

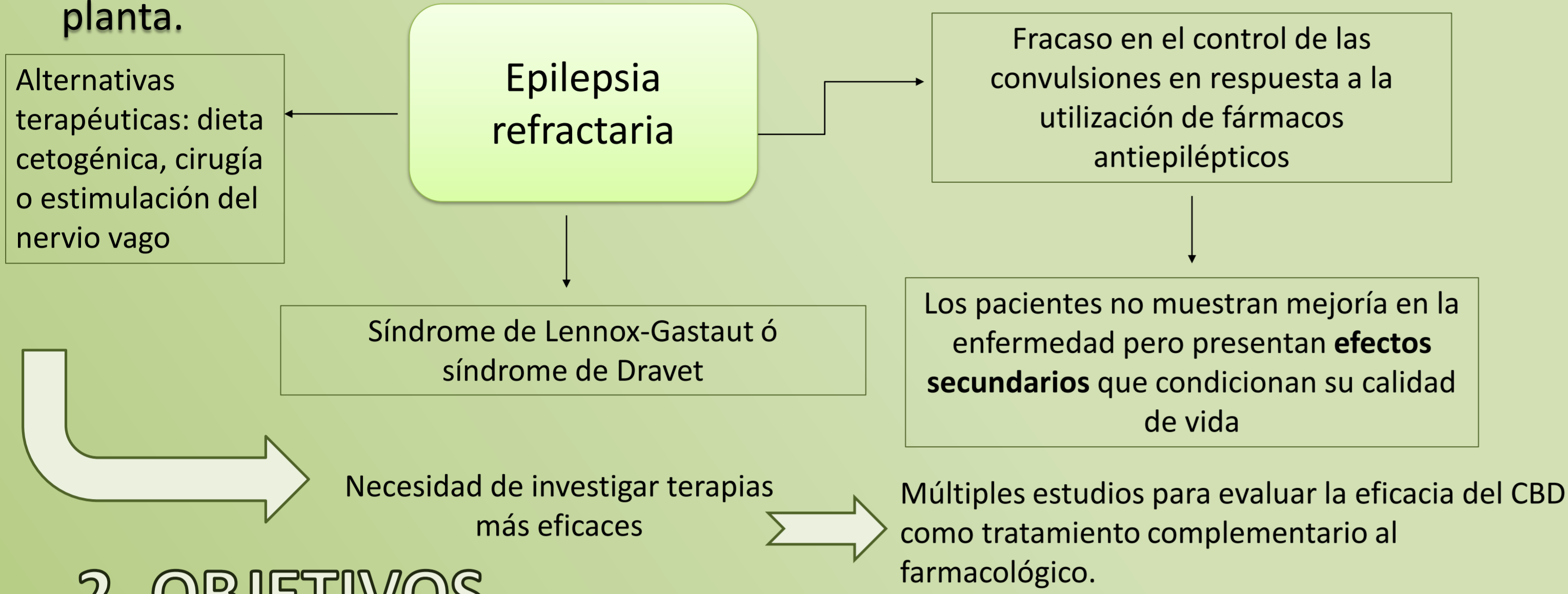


CANNABINOIDES Y EPILEPSIA

Laura Calderón Jódar. Facultad de Farmacia, UCM. Julio 2018

1. INTRODUCCIÓN

Los efectos biológicos de la planta de género Cannabis (*Cannabis sativa* y *Cannabis indica*) se deben al Δ -9-tetrahidrocannabinol (THC) y cannabidiol (CBD), siendo ambos los fitocannabinoides de mayor concentración en la planta.



