

La cara desconeguda de la marihuana: el cannabidol com a tractament per l'epilèpsia infantil

Ana Pardo Pérez

La marihuana, també coneguda com a cànnabis, és la droga il·legal més consumida actualment. Segons estudis realitzats per les Nacions Unides, més de 190 milions de persones arreu del món en són consumidores. Hi ha diverses raons que expliquen aquest elevat ús de la marihuana, però les més comunes són la recreació i la socialització. Entre els efectes més buscats pels consumidors es troben: la relaxació, l'eufòria puntual, l'augment de la percepció sensorial, l'increment de la creativitat, etc.

Des del segle XX el cànnabis ha estat considerat una substància potencialment perillosa i, conseqüentment, al llarg dels anys s'ha anat il·legalitzant el seu consum globalment. És per això que, avui dia, hi ha una estigmatització molt forta pel que fa al cànnabis. La seva prohibició ha fet que socialment es consideri un delictes i perjudicial per la salut, i que s'associï únicament al seu ús il·lícit com a estupefaent. Així doncs, s'ha generat un rebuig general entre la població de tot el que estigui mínimament relacionat amb aquest tema. Però, seria possible canviar aquesta opinió si es donés a conèixer la cara desconeguda de la marihuana?

Introducció

Fins fa poc, la població només relacionava la paraula "cànnabis" amb la droga; hi havia una faceta de la planta *Cannabis Sativa* (comunament anomenada marihuana) que havia quedat invisibilitzada a causa dels prejudicis. Aquesta planta conté al voltant de seixanta substàncies, algunes d'elles són les responsables dels efectes característics de les drogues, però d'altres tenen propietats potencialment molt beneficioses per l'ésser humà. Un exemple és el cannabidiol (CBD), un dels compostos més abundants de la planta que en els darrers anys ha demostrat ser molt efectiu per tractar alguns trastorns cerebrals, com ara l'epilèpsia.

De fet, actualment trobem al mercat el primer medicament fet exclusivament a base de cannabidiol, l'Epidiolex®. Aquest és l'únic fàrmac que, tenint com a principi actiu el CBD, ha aconseguit ser legalment comercialitzat, tot i que sempre sota prescripció mèdica.

Per si no fos controvèrsia suficient que un medicament derivat de la marihuana hagi estat aprovat per ús medicinal, l'Epidiolex® pot ser administrat a persones amb complicacions epilèptiques a partir d'1 any de vida (concretament a pacients amb les denominades síndrome de Lennox-Gastaut i síndrome de Dravet). Per tant, és un tractament que es pot subministrar ja durant la infantesa.



Fig. 1 Embalatge del fàrmac Epidiolex® Font: Càñamo; (2020, abril 8)

Malgrat que moltes persones puguin estar en contra de la utilització del CBD en nens pel simple fet de provenir de la marihuana, és important exposar i conscienciar de perquè l'Epidiolex® ha estat un gran avenç i els motius pels quals és realment una millora immensa en la qualitat de vida dels nens que pateixen aquests trastorns. I això ho veurem a través del cas de la Charlotte Figi, una nena que amb tan sols 5 anys d'edat, va desencadenar el moviment CBD.

Entendre els inicis del moviment CBD: el cas de la Charlotte Figi

La Charlotte Figi era una nena de Colorado (EEUU) amb síndrome de Dravet. El seu cas clínic al 2012, quan ella tan sols tenia 5 anys, consistia en una convulsió potencialment mortal cada 30 minuts, és a dir, tenia aproximadament unes 300 convulsions a la setmana. Això feia que la Charlotte hagués d'anar en cadira de rodes i hagués de fer servir un tub d'alimentació, les convulsions no li permetien caminar ni empassar per si sola. Cap tractament que li receptaven semblava fer-li efecte i els seus metges deien que la seva esperança de vida no superaria els 8 anys.

Un dia, la seva mare, desesperada per les condicions de vida de la seva filla, va provar a donar-li un oli de CBD provinent d'una plantació amb una varietat de marihuana rica en CBD, ja que havia llegit sobre el seu potencial en la reducció de convulsions. L'administració de l'oli va ser per via oral i, a conseqüència d'aquest, la Charlotte va deixar de tenir convulsions tan recurrents i inclús va poder menjar, caminar i dormir sola. Van anar passant els anys i la Charlotte va arribar a celebrar el seu 12è aniversari.



