del TRPV1 participa en el mecanismo de acción anticonvulsivante del CBD (Gray et al., 2020).

Algunos ensayos clínicos apuntan a que la eficacia del CBD en combinación con CLB en estas patologías se debe que aumenta la concentración plasmática de un metabolito activo del CLB por inhibir a la isoenzima del citocromo P450 CYP2C19 (Rogawski, 2020). CBD y CLB en combinación favorecen la actividad inhibitoria del receptor $GABA_A$ (Mulley et al., 2013).

La AEMPS recoge en la ficha técnica de Epidyolex® que no se conoce su mecanismo de acción con exactitud. Sin embargo, apunta que es probable que la reducción de la hiperexcitabilidad neuronal se deba a la modulación del calcio intracelular a través de los canales de calcio voltaje-dependientes, el GPR55 y el TRPV1 además de la inhibición de la recaptación celular de

adenosina a través del ENT-1. También incluye que el efecto anticonvulsivo puede verse aumentado por la interacción farmacocinética bidireccional entre el CBD y el CLB que aumenta las concentraciones de 7-OH-CBD y N-desmetilclobazam (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2021).

En definitiva, los cambios que afectan a la función de estos receptores conducen a un desequilibrio de la neurotransmisión excitatoria-inhibitoria que puede ser reestablecido por el CBD tanto por potenciación de la transmisión GABAérgica como por depresión de la transmisión excitatoria neuronal mediante su interacción con el GPR55 o con el TRPV1 (Xu et al., 2021). Se concluye que la actividad anticonvulsivante del CBD se debe a que actúa a nivel de diferentes dianas implicadas en la fisiopatología de la enfermedad (figura 7).

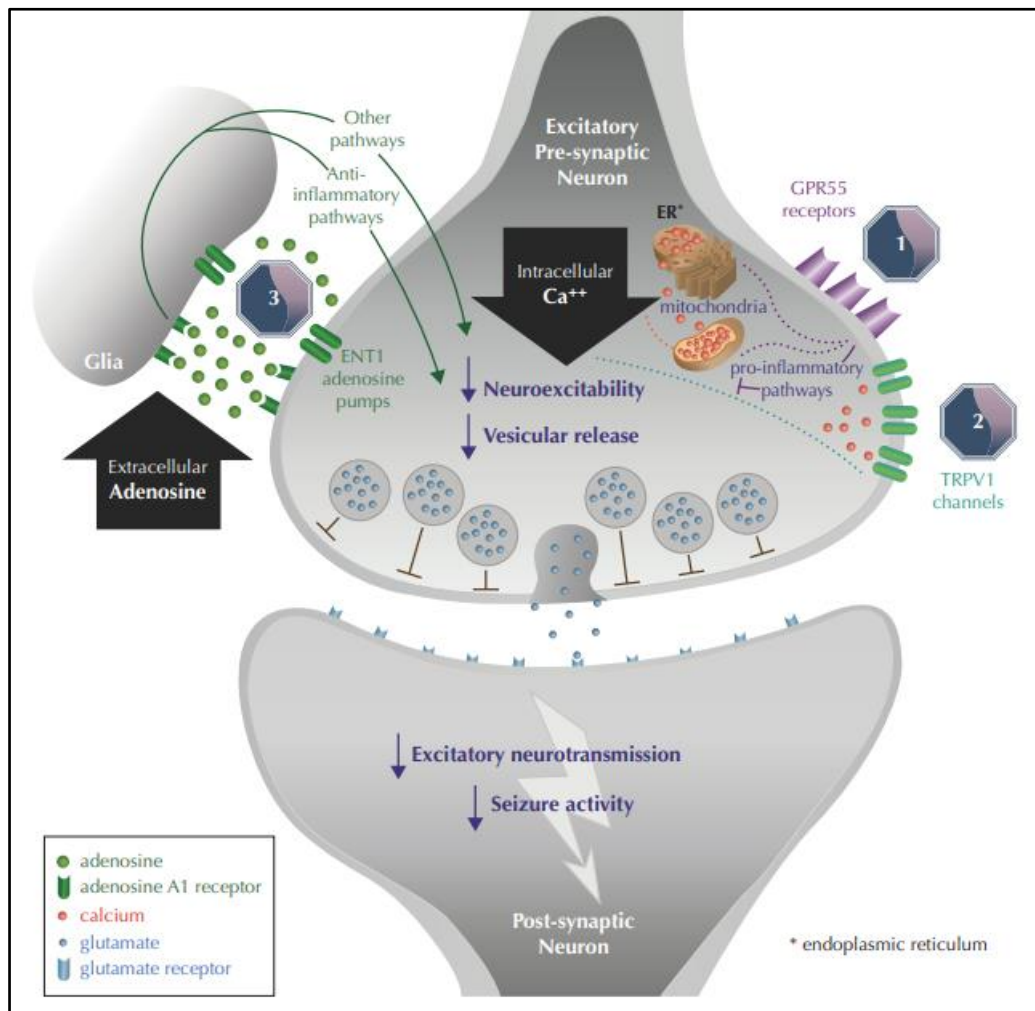


Figura 7. Mecanismo de acción propuesto del CBD en epilepsia (Gray y Whalley, 2020)

Se llevaron a cabo 4 ensayos clínicos de fase III, aleatorizados, doble ciego y controlados por placebo con el fin de evaluar la reducción en la frecuencia de las crisis convulsivas y la seguridad del tratamiento con CBD: dos en SD (GWPCARE1 y GWPCARE2) y dos en SLG (GWPCARE3 y GWPCARE4). En todos ellos la mayoría de los pacientes estaban siendo tratados de forma concomitante con otros fármacos antiepilépticos (AE) como CLB, valproato o estiripentol (Villanueva et al., 2021).

En el estudio GWPCARE1 se redujo una media de 38,9% la frecuencia de las crisis en el grupo al que se administró 20 mg/kg/día de cannabidiol mientras que la reducción observada en el grupo placebo fue solo del 13,3% (Devinsky et al., 2017).

Los resultados del ensayo GWPCARE2 fueron una reducción en la frecuencia en las crisis convulsivas de una media de 45,7% en el grupo de 20 mg/kg/día, un 48,7% en el grupo de 10 mg/kg/día y un 26,9% en el grupo placebo. Un 49,3% de los pacientes del grupo 20 mg/kg/día y un 43,9% del grupo 10 mg/kg/día reportaron una reducción mayor al 50% frente a un 26,9% del grupo placebo. Los efectos adversos observados fueron falta de apetito, diarrea, somnolencia, fiebre y cansancio. También se notificó un aumento de las transaminasas hepáticas con más frecuencia en el grupo con mayor dosis. Se atribuyó esta reacción adversa a que todos los pacientes afectados estaban siendo tratados con valproato de manera concomitante (Miller et al., 2020).

