

Revisión

Potencial terapéutico de *Cannabis sativa* (l. *Cannabaceae*): papel del cannabidiol en el tratamiento de la epilepsia refractaria infantil

Therapeutic potential of *Cannabis sativa*: role of cannabidiol (*L. Cannabaceae*) in the treatment of childhood refractory epilepsy

Múrez-Díaz M, Moreno-Navarro IM*

Área de Toxicología, Facultad de Farmacia, Universidad de Sevilla, Sevilla

*Correspondencia: imoreno@us.es

Recibido: 13.05.21; aceptado: 18.07.21

Resumen: *Cannabis sativa* (*L. Cannabaceae*) es una planta procedente de la zona asiática conocida por su uso desde hace miles de años en distintos ámbitos, entre ellos el textil y el medicinal. A lo largo de la historia se fue expandiendo hasta llegar a los 5 continentes y hace poco más de un siglo comenzó su prohibición en algunos países de la Unión Europea, entre ellos España, debido a sus propiedades psicoactivas. Sin embargo, ciertos compuestos procedentes de esta planta, han demostrado tener potencial terapéutico en enfermedades relacionadas con el dolor crónico y distintos tipos de epilepsia entre otras patologías, lo que ha llevado a una investigación más exhaustiva de estos compuestos. El síndrome de Dravet (SD) y de Lennox-Gastaut (SLG), son dos encefalopatías epilépticas farmacorresistentes, que en la mayoría de los casos son intratables. De esta falta de respuesta a los tratamientos convencionales nace la necesidad de encontrar alternativas terapéuticas como el cannabidiol (CBD), un compuesto no psicoactivo del cannabis. El CBD, actualmente comercializado como Epidiolex® por la compañía británica GW Pharmaceuticals, ha mostrado disminuir la frecuencia de las convulsiones en SD y LGS, así como mejorar la calidad de vida de los pacientes. Los mecanismos de acción por los que este compuesto ejerce su acción antiepiléptica no parecen estar del todo definidos. Sin embargo, el CBD presenta múltiples dianas terapéuticas sobre las que podría ejercer algún tipo de acción anticonvulsiva. El CBD presenta interacciones farmacocinéticas con algunos de los antiepilépticos más utilizados en estas patologías, el clobazam (CLB) y el valproato (VPA). El perfil de seguridad y efectos secundarios es favorable, los pacientes tratados con CBD suelen tolerarlo bien y el tratamiento con este compuesto parece tener más beneficios que riesgos. No obstante, los resultados de los ensayos clínicos a largo plazo realizados por GW Pharmaceuticals no han sido publicados todavía.

Abstract: *Cannabis sativa* (*L. Cannabaceae*) is a plant from Asia known for its use along the years in different fields, such as textile and medicinal. It has been expanding throughout the history until reaching all the continents. Due to its psychoactive properties some European countries, including Spain banned its use almost a century ago. However, some compounds from *Cannabis sativa* called cannabinoids, have been shown to have medicinal properties. They have been used to relieve chronic pain and to treat different types of epilepsy among other pathologies. Dravet syndrome (DS) and Lennox-Gastaut syndrome (LGS) are two drug-resistant epileptic encephalopathies, which in most cases are untreatable. From this lack of response to conventional treatments arises the need to find therapeutic alternatives such as cannabidiol (CBD), a non-psychoactive cannabinoid. CBD, currently marketed as Epidiolex® by the British company GW Pharmaceuticals, has been shown to decrease the frequency of seizures

in SD and LGS, as well as to improve the quality of life of patients. The antiepileptic mechanisms of action of this compound do not seem to be fully defined. However, CBD presents multiple therapeutic targets on which it could exert some type of anticonvulsant action. CBD has pharmacokinetic interactions with some of the most used antiepileptic drugs in these diseases, clobazam (CLB) and valproate (VPA). The safety profile and side effects are favorable, CBD is well tolerated by patients treated with it, and treatment with this compound appears to have more benefits than risks. However, the results of long-term clinical trials conducted by GW Pharmaceuticals have not yet been published.

Palabras clave: Cannabis, Cannabidiol, Epilepsia, Síndrome Dravet, Síndrome Lennox-Gastaut.

Keywords: Cannabis, Cannabidiol, Dravet Syndrome, Lennox-Gastaut Syndrome, Epilepsy.

1. Introducción

Cannabis sativa es una especie herbácea de la familia Cannabaceae. Es una planta anual, dioica, originaria de las cordilleras del Himalaya, Asia [1].

Según el Plan Nacional de Drogas [2], con su resina, hojas, tallos y flores se elaboran el hachís y la marihuana, los preparados ilegales más consumidos en España. Sus efectos psicoactivos son debidos principalmente a uno de sus principios activos, el delta-9-tetrahidrocannabinol o THC, que se encuentra en diferentes proporciones según el preparado utilizado.

El «cultivo, elaboración, tráfico y posesión ilícita», así como «las actividades que promuevan, favorezcan o faciliten el consumo de drogas tóxicas, estupefacientes y sustancias psicotrópicas» están castigados por el artículo 368 del Código Penal. No se considera delito el consumo, la posesión y el cultivo de cannabis siempre que sea para el propio consumo y no esté destinado al narcotráfico (máx. 100 g). Sí se considera una infracción grave el consumo en el espacio público, que conlleva la incautación y una multa que varía de los 601 € a los 30.000 €. La ley española no diferencia entre el uso medicinal y el uso recreativo [3].