Fig. 2 Charlotte Figi, una de les grans referents del moviment CBD. Font: Marlene Chávez a *MEX mads* (2020, abril 9)

La millora de la malaltia d'aquesta nena es va donar a conèixer als mitjans de comunicació i va fer que es popularitzés l'ús medicinal del cannabidiol entre els pacients epilèptics. Va aparèixer fins i tot l'anomenat "moviment CBD", que va ajudar a nens que estaven en una condició similar a la de la Charlotte. A part, es va despertar l'interès per l'oli de CBD entre els científics i els metges, així com també va permetre que es desenvolupés una indústria dedicada a la producció d'aquest compost.

Enfront aquesta situació, l'empresa farmacèutica britànica denominada GW Pharmaceuticals va posar-se en marxa per generar una medicació que pogués ser aprovada per la Food and Drug Administration (FDA). Com podeu imaginar, aquesta va ser l'Epidiolex®. Gràcies a la història de la Charlotte i a les investigacions derivades de la mateixa, va néixer aquest fàrmac i, anys més tard, l'Agència pel Control de Drogues (DEA) va decidir eliminar el CBD de la Llei de Substàncies Controlades (CSA).

¿Què és exactament l'Epidiolex®?

L'Epidiolex® és un medicament fet purament a base de cannabidiol (CBD). El CBD és una de les molècules químiques de la planta *Cannabis Sativa* coneguda per tenir un efecte psicoactiu, és a dir, per ser capaç d'actuar sobre el sistema nerviós central causant petits canvis en el cervell i modificacions de l'estat d'ànim de la persona que el consumeix. Com és possible doncs que un medicament amb aquestes característiques hagi sortit al mercat?

Per veure les coses amb una mica de perspectiva, haig de revelar-vos que la cafeïna, el cacau o el sucre també es poden categoritzar com a psicoactius, però, com que són legals, hi ha gent que en fa consum diari i ningú s'escandalitza. El CBD, doncs, no hauria de ser pas diferent, ja que el que tenen en comú tots aquests compostos és que, malgrat ser psicoactius, no són psicotròpics. Això significa que són substàncies no nocives per l'ésser humà, no ens generen grans addiccions ni tolerància, per la qual cosa no són considerats socialment perillosos.

Aleshores, abans, quan he mencionat que el CBD té un efecte sobre el cervell i les emocions, no em referia a que ens fa perdre el control d'aquests. El compost encarregat dels famosos efectes de la marihuana com a droga (eufòria i sensació de relaxament entre d'altres), és l'anomenat tetrahidrocannabinol (THC); aquest sí que és psicotròpic (altera la percepció i els sentits) i per això és el causant del vulgarment conegut com "colocón". El CBD, en canvi, fa d'antagonista al THC, i ens ajuda a prendre un major control sobre les funcions cognitives. Això, ha estat la gran avantatge per desenvolupar fàrmacs contra trastorns cerebrals, com és el cas de l'Epidiolex®. Així doncs, per la fabricació d'aquest medicament s'empra una varietat de Cannabis Sativa alta en CBD i baixa en THC, similar a la que va utilitzar la mare de la Charlotte Figi per obtenir l'oli de CBD.

L'Epidiolex®, creat per GW Pharmaceuticals, com ja s'ha comentat anteriorment, és el primer i, de moment, únic fàrmac que tenint com a principi actiu el CBD va aconseguir ser aprovat pel comitè assessor nord-americà, la FDA. Això va fer que l'any 2018 comencés a comercialitzar-se als Estats Units i que al 2019 la Comissió Europea decidís també donar-li el seu vistiplau. Finalment, al setembre de 2021, Epidiolex® va rebre l'autorització del Ministeri de Salut espanyol per la seva venda. Per tant, avui en dia més de 15.000 persones han estat tractades amb aquest medicament, però en tots els casos sota prescripció mèdica.



Fig.3 Vinyeta: "És el CBD una bogeria?". Creat per Ana i Silvia Pardo mitjançant Procreate®.

L'administració del medicament és per via oral, té una constitució líquida similar a la d'un xarop, i això és una conveniència tenint en compte els pacients als quals va destinat. L'Epidiolex® s'ha designat com a "medicament orfe", perquè només es pot donar sota recepta a persones majors d'1 any que pateixen malalties minoritàries. Entre aquestes malalties minoritàries es troben la síndrome de Lennox-Gastaut i la síndrome de Dravet, que són complicacions de l'epilèpsia. L'objectiu principal és reduir la freqüència i la intensitat de les convulsions que dificulten tant el dia a dia de les persones que pateixen aquests trastorns.