En cuanto a los realizados en SLG, en el ensayo GWPCARE3 se observó una reducción del 41,9% en el grupo 20 mg/kg/día, del 37,2% en el grupo 10 mg/kg/día y del 17,2% en el grupo placebo (Devinsky et al., 2018). Por otro lado, el ensayo GWPCARE4 manifestó una reducción de 43,9% en el grupo 20 mg/kg/día frente a un 21,8% del grupo placebo (Thiele et al., 2018).

Hemos resumido los resultados de estos cuatro ensayos en la tabla 3.

Una vez terminados los estudios en fase III, algunos pacientes participaron en la fase de extensión abierta para evaluar el tratamiento a largo plazo. Se concluyó que el CBD tiene un buen perfil de seguridad y que no disminuye su eficacia en periodos prolongados de tratamiento. Si comparamos la reducción entre las semanas 1 y 12 y las semanas 37 y 48 en el SD fueron del 43 y 44% respectivamente (Devinsky, 2019). En el SLG, entre las semanas 1 y 12 y las semanas 37 y 48 la reducción fue del 48 y 60% respectivamente (Devinsky, 2016).

Ensayo clínico	Dosis	Reducción observada
GWPCARE1 (SD)	20mg/kg/día	38,9%
	Placebo	13,3%
GWPCARE2 (SD)	20 mg/kg/día	45,7%
	10 mg/kg/día	48,7%
	Placebo	26,9%
GWPCARE3 (SLG)	20 mg/kg/día	41,9%
	10 mg/kg/día	37,2%
	Placebo	17,2%
GWPCARE4 (SLG)	20 mg/kg/día	43,9%
	Placebo	21,8%

Tabla 3. Resultados de los ensayos clínicos de fase III.

En otro ensayo se estudió el uso concomitante de CBD con otros antiepilépticos (AE) a largo plazo. El 46% de los pacientes que tomaban CLB y el 52% de los que estaban medicados con valproato redujeron la dosis al introducir el CBD. La dosis de CBD aumentó de 21 mg/kg/día las 12 primeras semanas a 25 mg/kg/día a las 96 semanas. A pesar de haber reducido la dosis de AE se observó una reducción de las crisis epilépticas mayor o igual al 50% en casi la mitad de los pacientes con SLG (Laux et al., 2019).

IV.1.2. Esclerosis tuberosa

La esclerosis tuberosa es una enfermedad rara de origen genético con herencia autosómica dominante. Se da en 1 de cada 6.000-10.000 recién nacidos y afecta aproximadamente a 2 millones de personas en el mundo por lo que es clasificada como enfermedad rara (Uysal y Şahin, 2020). La patología de la esclerosis tuberosa cursa con tumores benignos en diferentes órganos pudiendo aparecer en el cerebro, piel, pulmón, hígado y corazón (von Wrede et al., 2021). Al igual que los síndromes de Dravet y Lennox-Gastaut se asocia a alteraciones cognitivas y del comportamiento (Uysal y Şahin, 2020). El 85% de los pacientes con esclerosis tuberosa también padecen epilepsia que en el 63% de los casos es farmacorresistente (Hess et al., 2016).

En esta enfermedad se produce una mutación en los genes esclerosis tuberosa 1 y 2 (tuberous sclerosis 1:TSC1 o tuberous sclerosis 2: TSC2) que codifican para las proteínas hamartina y tuberina respectivamente. Estas proteínas forman un complejo que inhibe la cascada de señales

de la diana de la rapamicina en mamíferos (“mammalian target of rapamycin” o mTOR) implicada en la proliferación y diferenciación celular. Al perder su función, lo que ocurre en la esclerosis tuberosa es que mTOR está activa constantemente (Uysal y Şahin, 2020).

La evidencia clínica ha demostrado que el CBD es eficaz en el tratamiento complementario de las convulsiones en esclerosis tuberosa. En un ensayo clínico de pacientes con esclerosis tuberosa se observó una reducción de la frecuencia de las convulsiones de una media del 48,8% tras 3 meses de tratamiento con tasas de respuesta del 50%. Los participantes de este ensayo recibieron una dosis inicial de 5 mg/kg/día de CBD durante una semana. La dosis fue aumentando semanalmente en 5mg/kg/día hasta alcanzar una dosis máxima de 50 mg/kg/día. La reducción de las convulsiones fue mayor en el grupo que tomaba CLB de manera concomitante (58,3% en los pacientes con CLB frente a 33,3% en los pacientes sin CLB (Hess et al., 2016) probablemente debido a la interacción bidireccional de estos dos fármacos (Geffrey et al., 2015). Los efectos adversos más comunes fueron somnolencia, ataxia y diarrea (Hess et al., 2016).

Otro estudio aleatorio de fase III controlado por placebo estudió los efectos de dosis de CBD de 25 mg/kg/día y 50 mg/kg/día. Los resultados mostraron una reducción media de la frecuencia de las convulsiones superior en el grupo tratado con CBD (52% y 50% en los grupos tratados con CBD frente a 32% del grupo placebo). Se notificaron frecuentes efectos adversos siendo diarrea, falta de apetito, somnolencia y urticaria los que más se repetían (Wu et al., 2022).

En 2020 la FDA (FDA, 2020) y la EMA en 2021 (European Medicines Agency, 2022) autorizaron Epidyolex® para el tratamiento complementario de la esclerosis tuberosa, añadiendo esta nueva indicación a las ya aprobadas en 2018 y 2019.

Finalmente, presentamos una tabla resumen de las recomendaciones e indicaciones prácticas para el tratamiento con Epidyolex® en estas tres indicaciones del SNC (tabla 4).

