



“¿Es eficaz el cannabis en epilepsia refractaria?: Actualización bibliográfica”

INTEGRANTES:

Berrondo Jéssica , Del Campo Nicolás, Nuñez Ana Virginia, Nuñez Ezequiel,
Pereyra Camila.

TUTOR:

Gabriel González.

INSTITUCIONES PARTICIPANTES:

Cátedra de Neuropediatría del Centro Hospitalario Pereira Rossell.

Facultad de Medicina (UDELAR).

Contenido

1. RESUMEN.....	3
2. INTRODUCCIÓN	4
3. OBJETIVO:.....	4
4. MARCO TEÓRICO	5
4.1 EPILEPSIA Y EPILEPSIA REFRACTARIA	5
4.2. EL CANNABIS: SU ACCIONAR Y SUS PROPIEDADES	7
4.3. ANTECEDENTES.....	8
4.4 EVIDENCIA EN ANIMALES	9
4.4.1. PRECLÍNICOS:	9
4.5. EVIDENCIA EN SERES HUMANOS ADULTOS	11
4.5.1CLÍNICOS	11
4.6. EVIDENCIA EN SERES HUMANOS: NIÑOS	13
5. DISCUSIÓN	16
6. CONCLUSIÓN:.....	17
7. BIBLIOGRAFÍA.....	18

1. RESUMEN

Las epilepsias farmacorresistentes en niños son caracterizadas por crisis frecuentes, trastornos del neurodesarrollo y afectación en la calidad de vida del niño y su familia. Estas patologías catastróficas con escasos recursos terapéuticos eficaces llevan a las familias a la búsqueda de tratamientos alternativos, siendo actualmente el cannabis medicinal uno de los que más interés ha generado.

El objetivo de esta revisión es recabar y estudiar la información existente en buscadores médicos (Pubmed y Cochrane) sobre la eficacia del uso de cannabis en el tratamiento de la epilepsia refractaria.

La epilepsia es un desorden cerebral crónico, caracterizado por una predisposición al desarrollo de crisis epilépticas con consecuencias neurobiológicas cognitivas, psicológicas y sociales. El cannabis sativa contiene muchos compuestos activos, destacando entre ellos al THC, componente con principio psicoactivo, y el CBD, al cual se le atribuyen propiedades terapéuticas, entre ellas antiepilépticas.

Se analizaron estudios en modelos animales y realizados en humanos con el fin de recabar información sobre la eficacia del CBD en las crisis epilépticas.

A partir de estos estudios se concluye que aún no hay suficiente evidencia científica que avale el uso de CBD como fármaco antiepiléptico dado que no se han efectuado estudios bien diseñados y que el número de observaciones es muy pequeño para ser representativo.

En base a estudios observacionales y reportes de casos el CBD es considerado un prometedor fármaco antiepiléptico, justificando profundizar la investigación con ensayos controlados, aleatorizados, bien diseñados.

PALABRAS CLAVES: *epilepsia, cannabis, tratamiento.*

2. INTRODUCCIÓN

Existe un creciente interés por encontrar terapias alternativas para el tratamiento de las epilepsias farmacorresistentes. Debido a esto se está avanzado en el campo de las terapias alternativas, siendo la terapia con cannabis una de las más prometedoras. Recientemente han surgido diferentes estudios como reportes de casos, investigaciones y testimonios, entre otros, que incrementan aún más la necesidad de conocer en profundidad este nuevo campo de la ciencia.

Por el enorme caudal de información disponible y debido a la gran difusión que se le ha dado al cannabis como potencial tratamiento de ciertas patologías, surgió la necesidad de realizar una exhaustiva revisión bibliográfica de la evidencia que sustenta las propiedades del cannabis como tratamiento antiepiléptico. El análisis de la información recabada contribuirá a considerar el uso de cannabis como una terapia alternativa que mejore la calidad de vida de los niños afectados y sus familias que actualmente cuentan con escasos recursos terapéuticos eficaces y grandes problemas asistenciales.

3. OBJETIVO:

La presente revisión bibliográfica, tiene por objetivo recolectar la información existente sobre la eficacia del uso de cannabis en el tratamiento de la epilepsia refractaria. Se analizará la información recabada para concluir si este tratamiento alternativo tiene efectos positivos en la salud de los pacientes con la mencionada enfermedad.

