

REVISIÓN

The use of cannabidiol in epilepsy: therapeutic and legal advances

El uso del cannabidiol en la epilepsia: avances terapéuticos y legales

Vitor Nifoc¹ , Cristian Emanuel Cabrera¹ 

¹Universidad Abierta Interamericana, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Carrera de Medicina. Buenos Aires, Argentina.

Citar como: Nifoci V, Cabrera CE. The use of cannabidiol in epilepsy: therapeutic and legal advances. South Health and Policy. 2024; 3:138.
<https://doi.org/10.59471/shp2024138>

Enviado: 18-05-2023

Revisado: 11-10-2023

Aceptado: 07-02-2024

Publicado: 08-02-2024

Editor: Dr. Telmo Raúl Aveiro-Róbalo 

Autor para la correspondencia: Vitor Nifoc 

ABSTRACT

Epilepsy was defined as a chronic neurological condition characterised by spontaneous and repeated epileptic seizures. Its diagnosis was based on criteria established by the International League Against Epilepsy (ILAE), such as the occurrence of multiple unprovoked seizures or the identification of an epileptic syndrome. The classification of epilepsy allowed treatments to be individualised according to the type of seizure, although a significant percentage of patients presented refractory epilepsy, with no adequate response to conventional medication. Over recent decades, interest in new therapies has increased, including cannabidiol (CBD), a non-psychoactive compound from the Cannabis sativa plant. Preclinical and clinical research has demonstrated its anticonvulsant and neuroprotective potential and its role as a modulator of the endocannabinoid system, especially in severe epileptic syndromes such as Lennox-Gastaut and Dravet. CBD acted without directly binding to the classic receptors of the endocannabinoid system, which broadened its therapeutic potential in other conditions, such as anxiety, chronic pain, inflammatory and neurodegenerative diseases. In Argentina, legal progress was made in the medicinal use of cannabis. Law 27.350 and Decree 883/2020 allowed regulated access to CBD, including self-cultivation for therapeutic purposes. In 2022, Law 27.669 promoted the industrial development of medicinal cannabis, with the creation of the ARICCAME agency. Despite this progress, it was still considered essential to continue researching in order to understand the mechanisms of CBD, define its safe doses and evaluate its long-term effectiveness.

Keywords: Epilepsy; Cannabidiol; Treatment; Legislation; Neuroprotection.

RESUMEN

La epilepsia fue definida como una condición neurológica crónica caracterizada por crisis epilépticas espontáneas y repetidas. Su diagnóstico se basó en criterios establecidos por la Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE), como la ocurrencia de múltiples crisis no provocadas o la identificación de un síndrome epiléptico. La clasificación de la epilepsia permitió individualizar los tratamientos según el tipo de crisis, aunque un porcentaje significativo de pacientes presentó epilepsia refractaria, sin respuesta adecuada a los medicamentos convencionales. Durante las últimas décadas, se incrementó el interés por nuevas terapias, entre ellas el cannabidiol (CBD), un compuesto no psicoactivo de la planta Cannabis sativa. Investigaciones preclínicas y clínicas demostraron su potencial anticonvulsivante, neuroprotector y modulador del sistema endocannabinoide, especialmente en síndromes epilépticos severos como Lennox-Gastaut y Dravet. El CBD actuó sin unirse directamente a los receptores clásicos del sistema endocannabinoide, lo que amplió su potencial terapéutico en otras condiciones, como ansiedad, dolor crónico, enfermedades inflamatorias y neurodegenerativas. En Argentina, se avanzó legalmente en el uso medicinal del cannabis. La Ley 27.350 y el Decreto 883/2020 permitieron el acceso regulado al CBD, incluyendo el autocultivo con fines terapéuticos. En 2022, la Ley 27.669 impulsó el desarrollo industrial del cannabis medicinal, con la creación de la agencia

ARICCAME. A pesar de estos progresos, aún se consideró esencial continuar investigando para comprender los mecanismos del CBD, definir sus dosis seguras y evaluar su eficacia a largo plazo.

