

Artículo de revisión

Cannabidiol y epilepsia: avances en su investigación como opción terapéutica

Cannabidiol and epilepsy: advances in its research as a therapeutic option

*Cecilia Zavala-Tecuapetla , Ana Canseco-Alba , Joaquín Manjarrez-Marmolejo , Josué Denichi Sánchez-Hernández. 

Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, Insurgentes Sur 3877, La Fama, Tlalpan, 14269, Ciudad de México, México.

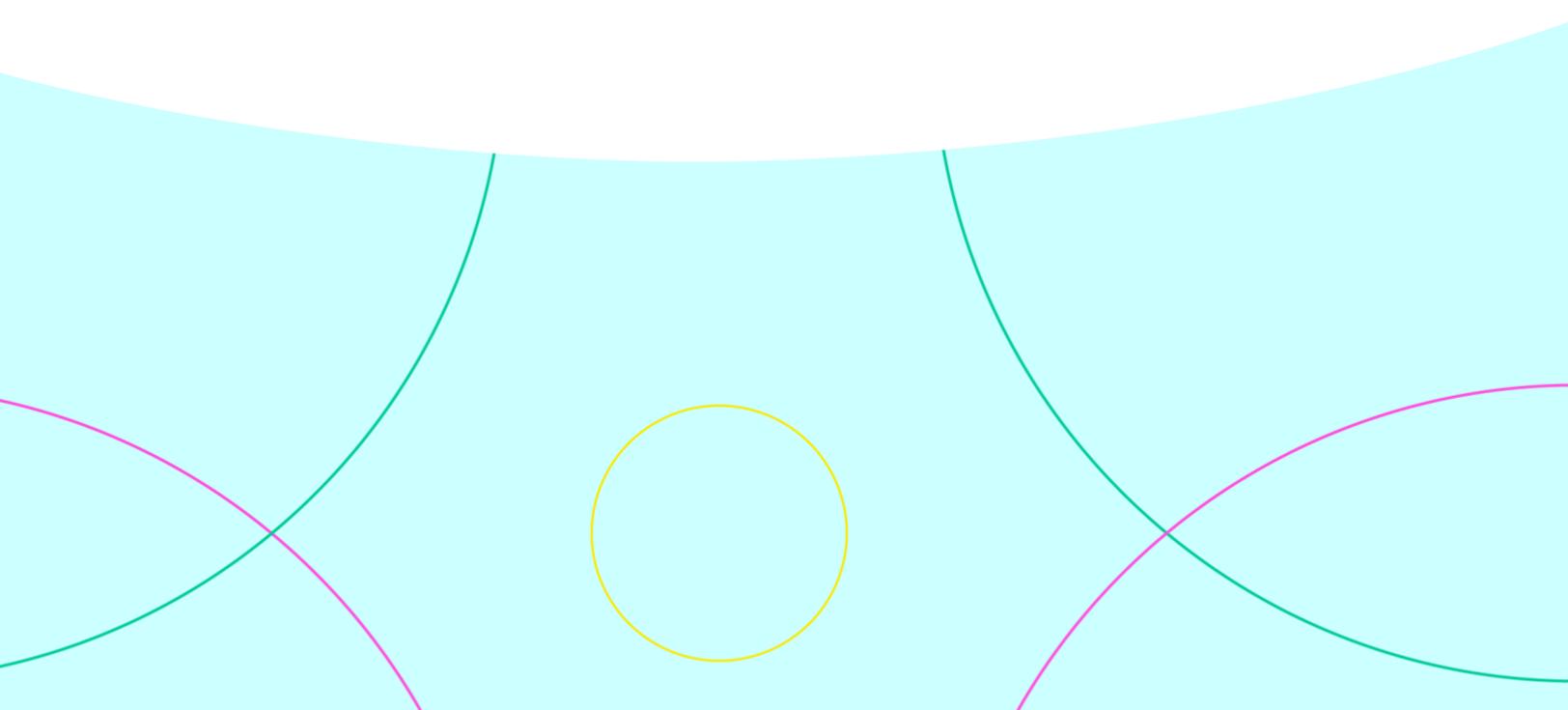
Este artículo está disponible en:

<https://eneurobiologia.uv.mx/index.php/eneurobiologia/article/view/2636>

*Correspondencia: Dra Cecilia Zavala-Tecuapetla, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, Insurgentes Sur 3877, La Fama, Tlalpan, 14269, CdMx, México. Tel. 555606-3822, ext. 2023. Correo electrónico: cztecua@yahoo.com.mx

Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la [Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial 4.0 Internacional](#). Se permite el uso, distribución o reproducción en otros medios, siempre que se acredite al autor y se cite la publicación original en esta revista, de acuerdo con la práctica académica aceptada.

Descargo de responsabilidad: Las opiniones expresadas por los autores no necesariamente reflejan la postura del editor de la publicación.



Resumen

El cannabidiol (CBD), uno de los principales componentes de la planta *Cannabis sativa*, tiene propiedades farmacológicas con potencial terapéutico, por lo que ha sido objeto de estudio en los últimos años. Al momento, sólo ha sido aprobado legalmente para el tratamiento de las convulsiones farmacorresistentes en pacientes pediátricos. Los avances realizados en la investigación de las acciones terapéuticas del CBD en epilepsia, se han sustentado principalmente en el empleo de modelos animales. Con estos modelos animales se han evaluado un amplio rango de dosis, con diversas vías y esquemas de administración. A nivel clínico, se han evaluado las interacciones farmacocinéticas/farmacodinámicas entre el CBD y otros fármacos antiepilépticos, a fin de establecer su utilidad como coadyuvante, realizando ajustes de dosis y valorando la presencia de efectos adversos (como la inducción enzimática en el hígado). Además, el CBD es una molécula que interactúa con múltiples blancos moleculares y que además posee propiedades antioxidantes y antiinflamatorias intrínsecas. Esta información nos ha demostrado que los efectos anticonvulsivos del CBD aún no han sido explorados a detalle en el tratamiento de la epilepsia farmacorresistente, donde las opciones terapéuticas son limitadas. Tampoco se han evaluado los mecanismos moleculares involucrados en sus efectos anticonvulsivos, donde la administración intracerebral del CBD podría facilitar esta tarea. Con el desarrollo de esta revisión, esperamos que el lector tenga una visión general del estado actual del CBD como una molécula con potencial terapéutico para el tratamiento no solo de la epilepsia sino también de la epilepsia farmacorresistente.

Palabras clave: cannabidiol; epilepsia; epilepsia farmacorresistente; convulsiones; fármacos antiepilépticos.

Abstract

Cannabidiol (CBD), one of the main components of the *Cannabis sativa* plant, has pharmacological properties with therapeutic potential, which is why it has been the subject of study in recent years. At present, it has only been legally approved for the treatment of drug resistant seizures in pediatric patients. The advances made in the research of the therapeutic actions of CBD in epilepsy have been based mainly on the use of animal models. With these animal models, a wide range of doses have been evaluated, with various routes and administration schedules. At the clinical level, the pharmacokinetic/pharmacodynamic interactions between CBD and other antiepileptic drugs have been evaluated, in order to establish its usefulness as an adjuvant, making dose adjustments and assessing the presence of adverse effects (such as enzymatic induction in the liver). In addition, CBD is a molecule that interacts with multiple molecular targets and also has intrinsic antioxidant and anti-inflammatory properties. This information has shown us that the anticonvulsant effects of CBD have not yet been explored in detail in the treatment of drug resistant epilepsy, where therapeutic options are limited. The molecular mechanisms involved in its anticonvulsant effects have not been evaluated either, where intracerebral administration of CBD could facilitate this task. With the development of this review, we hope that the reader will have an overview of the current status of CBD as a molecule with therapeutic potential for the treatment not only of epilepsy but also of drug resistant epilepsy.

Keywords: cannabidiol; epilepsy; drug resistant epilepsy; seizures; antiepileptic drugs.

I. Introducción

El cannabidiol (CBD) se encuentra de forma natural únicamente en la planta *Cannabis sativa*, es uno de los compuestos químicos más caracterizados de la planta, y recibe el nombre de “cannabinoides”, o bien, “fitocannabinoides” para hacer referencia a su origen vegetal.¹

La *Cannabis sativa* es una planta herbácea anual y dioica que puede llegar a crecer hasta cinco metros. Se le conoce popularmente como cáñamo. Es originaria de Asia y debido a los diversos usos que se le ha dado tiene una larga historia de cultivo humano.² Los tallos se usan como fuente de fibra textil, para la manufactura de cuerdas, vestimenta, papel, entre otros productos. De las semillas se extrae aceite, mientras que las inflorescencias y hojas se emplean para preparaciones destinadas a su consumo con fines terapéuticos y recreativos, debido a sus propiedades psicoactivas.³

Las preparaciones de la planta *Cannabis* se han utilizado para su consumo desde las primeras civilizaciones.² Se tiene evidencia de su uso en la antigua China desde hace aproximadamente 4700 años, donde se empleaba como remedio herbolario para el tratamiento de diversas condiciones médicas.⁴ También se tienen referencias de su uso con fines religiosos en la India, de aproximadamente 2000 años atrás.⁴ Sin embargo, el estudio formal de cómo la *Cannabis* ejerce sus efectos comienza en el siglo XX, así como sus potenciales aplicaciones terapéuticas.³ De forma simultánea, el consumo de preparaciones de la planta *Cannabis sativa* (como la marihuana [triturado de flores, hojas y tallos secos] y el hachís [preparación proveniente de la resina de la planta]) como drogas de abuso, es altamente prevalente en todo el mundo. Aunque es considerada una sustancia ilegal a nivel mundial, su situación legal se encuentra en debate. Actualmente, algunos estados de Estados Unidos de

América, Canadá y Uruguay han legalizado y regulado el consumo de la *Cannabis*.^{3,4}

En los años de 1963 y 1964 se aislaron los fitocannabinoides más importantes de la planta: el CBD y el Δ^9 -tetrahidrocannabinol (Δ^9 -THC), respectivamente.¹ Posteriormente, se determinó que el Δ^9 -THC era el compuesto capaz de modificar las funciones del sistema nervioso central, es decir, el compuesto psicoactivo responsable del efecto de intoxicación aguda. El Δ^9 -THC cumple con los criterios farmacológicos para considerarse una droga con potencial de abuso y adicción.³

Hacia los años noventa, se determinó que el Δ^9 -THC ejerce sus efectos a través de su interacción con receptores específicos, denominados receptores CB1 y CB2.⁵ Los ligandos endógenos de los receptores a cannabinoides se conocen como endocannabinoides o cannabinoides endógenos.^{3,6} En conjunto, los receptores a cannabinoides, los endocannabinoides, y las enzimas necesarias para su síntesis y degradación, conforman al sistema endocannabinoide.⁶