	SD	SLG	Esclerosis tuberosa
Autorización:			
FDA		≥ 1 año	
EMA		≥ 2 años en combinación con CLB	
Consideraciones antes de empezar el tratamiento:			
Laboratorio	Transaminasas séricas, bilirrubina total (obligatorio), hemograma, creatinina (recomendado), concentración plasmática de la medicación concomitante		
Posología y monitorización:			
Dosis de inicio	2,5 mg/kg dos veces al día (5 mg/kg/día la primera semana)		
Valoración	Después de una semana 5 mg/kg dos veces al día (10 mg/kg). Según la tolerabilidad ir aumentando la dosis en 2,5 mg/kg dos veces al día		
Dosis máxima recomendada	10 mg/kg dos veces al día (20 mg/kg/día)	12,5 mg/kg dos veces al día (25 mg/kg/día)	
Monitorización	Transaminasas séricas, bilirrubina total y concentraciones plasmáticas de la medicación concomitante		

Tabla 4. Resumen de recomendaciones e indicaciones prácticas del tratamiento con CBD. Adaptada de (von Wrede et al., 2021)

SD: síndrome de Dravet

SLG: síndrome de Lennox-Gastaut

IV.1.3. Esclerosis múltiple

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad neurodegenerativa del sistema nervioso central en la que se observan placas de demielinización. Normalmente cursa con neuroinflamación. No se conoce su etiología pero se postula que tiene origen autoinmune (Jones y Vlachou, 2020).

La espasticidad, uno de los síntomas que más afecta a la calidad de vida, se da en un 80% de los pacientes con EM (Oreja-Guevara et al., 2013). En el tratamiento sintomático de la enfermedad se utilizan los medicamentos baclofeno o tizanidina (Jones y Vlachou, 2020).

Sativex® es una solución de 2,7 mg de Δ_9 -THC y 2,5 mg de CBD para pulverización oral indicada en el tratamiento de la espasticidad asociada a EM. Esta forma de administración permite una absorción muy rápida y que el paciente pueda ajustar la dosis (Giacoppo et al., 2017). El Δ_9 -THC actúa como agonista parcial de los receptores cannabinoides CB₁ y CB₂ (Jones y Vlachou, 2020).

Su actividad simula el efecto de los endocannabinoides, reduciendo los efectos excitatorios de neurotransmisores como el glutamato (Giacoppo et al., 2017). Existen pocos artículos que expliquen a qué se deben las ventajas de su asociación con CBD. Se postula que es un proceso complejo en el que están implicadas varias dianas (Boggs et al., 2017) pero parece que la modulación alostérica de los receptores cannabinoides por el CBD cumple un papel crucial (Brown y Winterstein, 2019). Al cursar con neuroinflamación también se le atribuye cierta importancia a la modulación del CBD en la producción de citoquinas proinflamatorias del CBD (Jones y Vlachou, 2020). En cualquier caso, la evidencia clínica demuestra que el CBD atenúa las reacciones adversas psicománicas y cognitivas del THC a la vez que potencia sus efectos beneficiosos (Jones y Vlachou, 2020).

Más de 1500 pacientes han participado en ensayos clínicos controlados en los que se estudió la eficacia y seguridad de Sativex® (Agencia española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2018). En un primer ensayo clínico en fase III aleatorizado, paralelo, doble ciego en el que participaron 160 pacientes durante 6 semanas se observó una reducción significativa de la espasticidad en comparación con placebo (Wade et al., 2004).

En otro ensayo clínico de fase III, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, en pacientes con EM farmacorresistente se midió la reducción de la espasticidad mediante la escala de valoración numérica (numeric rating scale NRS). A pesar de que los pacientes mostraron una mejora de los síntomas con Sativex® no se alcanzaron valores estadísticamente significativos. (Collin et al., 2007). Otro ensayo de fase III de 15 semanas en el que participaron 337 pacientes tampoco alcanzó valores significativos estadísticamente aunque se observó una mejoría de los síntomas con Sativex® frente al grupo placebo. Se propuso que los resultados de los efectos positivos en algunos pacientes podían haber sido enmascarados por los datos de los pacientes no respondedores (Collin et al., 2010). Entonces, un tercer ensayo puso en práctica un nuevo diseño en el que se diferencian 2 fases, una inicial de 4 semanas para identificar pacientes respondedores al tratamiento y una segunda fase en la que se evalúan los efectos de la medicación frente a placebo sólo en los pacientes respondedores de la fase previa. De los 572 pacientes iniciales, 272 participaron en la siguiente fase (47%). Mientras que los valores de la escala NRS para los pacientes con Sativex® se mantuvieron estables los del grupo placebo aumentaron. Globalmente, se observó una mejora estadísticamente significativa en los tratados con Sativex® (Novotna et al., 2011).

Una investigación más reciente compara Sativex® como tratamiento adicional con el ajuste del tratamiento de primera línea para la espasticidad resistente en esclerosis múltiple. Como en el estudio anterior, se distinguió una primera fase para identificar a los respondedores. Los

resultados concluyen que al añadir Sativex® al tratamiento existente se mejora la espasticidad en mayor medida que simplemente ajustando los medicamentos de primera línea. Un 77,4% de los pacientes que respondieron al tratamiento experimentó una mejora significativa de la espasticidad con una dosis media de 7 pulverizaciones al día (Markovà et al., 2019).

En cuanto a las reacciones adversas, los efectos adversos observados con Sativex® afectan a menos de 1 de cada 10 personas. Los más comunes son mareo, cansancio, ansiedad, depresión, estreñimiento, diarrea, náuseas, vértigo, dolor de cabeza, sequedad de boca, somnolencia e infecciones del tracto urinario. Suelen darse en las primeras 4 semanas de tratamiento y remiten a los pocos días (Giacoppo et al., 2017).

Finalmente, aunque la eficacia real de Sativex® es modesta se trata de un fármaco que ha probado reducir los síntomas de manera significativa como para su aprobación. Los resultados recientes indican que la combinación de CBD y Δ_9 -THC en asociación con otros AE es más efectiva mejorando la calidad de vida y reduciendo los síntomas de la EM que un tratamiento sólo con AE (Jones y Vlachou, 2020).

IV.2. Efectos adversos e interacciones

Una de las mayores ventajas del tratamiento con CBD es su seguridad. La evidencia hasta ahora indica que es seguro y que los efectos adversos rara vez llegan a ser graves siendo los más frecuentes somnolencia, sarpullido, diarrea, fiebre, vómitos, infecciones del tracto respiratorio superior, falta de apetito y cansancio (tabla 5). Sin embargo, por su farmacocinética y mecanismo de acción la probabilidad de que se produzcan interacciones es alta.

Diversos estudios de seguridad del CBD en humanos han demostrado que es bien tolerado en un amplio rango de dosis. No se dan con frecuencia efectos secundarios significativos graves en dosis de hasta 1500 mg/día (vía oral) o 30 mg (vía intravenosa) tanto en administración crónica como aguda (von Wrede et al., 2021).

