



NEUROLOGÍA

www.elsevier.es/neurologia



REVISIÓN

Cannabinoides en epilepsia: eficacia clínica y aspectos farmacológicos

C. Espinosa-Jovel^{a,b}

^a Programa de Epilepsia, Servicio de Neurología, Hospital Occidente de Kennedy, Bogotá, Colombia

^b Posgrado de Neurología, Universidad de La Sabana, Chía, Colombia

Recibido el 18 de noviembre de 2019; aceptado el 16 de febrero de 2020

Accesible en línea el 18 de abril de 2020

PALABRAS CLAVE

Cannabinoides;
Cannabis;
Marihuana;
Cannabidiol;
Tetrahidrocannabinol;
Epilepsia

Resumen

Introducción: Los avances en el desarrollo de medicamentos con mecanismos de acción novedosos no han sido suficientes para modificar de manera significativa el porcentaje de pacientes con epilepsia refractaria. Esa falta de resultados clínicos satisfactorios nos ha llevado a buscar alternativas terapéuticas más eficaces y con mecanismos de acción diferentes a los convencionales.

Desarrollo: El objetivo de este artículo es profundizar en los aspectos epidemiológicos relacionados con el uso de productos a base de cannabis para el tratamiento de la epilepsia, haciendo énfasis en los principales mecanismos de acción, las indicaciones de uso, la eficacia clínica y la seguridad. Para lo anterior, se realizó una revisión narrativa mediante la búsqueda de artículos en PubMed, EMBASE, Google Scholar y a través de la revisión exhaustiva de la bibliografía relevante.

Conclusiones: En los últimos años ha crecido el interés relacionado con el uso de cannabis medicinal para el tratamiento de diferentes enfermedades, incluyendo la epilepsia. En la actualidad, sabemos que las plantas de cannabis contienen más de 100 compuestos terpenofenólicos que se han denominado cannabinoides. Los 2 más abundantes son el delta-9-tetrahidrocannabinol y el cannabidiol. Diferentes modelos preclínicos de epilepsia han demostrado que estos cannabinoides tienen propiedades anticonvulsivas, por ello se ha comenzado a utilizar cannabidiol purificado al 100% y extractos de cannabis enriquecidos con cannabidiol para el tratamiento de la epilepsia en humanos. La eficacia y la seguridad de estos productos han quedado demostradas en diferentes estudios abiertos y ensayos clínicos controlados y aleatorizados.

© 2020 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Correo electrónico: camiloespinosajovel@gmail.com

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2020.02.005>

0213-4853/© 2020 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Cannabinoids;
Cannabis;
Marijuana;
Cannabidiol;
Tetrahydrocannabinol;
Epilepsy

Cannabinoids in epilepsy: Clinical efficacy and pharmacological considerations**Abstract**

Introduction: Advances in the development of drugs with novel mechanisms of action have not been sufficient to significantly reduce the percentage of patients presenting drug-resistant epilepsy. This lack of satisfactory clinical results has led to the search for more effective treatment alternatives with new mechanisms of action.

Development: The aim of this study is to examine epidemiological aspects of the use of cannabis-based products for the treatment of epilepsy, with particular emphasis on the main mechanisms of action, indications for use, clinical efficacy, and safety. We conducted a narrative review of articles gathered from the PubMed, EMBASE, and Google Scholar databases and from the reference sections of relevant publications.

Conclusions: In recent years there has been growing interest in the use of cannabis-based products for the treatment of a wide range of diseases, including epilepsy. The cannabis plant is currently known to contain more than 100 terpenophenolic compounds, known as cannabinoids. The 2 most abundant are delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol. Studies of preclinical models of epilepsy have shown that these cannabinoids have anticonvulsant properties, and 100% purified cannabidiol and cannabidiol-enriched cannabis extracts are now being used to treat epilepsy in humans. Several open-label studies and randomised controlled clinical trials have demonstrated the efficacy and safety of these products.

© 2020 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La falta de resultados clínicos satisfactorios en el tratamiento de algunas enfermedades neurológicas nos ha llevado a buscar terapias más eficaces y con mecanismos de acción diferentes a los convencionales. En esa búsqueda de nuevos medicamentos surgen los productos a base de cannabis como una alternativa terapéutica eficaz y segura¹. En la actualidad, los cannabinoides son considerados una herramienta complementaria para el manejo sintomático de diferentes enfermedades neurológicas crónicas, cuando otras terapias de primera línea han fallado^{1,2}. La evidencia científica actual apoya el uso de productos a base de cannabis para el tratamiento de la epilepsia refractaria, el dolor neuropático crónico, la espasticidad y la disfunción vesical asociada a la esclerosis múltiple, algunos trastornos del movimiento como el temblor, la distonía o el síndrome de Tourette, la cefalea y algunos trastornos del sueño relacionados con enfermedades neurológicas^{2,3}. Durante décadas, la prescripción de cannabinoides con fines terapéuticos ha estado restringida y controlada por marcos regulatorios específicos, lo que ha limitado el desarrollo de la investigación clínica, así como la comercialización de los cannabinoides para uso medicinal⁴. Sin embargo, en los últimos años se ha observado un avance significativo a nivel mundial que favorece el uso seguro y la prescripción responsable de cannabis medicinal en diferentes condiciones clínicas⁴. Adicionalmente, las nuevas regulaciones han permitido un crecimiento exponencial en la investigación clínica relacionada con el uso de cannabinoides en diferentes enfermedades neurológicas³⁻⁵. El objetivo de este artículo es profundizar en los aspectos epidemiológicos relacionados con el uso de productos a base de cannabis para el

