

REVISIÓN

Artículo bilingüe inglés/español

Farmacología clínica de cannabidiol en epilepsias refractarias

Clinical pharmacology of cannabidiol in refractory epilepsy

Paula Schaiquevich^{1,2}, Natalia Riva^{1,2}, Cecilia Maldonado³, Marta Vázquez³, Paulo Cáceres-Guido⁴

¹Medicina de Precisión, Hospital de Pediatría JP Garrahan, Buenos Aires, Argentina. ²Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, Buenos Aires, Argentina. ³Departamento de Ciencias Farmacéuticas, Facultad de Química, Universidad de La República, Montevideo, Uruguay. ⁴Unidad de Farmacocinética Clínica, Farmacia, Hospital de Pediatría JP Garrahan, Buenos Aires, Argentina.

Autor para correspondencia

Paula Schaiquevich, PhD
Medicina de Precisión,
Hospital de Pediatría J.P. Garrahan
Combate de los Pozos 1881
C1245AAL, Buenos Aires, Argentina.

Correo electrónico:
paula.schaiquevich@gmail.com

DOI: 10.7399/fh.11390

Resumen

Objetivo: El objetivo del presente trabajo es brindar una revisión sistemática y actualizada acerca de la farmacología de cannabidiol, con especial énfasis en la farmacocinética, eventos adversos e interacciones, vinculada al uso de este fármaco en epilepsias refractarias.

Método: Se realizó una revisión de los trabajos publicados y relacionados con la farmacocinética y los eventos adversos e interacciones farmacológicas de cannabidiol utilizado para el tratamiento de las epilepsias refractarias mediante una búsqueda en PubMed y LILACS.

Resultados: Los estudios originales que describen la farmacocinética de cannabidiol de manera exhaustiva son limitados aunque informativos. La absorción de cannabidiol es rápida y se incrementa la biodisponibilidad por la ingesta conjunta de comidas ricas en grasas. El cannabidiol presenta farmacocinética lineal hasta dosis de 3.000 mg/día y se acumula por la administración continua. La semivida de eliminación se referencia entre 14 y 60 horas dependiendo de los tiempos de toma de muestra del estudio farmacocinético y no se descartan modificaciones en la eliminación por la administración en dosis múltiples. De las interacciones farmacológicas entre cannabidiol con otros fármacos antiepilépticos referenciadas hasta el momento, aquella con clobazam es la que presenta mayor evidencia científica. Los eventos adversos más frecuentes asociados al uso de cannabidiol fueron de gravedad leve o moderada e incluyeron somnolencia, principalmente por el uso conjunto de clobazam, y alteraciones gastrointestinales.

Abstract

Objective: The aim of this article is to provide a systematic and updated review on the pharmacology of cannabidiol in the context of refractory epilepsy, with special emphasis on its pharmacokinetics, adverse drug reactions and drug-drug interactions.

Method: A review of the literature related to cannabidiol pharmacokinetics, adverse drug reactions and drug-drug interactions was carried out in the context of refractory epilepsy, through a search in PubMed and LILACS.

Results: Original studies that exhaustively describe the pharmacokinetics of cannabidiol are limited but informative. Cannabidiol is rapidly absorbed and its bioavailability increases when administered with high fat meals. Cannabidiol exhibits a linear pharmacokinetic profile for doses up to 3,000 mg/day and accumulates after multiple administrations. Elimination half-life has been reported between 14 h and 60 h depending on the sampling times of each study; changes in cannabidiol elimination due to continuous administration cannot be discarded. Of all reported drug-drug interactions with anticonvulsants or other co-administered drugs in patients with epilepsy, the strongest evidence is provided with clobazam. The most frequent cannabidiol-related adverse drug reactions were low to moderate and included somnolence, mainly related to concomitant administration of clobazam, and gastrointestinal alterations. Also, liver function abnormalities were reported during the use of cannabidiol and valproic acid.

PALABRAS CLAVE

Cannabidiol; Farmacocinética; Epilepsia refractaria; Eventos adversos a fármacos; Interacciones farmacológicas.

KEYWORDS

Cannabidiol; Pharmacokinetics; Drug resistant epilepsy; Adverse drug reactions; Drug interactions.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia
Articles published in this journal are licensed with a
Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

testinales. Se evidenciaron asimismo anomalías en la función hepática concomitantes con el uso de ácido valproico.

Conclusiones: Ante la creciente demanda de la utilización de cannabidiol en epilepsias refractarias, es fundamental el conocimiento de su farmacología por parte del equipo de salud. En especial, el farmacéutico clínico juega un papel primordial en la monitorización de su seguridad y eficacia. Esto permite la optimización del tratamiento clínico del cannabidiol administrado conjuntamente con otros fármacos antiepilépticos de mayor uso, lo que conduce a maximizar la actividad farmacológica y minimizar la aparición de eventos adversos al igual que de interacciones farmacológicas. El seguimiento clínico del paciente resulta fundamental para evitar la discontinuación del tratamiento o exacerbación de eventos adversos que afecten la calidad de vida del paciente.

Introducción

Cannabis sativa ha sido una herramienta importante en el arsenal terapéutico de los herbalistas y la farmacopea médica durante siglos, pero solo desde principios de la década de 1990 la ciencia ha proporcionado una mejor comprensión de sus usos terapéuticos^{1,2}. En el transcurso de los años se observa un incremento notable en el estudio de los mecanismos de acción de los cannabinoides (CB) principalmente en modelos preclínicos. Sin embargo, existen escasos reportes de casos clínicos que hayan sido adecuadamente monitorizados y aún menos estudios clínicos de eficacia, efectividad o seguridad³. Todo esto hace que el equipo de salud, incluyendo especialmente al farmacéutico clínico, deba cumplir un rol fundamental en la utilización adecuada de estas preparaciones que contienen CB tales como cannabidiol (CBD) y tetrahidrocannabinol (Δ^9 -THC)⁴. En este marco, es posible estimar que en los próximos años la expansión de usos de CB será notablemente pronunciada, situación que demanda que el profesional de la salud cuente con la formación requerida en relación con la farmacología de los CB para la correcta toma de decisiones⁴.

Respecto al CBD, la condición fisiopatológica para la cual se prescribe con mayor frecuencia es la epilepsia refractaria o resistente a otros tratamientos farmacológicos, existiendo diversos estudios clínicos que abordan la efectividad y seguridad de este tratamiento, principalmente desarrollados en niños⁵⁻¹⁰. Sin embargo, los datos referentes a los eventos adversos asociados a su uso son todavía incipientes, situación que incluso puede derivar en la discontinuación de un tratamiento farmacológicamente efectivo. Por ello, es fundamental contar con dicho conocimiento para un manejo clínico correcto del tratamiento del paciente⁴. Asimismo, el CBD, en su uso clínico de rutina, normalmente es administrado en situaciones en las que los pacientes también reciben otros fármacos y alimentos que puede generar interacciones, a partir de lo que podría surgir tanto falta de eficacia como toxicidad de los CB o de los fármacos administrados concomitantemente³.

Conclusiones: Given the increased use of cannabidiol in refractory epilepsy, a comprehensive understanding of its pharmacological profile is essential for the clinical team. Specifically, clinical pharmacists play an important role in monitoring cannabidiol's safety and efficacy. This approach leads to treatment optimization, allowing to maximizing the pharmacological activity and minimizing the occurrence of adverse events as well as drug-to-drug interactions. Clinical follow-up is essential to avoid discontinuation of treatment or exacerbation of adverse events, which may impair the patients' quality of life.

En cuanto a la farmacología, *C. sativa* contiene más de 500 compuestos representados por flavonas, terpenos y CB, habiéndose identificado también carbohidratos, ácidos grasos y sus ésteres, amidas, aminas y fitosteroles¹. Al menos 100 compuestos CB son farmacológicamente activos^{3,12,13}. El CBD y el Δ^9 -THC son, tanto desde lo cuantitativo como desde el punto de vista de las actividades farmacológicas demostradas, los principales CB de *C. sativa* (Figura 1). Los ácidos CB, presentes como metabolitos primarios en las plantas de *C. sativa*, aunque pueden poseer algunas actividades farmacológicas, no producen efecto psicotrópico significativo. El ácido cannabidiólico (CBDA) y el ácido tetrahidrocannabinol (THCA) son los precursores naturales del CBD y de Δ^9 -THC, los que se transforman por exposición a los rayos ultravioleta, al calor o almacenamiento prolongado^{2,13}.