Para evaluar la tolerabilidad, se llevó a cabo un ensayo clínico donde se administró CBD vía oral a dosis de 2-5 mg/kg al día, aumentándola hasta intolerancia o hasta una dosis máxima de 25 mg/kg o 50 mg/kg al día a pacientes con epilepsia farmacorresistente de diferentes etiologías. Se reportaron efectos adversos en el 79% de los pacientes del grupo de seguridad entre los que se encontraban mayoritariamente somnolencia, seguido por falta de apetito, diarrea, cansancio y convulsiones (Devinsky et al., 2016).

RAM	Estudio	5mg/kg/día (%)	10 mg/kg/día (%)	20 mg/kg/día (%)
Sarpullido	Ensayo de seguridad (DS)	0	13	11
	GWPCARE1 (DS)	-	-	-
	GWPCARE3 (LGS)	-	-	-
	GWPCARE4 (LGS)	-	-	7
Fiebre	Ensayo de seguridad (DS)	30	38	0
	GWPCARE1 (DS)	-	-	15
	GWPCARE3 (LGS)	-	9	12
	GWPCARE4 (LGS)	-	-	13
Diarrea	Ensayo de seguridad (DS)	-	-	-
	GWPCARE1 (DS)	-	-	31
	GWPCARE3 (LGS)	-	10	15
	GWPCARE4 (LGS)	-	-	19
Vómitos	Ensayo de seguridad (DS)	10	13	11
	GWPCARE1 (DS)	-	-	15
	GWPCARE3 (LGS)	-	6	12
	GWPCARE4 (LGS)	-	-	10
Infecciones del T.R. superior	Ensayo de seguridad (DS)	-	13	44
	GWPCARE1 (DS)	-	-	28
	GWPCARE3 (LGS)	-	16	26
	GWPCARE4 (LGS)	-	-	13
Somnolencia	Ensayo de seguridad (DS)	20	38	0
	GWPCARE1 (DS)	-	-	36
	GWPCARE3 (LGS)	-	21	30
	GWPCARE4 (LGS)	-	-	15
Aumento de AST/ALT	Ensayo de seguridad (DS)	-	-	44
	GWPCARE1 (DS)	-	-	20
	GWPCARE3 (LGS)	-	<10	<10
	GWPCARE4 (LGS)	-	-	9

Tabla 5. Frecuencia de reacciones adversas observadas en ensayos clínicos Epidyolex® (Abu-Sawwa et al.,2020)

RAM: reacción adversa del medicamento

T.R. superior: tracto respiratorio superior

AST: aspartato aminotransferasa

ALT: alanina aminotransferasa

A veces, en el tratamiento de la epilepsia se da lo que se conoce como el “efecto luna de miel” que consiste en el desarrollo de tolerancia al tratamiento antiepiléptico con el uso prolongado, reduciendo la eficacia. Actualmente, apenas hay artículos que refieran un desarrollo de tolerancia al CBD (Williams y Stephens, 2020).

Las interacciones con los cannabinoides, pueden deberse tanto a inhibición competitiva simple, inhibición alostérica e incluso puede afectar a la expresión génica de receptores cannabinoides, enzimas y proteínas transportadoras (Brunetti et al., 2020). Como hemos mencionado anteriormente, el CBD puede afectar a los niveles de endocannabinoides de manera indirecta (Huang et al., 2016). Por otro lado, su alta unión a proteínas plasmáticas puede desplazar a otras moléculas administradas conjuntamente y aumentar su concentración plasmática lo que puede llevar a un aumento de los efectos adversos (Foster et al., 2019).

La mayoría de interacciones se deben a que el CBD es un potente inhibidor de las isoenzimas CYP2C19 y CYP3A4 del citocromo P450 tanto *in vitro* como en modelos animales (Mlost et al., 2020). Muchos medicamentos son sustratos de estas enzimas por lo que esta interacción puede afectar a sus concentraciones plasmáticas. No obstante, las interacciones medicamento-medamento más estudiadas son, por su práctica diaria, con medicamentos antiepilépticos de primera o segunda línea.

Como hemos comentado anteriormente, el uso de Epidyolex® se ha autorizado por la EMA en combinación con CLB y en la mayoría de ensayos clínicos aproximadamente la mitad de los pacientes estaban siendo medicados con CLB de manera concomitante. El CLB se metaboliza por el citocromo P450 (tabla 5) dando lugar al metabolito activo N-desmetilclobazam que es metabolizado por el CYP2C19 del que el CBD es un potente inhibidor (von Wrede et al., 2021). Esto resulta en un aumento de hasta 3 veces la concentración plasmática de N-desmetilclobazam (Abu-Sawwa et al., 2020). El aumento de este metabolito se asocia a una exacerbación de las reacciones adversas especialmente de la sedación, somnolencia y cansancio en comparación con placebo (von Wrede et al., 2021). Del mismo modo, CLB aumenta la concentración del metabolito 7-OH-CBD (Morrison et al., 2019). Se da lo que se conoce como interacción farmacocinética bidireccional.

Otro tratamiento de primera línea tanto del Síndrome de Dravet como del Síndrome de Lennox Gastaut es el valproato. Cuando el CBD se administra con este fármaco se observa un aumento de los niveles de transaminasas y un mayor riesgo de hepatotoxicidad (Sugaya y Kano, 2022). En consecuencia, se recomienda llevar a cabo la monitorización de las transaminasas y la bilirrubina

en el período de tratamiento (von Wrede et al., 2021) y si estos valores se ven aumentados suspender el tratamiento o reducir la dosis hasta que se normalicen (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2022)

Brivaracetam (BRV) es un anticonvulsivo relativamente nuevo utilizado en epilepsia (Klotz et al., 2019). En los ensayos se observó un aumento de las concentraciones plasmáticas de BRV del 95 al 280% en 5 de 5 pacientes probablemente debido a la inhibición del CYP2C19 por parte del CBD del que BRV es sustrato (tabla 5) (Abu-Sawwa et al., 2020).

Estiripentol es un medicamento novedoso que se ha estado utilizando como tratamiento adyuvante de segunda línea en pacientes con síndrome de Dravet o síndrome de Lennox-Gastaut en combinación con CLB o valproato. Los pacientes con esta terapia sufren efectos adversos con frecuencia. El estiripentol, como el CBD, inhibe algunas isoenzimas del CYP (tabla 5). Al introducir estiripentol los niveles de CLB y N-desmetilclobazam aumentan significativamente (Klein et al., 2019). Asimismo, la administración con CBD aumenta ligeramente los niveles de estiripentol (tabla 6) (Morrison et al., 2019).