La planta de cannabis produce más de 100 cannabinoides diferentes, aunque hasta la fecha, los más estudiados son el THC, el cannabidiol (CBD) y el cannabinol (CBN) (Figura 1) [4].

Existen otros compuestos, como el beta-cariofileno, el CBC, el CBG o el THCV, que también se encuentran en *Cannabis sativa* y que han demostrado tener actividades similares a algunos cannabinoides. Los más de 100 compuestos activos de la planta juntos parecen tener más actividad

que la suma de cada uno de ellos por separado [5].

Cada vez son más las preparaciones y medicamentos que salen al mercado hechos a base de cannabis [6], debido fundamentalmente a que un tercio de los pacientes con epilepsia son farmacorresistente a los anticonvulsivos, lo que ha motivado la investigación de nuevas opciones terapéuticas, como el CBD [6]. Este compuesto no psicoactivo es un prometedor anticonvulsivo con nuevos mecanismos de acción y un perfil de efectos secundarios favorable [7]. La compañía responsable de la comercialización de Epidiolex®, un extracto de CBD al 99 % de pureza es GW Pharmaceuticals.

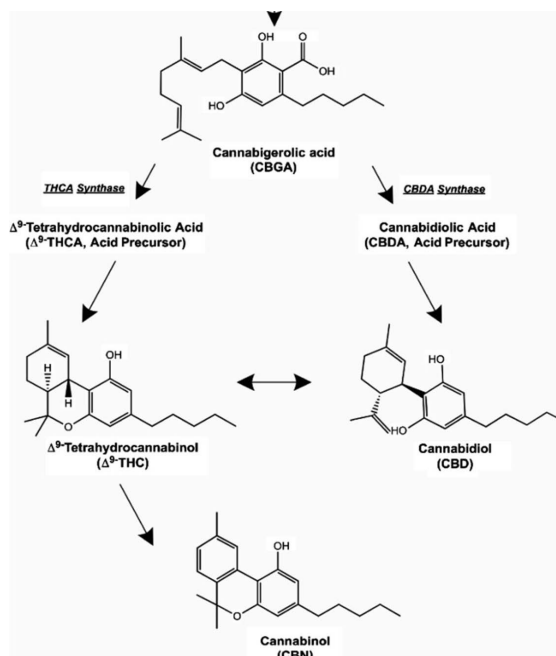


Figura 1. Esquema de biosíntesis de los tres cannabinoides que se encuentran en mayor proporción en la planta: THC, CBD y CBN. Podemos observar las diferencias estructurales de cada uno, las cuales les proporcionan distintas actividades en el organismo [4].

2. Objetivos de la revisión

2.1. *Objetivos generales*

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

2.2. *Objetivos específicos*

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

3. Metodología

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

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

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

Además, han sido consultadas otras bases de

datos como Scopus y Google Scholar y libros de la SEIC (Sociedad española de investigación sobre cannabinoides). En todas ellas se ha tenido en cuenta que las publicaciones fueran relativamente recientes para poder llevar a cabo una revisión actualizada.

4. Resultados y discusión

La mayoría de los niños con epilepsia temprana logran remitir las crisis convulsivas con los fármacos antiepilépticos (FAE) adecuados. Sin embargo, casi el 20 % sigue teniendo convulsiones a pesar de los FAE, ya sea en monoterapia o en combinación. A pesar del creciente mercado de nuevas moléculas durante los últimos 20 años, la proporción de epilepsias resistentes a los medicamentos no ha cambiado [8].

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

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

Los pacientes con SD presentan diferentes tipos de convulsiones, principalmente convulsiones tónico-clónicas generalizadas y clónicas, así como convulsiones focales, mioclónicas y de ausencia atípica. LGS se caracteriza por caídas, lesiones, ataques tónicos y ataques no convulsivos. Los tipos de convulsiones cambian con el tiempo tanto en SD como en LGS. Las guías terapéuticas actuales para el SD consisten en valproato o clobazam como tratamiento de primera línea, con estiripentol o topiramato como complemento si el control de las convulsiones no es óptimo. Para LGS recomiendan el uso de valproato como tratamiento de primera línea, seguido de una terapia adicional que incluye lamotrigina y rufinamida [9].

El pronóstico es poco favorable, la epilepsia es severa y resistente a tratamiento. Además, no hay mejoría del estado cognitivo, por el contrario, empeora con el tiempo [10].

4.1. Tratamiento clásico con FAE

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

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

Los FAE que actúan sobre estos canales, evitan que vuelvan al estado activo, estabilizando la forma inactiva y previniendo así que los axones generen potenciales de acción de forma repetitiva [11].

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

Los canales tipo T intervienen en la generación anómala de las descargas típicas de las epilepsias generalizadas, es por eso por lo que algunos FAE actúan inhibiendo estos canales [12].