tratamiento de la epilepsia, haciendo énfasis en los principales mecanismos de acción, las indicaciones de uso, la eficacia clínica y la seguridad. Para ello se realizó una revisión narrativa sobre el uso de cannabinoides en epilepsia mediante la búsqueda de artículos en PubMed, EMBASE, Google Scholar y a través de la revisión exhaustiva de la bibliografía relevante.

Aspectos epidemiológicos

La epilepsia es una de las enfermedades neurológicas más frecuentes y afecta a cerca de 70 millones de personas en todo el mundo⁶. Aunque la epilepsia es una enfermedad global, tiene una distribución desigual y cerca del 80% de las personas afectadas viven en poblaciones de bajos recursos económicos⁶⁻⁸. La epilepsia es una enfermedad tratable, con altas tasas de respuesta terapéutica; cerca del 70% de los pacientes se controlan con fármacos antiepilépticos y llevan una vida normal⁸. En la actualidad, contamos con más de 25 medicamentos para el control de las crisis epilépticas, sin embargo, a pesar de las múltiples alternativas terapéuticas y el desarrollo de nuevos fármacos, cerca del 25-35% de los pacientes no responden a los medicamentos⁹. Esta situación clínica se conoce como epilepsia refractaria y representa una condición crónica, frecuente y costosa que requiere una aproximación clínica integral y multidisciplinaria⁹. La epilepsia refractaria predispone a múltiples comorbilidades neuropsiquiátricas, afecta de forma significativa la calidad de vida del paciente y aumenta la morbimortalidad relacionada con la epilepsia^{9,10}. Los avances en el desarrollo de medicamentos con mecanismos de acción novedosos no han sido suficientes para modificar de manera significativa

Tabla 1 Porcentaje de respondedores en tres cohortes de pacientes con epilepsia de reciente diagnóstico

Periodo de evaluación	Año de análisis	Número de pacientes	Total, %	Estudio
1982-1997	1999	470	64	Kwan y Brodie (2000)
1982-2001	2003	780	64,4	Mohanrah y Brodie (2006)
1982-2006	2008	1.098	68,4	Brodie et al. (2012)
1982-2012	2014	1.795	63,8	Chen et al. (2018)

Resumen de las 4 grandes cohortes prospectivas que han evaluado la respuesta terapéutica en pacientes con epilepsia de reciente diagnóstico. A pesar de los múltiples avances en el desarrollo de nuevos fármacos antiepilépticos, el porcentaje de pacientes con epilepsia refractaria no ha cambiado de forma significativa en los últimos años.

Adaptada de Chen et al.¹¹.

el porcentaje de pacientes con epilepsia refractaria, lo que ha quedado demostrado en diferentes cohortes prospectivas que han evaluado la respuesta terapéutica durante más de 30 años¹¹. En esos estudios se ha encontrado que hasta el 36% de los pacientes persisten con crisis epilépticas a pesar de recibir varios medicamentos adecuados y apropiados para su enfermedad¹¹ (tabla 1). La falta de resultados clínicos satisfactorios nos ha llevado a buscar alternativas terapéuticas más eficaces y con mecanismos de acción diferentes a los convencionales.