Fármaco	CYP3A4	CYP2C19	UGT
Clobazam	Sustrato	Sustrato	-
Brivaracetam	Posible inductor	Sustrato Posible inductor	-
Fenitoína	Sustrato	Sustrato	-
Estiripentol	Inhibidor	Inhibidor	-
Valproato	-	Sustrato Inhibidor	Sustrato

Tabla 5. Rutas metabólicas de medicamentos antiepilépticos destacados que pueden interactuar con el CBD. Adaptada de (Abu-Sawwa et al., 2020)

Los resultados de la interacción del CBD con otros medicamentos antiepilépticos se resumen en la tabla 6.

Ha sido evaluado el potencial de abuso del cannabidiol en comparación con placebo, dronabinol y alprazolam. Se concluyó que el CBD a dosis terapéutica de 750 mg presenta un riesgo de abuso muy bajo incluso en consumidores de droga con fines recreativos. Aunque se detectaron algunos efectos subjetivos a dosis de 1500 y 4500 mg (muy superiores a las terapéuticas) eran significativamente menores a los observados con alprazolam y dronabinol (Schoedel et al., 2018).

En cuanto a los efectos en lactancia y embarazo los datos son muy limitados. Los estudios animales notifican mortalidad embrio-fetal, toxicidad en el desarrollo y reducción de la espermatogénesis a dosis superiores a las administradas en humanos (Huestis et al., 2019).

AE	Producido por el CBD	Afectan al CBD
Clobazam	↑ metabolito activo N-desmetilclobazam	↑ exposición a 7-OH-CBD
Brivaracetam	↑ concentraciones de brivaracetam	-
Fenitoína	↑ concentración fenitoína	-
Estiripentol	↑ concentración plasmática de estiripentol	-
Valproato	↑ transaminasas hepáticas	

Tabla 6. Consecuencias de la interacciones medicamento-medicamento del CBD (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2021).

V. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

El CBD es un fitocannabinoide aislado de *Cannabis sativa L.* que ha ganado popularidad en el ámbito farmacéutico. Últimamente, está aumentando el interés por el CBD, hecho que queda perfectamente reflejado en el número de publicaciones por año.

Uno de los obstáculos al instaurar la terapia con CBD son los prejuicios que existen al tratarse de un principio activo extraído de *Cannabis sativa L.* En este aspecto, conviene resaltar que a diferencia de otros fitocannabinoideos, el CBD carece de efectos psicotrópicos (Wadieh, 2017) y presenta baja afinidad por los receptores cannabinoideos CB₁ y CB₂ (Mlost et al., 2020). Sin embargo, puede aumentar la concentración de endocannabinoideos de manera indirecta por inhibición de la FAAH (Pisanti et al., 2017) y FABP (Huang et al., 2016). Hechos como la retirada de la lista IV de la Convención Única de 1961 sobre Estupefacientes (Naciones Unidas, 1975) y que se haya diferenciado del grupo de los cannabinoideos por la Agencia Mundial Antidopaje (Agencia Mundial Antidopaje, 2022) abren paso a la investigación y aplicación de este compuesto.

Aún no se ha descrito con exactitud el mecanismo de acción del CBD. Cuenta con una gran diversidad de dianas (Gray y Whalley, 2020). Precisamente, se atribuye su papel a la actuación a distintos niveles de la fisiopatología de la enfermedad. Algunos ejemplos son los canales de

calcio voltaje-dependientes, el receptor acoplado a proteína G 55, el receptor de potencial transitorio vaniloide 1 o el transportador equilibrativo de nucleósidos 1 (Xu et al., 2021).

Aunque se han propuesto numerosas actividades para el CBD las únicas indicaciones para las que están aprobados medicamentos con este principio activo en España son: los síndromes de Lennox-Gastaut y de Dravet, la esclerosis tuberosa y la espasticidad asociada a esclerosis múltiple. Para ésta última, el medicamento también contiene Δ_9 -THC. Sin embargo, para todas ellas sólo ha sido autorizado como tratamiento complementario por la EMA (European Medicines Agency, 2022). Es por esto que se necesitan más evidencias de su eficacia en monoterapia.

Hasta ahora, el cannabidiol se ha mostrado como una alternativa eficaz en el tratamiento de encefalopatías epilépticas y esclerosis tuberosa pero todavía se está investigando su aplicación en otras patologías como la epilepsia en general (von Wrede et al., 2021). Indicación para la que podría ser una opción interesante, especialmente en el abordaje de casos farmacorresistentes.

En cuanto a Sativex[®], es un fármaco cuyo balance beneficio-riesgo es favorable pero su efecto real es moderado. El CBD actúa como modulador alostérico negativo o agonista inverso sobre los receptores cannabinoides de los que el Δ_9 -THC es agonista parcial (Brown y Winterstein, 2019). Esto puede traducirse en una disminución de la capacidad de los receptores para activarse por unión del THC al sitio activo y en consecuencia, de sus efectos psicotrópicos negativos. En definitiva, los estudios apuntan a que el CBD, mejora la tolerabilidad y complementa los efectos antiespasmódicos del THC (Boggs et al., 2017).

El coste de estos medicamentos suele ser bastante alto, lo que limita su aplicación (von Wrede et al., 2021). Al utilizarse en el tratamiento de enfermedades con mal pronóstico y que normalmente cuentan con pocas opciones terapéuticas se necesitan medidas que faciliten a los pacientes el acceso a la medicación.

Aunque se refieren efectos adversos, rara vez llegan a ser graves y muchos de ellos se atribuyen al tratamiento concomitante con otros fármacos (Sugaya y Kano, 2022). Punto que debe tenerse especialmente en cuenta debido a su potencial para producir interacciones medicamento-medicamento. Por esta razón, es recomendable monitorizar parámetros característicos en el período de tratamiento y examinar posibles interacciones con otros medicamentos.

En definitiva, todavía nos quedan muchos aspectos por aclarar de esta molécula por lo que es preciso llevar a cabo estudios que detallen la interacción con cada una de sus numerosas dianas y los efectos que produce. Además, se necesitan más ensayos observacionales donde se

documenten aspectos en la práctica diaria como la influencia de los alimentos en su farmacocinética o los efectos a largo plazo.