- **Receptores GABA:** permiten el paso de Cl⁻ hacia el interior de la célula cuando el neurotransmisor GABA se une al receptor. El flujo de Cl⁻ hacia el interior aumenta la negatividad de la célula por lo que es más difícil que se genere un potencial de acción. Los FAE que actúan sobre estos receptores lo hacen activándolos, ya sean como agonistas o como moduladores alostéricos [13].
- **Receptores de glutamato:** la unión del glutamato, neurotransmisor excitador, a estos receptores, facilita la hiperexcitabilidad celular aumentando la concentración de Na⁺ y Ca²⁺ intracelular y la salida de K⁺ al medio extracelular. Los FAE, como el ácido valproico, que actúan a través de este mecanismo se unen a diferentes tipos de receptores glutamatérgicos (AMPA, kainato, NMDA, glicina) y los inhiben [14].

En la tabla 1 se relacionan los distintos FAE con sus mecanismos de acción.

Tabla 1. Mecanismos de acción y FAE asociados. Para la correcta lectura de la tabla habrá que tener en cuenta que el símbolo “+” indica el mecanismo de acción. Las abreviaturas podrán ser consultadas en apartado a) del Anexo 1.6.

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

El control adecuado de las convulsiones sigue siendo una preocupación en ambos síndromes, ya que no se ha demostrado que un solo tratamiento sea muy eficaz y muchos pacientes reciben múltiples FAE sin control de las convulsiones. Existe la necesidad de nuevas opciones de tratamiento para los pacientes con LGS y SD, ya que un mejor control de las convulsiones puede conducir a una reducción de la mortalidad y mejoras en la calidad de vida [15]. Por eso, aunque aún no se conoce exactamente cómo funcionan, se está evaluando la importancia de los cannabinoides en el tratamiento de la epilepsia farmacoresistente [16].

4.2. Sistema endocannabinoide

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

El ECS está compuesto por receptores de cannabinoides, cannabinoides endógenos (endocannabinoides) y las enzimas responsables de la síntesis y degradación de los endocannabinoides [17].

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

Por otro lado, el CBD tiene poca afinidad por los receptores CB1 o CB2, inhibe la unión del tetrahidrocannabinol al receptor CB1, puede potenciar o inhibir una variedad de efectos finales sobre las células, desde la modulación de los niveles de calcio intracelular hasta la capacidad de ejercer propiedades antioxidantes. Se ha demostrado que su acción reduce la liberación de citoquinas proinflamatorias, lo que sugiere su papel en la modulación de la inflamación y respuestas nociceptivas a la lesión, entre otras funciones. A diferencia del tetrahidrocannabinol, el cannabidiol no induce un efecto psicotrópico en el paciente o usuario por lo que ha sido el foco de la investigación sobre la epilepsia en los últimos años [18, 19].

4.3. Farmacodinamia del CBD

La farmacodinamia del CBD es compleja y solo se conoce parcialmente en la actualidad. Los mecanismos de acción específicos de los efectos anticonvulsivos del CBD no están completamente aclarados, aunque actualmente se supone que son independientes del sistema endocannabinoide. De hecho, el CBD tiene una afinidad tan baja por los receptores cannabinoides CB1 y CB2 que son necesarias concentraciones elevadas para desplazar los ligandos de estos receptores [20].

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

- Receptor de potencial transitorio vanilloide (TRPV1): este receptor muestra una alta permeabilidad al Ca^{2+} y está involucrado en la modulación de las convulsiones y en la epilepsia. De hecho, cuando está activo, promueve la liberación de glutamato y el aumento de Ca^{2+} intracelular, con la consiguiente excitabilidad neuronal.

El CBD muestra una alta afinidad por él. Se ha observado que la acción agonista del CBD hacia TRPV1 determina una desensibilización de estos canales y, consecuentemente, la normalización del Ca^{2+} intracelular, disminuyendo así la excitabilidad neuronal [21].

- Receptores opioides (OR): son receptores acoplados a proteínas G implicados en una variedad de trastornos cerebrales, incluida la epilepsia. El CBD a concentraciones micromolares elevadas determina el bloqueo de los subtipos μ y δ . Este bloqueo parecería generar acciones anticonvulsivas [22].
- Receptores huérfanos acoplados a proteínas G (GPR55): están implicados en la modulación de la transmisión sináptica. La acción agonista del CBD hacia estos receptores parece atenuar la transmisión sináptica con los consiguientes efectos antiepilépticos [23].
- Canales de calcio: estos canales controlan los picos de calcio en las neuronas y están involucrados en la regulación de la excitabilidad celular. La activación de estos canales debido a una hiperpolarización de

las membranas de las neuronas determina un aumento en la concentración de Ca^{2+} intracelular; de esta forma, los canales de Ca^{2+} de tipo transitorio (Tipo T) aumentan la excitabilidad de las neuronas. Este mecanismo se observa a menudo en condiciones fisiopatológicas como la epilepsia.

De hecho, el CBD puede modular fuertemente esta clase de receptores. En particular, al actuar sobre los tipos T y los de tipo prolongado (tipo L), este compuesto podría afectar a la modulación del dolor y la excitabilidad general del SNC, lo que explica parcialmente el efecto antinociceptivo y anticonvulsivo [24].

- Los receptores de serotonina (5-HT) pertenecientes a la superfamilia de receptores acoplados a proteínas G se dividen en siete clases distintas (5-HT1 a 5-HT7). Estos receptores pueden despolarizar o hiperpolarizar neuronas, modificando la concentración iónica dentro de las células.