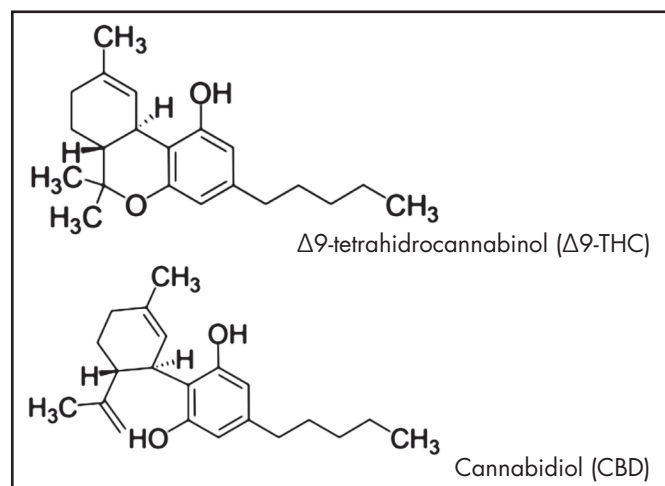
En la comprensión de la farmacología de los CB fue de gran importancia el descubrimiento de los CB endógenos o endocannabinoides como la anandamida, los receptores CB y las enzimas reguladoras, lo que se conoce en conjunto actualmente como sistema endocannabinoide¹⁴. Este sistema ejerce funciones homeostáticas reguladoras en el cerebro, la piel, el tracto digestivo, el hígado, el sistema cardiovascular, la función genitourinaria e incluso la ósea.

Los receptores de membrana celular acoplados a proteína G, hoy conocidos como CB1 y CB2, difieren en su distribución y participación biológica. Los receptores CB1 predominan en el sistema nervioso central y periférico, con una expresión menos pronunciada en otros tejidos (bazo, amígdalas, tracto gastrointestinal, útero, próstata, glándulas suprarrenales), mientras que los receptores CB2 se encuentran predominantemente en el sistema inmune con menor representación en los sistemas nerviosos central y periférico y en el tracto gastrointestinal^{13,15}. Las funciones de estos receptores también difieren entre sí: mientras los CB1 están implicados en la regulación central de la ingesta de alimentos, la respuesta a la novedad y al estrés, el comportamiento adictivo, la regulación de la actividad hepática y gastrointestinal, el olfato y la actividad cardiovascular, los CB2 estarían involucrados en la regulación inmune, neurodegeneración y en menor medida, en la participación en el procesamiento de recompensas y del comportamiento adictivo¹⁶. El receptor CB1 cerebral es a través del cual el THC ejerce sus principales efectos psicoactivos¹.

Es evidente que no todas las acciones de los CB están mediadas por receptores CB1 y CB2, participando asimismo los receptores 18 y 55 acoplados a proteína G (GPR18 y GPR55), el receptor de potencial transitorio vanilloide subtipo 1 (TRPV1) y los receptores activados por proliferadores de peroxisomas alfa y gamma (PPAR α y PPAR γ)^{13,15,17,19}. Es decir, el CBD es una sustancia no psicoactiva que está involucrada en la modulación de diferentes receptores por fuera del sistema endocannabinoide y estas interacciones ponen en evidencia sus propiedades antiepilépticas, antiinflamatorias, analgésicas y ansiolíticas^{19,22}.

En particular, en el tratamiento de la epilepsia el mecanismo de acción del CBD aún no se comprende con claridad. El CBD, que es el compuesto que parece resultar más activo para tratar esta condición, se une a más de 65 objetivos moleculares y en la mayoría de los estudios experimentales requiere de una concentración que no se alcanzaría en el cerebro humano²². Además, no debe descartarse que exista algún aporte antiepiléptico por parte del THC mediado por la activación de receptores CB1^{19,23}. Dentro de los principales objetivos moleculares del CBD se incluyen los canales de calcio voltaje-dependientes. Estos canales están involucrados en la regulación de la excitabilidad neuronal y su interacción con CBD

Figura 1. Estructura molecular de cannabidiol y Δ^9 -tetrahidrocannabinol.



causa su bloqueo, lo cual podría explicar la acción antiepiléptica²⁴. La acción agonista de CBD con el TRPV1 determina una desensibilización de estos canales con la consiguiente normalización de calcio intracelular²⁴. En cuanto a los receptores de serotonina, los subtipos 5-HT_{1A} y 5-HT_{2A} podrían representar un objetivo terapéutico válido del CBD^{19,24}. Otros receptores relacionados con la actividad de CBD en epilepsia incluyen los canales iónicos activados por glicina, el GPR55, el receptor para el ácido γ -aminobutírico tipo A (GABA_A), la modulación de la adenosina, la proteína del canal selectivo de aniones dependiente de voltaje (VDAC1) y la liberación del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α)^{21,25,27}. Adicionalmente, el CBD parece generar acciones anticonvulsivas a través del bloqueo de los receptores opioides μ y δ ²⁴. El CBD también parece tener un efecto antiinflamatorio en el sistema nervioso al disminuir las funciones proinflamatorias y la señalización en los astrocitos para prevenir el aumento de las citocinas inflamatorias (IL-6) en los modelos animales de epilepsia. Sin embargo, el papel que juega la inflamación neural en el inicio y el mantenimiento de las convulsiones continúa bajo investigación¹⁹. Asimismo, otros CB como el cannabimono y los homólogos de propilo de Δ 9-THC y CBD (respectivamente, Δ 9-tetrahidrocannabivarina y cannabidivarina) también demostraron actividad en el sistema nervioso central pero su farmacología molecular y los mecanismos de acción son menos conocidos²⁰.

El CBD puede modular algunos de los efectos del Δ 9-THC, ya que reduce la psicoactividad del Δ 9-THC, mejorando su tolerabilidad y ampliando así su ventana terapéutica. Incluso, el CBD podría contrarrestar algunas de las acciones psicoactivas de la activación de CB1 en el cerebro, posiblemente mediante la mejora indirecta de la actividad de los receptores de adenosina A1. Esto puede explicar en parte por qué los usuarios de preparaciones de cannabis que contienen una alta relación de cantidad de CBD respecto de Δ 9-THC tienen menos probabilidades de desarrollar síntomas psicóticos que aquellos que consumen preparaciones en las que esta relación es baja. Estos y otros mecanismos de acción del CBD pueden contribuir al efecto llamado "séquito" entre el CBD y el THC y la capacidad del CBD para reducir los efectos secundarios psicoactivos del THC^{16,20}. Asimismo, el CBD puede complementar los efectos antiespasmódicos del Δ 9-THC²⁰.

La terapéutica con CBD involucra la administración frecuente y continua del fármaco durante un tratamiento crónico. La farmacocinética de CBD es altamente variable respecto de la vía de administración que se utilice, el tipo de producto y los fármacos concomitantes administrados, las condiciones patológicas del paciente e incluso la administración de comidas y bebidas, entre otros factores. Es por ello, que en este trabajo sólo se contempla la farmacocinética y farmacodinamia de CBD contenido en productos aprobados por autoridades sanitarias. Esta situación permite suponer que al ser elaborados bajo procedimientos de buenas prácticas de producción, ser conocida y reproducible la composición del producto, se asegura que la variabilidad en la farmacocinética o la seguridad y eficacia no dependa de las características farmacotécnicas del producto.

Además, es importante notar que la farmacocinética de CBD varía según la especie animal. Es por ello que debe tenerse en cuenta este factor cuando se realizan los estudios, para no extrapolar directamente al humano y obtener conclusiones erróneas²⁸.

Así entonces, el presente trabajo desarrolla una revisión del estado actual de la farmacología del CBD, con especial énfasis en la farmacocinética, interacciones y eventos adversos asociados a su uso en epilepsias refractarias, brindando herramientas fundamentales para la atención clínica.

Métodos

Para realizar la presente revisión se analizaron estudios preclínicos y de cohortes de pacientes adultos y pediátricos, habiéndose revisado las bases de datos PubMed y LILACS a diciembre de 2019. Se utilizaron los siguientes términos MeSH: "cannabidiol", "pharmacokinetics", "bioavailability", "adverse drug events", "drug interactions" y términos libres en español. Asimismo, se consideraron los siguientes filtros disponibles en PubMed, aplicados de manera secuencial, aditiva y alternativa: "Other animals", "Humans", "Clinical trials", "Adults: +19 years" y "Child: birth-18 years". A los fines de analizar parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos de CBD y su relación, se consideraron sólo aquellos que fuesen estudios originales realizados *in vitro*, en modelos animales y población humana pediátrica o adulta, según corresponda para cada variable analizada, y siempre que estuviese disponible el manuscrito en su formato de texto completo.