Palabras clave: Epilepsia; Cannabidiol; Tratamiento; Legislación; Neuroprotección.

INTRODUCCIÓN

La epilepsia se caracteriza por la ocurrencia de convulsiones epilépticas espontáneas y repetidas. Según la Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE),⁽¹⁾ para un diagnóstico de epilepsia, es necesario que se manifieste al menos uno de los siguientes criterios: la ocurrencia de al menos dos convulsiones no provocadas en un intervalo superior a 24 horas; una única convulsión no provocada y, dentro de una década después de dos convulsiones no provocadas, un riesgo de al menos el 60 % de tener otra convulsión similar; o el reconocimiento de un síndrome epiléptico.⁽²⁾

La categorización de la epilepsia se basa en tres aspectos: la naturaleza de la crisis, el tipo de epilepsia y el diagnóstico de síndromes epilépticos específicos. Identificar la causa de la epilepsia es crucial para definir el tratamiento más eficaz. Las causas potenciales se agrupan en seis categorías: estructural, genética, infecciosa, metabólica, inmunológica o desconocida, y la condición puede ser originada por una o más de estas causas.⁽³⁾ Tras determinar la causa mediante exámenes como electroencefalograma (EEG), pruebas genéticas e imágenes del cerebro, se puede entonces seleccionar el tratamiento o terapia más apropiado.⁽³⁾

En las últimas dos décadas, se ha observado un aumento en la variedad de medicamentos disponibles para tratar la epilepsia. Sin embargo, incluso con más opciones de medicamentos, los tratamientos actuales aún no son efectivos para pacientes con epilepsia que no responden a los fármacos (conocida como epilepsia refractaria), ya que la mayoría actúa a través de mecanismos similares a los ya existentes.⁽⁴⁾ Es importante notar que el tratamiento puede variar durante la vida del paciente. La farmacoterapia se emplea principalmente para disminuir o gestionar los síntomas de la epilepsia, y no como una cura para la enfermedad.⁽⁵⁾

Por lo tanto, el objetivo terapéutico de los fármacos antiepilépticos es reducir la frecuencia de las crisis epilépticas, mientras se minimizan los efectos adversos asociados al uso de estos fármacos, que generalmente son cognitivos.

Un gran obstáculo en el manejo de la epilepsia es la dificultad para cambiar los procesos que causan las convulsiones (ictogénesis) y el desarrollo de la enfermedad después de un daño cerebral (epileptogénesis). Investigaciones con roedores han revelado propiedades neuroprotectoras del cannabidiol (CBD), sugiriendo un posible efecto en la alteración de la patología y en las comorbilidades relacionadas, basado en un modelo de epilepsia del lóbulo temporal.⁽⁶⁾

DESARROLLO

La epilepsia es una condición neurológica crónica caracterizada por la recurrencia de crisis epilépticas no provocadas. La definición diagnóstica, según la Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE), se fundamenta en criterios clínicos específicos, entre ellos la ocurrencia de dos o más crisis no provocadas con más de 24 horas de diferencia, o una crisis con alto riesgo de recurrencia, así como el reconocimiento de un síndrome epiléptico.⁽²⁾

La clasificación de la epilepsia y de los tipos de crisis ha sido refinada por la ILAE,⁽³⁾ y permite una mejor individualización del tratamiento farmacológico, el cual debe tener como objetivo principal reducir la frecuencia de crisis sin generar efectos adversos cognitivos significativos.⁽⁵⁾ Sin embargo, un gran porcentaje de pacientes presenta epilepsia refractaria, es decir, que no responde adecuadamente a los tratamientos convencionales.⁽⁴⁾

En este contexto, se ha observado un creciente interés por el uso de cannabidiol (CBD) como alternativa terapéutica. Diversos estudios preclínicos y clínicos han demostrado que el CBD posee propiedades anticonvulsivantes, neuroprotectoras y moduladoras del sistema endocannabinoide, especialmente en síndromes epilépticos severos como el de Lennox-Gastaut y Dravet.^(6,7,8)