El CBD muestra una alta afinidad hacia dos subtipos de receptores de serotonina: 5-HT1A y 5-HT2A. Estos receptores pueden tener diferentes funciones y características reguladoras. La desregulación de la neurotransmisión cerebral mediada por 5-HT 2 podría resultar responsable de la fisiopatología de la depresión y la epilepsia. Sin embargo, aunque el papel de los receptores de serotonina en la epilepsia no está claro, los subtipos 2A pueden representar un objetivo terapéutico válido a través del cual el CBD puede realizar su acción antiepiléptica [25].

- Receptores nicotínicos: el CBD puede inhibir el receptor α -7-nACh de una manera dependiente de la dosis e induce una reducción de la amplitud de los potenciales de acción disparados por ACh en cortes de hipocampo de rata [26].
- Canales de sodio dependientes de voltaje: el CBD es capaz de bloquear estos canales actuando como antagonistas a concentraciones micromolares.

Un estudio realizado por Mahgoub et al. [27] demostró la naturaleza de las interacciones del CBD y los canales de sodio dependientes

de voltaje, mostrando que la unión al CBD bloquea la vía transmembrana para el paso de iones de sodio. Además, sugiere una posible base molecular para los efectos medicinales del CBD en el tratamiento de la epilepsia, ya que se sabe que los canales de sodio están relacionados causalmente con varios tipos de epilepsia humana.

Otro estudio probó el CBD (1–10 μ M) en dos tipos diferentes de canales de sodio dependientes de voltaje: el subtipo Nav1.1 y Nav1.2. Los resultados de estas pruebas destacaron la capacidad del CBD para inhibir estos canales, sin una clara relación dosis-respuesta. Sin embargo, es importante resaltar que cuando esta molécula se usó en modelos animales de epilepsia, el bloqueo de los canales no pudo conferir efectos anticonvulsivos por sí solo, lo que indica que otros mecanismos adicionales están involucrados en la eficacia anticonvulsivante de este fitocannabinoide [28].

- Cannabinoides y receptor GABA: la primera demostración de que el CBD actúa a nivel de GABA A se puso de manifiesto mediante el uso de ovocitos de *Xenopus laevis*. En este estudio, los autores pudieron demostrar que el CBD aumentó la actividad GABA A de una manera dependiente de la dosis, demostrando que las subunidades β representan el principal sitio de unión para endocannabinoides y CBD [29].

Otros estudios también investigaron la participación del CBD en la transmisión mediada por GABA A: mediante el uso de tejidos humanos obtenidos de pacientes que padecen el SD y el complejo de esclerosis tuberosa (TSC), se demostró que el CBD a una concentración de 5 μ M actúa como modulador alostérico positivo. Este efecto se revirtió totalmente tras un tiempo determinado y el resultado fue comparable al de una benzodiazepina típica [30].

A pesar de las interacciones descubiertas con todos estos receptores (tabla 2), se desconocen los mecanismos concretos por los que el CBD ejerce su poder antiepiléptico. Serían necesarios estudios más exhaustivos para llegar a encontrar una relación directa entre el fármaco y la enfermedad.

Tabla 2. Resumen de los receptores por los que el CBD, el TCH y la cannabidivarina (CBDV) muestran afinidad a concentraciones determinadas y en distintos modelos experimentales [30].

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

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

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

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

Aunque muchos estudios indican que los astrocitos se modulan en presencia de CBD, todavía no se ha observado una relación directa entre el CBD y los astrocitos [31].

Otro aspecto importante con relación a los astrocitos es la farmacoresistencia en el tratamiento de enfermedades neurológicas. Se trata de una complicación que aparece, en ocasiones, en el tratamiento clínico de la epilepsia, que provoca que alrededor del 30 % de pacientes no tengan respuesta terapéutica, y la cual podría

explicarse a través de la acción de los transportadores ABC, situados en los astrocitos, que transportan activamente, desde el cerebro a la sangre, sustancias químicas que atraviesan la barrera hematoencefálica y contribuyen a su eliminación.

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

El papel del CBD en este caso se debe la inhibición del transporte mediado por P-gp. Esto favorecería la acumulación de fármacos antiepilépticos en el cerebro pudiendo hacer que la terapéutica fuera eficaz y reduciéndose la farmacoresistencia [32].

4.4. Farmacocinética del CBD

El CBD presenta un perfil farmacocinético complejo y bastante desfavorable. Tiene una vida media que varía de 18 a 32 h y por lo general se administra en dos dosis igualmente divididas al día, generalmente por vía oral (Epidiolex®). Sin embargo, la biodisponibilidad del CBD administrado por esta vía se estima alrededor del 6 %, probablemente como resultado de una mala absorción gastrointestinal y un elevado metabolismo de primer paso [20].

Al ser altamente lipofílico, se vende en cápsulas o suspensiones a base de aceite. Los pacientes con una dieta rica en grasas presentan una concentración sérica de CBD 14 veces mayor que los que están en ayunas. Por lo tanto, es recomendable que el CBD se tome con alimentos para maximizar la absorción [13].

Presenta un gran volumen de distribución (20,96 a 42,85 L) y su unión a proteínas plasmáticas es aproximadamente del 94 % [20].

Además, el CBD presenta poder de inhibición sobre algunas enzimas; por lo tanto, las interacciones medicamentosas clínicamente relevantes del CBD con otros medicamentos antiepilépticos son una preocupación [33].

