

TRABAJO DE FIN DE GRADO
GRADO EN FARMACIA



**NUEVA ESTRATEGIA EN EL TRATAMIENTO
DE LA EPILEPSIA RESISTENTE A LOS
MEDICAMENTOS: EL CANNABIDIOL**

Autor: **Manal Daoud**

Villaviciosa de Odón, Julio 2022

AGRADECIMIENTOS

Al llegar al final de este Trabajo de Fin de Grado, me gustaría expresar mis sinceros agradecimientos a las personas sin las cuales este periodo de aprendizaje científico y personal no habría sido posible.

En primer lugar, me gustaría expresar mi gratitud y agradecimiento a mi tutora María Mercedes Alonso Cascón. Le agradezco el tiempo que me dedicó, sus cualidades pedagógicas y científicas, su franqueza y su simpatía.

En segundo lugar, quiero agradecer a todos los profesores de la Universidad Europea de Madrid, que me abrió sus puertas hace cinco años, en la que siempre me he sentido integrada y dónde he pasado momentos inolvidables.

Me gustaría expresar mi más profundo agradecimiento a Aurora Martín Pedraza e Irene Cobos Alejandro, que no sólo actuaron como mis tutoras durante mis prácticas de fin de carrera, sino que sin ellas mi formación no habría sido la misma. Su cálida bienvenida, sus valiosos consejos, su disponibilidad y su apoyo han sido de una ayuda que nunca olvidaré.

Este trabajo no podría haberse llevado a cabo sin el apoyo incondicional de mis padres y familiares a lo largo de los últimos cinco años.

Quiero agradecer a mi padre, farmacéutico especializado en análisis clínico, que me ha transmitido la pasión de su profesión y que siempre me ha servido de modelo, gracias por su inquebrantable paciencia y apoyo.

Me gustaría expresar mi más profunda gratitud a mi madre, por todos los sacrificios que hizo por mi éxito. Gracias por apoyarme siempre y creer en mí.

A mi hermana, mi hermano, y mis amigos, me gustaría agradecerles su apoyo moral y su amistad durante todos estos años.

ÍNDICE

TABLA DE ABREVIATURAS.....	4
RESUMEN.....	5
INTRODUCCIÓN.....	6
1. CANNABIS SATIVA L.....	6
1.1. <i>Definición, taxonomía y botánica</i>	6
1.2. <i>Historia y usos medicinales</i>	7
2. COMPOSICIÓN QUÍMICA DEL <i>CANNABIS SATIVA L</i>	9
2.1. <i>Los cannabinoides naturales, definición</i>	9
2.2. <i>El Δ^9-tetrahidrocannabinol (Δ^9-THC)</i>	9
2.3. <i>El cannabidiol (CBD)</i>	10
3. LA EPILEPSIA.....	11
3.1. <i>El impulso nervioso</i>	11
3.2. <i>Explicación del proceso de la enfermedad</i>	12
3.3. <i>Síndrome de Dravet y Lennox-Gastaut</i>	15
OBJETIVOS.....	16
MATERIAL Y MÉTODOS.....	16
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	17
1. DIANAS TERAPÉUTICAS DEL CBD EN LA EPILEPSIA.....	17
1.1. <i>Sistema endocannabinoide, receptores CB1 y CB2</i>	17
1.2. <i>Mecanismo mediante la recaptación de Anandamida</i>	19
1.3. <i>Mecanismo antiepiléptico por recaptación de Adenosina</i>	19
1.4. <i>Acción sobre el receptor 55 acoplado a proteína G</i>	20
1.5. <i>Acción mediante el Receptor de potencial transitorio V1</i>	21
2. EPIDIOLEX®.....	22
2.1. <i>Indicación terapéutica</i>	22
2.2. <i>Forma farmacéutica y posología</i>	23
2.3. <i>Precauciones de uso</i>	23
3. ESTUDIOS CLÍNICOS.....	23
4. FARMACOCINÉTICA.....	25
5. EFECTOS SECUNDARIOS.....	27
6. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS RELEVANTES.....	28
7. ASPECTOS LEGALES.....	28
CONCLUSIONES.....	30
BIBLIOGRAFÍA.....	31

TABLA DE ABREVIATURAS

CBD: Cannabidiol	EMA: Agencia Europea de Medicamentos
Δ9-THC : Delta-9 trans-tetrahydrocannabinol	FAAH: Ácido Graso Amida Hidrolasa
CBGA: Ácido cannabigerólico	GIRK: Canales de K ⁺ rectificadores internos activados por proteína G
CBCA: Ácido cannabicroménico	ENT1: Transportador de nucleósidos equilibrado
CBDA: Ácido cannabidiólico	GPR55: Receptor huérfano acoplado a proteína G
SEC: Sistema endocannabinoide	LPI: L-lisofosfatidilinositol
CB1: Receptor cannabinoide 1	TRPV1/2: Receptor de potencial transitorio vanilloid-1
CB2: Receptor cannabinoide 2	5HT1A: Agonista del receptor de serotonina
PA: Potencial de acción	COX: Enzima ciclooxigenasa
PR: Potencial de reposo	PG-EA: Etanolamidas de prostaglandina
ILAE: Liga Internacional contra la Epilepsia	PGE2: Prostaglandina E2
NMDA: N-metil-D-aspartato	PGF2: Prostaglandina F2
GABA: Ácido gamma amino butírico	CLB: Clobazam
SD: Síndrome de Dravet	SNC: Sistema Nervioso Central
SLG: Síndrome de Lennox-Gastaut	EEUU: Estados Unidos
AEA: Anandamida	C_{max}: Concentración plasmática máxima
2-AG: 2-araquidonoilglicerol	t_{1/2}: Tiempo de vida media
GPR: Receptor acoplado a proteína G	FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos de los EEUU
MAPK: Proteína cinasas activadas por mitógenos	
ERK1/2: Cinasas reguladas por señal extracelular 1 y 2	
AMPc: Adenosinmonofosfato cíclico	

RESUMEN

En los últimos años, ha habido un interés creciente en la investigación sobre el efecto del cannabidiol (CBD), un fitocannabinoide no psicoactivo, extraído de la famosa *Cannabis Sativa L.*

La literatura científica desarrollada hasta el momento ha mostrado la afinidad del CBD con varias dianas neurológicas: el sistema endocannabinoide (SEC), el endocannabinoide Anandamida, Adenosina, GPR55 y TRPV1. Hasta el día de hoy ningún mecanismo de acción se ha definido con seguridad, pero la comunidad científica sigue estudiando en ello.

La legislación ha sido un área polémica dentro de los estudios realizados pero recientemente ha sido aprobado por la FDA, Epidiolex® como el primer medicamento basado en cannabidiol altamente purificado para el tratamiento de los niños con síndrome de Lennox-Gaustaut y el síndrome Dravet, un tipo de epilepsia hasta el momento sin tratamiento.

En este trabajo, nos enfocamos en los estudios clínicos y de farmacocinética realizados sobre este medicamento con el fin de evaluar si esta nueva vía terapéutica es realmente prometedora para el tratamiento de estos dos tipos de epilepsia resistentes a medicamentos.

INTRODUCCIÓN

1.Cannabis Sativa L

1.1. Definición, taxonomía y botánica

El género *Cannabis* ha sido caracterizado de diversas formas por los taxónomos debido a su carácter poli-típico. Schultes fue el primero en dividir el género en tres especies distintas: *Cannabis sativa*, *indica* y *ruderalis*. Varios otros investigadores consideraron que el género tenía solo dos especies principales: *Sativa* e *Indica*. La confusión taxonómica surge del hecho de que estas tres especies hipotéticas no parecen tener características genéticas o fisiológicas que limiten la fertilización cruzada y, por lo descrito en la mayoría de los estudios, producen híbridos completamente fértiles. A día de hoy, es ampliamente aceptado que el cannabis constituye una sola especie: *C. sativa L* (Figura 1) dentro de la cual se reconocen las variedades *C.sativa*, *C.indica* y *C.Ruderalis*. (1,2)

Tabla 1: Cannabis Sativa L., taxonomía (3)

REINO	Plantae
SUBREINO	Tracheobionta (plantas vasculares)
SUPERDIVISION	Spermatophyta (plantas de semillas)
DIVISIÓN	Magnoliophyta (plantas que florecen)
CLASE	Magnoliopsida (dicotiledóneas: plantas con flores, con un embrión que tiene dos cotiledones = hojas de semillas)
SUBCLASE	Hamamelididae
ORDEN	Urticales
FAMILIA	Cannabaceae
GÉNERO	<i>Cannabis</i>
ESPECIE	<i>Sativa</i>
AUTORIDAD TAXONÓMICA ABREVIACIÓN	<i>L</i>



Figura 1: Creditos: Gseeds. Fotografía de flores de Cannabis Sativa L [Fotografía]. Color.