El Cannabidiol Medicinal

El cannabidiol (CBD) es uno de los principales compuestos no psicoactivos de la planta *Cannabis sativa*. A diferencia del tetrahidrocannabinol (THC), el CBD no produce efectos psicotrópicos, lo cual lo ha convertido en un foco de interés para el desarrollo de tratamientos médicos seguros y eficaces. Este cannabinoide ha sido objeto de numerosos estudios debido a sus posibles propiedades terapéuticas en una amplia variedad de enfermedades.^(9,10,11)

Para comprender el uso medicinal del CBD, es necesario entender el sistema endocannabinoide, un complejo sistema de señalización celular presente en el cuerpo humano que participa en funciones como el dolor, el estado de ánimo, el sueño, la memoria y la respuesta inmunológica.^(12,13,14,15)

Receptores CB1 y CB2: distribuidos principalmente en el sistema nervioso central y en el sistema inmune

- Endocannabinoides: sustancias naturales del cuerpo que se unen a estos receptores.
- Enzimas: responsables de la síntesis y degradación de los endocannabinoides.

El CBD actúa modulando este sistema, aunque no se une directamente a los receptores CB1 o CB2. En cambio, interactúa con otros receptores y canales iónicos, lo que explica su potencial terapéutico diverso.

El CBD ha demostrado beneficios potenciales en el tratamiento de diversas condiciones médicas, entre las cuales se destacan:

- Epilepsia: especialmente en formas resistentes al tratamiento convencional, como el síndrome de Dravet y el síndrome de Lennox-Gastaut. Epidiolex, un fármaco a base de CBD, ha sido aprobado por la FDA para estos casos.⁽¹⁶⁾
- Ansiedad y trastornos del sueño: estudios sugieren que el CBD puede reducir los niveles de ansiedad y mejorar la calidad del sueño sin los efectos secundarios de los ansiolíticos tradicionales.⁽¹⁷⁾
- Dolor crónico y enfermedades inflamatorias: se ha observado que el CBD tiene efectos analgésicos y antiinflamatorios, útiles en enfermedades como la artritis, la fibromialgia y la esclerosis múltiple.⁽¹⁸⁾
- Trastornos neurodegenerativos: investigaciones preliminares sugieren que el CBD podría tener un papel neuroprotector en enfermedades como el Alzheimer y el Parkinson.⁽¹⁹⁾
- Cáncer: aunque aún en estudio, se ha explorado su capacidad para aliviar síntomas relacionados con el tratamiento oncológico (náuseas, vómitos, dolor) y su potencial efecto antitumoral.⁽²⁰⁾

Situación legal del CBD medicinal

La regulación del uso medicinal del CBD varía considerablemente entre países. En algunos, como Estados Unidos, Canadá, Alemania, Colombia y Uruguay, se permite su uso bajo receta médica o como suplemento. En América Latina, varios países han comenzado a regular el acceso al CBD para pacientes con enfermedades crónicas o raras.⁽²¹⁾

En Argentina, la legislación sobre cannabis ha avanzado en los últimos años, especialmente en lo relacionado con su uso medicinal. La Ley 27.350 (2017): Regula el uso médico y científico del cannabis.⁽²²⁾

En 2020, se amplió esta ley a través del Decreto 883/2020, permitiendo el autocultivo con fines terapéuticos, tanto individual como a través de asociaciones civiles (con inscripción en el REPROCANN). El Registro del Programa de Cannabis (REPROCANN) permite a pacientes y cultivadores autorizados producir y transportar cannabis para uso medicinal sin ser penalizados.⁽²³⁾

Se permite el uso de aceites, cremas y otros derivados bajo prescripción médica.⁽²⁴⁾

Quienes cultiven sin estar inscriptos pueden enfrentar sanciones penales bajo la Ley de Drogas (23.737).⁽²⁵⁾