2. OBJETIVOS

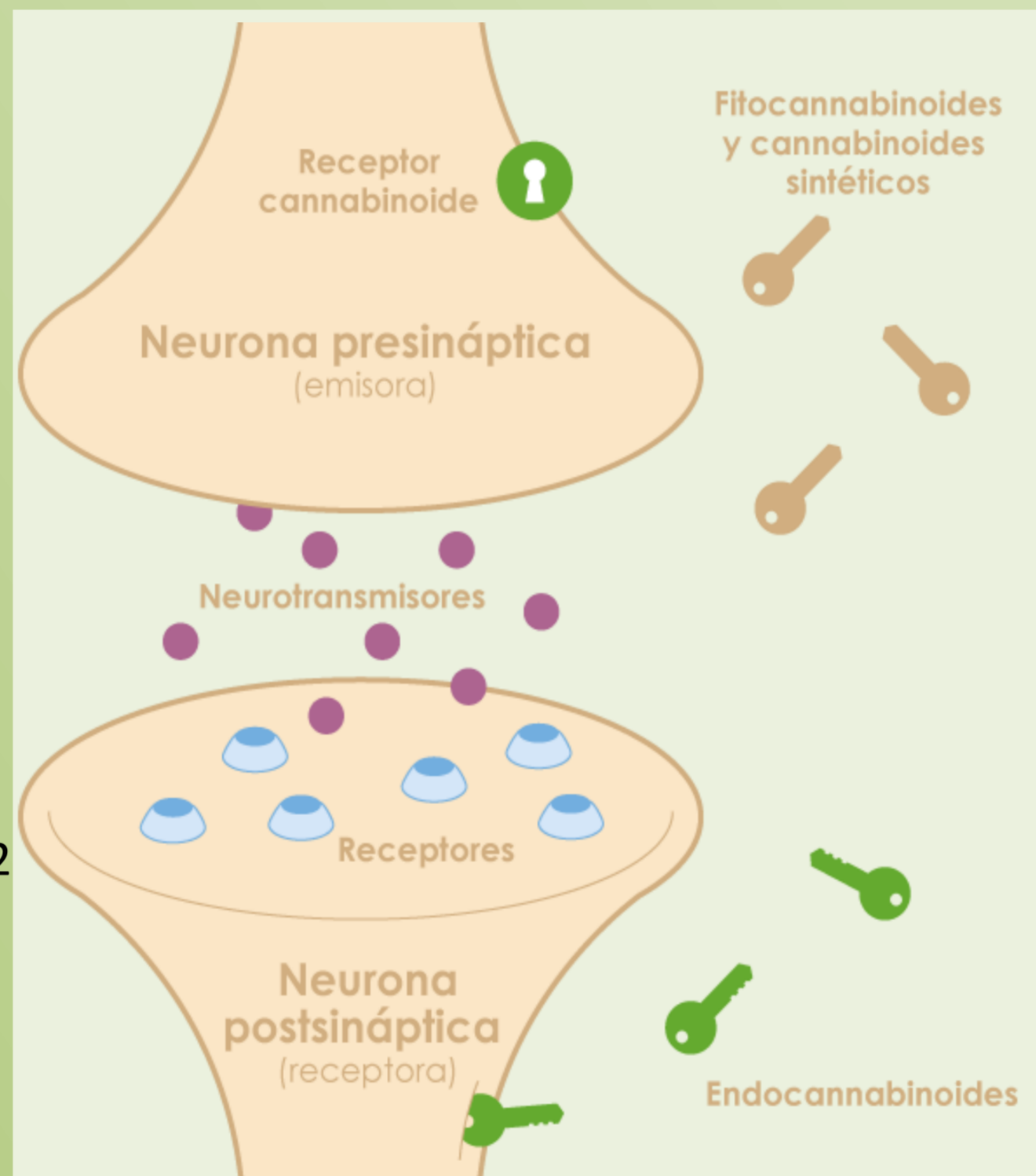
Llevar a cabo una **revisión bibliográfica** sobre la **eficacia, seguridad y tolerabilidad** del género *Cannabis* en el tratamiento de la epilepsia refractaria.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha llevado a cabo una búsqueda exhaustiva en artículos de ámbito científico publicados en los últimos 5 años en revistas de prestigio internacional. Se han utilizado buscadores científicos como: PubMed, Cochrane, Scielo y Google Scholar. Se ha realizado un cribado de artículos a través de los abstract.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

- Sistema endocannabinoide implicado en la **duración y frecuencia** de las crisis epilépticas \rightarrow modula la excitabilidad neuronal
- Anandamida } Activan receptores CB1 presinápticos e inhiben la liberación de neurotransmisores a la hendidura sináptica
- 2-araquidonilglicerol }
- Mecanismo de acción**
- CBD:** No activación CB1 y CB2 \rightarrow no actividad psicotrópica
- THC:** Agonista parcial de CB1 y CB2
- ❖ Activa sistema endocannabinoide: control del apetito, ansiedad, capacidad de aprendizaje y memoria
- ❖ Inhibición de la transmisión glutamatérgica excitatoria: bloqueo del receptor NMDA
- ❖ Participación en el sistema endocannabinoide \rightarrow desplaza agonistas (THC)



Aumento actividad epilepiforme en ratones susceptibles de sufrir convulsiones

La administración de CBD junto con THC contrarresta las consecuencias funcionales de la activación del receptor CB1 en el cerebro

Potencia efectos beneficiosos del THC

- ✓ Reduce **psicoactividad**
- ✓ Aumenta **tolerabilidad**

- Naturaleza del compuesto**
- **Compuesto sintético**: Polvo cristalino con elevada pureza en CBD
- **Compuesto natural (extracto de la planta)**: Proporción compuestos modificada (mayor [CBD], presenta THC y otros fitocannabinoides)

22,7% no presenta reducción en las convulsiones

7% no presenta reducción en las convulsiones

"Efecto séquito"