Los endocannabinoides son liberados “a demanda”, es decir, se sintetizan y se liberan cuando son requeridos, directamente en la terminal postsináptica.⁶ Una vez liberados, los endocannabinoides viajan a la terminal presináptica, donde activan a los receptores a cannabinoides, expresados en terminales nerviosas de diferente naturaleza neuroquímica.⁶ Al activarse estos receptores, se produce la inhibición de la liberación de neurotransmisores, lo que promueve diversas acciones dependiendo del neurotransmisor afectado. Por ello, el sistema endocannabinoide es reconocido como un sistema de neuromodulación a nivel central.^{3,6}

A pesar de que el estudio de los fitocannabinoides se ha centrado en el Δ^9 -THC, el estudio de otros compuestos extraídos de *Cannabis* ha empezado a cobrar

importancia en los últimos años, particularmente el CBD.⁵

El CBD es un fitocannabinoide psicoactivo no intoxicante que posee diversas propiedades farmacológicas potencialmente útiles en diversos padecimientos neurológicos y neuropsiquiátricos como la ansiedad, la depresión, la psicosis y la epilepsia, entre otros.⁵ Presenta propiedades analgésicas, antiinflamatorias, antipsicóticas, ansiolíticas y anticonvulsivantes, siendo esta última especialmente relevante en el contexto de esta revisión.¹ El CBD puede ser producido sintéticamente, lo que permite obtener un compuesto de gran pureza.⁷

En 2018, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (*Food and Drug Administration*, FDA) aprobó el Epidiolex® (forma comercial purificada de CBD derivada de la planta *Cannabis sativa* en solución oral de aceite de sésamo) para el tratamiento de convulsiones farmacorresistentes asociadas con epilepsias infantiles (síndrome de Lennox-Gastaut, síndrome de Dravet), convulsiones asociadas con la esclerosis tuberosa compleja, así como coadyuvante antiespasmódico en la esclerosis múltiple.⁸

Aunque el CBD parece prometedor para el tratamiento de diversas enfermedades es importante precisar que aún se requieren más estudios para asegurar su empleo terapéutico.³

El objetivo de esta revisión es proporcionar al lector, una descripción general del descubrimiento del CBD, del sistema endocannabinoide y de las principales características farmacológicas del CBD. También se mencionan los blancos moleculares sobre los cuales parece actuar el CBD, y que le brindan su potencial terapéutico. A continuación, proporcionamos información de los avances realizados en la investigación preclínica respecto al potencial anticonvulsivo del CBD

y de algunos mecanismos moleculares descritos recientemente. Además, se incluyen evidencias de los ensayos clínicos que evalúan al CBD como alternativa terapéutica para pacientes con epilepsia y epilepsia farmacorresistente. Lo anterior, engloba el uso del CBD como tratamiento complementario a los fármacos antiepilépticos (FAEs), así como la evaluación de las posibles interacciones farmacocinéticas entre el CBD y algunos FAEs. Finalmente, establecemos los posibles alcances del uso terapéutico del CBD para el tratamiento de la epilepsia farmacorresistente, puntualizando las interrogantes que aún quedan por resolverse en futuras investigaciones.

2. Farmacología del CBD

El CBD es un compuesto altamente lipofílico que al consumirse se almacena en la grasa corporal. Cuando se administra de forma oral se absorbe en el intestino delgado y presenta metabolismo de primer paso antes de entrar a la circulación sistémica, razón por la cual su biodisponibilidad es baja (6-19%). Tras la administración oral de una dosis de 10 mg de CBD, la concentración máxima en plasma se alcanza aproximadamente a las tres horas ($T_{max}=2.8\pm 1.3$ horas).⁹

Ya en la circulación sistémica, el CBD se distribuye en el cerebro y otros tejidos. El CBD es metabolizado por enzimas hepáticas como el CYP1A, CYP2C, CYP2D6 y CYP3A. Su metabolito principal es el 7-hidroxi-CBD.⁹ El tiempo medio de eliminación ($t_{1/2}$) depende de la dosis y la vía de administración. Cuando se administra por vía oral es de dos a cinco horas, mientras que por vía intravenosa es de hasta 24 horas. Su eliminación es principalmente biliar y, en un porcentaje menor, por orina.⁹

Se ha reportado que la administración aguda del CBD no produce efectos tóxicos en un rango amplio de dosis y diferentes

vías de administración, por ello cuenta con un alto margen de seguridad.¹⁰

Sin embargo, su administración se ha asociado con efectos adversos de intensidad leve a moderada, los cuales dependen de la dosis empleada.¹¹ Entre estos efectos adversos se incluyen la sedación y el letargo, la diarrea, la disminución del apetito, las alteraciones del sueño, así como la elevación de la *alanina aminotransferasa* (ALT) y la *aspartato aminotransferasa* (AST). El incremento de ambas transaminasas se explica por la capacidad del CBD para inhibir el metabolismo hepático de otros fármacos (p. ej. clobazam, ácido valproico).¹¹

Los efectos del CBD están determinados por su interacción con una amplia variedad de blancos moleculares, de los que se han descrito aproximadamente más de 65 moléculas.¹ Dentro de los posibles blancos terapéuticos del CBD, se encuentran canales iónicos, receptores, transportadores, enzimas y proteínas de señalización transmembrana (Tabla 1).¹ Para profundizar en una descripción más detallada de estos blancos moleculares se recomiendan al lector algunas revisiones específicas del tema.^{1,12} Cabe destacar que dentro de los mecanismos fisiopatológicos involucrados en el desarrollo de la epilepsia se encuentran alteraciones de la funcionalidad de los receptores a adenosina (A1, A2) así como de canales iónicos, como el de sodio

y calcio. Todos estos blancos moleculares parecen ser modulados por las acciones del CBD, lo que podría ayudar a mantener la homeostasis sobre la hiperexcitabilidad cerebral generada por la epilepsia.¹

Por otra parte, el CBD muestra propiedades antioxidantes y antiinflamatorias intrínsecas.¹ Las propiedades antioxidantes del CBD se explican por su estructura molecular (debido al grupo hidroxilo hallado en el núcleo fenólico de su estructura) y porque es capaz de incrementar la expresión de los principales sistemas antioxidantes endógenos: la *superóxido dismutasa* (SOD) y la *glutación peroxidasa* (GPx).¹³ Además, el CBD disminuye la producción de las especies reactivas de oxígeno (ROS), incrementa los niveles de glutatión (GSH), promueve la quelación de iones de metales de transición, y modifica los procesos oxidativos que involucran lípidos, proteínas y ADN.¹³ Respecto a sus propiedades antiinflamatorias, el CBD parece reducir la producción de citocinas proinflamatorias (p.ej. el factor de necrosis tumoral alfa [TNF- α], la interleucina [IL]-6, IL-1 β , el interferón gamma [IFN- γ]) e incrementar las antiinflamatorias (p.ej. IL-10).^{13,14}

Recientemente, también se le ha relacionado al CBD con la activación de la autofagia, un proceso lisosomal esencial para la homeostasis celular.¹⁵

Tabla 1. Principales blancos moleculares descritos para el CBD.

Blanco molecular	Mecanismo de acción
Receptores a cannabinoides	R-CB1 R-CB2
Receptores de potencial transitorio (vanilloide, anquirina, mucolipina)	TRPV1/2
	TRPA
	TRPM8
	GPR55
Receptores huérfanos	GPR3/6
	GPR12
Receptor a serotonina	5HT1A
Canales iónicos	Sodio
	Potasio
	Calcio
Receptores a adenosina	A1
	A2
Enzimas	amida hidrolasa de ácidos grasos (FAAH)

3. Epilepsia y CBD

La epilepsia es una enfermedad neurológica crónica caracterizada por una mayor predisposición a generar crisis epilépticas recurrentes y espontáneas. Presenta una prevalencia global de alrededor de 70 millones de personas afectadas,¹⁶ mientras que en México esta prevalencia es de 4-41/1000 habitantes.¹⁷

Las crisis epilépticas son descargas eléctricas anormales generadas por el aumento de la excitabilidad y/o acoplamiento celular en el cerebro, que alteran la percepción, la conciencia y la actividad motora.¹⁶

El empleo de FAEs para el tratamiento de la epilepsia se considera la primera opción terapéutica y tiene como finalidad disminuir la frecuencia y la severidad de las convulsiones, sin tener algún efecto sobre la progresión de la enfermedad.¹⁸

Se estima que aproximadamente uno de cada tres pacientes con epilepsia presenta resistencia al tratamiento farmacológico, esto es, desarrolla epilepsia farmacorresistente. A pesar de que se han descubierto nuevos FAEs, estos no han podido lograr un tratamiento efectivo de la epilepsia farmacorresistente. Quizá la epilepsia farmacorresistente sea el resultado de la combinación de múltiples mecanismos que promueven el desarrollo de la resistencia a los fármacos,

probablemente de forma diferente para cada paciente.¹⁸

La epilepsia ha aquejado a la humanidad desde sus inicios, como lo demuestra el primer registro de la enfermedad en una tableta Asiria de hace 4000 millones de años,¹⁹ por lo que no resulta sorprendente que existan evidencias que sugieran que la *Cannabis sativa* ya se empleaba en el tratamiento de la epilepsia desde épocas antiguas en la región de Mesopotamia.^{20,21}

Existen reportes sobre los tipos de preparaciones de *Cannabis* utilizadas por médicos hindúes e islámicos para el tratamiento de la epilepsia, hacia el siglo XI de la era reciente.²⁰ Hacia 1843, el médico irlandés William O'Shaughnessy mostró interés por el uso que le daban a la *Cannabis* en la India. Este médico encontró que el extracto de la planta era capaz de controlar las convulsiones infantiles, siendo el primer reporte del uso de la *Cannabis* para tratar la epilepsia en el mundo occidental.²² A partir de ese reporte, la *Cannabis* se reconoció como un remedio anticonvulsivante y su uso se extendió por Europa y posteriormente a Estados Unidos. La *Cannabis* permaneció en las farmacopeas del mundo occidental hasta su prohibición en el siglo XX.²⁰

En años recientes se ha incrementado el interés por el CBD como opción terapéutica para el tratamiento no solo de las epilepsias infantiles sino también de otras formas de epilepsia como la epilepsia del lóbulo

temporal o la epilepsia farmacorresistente, sobre todo en población adulta.²³

4. Estudios preclínicos que evalúan los efectos del CBD sobre las convulsiones agudas y la epilepsia

Entre los diversos modelos preclínicos existentes para el estudio de las convulsiones agudas y la epilepsia, se incluyen animales con defectos genéticos, o bien, la generación de convulsiones en animales sanos mediante la estimulación tanto eléctrica como química.²⁴