Resultados

Se encontraron un total de 2.783 artículos acerca de CBD, de los cuales 61 cumplían con los criterios de selección ampliados. Finalmente, 31 artículos fueron trabajos originales *in vitro*, en humanos o en animales y se incluyeron en la presente revisión.

Farmacocinética

En cuanto a la absorción de CBD, ésta es rápida y se alcanzan concentraciones plasmáticas luego de 0,5 a 6 horas tras su administración en adultos y niños^{29,34}. En un estudio en voluntarios adultos se analizó el comportamiento de CBD tras dosis únicas y ascendentes entre 1.500 y 6.000 mg, alcanzándose la concentración máxima en plasma (C_{máx}) entre 3 a 5 horas (T_{máx}) de su administración independientemente de la dosis³⁰. Asimismo, se constató que CBD responde a una cinética no lineal a partir de la dosis de 4.500 mg (aproximadamente 64 mg/kg/día, considerando 70 kg de peso promedio del adulto), ya que tanto el C_{máx} como el área bajo la curva definida por la concentración en función del tiempo (ABC) mostraron aumentos menores que los proporcionales al aumento de dosis. Como no se registraron diferencias en la semivida de eliminación con las distintas dosis de CBD, los resultados de este trabajo sugieren que la causa de este comportamiento es la disminución de la biodisponibilidad con dosis crecientes de CBD³⁰. En niños se observó un incremento lineal en la exposición sistémica de CBD entre las dosis de 10 y 40 mg/kg/día⁷.

Frente a la administración repetida de 750 mg o 1.500 mg de CBD cada 12 horas se alcanzó el estado estacionario luego de 2 a 4 días, observándose el T_{máx} del CBD y de los metabolitos cercano a 3 horas, independientemente de la dosis. En esta cohorte de voluntarios evaluados a dosis múltiples de 750 y 1.500 mg se observó la acumulación de CBD entre dos y tres veces y al duplicar la dosis de CBD se incrementó la exposición sistémica al doble, lo cual se corresponde con farmacocinética lineal en el rango de dosis evaluado³⁰. Otro dato interesante de este estudio fue que la exposición sistémica de CBD administrado por la noche fue entre dos y seis veces mayor que el valor registrado luego de la toma por la mañana (obtenida tras la administración de CBD en ayuno de 8 a 12 horas), posiblemente debido a un efecto postprandial y de cronofarmacocinética.

Si bien no existe un estudio acerca de la biodisponibilidad oral de CBD, se estima que ésta es baja (6-10%) debido al efecto de primer paso mediado principalmente por la enzima CYP3A4, la subfamilia P450 más abundante expresada en el intestino delgado que funciona como barrera frente a los xenobióticos^{35,37}. Además, la alta hidrofobicidad del CBD, y por lo tanto baja solubilidad en los fluidos gastrointestinales, justifica la baja biodisponibilidad oral de CBD³⁷.

Estudios incipientes ponen en evidencia la influencia de los alimentos en la biodisponibilidad de CBD. Así, el trabajo publicado por Zgair *et al.* muestra el aumento en la biodisponibilidad oral de CBD en modelos animales al administrar junto a una comida rica en lípidos probablemente por favorecer la absorción de CBD mediada por el transporte linfático intestinal³⁸. En adultos sanos, distintos estudios mostraron que la administración de una dosis de 300, 750 o 1.500 mg de CBD junto con la ingesta de una comida hipercalórica rica en grasas resultó en un incremento de cuatro veces la exposición sistémica al fármaco respecto de su administración en ayunas^{30,32,33}. Algunos autores incluso reportan que la variabilidad en las concentraciones plasmáticas de CBD fue menor luego de la administración con comidas³⁰. Además, la administración de 750 mg de CBD junto con una comida baja en calorías o bien con leche derivó asimismo en el incremento de la biodisponibilidad del CB entre tres y cuatro veces dada la reducción en el volumen de distribución aparente (V_d/F) y el *clearance* aparente (Cl/F) pero no así de la semivida de eliminación (t_{1/2})³³. Por todo lo antedicho, se infiere que la administración de CBD junto con la ingesta de alimentos implica un aumento en su biodisponibilidad. Una explicación plausible implica que la comida rica en grasas incrementa el tiempo de tránsito gastrointestinal y estimula la secreción de ácidos biliares que emulsionan las grasas o los compuestos hidrofóbicos, favoreciendo la disolución y absorción de CBD. No obstante, sería sumamente interesante estudiar si este incremento en la biodisponibilidad se relaciona con una mejora en el control del desarrollo de convulsiones sin alterar la frecuencia de aparición de eventos adversos.

No es de descartar el rol que pueden tener las bombas de flujo como son los transportadores dependientes de ATP en la biodisponibilidad y disposición de fármacos³⁹.

Como el CBD es poco soluble en agua y está sujeto a un extenso metabolismo de primer paso en el tracto gastrointestinal, una vía alternativa para incrementar la velocidad de absorción y mejorar la biodisponibilidad es la administración sublingual^{40,41}. Esta vía de administración pasa por alto el metabolismo de primer paso, de modo que el principio activo pasa directamente al torrente sanguíneo. Igualmente puede conducir a una biodisponibilidad disminuida dada la existencia de una glándula salival debajo de la lengua que se estimula por las formulaciones sublinguales, lo que resulta difícil para los pacientes evitar tragar y por ende podría conducir a una biodisponibilidad disminuida similar a la ingesta oral⁴².

En cuanto a la distribución, tanto el CBD como sus metabolitos se unen fuertemente a proteínas plasmáticas (> 95%) y están principalmente unidos a lipoproteínas de baja densidad, con hasta un 10% de presencia en los glóbulos rojos y solo un 2-3% como fármaco libre^{20,43-47}. Dada su naturaleza lipofílica, se distribuye ampliamente en el organismo, en primera instancia en órganos de alta irrigación sanguínea, luego en tejidos menos vascularizados y finalmente en la grasa corporal, siendo este último un lugar de almacenamiento a largo plazo. Esta preferencia por los tejidos grasos aumenta la posibilidad de acumulación formando depósitos tras la administración crónica, especialmente en los pacientes con alta adiposidad. Los CB atraviesan la placenta y se excretan por la leche materna durante la lactancia. En estudios en animales gestantes, las concentraciones plasmáticas de CB en el feto fueron un 10% de las maternas^{48,49}.

En adultos sanos que recibieron una dosis entre 1.500 y 6.000 mg de CBD el Vd/F resulta en valores altos comprendidos entre 1.111-1.909 l, lo que constata el elevado volumen de distribución del fármaco³⁰. Si bien no existe información acerca de las concentraciones de CBD en los distintos tejidos humanos, luego de su administración oral en ratas se observó que la concentración en el cerebro de los animales fue el 30% de aquella alcanzada en sangre, mostrando una distribución homogénea en las distintas regiones cerebrales^{50,51}.

A partir de estudios realizados en modelos *in vitro* de hígado humano se propone que los procesos enzimáticos responsables del metabolismo del CBD involucran la oxidación mediada por las isoenzimas de la familia de citocromos P450 (CYP) CYP2C19, CYP3A4 y en menor medida CYP1A1, CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6 y CYP3A5, así como la actividad de glucuroniltransferasa de la uridinadifosfato glucuronidasa (UGT) UGT1A7, UGT1A9 y UGT2B7^{52,53}. Estas reacciones involucran la oxidación de la molécula hacia la formación de 7-OH-CBD y modificaciones posteriores que resultan en la formación de más de 100 metabolitos identificados en distintos organismos⁵⁴. La enzima CYP2C19 media la formación del metabolito farmacológicamente activo 7-OH-CBD. Este es, a su vez, transformado por el CYP3A4 al compuesto inactivo pero mayoritario en sangre de humanos, el 7-COOH-CBD^{30,33,52,54}. Además, el CBD se metaboliza en menor medida a 6-OH-CBD a través de las enzimas CYP2C19 y CYP3A, al igual que a otros metabolitos inactivos a través de las enzimas CYP1A y CYP3^{54,58}. Es importante señalar que si bien los metabolitos mayoritarios son el 6-OH, 7-OH y 7-COOH-CBD, el perfil de metabolitos difiere entre especies animales y, por lo tanto, la extrapolación al humano de los resultados obtenidos en animales debe realizarse con cautela.