Obtenida de: <https://geaseeds.com/gs/fotos-de-marihuana/>

1.2. Historia y usos medicinales

Aunque todavía existen varias hipótesis sobre su origen geográfico natural, parece que hay cierto acuerdo en que la planta se originó en el centro y sureste de Asia, más específicamente en la región de Afganistán, alrededor del año 5000 A.C. (2,4)

El *Cannabis* se ha utilizado para una variedad de propósitos a lo largo de la historia, incluso como droga psicoactiva, componente de la medicina tradicional, y fuente de fibra textil. (1,5) Existe una gran cantidad de información relacionada con el uso terapéutico de *C.sativa L*. De hecho, se han descrito formulaciones medicinales chinas basadas en las flores y la resina de *C.sativa L*, que datan aproximadamente del año 2700 AC. (6,1)

Con el tiempo, el uso de esta planta se ha convertido en algo habitual. Sigue siendo ilegal, su uso tiene fines recreativos y se define también como un factor de integración de un público cada vez más joven. El *Cannabis Sativa* es ante todo una droga, por su capacidad de cambiar la forma en que percibimos las cosas, pensamos, sentimos las emociones e incluso nos comportamos. Estos efectos nocivos se atribuyen principalmente a una de sus entidades, el Δ 9-THC o Δ 9-trans-tetrahidrocannabinol, que pertenece a la amplia familia de los cannabinoides. Sin embargo, los avances farmacológicos han puesto de manifiesto los usos terapéuticos de los cannabinoides, que siguen siendo muy desconocidos por el público. (7)

El *Cannabis Sativa* siempre ha estado en las noticias y sigue siendo objeto de mucho debate. Las implicaciones médicas son dobles, ya que mientras algunos de sus componentes son responsables de efectos nocivos sobre la salud a largo plazo, otros proporcionan beneficios terapéuticos. Cuando hablamos de “cannabis terapéutico”, nos referimos a todos los compuestos presentes en la planta que están destinados a un uso exclusivamente médico. Hoy en día, muchos países han experimentado y legalizado el llamado “cannabis terapéutico”. Miles de pacientes que padecen enfermedades graves, crónicas e incapacitantes utilizan cannabinoides bajo prescripción médica para aliviar los síntomas de sus enfermedades o para paliar los efectos secundarios de los tratamientos que están utilizando. (7,8)

Durante los últimos años se ha producido un aumento significativo en la investigación científica sobre el uso medicinal de esta planta, estudios han descrito que se ha utilizado para tratar el glaucoma, el dolor, las náuseas y los vómitos, los espasmos musculares, el insomnio, la ansiedad y la epilepsia. La evidencia de eficacia difiere significativamente entre las diferentes indicaciones, pero los mejores resultados de eficacia se encuentran en la neuropatía sensorial asociada con el VIH, el dolor crónico, las náusea y vómitos inducidos por la quimioterapia y los espasmos en pacientes con esclerosis múltiple.(6,8)

Recientemente, la atención se ha centrado en una de las entidades valiosas de la planta, el cannabidiol, que ha mostrado resultados concluyentes en las convulsiones asociadas a la epilepsia, lo que ha llevado al desarrollo y la comercialización de un fármaco en Estados Unidos.

En el transcurso de este trabajo, no se discutirá el lado adictivo del consumo de *Cannabis Sativa* sino que nos limitaremos esencialmente al aspecto terapéutico a través del cannabidiol. Por lo tanto, primero presentaremos la composición química del cannabis, y luego recordaremos el proceso de la enfermedad epiléptica para entender los trastornos neurofisiológicos que causan las convulsiones. Presentaremos los intereses terapéuticos del cannabidiol en cuanto dicha enfermedad, y los estudios realizados sobre la eficacia y seguridad del fármaco Epidiolex®, aprobado en Estados Unidos. Por último, discutiremos el aspecto legal de esta nueva alternativa terapéutica.

2. Composición química del *Cannabis Sativa L*

2.1. Los cannabinoides naturales, definición

C. sativa L se caracteriza por una composición química compleja, que incluye terpenos, carbohidratos, ácidos grasos y sus ésteres, amidas, aminas, fitoesteros, compuestos fenólicos y los compuestos específicos de esta planta, a saber, los cannabinoides. (1,5)

El término “cannabinoides” se refiere a toda sustancia química, independientemente de su estructura u origen, que se une a los receptores cannabinoides, en el sistema nervioso central y periférico de los mamíferos, por lo que constituyen ligandos para estos receptores. Son un grupo de compuestos terpeno fenólicos que se encuentran en el cannabis, caracterizados por una estructura tricíclica y derivados del benzopireno con 21 átomos de carbono. (3,4)

Debido a sus estructuras químicas similares, más de 100 de las 540 sustancias naturales que se encuentran en *C. sativa L* han sido reconocidas como fitocannabinoides. Este término describe los primeros cannabinoides con propiedades psicotrópicas. Inicialmente concebidos como ácidos cannabinoides, los cannabinoides luego sufren una descarboxilación para convertirse en sus formas neutras.(8,9)

2.2. El Δ^9 - tetrahidrocannabinol (Δ^9 -THC)

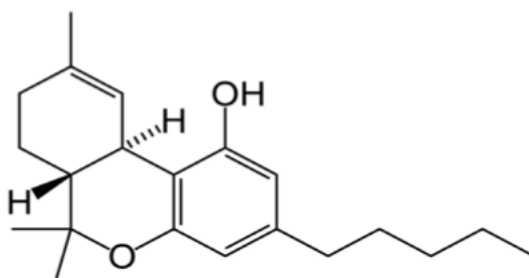


Figura 2. Estructura del delta 9-tetrahidrocannabinol (10)

Por lo general, el fitocanabinoide más abundante, fácilmente extraído de *C. sativa L*, es el psicoactivo Δ^9 -THC (Figura 2). Este componente es soluble en glicerol, acetona y disolventes oleosos, pero es insoluble en agua. Es muy sensible a la luz, al calor, al oxígeno y al pH. Tiene la particularidad de ser altamente lipofílico, lo que facilita su difusión a través de las membranas celulares, y también explica su afinidad por el sistema nervioso. Es el principal responsable de las propiedades psicoactivas de la planta y de los efectos secundarios que hacen que la planta se clasifica como droga. (1) Es un agonista de los receptores cannabinoides CB1 y CB2, de los que trataremos en más detalle a continuación.

2.3. El cannabidiol (CBD)

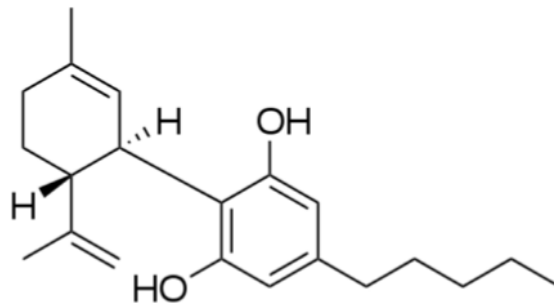


Figura 3. Estructura del cannabidiol (10)

El cannabidiol o CBD (Figura 3) fue aislado por primera vez por Adams *et al.* en 1940 y es el principal metabolito de las variedades no psicotrópicas (planta tipo fibra). Es el segundo cannabinoide más estudiado después del THC y puede modular sus efectos eufóricos. Durante muchos años, se ha minimizado el potencial terapéutico del CBD. Tiene efectos antipsicóticos, neuroprotectores, anticancerígenos, antidiabéticos y otros efectos positivos, como la capacidad de reducir la adicción al tabaco. (1,3,8) Es un agonista de los receptores CB1 y CB2. Tiene una baja afinidad por el receptor CB1 y se comporta como un agonista inverso del receptor CB2. Puede representar hasta el 45% de los cannabinoides de la planta, *Cannabis sativa*. (11)

Los otros cannabinoides son productos de degradación resultantes de la exposición de los ácidos al calor, la luz y los oxidantes. Como lo hemos comentado anteriormente, la descarboxilación inducida térmicamente de los cuatro ácidos cannabinoideos (CBGA, CBCA, Δ 9-THC, y CBDA) da como resultado sus formas neutras correspondientes cannabigerol (CBG), cannabicromeno (CBC), Δ 9-THC y cannabidiol (CBD). Este proceso comienza espontáneamente después de la cosecha, pero avanza de manera muy lenta a temperatura ambiente. La pérdida de dióxido de carbono se produce mucho más rápidamente a altas temperaturas, por ejemplo, cuando el cultivo seco se quema o se calienta de otras formas. (2) Aunque el CBD y el THC tienen una superposición estructural significativa, las estructuras conformacionales representadas en las Figuras 2 y 3 difieren drásticamente. El THC se presenta en una forma básicamente plana, mientras que el CBD existe en una conformación en la que los dos anillos están en ángulo recto entre sí. Como resultado, el CBD no se une ni llega a activar al receptor CB1, cosa que el THC es capaz de hacer. Como resultado, a diferencia del THC, que es el ingrediente psicoactivo del *Cannabis*, el CBD no tiene psico-actividad. La razón de esto es una región de interferencia estérica en el receptor CB1, que permite que el THC se una, pero interfiere con la unión del CBD. (12)

Existen múltiples fenotipos químicos de *C.sativa* que expresan diferentes composiciones químicas de los cannabinoides. Los diferentes quimiotipos van desde plantas que contienen $\Delta 9$ -THC como cannabinoide predominante hasta plantas que contienen CBD como cannabinoide predominante y una variedad de mezclas de los dos. (8)

La amplia gama de quimiotipos es especialmente pertinente para las formas medicinales de cannabis, donde los productores tienen como objetivo producir fenotipos químicos específicos que sean ricos en CBD y bajos en THC para minimizar los efectos psicotrópicos no deseados. La potencia del cannabis se evalúa en términos de la relación entre $\Delta 9$ -THC y CBD. (3,8)

3. La epilepsia

3.1. El impulso nervioso

La neurona es una célula fundamental del tejido nervioso. Está delimitada por una membrana celular que contiene un núcleo y varios orgánulos. Tiene una característica fundamental: la transmisión de un impulso nervioso. Una neurona se caracteriza por su excitabilidad, es decir, por su capacidad para responder a un estímulo y transmitir una señal eléctrica desde su cuerpo celular o dendritas hasta las arborizaciones terminales. La distribución de cargas positivas y negativas a ambos lados de su membrana provoca una diferencia de potencial eléctrico. Además, un cambio en la permeabilidad de la membrana por los iones de sodio (Na^+) y potasio (K^+) puede conducir a una despolarización de la membrana, formando el potencial de acción (PA). (3,13,16)