En los últimos años, ha crecido el interés relacionado con el uso de cannabis medicinal para el tratamiento de la epilepsia. En la actualidad, sabemos que las plantas de cannabis contienen más de 100 compuestos terpenofenólicos, que se han denominado cannabinoides¹². Los 2 más abundantes son el delta-9-tetrahidrocannabinol (Δ 9-THC) y el cannabidiol (CBD)¹². En diferentes modelos preclínicos de epilepsia se ha planteado que los cannabinoides actúan en sistemas diferentes al endocannabinoide, abriendo la posibilidad a nuevas estrategias terapéuticas y mecanismos de acción novedosos¹³. Desde hace algunos años se han publicado algunos reportes de caso que han descrito una mejoría significativa en el control de la enfermedad con el uso de diferentes productos a base de cannabis¹³. La gran expectativa que se ha generado con estos reportes de casos aislados se ha comenzado a confirmar mediante ensayos clínicos controlados y aleatorizados. En la actualidad, contamos con 3 ensayos clínicos que han evaluado la eficacia del CBD en el control de ciertos síndromes epilépticos (síndrome de Dravet y síndrome de Lennox-Gastaut)¹⁴. Aunque los resultados son prometedores, varios estudios han demostrado que el CBD tiene una farmacocinética compleja, una biodisponibilidad variable y un alto porcentaje de interacciones medicamentosas, por lo que se han buscado diferentes alternativas terapéuticas y farmacológicas¹⁴. En este sentido, algunos estudios han utilizado extractos de cannabis enriquecidos con CBD que suelen tener una proporción de CBD:THC de 20:1, lo que está justificado en diferentes hipótesis preclínicas y farmacológicas que plantean que los efectos asociativos de todos los componentes de la planta son más eficaces que los productos químicos aislados¹³. En algunos países como Israel se ha evaluado la eficacia de extractos de cannabis enriquecidos con CBD (proporción CBD:THC de 20:1) para el control de la epilepsia refractaria, encontrando que más del 50% de los pacientes logran una mejoría significativa en la frecuencia de las crisis; adicionalmente, se ha reportado una mejoría subjetiva

en el comportamiento, el alertamiento, la comunicación y algunas habilidades motoras¹⁵.

Mecanismo de acción y aspectos farmacológicos

El mecanismo de acción, la farmacocinética y la farmacodinamia de los cannabinoides es compleja^{13,14}. Las plantas de cannabis contienen más de 100 fitocannabinoides y terpenos que actúan a través de vías moleculares y redes de señalización complejas¹⁴. Los 2 compuestos más abundantes en las diferentes plantas de cannabis, y también los que más se han estudiado, son el Δ 9-THC y el CBD. Estas moléculas actúan a través de receptores acoplados a la proteína G, que forman parte del sistema endocannabinoide y que se han denominado CB1 (expresado principalmente en neuronas del sistema nervioso central y periférico) y CB2 (expresado principalmente en células del sistema inmune)¹⁶. Los receptores CB1 disminuyen la excitabilidad neuronal y la liberación de neurotransmisores modulando la apertura de los canales de potasio y bloqueando los canales de calcio^{14,16,17}. Los receptores CB2 están implicados en la modulación inmune¹⁷. El Δ 9-THC es un agonista parcial de los receptores CB1/CB2 y tiene un potente efecto antiinflamatorio, sin embargo, es el responsable de la mayoría de los efectos psicotrópicos, cognitivos y comportamentales del cannabis; por esta razón, no se han realizado muchos esfuerzos para desarrollar el THC como un fármaco antiepiléptico. Adicionalmente, en algunos modelos preclínicos, el THC ha demostrado propiedades proconvulsivantes¹⁸. La mayoría de los estudios en epilepsia se han centrado en el CBD y su análogo denominado cannabidivarina¹⁹. A diferencia del Δ 9-THC, el CBD tiene muy baja afinidad por los receptores CB1 y CB2 (lo que explicaría su baja actividad psicotrópica), por lo cual, se ha planteado que el mecanismo antiepiléptico del CBD es independiente del sistema endocannabinoide¹⁹. En la actualidad se desconoce el mecanismo de acción exacto en la epilepsia, sin embargo, se han planteado algunas hipótesis: modula el transportador ENT, el receptor GPR55 y el canal TRPM8, los cuales están involucrados en fenómenos de hiperexcitabilidad neuronal^{18,19}. También modula la activación del receptor serotoninérgico 5HT1a, algunos receptores de glicina y el canal TRPA1, los cuales ayudan a regular las concentraciones de calcio intracelular^{18,19}. Adicionalmente, el CBD es un potente inhibidor de ciertas enzimas hepáticas

(CYP3A4, CYP2C9 y CYP2C19), por lo que inhibe el metabolismo de algunos fármacos antiepilépticos que utilizan el mismo sistema enzimático, potenciando sus propiedades antiepilépticas; es el caso del clobazam, el topiramato, la zonisamida y la eslicarbazepina²⁰. El CBD tiene una muy baja biodisponibilidad oral (menos del 10%), lo que está explicado, en parte, por un gran metabolismo de primer paso en el intestino y en el hígado¹⁴. La vida media de eliminación fluctúa entre 18-32 h, permitiendo la administración una o 2 veces por día^{13,19}. Algunos estudios han planteado que los efectos asociativos de todos los componentes de la planta son más eficaces que los productos químicos aislados (CBD y Δ^9 -THC). Este fenómeno se conoce como el efecto séquito (del inglés, *entourage effect*)²¹. Esto evidencia que los efectos clínicos del cannabis son secundarios a interacciones complejas entre los diferentes cannabinoides y no son consecuencia de la acción de un compuesto químico aislado^{14,21}. Para apoyar esta hipótesis, algunos estudios han demostrado que el CBD potencia algunas propiedades benéficas del Δ^9 -THC y reduce su psicoactividad, mejorando la tolerancia^{14,22}. Al parecer, el CBD tiene la capacidad de contrarrestar algunas consecuencias funcionales de la activación de los receptores CB1 en el sistema nervioso central²². Lo anterior podría ser la explicación del porqué los consumidores de cannabis con una proporción alta de CBD:THC experimentan pocos efectos psicotrópicos en comparación con aquellos que consumen cannabis con una proporción baja de CBD:THC¹⁹.