La eliminación del CBD intacto, el glucurónido de CBD y los metabolitos solos o conjugados se produce principalmente por vía fecal, siendo la vía renal de menor importancia⁵⁷. Hace más de tres décadas, en un estudio realizado en voluntarios adultos sanos que recibieron una inyección endovenosa de 20 mg de CBD deuterado se determinó que el *clearance* de CBD fue de 960-1.560 ml/min y la semivida de eliminación de 24 horas^{58,59}. El 16% del total eliminado se recolectó en orina y correspondió a CBD como molécula intacta, y en menor proporción a los conjugados de CBD. En las heces se encontró el 33% de los productos eliminados principalmente como CBD inalterado y en menor proporción, los metabolitos mono y dihidroxilados, los derivados carboxílicos y los conjugados glucurónidos⁵⁹.

Tras la administración oral de CBD, en distintos trabajos realizados en adultos se referenciaron valores de Cl/F entre 6 y 20 l/h/kg independientemente de la dosis, lo que sugiere una importante eliminación del fármaco^{30,33}. En niños, hasta el momento de la presente revisión, sólo existe un estudio luego de la ingesta de aceite de CBD, habiéndose referenciado valores de Cl/F de 24 a 38 l/h/kg para todos los pacientes, ya reciben

CBD o CBD con clobazam⁷. Es importante señalar que en adultos con alteración hepática severa el Cl/F fue sólo de 0,3 l/h/kg, tal como se discute en el apartado siguiente⁶⁰.

Para fármacos como el CBD que muestran una distribución a nivel del tejido adiposo amplia, lo que resulta en una disminución multiexponencial en la concentración plasmática, la $t_{1/2}$ comúnmente calculada puede resultar engañosa, ya que el equilibrio entre las concentraciones en plasma y tejido adiposo se alcanza lentamente. Este hecho explica los valores disímiles de $t_{1/2}$ de CBD referenciados en la literatura tanto en adultos como en niños luego de dosis única o múltiples que oscilan entre 14 y 60 horas^{7,30,33}.

Farmacocinética en la disfunción hepática

Como se mencionó, el metabolismo de CBD es principalmente hepático, por lo que es de suponer que alteraciones en la funcionalidad de este órgano afecten a la farmacocinética del CBD. Recientemente se referenció el efecto de la disfunción hepática en la farmacocinética de CBD en adultos con función hepática normal o con alteraciones leves, medianas y severas⁶⁰. La exposición sistémica a CBD se incrementó entre dos y cinco veces cuanto mayor fue la severidad de la disfunción hepática. Asimismo, se incrementó la $t_{1/2}$ y disminuyó consecuentemente el Cl/F en los pacientes con mayor compromiso hepático. En cuanto a los metabolitos, la exposición sistémica a 6-OH y 7-OH-CBD se incrementó a mayor disfunción hepática. Por el contrario, la exposición sistémica a 7-COOH-CBD disminuyó en pacientes con compromiso hepático severo, dada probablemente la reducción en la capacidad metabólica. A propósito de estos resultados, la ficha técnica de Epidiolex®, medicamento que contiene como principio activo CBD, recomienda el ajuste de dosis en pacientes con disfunción hepática moderada y severa⁴³. Estos resultados denotan la necesidad de realizar la monitorización cercana de los pacientes con disfunción hepática.

Farmacocinética en pediatría

Tras la administración de una dosis de 1,25 mg/kg/día de CBD en pacientes pediátricos con epilepsias refractarias, la $C_{máx}$ fue aproximadamente 30 ng/ml y el $T_{máx}$ de 2,5 horas⁵. En ese mismo estudio, la administración de dosis repetidas de 5, 10 o 20 mg/kg/día resultó en una $C_{máx}$ media de CBD de 130 ng/ml, 242 ng/ml y 380 ng/ml, respectivamente, lo cual demuestra el incremento lineal en la exposición sistémica a CBD respecto de la dosis en el rango de estudio. No obstante, los autores reportaron una variabilidad en el ABC de entre 20 y 120%. El metabolito mayoritario fue el 7-COOH-CBD, con una exposición entre 12 y 17 veces mayor respecto de aquella de CBD, mientras que la exposición sistémica a 6-OH-CBD fue menor al 6%. El cociente entre la exposición de 6-OH-CBD y CBD se mantuvo constante en el tiempo de tratamiento para los tres niveles de dosis pero no así para aquel entre el ABC de 7-COOH-CBD y de CBD, lo que muestra la importancia de la vía metabólica del CBD hacia 7-COOH-CBD y la acumulación de este metabolito.

En otro estudio de farmacocinética en pediatría⁷ tras la administración durante 10 días de una formulación farmacéutica sintética de CBD diferente a la del estudio anteriormente discutido y a dosis de 10, 20 y 40 mg/kg/día *bid*, se observó un incremento proporcional en la exposición del CB respecto de la dosis administrada. Los valores medios de $C_{máx}$ reportados para cada dosis fueron 120 ng/ml, 220 ng/ml y 427 ng/ml, respectivamente, lo que apoya la suposición de linealidad en la farmacocinética de CBD. Sin embargo, estos valores de $C_{máx}$ son prácticamente el doble de lo reportado en el estudio pediátrico publicado por Devinsky *et al.*⁵, lo cual puede atribuirse al número de muestras obtenido para caracterizar el perfil cinético y a la diferencia entre las formulaciones de CBD estudiadas. Además, los autores reportan una $t_{1/2}$ de CBD entre 20 y 30 horas, independientemente de la dosis, apoyando la hipótesis de cinética lineal. Es importante señalar que los autores reportaron una alta variabilidad interindividual en la farmacocinética del CBD y, en particular, menores concentraciones de CBD en los niños menores de dos años respecto de los otros grupos de pacientes pediátricos. Estos resultados nos llevan a enfatizar la necesidad de caracterizar la farmacocinética del CBD para cada producto comercializado y a la monitorización de CBD para adecuar la dosis según los requerimientos individuales y del grupo etario.

Interacciones farmacológicas

Las interacciones entre fármacos pueden ser aditivas, sinérgicas o antagónicas, lo que puede llevar a una respuesta terapéutica alterada (fallo

terapéutico o toxicidad]. Las interacciones farmacocinéticas se presentan principalmente por ser el CBD un fármaco que se metaboliza ampliamente por las enzimas del CYP450 y, por ende, la administración concomitante de fármacos inductores o inhibidores de las isoenzimas que participan de la biotransformación de CBD modificarán su exposición sistémica. Es importante enfatizar que pueden existir distintos tipos y grados de interacción entre los fármacos administrados conjuntamente y los productos que contienen CBD comercializados en el mercado, más aún cuando en múltiples casos éstos no corresponden a medicamentos aprobados por la autoridad sanitaria y su composición y pureza son desconocidas. Así, si la concentración de CBD en el producto es más baja o alta que la referenciada en su información, puede no manifestarse la interacción o, por el contrario, ser notablemente mayor a la registrada para productos con CBD de grado farmacéutico. Por ello, aquí solo se abordan las interacciones evidenciadas en estudios que utilizaron productos farmacéuticos de CBD.

En voluntarios adultos se evaluaron las interacciones entre Sativex® (composición: CBD y THC en proporción 1:1) y rifampicina, ketoconazol u omeprazol. La administración de dosis repetidas de rifampicina, conocido inductor de CYP3A4 y CYP2C19, resultó en la reducción al 50% en la exposición sistémica de CBD (y de THC) y el incremento del Cl/F, mientras que la administración concomitante con ketoconazol (inhibidor de CYP3A4) derivó en un incremento del 100% en la exposición sistémica de CBD. Los inhibidores moderados del CYP2C19 como el omeprazol no mostraron efecto en la farmacocinética de CBD^{61,62}.

La actividad inhibitoria *in vitro* de CBD sobre el CYP2C19 se trasladó a la clínica de pacientes con encefalopatías epilépticas dada la frecuente administración conjunta de CBD y clobazam (CLB). La biotransformación del CLB involucra la desmetilación del compuesto resultando en el metabolito activo N-desmetil-clobazam (N-CLB), reacción catalizada por las enzimas CYP3A4, CYP2C19 y CYP2B6. Posteriormente, N-CLB se hidroxila al metabolito inactivo 4'-OH-N-CLB a través del CYP2C19⁶³. Es por ello que la administración conjunta de CLB con CBD, inhibidor del CYP2C19 y CYP3A4, lleva a la inhibición del metabolismo del N-CLB, su acumulación y el desarrollo de eventos adversos como somnolencia^{64,67}.