La despolarización eléctrica se transmite de neurona a neurona y constituye el impulso nervioso. La despolarización transitoria de la membrana va seguida de un retorno a su estado de base denominado potencial de reposo (PR). La neurona responde entonces a la ley del todo o nada: no emitirá ninguna señal si su intensidad de estimulación es inferior a un determinado valor umbral (Figura 4). El impulso nervioso se transmite continuamente a otra neurona y esta transmisión tiene lugar en la sinapsis. La llegada del impulso nervioso a la sinapsis provoca la liberación de neurotransmisores en un espacio llamado hendidura sináptica. La unión de estas sustancias químicas a las neuronas postsinápticas provoca diversas reacciones. Esto provoca una hiperpolarización de la neurona postsináptica, inhibiendo la propagación del impulso nervioso. (16,13)

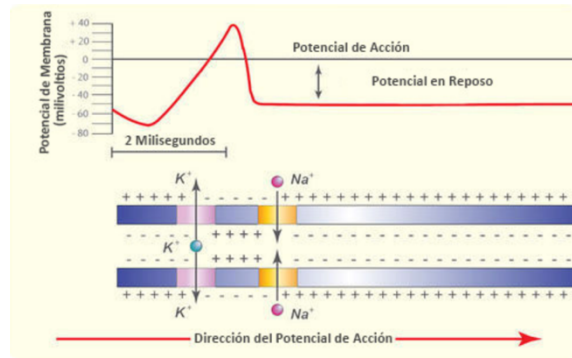


Figura 4: Impulso nervioso y potencial de acción (18)

Obtenida de: CK-12 Foundation. URL: <https://flexbooks.ck12.org/cbook/ck-12-conceptos-biologia/section/13.17/primary/lesson/impulsos-nerviosos/>

Credito: Rupali Raju, Licencia: [CC BY-NC 3.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/)

3.2. Explicación del proceso de la enfermedad

La epilepsia es una enfermedad crónica caracterizada por convulsiones recurrentes e impredecibles causadas por hiperactividad neuronal. En parte, sería el resultado de anomalías relacionadas con la activación de los canales iónicos o de los neurotransmisores.

Tras una revisión de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE), se adoptaron nuevos criterios de definición. Una "crisis epiléptica" se define ahora como la presencia transitoria de signos o síntomas debidos a una hiperactividad neuronal o sincrónica anormal en el cerebro. Otra definición clínica es que la epilepsia es una enfermedad cerebral definida por cualquiera de las siguientes manifestaciones: dos o más crisis epilépticas con más de 24 horas de diferencia; una crisis no provocada y una probabilidad de que se produzca posteriormente en los próximos diez años; un diagnóstico de síndrome epiléptico. (13, 15)

Las descargas eléctricas paroxísticas al origen de las crisis pueden ser causadas o por demasiada excitación de los neurotransmisores o por una inhibición demasiado débil. El principal neurotransmisor excitatorio es el Glutamato y el principal receptor que responde al Glutamato abriendo los canales iónicos es el NMDA. Como se ve en la Figura 5 a continuación, tras la emisión del potencial de acción, se produce una entrada de iones Ca^{2+} y Na^{+} que provoca una despolarización y activa la liberación vesicular de Glutamato. Una vez liberado en la sinapsis, el Glutamato activa sus receptores y se transmite la señal eléctrica. Los pacientes con epilepsia parecen tener una activación rápida o sostenida de estos receptores excitadores. Por otro lado, tenemos el principal neurotransmisor inhibitorio: el GABA. La neurona GABAérgica, una vez activada, libera el contenido vesicular de GABA en la sinapsis. La diana del receptor GABA es el receptor GABA A. La activación del receptor tiene lugar mediante la unión de

GABA y luego la entrada del ion Cl^- en la neurona postsináptica. Esto conduce a la inhibición de la despolarización que se desencadena por la transmisión Glutamatérgica y, por lo tanto, a la inhibición de la aparición de la crisis epiléptica. Los pacientes con epilepsia parecen tener mutaciones genéticas en las que los receptores GABA son incapaces de inhibir las señales. (13)

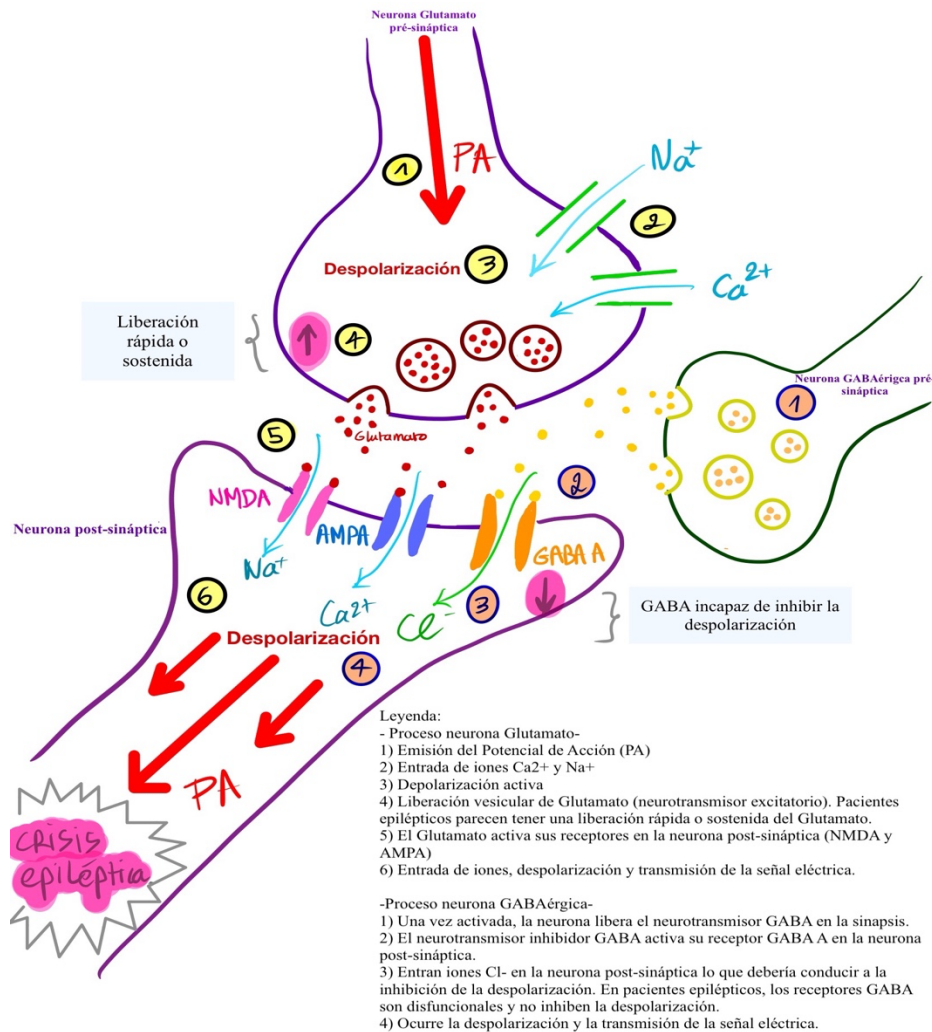


Figura 5: Esquema del proceso de la crisis epiléptica. (De elaboración propia) (13)

La epilepsia se manifiesta por signos externos que suelen ser sacudidas, movimientos repetitivos y, a veces, pérdida del conocimiento. Existen diferentes tipos de convulsiones dependiendo de la parte del cerebro afectada y del estadio de conciencia del paciente durante la crisis (Tabla 2). Cuando la parte afectada se limita a un solo hemisferio o lóbulo, se trata de un ataque epiléptico parcial o focal. Cuando la parte afectada incluye ambos hemisferios del cerebro, se trata de una crisis epiléptica generalizada y se caracteriza por la pérdida de la conciencia.

Tabla 2: Características de los distintos tipos de crisis epilépticas (De elaboración propia) (13)

TIPO DE CRISIS EPILÉPTICA		DESCRIPCIÓN
Parcial o focal	<u>Simple</u>	Se preserva la consciencia y los síntomas dependen del área del cerebro involucrada. El paciente puede experimentar sensaciones extrañas relacionadas con el gusto o el olfato. La convulsión se manifiesta con movimientos espasmódicos de grupos musculares específicos.
	<u>Compleja</u>	Se produce una alteración de la consciencia y de la capacidad de respuesta o se produce pérdida de consciencia. El paciente no recuerda lo que sucedió durante la convulsión.
	<u>Con evolución generalizada</u>	Crisis parcial que evoluciona hasta tónico-clónica con pérdida del conocimiento.
Generalizada	<u>Ausencias</u>	Se comportan como breves episodios de pérdida brusca de consciencia sin alteración del control postural. Frecuentes en niños.
	<u>Tónica</u>	Se produce contracción o rigidez intensa y generalizada de toda la musculatura que provoca la caída del paciente, a menudo hacia atrás.
	<u>Tónico-clónicas</u>	Presentan un comienzo brusco y una fase inicial con contracción tónica generalizada, seguida de una fase clónica y recuperación de la consciencia.
	<u>Atónica</u>	Los músculos pierden repentinamente su tono, lo que provoca una caída del paciente, a menudo hacia delante.
	<u>Clónica</u>	Convulsiones, sacudidas musculares repentinas e intensas.

El tratamiento de esta enfermedad se hace mediante el uso de fármacos que, dependiendo de la causa de la crisis, aumentan el efecto del GABA o disminuyen el efecto del Glutamato. Un 30 % de las personas con epilepsia no consiguen un control total de sus ataques con los tratamientos disponibles en la actualidad y aproximadamente un tercio de las personas que padecen epilepsia son resistentes a los medicamentos, lo que significa que sus ataques no se pueden controlar con la aplicación de al menos dos medicamentos antiepilépticos. Por lo tanto, existe una necesidad significativa de terapias capaces de controlar los ataques epilépticos. (3,14)

En este trabajo, nos enfocamos en dos síndromes de epilepsia resistente al tratamiento que se presentan entre los niños: el síndrome de Dravet (SD) y el síndrome de Lennox-Gastaut (SLG).