Eficacia clínica

La evidencia de 34 estudios en 6 especies de animales diferentes ha demostrado que el Δ^9 -THC es anticonvulsivante en el 61% de los casos, proconvulsivante en el 2,9% de los casos, tiene una respuesta mixta en el 2,9% de los casos y no tiene ningún efecto significativo en el 32,4% de los casos^{13,23}. El CBD y su homólogo, la cannabidiarina, son anticonvulsivantes en el 80,5% de los casos y no tienen ningún efecto significativo en el 19,5% de los casos. A diferencia del Δ^9 -THC, ningún estudio preclínico demostró que el CBD y la cannabidiarina tuvieran propiedades proconvulsivantes^{13,23}. A partir de estos estudios en modelos animales, se ha comenzado a utilizar CBD purificado al 100% y extractos de cannabis enriquecidos con CBD para el tratamiento de la epilepsia en humanos²³.

Eficacia clínica de extractos de cannabis enriquecidos con cannabidiol

Con respecto al uso de extractos de cannabis enriquecidos con CBD, los reportes de caso han mostrado resultados contradictorios (efectos anticonvulsivantes y proconvulsivantes); sin embargo, la mayoría suelen describir una mejoría subjetiva en la frecuencia de las crisis²⁴⁻²⁸. Uno de los casos más conocidos y que generó una gran cobertura mediática fue el de Charlotte Figi, una niña norteamericana con síndrome de Dravet y epilepsia refractaria que tuvo una mejoría significativa en el control de su enfermedad luego de utilizar un extracto de cannabis enriquecido con CBD. También existen algunas encuestas dirigidas a familia-

res y cuidadores de pacientes con epilepsia. Una de las más importantes fue publicada en el 2015 por Hussain et al.²⁹. Esta encuesta estaba dirigida a padres de niños con epilepsia (espasmos infantiles y síndrome de Lennox-Gastaut) que utilizaban un extracto de cannabis enriquecido con CBD y que tenían entre 3 y 10 años de edad. El 85% reportó una reducción en la frecuencia de las crisis y el 14% reportó una libertad completa de las crisis²⁹. La duración media de la terapia fue de 6,8 meses y la dosis aproximada de CBD fue de 4,3 mg/kg/día. Muchos respondieron que los niños también presentaban una mejoría en el patrón de sueño, el alertamiento y el estado de ánimo²⁹. En una encuesta australiana publicada recientemente, se encontró que 137 de 976 personas encuestadas estaban usando o habían utilizado productos de cannabis para el tratamiento de la epilepsia³⁰. Los productos fueron percibidos como eficaces para el control de las crisis epilépticas en el 71% de los niños y en el 89,5% de los adultos; adicionalmente, casi la mitad de los encuestados reportaron una reducción en el uso de los fármacos antiepilépticos concomitantes³⁰. En este estudio, solo el 6,5% de los encuestados mencionaron que consumían cannabis por recomendación de su médico y la mayoría de los productos utilizados fueron obtenidos de proveedores ilegales, sin poder tener un conocimiento claro de su composición química³⁰. Otro estudio realizado en México fue publicado recientemente³¹. En él se encuestó a 53 padres de niños con epilepsia entre los 9 meses y los 18 años de edad. La mayoría de los pacientes tenía síndrome de Lennox-Gastaut y epilepsia refractaria no especificada. El 81% de los padres reportó una reducción en la frecuencia de crisis con el uso de extractos de cannabis enriquecidos con CBD y el 16% reportó una libertad completa de las crisis³¹.