4. MARCO TEÓRICO

4.1. EPILEPSIA Y EPILEPSIA REFRACTARIA

La epilepsia es un trastorno neurológico crónico de alta prevalencia que oscila entre 0.5 a 1 % a nivel mundial, se caracteriza por la presencia de crisis epilépticas recurrentes. Como señala la Organización Mundial de la Salud¹ este trastorno se debe a descargas eléctricas excesivas de grupos de células cerebrales. La ILAE (International League Against Epilepsy)² en el 2005 definió a la epilepsia como un desorden cerebral crónico caracterizado por una predisposición a desarrollar crisis epilépticas, con una serie de consecuencias neurobiológicas cognitivas, psicológicas y sociales.

La epilepsia refractaria que representa 20% a 30%³ de las epilepsias, ocurre cuando las crisis no se controlan tras el tratamiento adecuado con dos fármacos antiepilépticos tolerados, adecuadamente elegidos y pautados. Se entiende como falta de control, cuando aparecen crisis a lo largo de un año o se dan en un tiempo inferior a tres veces el intervalo entre crisis que mostraba antes de iniciar el tratamiento⁴. Tampoco responden a la dieta cetogénica y no son candidatos a cirugía. La numerosa carga de crisis durante la infancia contribuye a los graves retrasos cognitivos, conductuales y motores que presentan estos niños.

La epilepsia resistente al tratamiento se da en aquellos niños con síndromes epilépticos graves, como el síndrome de Dravet (DS), síndrome de Lennox Gestaut (LGS), síndrome de Doose, Síndrome de West, entre otros⁵.

El DS, más a menudo es el resultado de mutaciones en el gen SCN1A, y se suele manifestar en el primer año de vida. Las convulsiones en DS suelen ser refractarias a los tratamientos antiepilépticos estándar y a partir del segundo año de vida los niños afectados desarrollan una encefalopatía epiléptica con graves alteraciones cognitivas y motoras. El resultado con los tratamientos convencionales es generalmente pobre, provocando discapacidad intelectual y continuando con las crisis epilépticas.

Por lo tanto el tratamiento temprano y eficaz para DS es crucial. El control temprano de la epilepsia, se asocia con mejores resultados del neurodesarrollo⁶.

LGS (síndrome de Lennox Gastaut) es un síndrome epiléptico raro pero devastador en la infancia, siendo en la mayoría de los casos de etiología desconocida. LGS se presenta en niños de 1 a 8 años; el inicio es entre los 3 y 5 años, presentando múltiples convulsiones diarias a pesar de múltiples fármacos antiepilépticos y tratamientos no farmacológicos, como la dieta

cetogénica y la estimulación del nervio vago. Independientemente de la etiología, las epilepsias refractarias generan deterioro o repercusión en el neurodesarrollo del niño lo que se conoce como encefalopatía epileptógena. Debido a esto resulta inminente la búsqueda de nuevos tratamientos eficaces tanto para DS y LGS⁷.

El Síndrome de Doose, también llamado Epilepsias Mioclónicas Astáticas (MAE), fue descrito en los años 60 por el Dr. Hermann Doose. Es una enfermedad que aparece en niños con un desarrollo neurológico previo normal. Tiende a aparecer entre el 2do y 5to año de vida y hasta el momento no se conoce su causa. Su prevalencia es 3 veces mayor en niños, y se sospecha que el mecanismo sea en parte genético dada la mayor incidencia en ciertas familias. Los niños sufren crisis generalizadas mioclónicas y/o mioclónicas-astáticas. Las MAE se caracterizan por tener crisis astáticas, cuya característica particular es la pérdida del tono muscular, teniendo alto riesgo de traumatismos encéfalo-craneanos. Su principal diagnóstico diferencial es la LGS. La evolución de esta enfermedad es impredecible y tiene un amplio espectro, encontrando niños que han remitido completamente y otros cuyas crisis provocan moderado a severo retraso en el desarrollo. Algunos responden a los fármacos anticonvulsivantes de primera línea, mientras otros no logran controlar sus crisis y necesitan politerapia. Estudios recientes han demostrado que la dieta cetogénica logra buenos resultados, controlando las crisis de las MAE siendo esta considerada como uno de los tratamientos más eficaces^{8,9}.