3.3. Síndrome de Dravet y Lennox-Gastaut

El Síndrome de Dravet (SD) es causado por una mutación en el gen SCN1A y hace que los niños sanos en su primer año de vida (generalmente alrededor de los seis meses) sufran episodios epilépticos convulsivos parciales o generalizados que en su mayoría se desencadenan por fiebre. Otras formas de convulsiones surgen después del primer año de vida y son resistentes a los medicamentos antiepilépticos estándares. Los niños adquieren encefalopatía epiléptica en su segundo año de vida, lo que resulta en un deterioro cognitivo, conductual y motor. El tratamiento más eficaz suele ser una combinación de dos fármacos antiepilépticos: valproato sódico y una benzodiazepina o valproato sódico y topiramato (que puede utilizarse a partir de los dos años).(15)

Por otro lado, el síndrome de Lennox-Gastaut es una grave encefalopatía epiléptica del desarrollo con múltiples causas y una prevalencia estimada de dos casos por cada cien mil habitantes. La mayoría de los casos de SLG aparecen entre los tres y los cinco años y la enfermedad se caracteriza por convulsiones de diversos tipos, deterioro cognitivo significativo y un patrón electroencefalográfico atípico. Las convulsiones suelen comenzar antes de los ocho años y duran hasta la edad adulta en el noventa por ciento de los casos. (6,16)

De hecho, este trastorno se caracteriza por crisis epilépticas tónicas o atónicas que a menudo resultan en lesiones graves (algunos pacientes incluso han llegado a estar en silla de ruedas como resultado de los ataques). A pesar del tratamiento, en la mayoría de los pacientes continúan ocurriendo convulsiones incapacitantes. (6,17)

Al explicar la enfermedad y los dos síndromes de interés, entendemos la importancia de desarrollar nuevas terapias para estos pacientes que viven con una baja calidad de vida y cómo una terapia que además proviene de un producto natural puede realmente ser de gran importancia por el desarrollo científico.

OBJETIVOS

- Documentar el conocimiento de los últimos avances científicos relacionados con la farmacología del CBD que pueden explicar su aplicación terapéutica en el caso de la epilepsia.
- Revisar los estudios clínicos que han llevado a la aprobación del Epidiolex® por la FDA para el tratamiento de SD y SLG.
- Evaluar en base a dichos estudios lo prometedor que es el Epidiolex® en cuanto a su seguridad y farmacocinética.

MATERIAL Y MÉTODOS

Este trabajo consiste en una revisión bibliográfica consultando las herramientas informáticas disponibles en la comunidad científica. Se han seleccionado 34 referencias bibliográficas para cumplir los objetivos establecidos.

Pubmed es una de las principales bases de datos bibliográficas de artículos científicos que se ha utilizado. Es una base de datos de resúmenes de artículos que recoge bibliografías de las ciencias biomédicas. Da acceso a Medline, a la biblioteca del centro nacional de salud de los Estados Unidos NIH (National Institute of Health). El NIH administra diversas bases de datos: Medline, NCBI y ClinicalTrials. Además, se han utilizado las herramientas Google Scholar y SpringerLink.

Para detallar más la búsqueda, se han utilizado palabras claves con los encabezamientos de MeSH (Medical Subject Headings). Estos términos se organizan por orden alfabético en una estructura jerárquica por categorías temáticas con términos más específicos dispuestos debajo de términos más amplios que forman parte del vocabulario elaborado por el instituto nacional de salud de los Estados Unidos. Este sistema nos permite hacer búsquedas avanzadas aún más detalladas. Los términos usados para especificar la búsqueda han sido los siguientes: “*Cannabis, Cannabidiol, Medical marijuana, Epilepsy, LGS, DS, Treatment, Treatment resistant epilepsy, Seizures, Cannabinoid receptors, Cannabinoids, Tetrahydrocannabinol, Pharmacology, Drug interactions, Pharmacokinetics, GPR55, TRPV1, Adenosine, Anandamide, , VDAC1, THC, CBD.*”

Se incluyeron los siguientes tipos de estudios: revisiones sistemáticas, metaanálisis, ensayos clínicos, informes de casos, editoriales y libros. Todos excepto 5 de ellos se publicaron en los últimos 5 años entre 2017 y 2022.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

1. Dianas terapéuticas del CBD en la epilepsia

El mecanismo de acción de los efectos anticonvulsivos del CBD ha sido estudiado y revisado extensamente. Sin embargo, sus mecanismos de acción exactos solo se han dilucidados parcialmente, existe cierta evidencia que sugiere que se asocia con las dianas neurológicas mencionadas en los siguientes apartados.

1.1. Sistema endocannabinoide, receptores CB1 y CB2

El sistema endocannabinoide (SEC) es una compleja red de señales endógenas que tiene múltiples funciones tanto en condiciones fisiológicas como patológicas. Formadas por 7 dominios transmembranales, están acopladas al adenilato ciclasa y a la proteína G (Figura 6). No obstante, los receptores CB1 y CB2 difieren en su acoplamiento a la proteína G, que existe en los tipos Gi y Go. El CB1 se une a ambos tipos de Gi/Go, mientras que el CB2 sólo se une al tipo Go. (10)

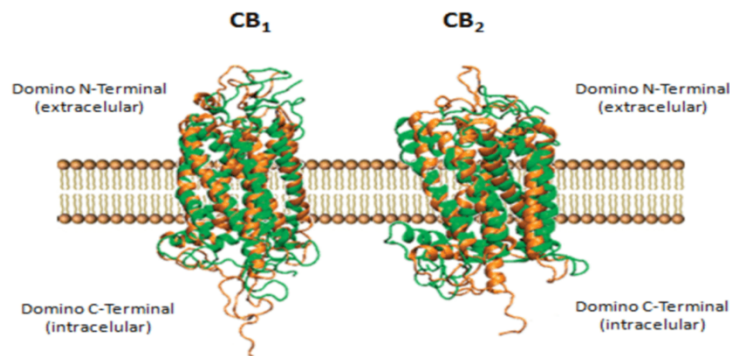


Figura 6: Configuración transmembranal de los receptores CB1 y CB2(18)

Consta de receptores de cannabinoides, ligandos de ácidos grasos endógenos y proteínas responsables de la biosíntesis y degradación de los endocannabinoides. (19) Los endocannabinoides son moléculas derivadas de lípidos que migran desde el sitio pre-sináptico al post-sináptico, donde se unen a los receptores de cannabinoides unidos a la membrana. Después de unirse, modulan la transmisión sináptica a través de una señalización sináptica retrógrada. Esto significa que los endocannabinoides permiten que las neuronas influyan en la fuerza de sus propias entradas sinápticas de manera dependiente de la actividad. Los endocannabinoides mejor estudiados son la N-araquidonoil-etanolamina o comúnmente conocida como anandamida (AEA) y el 2-araquidonoilglicerol (2-AG). (3,20)

Los receptores cannbinoides se clasifican como receptores acoplados a proteína G (GPR) y se encuentran en todo el cuerpo humano. Los mejor caracterizados son los receptores CB1 y CB2 (Figura 4). Los receptores CB1 están codificados por el gen CNR1, cuyo locus se encuentra en el cromosoma 6 en la posición 6p14-q15. Este receptor consta de 472 aminoácidos que pesan aproximadamente 64 kDa. Se encuentran en todo el sistema nervioso central, pero también se han encontrado en tejidos cardíacos, pulmonares, del intestino delgado, renales y hepáticos y en células inmunitarias. El receptor CB2 está codificado por el gen CNR2, que se encuentra en el cromosoma 1p36. Se encuentran principalmente en las células inmunitarias, en el tracto gastrointestinal y en baja densidad en el sistema nervioso central. (3,20,21)

El CBD en realidad tiene una baja afinidad por estos receptores endocannabinoides. Además, ha habido varios estudios que demuestran que el CBD tiene actividad antagonista en los receptores CB1 y CB2. Sin embargo, se ha demostrado que bloquea la absorción y la hidrólisis de la anandamida, lo que aumenta efectivamente su disponibilidad para activar los receptores CB1 y CB2. Como tal, el CBD puede modular el sistema endocannabinoide indirectamente. (22,23) Este mecanismo por recaptación de anandamida se va a detallar en seguida.

¿Pero cómo la activación de CB1 conduce a una reducción de la actividad neuronal? Esto podría suceder a través de una serie de mecanismos, pero dentro de los descubiertos de los últimos años, los siguientes son los con más evidencia. La estimulación de estos receptores por los endocannabinoides provoca la activación de proteínas de tipo Gi/o, responsable de una serie de respuestas intracelulares incluyendo: una activación de los canales de potasio, necesitando una desfosforilación del receptor CB1 por una proteína kinasa C; la activación de la vía MAPK, como el ERK1/2 que tiene un papel importante en la síntesis de proteínas y expresión génica; la inhibición de la actividad de la adenil-ciclasa provocando una disminución del contenido de AMPc citosólico; una apertura de los canales K⁺ y una mejora de su conductancia; la reducción presináptica de Ca²⁺ y la reducción de la liberación de glutamato.