VI. CONCLUSIONES

1. El CBD es un fitocannabinoide que actúa sobre numerosas dianas de distintos tipos: desde receptores asociados a proteína G o receptores ionotrópicos hasta transportadores, enzimas o factores nucleares. Entre ellas, destacan el receptor asociado a proteína G 55, el canal de sodio voltaje-dependiente, el transportador equilibrativo de nucleósidos 1 y el receptor de potencial transitorio vaniloide 1.
2. En los últimos años ha aumentado el número de publicaciones sobre el CBD. Se ha reconocido su potencial terapéutico en la práctica clínica y se ha diferenciado de otros compuestos del cannabis con potencial adictivo.
3. A pesar de que no se conoce exactamente su mecanismo de acción las evidencias actuales muestran los efectos beneficiosos del CBD como anticonvulsivante y antiespasmódico, así como en la mejora del comportamiento y el desarrollo cognitivo incluso en casos farmacorresistentes. No obstante, hasta ahora no hay muchas pruebas para apoyar la monoterapia con CBD ya que en los ensayos los pacientes estaban siendo tratados con otros medicamentos. Incluso se ha evidenciado que a veces su acción puede deberse precisamente a que mejora el perfil de los fármacos utilizados habitualmente.
4. Con los datos clínicos disponibles, podemos afirmar que las indicaciones terapéuticas aprobadas actualmente para el CBD se limitan al tratamiento complementario del síndrome de Dravet, el síndrome de Lennox-Gastaut, la esclerosis tuberosa y la esclerosis múltiple. Existen solo dos medicamentos comercializados en España que contienen CBD: Epidyolex® para el tratamiento complementario de las 3 primeras y Sativex® que incluye THC en su composición para tratar la espasticidad asociada a esclerosis múltiple.
5. En cuanto a su seguridad, se ha demostrado que carece de actividad psicotrópica, es seguro en un amplio rango de dosis y no se han observado casos en los que se haya desarrollado tolerancia. Por el contrario, debe tenerse en cuenta su potencial para producir interacciones.
6. Las investigaciones farmacológicas aseguran un futuro prometedor al CBD. Sin embargo, se necesitan más ensayos para detallar su mecanismo de acción, mejorar su farmacocinética, explorar los efectos a largo plazo, estudiar otras interacciones y ampliar su espectro

terapéutico con el objetivo de mejorar la calidad de vida en pacientes que padezcan enfermedades neurológicas.

VII. AGRADECIMIENTOS

Me gustaría dar las gracias a mi tutora, María Dolores García Giménez, profesora del departamento de Farmacología de la Facultad de Farmacia. Por su amable disposición, atención y recomendaciones en la planificación y realización de este Trabajo de Fin de Grado.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

Abu-Sawwa R, Scutt B, Park Y. Emerging Use of Epidiolex (Cannabidiol) in Epilepsy. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2020;25(6):485–99.

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Epidyolex 100 mg/ml solución oral. 2021. [en línea] [Consultado en abril 2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1191389001/FT_1191389001.html

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Sativex 2,7 mg/2,5 mg solución para pulverización bucal. 2018. [en línea] [Consultado en abril 2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/72544/FT_72544.html

Agencia Mundial Antidopaje. El código mundial antidopaje. Estándar Internacional. La Lista de Prohibiciones. 2022 [en línea] [Consultado en junio 2022]. Disponible en: https://www.wada-ama.org/sites/default/files/resources/files/2022list_final_sp.pdf

Anwar A, Saleem S, Patel UK, Arumathurai K, Malik P. Dravet Syndrome: An Overview. *Cureus.* 2019;11(6):e5006.

Bakas T, van Nieuwenhuijzen PS, Devenish SO, McGregor IS, Arnold JC, Chebib M. The direct actions of cannabidiol and 2-arachidonoyl glycerol at GABA A receptors. *Pharmacol Res.* 2017;119:358–70.

Boggs DL, Nguyen JD, Morgenson D, Taffe MA, Ranganathan M. Clinical and Preclinical Evidence for Functional Interactions of Cannabidiol and Δ_9 -Tetrahydrocannabinol. *Neuropsychopharmacology.* 2017;43:142–54.

Bonini SA, Premoli M, Tambaro S, Kumar A, Maccarinelli G, Memo M, et al. Cannabis sativa: A comprehensive ethnopharmacological review of a medicinal plant with a long history. *J Ethnopharmacol.* 2018;227:300–15.

Brown JD, Winterstein AG. Potential Adverse Drug Events and Drug-Drug Interactions with Medical and Consumer Cannabidiol (CBD) Use. *J Clin Med*. 2019; 8(7):989.

Brown KJ, Laun AS, Song ZH. Cannabidiol, a novel inverse agonist for GPR12. *Biochem Biophys Res Commun*. 2017;493(1):451–4.

Brunetti P, lo Faro AF, Pirani F, Berretta P, Pacifici R, Pichini S, et al. Pharmacology and legal status of cannabidiol. *Ann Ist Super Sanita*. 2020; 56(3):285–91.

Bukiya AN, Dopico AM. Cannabinoid Interactions with Proteins: Insights from Structural Studies. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1162:39–50.

Collin C, Davies P, Mutiboko IK, Ratcliffe S. Randomized controlled trial of cannabis-based medicine in spasticity caused by multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2007;14(3):290–6.

Collin C, Ehler E, Waberszinek G, Alsindi Z, Davies P, Powell K, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of Sativex, in subjects with symptoms of spasticity due to multiple sclerosis. *Neurol Res*. 2010;32(5):451–9.

Comisión de Estupefacientes Naciones Unidas. Press statement 2 December 2020 CND votes on recommendations for cannabis and cannabis-related substances. 2020 [en línea]. [Consultado en junio 2022]. Disponible en: https://www.unodc.org/documents/commissions/CND/CND_Sessions/CND_63Reconvened/Press_statement_CND_2_December.pdf

Devinsky O, Cross JH, Laux L, Marsh E, Miller I, Nabbout R, et al. Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *N Engl J Med*. 2017;376(21):2011–20.

Devinsky O, Marsh E, Friedman D, Thiele E, Laux L, Sullivan J, et al. Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. *Lancet Neurol*. 2016;15(3):270–8.

Devinsky O, Nabbout R, Miller I, Laux L, Zolnowska M, Wright S, et al. Long-term cannabidiol treatment in patients with Dravet syndrome: An open-label extension trial. *Epilepsia*. 2019;60(2):294–302.

Devinsky O, Patel AD, Cross JH, Villanueva V, Wirrell EC, Privitera M, et al. Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox–Gastaut Syndrome. *N Engl J Med*. 2018;378(20):1888–97.

Dyall SC. Interplay Between n-3 and n-6 Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acids and the Endocannabinoid System in Brain Protection and Repair. *Lipids*. 2017; 52(11):885–900.