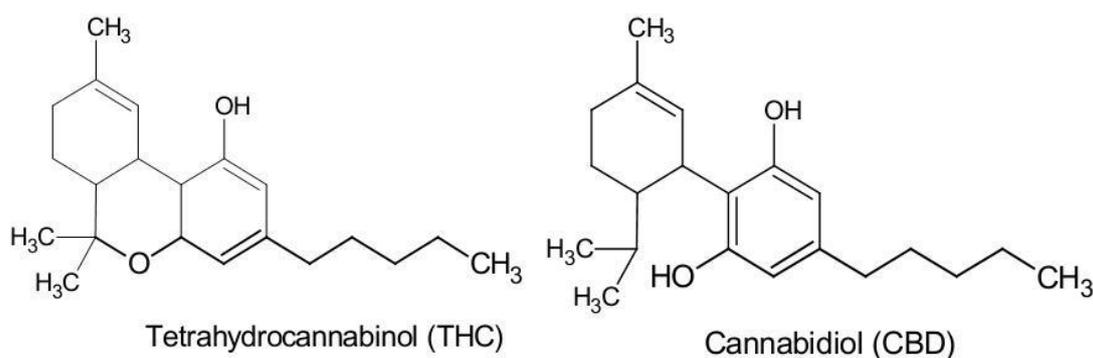
El síndrome de West es una encefalopatía epiléptica presente en la primera infancia. Los espasmos constituyen una respuesta inespecífica de un cerebro inmaduro a cualquier daño. La tríada electroclínica característica está dada por: espasmos epilépticos, retardo del desarrollo psicomotor y actividad hipsarrítmica en el electroencefalograma. El inicio de la enfermedad generalmente es en el primer año de vida y desde el punto de vista etiológico se clasifica en genética, estructural o metabólica y desconocida. Las causas prenatales son las más frecuentes¹⁰.

El primer caso de una investigación que puso en práctica la marihuana como tratamiento de la epilepsia, fue el caso de Charlotte, una niña con síndrome de Dravet. Su primera crisis se dio cuando tenía 3 meses de edad, posteriormente comenzó a padecer frecuentes crisis epilépticas febriles y no febriles, así como tónicas, tónico-clónicas, y convulsiones mioclónicas hasta experimentar 50 convulsiones diarias. Recibió politerapia antiepiléptica (levetiracetam, oxcarbazepina, topiramato, zonisamida, valproato, clobazam, clonazepam, y diazepam) y la dieta cetogénica, sin control de las crisis. Charlotte tuvo significativos retrasos cognitivos y motores de forma progresiva, hasta el requerimiento de una gastrostomía para alimentación. A los 5 años de edad se informó a su familia que no había más recursos terapéuticos. Su madre tras mucha investigación le instauró la terapia adyuvante con un cannabidiol de alta concentración / D9-tetrahidrocannabinol (CDB: THC, 20/1) cepa de cannabis, ahora conocido como Charlotte Web.

Este extracto fue brindado lentamente durante semanas junto con sus antiepilépticos, siguiendo un régimen médico. Se vieron reducidas la frecuencia de las crisis de Charlotte, de casi 50 crisis por día, a 2-3 convulsiones nocturnas al mes. Este efecto se ha mantenido durante los últimos 20 meses, y Charlotte ha abandonado con éxito otras drogas antiepilépticas ¹¹.

4.2 EL CANNABIS: SU ACCIONAR Y SUS PROPIEDADES

El cannabis sativa, comúnmente llamado marihuana, está conformado por más de quinientos componentes conocidos, aún restan otros tantos por descubrir¹². Los componentes que se encuentran únicamente en esta planta son los llamados cannabinoides. Los dos principales cannabinoides son el delta-9-tetrahidrocanabinol (THC) psicoactivo hallado en 1964, y el cannabidiol no psicoactivo (1963). Ambos compuestos altamente lipofílicos. Se utiliza el término no psicoactivos para indicar la falta de efectos psicotrópicos. Estos están presentes en proporciones variables dependiendo de la cepa de cannabis sativa. El THC activa el sistema endocannabinoide presente en el sistema nervioso central que influye en la comunicación sináptica y modula acciones como el comer, la ansiedad, el aprendizaje, la memoria, el crecimiento y el desarrollo. Ambos son componentes a los cuales se les atribuyen potenciales efectos terapéuticos¹³.