En pacientes pediátricos con epilepsias, el tratamiento conjunto con CBD y CLB no derivó en la alteración de la exposición sistémica a CLB pero sí en la elevación en 500% de la concentración de N-CLB luego de 21 días del tratamiento conjunto. Asimismo, el cociente entre las concentraciones de N-CLB y CLB aumentaron hasta un 660% respecto del primer día de tratamiento con CBD, lo que denota la inhibición metabólica de N-CLB y la consecuente acumulación de este metabolito⁶⁶. En concordancia, el estudio publicado por Geoffrey *et al.* en pacientes pediátricos que recibieron CBD (escalando la dosis desde 5 mg/kg hasta 25 mg/kg/día) y CLB, se referenció un incremento del 500% en los niveles de N-CLB por el tratamiento conjunto con CBD, los cuales se correspondieron con el desarrollo de somnolencia que pudo resolverse al disminuir la dosis de CLB⁶⁷. No obstante, las concentraciones de CBD también pueden modificarse, habiéndose referenciado un incremento al doble en la exposición a CBD en pacientes que recibieron 40 mg/kg/día de CBD conjuntamente con CLB⁷. En estos pacientes pediátricos las concentraciones de CLB y N-CLB fueron el doble de aquellas observadas en los pacientes que recibieron dosis menores de CBD. Por último, en pacientes adultos y niños con epilepsias que recibieron CBD (dosis inicial de 5 mg/kg/día e incrementos hasta un máximo de 50 mg/kg/día)⁶⁶ se observó el incremento en los niveles plasmáticos de N-CLB, topiramato y zonisamida con el aumento de la dosis de CBD posiblemente por la competencia por el metabolismo mediado por el CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4.

El único estudio realizado en voluntarios sanos adultos diseñado para cuantificar la interacción entre clobazam, estiripentol o valproato y CBD y los metabolitos de CBD mostró un incremento notable en la exposición del N-CLB sin alteración de la farmacocinética de estiripentol, valproato o del metabolito del valproato en la administración conjunta con CBD⁶⁴. Por su parte, la administración repetida de clobazam produjo un incremento de la exposición de 7-OH-CBD pero no de CBD o de 7-COOH-CBD, y el estiripentol derivó en una disminución leve pero significativa de la exposición de 7-OH-CBD y 7-COOH-CBD. Nuevamente, el valproato no alteró la farmacocinética del CBD.

Existen interacciones que sufren otros fármacos por la administración de CBD dado su efecto inhibitorio sobre la actividad de CYP2C19 y CYP3A4,

y en menor medida sobre CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1, CYP2A6, CYP2B6, CYP3A5, CYP2D6 y CYP2C9 y en las enzimas de glucuronidación UGT1A9, UGT2B^{73,55,57,68,69}. Por esto, se recomienda el ajuste de dosis de fármacos sujetos a metabolismo por estas enzimas como el ácido valproico. Por su parte, fenobarbital, carbamazepina y fenitoína son inductores enzimáticos, lo que podría llevar a una disminución de los niveles de CBD según datos obtenidos *in vitro*⁵³. Además, el CBD puede causar un aumento en los niveles de los antiepilépticos por inhibición enzimática o alterar la actividad de glicoproteína P (Pgp).

Algunos estudios *in vitro* y en animales han demostrado que el CBD interactúa de alguna manera con transportadores dependientes de ATP: proteína resistente al cáncer de mama (Bcrp) y Pgp. Por lo tanto, la modulación de estos transportadores de eflujo por el CBD puede impactar también en la absorción y disposición de otros medicamentos administrados conjuntamente. Según algunos estudios preclínicos, el CBD inhibe la Pgp y Bcrp, y de esta manera puede causar cambios farmacocinéticos en otros fármacos que son sustratos de estos transportadores^{70,73}. A pesar de que los inhibidores son a menudo sustratos, los estudios *in vitro* con células MDCK (*Madin-Darby Canine Kidney*) o los estudios *in vivo* en modelos murinos muestran que el CBD no es un sustrato de Pgp sino que actúa provocando una regulación negativa en la expresión de Pgp^{74,75}. Si esto es así, y debido a que en la epilepsia refractaria se habla de una sobreexpresión de estos transportadores, el uso concomitante de CBD y fármacos antiepilépticos que son sustratos de estos transportadores como la fenitoína, sería beneficioso, ya que conduciría a una mayor concentración de estos fármacos antiepilépticos en el sitio de acción.

En conclusión, se refuerza el concepto de monitorización terapéutica de los fármacos antiepilépticos, incluido el CBD, ya que las interacciones fármaco-fármaco pueden conducir a efectos adversos (toxicidad o fracaso terapéutico).

Eventos adversos asociados a cannabidiol

Distintos estudios realizados en pacientes pediátricos con síndrome de Dravet y convulsiones resistentes que recibieron entre 5 y 20 mg/kg/día de CBD en dos dosis junto a otros fármacos antiepilépticos referenciaron que al menos el 90% de los pacientes manifestaron eventos adversos (EA)^{5,6}. Los EA más frecuentes fueron somnolencia, diarrea, disminución del apetito, fatiga, vómitos, fiebre, letargia, convulsiones, infecciones del tracto respiratorio superior y resultados anormales en las pruebas de función hepática^{5,6,7,34}. El 84% fue de gravedad leve o moderada en el grupo de CBD y relacionados con su administración. Dentro de los EA graves se incluyeron fiebre, convulsiones, tromboflebitis, apnea y erupción cutánea^{6,7}. Si bien algunos estudios referencian que los EA se desarrollaron sin relación con la dosis, otros sí establecen la existencia de dicha relación dosis-EA, incluyendo la disminución del apetito, la incidencia de diarrea, el aumento de peso, la somnolencia e hiperactividad psicomotora como dependientes de la dosis de CBD^{5,7}. En pacientes para quienes la pérdida de peso fue clínicamente significativa, la reducción de la dosis o la interrupción de CBD generalmente condujeron a la estabilización y aumento de peso⁸. Es importante señalar que el 80% de los pacientes que desarrolló somnolencia recibían conjuntamente CLB. La reducción de la dosis de CLB permitió resolver los EA en la mayoría de los pacientes. Otro dato significativo es que aquellos pacientes en terapia con ácido valproico mostraron un marcado incremento de los niveles de enzimas hepáticas^{5,6,34}. En algunos casos, estos valores elevados regresaron al valor inicial luego de disminuir la dosis de valproato o finalizar el tratamiento con CBD^{5,6,8}.

En otro estudio retrospectivo, en 70 pacientes pediátricos, adolescentes y adultos jóvenes con epilepsia refractaria, se evaluaron los EA tras recibir una solución oleosa de CBD a dosis inicial de CBD de 1-3 mg/kg/día y aumentos hasta 16 mg/kg/día administrados en dos dosis. Los cinco fármacos antiepilépticos concomitantes más usados fueron ácido valproico, clobazam, vigabatrina, lamotrigina y fenobarbital, seguidos por levetiracetam, topiramato, rufinamida, oxcarbazepina y otros. Se informaron EA en cinco niños. Un paciente tuvo motilidad reducida a una dosis de 20 mg/kg/día, pero lo resolvió al reducir la dosis a 10 mg/kg/día. Un paciente obeso mórbido, que recibía altas dosis de CBD (1.000 mg/día), tuvo enuresis nocturna, resolviéndose luego de disminuir la dosis a 800 mg/día. La eosinofilia de un paciente motivó la suspensión del tratamiento con CBD, aunque su asociación con el CBD no fue clara. El dolor estomacal desarrollado en un paciente se asoció con enzimas hepáticas ligeramente elevadas, que normalizaron al reducirse la dosis de CBD⁹.

Tabla 1. Eventos adversos frecuentes a cannabidiol

Clasificación	Eventos adversos
Frecuentes	<ul style="list-style-type: none"> - Dermatológicos: Erupciones o sarpullidos. - Gastrointestinales: Disminución del apetito, diarrea y vómitos. - Inmunológicos: Infecciones (tracto respiratorio superior). - Neurológicos: Astenia, insomnio (o dificultad para dormir o desórdenes del sueño), somnolencia (en general concomitante a clobazam), sedación, mareos, convulsiones, catatonía. - Otros: Fatiga, anemia, malestar general, cambios en el comportamiento normal, ataxia, pérdida de peso y fiebre.
Graves	<ul style="list-style-type: none"> - Hepáticos: Incremento en las concentraciones de las enzimas hepáticas aminotransferasas. - Psiquiátricos: Comportamiento o ideación suicida. - Respiratorios: Hipoxia y fallo respiratorio. - Otros: Pérdida de peso.