La principal limitación de estos estudios es la variabilidad en los tipos de epilepsia evaluados, las diferencias en los compuestos químicos utilizados, las dosis, la vía de administración y la manufactura de los mismos. Adicionalmente, en algunos países, el acceso a productos artesanales es relativamente fácil, y el control de calidad, así como la consistencia química de estos productos, es altamente variable²³. Por todo ello, no es sorprendente que muchas preparaciones carezcan de una adecuada validación de calidad, y que se encuentre que algunos productos comercializados tienen contenidos de cannabinoides individuales muy diferentes de los que figuran en su etiqueta; algunos incluso pueden contener contaminantes potencialmente dañinos³². Recientemente, la FDA evaluó 18 productos a base de cannabis que se comercializaban de manera libre para el control de la epilepsia, encontrando que 8 no contenían CBD, 9 contenían menos de un 1% de CBD y uno contenía un 2,6% de CBD³³. Un estudio australiano publicado recientemente encontró resultados similares³⁴. En ese estudio se evaluó la composición de los extractos de cannabis que utilizaban 65 pacientes con epilepsia refractaria, encontrando que, al contrario de las expectativas de la familia, la mayoría de las muestras evaluadas tenían bajas concentraciones de CBD³⁴. Por tanto, es importante utilizar productos estandarizados que cumplan con los controles regulatorios, sanitarios y legales de cada país. En Israel, por ejemplo, se comercializa un extracto de cannabis enriquecido con CBD con una proporción de CBD:THC de 2:1, 5:1 y 20:1, siendo este último el que más se utiliza. Este producto está estandarizado y cumple con los requisitos legales y sanitarios de ese

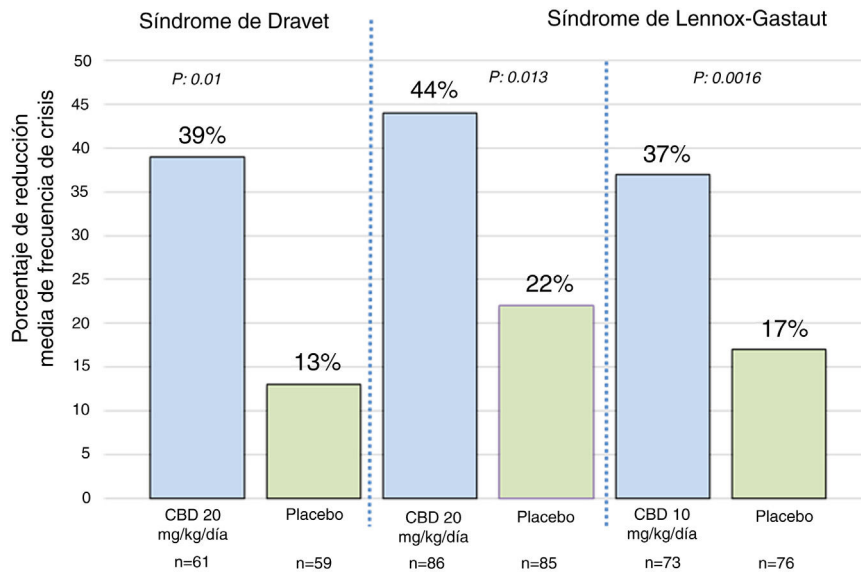


Figura 1 Porcentaje de reducción media de frecuencia de crisis en los 3 ensayos clínicos que evaluaron la eficacia del CBD como terapia coadyuvante en pacientes con síndrome de Dravet y síndrome de Lennox-Gastaut. Para los pacientes con síndrome de Dravet, la frecuencia de crisis se refiere a las crisis convulsivas. Para los pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut, la frecuencia de crisis se refiere a las crisis de caída. Los valores de p se refieren a las comparaciones entre cada grupo de CBD y el grupo de placebo correspondiente. Para más información, revisar las referencias 35-37. Adaptada de: Perucca²³.

país¹⁵. Recientemente, se publicó un estudio que evaluó la eficacia de dicho producto en el control de la epilepsia¹⁵. Se evaluaron 74 pacientes con epilepsia refractaria que utilizaron el extracto de cannabis enriquecido con CBD en una proporción de CBD:THC de 20:1. La dosis de THC no excedía los 0,5 mg/kg/día y la dosis de CBD fluctuaba entre 1 y 20 mg/kg/día; sin embargo, el 81% de los pacientes utilizaron dosis menores de 10 mg/kg/día, lo que se atribuyó a que la mayoría mantenían el producto de manera sublingual por varios minutos, logrando de esta forma una mayor biodisponibilidad y un menor metabolismo de primer paso. En este estudio, cerca del 50% de los pacientes reportaron una mejoría de más del 50% en la frecuencia de crisis. Adicionalmente, se reportó una mejoría en el comportamiento, el alertamiento, el lenguaje, la comunicación, las habilidades motoras y el patrón de sueño.