1.2. Mecanismo mediante la recaptación de Anandamida

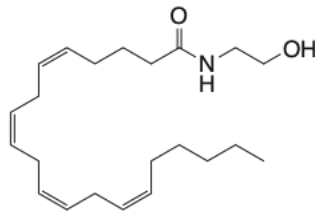


Figura 7: Estructura de la Anandamida (2)

Como se ha comentado anteriormente, la anandamida es uno de los endocannabinoides más investigados. Es una forma modificada del ácido araquidónico (AA) que pertenece a la familia de las N-acetil-etanolaminas. Al final del ciclo de vida de los endocannabinoides, se convierte principalmente en AA y etanolamina mediante la enzima de membrana llamada hidrolasa de amidas de ácidos grasos (FAAH).(10,24)

El CBD eleva de manera eficiente los niveles de anandamida en los tejidos al bloquear la actividad de FAAH. El CBD promueve la activación del receptor CB1 al aumentar la cantidad de endocannabinoides en el cuerpo. Como se indicó anteriormente, la activación de CB1 inhibe los canales de calcio de tipo N y tipo P/Q sensibles al voltaje, lo que da como resultado una disminución en la liberación de ácido glutámico dependiente de Ca^{2+} . La transmisión glutamatérgica reducida tiene un efecto anticonvulsivo en el tratamiento de la epilepsia. Los endocannabinoides también activan los canales de K^+ rectificadores internos activados por proteína G (GIRK). Al estabilizar el potencial de membrana y reducir otros factores involucrados en la descarga epileptiforme, la activación de los canales de K^+ puede reducir la excitabilidad neuronal para prevenir las convulsiones. (19,21)

1.3. Mecanismo antiepiléptico por recaptación de Adenosina

Wealth *et al.* (2018) describieron la adenosina como el anticonvulsivo y neuro-protector endógeno del cerebro. Se produce localmente en respuesta a la lesión celular y ejerce sus efectos fisiológicos a través de interacciones con cuatro receptores acoplados a proteína G transmembrana 7 (A1, A2a, A2b y A3) clasificados según la homología de secuencia y la farmacología. Cada subtipo de receptor de adenosina tiene una distribución tisular distinta y un acoplamiento de segundo mensajero, lo que modula su importancia en la excitabilidad neuronal, la inflamación y la función cardiovascular.(25)

En 2005, Fredholm *et al.* descubrieron que los efectos anticonvulsivos de la adenosina se deben en gran parte a la activación de los receptores de adenosina A1 acoplados a proteínas Gi/o presinápticos y postsinápticos, que, cuando son activados por la adenosina liberada localmente, median la inhibición del flujo de entrada de calcio presináptico y la mejora de la hiperpolarización postsináptica a través de la mejora de los canales de potasio de rectificación interna.(10,3)

La adenosina sirve como un método receptor no cannabinoide mediante el cual el CBD puede reducir la neuro-excitabilidad. Se ha demostrado que el CBD que disminuye la absorción de adenosina en los macrófagos y la microglía al bloquear el transportador equilibrante de nucleósidos 1 (ENT1), elevando los niveles de adenosina extracelular y su disponibilidad para el agonismo A1. (21,26)

La evidencia directa más convincente de la inhibición de la recaptación de adenosina por parte del CBD proviene de la capacidad del CBD para inhibir el transporte de adenosina en los sinaptosomas de rata. (10)

1.4. Acción sobre el receptor 55 acoplado a proteína G

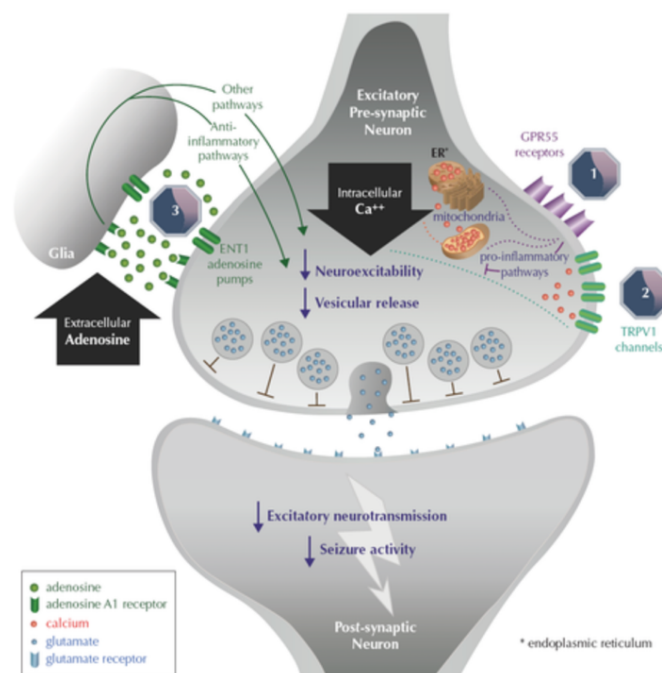


Figura 8: Esquema la acción anti-epiléptica del CBD mediante GPR55 y ENT1 (26)

GPR55 es una proteína receptora huérfana de 319 aminoácidos que se encuentra en el cromosoma 2q37. Sawzdargo *et al.* lo descubrió por primera vez en 1999 y pertenece a la categoría δ de receptores acoplados a proteínas G similares a la rodopsina (GPCR). (10)

Se propuso como un nuevo receptor cannabinoide, pero su débil homología de secuencia en comparación con los receptores CB1 y CB2 (13,5 % y 14,4 % de similitud en la identidad de secuencia, respectivamente), diferente farmacología y transducción de señales implican que se debe realizar una categorización alternativa. GPR55 se expresa en el hipocampo, las células piramidales y las interneuronas de la capa de células piramidales y se ha demostrado que afecta la plasticidad sináptica del hipocampo. (5,26) En 2007, Ryberg *et al.* publicaron la primera investigación sobre su interacción con los cannabinoides. Observaron que el THC y los endocannabinoides como AEA activan GPR55 y provocan la movilización de Ca^{2+} en las células endoteliales humanas. L-lisofosfatidilinositol (LPI), un ligando cannabinoide y un ligando endógeno, se une a la proteína G12, lo que activa RhoA y también provoca la movilización de Ca^{2+} intracelular. (26) En 2018, un experimento sobre los receptores GPR55 en cortes de cerebro ex vivo tomados de ratas mostró que el CBD bloqueaba la activación de GPR55 por LPI. (27). El CBD es, de hecho, un antagonista de GPR55, y su eficacia se debe al hecho de que cuando se une a GPR55, inhibe que las sustancias químicas excitadoras se unan a él, lo que evita la liberación de Ca^{2+} y, por lo tanto, reduce la neuroexcitabilidad. (10,26)

1.5. Acción mediante el Receptor de potencial transitorio V1

Las proteínas receptoras transitorias de vanilloides de tipo 1 y 2 (TRPV1, TRPV2), son receptores que se encuentran en todo el cuerpo, con una alta concentración en el sistema nervioso central. Regulan principalmente la temperatura corporal y la percepción, así como el dolor térmico y los estímulos nocivos. Desempeñan diversas funciones biológicas, como la proliferación celular. Los canales de vainillina TRPV son miembros de la clase de canales de "potencial receptor transitorio" (TRP) que aumentan la entrada de calcio en las células. (11)

El calor y una serie de sustancias bioactivas, como el CBD y la anandamida, activan TRPV1. (5). Se ha demostrado que la activación del TRPV1 aumenta la entrada de calcio, lo que a su vez incrementa la actividad neuronal y la liberación de glutamato.(26,14)

La inhibición del TRPV1 anula la eficacia anticonvulsiva, lo que hace que la idea de que el agonismo del TRPV1 del CBD dé lugar a una actividad anticonvulsiva parezca bastante paradójica. Por otra parte, se sabe que los canales TRPV1 sufren una desensibilización funcional. En otras palabras, la activación del TRPV1 por el CBD puede dar lugar a una despolarización inicial, pero a ésta le seguirá una sensibilización y luego una inhibición, ya que la activación adicional por ligandos, calor o frío quedará silenciada porque los canales están desensibilizados. (8) Además, en un reciente estudio fundamental (de Gray *et al.* En 2019), se

examinó la eficacia y la potencia del CBD en el umbral de las convulsiones en un modelo agudo de convulsiones generalizadas en un ratón y se comparó con los compañeros de camada de tipo salvaje. Mientras que el CBD aumentó de forma dependiente de la dosis la corriente requerida para inducir convulsiones en el 50% de los animales, la delección del gen TPRV1 dio lugar a una respuesta atenuada al CBD, identificando el TRPV1 como una diana celular clave en el mecanismo anticonvulsivo del CBD.(26,14)

Como lo comentado a lo largo de este apartado, los mecanismos de acción precisos por los cuales el cannabidiol ejerce su acción antiepiléptica no están totalmente dilucidados, algunos son por retroalimentación, otros son por receptores (HTA15, VDAC1) o enzimas (COX). No se ha hablado de estos últimos aquí porque todavía siguen en investigación.

Lo que nos va a asegurar que estos efectos positivos se deben a este compuesto van a ser los ensayos clínicos a corto y largo plazo. También es muy importante evaluar la seguridad del uso de este compuesto, como lo vamos a hacer en las siguientes partes de este trabajo, presentando el único fármaco con CBD autorizado en Europa y EEUU para la epilepsia.