Dado que los tratamientos de primera línea en el SD y LGS son el clobazam y el valproato respectivamente, es conveniente tener en cuenta las posibles interacciones farmacocinéticas en la administración concomitante con CBD. A continuación, se muestra la ruta metabólica que sigue el CBD en el hígado (Figura 2):

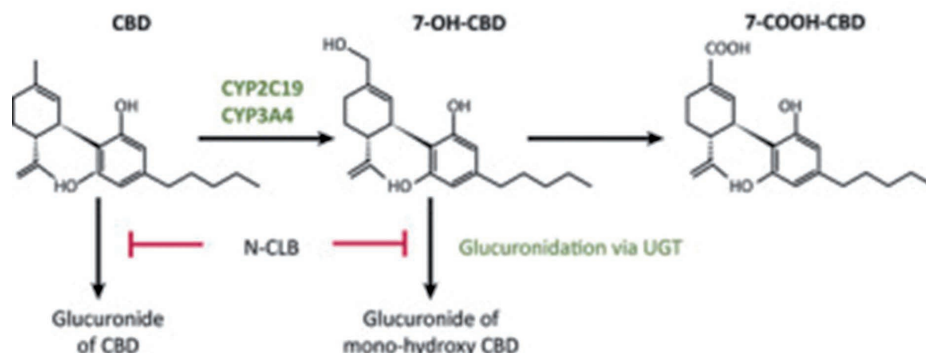


Figura 2. Metabolismo del CBD. Vemos cómo el N-CLB inhibe la glucuronidación tanto del CBD como de su metabolito, 7-OH-CBD [35].

El CBD inhibe de manera potente y directa el metabolismo de clobazam y el N-clobazam (N-CLB) mediado por CYP3A4 y CYP2C19, respectivamente. Por otro lado, el N-CLB inhibe la glucuronidación del CBD y del 7-hidroxi-CBD. Existe, por tanto, una interacción farmacocinética bidireccional [35]. Se muestra a continuación el metabolismo del CLB (Figura 3).

Por otro lado, un estudio realizado por Anderson et al. [37] in vivo sobre un modelo de ratones con síndrome de Dravet mostró la naturaleza de la interacción entre CBD y CLB. Los datos

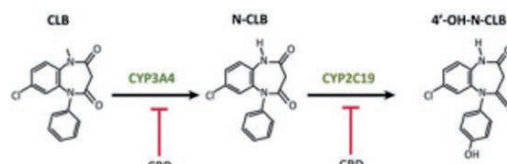


Figura 3. Metabolismo del CLB. Se observa que el CBD inhibe la enzima CYP2C19, evitando así que se metabolice el N-CLB [36].

recogidos en la tabla 3 ponen de manifiesto una interacción farmacocinética entre CBD y CLB. Se observa un aumento de la biodisponibilidad (AUC) cuando el CBD se asocia a CLB.

A raíz del aumento de las concentraciones plasmáticas de CLB en presencia de CBD surgió cierta controversia sobre la eficacia intrínseca del CBD. Sin embargo, Geffrey et al. [37] demostraron que la coadministración de una dosis por debajo del umbral terapéutico del CBD no mejoró los efectos anticonvulsivos de CLB a pesar de que el CBD aumentara de manera significativa las concentraciones plasmáticas de CLB.

Tabla 3. Comparativa de los parámetros farmacocinéticos entre la administración de CLB y CLB + CBD [36].

	Clobazam	Clobazam + CBD
Plasma		
C _{máx} (µg / mL)	2,1 ± 0,2	2,1 ± 0,5
t _{máx} (min)	15	45
t _{1/2} (IC del 95%) (min)	15 (10-21)	78 (61-105)
AUC _{0-∞} (µg min / mL)	50	310
Cerebro		
C _{máx} (ng / mg de cerebro)	2,9 ± 1,2	7,4 ± 0,6
t _{máx} (min)	15	15
t _{1/2} (IC del 95%) (min)	24 (17-44)	81 (70-96)
AUC _{0-∞} (ng min de cerebro)	127	820

Posteriormente, un metaanálisis realizado por Devinsky et al. [38] donde se analizaron cuatro ensayos clínicos de fase 3 de pacientes con SD y SLG, sugirió que el efecto anticonvulsivo del CBD con respecto al placebo provocó una mejoría en estos pacientes independientemente de la asociación con CLB.

CLB y N-CLB son moduladores alostéricos positivos del receptor GABA A, lo que explica que sean efectivos para el tratamiento de la epilepsia. De hecho, la coadministración de CBD y CLB potenció la inhibición por GABA en mayor grado que cualquiera de los compuestos por sí solos. Es por eso por lo que se piensa que la modulación alostérica de estos compuestos se da en diferentes sitios de unión al receptor GABA [30]. También se ha sugerido la existencia de una interacción farmacodinámica entre el CBD y el CLB y que habría que evaluar los efectos sinérgicos en estudios con humanos [38].

Con respecto al valproato (VPA), en un ensayo aleatorizado de fase II, realizado por Ben-Menachem et al. [39] se observó que los aumentos en los niveles de transaminasas con CBD son más comunes en pacientes que reciben VPA concomitante. Como el 4-eno-VPA (metabolito del VPA) se ha asociado con hepatotoxicidad, es importante medir los niveles plasmáticos de ambos compuestos.