Los modelos genéticos incluyen animales con convulsiones espontáneas y recurrentes [ratas de Estrasburgo con epilepsia genética de ausencia (GAERS), perros epilépticos], así como otras especies animales con convulsiones reflejas generadas por sonidos o luz [ratones DBA/2, babuinos *Papio papio* fotosensibles].²⁴

En los animales sanos, las convulsiones pueden ser generadas mediante diversos métodos que incluyen: a) la estimulación eléctrica, ya sea aguda [Máximo Electroshock, 6 Hz] ó crónica [kindling]; y b) la estimulación química, aguda [bicuculina, pentilenetetrazol (PTZ)] ó crónica [kindling con PTZ].²⁴

Por otra parte, el *status epilepticus* puede ser generado también mediante la estimulación eléctrica de áreas cerebrales [hipocampo, amígdala basolateral] o por la estimulación química [pilocarpina, ácido kaínico]. Estos modelos de *status epilepticus* se pueden evaluar de manera crónica después de varios meses, cuando se presentan convulsiones espontáneas recurrentes.²⁴

Todas estas herramientas han ayudado al progreso de la investigación del CBD como molécula con potencial terapéutico para el tratamiento de convulsiones agudas y de la epilepsia. Se han logrado obtener diversos resultados que apoyan o contradicen su efectividad anticonvulsiva, esto es, se han

reportado efectos proconvulsivos, anticonvulsivos, con efecto mixto o sin efecto significativo. Estos efectos contradictorios pueden ser explicados por los distintos blancos moleculares donde actúa el CBD, los diferentes modelos preclínicos empleados (convulsiones agudas contra modelos de epilepsia), las variadas especies animales empleadas (rata, ratón, babuino), las distintas regiones cerebrales analizadas (hipocampo, corteza cerebral), las diferentes vías de administración usadas (oral, intraperitoneal [i.p.], intravenosa [i.v.], subcutánea [s.c.]), las dosis de CBD empleadas, los distintos tiempos de administración del CBD, la incertidumbre en la composición del CBD empleado (puro o con residuos de otros fitocannabinoides), entre otros.²⁵⁻²⁷

Por otra parte, son pocos los estudios que proporcionan evidencias que sugieren que el CBD presenta efectos antiepileptogénicos, es decir, el CBD podría modificar la progresión de la enfermedad durante su fase crónica. Estos efectos pueden ser asociados con sus propiedades antioxidantes y antiinflamatorias.^{13,28,29}

Dentro de los modelos agudos, en el modelo de máximo electroshock se ha reportado que el CBD (i.p., 80-83.5 mg/kg en ratones; 53.2-68.78 mg/kg en ratas) logra reducir la presencia de convulsiones e incrementar su umbral.^{30,31} En los modelos de convulsiones con PTZ, el CBD (60, 120 o 159 mg/kg i.p.) reduce tanto la severidad de las convulsiones y la mortalidad, como la pérdida neuronal.^{30,32,33} También el CBD (1, 10, 100 mg/kg, i.p.) logra reducir la severidad del *status epilepticus*, el número de animales con *status*, así como la tasa de mortalidad, en el modelo generado por la administración de pilocarpina.^{30,34}

En otro modelo de convulsiones generalizadas recurrentes generadas con ácido 3-mercaptopropiónico, se observó que el CBD (50 ó 200 mg/kg, oral, administrado 2

horas antes del estímulo químico) logra reducir la severidad de las convulsiones; mientras que en combinación con otro fármaco antiepiléptico (fenobarbital, 15 mg/kg, i.p.) reduce no solo la severidad sino también la prevalencia de las convulsiones.³⁵

En uno de los modelos genéticos desarrollado en hámsters, el roedor presenta convulsiones audiogénicas (GASH/Sal). Este modelo desarrolla convulsiones tónico-clónicas generalizadas al generarlas mediante una estimulación sonora intensa.³⁶ En este modelo, el tratamiento agudo con CBD (100 mg/kg, i.p., administrado 45 min antes de la estimulación) mostró una leve mejora, al retrasar el inicio de las convulsiones y disminuir su duración, pero sin lograr evitarlas por completo.³⁶ Por otra parte, el tratamiento crónico con CBD (100 mg/kg i.p., dos veces al día/2 semanas) no tuvo ningún efecto en la generación de las convulsiones audiogénicas.³⁶

En general, se han atribuido efectos anticonvulsivos por acción del CBD, cuando este es administrado antes de la generación de las convulsiones, es decir, en la fase aguda del modelo, y cuando es administrado de manera aguda (en dosis única).

Con respecto a los modelos de epilepsia, donde existe un menor número de estudios reportados, se ha establecido que el CBD: a) logra retrasar la progresión del *kindling* audiogénico; b) logra incrementar el umbral convulsivo y parcialmente evita la generalización de las convulsiones, en el *kindling* amigdalino; c) y presenta un efecto anticonvulsivo dependiente de la dosis en el modelo de *kindling* corneal. Estos efectos fueron observados con la administración de una dosis única o con dosis múltiples de CBD, así como con diferentes vías de administración (i.p./oral/s.c./i.v.).^{29,30,32,37}

En los animales *kindled* generados con el modelo de *kindling* eléctrico amigdalino, el CBD logra disminuir las convulsiones

generalizadas (administrado i.p. 2 horas antes de la estimulación eléctrica; ED50=280 mg/kg), mientras que sólo se observaron efectos sobre las convulsiones focales empleando la mayor dosis (ED40=320 mg/kg).³⁷

En cambio, en el modelo de *kindling* audiogénico, el tratamiento crónico con CBD (25 mg/kg, i.p., dos veces al día/10 días, 1 hora antes de la estimulación acústica) logró tanto disminuir la generalización de las convulsiones como prevenir la generación de convulsiones límbicas durante el desarrollo del *kindling*, lo que sugiere efectos antiepileptogénicos, esto es, efectos sobre la progresión de la enfermedad.²⁹

También se han evaluado los efectos de la administración crónica del CBD en el modelo de *kindling* químico con PTZ.³⁸ El CBD (60 mg/kg, oral) se administró 24 horas antes o 1 hora después de cada estimulación con PTZ. Este tratamiento logró disminuir el índice de mortalidad y retrasar la generalización de las convulsiones, en los animales tratados.³⁸

En el modelo de epilepsia generado con pilocarpina, el CBD (10 mg/kg, i.v., administrado 1 hora antes de la pilocarpina) mostró efectos anticonvulsivos, al disminuir tanto la severidad del *status* así como el índice de mortalidad.³⁰ Sin embargo, en el modelo de epilepsia con ácido kaínico en rata, 67 días después de la generación del *status epilepticus* y con la aparición de convulsiones espontáneas recurrentes, el tratamiento con CBD (12 mg/kg o 120 mg/kg, s.c., 2 veces al día/3 días) logró evitar las convulsiones en el 50 % de las ratas, y reducir tanto la duración como la incidencia de las convulsiones espontáneas recurrentes.³⁹ Además, el CBD logró incrementar los niveles del receptor PPAR γ (receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas) en áreas del hipocampo, de manera dependiente de la dosis.³⁹ La activación del receptor PPAR γ

parece disminuir la generación de mediadores proinflamatorios (p.ej. IL-1 β , IL-6), por lo que su activación podría contribuir en el efecto neuroprotector mediado por el CBD.³⁹

Finalmente, el efecto del CBD ha sido poco investigado en los modelos de epilepsia farmacorresistente. En el modelo de convulsiones psicomotoras de 6 Hz con estimulación corneal, el CBD (173 y 164mg/kg, i.p., 1 o 2 horas antes de la estimulación eléctrica) protegió contra las convulsiones de las extremidades anteriores y el clonus facial.^{30,32} Por otra parte, en animales *kindled* con resistencia a lamotrigina, el CBD (100 y 300 mg/kg, i.p., administrado 2 horas antes del estímulo eléctrico) no mostró ningún tipo de protección.³² Con estos pocos estudios que demuestran efectos contradictorios después del tratamiento con CBD, no es posible hacer ninguna conclusión respecto a su efectividad como opción terapéutica para tratar la epilepsia farmacorresistente. Se requieren mayores investigaciones al respecto considerando evaluar no solo otros modelos de epilepsia farmacorresistente, sino un mayor rango de dosis de CBD, otros esquemas de administración del CBD (administración crónica), así como también evaluar los posibles mecanismos moleculares involucrados en los efectos anticonvulsivantes del CBD bajo condiciones de farmacorresistencia.

5. CBD y otros mecanismos de acción en epilepsia

Recientemente, se han comenzado a evaluar las posibles vías de señalización que pudieran estar involucradas en los efectos anticonvulsivos del CBD.^{28,40,41}

La vía de señalización que involucra a la *fosfatidilinositol-3-cinasa* (PI3K) y al blanco de la rapamicina en mamíferos (mTOR) regula la proliferación, la migración, la sobrevivencia celular, el metabolismo y la

apoptosis.⁴² Un estudio reciente propone que esta vía (PI3K/mTOR) puede estar involucrada en los efectos anticonvulsivos y neuroprotectores observados con el CBD.²⁸ En el modelo de convulsiones generadas por administración de pilocarpina intrahipocampal (30 μ g/0.25 μ l) en ratones, el pretratamiento con CBD (30, 60 o 90 mg/kg, i.p., 60 min antes de la administración de pilocarpina) logró retrasar el inicio de las convulsiones y disminuir su severidad.²⁸ Además, se evaluó la muerte celular producida por la generación de convulsiones con pilocarpina, en el área de hipocampo. Los animales tratados con pilocarpina mostraron mayor daño neuronal en áreas del hipocampo como CA1, CA3 y giro dentado, mientras que el pretratamiento de los ratones con CBD (30, 60, 90 mg/kg) evitó la muerte neuronal en las mismas áreas hipocámpales, confirmando de esta manera un efecto neuroprotector producido por acción del CBD.²⁸ Para evaluar como la vía del PI3K podría modular los efectos anticonvulsivos y neuroprotectores observados con el CBD, utilizaron un modelo de ratones con delección genética de la enzima PI3K γ (ratones PI3K γ ^{-/-}). Cuando estos ratones PI3K γ ^{-/-} fueron pretratados con CBD (30 mg/kg, i.p., 60 min antes de la administración intrahipocampal de pilocarpina), el CBD no logró retrasar el inicio de las convulsiones generadas con pilocarpina ni disminuir su severidad, así como tampoco evitó la muerte neuronal producida por la pilocarpina en el hipocampo.²⁸ Lo anterior, demostró que los efectos anticonvulsivantes y protectores contra el daño neuronal observados con el CBD, son mediados a través de la activación de la enzima PI3K γ , una molécula importante en la regulación de la excitabilidad neuronal.²⁸ Por otra parte, dado que mTOR es considerado un componente importante de la vía PI3K, se evaluó si la inhibición de mTOR podría evitar los efectos anticonvulsivos del CBD, semejante a los observado previamente

con la delección genética de la enzima PI3K γ .²⁸ Para ello, evaluaron el efecto del inhibidor de mTOR, la rapamicina (3 mg/kg i.p. 2 horas antes de la administración de CBD) en presencia de CBD (30 mg/kg i.p.) en ratones tratados con pilocarpina intrahipocampal. Se observó que el CBD no fue capaz de retrasar el inicio de las convulsiones generadas con pilocarpina ni disminuir su severidad, en presencia de la rapamicina.²⁸ Lo anterior demuestra que la inhibición del mTOR por acción de la rapamicina logra bloquear los efectos anticonvulsivos del CBD en el modelo de convulsiones generadas por la administración intrahipocampal de pilocarpina.²⁸ De esta manera, se sugiere que la vía de PI3K/mTOR podría estar modulando tanto los efectos anticonvulsivos como neuroprotectores observados con el CBD.²⁸