- Asociación con antiepilépticos**
- Clobazam** \rightarrow N-desmetilclobazam
- Propiedades anticonvulsivas
- Metabolismo **citP450**
- Efectos adversos: mareos, sedación, ataxia

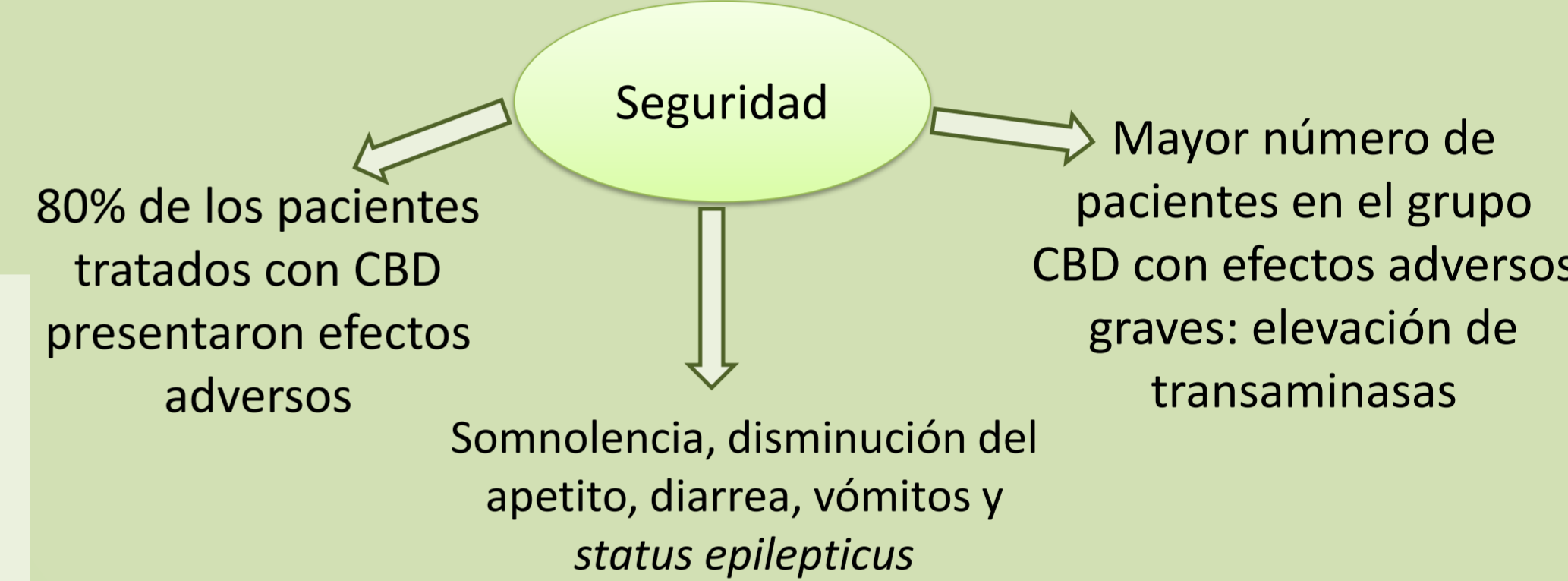
CBD inhibe las isoformas CYP3A4 y CYP2C19

El cannabinoide CBD presenta efectos terapéuticos en la epilepsia refractaria debido a su capacidad en la **disminución de convulsiones**

6. BIBLIOGRAFÍA

Fármaco	Autorización y comercialización	Principios activos	Indicaciones
Sativex®	Se autorizó en España en 2010 por la Agencia Española del Medicamento. También está autorizado por la EMA (European Medicines Agency).	Dronabinol , análogo sintético del isómero (-)-trans- Δ -9-THC, y cannabidiol . Solución para pulverización bucal.	Tratamiento de la espasticidad debida a la esclerosis múltiple y que no respondan de forma adecuada a otros medicamentos antiespásticos.
Marinol®	Fue autorizado en EEUU en 1985. Actualmente comercializado en Canadá, Sudáfrica, Australia, Nueva Zelanda y EEUU.	Dronabinol . Cápsulas de 2,5 mg, 5 mg y 10 mg.	Tratamiento de la pérdida de peso en pacientes con SIDA, y náuseas y vómitos debidas a la quimioterapia.
Cesamet®	La nabilona se aprobó en 1985 en EEUU como antiemético siendo retirada en la misma década. En 2006 la FDA autorizó de nuevo la molécula y fue sacada al mercado con el nombre de Cesamet®.	Nabilona , análogo sintético que interacciona con los mismos receptores que el THC.	Tratamiento de náuseas y vómitos en pacientes adultos en tratamientos oncológicos y que no respondan a otros antieméticos.
Epidiolex®	Se espera que la FDA lo apruebe a mitad de este año 2018.	CBD purificado. Formulación líquida por vía oral.	Tratamiento coadyuvante para las crisis epilépticas asociadas al síndrome de Lennox-Gastaut y síndrome de Dravet.