Es por eso por lo que se debe considerar la suspensión o reducción de CBD y / o VPA concomitante

para los pacientes que reciben ambos fármacos. Si bien se desconoce el mecanismo detrás de las elevaciones en los niveles de transaminasas, no parece deberse a la exposición concomitante al CBD o un aumento en la exposición al VPA.

Mediante otro ensayo de fase II, se estudió el potencial de interacción farmacocinética entre CBD y VPA. Se observó que no hubo interacciones clínicamente importantes entre ambos o su metabolito, 4-eno-VPA, en voluntarios sanos o pacientes con epilepsia [40]. Descubrieron que el VPA tiene el potencial de desplazar la unión a proteínas plasmáticas de otros antiepilépticos, por tanto, existe la posibilidad de que se produzcan interacciones entre estos compuestos con respecto a la unión a proteínas plasmáticas. Sin embargo, este parámetro no se ve afectado cuando se combinan VPA y CBD in vitro, lo que sugiere que no hay un efecto significativo del CBD para desplazar el VPA.

4.5. Uso del CBD en la práctica clínica

La compañía GW Pharmaceuticals se encargó de financiar ensayos clínicos para la investigación del CBD en estas patologías [41].

Las principales fuentes de evidencia sobre la efectividad del tratamiento en SD fueron los ensayos clínicos GWPCARE1 y GWPCARE2 [42]. A continuación, se detallan en la tabla 4 las características de ambos ensayos:

Tabla 4. Resumen de los ensayos clínicos GWCARE1 y GWPCARE2. Los investigadores implicados podrán consultarse en el apartado b) del anexo (elaboración propia, 2021).

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

Por otro lado, las principales fuentes de evidencia sobre la efectividad del tratamiento en SLG fueron los ensayos clínicos GWPCARE3 y GWPCARE4 [42].

A continuación, se detallan en la tabla 5 las características de ambos ensayos:

Tabla 5. Resumen de los ensayos clínicos GWPCARE3 Y GWPCARE4. Los investigadores implicados podrán consultarse en el apartado b) del anexo (elaboración propia, 2021).

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

El CBD adicional es eficaz para el tratamiento de pacientes con crisis epilépticas asociadas con el LGS y, en general, se tolera bien.

La eficacia y seguridad a largo plazo del CBD se están evaluando actualmente en la extensión abierta de este ensayo (GWPCARE 5) [43]. Este ensayo se inició en junio de 2015 y finalizó en septiembre de 2020; en él se englobaron a 681 pacientes tanto de SD como de LGS, con la finalidad de evaluar a largo plazo el uso del CBD en estas patologías. Se realizó un seguimiento de los participantes hasta que se otorgara la autorización de comercialización de CBD en estas patologías o un programa de uso compasivo en el país del participante, o por un máximo de 5 años. La edad de los pacientes fue de 2 años en adelante. Sin embargo, aun no se han publicado los resultados finales de este estudio [41].

5. Conclusiones y perspectivas de futuro

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

investigue de manera rigurosa el uso del cannabis en el tratamiento de estas patologías.

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

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

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

En cuanto a las perspectivas de futuro, el CBD podría encontrar aplicaciones clínicas novedosas, ya que actualmente se está evaluando en otras epilepsias refractarias como las que caracterizan al síndrome de Rett y el síndrome del X frágil. Además, con el fin de maximizar su potencial terapéutico aumentando la biodisponibilidad, también se están probando formulaciones distintas de las preparaciones orales comúnmente utilizadas, por ejemplo, transdérmica [20].

Además, la química farmacéutica podría abrir un amplio abanico de posibilidades en la búsqueda de nuevos fármacos a partir de semisíntesis. Ya se están investigando cannabinoides sintéticos que actúan de manera similar al CBD, aunque existe controversia, ya que se han informado de efectos tanto proconvulsivos como anticonvulsivos por parte de estos nuevos compuestos [44].

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

6. Anexo

a) Abreviaturas de la Tabla 1 ordenadas alfabéticamente:

- AED (fármaco antiepileptico)
- AMPA (α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico)
- CBZ (carbamazepina)
- CLB (clobazam)
- CZP (clonazepam)
- ESL (eslicarbazepina de etilo)
- ETS (etosuximida)
- FBM (felbamato)
- FS (convulsiones focales)
- GABA (ácido γ aminobutírico)

- GPT (gabapentina)
- GTCS (convulsiones tónico-clónicas generalizadas)
- GVG (vigabatrina)
- KCNQ (canal controlado por voltaje de potasio)
- LCS (lacosamida)
- LEV (levetiracetam)
- LGS (síndrome Lennox-Gastaut)
- LTG (lamotrigina)
- NMDA (N-metil-D-aspartato)
- OXC (oxcarbazepina)
- PB (fenobarbital)
- PER (perampanel)
- PGB (pregabalina)
- PHT (fenitoína)
- RTG (retigabina)
- RUF (rufinamida)
- SMEI (epilepsia mioclónica severa de la infancia)
- STM (sultiamo)
- STP (estiripentol)
- SV2A (proteína de la vesícula sináptica)
- TGB (tiagabina)
- TPM (topiramato)
- VPA (ácido valproico)
- ZNS (zonisamida)