Por otra parte, se propone un nuevo mecanismo por el cual el CBD reduce las convulsiones: el CBD al actuar como antagonista, puede bloquear las acciones proexcitatorias de un fosfolípido de membrana endógeno (el lisofosfatidilinositol, LPI), sobre el receptor acoplado a proteína G, el receptor GPR55.⁴⁰ El LPI no sólo promueve la liberación presináptica de glutamato de las terminales excitatorias del hipocampo a través de su acción como agonista endógeno del receptor GPR55; sino que además el LPI reduce el tono inhibitorio sináptico, al dispersar los complejos inhibitorios del receptor GABAA acoplado a su subunidad $\gamma 2$ (R-GABAA- $\gamma 2$) y su socio de anclaje, la gefirina.⁴⁰ También se observó que las convulsiones generadas por distintos modelos preclínicos (PTZ agudo, epilepsia con litio-pilocarpina, convulsiones con ácido kaínico, AK) incrementan los niveles del receptor GPR55 así como los niveles de LPI, y se reduce el umbral para convulsiones posteriores.⁴⁰ Todos los efectos anteriores lograron ser prevenidos por el tratamiento con CBD (200 mg/kg, i.p., 1 hora antes del PTZ; 200 mg/kg, oral, después del período de epileptogénesis; 200

mg/kg, s.c., 1 hora antes del AK).⁴⁰ Así el efecto anticonvulsivo del CBD podría estar mediado por el bloqueo del eje LPI- GPR55, donde el CBD restablece el balance excitatorio-inhibitorio de las sinapsis.⁴⁰

Entre los numerosos mecanismos asociados a la acción del CBD, se incluye la activación de la autofagia.⁴³ La autofagia es un proceso autorregulado que utilizan las células para mantener las funciones fisiológicas normales. A través de ella, las células pueden degradar toxinas, patógenos, proteínas mal plegadas y organelos dañados, para evitar daños mayores. En este proceso, el material citoplasmático es envuelto dentro de una vesícula de doble membrana llamada autofagosoma para posteriormente ser degradado y reciclado, después de su fusión con un lisosoma.⁴⁴ Diversas evidencias sugieren que la disfunción de la autofagia en las neuronas es un mecanismo potencial en la fisiopatología de la epilepsia. Un estudio mostró que la inducción de la autofagia (con elevación de diversos marcadores proteicos) producida por la administración de CBD (100 ng, intracerebroventricular) podría estar asociada en la protección contra las convulsiones generadas en el modelo de epilepsia con pilocarpina.⁴¹ Recientemente, se ha demostrado que el CBD (10 μ M, 2-4 horas) estimula la transducción de señales de la autofagia de una manera dependiente de la concentración en cultivos neuronales, a través de una comunicación cruzada entre las cinasas ERK1/2 y AKT, donde ambas cinasas son reguladoras de la proliferación y sobrevivencia celular, siendo este uno de los primeros estudios en dilucidar el mecanismo de acción del CBD sobre este proceso celular.¹⁵ Estos datos sugieren una correlación entre la epilepsia, la autofagia y el CBD, donde el CBD no solo muestra efectos anticonvulsivos sino también actúa como activador de la autofagia.

6. Administración intracerebral del CBD en convulsiones y epilepsia

Como se mencionó al inicio, el CBD posee baja biodisponibilidad, es decir, al ser poco hidrosoluble se absorbe con lentitud disminuyendo su capacidad de alcanzar su blanco terapéutico en el cerebro.²³ Lo anterior, depende en gran medida del método y la vía de administración, de ahí que se observen diferencias en los efectos terapéuticos anticonvulsivos del CBD, evaluados tanto en ensayos preclínicos como clínicos. Sin embargo, la administración oral ha sido la principal vía de administración utilizada para realizar ensayos clínicos. Otras vías que también se han evaluado en humanos incluyen la vía sublingual, intravenosa e inhalada.²³ Por su parte, los ensayos preclínicos en animales experimentales se han enfocado en evaluar principalmente las vías de administración intraperitoneal y la oral.²³

Dados los precedentes, consideramos que la evaluación de los efectos anticonvulsivos del CBD administrado directamente al cerebro, mediante su microinyección intracerebral, proporcionará información valiosa respecto a los posibles mecanismos moleculares involucrados en los efectos terapéuticos del CBD, al dirigir su acción sobre sus blancos terapéuticos encontrados a nivel cerebral. Además, se pueden evaluar áreas cerebrales específicas asociadas con la generación y propagación de las convulsiones. Esta vía de administración intracerebral poco explorada, podría favorecer la evaluación de protocolos de administración crónica con ajustes en su concentración, evitando el uso de dosis altas de CBD.

La administración intracerebral es útil para la caracterización del efecto de sustancias o moléculas que por su naturaleza no pueden atravesar la barrera hematoencefálica. Esta vía de administración que consiste en el implante estereotáxico de cánulas en regiones

específicas del cerebro, presenta la ventaja de poder evaluar el efecto de sustancias y fármacos puros al no sufrir degradación por actividad enzimática como se observa con la administración sistémica; y tampoco se requieren altas concentraciones de los fármacos para alcanzar un efecto terapéutico. Este tipo de administración es muy empleada en la investigación preclínica tanto en animales anestesiados como en animales en libre movimiento.⁴⁵⁻⁴⁷

Inicialmente, se coloca quirúrgicamente una cánula guía de 0.4-0.8 mm, justo encima del área de interés (2-4 mm) que va fijada al cráneo, y a través de ésta se puede insertar una cánula de microinyección de un diámetro de 0.05-0.2 mm. De esta forma se pueden realizar microinyecciones de fármacos o cualquier otra sustancia líquida en áreas específicas con una exactitud de 0.1 mm, tanto en animales como en humanos.^{46,47}

A la fecha, son contados los estudios preclínicos sobre la microinyección intracerebral del CBD y su efecto sobre las convulsiones generadas experimentalmente.

Uno de los primeros estudios preclínicos en mostrar un efecto protector del CBD administrado por vía intracerebroventricular (i.c.v.) fue evaluado en el modelo de convulsiones generadas con PTZ agudo y en el modelo de electrochoque máximo, en ratones.⁴⁸ Los animales tratados con CBD (0.2, 2, 20, y 200 ng/ratón, i.c.v.) mostraron un aumento significativo en el umbral a la convulsión tónica generada por PTZ con la dosis de 200 ng de CBD.⁴⁸ Por otra parte, el CBD (20, 100 y 200 ng/ratón; i.c.v.) protegió en un 40, 90 y 100% contra las convulsiones generadas en el modelo de electrochoque máximo, respectivamente.⁴⁸

Otro estudio demostró que el CBD administrado por vía i.c.v. (100 ng, diario/5 días, 24 horas después de la pilocarpina) logra retrasar la fase crónica de la epilepsia, esto es, la aparición de las convulsiones

espontáneas recurrentes se retrasa en el modelo de pilocarpina en rata.⁴¹ Además, la administración única de CBD (100 ng, i.c.v.) durante la fase crónica (4 semanas después de la pilocarpina) redujo significativamente la severidad de las convulsiones en las ratas epilépticas.⁴¹

Se han reportado distintos estudios donde administran al CBD a través de la administración i.c.v. o mediante administración transdérmica, que no están relacionados con convulsiones o epilepsia, sino que son estudios realizados sobre el sueño,⁴⁹ la intoxicación por etanol,⁵⁰ abuso de metanfetamina,^{51,52} o actividad antinociceptiva.^{47,53}

Por ejemplo, en un estudio preclínico reciente,⁴⁷ realizaron la microinyección unilateral de CBD (5, 10 o 50 µg/ 0.5µL) en el núcleo accumbens de rata, 5 minutos antes del estímulo nociceptivo, en el modelo de formalina. El CBD logró disminuir la sensación de dolor en estos animales, sugiriendo que el núcleo accumbens puede ser un blanco para las acciones antinociceptivas del CBD, efecto que fue dependiente de la dosis.⁴⁷

Además, en un modelo animal de intoxicación por etanol se evaluaron los efectos de la administración transdérmica de CBD sobre la neurodegeneración producida por el consumo excesivo de alcohol.⁵⁰ Para ello el CBD fue sintetizado (AllTranz Inc.) y formulado para su administración i.p. o su administración transdérmica en forma de gel, por tres días. A las ratas que se les administro el gel, se les cortó el pelo del lado dorsal 24 horas antes, y el gel (750 µL) se aplicó en un área de 35 cm², frotándolo sobre la piel durante 30 s, de manera diaria.⁵⁰ La administración de CBD por vía i.p. (20mg/kg/2 veces al día) redujo la pérdida de neuronas en la corteza entorrinal en un 50.6 % en comparación con los animales que solo consumieron etanol.⁵⁰ De manera similar, la administración transdérmica de CBD (2.5%) redujo esta

pérdida neuronal en un 56.1 %. Lo anterior, demuestra que los efectos neuroprotectores de la administración transdérmica de CBD fueron comparables en magnitud con la neuroprotección observada después de la inyección i.p. de CBD.⁵⁰

La administración transdérmica representa una nueva formulación de liberación prolongada controlable que puede mejorar el apego al tratamiento por parte del paciente al ser una vía no invasiva. Con base en que el CBD posee tanto baja biodisponibilidad oral así como también baja solubilidad en agua (factores que dificultan lograr niveles plasmáticos adecuados para su eficacia clínica), esta vía transdérmica de administración del CBD podría ser una gran alternativa para el tratamiento de distintas enfermedades, incluida la epilepsia. Estudios a futuro deben optimizar los sistemas de administración transdérmica del CBD para que se logren alcanzar concentraciones cerebrales terapéuticas en los tratamientos crónicos con CBD, además de evaluar su potencial terapéutico en el tratamiento de la epilepsia farmacorresistente.