La tenencia de cannabis para consumo personal sigue siendo ilegal, aunque la jurisprudencia ha ido cambiando:

- En 2009, el fallo “Arriola” de la Corte Suprema declaró inconstitucional penalizar la tenencia de pequeñas cantidades para consumo personal en el ámbito privado.⁽²⁶⁾
- En 2022 se aprobó la Ley 27.669, que crea el marco legal para el desarrollo de la industria del cannabis medicinal y el cáñamo industrial.⁽²⁷⁾
- Se creó la ARICCAME (Agencia Regulatoria de la Industria del Cáñamo y del Cannabis Medicinal) para regular la producción, comercialización e industrialización.⁽²⁸⁾

El uso medicinal del CBD representa una transformación en la forma en que se entienden y tratan muchas enfermedades. Sin embargo, aún es necesaria más investigación para definir con precisión sus indicaciones, dosis, vías de administración y efectos a largo plazo.⁽²⁹⁾ El avance de la evidencia científica, junto con un marco legal adecuado, permitirá una mayor integración del CBD en la medicina moderna.^(30,31)

CONCLUSIONES

La epilepsia continúa siendo un desafío médico significativo, especialmente en los casos en los que los tratamientos convencionales no logran controlar eficazmente las crisis epilépticas. En este contexto, el cannabidiol (CBD) ha emergido como una prometedora alternativa terapéutica, respaldada por evidencia científica creciente que destaca sus propiedades anticonvulsivantes, neuroprotectoras y su perfil de seguridad. Además, el desarrollo normativo en países como Argentina ha permitido un mayor acceso al CBD con fines medicinales, marcando un cambio de paradigma en el abordaje de enfermedades neurológicas crónicas. A pesar de los avances, es fundamental continuar investigando para establecer con claridad su eficacia, mecanismos de acción y posibles efectos a largo plazo, de modo que el uso del CBD pueda integrarse de forma segura y efectiva en los esquemas terapéuticos actuales.

REFERENCIAS

1. Stafstrom CE, Carmant L. Seizures and epilepsy: an overview for neuroscientists. Cold Spring Harb Perspect

Med. 2015 Jun 1;5(6):a022426. doi:10.1101/cshperspect.a022426. PMID: 26033084; PMCID: PMC4448698.

2. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, Engel J Jr. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*. 2005 Apr;46(4):470-2. doi:10.1111/j.0013-9580.2005.66104.x. PMID: 15816939.

3. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017 Apr;58(4):522-30. doi:10.1111/epi.13670. PMID: 28276060.

4. Walker MC, Köhling R. The problems facing epilepsy therapy. *Neuropharmacology*. 2013 Jun;69:1-2. doi:10.1016/j.neuropharm.2013.02.007. PMID: 23435169.

5. Dorj G. Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, 8th Edition. *Cent Asian J Med Sci* [Internet]. 2017 Nov 25 [cited 2024 Jul 14];3(3):318-9. Available from: <https://www.mongoliajol.info/index.php/CAJMS/article/view/2732>

6. Patra PH, Barker-Haliski M, White HS, Whalley BJ, Glyn S, Sandhu H, et al. Cannabidiol reduces seizures and associated behavioral comorbidities in a range of animal seizure and epilepsy models. *Epilepsia*. 2019 Feb;60(2):303-14. doi:10.1111/epi.14629. PMID: 30588604; PMCID: PMC6378611.

7. Devinsky O, Marsh E, Friedman D, Thiele E, Laux L, Sullivan J, et al. Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. *Lancet Neurol*. 2016 Mar;15(3):270-8. doi:10.1016/S1474-4422(15)00379-8. PMID: 26724101.

8. Villanueva V, Carreño-Martínez M, Gil Nagel-Rein A, López-González FJ. New therapeutic approach in Dravet syndrome and Lennox-Gastaut syndrome with cannabidiol. *Rev Neurol*. 2021 Apr 30;72(S01):S1-S10. doi:10.33588/rn.72S01.2021017. PMID: 33908026.