Pacients principals: síndrome de Lennox-Gastaut i de Dravet

Com s'ha mencionat prèviament, l'Epidiolex® s'administra fonamentalment a pacients de dues síndromes epilèptiques: la de Lennox-Gastaut i la de Dravet. La raó és que aquestes són dues formes de l'epilèpsia en les que la medicació anticonvulsiva actual gairebé no aconsegueix reduir les seves crisis i això suposa un important risc tant físic com intel·lectual pels qui les pateixen. Per tant, s'han hagut de buscar alternatives que millorin la qualitat de vida d'aquestes persones, com pot ser aquest fàrmac basat en CBD.

La síndrome de Lennox-Gastaut (LGS) és una forma d'epilèpsia greu que comença a la infantesa, entre els 3 i els 5 anys. Es caracteritza per múltiples tipus de convulsions i per un cert grau de discapacitat intel·lectual, la qual empitjora amb el temps. Les convulsions més comunes d'aquesta malaltia són les més perilloses: la tònica (contracció i rigidesa incontrolable dels músculs), l'atònica (els músculs es posen flàccids sobtadament) i la d'absències atípiques

(pèrdua molt breu, que pot ser parcial o completa, de la consciència). A més, amb freqüència entren en estats epilèptics, que són episodis de moltes convulsions seguides i que comprometen greument la salut.

La síndrome de Dravet és una de les epilèpsies congènites més severes i els primers símptomes es donen entre els 4 i 12 mesos de vida. El més característic d'aquesta encefalopatia són les crisis epilèptiques freqüents, habitualment desencadenades per febre, tot i que també poden donar-se de forma espontània. A més, a mesura que avança la malaltia aquestes crisis evolucionen i hi ha una dificultat agregada en el desenvolupament cognitiu de l'infant. Les convulsions d'absències atípiques i mioclòniques (sacsejades curtes en diferents part del cos) són les més habituals.

Ambdues síndromes són considerades malalties rares. S'estima que la síndrome de Lennox-Gastaut té una incidència en 15 de cada 100.000 naixements; en canvi, la síndrome de Dravet té una prevalença mitjana d'1 entre 30.000. Patir aquests trastorns neurològics comporta constant patiment pel benestar dels nens i també dificultats en l'escolarització d'aquests. És veritablement important trobar una cura o algun tractament per pal·liar els seus símptomes.

Aspectes positius del fàrmac

En els últims 5 anys, s'han anat fent experiments clínics per testar l'eficiència de l'Epidiolex®. Una de les proves més rellevants per poder desenvolupar aquest producte va consistir a fer 2 grups de pacients amb síndrome de Lennox-Gastaut i uns altres 2 grups de pacients amb síndrome de Dravet. Mentre que a un dels grups de cada síndrome se li va administrar el fàrmac en una dosi de 20mg/kg/dia (20mg per dia per cada quilo que pesés la persona), l'altre només va prendre un placebo. Aquest tractament es va dur a terme durant 14 setmanes i, a l'acabar, es va contrastar què passava entre el grup fàrmac i el grup placebo.

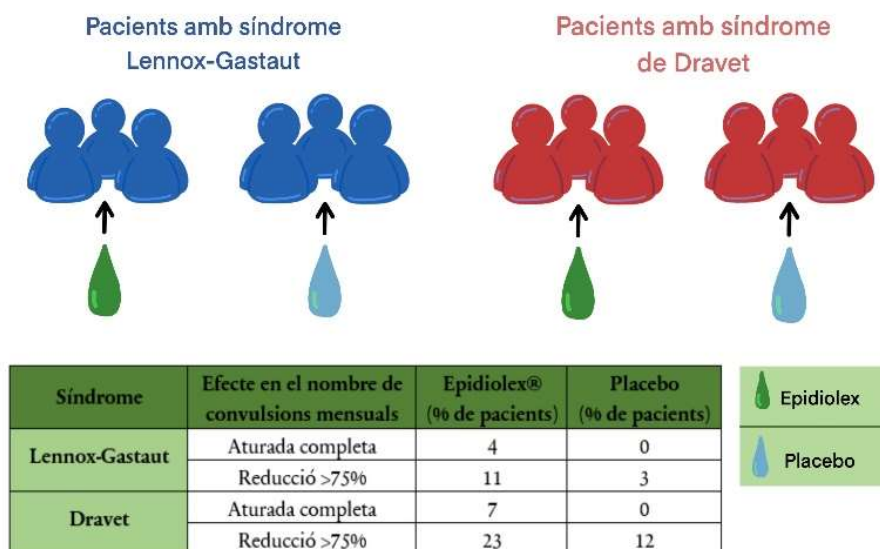


Fig.4 Representació gràfica de l'estudi clínic realitzat per testar l'eficiència de l'Epidiolex®. Creat per Ana i Silvia Pardo mitjançant Procreate®.