7. CBD como coadyuvante para el tratamiento de la epilepsia

Entre las alternativas para el empleo del CBD como tratamiento anticonvulsivo, se ha explorado su función como coadyuvante, al ser coadministrado con otros FAEs, a fin de evaluar si el CBD es capaz de potenciar el efecto de estos fármacos.^{31,35,36,54} De esta manera, el CBD asociado a otros FAEs podría disminuir la severidad y la prevalencia de las convulsiones.

Uno de los estudios más recientes, demuestra por primera vez que el empleo de dosis subumbrales de CBD (120 mg/kg/día/7 días, s.c.) ejerce una potenciación de los efectos anticonvulsivos del levetiracetam (300 mg/kg/día/7 días, s.c., a través de una minibomba), en el modelo de *status epilepticus* generado por administración de

ácido kaínico.⁵⁴ El CBD y el levetiracetam son ineficaces cuando se administran por separado una vez al día en ratas epilépticas, incluso cuando el CBD se administra en una dosis alta.⁵⁴ Sin embargo, el CBD coadministrado en una dosis subumbral con levetiracetam, logran reducir significativamente la aparición y la severidad de las convulsiones, pero sin evitarlas por completo. Esto sugiere que el CBD podría ser empleado en combinación con otros FAEs, en dosis con las que se eviten la aparición de sus principales efectos adversos.⁵⁴ Aunque se ha reportado que el CBD puede alterar las propiedades farmacodinámicas de varios FAEs incluyendo al levetiracetam,⁵⁵ el mecanismo por el cual se produce la potenciación de los efectos anticonvulsivos del levetiracetam es aún objeto de estudio.

8. CBD como alternativa terapéutica en pacientes con epilepsia: Ensayos Clínicos

En la última década, diversos estudios clínicos han evaluado la eficacia y la seguridad del CBD en el tratamiento de la epilepsia y de otras enfermedades.⁵⁶

Los diversos hallazgos obtenidos a partir de los ensayos clínicos, respaldan el empleo del CBD como una opción terapéutica segura y eficaz, destacándose su bajo perfil de efectos secundarios y su capacidad para reducir la frecuencia de las convulsiones.⁵⁷⁻⁵⁹ Por ello, el CBD (Epidiolex®) ya ha sido aprobado para el tratamiento de epilepsias infantiles (síndrome de Lennox-Gastaut (SLG), síndrome de Dravet (SD)), así como de la esclerosis tuberosa compleja (ETC). Estos pacientes sufren mayormente convulsiones farmacorresistentes graves, desde una edad temprana. A pesar de que el CBD se considera una molécula eficaz y segura, actualmente no está aprobado para otro tipo de epilepsia en humanos.

Existen numerosos ensayos clínicos registrados en clinicaltrials.gov, que hemos consultado recientemente (octubre-2024) y de los cuales proporcionamos algunos de los principales resultados. En su mayoría se consideraron sólo estudios completados que abarcan el período de 2014 a 2024 (Tabla 2). Estos estudios incluyen a pacientes pediátricos (de 0.5 a 17 años) diagnosticados con epilepsia genética, SLG, SD ó síndrome de West, resistentes al tratamiento farmacológico con diversos FAEs.⁵⁷ Las dosis de CBD varían (2-50 mg/kg/día), aunque se han reportado dosis más altas (200 mg/día), y se administra principalmente por vía oral o sublingual.

En un estudio de pacientes pediátricos con epilepsia farmacorresistente, evaluaron tanto la eficacia como la seguridad de una solución oral sintética de CBD.⁵⁸ Para ello emplearon tres dosis distintas (10, 20 y 40 mg/kg/día) administradas como dosis única y posteriormente estas dosis se administraron dos veces al día, durante 7 días consecutivos.⁵⁸ Los resultados demostraron una mayor exposición al CBD con el aumento de la dosis de la solución oral. El esquema de administración de CBD de dos veces al día, durante 7 días consecutivos, proporcionó concentraciones estables de CBD. Así mismo se observó una interacción farmacológica bidireccional entre el CBD y el clobazam.⁵⁸

Dentro de los ensayos clínicos que evalúan al CBD como opción terapéutica para el tratamiento de la epilepsia farmacorresistente en adultos, son pocos los que han logrado finalizar. La mayoría están actualmente en fase de reclutamiento de pacientes o análisis de datos. Sin embargo, podemos destacar un trabajo reciente donde evaluaron la severidad y la frecuencia de las convulsiones en pacientes con epilepsia farmacorresistente (2015-2020; Ecuador).⁵⁹ Este es el primer estudio en población hispana que demuestra efectos

benéficos con el empleo de CBD a largo plazo (12 meses) en dosis bajas y asociado con otros FAEs.⁵⁹ El CBD utilizado fue el aceite PhytoCBD sublingual en dos distintas presentaciones (aceite de CBD al 3% + 0.02% de THC; aceite de CBD al 15% + 0.02% de THC), administradas 2 veces/día con un rango de dosis de 0.32 a 2.4 mg/kg/día (dosis bajas). Observaron una disminución significativa en la frecuencia de las convulsiones.⁵⁹ De 16 pacientes que concluyeron el estudio, todos mostraron control total de las convulsiones alcanzando una mejoría del 100%. Doce pacientes reportaron una mejoría del 75%, tres pacientes del 50%, dos pacientes del 25%; y sólo un paciente tuvo una mejoría menor al 25%.⁵⁹ El empleo de dosis bajas de CBD fue bien tolerado con efectos secundarios mínimos. Además, el 58.8% de los pacientes logró disminuir el número de FAEs coadministrados con CBD, donde las combinaciones más frecuentes fueron con clobazam, levetiracetam, valproato y topiramato.⁵⁹

El ensayo clínico de Navarro,⁶⁰ evaluó al CBD como tratamiento complementario a los FAEs, en 44 pacientes adultos con epilepsia focal farmacorresistente (Colombia). Para ello se empleó un aceite rico en CBD (aprox. 100 mg/ml) administrando 0.1 ml por vía sublingual cada 12 horas, con aumento semanal, durante tres meses.⁶⁰ Se logró una tasa de respuesta significativa a las 12 semanas del tratamiento en el 79.5% de los pacientes y se mantuvo por 24 semanas. Esto es, hubo reducción en la frecuencia de las convulsiones, efecto que perduró con el tiempo. Lo principal del ensayo fue que 12 de los 44 pacientes (27.3%) fueron declarados libres de convulsiones, un resultado de gran relevancia en el tratamiento de pacientes con epilepsia farmacorresistente.⁶⁰ Los efectos adversos reportados fueron leves gracias a la efectividad de su esquema de ajuste lento de la dosis del CBD administrado diariamente.⁶⁰

Los ensayos clínicos sugieren que ciertos efectos adversos asociados con las interacciones farmacocinéticas y/o farmacodinámicas del CBD, pueden ser una limitante en el apego al tratamiento crónico con CBD por parte de los pacientes con epilepsia farmacorresistente.⁶¹ La mayoría de los pacientes parecen interrumpir su tratamiento dentro de los primeros cuatro meses del ensayo. Las razones más comunes para la interrupción del tratamiento son la falta de eficacia, el aumento de la actividad convulsiva, la presencia de conductas agresivas, la sedación, diarrea y un decremento del apetito.⁶¹ En algunos casos hubo interrupción debido a elevaciones de las enzimas hepáticas. La dosis de CBD de mantenimiento en aquellos pacientes que continuaron el tratamiento llegó a ser de 15.37 mg/kg/día en promedio, por un periodo aproximado de 20 meses.⁶¹ De los pacientes que interrumpieron su tratamiento con CBD debido a la presencia de efectos adversos como la somnolencia y la sedación, eran pacientes que tomaban simultáneamente clobazam. Por ello, a los pacientes que estén recibiendo esta medicación se les debe monitorear continuamente los efectos adversos dados por el CBD, midiéndoles los niveles de clobazam así como también realizándoles pruebas de función hepática.⁶¹

Otro tipo de ensayos clínicos relevantes, son aquellos que evalúan las interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas entre el CBD y los FAEs con la finalidad de poder optimizar el tratamiento farmacológico en los pacientes epilépticos.⁶²⁻⁶⁴ Se han identificado interacciones farmacocinéticas entre el CBD y FAEs como: brivaracetam, clobazam, eslicarbazepina, lacosamida, gabapentina, oxcarbazepina, fenobarbital, bromuro de potasio, pregabalina, rufinamida, sirolimus/everolimus, estiripentol, tiagabina, topiramato y zonisamida. Por ejemplo, se ha evidenciado

que el metabolito activo del clobazam (N-desmetilclobazam), el brivaracetam y el sirolimus/everolimus, se encuentran en concentraciones séricas elevadas por encima de su rango terapéutico.⁶² También se identificaron interacciones farmacodinámicas para el clobazam, el valproato y el levetiracetam.⁶² Con el valproato y el CBD se observan niveles elevados de la *aspartato aminotransferasa* y la *alanina aminotransferasa* en los pacientes, lo que indica el impacto del CBD sobre la función hepática. La FDA ha propuesto que este efecto del CBD podría ser resultado de una interacción farmacodinámica con las mitocondrias.⁶² En cualquier caso, los niveles de las transaminasas vuelven a valores normales después de una reducción de la dosis de valproato.

En otro ensayo clínico se investigaron también las interacciones farmacocinéticas entre el CBD y algunos FAEs (clobazam, estiripentol, valproato) en una población de voluntarios sanos.⁶³ Estos FAEs fueron elegidos por ser los fármacos de primera y segunda línea en el tratamiento del SD y el SLG. El CBD (750 mg), clobazam (5 mg), estiripentol (750 mg) y valproato (500 mg) fueron administrados dos veces al día, durante 7 y 14 días.⁶³ La coadministración de clobazam con CBD resultó en una mayor exposición a los metabolitos activos de ambos fármacos. La coadministración de estiripentol o valproato no produjo cambios en la farmacocinética del CBD. La administración de CBD generó un ligero aumento en la exposición al estiripentol, pero sin llegar a ser clínicamente relevante. El CBD no tuvo ningún efecto relevante en la farmacocinética del valproato.⁶³ Con base en estos resultados se puede decir que no es necesario un ajuste de dosis cuando se coadministra el CBD con estiripentol o valproato. Sin embargo, para el caso del clobazam y el CBD existe una interacción

bidireccional entre ambos fármacos, que hace necesario realizar ajustes de dosis, al verse elevados los niveles del principal metabolito activo del clobazam.⁶³ Se ha demostrado que existe interacción farmacológica entre clobazam y CBD clínicamente significativa en términos de su farmacocinética y su farmacodinámica. Cuando se administra CBD en dosis terapéuticas para tratar las convulsiones, el CBD inhibe el citocromo CYP2C19, lo que lleva a un aumento de 2 a 4 veces las concentraciones plasmáticas del mayor metabolito activo del clobazam, el N-desmetilclobazam, metabolito al que se le atribuyen los efectos de sedación.⁵⁸

Podemos decir que dos de las limitantes observadas en los ensayos clínicos generados al momento, es que solo investigan los efectos de la administración del CBD a corto plazo (meses) y que los ensayos se realizaron en voluntarios sanos o con grupos reducidos de pacientes. Además, la presencia de efectos adversos debido a la acción del CBD (sedación, diarrea, disminución del apetito, alteraciones del sueño) es un factor que promueve la interrupción del tratamiento crónico por algunos pacientes. Actualmente, el Epidiolex® viene etiquetado con advertencias sobre lesión hepatocelular, somnolencia y sedación, comportamiento suicida y síndrome de abstinencia.