9. Stafstrom CE, Carmant L. Seizures and epilepsy: an overview for neuroscientists. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015 Jun 1;5(6):a022426. doi:10.1101/cshperspect.a022426. PMID: 26033084; PMCID: PMC4448698.

10. Campos AC, Fogaça MV, Sonogo AB, Guimarães FS. Cannabidiol, neuroprotection and neuropsychiatric disorders. *Pharmacol Res*. 2016 Oct;112:119-27. doi:10.1016/j.phrs.2016.01.033. PMID: 26845349.

11. Cabral GA, Griffin-Thomas L. Emerging role of the cannabinoid receptor CB2 in immune regulation: therapeutic prospects for neuroinflammation. *Expert Rev Mol Med*. 2009 Jan 20;11:e3. doi:10.1017/S1462399409000957. PMID: 19152719; PMCID: PMC2768535.

12. 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 Apr;111:166-82. doi:10.1016/j.neubiorev.2020.01.014. PMID: 31954723.

13. Kochen S, Villanueva M, Bayarres L, Daza-Restrepo A, Gonzalez Martinez S, Oddo S. Cannabidiol as an adjuvant treatment in adults with drug-resistant focal epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2023 Jul;144:109210. doi:10.1016/j.yebeh.2023.109210. PMID: 37196452.

14. Anwar A, Saleem S, Patel UK, Arumaithurai K, Malik P. Dravet Syndrome: An Overview. *Cureus*. 2019 Jun 26;11(6):e5006. doi:10.7759/cureus.5006. PMID: 31497436; PMCID: PMC6713249.

15. Connolly MB. Dravet Syndrome: Diagnosis and Long-Term Course. *Can J Neurol Sci*. 2016;43(S3):S3-8. doi:10.1017/cjn.2016.243.

16. Asadi-Pooya AA. Lennox-Gastaut syndrome: a comprehensive review. *Neurol Sci*. 2018 Mar;39(3):403-14. doi:10.1007/s10072-017-3188-y. PMID: 29124439.

17. Registro del Programa Cannabis [Internet]. 2024 Apr 15 [cited 2024 Jul 14]. Available from: <https://reprocann.msal.gob.ar/auth>