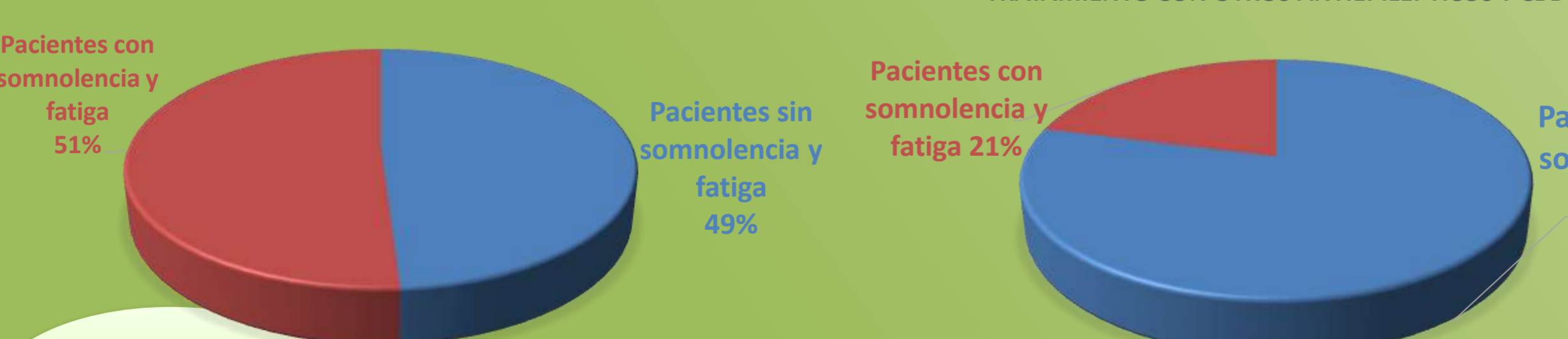
Tabla 1. Fármacos autorizados en el mercado que contienen como principio activo cannabinoides.



5. CONCLUSIONES

- El tratamiento concomitante con CBD \rightarrow ↓ dosis de los antiepilépticos convencionales \rightarrow ↓ efectos adversos
- Mejora la situación y calidad de vida del paciente
- Efectos adversos del CBD son leves \rightarrow perfil de seguridad favorable.
- Presenta efectos beneficiosos en el paciente: mejora la calidad del sueño, habilidades comunicativas y aumenta el apetito entre otros.
- Extractos de CBD con THC y otros fitocannabinoides \rightarrow ↑ reducción de la frecuencia de convulsiones por sinergia entre ellos.
- Interacciones farmacocinéticas entre CBD y antiepilépticos (clobazam o ácido valproico) \rightarrow mayor número de efectos adversos en estos pacientes.

TRATAMIENTO CON CLOBAZAM Y CBD



Eficacia CBD

- Reducción en la frecuencia mensual de convulsiones
 - 41,2% grupo estudio con CBD
 - 13,7% grupo control
- Mejora en el estado general de los pacientes presentando efectos beneficiosos para el paciente
 - 58% grupo CBD
 - 34% grupo placebo

Figura 1. <https://www.fundacion-canna.es/sistema-endocannabinoide>

- Gloss, D. and Vickrey, B. (2014). Cannabinoids for epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- Hausman-Kedem, M., Menascu, S. and Kramer, U. (2018). Efficacy of CBD-enriched medical cannabis for treatment of refractory epilepsy in children and adolescents – An observational, longitudinal study. *Brain and Development*
- Gloss, D. and Vickrey, B. (2014). Cannabinoids for epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- Devinsky, O., Cilio, M., Cross, H., Fernandez-Ruiz, J., French, J., Hill, C., Katz, R., Di Marzo, V., Jutras-Aswad, D., Notcutt, W., Martinez-Orgado, J., Robson, P., Rohrback, B., Thiele, E., Whalley, B. and Friedman, D. (2014). Cannabidiol: Pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders. *Epilepsia*, 55(6), pp.791-802.
- Tzadok, M., Uliel-Siboni, S., Linder, I., Kramer, U., Epstein, O., Menascu, S., Nissenkorn, A., Yosef, O., Hyman, E., Granot, D., Dor, M., Lerman-Sagie, T. and Ben-Zeev, B. (2016). CBD-enriched medical cannabis for intractable pediatric epilepsy. *Seizure*, 35, pp.41-44.
- Knupp, K. and Wirrell, E. (2018). Treatment Strategies for Dravet Syndrome. *CNS Drugs*, 32(4), pp.335-350.