Clarament, es va veure que en els pacients que prenen Epidiolex[®], tant en el cas de la síndrome de Lennox-Gastaut com la de Dravet, s'havia aconseguit reduir el nombre de convulsions mensuals respecte als que prenen placebo. En el cas de la síndrome de Lennox-Gastaut va haver una reducció neta del 25% de les convulsions mensuals (reducció de 42% en el grup fàrmac enfront un 17% en el grup placebo) i en la de Dravet, la reducció neta va ser de 26% (reducció de 39% en el grup fàrmac i 13% en el grup placebo).

El més rellevant de l'assaig, però, va ser comprovar que era possible una aturada completa de les convulsions, com demostraven un 4% i un 7% dels pacients del grup fàrmac de les síndromes de Lennox-Gastaut i de Dravet respectivament (comparat amb un 0% en els grups placebo). Així com també van detectar que un gran percentatge de pacients veia reduïda la seva freqüència de convulsions com a mínim en un 75%, 11% en el grup fàrmac de la síndrome de Lennox-Gastaut (3% en el grup placebo) i un 23% en el grup fàrmac de la síndrome de Dravet (12% en el grup placebo).

Es van realitzar 3 estudis clínics d'aquestes característiques, en els que van arribar a participar més de 500 persones amb les síndromes de Lennox-Gastaut i Dravet. Després de l'assaig inicial, molts d'aquests pacients van mantenir el tractament amb Epidiolex[®] i la reducció de les convulsions va seguir produint-se en una fase oberta de 3 anys. Això és degut al fet que participar en aquesta prova realment va ser una gran oportunitat pels pacients, ja que van ser escollides persones que havien mostrat farmacoresistència a entre 4 i 6 anticonvulsius, és a dir, que seguien tenint crisis incontrolades malgrat estar sota tractament.

Possibles efectes secundaris

Els estudis clínics no es van fer només amb dosis de 20mg/kg/dia, sinó també en dosis inferiors com per exemple 10mg/kg/dia. Els resultats van ser considerablement millors amb la dosi de 20mg/kg/dia, però és cert que aleshores els efectes secundaris també empitjoraven.

Els principals inconvenients del fàrmac poden ser: augment dels enzims del fetge, somnolència, disminució de l'apetit, diarrea, febre, vòmits, sentir-se cansat i feble, erupcions cutànies i infeccions. Ara bé, el que més preocupa als metges són les complicacions que poden donar-se al fetge. És per això, que se n'asseguren bé a través de mostres de sang abans i durant el tractament per veure que tot funciona correctament. Si el pacient nota algun dels símptomes mencionats, junt amb els d'hepatitis, és essencial que ho notifiqui al seu metge perquè aquest valori la situació i aturi el tractament (sempre de forma progressiva) si ho veu necessari.

A part, com qualsevol altre fàrmac per tractar l'epilèpsia, pot haver canvis psicològics en 1 de cada 500 pacients (pensaments de suïcidi, depressió, ansietat, atacs de pànic, agressivitat, etc.). Per tant, cal mantenir un control de l'estat anímic de la persona que pren el medicament per veure com l'està afectant.

Així i tot, en l'estudi clínic es va veure un perfil de seguretat consistent tant en nens com en adults. La taxa d'aturada del tractament per ambdues síndromes va ser de 12% amb la dosi 20mg/kg/dia i 3% amb la de 10mg/kg/dia.

Prescripció de l'Epidiolex® a Espanya

L'Epidiolex® només es pot obtenir sota prescripció mèdica i, normalment, el metge el té com a tractament d'última instància. Hi ha un control rigorós perquè se'n faci un bon ús i s'utilitzi només en aquells pacients en els quals s'han provat tot un seguit de fàrmacs antiepilèptics que no han donat cap resultat satisfactori. Per tant, el procés de sol·licitud de l'Epidiolex® és força complex.

Primerament, el neuropediatre que porta el cas del pacient haurà de ser qui determini la necessitat d'emprar l'Epidiolex®. Un cop fet el diagnòstic, aquest neuropediatre procedirà a sotmetre una prescripció i diversos formularis a una farmàcia especial, ja que són poques les que estan autoritzades per realitzar aquest tipus d'encàrrec. Un cop la farmàcia aprovi la recepta, es posarà en contacte directament amb el pacient per organitzar l'entrega. El metge donarà les pautes d'administració: dosis personalitzades, aturada d'alguns dels antiepilèptics que es prenen fins al moment (per evitar interaccions), cites per fer monitoratges, etc.