b) Autores de los informes sobre los ensayos clínicos

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

Referencias bibliográficas

1. Nicolson N. The Plant List. Version 1 [Internet]. 2010. [Consultado en enero de 2021]. Disponible en: <http://www.theplantlist.org/>
2. Plan nacional de drogas. Encuesta estatal sobre el uso de drogas en Enseñanzas Secundarias, ESTUDES [Internet]. 2019. Disponible en: https://pnsd.sanidad.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/sistemaInformacion/pdf/ESTUDES_2018-19_Informe.pdf
3. Artículo 368. Código Penal («B.O.E.» 23 junio). Vigencia: 23 diciembre 2010.
4. Rosenberg EC, Tsien RW, Whalley BJ, Devinsky O. Cannabinoids and Epilepsy. *Neurotherapeutics*. 2015;12(4):747-68.
5. Namdar D, Voet H, Ajjampura V, Nadarajan S, Mayzlish-Gati E, Mazuz M, Shalev N, Koltai H. Terpenoids and Phytocannabinoids Co-Produced in Cannabis Sativa Strains Show Specific Interaction for Cell Cytotoxic Activity. *Molecules*. 2019;24(3031):1-17.

6. Leal-Galicia P, Betancourt D, González-González A, Romo-Parra H. Breve historia sobre la marihuana en Occidente [A brief history of marijuana in the western world]. *Rev Neurol*. 2018;67(4):133-40.
7. Silva GD, Del Guerra FB, de Oliveira Lelis M, Pinto LF. Cannabidiol in the Treatment of Epilepsy: A Focused Review of Evidence and Gaps. *Front Neurol*. 2020;11:531939.
8. Roll P, Rudolf G, Pereira S, Royer B, Scheffer I, Massacrier A et al. SRPX2 mutations in disorders of language cortex and cognition. *Human Mol Gen*. 2006;15(7):1195–207.
9. Gunning B, Mazurkiewicz-Bełdzińska M, Chin RFM, Bhathal H, Nortvedt C, Dunayevich E, Checketts D. Cannabidiol in conjunction with clobazam: analysis of four randomized controlled trials. *Acta Neurol Scand*. 2021;143(2):154-63.
10. López IM, Varela X, Marca S. Síndromes epilépticos en niños y adolescentes. *Rev Med Clin Conde*. 2013;24(6):915-27.
11. Catterall WA. From ionic currents to molecular mechanisms: the structure and function of voltage-gated sodium channels. *Neuron*. 2000;26:13-25.
12. Catterall WA. Structure and regulation of voltage-gated Ca²⁺ channels. *Ann Rev Cell Dev Biol*. 2000;16:521-55.
13. Nevitt SJ, Sudell M, Weston J, Tudur Smith C, Marson AG. Antiepileptic drug monotherapy for epilepsy: a network meta-analysis of individual participant data. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;12(12):CD011412.
14. Lange F, Weßlau K, Porath K, Hörnschemeyer J, Bergner C, Krause BJ, Mullins CS, Linnebacher M, Köhling R, Kirschstein T. AMPA receptor antagonist perampanel affects glioblastoma cell growth and glutamate release in vitro. *PLoS One*. 2019;14(2):e0211644
15. Rosati A, De Masi S, Guerrini, R. Antiepileptic Drug Treatment in Children with Epilepsy. *CNS Drugs*. 2015;29:847-63.
16. Gloss D, Vickrey B. Cannabinoids for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;23:CD009270.
17. Naylor CE, Bagnéris C, DeCaen PG, Sula A, Scaglione A, Clapham DE, Wallace BA. Molecular basis of ion permeability in a voltage-gated sodium channel. *EMBO J*. 2016;35(8):820-30.
18. Lu HC, Mackie K. An Introduction to the Endogenous Cannabinoid System. *Biol Psychiatry*. 2016;79(7):516-25.
19. Millán-Guerrero RO, Isais-Millán S. Cannabis y los sistemas exocannabinoide y endocannabinoide. Su uso y controversias. *Gac Med Mex*. 2019;155(5):508-12.
20. Ali S, Scheffer IE, Sadleir LG. Efficacy of cannabinoids in paediatric epilepsy. *Dev Med Child Neurol*. 2019;61(1):13-8.
21. Morano A, Fanella M, Albini M, Cifelli P, Palma E, Giallonardo AT, Di Bonaventura C. Cannabinoids in the Treatment of Epilepsy: Current Status and Future Prospects. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2020;16:381-96.
22. Bisogno T, Hanus L, De Petrocellis L, Tchilibon S, Ponde DE, Brandi I, Moriello AS, Davis JB, Mechoulam R, Di Marzo V. Molecular targets for cannabidiol and its synthetic analogues: effect on vanilloid VR1 receptors and on the cellular uptake and enzymatic hydrolysis of anandamide. *Br J Pharmacol*. 2001;134(4):845-52.
23. Kathmann M, Flau K, Redmer A, Tränkle C, Schlicker E. Cannabidiol is an allosteric modulator at mu- and deltaopioid receptors. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2006;372:354–61.
24. Ryberg E, Larsson N, Sjögren S, Hjorth S, Hermansson NO, Leonova J, Elebring T, Nilsson K, Drmota T, Greasley PJ. The orphan receptor GPR55 is a novel cannabinoid receptor. *Br J Pharmacol*. 2007;152:1092–101.
25. Ross HR, Napier I, Connor M. Inhibition of recombinant human T-type calcium channels by Delta9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol. *J Biol Chem*. 2008; 283:16124–34.
26. Devinsky O, Cilio MR, Cross H, Fernández-Ruiz J, French J, Hill C et al. Cannabidiol: pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders. *Epilepsia*. 2014;55(6):791-802.