18. Silva GD, Del Guerra FB, de Oliveira Lelis M, Pinto LF. Cannabidiol in the Treatment of Epilepsy: A Focused Review of Evidence and Gaps. *Front Neurol*. 2020 Oct 19;11:531939. doi:10.3389/fneur.2020.531939. PMID: 33192966; PMCID: PMC7604476.
19. Golub V, Reddy DS. Cannabidiol Therapy for Refractory Epilepsy and Seizure Disorders. *Adv Exp Med Biol*. 2021;1264:93-110. doi:10.1007/978-3-030-57369-0_7. PMID: 33332006.
20. Golub V, Reddy DS. Cannabidiol Therapy for Refractory Epilepsy and Seizure Disorders. *Adv Exp Med Biol*. 2021;1264:93-110. doi:10.1007/978-3-030-57369-0_7. PMID: 33332006.
21. Lattanzi S, Trinka E, Striano P, Rocchi C, Salvemini S, Silvestrini M, et al. Highly Purified Cannabidiol for Epilepsy Treatment: A Systematic Review of Epileptic Conditions Beyond Dravet Syndrome and Lennox-Gastaut Syndrome. *CNS Drugs*. 2021 Mar;35(3):265-81. doi:10.1007/s40263-021-00807-y. PMID: 33754312; PMCID: PMC8005394.
22. Stockings E, Zagic D, Campbell G, Weier M, Hall WD, Nielsen S, et al. Evidence for cannabis and cannabinoids for epilepsy: a systematic review of controlled and observational evidence. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018 Jul;89(7):741-53. doi:10.1136/jnnp-2017-317168. PMID: 29511052.
23. Herrera ML, Burneo JG. Síndrome de Lennox Gastaut. Aproximación diagnóstica y avances terapéuticos: Fármacos antiepilépticos, Canabidiol y otras alternativas. *Rev Neuropsiquiatr [Internet]*. 2018 Jul 5 [cited 2024 Jul 14];81(2):82. Available from: <https://revistas.upch.edu.pe/index.php/RNP/article/view/3337>
24. Laux LC, Bebin EM, Checketts D, Chez M, Flamini R, Marsh ED, et al. Long-term safety and efficacy of cannabidiol in children and adults with treatment resistant Lennox-Gastaut syndrome or Dravet syndrome: Expanded access program results. *Epilepsy Res*. 2019 Aug;154:13-20. doi:10.1016/j.eplepsyres.2019.03.015. PMID: 31022635.
25. Belle-Isle L, Walsh Z, Callaway R, Lucas P, Capler R, Kay R, et al. Barriers to access for Canadians who use cannabis for therapeutic purposes. *Int J Drug Policy*. 2014 Jul;25(4):691-9. doi:10.1016/j.drugpo.2014.02.009. PMID: 24947993.
26. Aran A, Cayam-Rand D. Medical Cannabis in Children. *Rambam Maimonides Med J*. 2020 Jan 30;11(1):e0003. doi:10.5041/RMMJ.10386. PMID: 32017680; PMCID: PMC7000154.
27. Rojas-Jara C, Polanco-Carrasco R, Cisterna A, Hernández V, Miranda F, Moreno A, et al. Uso medicinal de cannabis: una revisión de la evidencia. *Ter Psicol*. 2019;37(2):166-80.
28. Durkin A. Legalization of marijuana for non-medical use: health, policy, socioeconomic, and nursing implications. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv*. 2014 Sep;52(9):22-6. doi:10.3928/02793695-20140721-03. PMID: 25082163.
29. Grbic J, Goddard P, Ryder D. Observations of the role of science in the United States medical cannabis state policies: Lessons learnt. *Int J Drug Policy*. 2017 Apr;42:109-14. doi:10.1016/j.drugpo.2016.12.019. PMID: 28190671.
30. Silvestro S, Mammana S, Cavalli E, Bramanti P, Mazzon E. Use of Cannabidiol in the Treatment of Epilepsy: Efficacy and Security in Clinical Trials. *Molecules*. 2019 Apr 12;24(8):1459. doi:10.3390/molecules24081459. PMID: 31013866; PMCID: PMC6514832.
31. Guiard BP, Di Giovanni G. Central serotonin-2A (5-HT_{2A}) receptor dysfunction in depression and epilepsy: the missing link? *Front Pharmacol*. 2015 Mar 17;6:46. doi:10.3389/fphar.2015.00046. PMID: 25852551; PMCID: PMC4362472.

FINANCIACIÓN

Ninguna.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

Conceptualización: Vitor Nifoc, Cristian Emanuel Cabrera.

Curación de datos: Vitor Nifoc, Cristian Emanuel Cabrera.

Análisis formal: Vitor Nifoc, Cristian Emanuel Cabrera.

Investigación: Vitor Nifoc, Cristian Emanuel Cabrera.

Metodología: Vitor Nifoc, Cristian Emanuel Cabrera.

Administración del proyecto: Vitor Nifoc, Cristian Emanuel Cabrera.

Recursos: Vitor Nifoc, Cristian Emanuel Cabrera.

Software: Vitor Nifoc, Cristian Emanuel Cabrera.

Supervisión: Vitor Nifoc, Cristian Emanuel Cabrera.

Validación: Vitor Nifoc, Cristian Emanuel Cabrera.

Visualización: Vitor Nifoc, Cristian Emanuel Cabrera.

Redacción - borrador original: Vitor Nifoc, Cristian Emanuel Cabrera.

Redacción - revisión y edición: Vitor Nifoc, Cristian Emanuel Cabrera.