Fig. 5 Iker Fernàndez, un dels primers pacients (si no el primer) en rebre el tractament Epidiolex® a Espanya un cop aprovat. *Font: Soft Secrets (2020, juliol 20).*

Però, per què s'usa l'Epidiolex® com a darrer recurs i no de seguida? Doncs una de les raons principals és el preu, al ser un medicament tan nou, encara està sota patent, i el seu preu és d'uns 30.000€ per any i per pacient. Però això era d'esperar, perquè el cost d'altres fàrmacs anticonvulsius sota prescripció ronden també sobre aquest import. Malgrat això, és un cost massa elevat d'assumir per la majoria dels pacients, pel que moltes vegades el finançament és necessari i tal cosa no sempre és possible.

En definitiva...

Gràcies a l'empresa GW Pharmaceuticals, creadora de l'Epidiolex®, la marihuana, que fins fa res es considerava únicament com perillosa, s'ha convertit en una teràpia capaç de millorar la qualitat de vida de pacients amb epilèpsies farmacoresistents. A més, a l'haver complert amb tots els requeriments per ser aprovat per la FDA, és un medicament que garanteix la seguretat del pacient.

Casos com el de la Charlotte o l'Iker, ens fan veure la importància que té l'aprovació de fàrmacs orfes com l'Epidiolex®. Generalment, l'administració d'aquest fàrmac comporta com a mínim una reducció del 50% de les convulsions i això permet que els nens epilèptics vegin millorat el seu nivell de vida o, si més no, permet que siguin capaços d'executar tasques quotidianes amb certa normalitat. En absència d'aquests medicaments, els pacients es veien gairebé obligats a consumir olis de CBD no autoritzats i en dosis no estudiades en cerca d'una solució que mai arribava. Aquestes mesures, fruit de la desesperació, podien arribar a comprometre la seva salut atès que sempre hi ha riscos que el contingut del principi actiu no sigui l'adequat.

Així doncs, no deixem que els prejudicis obstaculitzin la investigació i comercialització de productes que poden salvar vides. Si són segurs, quin és l'impediment? La ciència sempre s'ha d'obrir camí enfront als costums implantats.

Bibliografia

Adriana P. (2018, 29 juny). Epidiolex, el primer medicamento derivado de la marihuana para la venta. Sanidad.es | El portal de salud de España. <https://www.sanidad.es/epidiolex-el-primer-medicamento/>

Greenwich Biosciences, Inc. (2022). EPIDIOLEX® (cannabidiol). EPIDIOLEX.Com. <https://www.epidiolex.com/>

Insider, T. C. (2021, 27 juliol). Charlotte Figi, Girl Who Popularized CBD, Dies at 13. The CBD Insider. <https://thecbdinsider.com/news/cbd-news-roundup-charlotte-figi-dies-from-virus/>

LaMota GrowShow. (2018, 6 juliol). Así es Epidiolex, el primer fármaco de cannabis para combatir la epilepsia. <https://www.lamota.org/es/blog/epidiolex-farmaco-cannabis-epilepsia/>

Redacción Médica. (2021, 14 septiembre). España aprueba un fármaco con CBD para epilepsias. <https://www.redaccionmedica.com/secciones/industria/espana-aprueba-el-primer-farmaco-derivado-del-cannabidiol-para-la-epilepsia-3932>

Rincón, S. (2021, 16 setembre). El primer medicamento hecho exclusivamente a base de cannabis ya se vende en España. Antena 3 Noticias. https://www.antena3.com/noticias/salud/primer-medicamento-hecho-exclusivamente-base-cannabis-vende-espana_202109166143a6422aa757000111d94f.html

Royal Queen Seeds. (2021, 2 diciembre). ¿Qué es el Epidiolex y cómo funciona? <https://www.royalqueenseeds.es/blog-la-reciente-aprobacion-del-epidiolex-y-sus-implicaciones-n1014>

U.S. Food & Drug Administration. (2018, 25 juny). La FDA aprueba el primer medicamento compuesto por un ingrediente activo derivado de la marihuana para tratar algunos tipos de epilepsia poco comunes y severos. <https://www.fda.gov/news-events/comunicados-de-prensa/la-fda-aprueba-el-primer-medicamento-compuesto-por-un-ingrediente-activo-derivado-de-la-marihuana>