Se requiere continuar investigando los efectos del CBD no sólo en pacientes pediátricos sino también en pacientes adultos, con otros tipos de epilepsia farmacorresistente además de las epilepsias infantiles, como sería la epilepsia del lóbulo temporal, uno de los tipos más prevalentes en la población adulta. También se requieren mayores ensayos clínicos que evalúen diversos esquemas de administración del CBD, con distintas dosis y reajustes de dosis, periodos mayores de administración del CBD, que incluyan grupos

de hombres y mujeres, y analicen como la coadministración del CBD puede mejorar la eficacia de otros FAEs. Además, es necesario

evaluar otras vías de administración como la transdérmica, que ha sido poco explorada.

Tabla 2. Ensayos clínicos con CBD realizados en pacientes con algún tipo de Epilepsia

<i>Tipo de Epilepsia</i>	<i>Tipo de paciente</i>	<i>Dosis de CBD</i>	<i>Otros FAEs</i>	<i>Resultados</i>	<i>Efectos Adversos</i>	<i>Ref</i>
Síndrome de Dravet	120 niños-jóvenes (2 a 18 años)	Sol. Oral 20 mg/kg/día 14 semanas	Clobazam, Valproato, Estiripentol, Levetiracetam, Topiramato	43% pacientes= ↓ 50% frecuencia de las convulsiones 5% pacientes= no convulsiones	Somnolencia, diarrea, pérdida de apetito, vómitos, fatiga, fiebre, y función hepática anormal.	65
Epilepsia Farmacorresistente	132 pacientes (pediátricos y adultos)	Sol. Oral Epidiolex® (100 mg/ml) 5-50 mg/kg/día 12, 24, y 48 semanas	Clobazam, Valproato, Levetiracetam, Fenobarbital, Clonazepam, entre otros.	Mejora en severidad y frecuencia de las convulsiones, a 12 semanas de tratamiento, y se mantiene hasta por 48 semanas.	Disminución significativa de efectos secundarios generales.	66
Síndrome de Lennox-Gastaut	225 pacientes (2 a 55 años)	Sol. Oral (100 mg/ml) 10 y 20 mg/kg/día 2 veces/día 14 semanas	Clobazam, Valproato, Lamotrigina, Levetiracetam, Rufinamida	10 mg/kg/día CBD: ↓ del 37.2 % en frecuencia de convulsiones 20 mg/kg/día CBD: ↓ del 41.9 % en frecuencia de convulsiones	Somnolencia, disminución del apetito, diarrea, elevación de aminotransferasas hepáticas.	67
Síndrome de Dravet	34 niños (4 a 10 años)	Sol. Oral (25 o 100 mg/ml) 5, 10, 20 mg/kg/día	Clobazam, Valproato, Estiripentol, Levetiracetam, Topiramato	↑ exposición al CBD y sus metabolitos. CBD produce efectos adversos, pero es bien tolerado.	Fiebre, somnolencia, disminución del apetito, sedación, vómitos, ataxia, elevación de transaminasas con valproato.	68
Síndrome de Lennox-Gastaut	171 pacientes (2 a 55 años)	Sol. oral 20 mg/kg/día 14 semanas	Clobazam, Valproato, Lamotrigina, Levetiracetam, Rufinamida	↓ del 43.9 % en frecuencia mensual de convulsiones	Diarrea, somnolencia, fiebre, disminución del apetito, vómitos.	69

Epilepsia Farmacorresistente	61 niños (1 a 17 años)	Sol. oral sintética 10, 20, 40 mg/kg/día Dosis única (1 día) Dos veces al día (7 días)	Clobazam	Variabilidad interindividual con la administración sistémica de CBD. Interacción bidireccional entre CBD y clobazam.	Somnolencia, anemia, diarrea.	58
Síndrome de Lennox-Gastaut	228 pacientes (aprox. 16 años)	Epidiolex Dosis promedio: 24 mg/kg/día, por 156 semanas.	Clobazam, Valproato, Estiripentol, Levetiracetam, Topiramato	↓ del 48-68% en frecuencia de convulsiones -87% de los pacientes informaron mejora en su condición general	Somnolencia, vómito, fiebre, diarrea.	70
Epilepsia Focal Farmacorresistente	44 adultos	aceite rico en CBD (aprox. 100 mg/ml) sublingual (0.1 ml c/12 horas) 3 meses	Levetiracetam, entre otros	12 semanas con CBD: ↓ de más del 50% en frecuencia de convulsiones, en 79.5% pacientes 27.3% pacientes estuvieron libres de convulsiones	Inestabilidad, agresión, cansancio, somnolencia.	60

9. Conclusiones

Con base en la información contenida en esta revisión, son claros los efectos anticonvulsivos del CBD reportados en la mayoría de los estudios preclínicos y clínicos, con las limitantes específicas de cada estudio. Sin embargo, son reducidas las evidencias acerca de los mecanismos moleculares que intervienen en estos efectos anticonvulsivos, razón por la cual es necesario enfocar las próximas investigaciones a responder cuestionamientos de ¿cómo?, ¿cuándo? y ¿dónde? es que se producen estos efectos.

El CBD al ser una molécula compleja que actúa sobre distintos blancos moleculares, presenta efectos farmacológicos muy

diversos. Lo anterior, permite considerarlo para su evaluación en el tratamiento de la epilepsia farmacorresistente, donde las opciones terapéuticas son limitadas.

Solo recientemente se han señalado a la modulación del receptor PPAR γ , a la vía de señalización de PI3K/mTOR, al bloqueo del eje LPI-GPR55, así como también a la activación de la autofagia, como posibles mecanismos involucrados en los efectos anticonvulsivos del CBD. Mayores investigaciones al respecto son requeridas considerando los efectos del CBD sobre otras posibles vías de señalización o blancos moleculares que estén asociados específicamente con el desarrollo de la epilepsia farmacorresistente. En este

sentido, la administración intracerebral podría facilitar la búsqueda de estos mecanismos. Otro campo de estudio inexplorado es la evaluación de las propiedades antiinflamatorias y antioxidantes del CBD en la epilepsia farmacorresistente. Una mejor comprensión de los mecanismos involucrados en las acciones anticonvulsivas del CBD permitirá garantizar su uso como agente terapéutico no solo en pacientes pediátricos sino también en pacientes adultos.

Aunque se ha demostrado que el CBD es seguro al producir pocos efectos adversos, su uso terapéutico sigue siendo cuestionable debido a su escasa solubilidad y baja permeabilidad. La mayoría de los ensayos clínicos han usado la formulación de Epidiolex® lo que garantiza una concentración y estabilidad constantes del producto en los ensayos. Sin embargo, los estudios preclínicos han evaluado principalmente al producto natural de CBD, el cual es diluido en una gran variedad de excipientes (p.ej. aceites, alcoholes). Lo anterior, es un factor que puede limitar la capacidad del CBD de lograr interactuar con su blanco molecular en el cerebro y en consecuencia afectar su efecto terapéutico. Por ello, el CBD sintético podría ser una mejor opción de estudio a diferencia del producto natural, al mejorar su solubilidad y permeabilidad. Además, se debe trabajar en el desarrollo de derivados del CBD que ayuden a mejorar su especificidad por blancos moleculares particulares. Dentro de las opciones para administrar al CBD, la vía transdérmica debe ser evaluada al ser una vía no invasiva y una formulación de liberación prolongada controlable que podría mejorar el apego al tratamiento con CBD, por parte del paciente.

Otro punto importante ha sido el conocimiento generado sobre el uso del CBD como terapia coadyuvante a los FAEs. Esto amplía aún más la diversidad de opciones

para el tratamiento de la epilepsia farmacorresistente. La investigación de la coadministración del CBD con otros FAEs se encuentra recientemente en desarrollo y al momento parece una estrategia prometedora para el tratamiento efectivo de la epilepsia farmacorresistente. Sin embargo, aún existe mucho camino por recorrer antes de poder establecer si el CBD es o no una opción terapéutica viable en el tratamiento de la epilepsia farmacorresistente.

Finalmente, mientras que en los Estados Unidos y en Europa, el CBD ha sido puesto a disposición del público en general como medicamento, en México la legalización y regulación del uso de la *Cannabis* se encuentra en debate público desde el año 2017.

En 2017, el Diario Oficial de la Federación publicó reformas relacionadas con su empleo, mientras que la Secretaría de Salud fue comisionada para la formulación de políticas públicas para regular la utilización de la *Cannabis* con fines médicos y de investigación. A la fecha, el CBD no cuenta con las regulaciones necesarias para su uso como medicamento.

Actualmente, la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (*Cofepris*) tiene la facultad de otorgar permisos para su adquisición. No obstante, es de conocimiento general la existencia de la venta descontrolada de productos que afirman contener CBD, y que en última instancia podrían tener un efecto negativo en la salud de aquellos que los consuman, aun cuando sean adquiridos como suplementos alimenticios.

10. Conflicto de interés

Los autores del artículo declaran no tener conflicto de intereses.