27. Mahgoub M, Keun-Hang SY, Sydorenko V, Ashoor A, Kabbani N, Al Kury L et al. Effects of cannabidiol on the function of $\alpha 7$ -nicotinic acetylcholine receptors. *Eur J Pharmacol*. 2013;720:310–9.
28. 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;293:16546–58.
29. Bakas T, van Nieuwenhuijze PS, Devenish SO, McGregor IS, Arnold JC, Chebib M. The direct actions of cannabidiol and 2-arachidonoyl glycerol at GABAA receptors. *Pharmacol Res*. 2017;119:358–70.
30. Cifelli P, Ruffolo G, De Felice E, Alfano V, van Vliet EA, Aronica E, Palma E. Phytocannabinoids in Neurological Diseases: Could They Restore a Physiological GABAergic Transmission? *Int J Mol Sci*. 2020;21(723):1-17.
31. Kozela E, Juknat A, Vogel Z. Modulation of Astrocyte Activity by Cannabidiol, a Nonpsychoactive Cannabinoid. *Int J Mol Sci*. 2017;18(1669):1-20.
32. Calapai F, Cardia L, Sorbara EE, Navarra M, Gangemi S, Calapai G et al. Cannabinoids, Blood-Brain Barrier, and Brain Disposition. *Pharmaceutics*. 2020;12(265):1-15.
33. Silva GD, Del Guerra FB, de Oliveira Lelis M, Pinto LF. Cannabidiol in the Treatment of Epilepsy: A Focused Review of Evidence and Gaps. *Front Neurol*. 2020;11:531939.
34. Patsalos PN, Szaflarski JP, Gidal B, VanLandingham K, Critchley D, Morrison G. Clinical implications of trials investigating drug-drug interactions between cannabidiol and enzyme inducers or inhibitors or common antiseizure drugs. *Epilepsia*. 2020;61(9):1854-68.
35. Morrison G, Taylor L, Crockett J, Critchley D, Tayo B. A phase 1 investigation into the potential effects of cannabidiol on CYP3A4-mediated drug-drug interactions in healthy volunteers. AES 2018 Annual Meeting Abstract Database, 2018.
36. Anderson LL, Absalom NL, Abelev SV, Low IK, Doohan PT, Martin LJ, Chebib M, McGregor IS, Arnold JC. Coadministered cannabidiol and clobazam: preclinical evidence for both pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions. *Epilepsia*. 2019;60(11):2224-34.
37. 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.
38. Devinsky O, Thiele EA, Wright S, Checketts D, Morrison G, Dunayevich E et al. Cannabidiol efficacy independent of clobazam: Meta-analysis of four randomized controlled trials. *Acta Neurol Scand*. 2020;142(6):531-40.
39. Ben-Menachem E, Gunning B, Arenas Cabrera CM, VanLandingham K, Crockett J, Critchley D, Wray L, Tayo B, Morrison G, Toledo M. A Phase II Randomized Trial to Explore the Potential for Pharmacokinetic Drug-Drug Interactions with Stiripentol or Valproate when Combined with Cannabidiol in Patients with Epilepsy. *CNS Drugs*. 2020;34(6):661-72.
40. Patsalos PN, Szaflarski JP, Gidal B, VanLandingham K, Critchley D, Morrison G. Clinical implications of trials investigating drug-drug interactions between cannabidiol and enzyme inducers or inhibitors or common antiseizure drugs. *Epilepsia*. 2020;61(9):1854-68.
41. GW Research Ltd. GWPCARE5 - An Open Label Extension Study of Cannabidiol (GWP42003-P) in Children and Young Adults With Dravet or Lennox-Gastaut Syndromes. [Internet]. 2020. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02224573?term=gwpcare5&draw=2&rank=1>
42. Wijnen B, Armstrong N, Ramaekers B, Witlox W, Westwood M, Fayer D, et al. Cannabidiol for Adjuvant Treatment of Seizures Associated with Lennox-Gastaut Syndrome and Dravet Syndrome: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal. *Pharmacoeconomics*. 2020;38(10):1043-53.
43. Thiele EA, Marsh ED, French JA, Mazurkiewicz-Beldzinska M, Benbadis SR, Joshi C et al. GWPCARE4 Study Group. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2018;391(10125):1085-96.
44. Griffin A, Anvar M, Hamling K, Baraban SC. Phenotype-Based Screening of Synthetic Cannabinoids in a Dravet Syndrome Zebrafish Model. *Front Pharmacol*. 2020;11(464):1-10.

Este trabajo debe ser citado como:

Múrez-Díaz M, Moreno-Navarro IM. Potencial terapéutico de *Cannabis sativa* (l. *Cannabaceae*): papel del cannabidiol en el tratamiento de la epilepsia refractaria infantil. Rev Esp Cien Farm. 2021;2(1):32-45.