Eficacia clínica de cannabidiol purificado al 100%

Con respecto al uso de CBD purificado al 100%, se han publicado 3 ensayos clínicos controlados y aleatorizados²³. Uno de ellos se realizó en pacientes con síndrome de Dravet y los otros 2 se realizaron en pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut³⁵⁻³⁷. En el estudio de síndrome de Dravet, los pacientes evaluados tenían entre 2,3 y 18 años de edad, el 43% logró una reducción de más del 50% de las crisis y el 5% logró libertad completa de crisis³⁵. En el estudio de síndrome de Lennox-Gastaut, los pacientes evaluados tenían entre 2 y 55 años de edad, el 46% logró una reducción de más del 50% de las crisis y el 6% logró libertad completa de las crisis^{36,37}. En la figura 1 se resumen los principales hallazgos de estos estudios. Una de las principales limitaciones de estos estudios es que hasta el 66% de los pacientes (en el

Tabla 2 Efectos adversos más frecuentes de cannabinoides en epilepsia, reportados en la literatura

Somnolencia y fatiga, principalmente en pacientes que usen clobazam de manera simultánea
Cambios en el apetito (aumento o disminución)
Cambios en el peso corporal (aumento o disminución)
Síntomas gastrointestinales, como: náuseas, vómitos, diarrea o estreñimiento
Irritabilidad y cambios en el comportamiento
Elevación de las transaminasas y trombocitopenia, principalmente en pacientes que utilicen ácido valproico de manera simultánea. La mayoría de los estudios reportan una mejoría en los niveles de transaminasas luego de la disminución en la dosis del ácido valproico o el extracto de cannabis. En casos aislados se ha reportado hiperamonemia
Algunos estudios han descrito un aumento en la frecuencia de las crisis, sin embargo, la mayoría de los autores consideran que este cambio forma parte de la historia natural de la enfermedad y no es consecuencia del uso del producto

Tanto para el uso de cannabidiol purificado al 100% como para el uso de extractos de cannabis enriquecidos con cannabidiol. Adaptada de Brodie y Ben-Menachem¹⁴ y Perucca²³.

estudio de síndrome de Dravet) que recibieron CBD también estaban utilizando clobazam³⁵; esta correlación podría tener mucha significación clínica debido a la reciente evidencia que indica que los niveles de n-desmetilclobazam (metabolito activo del clobazam) pueden aumentar hasta un 500% después de utilizar el CBD, por lo tanto, los datos informados en estos ensayos clínicos no permiten determinar si la mejoría en la frecuencia de las crisis es consecuencia de una acción directa del CBD o simplemente es el resultado del aumento en los niveles plasmáticos de los fármacos coadyuvantes, principalmente el clobazam³⁸.

Está por definirse si la eficacia del CBD es independiente del uso concomitante de otros fármacos antiepilépticos. En este sentido, un estudio publicado recientemente demostró un nuevo mecanismo farmacodinámico en el que el CBD y el clobazam aumentan la activación del receptor GABA, contribuyendo al efecto anticonvulsivante de la combinación CBD/clobazam³⁹. Otro estudio reciente también demostró que la respuesta terapéutica de un extracto de cannabis enriquecido con CBD era independiente del uso de clobazam; sin embargo, en ese mismo estudio se encontró que el clobazam contribuía de manera significativa a los efectos sedativos del CBD⁴⁰.

Efectos adversos

En los estudios que han evaluado la seguridad y la eficacia de extractos de cannabis enriquecidos con CBD, el porcentaje de efectos adversos fluctúa entre un 35 y un 45%^{15,29–31}, siendo menos frecuentes que los efectos adversos reportados en los ensayos clínicos de CBD purificado (hasta el 79% de los pacientes reportaron efectos adversos)^{35–37}. La mayoría de los efectos adversos son leves y transitorios, y dependen en gran medida de las interacciones farmacológicas con otros medicamentos, principalmente el clobazam, el topiramato, la zonisamida y la eslicarbazepina^{38,39}. En la [tabla 2](#) se mencionan los efectos adversos más frecuentes reportados en la literatura.

Conclusión

Los cannabinoides son considerados una herramienta complementaria para el manejo sintomático de algunas enfermedades neurológicas, cuando otras terapias de primera línea han fallado. Para la epilepsia refractaria existen 2 alternativas terapéuticas: CBD purificado al 100% y extractos de cannabis enriquecidos con CBD. Aunque los 2 productos contienen el mismo principio activo, no es apropiado extrapolar los resultados de los ensayos clínicos realizados con CBD purificado al 100% a los extractos de cannabis enriquecidos con CBD. Son productos funcionalmente distintos y con propiedades farmacocinéticas específicas para cada uno. Los extractos de cannabis enriquecidos con CBD representan un modelo de sinergia botánica en el cual se cree que el efecto clínico es el resultado de interacciones complejas entre todos los componentes de la planta y no son consecuencia de un producto químico aislado, como sí ocurre con el CBD purificado al 100%. Es importante aclarar que esta diferencia terapéutica es hipotética, porque