[2. Epidiolex®](#)

GW Pharma Research (Cambridge, Reino Unido) ha estado desarrollando activamente una formulación farmacéutica líquida de CBD de alta pureza (Epidiolex®, 100 mg/ml de solución de CBD en aceite de sésamo) producido a partir de *Cannabis sativa* como posible fármaco anticonvulsivo durante varios años. Esta formulación, denominada GW CBD, se ha sometido a ensayos clínicos de terapia complementaria bien controlados, aleatorizados y controlados con placebo, lo que llevó a su aprobación por parte de la FDA el 25 de junio de 2018 y la EMA el 19 de septiembre de 2019. (32,29)

[2.1. Indicación terapéutica](#)

Epidiolex® está indicado para la epilepsia no controlada por las terapias convencionales asociadas al SLG o al SD en pacientes de 2 años adelante. También se ha autorizado para el tratamiento del Complejo de Esclerosis Tuberosa (CET) en personas de 1 año en adelante. (28)

El medicamento Epidiolex® ha sido aprobado por la Agencia Europea de Medicamentos en combinación con clobazam (CLB). Este es el primero de una nueva familia de medicamentos anticonvulsivos, así como la única formulación farmacológica derivada de la planta de cannabis que ha sido revisada y aprobada para estas afecciones epilépticas difíciles de tratar. (29)

2.2. Forma farmacéutica y posología

En la actualidad, Epidiolex® está disponible como solución oral de 100 ml y en una dosis de 100 mg/ml. Se presenta como una solución entre incolora y amarilla. Cada ml de solución contiene 79mg de etanol anhidro, 736mg de aceite de sésamo refinado, 0,0003mg de alcohol bencílico. La dosis inicial es de 2,5 mg/Kg, dos administraciones al día. Tras una semana de tratamiento, esta dosis puede aumentarse a una dosis de mantenimiento de 5 mg/Kg administradas dos veces al día. Si se tolera la dosis de 5 mg/Kg y se requiere una reducción de las convulsiones, se puede aumentar la dosis a 10 mg/Kg (dos veces al día). Este aumento hasta la dosis de 10 mg/kg BID puede hacerse en incrementos semanales de 2,5 mg/Kg. (32,31)

2.3. Precauciones de uso

Hasta la fecha, no se ha informado de ninguna contraindicación para este fármaco, excepto el uso en menores de 2 años. Sin embargo, hay que tomar algunas precauciones con este tratamiento: evitar de conducir bajo la influencia de esta droga; evitar la combinación de este medicamento con alcohol o depresores del SNC (sistema nervioso central): benzodiazepinas, barbitúricos, opioides, antihistamínicos, relajantes musculares; evitar los inductores e inhibidores de enzimas; evitar los fármacos muy unidos a las proteínas plasmáticas. (32,29,31)

3. Estudios clínicos

Hasta la fecha, la evidencia sobre la eficacia anticonvulsiva del CBD se basa en cinco ensayos controlados con placebo, aleatorizados, doble ciego, de terapia complementaria de GW CBD publicados en los últimos 3 años. (16,17, 22, 27)

La totalidad de los ensayos disponibles en la literatura tenían un diseño similar: línea base prospectiva de cuatro semanas, período de titulación de dos semanas, mantenimiento de doce semanas y un período de reducción gradual de hasta diez días. A todos los participantes se les ofreció la oportunidad de participar en un estudio de seguimiento abierto a largo plazo después de completar el período doble ciego. (29,31,27) Dos ensayos aleatorios doble ciego exploraron la eficacia y seguridad de GW CBD en pacientes diagnosticados con DS. Los criterios para acceder a estos ensayos fueron: un diagnóstico establecido de DS; estar en tratamiento con uno o más fármacos antiepilépticos; haber sufrido al menos cuatro ataques convulsivos durante el período de referencia de veintiocho días (incluyendo ataques tónicos, cólicos, tónico-clónicos o atónicos). El ensayo clínico que se publicó en su totalidad se llevó a cabo en veintitrés centros de EEUU y Europa y consistió en 120 pacientes con edades entre 2,3 y 18,4 años, que recibieron dosis de hasta 20 mg/kg/día administrados en dos tomas separadas o formaban parte

del grupo placebo. El estudio fue completado por completo por 52 de 61 pacientes en el grupo de CBD y 56 de los 59 pacientes registrados inicialmente en el grupo de placebo. (31,29)

Los resultados fueron prometedores: la mediana del cambio porcentual en la frecuencia de las crisis convulsivas desde el inicio (variable principal) fue una reducción del 38,9 % en el grupo de CBD en comparación con una reducción del 13,3 % de las crisis en el grupo de placebo. En cuanto a los criterios de valoración secundarios, la proporción de pacientes con una reducción de la frecuencia de las convulsiones en un 50 % o más y la mediana del porcentaje de reducción en la frecuencia total de las convulsiones también confirmaron los resultados anteriores que favorecían al grupo de CBD sobre el de placebo. Los cambios en la frecuencia de las crisis no convulsivas no difirieron entre los grupos. Los participantes completaron una escala de impresión global de cambio del cuidador, y las puntuaciones mostraron una mejora significativa en el grupo de CBD en comparación con el placebo. (31,29,27)

El segundo ensayo aleatorizado doble ciego que evaluó la eficacia de GW CBD en pacientes con DS solo se publicó en forma de resumen, pero informó que 199 pacientes en total fueron aleatorizados para recibir 10 mg/kg/día, 20 mg/kg/día de CBD o placebo. En este estudio, compararon el porcentaje de reducción en la frecuencia de las convulsiones, la tasa de respuesta y el porcentaje de reducción en las convulsiones totales, y para las dos dosis de CBD probadas, encontraron que el número de estos tres criterios de valoración era significativamente superior al número del grupo de placebo.(27,31) En total, 278 pacientes completaron los dos ensayos aleatorizados de DS y 264 de estos pacientes se inscribieron en un estudio de extensión abierto. Se realizó un análisis de estos últimos tras una mediana de duración del tratamiento de 274 días, pero el 28,4% de los pacientes decidieron suspender el tratamiento de forma global y en el 6,4% de los casos por efectos adversos. Los datos registrados de los pacientes que permanecieron en tratamiento muestran que su frecuencia de crisis mostró una reducción constante en comparación con la línea de base, sin indicación de una pérdida de respuesta con el tiempo.(28,30). Dos de los ensayos consistieron en explorar la seguridad y eficacia de GW CBD a dosis de 10 mg/kg/día y 20 mg/kg/día divididas en dos tomas diarias en 396 pacientes diagnosticados de LGS. (31)

Los criterios para entrar en el ensayo fueron: Edad entre 2 y 55 años; diagnóstico de LGS con un electroencefalograma que muestra complejos de picos y ondas lentos (< 3 Hz); historia de al menos 2 tipos de convulsiones generalizadas (incluidas las convulsiones de gota, que son características de LGS) durante al menos 6 meses; estar en tratamiento con uno a cuatro

medicamentos antiepilépticos concomitantes; además, para acceder al tratamiento doble ciego, los pacientes debían tener una frecuencia de convulsiones de al menos 2 convulsiones por semana durante el período inicial prospectivo de 4 semanas. En ambos ensayos, el porcentaje medio de reducción de las convulsiones desde el inicio en la frecuencia de caída de las convulsiones (criterio de valoración principal) y el porcentaje de pacientes con al menos un 50 % de reducción de las convulsiones desde el inicio (criterio de valoración secundario clave) fueron significativamente mayores en los grupos de CBD que en los de grupos de placebo correspondientes.(31) En el ensayo que exploró dos dosis, la reducción mediana en la frecuencia de las convulsiones fue del 17,2 % en el grupo de placebo, del 37,2 % en el grupo de 10 mg/kg/día y del 41,9 % en el grupo de 20 mg/kg/día.(31,32) Durante la fase de mantenimiento de 12 semanas, del 3,5 al 7 % de los pacientes asignados al azar a CBD no sufrieron convulsiones. En el grupo de placebo, menos del 1% de los pacientes estuvieron libres de convulsiones durante este período de mantenimiento. De los 368 pacientes que completaron el tratamiento, 366 accedieron al estudio de extensión abierto y recientemente se informó un análisis intermedio de los datos después de una mediana de seguimiento de 38 semanas con una dosis modal de CBD de 23 mg/kg/día. En ese momento, el 82% de los pacientes seguían en tratamiento. A lo largo de los períodos de 12 semanas hasta la semana 48, la reducción mediana desde el inicio en la frecuencia de convulsiones mensuales osciló entre el 48 % y el 60 %. Aunque los datos de resultados en los estudios de seguimiento prolongado pueden verse influenciados por otros factores, no hubo indicios de pérdida de respuesta al CBD con el tiempo.(23,28,31) Estos ensayos clínicos fueron los que han llevado a la autorización del medicamento en EE. UU. y en Europa, en efecto vemos claramente con esta comparación con el grupo placebo una mejora en la tasa de caídas, además observamos un efecto a largo plazo con los datos de los estudios de extensión. Esta es la evidencia esencial que nos permite realmente ver las ventajas de este producto.

4. Farmacocinética

Muchas investigaciones han analizado la farmacocinética de las combinaciones de CBD-THC, pero pocas han analizado el CBD solo. La investigación analizó la administración oral, sublingual, intravenosa e inhalada en humanos, pero solo cuatro de ellos emplearon Epidiolex®, la única formulación autorizada con datos que confirman una concentración y estabilidad constantes del producto. Tres de las cuatro investigaciones se realizaron en 2018, y la más reciente en 2019. La administración oral fue el método principal empleado en la investigación humana controlada. Las dosis varían de 20 mg a 6000 mg. (32)

Tabla 3: resumen de la farmacocinética de Epidiolex® (De elaboración propia) (32)

Absorción	Tiempo medio para alcanzar la concentración máxima T _{máx} : 3-5 horas. T _{máx} para consumidores habituales fue de 3 horas. Los alimentos ricos en grasas y en calorías aumentan hasta tres veces la biodisponibilidad de este medicamento.
Distribución	Tasa de unión a proteínas plasmáticas: 94%. C _{máx} dependiente de dosis.
Metabolismo	Metabolismo en su mayor parte hepático, por las enzimas 2C19, 3A4, las isoformas UGT1A7, UGT1A, y UGT2B7. Una fracción del fármaco se metaboliza por vía intestinal. Metabolito activo: 7-OH-CBD.
Eliminación	Tiempo de vida media: 14,39 a 16,61 horas después de la dosis aguda, con un rango de 21,6 a 33,5 horas registrado para niños con epilepsia resistente al tratamiento. Eliminación principalmente por excreción en las heces. Eliminación renal representa una vía menor.