11. Referencias

1. Castillo-Arellano J, Canseco-Alba A, Cutler SJ, León F. The Polypharmacological Effects of Cannabidiol. *Molecules* 2023 28(7): 3271. doi:10.3390/molecules28073271.
2. Hourfane S, Mechqoq H, Bekkali AY, Rocha JM, El Aouad N. A Comprehensive Review on Cannabis sativa Ethnobotany, Phytochemistry, Molecular Docking and Biological Activities. *Plants* 2023 12(6): 1245. doi: 10.3390/plants12061245.
3. Canseco-Alba A, Rodríguez-Manzo G. Cannabis: Drug of Abuse and Therapeutic Agent, Two Sides of the Same Coin. *Rev Invest Clin* 2023 75(3): 105-128. doi:10.24875/RIC.23000112.
4. Crocq MA. History of cannabis and the endocannabinoid system. *DCNS* 2020 22(3): 223-228. doi: 10.31887/DCNS.2020.22.3/mcrocq.
5. Russo EB, Marcu J. Cannabis Pharmacology: The Usual Suspects and a Few Promising Leads. *Adv Pharmacol* 2017 80: 67-134. doi:10.1016/bs.apha.2017.03.004.
6. Lu HC, Mackie K. Review of the Endocannabinoid System. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* 2021 6(6): 607-615. doi:10.1016/j.bpsc.2020.07.016.
7. Maguire RF, Wilkinson DJ, England TJ, O'Sullivan SE. The Pharmacological Effects of Plant-Derived versus Synthetic Cannabidiol in Human Cell Lines. *Med Cannabis Cannabinoids* 2021 4(2): 86-96. doi: 10.1159/000517120.
8. Abu-Sawwa R, Scutt B, Park Y. Emerging Use of Epidiolex (Cannabidiol) in Epilepsy. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2020 25(6): 485-499. doi: 10.5863/1551-6776-25.6.485.
9. Millar SA, Stone NL, Yates AS, O'Sullivan SE. A Systematic Review on the Pharmacokinetics of Cannabidiol in Humans. *Front Pharmacol* 2018 9: 1365. doi:10.3389/fphar.2018.01365.
10. Bergamaschi MM, Queiroz RH, Zuardi AW, Crippa JA. Safety and side effects of cannabidiol, a Cannabis sativa constituent. *Curr Drug Saf* 2011 6(4): 237-249. doi:10.2174/157488611798280924.
11. Chesney E, Oliver D, Green A, Sovi S, Wilson J, Englund A, Freeman TP, McGuire P. Adverse effects of cannabidiol: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Neuropsychopharmacology* 2020 45(11): 1799-1806. doi:10.1038/s41386-020-0667-2.
12. Martinez Naya N, Kelly J, Corna G, Golino M, Abbate A, Toldo S. Molecular and Cellular Mechanisms of Action of Cannabidiol. *Molecules* 2023 28(16): 5980. doi: 10.3390/molecules28165980.
13. Atalay S, Jarocka-Karpowicz I, Skrzydlewska E. Antioxidative and Anti-Inflammatory Properties of Cannabidiol. *Antioxidants* 2020 9(1): 21. doi:10.3390/antiox901002.
14. Henshaw FR, Dewsbury LS, Lim CK, Steiner GZ. The Effects of Cannabinoids on Pro- and Anti-Inflammatory Cytokines: A Systematic Review of In Vivo Studies. *Cannabis Cannabinoid Res* 2021 6(3): 177-195. doi: 10.1089/can.2020.0105.
15. Vrechi TAM, Leão AHFF, Morais IBM, Abílio VC, Zuardi AW, Hallak JEC, Crippa JA, Bincoletto C, Ureshino RP, Smaili SS, Pereira GJS. Cannabidiol induces autophagy via ERK1/2 activation in neural cells. *Sci Rep* 2021 11(1): 5434. doi: 10.1038/s41598-021-84879-2.
16. Yuen AWC, Keezer MR, Sander JW. Epilepsy is a neurological and a systemic disorder.

- Epilepsy Behav 2018 78: 57-61. doi: 10.1016/j.yebeh.2017.10.010.
17. Pesqueira GQ, San-Juan D, Albarrán RH, Vazquez ML, Canales GQ, Pesqueira JG. A systematic review of the epidemiology of epilepsy in Mexico during 1970 to 2020. *Arq Neuropsiquiatr* 2023 81(1): 74-80. doi: 10.1055/s-0042-1758647.
18. Löscher W, Potschka H, Sisodiya SM, Vezzani A. Drug Resistance in Epilepsy: Clinical Impact, Potential Mechanisms, and New Innovative Treatment Options. *Pharmacol Rev* 2020 72(3): 606-638. doi: 10.1124/pr.120.019539.
19. Kaculini CM, Tate-Looney AJ, Seifi A. The History of Epilepsy: From Ancient Mystery to Modern Misconception. *Cureus* 2021 13(3): e13953. doi: 10.7759/cureus.13953.
20. Russo EB. Cannabis and epilepsy: An ancient treatment returns to the fore. *Epilepsy Behav* 2017 70(Pt B): 292-297. doi:10.1016/j.yebeh.2016.09.040.
21. Franco V, Perucca E. Pharmacological and Therapeutic Properties of Cannabidiol for Epilepsy. *Drugs* 2019 79(13): 1435-1454. doi:10.1007/s40265-019-01171-4.
22. Friedman D, Sirven JI. Historical perspective on the medical use of cannabis for epilepsy: Ancient times to the 1980s. *Epilepsy Behav* 2017 70: 298-301. doi:10.1016/j.yebeh.2016.11.033.
23. Britch SC, Babalonis S, Walsh SL. Cannabidiol: pharmacology and therapeutic targets. *Psychopharmacology* 2021 238(1): 9-28. doi:10.1007/s00213-020-05712-8.
24. Löscher W. Animal Models of Seizures and Epilepsy: Past, Present, and Future Role for the Discovery of Antiseizure Drugs. *Neurochem Res* 2017 42(7): 1873-1888. doi: 10.1007/s11064-017-2222-z.
25. Lazarini-Lopes W, Do Val-da Silva RA, da Silva-Júnior RMP, Leite JP, Garcia-Cairasco N. The anticonvulsant effects of cannabidiol in experimental models of epileptic seizures: From behavior and mechanisms to clinical insights. *Neurosci Biobehav Rev* 2020 11: 166-182. doi: 10.1016/j.neubiorev.2020.01.014.
26. Zavala-Tecuapetla C, Luna-Munguia H, López-Meraz ML, Cuellar-Herrera M. Advances and Challenges of Cannabidiol as an Anti-Seizure Strategy: Preclinical Evidence. *Int J Mol Sci* 2022 23(24): 16181. doi: 10.3390/ijms232416181.
27. Devinsky O, Jones NA, Cunningham MO, Jayasekera BAP, Devore S, Whalley BJ. Cannabinoid treatments in epilepsy and seizure disorders. *Physiol Rev* 2024 104(2): 591-649. doi: 10.1152/physrev.00049.2021.
28. Lima IVA, Bellozi PMQ, Batista EM, Vilela LR, Brandão IL, Ribeiro FM, Moraes MFD, Moreira FA, de Oliveira ACP. Cannabidiol anticonvulsant effect is mediated by the PI3K pathway. *Neuropharmacology* 2020 176: 108156. doi: 10.1016/j.neuropharm.2020.108156.
29. Lazarini-Lopes W, Do Val-da Silva RA, da Silva-Júnior RMP, Silva-Cardoso GK, Leite-Panissi CRA, Leite JP, Garcia-Cairasco N. Chronic cannabidiol (CBD) administration induces anticonvulsant and antiepileptogenic effects in a genetic model of epilepsy. *Epilepsy Behav* 2021 119: 107962. doi: 10.1016/j.yebeh.2021.107962.
30. Patra PH, Barker-Haliski M, White HS, Whalley BJ, Glyn S, Sandhu H, Jones N, Bazetot M, Williams CM, McNeish AJ. Cannabidiol reduces seizures and associated behavioral comorbidities in a range of

- animal seizure and epilepsy models. *Epilepsia* 2019 60(2): 303-314. doi: 10.1111/epi.14629.
31. Socata K, Wyska E, Szafarz M, Nieoczym D, Wlaż P. Acute effect of cannabidiol on the activity of various novel antiepileptic drugs in the maximal electroshock- and 6 Hz-induced seizures in mice: Pharmacodynamic and pharmacokinetic studies. *Neuropharmacology* 2019 158: 107733. doi: 10.1016/j.neuropharm.2019.107733.
32. Klein BD, Jacobson CA, Metcalf CS, Smith MD, Wilcox KS, Hampson AJ, Kehne JH. Evaluation of Cannabidiol in Animal Seizure Models by the Epilepsy Therapy Screening Program (ETSP). *Neurochem Res* 2017 42(7): 1939-1948. doi: 10.1007/s11064-017-2287-8.
33. Vilela LR, Lima IV, Kunsch ÉB, Pinto HPP, de Miranda AS, Vieira ÉLM, de Oliveira ACP, Moraes MFD, Teixeira AL, Moreira FA. Anticonvulsant effect of cannabidiol in the pentylenetetrazole model: Pharmacological mechanisms, electroencephalographic profile, and brain cytokine levels. *Epilepsy Behav* 2017 75: 29-35. doi: 10.1016/j.yebeh.2017.07.014.
34. Jones NA, Glyn SE, Akiyama S, Hill TD, Hill AJ, Weston SE, Burnett MD, Yamasaki Y, Stephens GJ, Whalley BJ, Williams CM. Cannabidiol exerts anti-convulsant effects in animal models of temporal lobe and partial seizures. *Seizure* 2012 21(5): 344-352. doi: 10.1016/j.seizure.2012.03.001.
35. Frías-Soria CL, Pérez-Pérez D, Orozco-Suárez S, Rocha L. Cannabidiol modifies the seizure expression and effects of antiseizure drugs in a rat model of recurrent severe seizures. *Seizure* 2021 90: 67-73. doi: 10.1016/j.seizure.2021.04.008.
36. Cabral-Pereira G, Sánchez-Benito D, Díaz-Rodríguez SM, Gonçalves J, Sancho C, Castellano O, Muñoz LJ, López DE, Gómez-Nieto R. Behavioral and Molecular Effects Induced by Cannabidiol and Valproate Administration in the GASH/Sal Model of Acute Audiogenic Seizures. *Front Behav Neurosci* 2021 14: 612624. doi: 10.3389/fnbeh.2020.612624.
37. Fallah MS, Dlugosz L, Scott BW, Thompson MD, Burnham WM. Antiseizure effects of the cannabinoids in the amygdala-kindling model. *Epilepsia* 2021 62(9): 2274-2282. doi: 10.1111/epi.16973.
38. Gáll Z, Kelemen K, Tolokán A, Zolcsek I, Sável I, Bod R, Ferencz E, Vancea S, Urkon M, Kolcsár M. Anticonvulsant Action and Long-Term Effects of Chronic Cannabidiol Treatment in the Rat Pentylenetetrazole-Kindling Model of Epilepsy. *Biomedicines* 2022 10(8): 1811. doi: 10.3390/biomedicines10081811.
39. Costa AM, Russo F, Senn L, Ibatíci D, Cannazza G, Biagini G. Antiseizure Effects of Cannabidiol Leading to Increased Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma Levels in the Hippocampal CA3 Subfield of Epileptic Rats. *Pharmaceuticals* 2022 15(5): 495. doi: 10.3390/ph15050495.
40. Rosenberg EC, Chamberland S, Bazetot M, Nebet ER, Wang X, McKenzie S, Jain S, Greenhill S, Wilson M, Marley N, Salah A, Bailey S, Patra PH, Rose R, Chenouard N, Sun SED, Jones D, Buzsáki G, Devinsky O, Woodhall G, Scharfman HE, Whalley BJ, Tsien RW. Cannabidiol modulates excitatory-inhibitory ratio to counter hippocampal hyperactivity. *Neuron* 2023 111(8): 1282-1300.e8. doi: 10.1016/j.neuron.2023.01.018.
41. Hosseinzadeh M, Nikseresht S, Khodaghali F, Naderi N, Maghsoudi N. Cannabidiol Post-