La mayoría de los efectos del THC están dados por su acción como agonista sobre los receptores del cuerpo. Los receptores, junto con los endocannabinoides, sustancias sintetizadas por el propio cuerpo se acoplan a los primeros, constituyendo el sistema endocannabinoide¹⁴. Hasta la fecha se han identificado dos tipos de receptores de membrana celular acoplados a la proteína G llamados receptor cannabinoide de tipo I (CB1) y el receptor cannabinoide de tipo II (CB2). Ambos se diferencian en el modo de transmitir la señal y la distribución en los diferentes tejidos.

El CB1 es altamente expresado en el SNC, se encuentra casi exclusivamente en lugares presinápticos siendo más abundante en el hipocampo y ganglios de la base¹⁵. Su acción se centra en dos diferentes tipos de neuronas (las gabaérgicas inhibitorias y las glutamatérgicas excitatorias) y su activación da lugar a la inhibición de la adenil ciclasa, que impide la conversión de ATP a AMP cíclico, reduciendo la liberación de neurotransmisores.

El CB2 se encuentra periféricamente, más específicamente en las células inmunes aunque no exclusivamente en ellas. También se han descrito las interacciones con ciertos canales iónicos.

La activación de los receptores CB1 da a lugar a los típicos efectos sobre la circulación y la psique, mientras que los CB2 no los producen. Una de las principales funciones de estos últimos es la modulación de la liberación de citoquinas, responsables de la inflamación y la regulación del sistema inmunológico.

El THC es un agonista parcial de los receptores CB1 y CB2, produciendo efectos anti-inflamatorios, antiemético, relajante muscular, analgésico y psicogénico. A diferencia de THC, el CBD tiene baja afinidad por los receptores CB1 y CB2¹⁶, lo que probablemente explica su falta de actividad psicotrópica; a este último se le atribuyen efectos anti-inflamatorios, neuroprotectores, antipsicóticos y antiepilépticos. El mecanismo molecular por el cual el CBD produce estos efectos no está completamente dilucidado¹⁷.

4.3. ANTECEDENTES

El uso de cannabis como tratamiento se remonta al año 2600 AC, era empleado para el tratamiento de diferentes afecciones como la constipación y el dolor. Desde entonces el cannabis fue ampliamente utilizado como medicina. En el siglo XX, su uso recreativo opacó las propiedades curativas, convirtiéndose en la droga ilícita más consumida. En la actualidad resurge el tratamiento de algunas patologías con cannabis, impulsado por leyes que lo respaldan, uno de los pioneros en emplearlo fue el Estado de Colorado, donde se aprobó su uso medicinal, fundamentalmente para el tratamiento de la epilepsia. Demostrando que con la variedad natural en concentraciones de CBD-THC (30-20/1) se obtienen mejores resultados que con la sintética. Una de las variedades empleadas es la llamada Charlotte´s Web, un extracto obtenido a partir de la variedad Cannabis Sativa.

En nuestro país, en el año 2013 se promulgó la ley 19.172 referente al control y regulación del Estado en la importación, producción, adquisición, almacenamiento, comercialización de la marihuana y sus derivados. Si bien esta ley tiene como objetivo disminuir la comercialización

ilegal de la marihuana y el narcotráfico, también busca regular su utilización en la investigación científica y en la elaboración de productos terapéuticos de utilización médica.

4.4. EVIDENCIA EN ANIMALES

4.4.1 PRECLÍNICOS:

Se han realizado distintos estudios en animales para avanzar sobre el conocimiento de los posibles mecanismos de acción y efectos terapéuticos del cannabis en la epilepsia. Uno de los primeros estudios fue realizado por Consroe, en el año 1977 el mismo pretendió observar el efecto anticonvulsivante y neurotóxico del cannabidiol, THC y drogas antiepilépticas en ratas¹⁸. Hasta ese momento solo había estudios sobre el efecto del CBD en conjunto con fenobarbital y/o fenitoína. Las convulsiones fueron generadas por electro estimulación en un grupo y en el otro grupo mediante estimulación audiogénica. Se observó que el CBD tiene menor efecto que el clonazepam, carbamazepina y el fenobarbital, pero mayor que la fenitoína y trimetadona. Al combinar las drogas se observó que el clonazepam bajó su eficacia al ser combinado con CBD, al igual que la etosuximida, mientras que el potencial de la fenitoína y fenobarbital aumentó al ser combinada. El artículo concluye que el CBD es un anticonvulsivante efectivo, con una especificidad muy similar a las drogas usadas para tratar las crisis¹⁹.