T_{máx} para consumidores habituales de cannabis fue de 3 horas. Aunque no se han realizado ensayos para proporcionar una comparación directa, se registró un T_{máx} de 2,17 horas para el tratamiento con CBD sublingual.(20)

Varias investigaciones controladas indican que el CBD tiene una concentración máxima (C_{máx}) dependiente de la dosis, pero no proporcional a la dosis. En personas sanas, la C_{máx} de Epidiolex® fue de 292 y 782 ng/ml después de 1500 y 6000 mg, respectivamente. En niños con síndrome de Dravet, Epidiolex® demostró una C_{máx} dependiente de la dosis después de una dosis única y de dosis repetidas. Se observaron resultados similares en niños con epilepsia resistente al tratamiento que recibieron una solución de CBD no regulada. Por el contrario, la asociación entre la dosis de Epidiolex® y la C_{máx} no fue dependiente de la dosis en consumidores de múltiples drogas, mientras que la C_{máx} de CBD sin licencia osciló entre 1,6 y 271,9 ng/ml tras una dosis única de 800 mg de CBD por vía oral en consumidores habituales de cannabis. (20,32)

Se ha demostrado que los alimentos (en particular, las comidas ricas en grasas) aumentan considerablemente la exposición al CBD (1500 mg), con un aumento de 4 veces en la exposición (área bajo la curva; AUC) en comparación con el ayuno en participantes sanos

normales. También se documentó un aumento inducido por los alimentos en la exposición al CBD (300 mg) en un ensayo de personas con epilepsia refractaria (aumento de quince veces en el AUC). El $t_{1/2}$ del CBD se vio alterado de manera similar por el consumo de alimentos, disminuyendo de 30,33 h a 24,4 h (20 %) en la condición de ayuno versus alimentación en personas sanas que tomaban Epidiolex® y disminuyendo de 39 h a 24,3 h (38 %) en adultos con epilepsia refractaria. También se debe tener en cuenta que las personas con insuficiencia hepática pueden necesitar cambiar su dosis de CBD; en una investigación, el AUC aumentó con la gravedad de la insuficiencia hepática, y aquellos con insuficiencia grave tuvieron un AUC aproximadamente cinco veces mayor. (20,32)

Se necesitan todavía más estudios para ver si la biodisponibilidad de este fármaco se ve afectada por el consumo habitual del cannabis o no. También se destacan las interacciones con la comida que se deben tener en cuenta a la hora de usar este medicamento. Aun así, los estudios hechos hasta ahora permiten ver una proporcionalidad entre la $C_{m\acute{a}x}$ y las dosis, y demuestran una buena biodisponibilidad que es prometedora.

5. Efectos secundarios

El primer ensayo bien controlado sobre la seguridad del CBD en pacientes con epilepsia se llevó a cabo entre los años 2014 y 2015 en doce ubicaciones en los Estados Unidos y el Reino Unido y consistió en un estudio de grupos paralelos, doble ciego, de rango de dosis. Los participantes fueron 34 niños con DS de cuatro a diez años de edad. Se les administró GW CBD (Epidiolex®) en dosis de 5 mg, 10 mg y 20 mg durante tres semanas.

Las diferencias más frecuentes entre los pacientes tratados con CBD y los pacientes con placebo fueron somnolencia, disminución del apetito, aumento de las transaminasas, diarrea, erupciones cutáneas, cambios de comportamiento (incluida la irritabilidad), cansancio, trastornos del sueño. (28,34)

Hubo una relación dosis-respuesta significativa para la disminución del apetito: el 44% de los participantes lo informaron en el grupo de 20 mg (5 niños), mientras que solo el 4% lo informaron en los otros grupos combinados (1/25 niños). Este hallazgo relacionado con la dosis también se ha documentado para elevaciones de transaminasas, diarrea y erupciones cutáneas. En total, 6 niños tenían sus enzimas hepáticas elevadas a tres veces el límite superior de lo normal. En el grupo CBD, las enfermedades (principalmente neumonía e infecciones virales) fueron más prevalentes.(28,16,17)

Los efectos secundarios ocasionados por el Epidiolex® son mínimos en comparación con los de los antiepilépticos de primera y segunda generación, en efecto, los antiepilépticos comúnmente ocasionan pérdida de la coordinación motora, depresión, problemas de elocución, insomnios, pérdida de memoria, y dolores de estómago intensos. (34)

6. Interacciones medicamentosas relevantes

Un efecto destacado del CBD observado fue la supresión del metabolismo hepático de los fármacos, lo que resultó en elevaciones sustanciales y documentadas en los niveles de numerosos medicamentos antiepilépticos coadministrados. Esto se debe a la capacidad del CBD para inhibir o promover múltiples isoformas del citocromo P450, incluidas CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19, CYP1A2, CYP2C6 y CYP2B6, así como su acción moderada en varias otras. El CBD tiene el potencial de interactuar con numerosos medicamentos porque las enzimas CYP450 están involucradas en el metabolismo de la mayoría de las farmacoterapias. (34, 32)

Por ejemplo, en una investigación pediátrica de acceso ampliado dirigida por Geffrey *et al.* en 2015, 13 personas que recibieron CLB (terapia anticonvulsiva) recibieron simultáneamente CBD oral (hasta 20 mg/kg/día) durante cuatro semanas; la administración simultánea de CBD provocó un aumento del 60 % en el clobazam en sangre y un aumento del 500 % en el metabolito norclobazam. Se observaron interacciones farmacológicas con otros agentes farmacológicos en dos informes de casos pediátricos: 1) El CBD estuvo involucrado en un aumento de cuatro veces en las concentraciones sanguíneas de everolimus (una quimioterapia antineoplásica que también se usa para controlar las convulsiones); los autores creen que esto probablemente mediada por una interacción CYP 3A4; 2) un paciente que tomaba metadona mostró mayor cansancio y somnolencia, así como un aumento del doble en las concentraciones séricas de metadona después de comenzar con el CBD; estos efectos se revirtieron una vez que se suspendió el CBD. (20,33)

Además, las precauciones en el prospecto de Epidiolex® recomiendan que cuando se usa junto con un anticonvulsivo, se debe abordar el riesgo de interacción farmacológica al comenzar la terapia con CBD. (32)

7. Aspectos legales

La Organización Mundial de la Salud determinó en su evaluación del CBD que tiene un excelente perfil de seguridad con pocos efectos negativos (CBD Critical Review Report 2018). (20)

La Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, modificada, estableció el marco jurídico para los productos médicos autorizados para uso humano en la UE (21). Todos los medicamentos a base de cannabinoides que pasan el procedimiento centralizado de autorización de comercialización pueden comercializarse en todos los estados miembros de la UE y ser recetados por médicos en función de sus indicaciones y posología autorizadas. Hasta el momento, solo Epidiolex® ha sido autorizado por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) para el tratamiento de la epilepsia infantil persistente, y fue designado como medicamento huérfano en 2014.(9) Además del procedimiento centralizado de autorización de comercialización de la EMA, los productos a base de cannabinoides pueden autorizarse mediante un procedimiento descentralizado, un procedimiento de reconocimiento mutuo o procedimientos nacionales de los estados miembros, que limitan su uso al mercado del estado miembro involucrado en el procedimiento. Una autorización de comercialización significa que el producto ha sido examinado minuciosamente en cuanto a seguridad y eficacia en estudios clínicos y no clínicos. Las autoridades reguladoras también evalúan si el producto cumple con los estándares de calidad necesarios. Sin embargo, los mercados de los estados miembros de la UE incluyen solo algunos productos farmacéuticos autorizados que contienen nabiximols, dronabinol o nabilona. Otros medicamentos a base de cannabinoides se encuentran en diversas etapas de desarrollo, pero aún no han sido aprobados para su comercialización.(9)

El creciente interés en el cannabis y los productos cannabinoides impulsa a las naciones a regular el cultivo y el uso seguro del cannabis con fines terapéuticos. Los acuerdos de la ONU proporcionan el marco regulatorio central, pero la legislación de la UE solo se aplica a los artículos farmacéuticos que han sido aprobados para su comercialización. La regulación de los productos que contienen cannabinoides sin autorización de comercialización (preparados magistrales y oficiales estandarizados) se deja a cada estado miembro de la UE y es extremadamente desigual dentro de la UE, debido a variaciones culturales e históricas. Hay varios enfoques para este tipo de regulación que no se pueden transferir fácilmente de un país de la UE a otro; sin embargo, la disponibilidad desigual de medicamentos que contienen cannabinoides requiere cierta armonización de estos enfoques para evitar problemas como el acceso transfronterizo de pacientes donde los países de la UE tienen diferentes esquemas regulatorios.(9)

CONCLUSIONES

1. El cannabis tiene una imagen controvertida debido a su uso recreativo y a los efectos psicoactivos nocivos de su compuesto más conocido, el THC. Cuando examinamos de manera más específica los componentes no psicoactivos de la planta, entendemos que no todos los productos que contienen cannabinoides se clasifican como drogas. Como hemos visto a lo largo de este trabajo, el aislamiento posible de cannabinoides no psicoactivos como es el CBD aporta un aspecto totalmente nuevo sobre esta planta y abre nuevas vías terapéuticas.
2. La comunidad científica sigue estudiando los mecanismos de acción por los cuales el CBD ejerce su actividad antiepiléptica, y aunque todavía no están totalmente resueltos, debido a los avances de los últimos 5 años, podemos tener esperanza en su resolución.
3. De hecho, al ser Epidiolex® el primer medicamento purificado a base de CBD autorizado en Estados Unidos y luego en Europa, allana el camino para que el público conozca los beneficios que aporta este cannabinoide.
4. Los estudios a corto y largo plazo demuestran una mejora auténtica en el número de crisis de los pacientes epilépticos refractarios al tratamiento e incluso el mantenimiento de esta reducción en el tiempo. Los efectos adversos son insignificantes en comparación con los beneficios que experimentan los pacientes.
5. Aprobado para su comercialización sólo después de haber superado los ensayos de seguridad, el Epidiolex® representa una innovación real en la vida de los pacientes con SD y LGS, ya que ofrece pocos efectos adversos en comparación con el tratamiento estándar de la epilepsia.
6. Para que se reduzca la variabilidad de la biodisponibilidad en los pacientes, se debería estudiar una manera de estandarizar su administración con la ingesta de alimentos, porque los estudios de farmacocinéticas han demostrado que produce un aumento de la biodisponibilidad cuando los pacientes tienen una dieta cetogénica. Se debe tener en cuenta la dieta de los pacientes en tratamiento con este medicamento.
7. Cualquier mejora en las condiciones de vida de la población podría repercutir positivamente en todo el sistema sanitario y social, allanando el camino para la erradicación de la demonización de este compuesto natural.
8. Como derivado de un producto natural, el CBD podría permitir el desarrollo económico de todo un nuevo sector.