en ninguno de los 2 casos se tiene conocimiento exacto del mecanismo de acción, aun cuando la mayoría de los modelos preclínicos demuestran propiedades anticonvulsivas. Adicionalmente, la evidencia científica actual de los extractos de cannabis enriquecidos con CBD no es suficiente para tomar decisiones terapéuticas y hacen falta ensayos clínicos controlados que confirmen su eficacia clínica y su seguridad; sin embargo, los reportes de casos, las encuestas dirigidas y los ensayos abiertos publicados hasta el momento evidencian que estos productos pueden ser una alternativa eficaz y segura en el tratamiento de la epilepsia refractaria. A diferencia de los extractos de cannabis enriquecidos con CBD, el CBD purificado al 100% sí tiene una evidencia científica sólida que surge a partir de 3 ensayos clínicos controlados y aleatorizados, los cuales apoyan su uso para el tratamiento de la epilepsia refractaria en el síndrome de Dravet y el síndrome de Lennox-Gastaut. Aún existen muchos interrogantes que deberán aclararse con estudios específicos, por ejemplo, está por definirse si el mecanismo de acción del CBD es independiente de las interacciones farmacológicas con otros fármacos, principalmente el clobazam; también está por definirse su perfil de seguridad a largo plazo, especialmente en el desarrollo cerebral y en el embarazo. Sin embargo, a pesar de los interrogantes, los cannabinoides representan una nueva alternativa para el tratamiento de pacientes con epilepsia refractaria.

Conflicto de intereses

El Dr. Camilo Espinosa-Jovel ha sido asesor médico de los siguientes laboratorios: BIOPAS Laboratoires, Khiron Life Sciences Corp., UCB Pharma y Abbott.

Bibliografía

1. Russo EB. Cannabis and epilepsy: An ancient treatment returns to the fore. *Epilepsy Behav.* 2017;70:292–7.
2. Friedman D, French JA, Maccarrone M. Safety, efficacy, and mechanisms of action of cannabinoids in neurological disorders. *Lancet Neurol.* 2019;18:504–12.
3. Russo EB. Cannabis therapeutics and the future of neurology. *Front Integr Neurosci.* 2018;18:51.
4. Abuhasira R, Shbiro L, Landschaft Y. Medical use of cannabis and cannabinoids containing products - Regulations in Europe and North America. *Eur J Intern Med.* 2018;49:2–6.
5. Aggarwal SK, Carter GT, Sullivan MD, ZumBrunnen C, Morrill R, Mayer JD. Medicinal use of cannabis in the United States: Historical perspectives, current trends, and future directions. *J Opioid Manag.* 2009;5:153–68.
6. Ngugi AK, Bottomley C, Kleinschmidt I, Sander JW, Newton CR. Estimation of the burden of active and life-time epilepsy: A meta-analytic approach. *Epilepsia.* 2010;51:883–90.
7. Velez A, Eslava-Cobos J. Epilepsy in Colombia: Epidemiologic profile and classification of epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia.* 2006;47:193–201.
8. Espinosa-Jovel C, Toledano R, Aledo-Serrano Á, García-Morales I, Gil-Nagel A. Epidemiological profile of epilepsy in low income populations. *Seizure.* 2018;56:67–72.
9. Kwan P, Schachter SC, Brodie MJ. Drug-resistant epilepsy. *N Engl J Med.* 2011;365:919–26.