En base a lo descrito, se enumeran los eventos adversos frecuentes y aquellos graves en la tabla 1.

Discusión

La utilización creciente de CBD en el tratamiento de las epilepsias refractarias ha despertado el interés no sólo de la comunidad científica y clínica, sino de la población en general, quienes se involucran en el uso y acciones de este fármaco. Por ello, es extremadamente importante que el equipo de salud, y en especial el farmacéutico clínico, se encuentre informado acerca de los usos aprobados por las agencias regulatorias, los mecanismos de acción, la farmacocinética, la efectividad y la seguridad del tratamiento. Esto permite la optimización de la terapéutica de CBD como parte del tratamiento con múltiples fármacos antiepilépticos, lo cual puede traer, consecuentemente, la aparición de EA asociados al tratamiento conjunto o desarrollado en el marco de interacciones farmacológicas. Asimismo, el conocimiento de los EA a CBD y su adecuado manejo clínico es de suma importancia para optimizar el tratamiento, evitando su discontinuación o disminuyendo la calidad de vida del paciente con epilepsias refractarias. Así, los datos aportados en el presente trabajo tienen una implicación directa en el trabajo del equipo de salud para el manejo del paciente con epilepsias refractarias en tratamiento con CBD.

Los estudios originales discutidos en el presente trabajo proveen información acerca de la farmacocinética de CBD obtenida en modelos preclínicos, así como en distintas poblaciones etarias humanas sanas o con diferentes estados fisiopatológicos.

Se referencia una rápida absorción de CBD, observándose un T_{máx} entre 0,5 y 4 horas, que puede extenderse hasta las 6 horas de la administración del CB^{5,7,30,32,33}. La cantidad de fármaco en la circulación sistémica se incrementa cuatro veces ante la ingesta conjunta de comidas ricas en grasas respecto de la condición de ayuno^{30,32,33}. Las alteraciones en la biodisponibilidad de CBD según el tipo de alimento ingerido son fundamentales y refuerzan la necesidad del equipo de salud de comunicar claramente al paciente las precauciones a seguir en cuanto a la ingesta de CBD en ayunas o con alimentos y de mantener la misma pauta a lo largo del tratamiento. Por otro lado, consideramos que es necesario continuar las investigaciones en este ámbito para evaluar si el incremento en la biodisponibilidad de CBD por administración conjunta de comidas ricas en grasas se asocia (o no) con la mayor frecuencia de EA asociados al CBD o cambios en la efectividad.

La administración continua de CBD resulta en la acumulación del fármaco, y dosis crecientes del mismo hasta una dosis máxima de 3.000 mg/día en adultos (aproximadamente 40 mg/kg/día considerando un peso promedio de 70 kg) y de 40 mg/kg en niños, son proporcionales a la exposición sistémica correspondiente a un comportamiento de farmacocinética lineal^{5,7,30}.

Bibliografía

1. Pain S. A potted history. *Nature*. 2015;525(7570):S10-1. DOI: 10.1038/525S10a
2. Russo EB, Marcu J. Cannabis pharmacology: The usual suspects and a few promising leads. *Adv Pharmacol*. 2017;80:67-134. DOI: 10.1016/bbs.apha.2017.03.004

Dosis superiores mostraron la falta de linealidad en la cinética, posiblemente debida a la disminución de la absorción de este fármaco lipofílico.

En cuanto a la eliminación, es principalmente metabólica y los valores de semivida de eliminación luego de la ingesta oral de CBD se encuentran dentro del intervalo de 14 a 60 horas^{7,30,32,33}. Esta gran variación puede ser atribuida a la demora en el equilibrio entre las concentraciones de CBD en plasma y en tejidos periféricos, principalmente adiposo, por lo que los tiempos de toma de muestra del estudio farmacocinético deben ser lo suficientemente prolongados, lo cual no ocurre en todos los estudios referenciados. También es necesario incrementar los estudios en relación con las posibles modificaciones farmacocinéticas por la administración de dosis múltiples de CBD respecto de la dosis única. En los casos de alteraciones hepáticas severas, es recomendable el ajuste de dosis dada la disminución en el aclaramiento del fármaco⁶⁰.

Los pacientes con epilepsias refractarias se encuentran polimedicados, situación que deriva en el potencial desarrollo de diversas interacciones medicamentosas. Asimismo, el CBD es un sustrato e inhibidor de diversas enzimas de la familia de los citocromos P450, por lo que es esperable que se manifiesten diversas interacciones farmacológicas⁵³⁻⁵⁸. Hasta el momento, la interacción de CBD con CLB es la que presenta mayor evidencia científica *in vitro* e *in vivo*^{64,65,67}. Esta interacción farmacocinética deriva en el incremento de los niveles del metabolito de CLB. Los EA descritos más frecuentes asociados al uso de CBD fueron de gravedad leve o moderada e incluyeron somnolencia, principalmente por el uso conjunto de CLB, y alteraciones gastrointestinales. Asimismo, se referencian anomalías en la función hepática concomitante al uso de ácido valproico y en baja proporción EA graves^{5,6,8,9}.

Dentro de las limitaciones del presente trabajo se debe señalar que nos hemos abocado a la farmacocinética y farmacodinamia de CBD referenciada en relación con el tratamiento de epilepsias refractarias y, por lo tanto, puede existir bibliografía adicional excluida del presente trabajo. Asimismo, una limitación del trabajo es la falta de análisis estadístico de los datos discutidos de manera cualitativa, siendo los mismos limitados dados los escasos reportes en literatura hallados hasta el momento.

Por todo lo comentado, la presente revisión brinda una actualización en el conocimiento de la farmacocinética y farmacodinamia de CBD para reforzar el trabajo del farmacéutico clínico en el abordaje del paciente con epilepsias refractarias en tratamiento con CBD.

Financiación

Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, Argentina; Hospital de Pediatría JP Garrahan, Buenos Aires, Argentina.

Conflicto de intereses

Los autores no declaran conflictos de interés.

3. Perucca E. Cannabinoids in the treatment of epilepsy: Hard evidence at last? *J Epilepsy Res*. 2017;7(2):61-76. DOI: 10.14581/jer.17012
4. Caceres Guido P, Riva N, Calle G, Dell'Orso M, Gatto M, Sberna N, et al. Medicinal cannabis in Latin America: History, current state of regulation, and the role