- Treatment Alleviates Rat Epileptic-Related Behaviors and Activates Hippocampal Cell Autophagy Pathway Along with Antioxidant Defense in Chronic Phase of Pilocarpine-Induced Seizure. *J Mol Neurosci* 2016 58(4): 432-40. doi: 10.1007/s12031-015-0703-6.
42. Iranpanah A, Kooshki L, Moradi SZ, Saso L, Fakhri S, Khan H. The Exosome-Mediated PI3K/Akt/mTOR Signaling Pathway in Neurological Diseases. *Pharmaceutics* 2023 15(3): 1006. doi: 10.3390/pharmaceutics15031006.
43. Jîtcă G, Ősz BE, Vari CE, Rusz CM, Tero-Vescan A, Pușcaș A. Cannabidiol: Bridge between Antioxidant Effect, Cellular Protection, and Cognitive and Physical Performance. *Antioxidants* 2023 12(2): 485. doi: 10.3390/antiox12020485.
44. Chen W, Zhang J, Zhang Y, Zhang J, Li W, Sha L, Xia Y, Chen L. Pharmacological modulation of autophagy for epilepsy therapy: Opportunities and obstacles. *Drug Discov Today* 2023 28(6): 103600. doi: 10.1016/j.drudis.2023.103600.
45. Cunningham M, Azimi S, Zhang G. Intracerebral Delivery in Complex 3-D Arrays: The Intracerebral Microinjection Instrument (IMI). *World Neurosurg* 2019 127: e1172-e1175. doi:10.1016/j.wneu.2019.04.08.
46. Zhang G, Cunningham M, Zhang H, Dai Y, Zhang P, Ge G, Wang B, Bai M, Hazel T, Johe K, Xu R. First Human Trial of Stem Cell Transplantation in Complex Arrays for Stroke Patients Using the Intracerebral Microinjection Instrument. *Oper Neurosurg* 2020 18(5): 503-510. doi: 10.1093/ons/opz204. PMID: 31414136.
47. Razavi Y, Rashvand M, Sharifi A, Haghparast A, Keyhanfar F, Haghparast A. Cannabidiol microinjection into the nucleus accumbens attenuated nociceptive behaviors in an animal model of tonic pain. *Neurosci Lett* 2021 762: 136141. doi.org/10.1016/j.neulet.2021.136141.
48. Shirazi-zand Z, Ahmad-Molaei L, Motamedi F, Naderi N. The role of potassium BK channels in anticonvulsant effect of cannabidiol in pentylenetetrazole and maximal electroshock models of seizure in mice. *Epilepsy Behav* 2013 28(1): 1-7. doi: 10.1016/j.yebeh.2013.03.009.
49. Murillo-Rodríguez E, Millán-Aldaco D, Palomero-Rivero M, Mechoulam R, Drucker-Colín R. Cannabidiol, a constituent of *Cannabis sativa*, modulates sleep in rats. *FEBS Lett* 2006 580(18): 4337-4345. doi: 10.1016/j.febslet.2006.04.102.
50. Liput DJ, Hammell DC, Stinchcomb AL, Nixon K. Transdermal delivery of cannabidiol attenuates binge alcohol-induced neurodegeneration in a rodent model of an alcohol use disorder. *Pharmacol Biochem Behav* 2013 111: 120-127. doi: 10.1016/j.pbb.2013.08.013.
51. Anoshe M, Nouri K, Karimi-Haghighi S, Mousavi Z, Haghparast A. Cannabidiol efficiently suppressed the acquisition and expression of methamphetamine-induced conditioned place preference in the rat. *Behav Brain Res* 2021 404: 113158. doi: 10.1016/j.bbr.2021.113158.
52. Nouri K, Anoshe M, Karimi-Haghighi S, Mousavi Z, Haghparast A. Involvement of Hippocampal D1-Like Dopamine Receptors in the Inhibitory Effect of Cannabidiol on Acquisition and Expression of Methamphetamine-Induced Conditioned Place Preference. *Neurochem Res* 2021 46(8): 2008-2018. doi:10.1007/s11064-021-03350-w.

53. Maione S, Piscitelli F, Gatta L, Vita D, De Petrocellis L, Palazzo E, de Novellis V, Di Marzo V. Non-psychoactive cannabinoids modulate the descending pathway of antinociception in anaesthetized rats through several mechanisms of action. *Br J Pharmacol* 2011 162(3): 584-596. doi: 10.1111/j.1476-5381.2010.01063.x.
54. Lucchi C, Marcucci M, Aledresi KAMS, Costa AM, Cannazza G, Biagini G. Subthreshold Cannabidiol Potentiates Levetiracetam in the Kainic Acid Model of Temporal Lobe Epilepsy: A Pilot Study. *Pharmaceuticals* 2024 17(9): 1187. doi: 10.3390/ph17091187.
55. Gilmartin CGS, Dowd Z, Parker APJ, Harijan P. Interaction of cannabidiol with other antiseizure medications: A narrative review. *Seizure* 2021 86: 189-196. doi: 10.1016/j.seizure.2020.09.010.
56. O'Sullivan SE, Jensen SS, Nikolajsen GN, Bruun HZ, Bhuller R, Hoeng J. The therapeutic potential of purified cannabidiol. *J Cannabis Res* 2023 5(1): 21. doi: 10.1186/s42238-023-00186-9.
57. von Wrede R, Helmstaedter C, Surges R. Cannabidiol in the Treatment of Epilepsy. *Clin Drug Investig* 2021 41(3): 211-220. doi: 10.1007/s40261-021-01003-y.
58. Wheless JW, Dlugos D, Miller I, Oh DA, Parikh N, Phillips S, Renfro JB, Roberts CM, Saeed I, Sparagana SP, Yu J, Cilio MR; INS011-14-029 Study Investigators. Pharmacokinetics and Tolerability of Multiple Doses of Pharmaceutical-Grade Synthetic Cannabidiol in Pediatric Patients with Treatment-Resistant Epilepsy. *CNS Drugs* 2019 33(6): 593-604. doi: 10.1007/s40263-019-00624-4.
59. Pesántez Ríos G, Armijos Acurio L, Jimbo Sotomayor R, Cueva V, Pesántez Ríos X, Navarrete Zambrano H, Pascual S, Pesántez Cuesta G. A Pilot Study on the Use of Low Doses of CBD to Control Seizures in Rare and Severe Forms of Drug-Resistant Epilepsy. *Life* 2022 12(12): 2065. doi: 10.3390/life12122065.
60. Navarro CE. Cannabis-based magistral formulation is highly effective as an adjuvant treatment in drug-resistant focal epilepsy in adult patients: an open-label prospective cohort study. *Neurol Sci* 2023 44(1): 297-304. doi: 10.1007/s10072-022-06393-1.
61. Georgieva D, Langley J, Hartkopf K, Hawk L, Margolis A, Struck A, Felton E, Hsu D, Gidal BE. Real-world, long-term evaluation of the tolerability and therapy retention of Epidiolex® (cannabidiol) in patients with refractory epilepsy. *Epilepsy Behav* 2023 141: 109159. doi: 10.1016/j.yebeh.2023.109159.
62. Gilmartin CGS, Dowd Z, Parker APJ, Harijan P. Interaction of cannabidiol with other antiseizure medications: A narrative review. *Seizure* 2021 86: 189-196. doi:10.1016/j.seizure.2020.09.010.
63. Morrison G, Crockett J, Blakey G, Sommerville K. A Phase 1, Open-Label, Pharmacokinetic Trial to Investigate Possible Drug-Drug Interactions Between Clobazam, Stiripentol, or Valproate and Cannabidiol in Healthy Subjects. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2019 8(8): 1009-1031. doi: 10.1002/cpdd.665.
64. Gaston TE, Bebin EM, Cutter GR, Liu Y, Szaflarski JP; UAB CBD Program. Interactions between cannabidiol and commonly used antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2017 58(9): 1586-1592. doi: 10.1111/epi.13852.
65. Devinsky O, Cross JH, Laux L, Marsh E, Miller I, Nabbout R, Scheffer IE, Thiele EA, Wright S. Cannabidiol in Dravet Syndrome Study Group. Trial of Cannabidiol for Drug-

Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *N Engl J Med* 2017 376(21): 2011-2020. doi:10.1056/NEJMoa1611618.

66. Szaflarski JP, Bebin EM, Cutter G, DeWolfe J, Dure LS, Gaston TE, Kankirawatana P, Liu Y, Singh R, Standaert DG, Thomas AE, Ver Hoef LW; UAB CBD Program. Cannabidiol improves frequency and severity of seizures and reduces adverse events in an open-label add-on prospective study. *Epilepsy Behav* 2018 87: 131-136. doi: 10.1016/j.yebeh.2018.07.020.
67. Devinsky O, Patel AD, Cross JH, Villanueva V, Wirrell EC, Privitera M, Greenwood SM, Roberts C, Checketts D, VanLandingham KE, Zuberi SM, GWPCARE3 Study Group. Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox-Gastaut Syndrome. *N Engl J Med* 2018 378(20): 1888-1897. doi: 10.1056/NEJMoa1714631.
68. Devinsky O, Patel AD, Thiele EA, Wong MH, Appleton R, Harden CL, Greenwood S, Morrison G, Sommerville K, GWPCARE1 Part A Study Group. Randomized, dose-ranging safety trial of cannabidiol in Dravet syndrome. *Neurology* 2018 90(14): e1204-e1211. doi: 10.1212/WNL.0000000000005254.
69. Thiele EA, Marsh ED, French JA, Mazurkiewicz-Beldzinska M, Benbadis SR, Joshi C, Lyons PD, Taylor A, Roberts C, Sommerville K, 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): 1085-1096. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30136-3.
70. Patel AD, Mazurkiewicz-Betdzińska M, Chin RF, Gil-Nagel A, Gunning B, Halford JJ, Mitchell W, Scott Perry M, Thiele EA, Weinstock A, Dunayevich E, Checketts D, Devinsky O. Long-term safety and efficacy of

add-on cannabidiol in patients with Lennox-Gastaut syndrome: Results of a long-term open-label extension trial. *Epilepsia* 2021 62(9): 2228-2239. doi: 10.1111/epi.17000.