10. Espinosa-Jovel CA, Sobrino-Mejía FE. Farmacorresistencia en epilepsia. Conceptos clínicos y neurobiológicos. *Rev Neurol*. 2015;61:159–66.
11. Chen Z, Brodie MJ, Liew D, Kwan P. Treatment outcomes in patients with newly diagnosed epilepsy treated with established and new antiepileptic drugs: A 30-year longitudinal cohort study. *JAMA Neurol*. 2018;75:279–86.
12. Maa E, Figi P. The case for medical marijuana in epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55:783–6.
13. Rosenberg EC, Tsien RW, Whalley B, Devinsky O. Cannabinoids and epilepsy. *Neurotherapeutics*. 2015;12:747–68.
14. Brodie MJ, Ben-Menachem E. Cannabinoids for epilepsy: What do we know and where do we go? *Epilepsia*. 2018;59:291–6.
15. Tzadok M, Uliel-Siboni S, Linder I, Kramer U, Epstein O, Menascu S, et al. CBD-enriched medical cannabis for intractable pediatric epilepsy: The current Israeli experience. *Seizure*. 2016;35:41–4.
16. Dos Santos RG, Hallak JE, Leite JP, Zuardi AW, Crippa JA. Phytocannabinoids and epilepsy. *J Clin Pharm Ther*. 2015;40:125–43.
17. Howard P, Twycross R, Shuster J, Mihalyo M, Wilcock A. Cannabinoids. *J Pain Symptom Manage*. 2013;46:142–8.
18. Pertwee RG. The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: Delta9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and delta9-tetrahydrocannabivarin. *Br J Pharmacol*. 2008;153:199–215.
19. Devinsky O, Cilio MR, Cross H, Fernandez-Ruiz J, French J, Hill C, et al. Cannabidiol: Pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders. *Epilepsia*. 2014;55:791–802.
20. Stout SM, Cimino NM. Exogenous cannabinoids as substrates, inhibitors, and inducers of human drug metabolizing enzymes: A systematic review. *Drug Metab Rev*. 2014;46:86–95.
21. Russo EB. Taming THC: Potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. *Br J Pharmacol*. 2011;163:1344–64.
22. Englund A, Morrison PD, Nottage J, Hague D, Kane F, Bonaccorso S, et al. Cannabidiol inhibits THC elicited paranoid symptoms and hippocampal-dependent memory impairment. *J Psychopharmacol*. 2013;27:19–27.
23. Perucca E. Cannabinoids in the treatment of epilepsy: Hard evidence at last? *J Epilepsy Res*. 2017;7:61–76.
24. Hegde M, Santos-Sanchez C, Hess CP, Kabir AA, Garcia PA. Seizure exacerbation in two patients with focal epilepsy following marijuana cessation. *Epilepsy Behav*. 2012;25:563–6.
25. Consroe PF, Wood GC, Buchsbaum H. Anticonvulsant nature of marijuana smoking. *JAMA*. 1975;234:306–7.
26. Lorenz R. On the application of cannabis in paediatrics and epileptology. *Neuro Endocrinol Lett*. 2004;25:40–4.
27. Mortati K, Dworetzky B, Devinsky O. Marijuana: An effective antiepileptic treatment in partial epilepsy? A case report and review of the literature. *Rev Neurol Dis*. 2007;4:103–6.
28. Gordon E, Devinsky O. Alcohol and marijuana: Effects on epilepsy and use by patients with epilepsy. *Epilepsia*. 2001;42:1266–72.
29. Hussain SA, Zhou R, Jacobson C, Weng J, Cheng E, Lay J, et al. Perceived efficacy of cannabidiol-enriched cannabis extracts for treatment of pediatric epilepsy: A potential role for infantile spasms and Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsy Behav*. 2015;47:138–41.
30. Suraev AS, Todd L, Bowen MT, Allsop DJ, McGregor IS, Ireland C, et al. An Australian nationwide survey on medicinal cannabis use for epilepsy: History of antiepileptic drug treatment predicts medicinal cannabis use. *Epilepsy Behav*. 2017;70:334–40.
31. Aguirre-Velázquez CG. Report from a survey of parents regarding the use of cannabidiol (medicinal cannabis) in Mexican children with refractory epilepsy. *Neurol Res Int*. 2017;2017:2985729.
32. Vandrey R, Raber JC, Raber ME, Douglass B, Miller C, Bonn-Miller MO. Cannabinoid dose and label accuracy in edible medical cannabis products. *JAMA*. 2015;313:2491–3.
33. U. S. Food and Drug Administration. Warning letters and test results for cannabidiol-related products. 2016 Warning Letters [Internet]. Silver Spring (MD): U. S. Food and Drug Administration [consultado 26 Jun 2017]. Disponible en: <https://www.fda.gov/NewsEvents/PublicHealthFocus/ucm484109.htm>.
34. Suraev A, Lintzeris N, Stuart J, Kevin RC, Blackburn R, Richards E, et al. Composition and use of cannabis extracts for childhood epilepsy in the Australian community. *Sci Rep*. 2018;8:10154.
35. Devinsky O, Cross JH, Laux L, Marsh E, Miller I, Nabbout R, et al. Trial of cannabidiol for drug-resistant seizures in the Dravet syndrome. *N Engl J Med*. 2017;376:2011–20.
36. Thiele EA, Marsh ED, French JA, Mazurkiewicz-Beldzinska M, Benbadis SR, Joshi C, et al. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): A randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2018;391:1085–96.
37. Devinsky O, Patel AD, Cross JH, Villanueva V, Wirrell EC, Privitera M, et al. Effect of cannabidiol on drop seizures in the Lennox-Gastaut syndrome. *N Engl J Med*. 2018;378:1888–97.
38. Geffrey AL, Pollack SF, Bruno PL, Thiele EA. Drug-drug interaction between clobazam and cannabidiol in children with refractory epilepsy. *Epilepsia*. 2015;56:1246–51.
39. Anderson LL, Absalom NL, Abelev SV, Low IK, Doohan PT, Martin LJ, et al. Co-administered cannabidiol and clobazam: Preclinical evidence for both pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions. *Epilepsia*. 2019;60:2224–34.
40. Porcari GS, Fu C, Doll ED, Carter EG, Carson RP. Efficacy of artisanal preparations of cannabidiol for the treatment of epilepsy: Practical experiences in a tertiary medical center. *Epilepsy Behav*. 2018;80:240–6.