- of the pharmacist in a new clinical experience with cannabidiol oil. *J Am Pharm Assoc.* 2020;60(1):212-5. DOI: 10.1016/j.japh.2019.09.012
5. Devinsky O, Patel AD, Thiele EA, Wong MH, Appleton R, Harden CL, *et al.* Randomized, dose-ranging safety trial of cannabidiol in Dravet syndrome. *Neurology.* 2018; 90(14): e1204-11. DOI: 10.1212/WNL.0000000000005254.
 6. 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(7):2011-20. DOI: 10.1056/NEJMoal611618
 7. Wheless JW, Dlugos D, Miller I, Oh DA, Parikh N, Phillips S, *et al.* 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
 8. Sands TT, Rahdari S, Oldham MS, Caminha Nunes E, Tilton N, Cilio MR. Long-term safety, tolerability, and efficacy of cannabidiol in children with refractory epilepsy: Results from an expanded access program in the US. *CNS Drugs.* 2019;33(1):47-60. DOI: 10.1007/s40263-018-0589-2
 9. Neubauer D, Perkovic Benedik M, Osredkar D. Cannabidiol for treatment of refractory childhood epilepsies: Experience from a single tertiary epilepsy center in Slovenia. *Epilepsy Behav.* 2018;81:79-85. DOI: 10.1016/j.yebeh.2018.02.009
 10. Silvestro S, Mammata S, Cavalli E, Bramanti P, Mazzon E. Use of cannabidiol in the treatment of epilepsy: Efficacy and security in clinical trials. *Molecules.* 2019;24(8):1459. DOI: 10.3390/molecules24081459
 11. Pellati F, Brighenti V, Sperlea J, Marchetti L, Bertelli D, Benvenuti S. New methods for the comprehensive analysis of bioactive compounds in Cannabis sativa L. (hemp). *Molecules.* 2018;23(10). DOI: 10.3390/molecules23102639
 12. Lafaye G, Karila L, Blecha L, Benyamina A. Cannabis, cannabinoids, and health. *Dialogues Clin Neurosci.* 2017;19(3):309-16.
 13. Bow EW, Rimoldi JM. The structure-function relationships of classical cannabinoids: CB1/CB2 modulation. *Perspect Medicin Chem.* 2016;8:17-39. DOI: 10.4137/PMC.S32171
 14. Zhang X. Handbook of cannabis by Roger Pertwee. Oxford, UK: Oxford University Press, 2014. *Br J Psychol.* 2015;106(3):547-8. DOI: 10.1111/bjpp.12138
 15. Fernández-Ruiz J. Fármacos cannabinoides para las enfermedades neurológicas: ¿qué hay detrás? *Rev Neurol.* 2012;54(10):613-28. DOI: 10.33588/m.5410.2011689
 16. Szafarski JP, Bebin EM. Cannabis, cannabidiol, and epilepsy—from receptors to clinical response. *Epilepsy Behav.* 2014;41:277-82. DOI: 10.1016/j.yebeh.2014.08.135
 17. Dunn SL, Wilkinson JM, Crawford A, Bunning RAD, Le Maitre CL. Expression of cannabinoid receptors in human osteoarthritic cartilage: Implications for future therapies. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2016;1(1):3-15. DOI: 10.1089/can.2015.0001
 18. Moran BM, McKillop AM, O'Harte FP. Development of novel ligands for peptide GPCRs. *Curr Opin Pharmacol.* 2016;31:57-62. DOI: 10.1016/j.coph.2016.08.009
 19. Gaston TE, Szafarski JP. Cannabis for the treatment of epilepsy: An update. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2018;18(11):73. DOI: 10.1007/s11910-018-0882-y
 20. 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(6):791-802. DOI: 10.1111/epi.12631
 21. Morales P, Reggio PH, Jagerovic N. An overview on medicinal chemistry of synthetic and natural derivatives of cannabidiol. *Front Pharmacol.* 2017;8:422. DOI: 10.3389/fphar.2017.00422
 22. Ali S, Scheffer IE, Sadleir LG. Efficacy of cannabinoids in paediatric epilepsy. *Dev Med Child Neurol.* 2019;61(1):13-8. DOI: 10.1111/dmcn.14087
 23. Rosenberg EC, Patra PH, Whalley BJ. Therapeutic effects of cannabinoids in animal models of seizures, epilepsy, epileptogenesis, and epilepsy-related neuroprotection. *Epilepsy Behav.* 2017;70(Pt B):319-27. DOI: 10.1016/j.yebeh.2016.11.006
 24. Reddy DS, Galub VM. The pharmacological basis of cannabis therapy for epilepsy. *J Pharmacol Exp Ther.* 2016;357(1):45-55. DOI: 10.1124/jpet.115.230151
 25. Chemin J, Monteil A, Perez-Rogues E, Nargeot J, Lory P. Direct inhibition of T-type calcium channels by the endogenous cannabinoid anandamide. *EMBO J.* 2001;20(24):7033-40. DOI: 10.1093/emboj/20.24.7033
 26. Sylantsev S, Jensen TP, Ross RA, Rusakov DA. Cannabinoid- and lysophosphatidylinositol-sensitive receptor GPR55 boosts neurotransmitter release at central synapses. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2013;110(13):5193-8. DOI: 10.1073/pnas.1211204110
 27. Ibeas Bih C, Chen T, Nunn AV, Bazetou M, Dallas M, Whalley BJ. Molecular targets of cannabidiol in neurological disorders. *Neurotherapeutics.* 2015;12(4):699-730. DOI: 10.1007/s13311-015-0377-3
 28. Deiana S, Watanabe A, Yamasaki Y, Amada N, Arthur M, Fleming S, *et al.* Plasma and brain pharmacokinetic profile of cannabidiol (CBD), cannabidivarin (CBDV), Delta(9)-tetrahydrocannabinol (THCV) and cannabigerol (CBG) in rats and mice following oral and intraperitoneal administration and CBD action on obsessive-compulsive behaviour. *Psychopharmacology (Berl).* 2012;219(3):859-73. DOI: 10.1007/s00213-011-2415-0
 29. 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
 30. Taylor L, Gidal B, Blakey G, Tayo B, Morrison G. A phase I, randomized, double-blind, placebo-controlled, single ascending dose, multiple dose, and food effect trial of the safety, tolerability and pharmacokinetics of highly purified cannabidiol in healthy subjects. *CNS Drugs.* 2018;32(11):1053-67. DOI: 10.1007/s40263-018-0578-5
 31. Bialer M, Johannessen SI, Levy RH, Perucca E, Tomson T, White HS. Progress report on new antiepileptic drugs: A summary of the Twelfth Eilat Conference (EILAT XII). *Epilepsy Res.* 2015;111:85-141. DOI: 10.1016/j.epilepsyres.2015.01.001
 32. Birnbaum AK, Karanam A, Marino SE, Barkley CM, Rummel RP, Roslawski M, *et al.* Food effect on pharmacokinetics of cannabidiol oral capsules in adult patients with refractory epilepsy. *Epilepsia.* 2019;60(8):1586-92. DOI: 10.1111/epi.16093
 33. Crockett J, Critchley D, Tayo B, Berwaerts J, Morrison G. A phase I, randomized, pharmacokinetic trial of the effect of different meal compositions, whole milk, and alcohol on cannabidiol exposure and safety in healthy subjects. *Epilepsia.* 2020;61(2):267-77. DOI: 10.1111/epi.16419
 34. Huntsman RJ, Tang-Wai R, Alcorn J, Vong S, Acton B, Corley S. Dosage related efficacy and tolerability of cannabidiol in children with treatment-resistant epileptic encephalopathy: Preliminary results of the CARE-E Study. *Front Neurol.* 2019;10:716. DOI: 10.3389/fneur.2019.00716
 35. Thummel KE. Gut instincts: CYP3A4 and intestinal drug metabolism. *J Clin Invest.* 2007;117(11):3173-6. DOI: 10.1172/JCI34007
 36. Paine MF, Hart HL, Ludington SS, Haining RL, Rettie AE, Zeldin DC. The human intestinal cytochrome P450 "pie". *Drug Metab Dispos.* 2006;34(5):880-6. DOI: 10.1124/dmd.105.008672
 37. Grotenhermen F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. *Clin Pharmacokinet.* 2003;42(4):327-60. DOI: 10.2165/00003088-200342040-00003
 38. Zgair A, Wong JC, Lee JB, Mistry J, Sivak O, Wasan KM, *et al.* Dietary fats and pharmaceutical lipid excipients increase systemic exposure to orally administered cannabis and cannabis-based medicines. *Am J Transl Res.* 2016;8(8):3448-59.
 39. Fromm MF. Importance of P-glycoprotein for drug disposition in humans. *Eur J Clin Invest.* 2003;33(Suppl 2):6-9. DOI: 10.1046/j.1365-2362.33.s2.4.x
 40. Cherniakov I, Izgelov D, Barasch D, Davidson E, Domb AJ, Hoffman A. Piperine-nanoparticles as a novel oral delivery system of cannabinoids: Pharmacokinetic evaluation in healthy volunteers in comparison to buccal spray administration. *J Control Release.* 2017;266:1-7. DOI: 10.1016/j.jconrel.2017.09.011
 41. Atsman J, Cherniakov I, Izgelov D, Hoffman A, Domb AJ, Deusch L, *et al.* PTL401, a new formulation based on pro-nano dispersion technology, improves oral cannabinoids bioavailability in healthy volunteers. *J Pharm Sci.* 2018;107(5):1423-9. DOI: 10.1016/j.xphs.2017.12.020
 42. Dev A, Mundke MS, Pawar PK, Mohanty S. Critical aspects in sublingual route of drug delivery. *Pharm Biol Eval.* 2016;3(1):42-9.
 43. Epidiolex® (cannabidiol) oral solution, CV. Initial U.S. Approval: 2018 [consultado: 02/2020]. Disponible en: https://www.epidiox.com/sites/default/files/EPIDIOLEX_Full_Prescribing_Information.pdf
 44. Hunt CA, Jones RT. Tolerance and disposition of tetrahydrocannabinol in man. *J Pharmacol Exp Ther.* 1980;215(1):35-44.
 45. Wahlgvist M, Nilsson IM, Sandberg F, Agurell S. Binding of delta-1-tetrahydrocannabinol to human plasma proteins. *Biochem Pharmacol.* 1970;19(9):2579-84. DOI: 10.1016/0006-2952(70)90007-9
 46. Klausner HA, Wilcox HG, Dingell JV. The use of zonal ultracentrifugation in the investigation of the binding of delta-9-tetrahydrocannabinol by plasma lipoproteins. *Drug Metab Dispos.* 1975;3(4):314-9.
 47. Widman M, Agurell S, Ehrnebo M, Jones G. Binding of (+) and (-)-delta-1-tetrahydrocannabinol and (-)-delta-7-hydroxy-delta-1-tetrahydrocannabinol to blood cells and plasma proteins in man. *J Pharm Pharmacol.* 1974;26(11):914-6. DOI: 10.1111/j.2042-7158.1974.tb09207.x
 48. What you should know about using cannabis, including CBD, when pregnant or breastfeeding? The Food and Drug Administration (FDA); 2019 [consultado: 02/2020]. Disponible en: [fda.gov/consumers/consumer-updates/what-you-should-know-about-using-cannabis-including-cbd-when-pregnant-or-breastfeeding](https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/what-you-should-know-about-using-cannabis-including-cbd-when-pregnant-or-breastfeeding)
 49. US National Library of Medicine. Drugs and Lactation Database (LactMed) [base de datos en Internet]. Bethesda (MD): 2006, p. CASRN: 8063-14-7 [consultado: 02/2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501587/>.
 50. Alozie SO, Martin BR, Harris LS, Dewey VL. 3H-delta-9-Tetrahydrocannabinol, 3H-cannabidiol and 3H-cannabivarin: penetration and regional distribution in rat brain. *Pharmacol Biochem Behav.* 1980;12(2):217-21. DOI: 10.1016/0091-3057(80)90359-7