BIBLIOGRAFÍA

1. ElSohly MA, Radwan MM, Gul W, Chandra S, Galal A. Phytochemistry of Cannabis sativa L. In: Progress in the chemistry of organic natural products [Internet]. 2017 [cited 2022 Mar 4]. p. 1–36. Available from: http://doi.org/10.1007/978-3-319-45541-9_1
2. Duggan PJ. The Chemistry of Cannabis and Cannabinoids. Australian Journal of Chemistry [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2022 May 11];74(6):369–87. Available from: <https://doi.org/10.1071/CH21006>
3. Śmiarowska M, Białecka M, Machoy-Mokrzyńska A. Cannabis and cannabinoids: pharmacology and therapeutic potential. Neurologia i Neurochirurgia Polska [Internet]. 2022 Feb 8 [cited 2022 May 13];56(1):4–13. Available from: <http://doi.org/10.5603/PJNNS.a2022.0015>
4. Farag S, Kayser O. The Cannabis Plant: Botanical Aspects. In: Handbook of Cannabis and Related Pathologies: Biology, Pharmacology, Diagnosis, and Treatment [Internet]. Elsevier Inc.; 2017 [cited 2022 Mar 11]. p. 3–12. Available from: <http://doi.org/10.1016/B978-0-12-800756-3.00001-6>
5. Pellati F, Borgonetti V, Brighenti V, Biagi M, Benvenuti S, Corsi L. Cannabis sativa L. and Nonpsychoactive Cannabinoids: Their Chemistry and Role against Oxidative Stress, Inflammation, and Cancer. BioMed Research International [Internet]. 2018 Dec 4 [cited 2022 May 4];2018(1691428):2314–6133. Available from: <https://doi.org/10.1155/2018/1691428>
6. 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 [Internet]. 2014 [cited 2022 May 24];55(6):791–802. Available from: <http://doi.org/10.1111/epi.12631>
7. Aizpurua-Olaizola O, Soydaner U, Öztürk E, Schibano D, Simsir Y, Navarro P, et al. Evolution of the Cannabinoid and Terpene Content during the Growth of Cannabis sativa Plants from Different Chemotypes. Journal of Natural Products [Internet]. 2016 Feb 26 [cited 2022 May 8];79(2):324–31. Available from: <http://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.5b00949>
8. Amin MR, Ali DW. Pharmacology of Medical Cannabis. In: Advances in Experimental Medicine and Biology [Internet]. Springer New York LLC; 2019 [cited 2022 May 20]. p. 151–65. Available from: http://doi.org/10.1007/978-3-030-21737-2_8
9. Lipnik-Štangelj M, Razinger B. A regulatory take on cannabis and cannabinoids for medicinal use in the European Union. Archives of Industrial Hygiene and Toxicology [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2022 May 14];71(1):12–8. Available from: <http://doi.org/10.2478/aiht-2020-71-3302>
10. Perucca E. Cannabinoids in the Treatment of Epilepsy: Hard Evidence at Last? Review Article Journal of Epilepsy Research [Internet]. 2017 Jul 11 [cited 2022 Jul 11];7(2):61–76. Available from: <https://doi.org/10.14581/jer.17012>
11. Gaston TE, Friedman D. Pharmacology of cannabinoids in the treatment of epilepsy. Epilepsy and Behavior [Internet]. 2017 May 1 [cited 2022 Jun 16];70:313–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.11.016>
12. Burstein S. Cannabidiol (CBD) and its analogs: A review of their effects on inflammation. Bioorganic and Medicinal Chemistry [Internet]. 2015 Apr 1 [cited 2022 Mar 11];23(7):1377–85. Available from: <http://doi.org/10.1016/j.bmc.2015.01.059>
13. Beghi E, Giussani G, Sander JW. The natural history and prognosis of epilepsy. Epileptic Disorders [Internet]. 2015 Sep 1 [cited 2022 Apr 24];17(3):243–53. Available from: <http://doi.org/10.1684/epd.2015.0751>
14. Ibeas Bih C, Chen T, Nunn AVW, Bazelot M, Dallas M, Whalley BJ. Molecular Targets of Cannabidiol in Neurological Disorders. Neurotherapeutics [Internet]. 2015 Oct 1 [cited 2022 Feb 27];12(4):699–730. Available from: http://doi.org/10.1007/978-3-030-21737-2_8
15. Wheless JW, Fulton SP, Mudigoudar BD. Dravet Syndrome: A Review of Current Management. Pediatric Neurology [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2022 Mar 13];107:28–40. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2020.01.005>
16. Asadi-Pooya AA. Lennox-Gastaut syndrome: a comprehensive review. Neurological Sciences [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2022 Apr 18];39(3):403–14. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10072-017-3188-y>
17. 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. New England Journal of Medicine [Internet]. 2018 May 17 [cited 2022 Mar 14];378(20):1888–97. Available from: <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1714631>

18. Ana Isabel Torres-Suarez. Cannabinoids: A promising tool for the development of novel therapies [Internet] [Thesis]. 2014 [cited 2022 Jun 11]. Available from: https://www.researchgate.net/figure/Figura-7---Estructura-de-los-receptores-CB1-y-CB2_fig6_287234565
19. Li H, Liu Y, Tian D, Tian L, Ju X, Qi L, et al. Overview of cannabidiol (CBD) and its analogues: Structures, biological activities, and neuroprotective mechanisms in epilepsy and Alzheimer's disease. *European Journal of Medicinal Chemistry* [Internet]. 2020 Apr 15 [cited 2022 Jun 11];192. Available from: <http://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112163>
20. Britch SC, Babalonis S, Walsh SL. Cannabidiol: pharmacology and therapeutic targets. *Psychopharmacology (Berl)* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2022 Jul 11];238(1):9–28. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00213-020-05712-8>
21. Cheung KAK, Peiris H, Wallace G, Holland OJ, Mitchell MD. The interplay between the endocannabinoid system, epilepsy and cannabinoids. *International Journal of Molecular Sciences* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2022 Apr 5];20(23):6079. Available from: <http://doi.org/10.3390/ijms20236079>
22. Gaston TE, Szaflarski JP. Cannabis for the Treatment of Epilepsy: an Update. *Current Neurology and Neuroscience Reports* [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2022 Apr 12];18(11). Available from: <https://doi.org/10.1007/s11910-018-0882-y>
23. Taylor L, Crockett J, Tayo B, Checketts D, Sommerville K. Abrupt withdrawal of cannabidiol (CBD): A randomized trial. *Epilepsy and Behavior* [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2022 Apr 16];104:106938. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.106938>
24. Morales P, Reggio PH. CBD: A New Hope? *ACS Medicinal Chemistry Letters* [Internet]. 2019 May 9 [cited 2022 May 28];10(5):694–5. Available from: <http://doi.org/10.1021/acsmchemlett.9b00127>
25. Groeneveld GJ, Martin JH. Parasitic pharmacology: A plausible mechanism of action for cannabidiol. *British Journal of Clinical Pharmacology* [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2022 Jun 18];86(2):189–91. Available from: <http://doi.org/10.1111/bcp.14028>
26. Gray RA, Whalley BJ. The proposed mechanisms of action of CBD in epilepsy. *Epileptic Disorders* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2022 May 11];22(S1):S10–5. Available from: <http://doi.org/10.1007/s00213-020-05712-8>
27. Williams CM, Stephens GJ. Development of cannabidiol as a treatment for severe childhood epilepsies. *British Journal of Pharmacology* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2022 Apr 7];177(24):5509–17. Available from: <http://doi.org/10.1111/bph.15274>
28. Franco V, Perucca E. Pharmacological and Therapeutic Properties of Cannabidiol for Epilepsy. *Drugs* [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2022 Mar 6];79(13):1435–54. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01171-4>
29. Lattanzi S, Trinka E, Striano P, Rocchi C, Salvemini S, Silvestrini M, et al. Highly Purified Cannabidiol for Epilepsy Treatment: A Systematic Review of Epileptic Conditions Beyond Dravet Syndrome and Lennox–Gastaut Syndrome. *CNS Drugs* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2022 Mar 12];35(3):265–81. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40263-021-00807-y>
30. Houston JT, Nenert R, Allendorfer JB, Bebin EM, Gaston TE, Goodman AM, et al. White matter integrity after cannabidiol administration for treatment resistant epilepsy. *Epilepsy Research* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2022 May 26];172. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2021.106603>
31. 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* [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2022 May 29];60(3):419–28. Available from: <https://doi.org/10.1111/epi.14670>
32. CHMP. ANEXO I FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO [Internet]. 2021 Apr [cited 2022 Mar 26]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/epidyolex>
33. Millar SA, Maguire RF, Yates AS, O'sullivan SE. Towards better delivery of cannabidiol (Cbd). *Pharmaceuticals* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2022 Jun 12];13(9):1–15. Available from: <https://doi.org/10.3390/ph13090219>
34. Gaston TE, Bebin EM, Cutter GR, Liu Y, Szaflarski JP. Interactions between cannabidiol and commonly used antiepileptic drugs. *Epilepsia* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2022 Apr 25];58(9):1586–92. Available from: <http://doi.org/10.1111/epi.13852>