ElSohly MA, Radwan MM, Gul W, Chandra S, Galal A. Phytochemistry of Cannabis sativa L. *Prog Chem Org Nat Prod*. 2017;103:1–36.

European Medicines Agency. Epidyolex [en línea] [Consultado en abril 2022]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/epidyolex>

FDA. Epidiolex® (cannabidiol) oral solution [en línea] [Consultado en mayo 2022]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/210365lbl.pdf

FDA. FDA Approves New Indication for Drug Containing an Active Ingredient Derived from Cannabis to Treat Seizures in Rare Genetic Disease. 2020 [en línea]. [Consultado en abril 2022]. Disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-indication-drug-containing-active-ingredient-derived-cannabis-treat-seizures-rare>

Foster BC, Abramovici H, Harris CS. Cannabis and Cannabinoids: Kinetics and Interactions. *The Am J Med*. 2019; 132(11):1266–70.

Franco V, Perucca E. Pharmacological and Therapeutic Properties of Cannabidiol for Epilepsy. *Drugs* 2019;79(13):1435–54. <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01171-4>.

Gaoni Y, Mechoulam R. Hashish—VII The isomerization of cananbidiol to tetrahydrocannabinols. *Tetrahedron*. 1966;22(4):1481–8.

Geffrey AL, Pollack SF, Bruno PL, Thiele EA. Drug-drug interaction between clobazam and cannabidiol in children with refractory epilepsy. *Epilepsia*. 2015;56(8):1246–51.

Ghovanloo MR, Shuart NG, Mezeyova J, Dean RA, Ruben PC, Goodchild SJ. Inhibitory effects of cannabidiol on voltage-dependent sodium currents. *J Biol Chem*. 2018;293 (43):16546–58.

Giacoppo S, Bramanti P, Mazzon E. Sativex in the management of multiple sclerosis-related spasticity: An overview of the last decade of clinical evaluation. *Mult Scler Relat Disord* 2017;17:22–31.

Gil-Nagel A, Sánchez-Carpintero R, San Antonio V, Mistry A, Barker G, Shepherd J, et al. Ascertaining the epidemiology, patient flow and disease management for dravet syndrome in Spain. *Rev Neurol*. 2019;68(2):75–81.

Gray RA, Stott CG, Jones NA, di Marzo V, Whalley BJ. Anticonvulsive Properties of Cannabidiol in a Model of Generalized Seizure Are Transient Receptor Potential Vanilloid 1 Dependent. *Cannabis Cannabinoid Res*. 2020;5(2):145.

Gray RA, Whalley BJ. The proposed mechanisms of action of CBD in epilepsy. *Epileptic Disord*. 2020;22:S(S1):10–5.

Hegde VL, Singh UP, Nagarkatti PS, Nagarkatti M. Critical Role of Mast Cells and Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ in the Induction of Myeloid-Derived Suppressor Cells by Marijuana Cannabidiol In Vivo. *J Immunol.* 2015;194(11):5211–22.

Hess EJ, Moody KA, Geffrey AL, Pollack SF, Skirvin LA, Bruno PL, et al. Cannabidiol as a new treatment for drug-resistant epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsia.* 2016;57(10):1617–24.

Huang H, McIntosh AL, Martin GG, Landrock D, Chung S, Landrock KK, et al. FABP1: A novel hepatic endocannabinoid and cannabinoid binding protein. *Biochemistry.* 2016;55(37):5243.

Huestis MA, Solimini R, Pichini S, Pacifici R, Carlier J, Busardò FP. Cannabidiol Adverse Effects and Toxicity. *Curr Neuropharmacol.* 2019;17(19):974-89.

Jones É, Vlachou S. A Critical Review of the Role of the Cannabinoid Compounds Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) and Cannabidiol (CBD) and their Combination in Multiple Sclerosis Treatment. *Molecules.* 2020;25(21):4930.

Jones PG, Falvello L, Kennard O, Sheldrick GM, Mechoulam R. Cannabidiol. *Acta Crystallogr B.* 1977;33(10):3211–4.

Klein BD, Jacobson CA, Metcalf CS, Smith MD, Wilcox KS, Hampson AJ, et al. Evaluation of Cannabidiol in Animal Seizure Models by the Epilepsy Therapy Screening Program (ETSP). *Neurochem Res.* 2017;42(7):1939–48.

Klein P, Tolbert D, Gidal BE. Drug-drug interactions and pharmacodynamics of concomitant clobazam and cannabidiol or stiripentol in refractory seizures. *Epilepsy Behav.* 2019;99(106459):106459.

Klotz KA, Hirsch M, Heers M, Schulze-Bonhage A, Jacobs J. Effects of cannabidiol on brivaracetam plasma levels. *Epilepsia.* 2019;60(7):e74–7.

Ladha KS, Ajrawat P, Yang Y, Clarke H. Understanding the Medical Chemistry of the Cannabis Plant is Critical to Guiding Real World Clinical Evidence. *Molecules.* 2020; 25(18):4042.

Laun AS, Shrader SH, Brown KJ, Song ZH. GPR3, GPR6, and GPR12 as novel molecular targets: their biological functions and interaction with cannabidiol. *Acta Pharmacol Sin.* 2019;40(3):300–8.

Laux LC, Bebin EM, Checketts D, Chez M, Flamini R, Marsh ED, et al. Long-term safety and efficacy of cannabidiol in children and adults with treatment resistant Lennox-Gastaut syndrome or Dravet syndrome: Expanded access program results. *Epilepsy Res.* 2019;154:13–20.

Lu HC, Mackie K. Review of the Endocannabinoid System. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. 2021;6(6):607-615.

Marichal-Cancino BA, Fajardo-Valdez A, Ruiz-Contreras AE, Méndez-Díaz M, Prospéro-García O. Advances in the Physiology of GPR55 in the Central Nervous System. *Current Neuropharmacology*. 2017;15(5):771–8.

Marková J, Essner U, Akmaz B, Marinelli M, Trompke C, Lentschat A, et al. Sativex[®] as add-on therapy vs. further optimized first-line ANTispastics (SAVANT) in resistant multiple sclerosis spasticity: a double-blind, placebo-controlled randomised clinical trial. *Int J Neurosci*. 2019;129(2):119–28.

Mastrangelo M. Lennox-Gastaut Syndrome: A State of the Art Review. *Neuropediatrics*. 2017;48(03):143–51.

McPartland JM, Duncan M, di Marzo V, Pertwee RG. Are cannabidiol and Δ^9 -tetrahydrocannabivarin negative modulators of the endocannabinoid system? A systematic review. *Br J Pharmacol*. 2015; 172(3):737-53.