51. Siemens AJ, Walczak D, Buckley FE. Characterization of blood disappearance and tissue distribution of [³H]cannabidiol. *Biochem Pharmacol.* 1980;29(3):462-4. DOI: 10.1016/0006-2952(80)90532-8
52. Stout SM, Cimino NM. Exogenous cannabinoids as substrates, inhibitors, and inducers of human drug metabolizing enzymes: a systematic review. *Drug Metab Rev.* 2014;46(1):86-95. DOI: 10.3109/03602532.2013.849268
53. Jiang R, Yamaori S, Takeda S, Yamamoto I, Watanabe K. Identification of cytochrome P450 enzymes responsible for metabolism of cannabidiol by human liver microsomes. *Life Sci.* 2011;89(5-6):165-70. DOI: 10.1016/j.lfs.2011.05.018
54. Harvey DJ. Metabolism and pharmacokinetics of the cannabinoids. En: Watson RR, (ed.). *Biochemistry and Physiology of Substance Abuse.* Boca Ratón (FL): CRC Press; 1991. p. 279-365.
55. Yamaori S, Okamoto Y, Yamamoto I, Watanabe K. Cannabidiol, a major phyto-cannabinoid, as a potent atypical inhibitor for CYP2D6. *Drug Metab Dispos.* 2011;39(11):2049-56. DOI: 10.1124/dmd.111.041384
56. Brown NK, Harvey DJ. In vitro metabolism of cannabichromene in seven common laboratory animals. *Drug Metab Dispos.* 1990;18(6):1065-70.
57. Huestis MA. Pharmacokinetics and metabolism of the plant cannabinoids, Δ⁹-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and cannabinol. En: Pertwee RG (ed.) *Cannabinoids. Handbook of Experimental Pharmacology*, vol 168. Springer: Berlin, Heidelberg; 2005. DOI: https://doi.org/10.1007/3-540-26573-2_23
58. Ujvary I, Hanus L. Human metabolites of cannabidiol: A review on their formation, biological activity, and relevance in therapy. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2016;1(1):90-101. DOI: 10.1089/can.2015.0012
59. Ohlsson A, Lindgren JE, Andersson S, Agurell S, Gillespie H, Hollister LE. Single-dose kinetics of deuterium-labelled cannabidiol in man after smoking and intravenous administration. *Biomed Environ Mass Spectrom.* 1986;13(2):77-83. DOI: 10.1002/bms.1200130206
60. Taylor L, Crockett J, Tayo B, Morrison G. A phase 1, open-label, parallel-group, single-dose trial of the pharmacokinetics and safety of cannabidiol (CBD) in subjects with mild to severe hepatic impairment. *J Clin Pharmacol.* 2019;59(8):1110-9. DOI: 10.1002/jcph.1412
61. Stott C, White L, Wright S, Wilbraham D, Guy G. A Phase I, open-label, randomized, crossover study in three parallel groups to evaluate the effect of rifampicin, ketoconazole, and omeprazole on the pharmacokinetics of THC/CBD oromucosal spray in healthy volunteers. *SpringerPlus.* 2013;2(1):236. DOI: 10.1186/2193-1801-2-236
62. Jiang R, Yamaori S, Okamoto Y, Yamamoto I, Watanabe K. Cannabidiol is a potent inhibitor of the catalytic activity of cytochrome P450 2C19. *Drug Metab Pharmacokin.* 2013;28(4):332-8. DOI: <https://doi.org/10.2133/dmpk.DMPK-12-RG-129>
63. Huddart R, Leeder JS, Altman RB, Klein TE. PharmGKB summary: clobazam pathway, pharmacokinetics. *Pharmacogenet Genomics.* 2018;28(4):110-5. DOI: 10.1097/FPC.0000000000000327
64. 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):1009-31. DOI: 10.1002/cpdd.665
65. 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(11):2224-34. DOI: 10.1111/epi.16355
66. 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):1586-92. DOI: 10.1111/epi.13852
67. Geoffrey AL, Pollack SF, Bruno PL, Thiele EA. Drug-drug interaction between clobazam and cannabidiol in children with refractory epilepsy. *Epilepsia.* 2015;56(8):1246-51. DOI: 10.1111/epi.13060
68. Zendulka O, Dovrtelova G, Noskova K, Turjap M, Šulcová A, Hanuš L, et al. Cannabinoids and cytochrome P450 interactions. *Curr Drug Metab.* 2016;17(3):206-26. DOI: 10.2174/1389200217666151210142051
69. Arellano AL, Papaseit E, Romaguera A, Torrens M, Farre M. Neuropsychiatric and general interactions of natural and synthetic cannabinoids with drugs of abuse and medicines. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2017;16(5):554-66. DOI: 10.2174/1871527316666170413104516
70. Holland M, Lau D, Allen J, Arnold J. The multidrug transporter ABCG2 (BCRP) is inhibited by plant-derived cannabinoids. *Br J Pharmacol.* 2007;152(5):815-24. DOI: 10.1038/sj.bjpp.0707467
71. Holland M, Panetta J, Hoskins J, Bebawy M, Roufogalis BD, Allen JD, et al. The effects of cannabinoids on P-glycoprotein transport and expression in multidrug resistant cells. *Biochem Pharmacol.* 2006;71(8):1146-54. DOI: 10.1016/j.bcp.2005.12.033
72. Feinshtein V, Erez O, Ben-Zvi Z, Eshkoli T, Sheizaf B, Sheiner E, et al. Cannabidiol enhances xenobiotic permeability through the human placental barrier by direct inhibition of breast cancer resistance protein: An ex vivo study. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;209(6):e1-573.e15. DOI: 10.1016/j.ajog.2013.08.005
73. Zhu HJ, Wang JS, Markowitz JS, Donovan JL, Gibson BB, Gefroh HA, et al. Characterization of P-glycoprotein inhibition by major cannabinoids from marijuana. *J Pharmacol Exp Ther.* 2006;317(2):850-7. DOI: 10.1124/jpet.105.098541
74. Feinshtein V, Erez O, Ben-Zvi Z, Erez N, Eshkoli T, Sheizaf B, et al. Cannabidiol changes P-gp and BCRP expression in trophoblast cell lines. *Peer J.* 2013;1:e153. DOI: 10.7717/peerj.153
75. Brzozowska N, Li K, Wang X, Booth J, Stuart J, McGregor IS, et al. ABC transporters P-gp and Bcrp do not limit the brain uptake of the novel antipsychotic and anticonvulsant drug cannabidiol in mice. *Peer J.* 2016;4:e2081. DOI: 10.7717/peerj.2081