Mechoulam R, Parker LA, Gallily R. Cannabidiol: an overview of some pharmacological aspects. *J Clin Pharmacol*. 2002;42.

Millar SA, Stone NL, Yates AS, O’Sullivan SE. A systematic review on the pharmacokinetics of cannabidiol in humans. *Front Pharmacol*. 2018;9:1365.

Miller I, Scheffer IE, Gunning B, Sanchez-Carpintero R, Gil-Nagel A, Perry MS, et al. Dose-Ranging Effect of Adjunctive Oral Cannabidiol vs Placebo on Convulsive Seizure Frequency in Dravet Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* 2020;77(5):613–21.

Mlost J, Bryk M, Starowicz K. Cannabidiol for pain treatment: Focus on pharmacology and mechanism of action. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(22):8870.

Morrison G, Crockett J, Blakey G, Sommerville K. A Phase 1, Open-Label, Pharmacokinetic Trial to Investigate Possible Drug-Drug Interactions Between Clobazam, Stiripentol, or Valproate and Cannabidiol in Healthy Subjects. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2019;8(8):1009–31.

Mulley JC, Hodgson B, McMahon JM, Iona X, Bellows S, Mullen SA, et al. Role of the sodium channel SCN9A in genetic epilepsy with febrile seizures plus and Dravet syndrome. *Epilepsia*. 2013;54(9):e122-6.

Naciones Unidas. Convención Única de 1961 sobre Estupefacientes enmendada por el Protocolo de 1972 de Modificación de la Convención Única de 1961 sobre Estupefacientes. 1975 [en línea].

[Consultado en mayo 2022]. Disponible en:
https://www.unodc.org/pdf/convention_1961_es.pdf

Navarrete F, García-Gutiérrez MS, Jurado-Barba R, Rubio G, Gasparyan A, Austrich-Olivares A, et al. Endocannabinoid System Components as Potential Biomarkers in Psychiatry. *Front Psychiatry*. 2020;11:315.

Nielsen JE, Rolland AD, Rajpert-De Meyts E, Janfelt C, Jørgensen A, Winge SB, et al. Characterisation and localisation of the endocannabinoid system components in the adult human testis. *Sci Rep* 2019; 9(1):12866.

Novotna A, Mares J, Ratcliffe S, Novakova I, Vachova M, Zapletalova O, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, enriched-design study of nabiximols* (Sativex®), as add-on therapy, in subjects with refractory spasticity caused by multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2011;18(9):1122–31.

O'Brien K. Cannabidiol (CBD) in Cancer Management. *Cancers*. 2022; 14(4):885.

Oreja-Guevara C, González-Segura D, Vila C. Spasticity in multiple sclerosis: results of a patient survey. *Int J Neurosci*. 2013;123(6):400-8

Petrzilka T, Haefliger W, Sikemeier C, Ohloff G, Eschenmoser A. Synthesis and optical rotation of the (-)-cannabidiols. *Helv Chim Acta*. 1967;50(2):719–23.

Pisanti S, Malfitano AM, Ciaglia E, Lamberti A, Ranieri R, Cuomo G, et al. Cannabidiol: State of the art and new challenges for therapeutic applications. *Pharmacology Ther*. 2017;175:133–50.

PubChem. Cannabidiol [en línea]. [Consultado en abril 2022]. Disponible en:
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Cannabidiol>

Rogawski MA. Reduced efficacy and risk of seizure aggravation when cannabidiol is used without clobazam. *Epilepsy Behav*. 2020;103(Pt A):106506.

Salazar H, Jara-Oseguera A, Rosenbaum T. The TRPV1 channel as a target for the treatment of pain. *Rev Neurol*. 2009;48(7):357-64.

Schoedel KA, Szeto I, Setnik B, Sellers EM, Levy-Cooperman N, Mills C, et al. Abuse potential assessment of cannabidiol (CBD) in recreational polydrug users: A randomized, double-blind, controlled trial. *Epilepsy Behav*. 2018;88:162–71.

Sugaya Y, Kano M. Endocannabinoid-Mediated Control of Neural Circuit Excitability and Epileptic Seizures. *Front Neural Circuits*. 2022;15:781113.

Thiele EA, Marsh ED, French JA, Mazurkiewicz MB, Benbadis SR, Joshi C, et al. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2018;391(10125):1085–96.

Thomé OW, Migula W. Prof. dr. Thomé's Flora von Deutschland, Österreich und der Schweiz, in wort und bild, für schule und haus. Gera; 1886.

Uysal SP, Şahin M. Tuberous sclerosis: a review of the past, present, and future. *Turk J Med Sci*. 2020;50(SI-2):1665–76.

Villanueva V, Carreño-Martínez M, Nagel-Rein AG, López-González FJ. New therapeutic approach in Dravet syndrome and Lennox-Gastaut syndrome with cannabidiol. *Rev Neurol*. 2021;72(S01):S1–10.

Von Wrede R, Helmstaedter C, Surges R. Cannabidiol in the Treatment of Epilepsy. *Clin Drug Investig*. 2021;4(3):211–20.

Wade DT, Makela P, Robson P, House H, Bateman C. Do cannabis-based medicinal extracts have general or specific effects on symptoms in multiple sclerosis? A double-blind, randomized, placebo-controlled study on 160 patients. *Mult Scler*. 2004;10(4):434–41.

Wadieh E. Neuropsychiatric Effects of Marijuana. *MOJ addict med ther*. 2017;3(2):62–5.

Williams CM, Stephens GJ. Development of cannabidiol as a treatment for severe childhood epilepsies. *Br J Pharmacol* 2020; 177(24):5509-17.

Wirrell EC, Laux L, Donner E, Jette N, Knupp K, Meskis MA, et al. Optimizing the Diagnosis and Management of Dravet Syndrome: Recommendations From a North American Consensus Panel. *Pediatr Neurol* 2017; 68:18-34.e3.

Wu JY, Cock HR, Devinsky O, Joshi C, Miller I, Roberts CM, et al. Time to onset of cannabidiol treatment effect and resolution of adverse events in tuberous sclerosis complex: Post hoc analysis of randomized controlled phase 3 trial GWPCARE6. *Epilepsia* 2022;63(5):1189–99.

Xu C, Zhang Y, Gozal D, Carney P. Channelopathy of Dravet Syndrome and Potential Neuroprotective Effects of Cannabidiol. *J Cent Nerv Syst Dis*. 2021;13:11795735211048044.