Turkanis en 1979, registraron mediante electrodos implantados en ratones con crisis límbicas inducidas eléctricamente, que el CBD a dosis de 0,3-3mg/kg, aumentaba el umbral para las descargas epilépticas. El CBD también disminuía la amplitud, duración y propagación de la descarga. En conclusión el CBD fue efectivo para disminuir la amplitud y aumentar el umbral de las convulsiones de origen límbico²⁰.

Un estudio similar, fue llevado a cabo por Karler en 1981. Donde se investigó la tolerancia a los efectos del CBD, induciendo crisis eléctricamente y administrándose CBD, fenitoína y fenobarbital durante 4 días. No se encontraron cambios en la sensibilidad anticonvulsivante en los modelos de crisis estimuladas eléctricamente en comparación con las crisis agudas. Las dosis repetidas incrementaron la sensibilidad de CBD en el test de umbral al electroshock a 6 Hz, pero la Fenitoína no mostró cambios en la potencia, desarrollándose tolerancia a Fenobarbital²¹.

Recientemente, en el año 2011, Nicholas Jones realizó un estudio, investigando las propiedades anticonvulsivantes del CBD en un modelo de crisis de lóbulo temporal inducidas por pilocarpina y otro modelo de convulsiones parciales inducidas y un grupo control, utilizando ratas. En el modelo de pilocarpina, el CBD mostró modestos efectos

anticonvulsivantes, bajando la incidencia de las crisis más severas, no observándose efectos en la reducción de la severidad y mortalidad. Por el contrario, fuertes efectos anticonvulsivantes fueron vistos en el modelo de crisis parciales. El CBD redujo la mortalidad y el porcentaje de animales que sufrían crisis tónico-clónicas con y sin control postural ²².

En el año 2012, AJ Hill ²³ publicó una investigación realizada en ratas y ratones con el propósito de observar el efecto del CBD en la reducción de crisis epilépticas generadas por diferentes agentes, empleando una población de 640 ratas y ratones. El estudio se dividió en dos clases, experimentos in vitro e in vivo; en el primer grupo se utilizaron ratas libres de Mg y otro control, se pudo observar que el CBD logra una reducción significativa en la amplitud y duración de las crisis, comenzando a verse este efecto a partir de dosis de 10uM de CBD. En los estudios in vivo con ratas con mutaciones autogénicas predisuestas a crisis epilépticas, se vio que la incidencia se redujo significativamente luego de la administración de CBD, especialmente a dosis de 200 mg/kg; también se redujo la mortalidad en los animales utilizados. Este resultado coincide con los observados en otro experimento realizado en este mismo trabajo, donde se inducían las crisis con PTZ (pentilentetrazol) y con pilocarpina. Los efectos máximos se vieron nuevamente a 200 mg/kg, en los animales del grupo PTZ un 33% estuvieron libres de crisis, mientras que con pilocarpina los resultados no fueron tan alentadores coincidiendo con el estudio mencionado previamente realizado por Jones. No demostrando en ninguno una reducción en la mortalidad y observándose un bajo porcentaje de ratas libres de eventos. También se estudió el efecto del CBD administrado con varios fármacos antiepilépticos de primera línea como el fenobarbital, valproato, fenitoína; donde no se observaron efectos negativos entre el CBD y los fármacos antiepilépticos, indicando que el CBD fue bien tolerado con la co-administración.

De esta serie de investigaciones se deduce que el CBD, tiene propiedades anticonvulsivantes en animales tanto in vitro como in vivo, presentándose el máximo efecto in vivo a dosis de 200 mg/kg de CBD. Se observó además que el CBD fue bien tolerado cuando se administró junto a otras drogas antiepilépticas, sin tener interacciones significativas lo cual no concuerda con el estudio realizado por Consroe²⁴.

4.5. EVIDENCIA EN SERES HUMANOS ADULTOS

4.5.1. CLÍNICOS

Si bien, no existen muchas intervenciones en seres humanos, existen algunos estudios que permiten ahondar sobre el cannabis y su efecto anticonvulsivante.

El primer estudio de gran repercusión fue realizado en 1978 por Mechoulam, quien seleccionó al azar 9 pacientes adultos con epilepsia del lóbulo temporal, no controlada con múltiples fármacos.

Fueron separados en 2 grupos; el primer grupo integrado por 4 pacientes recibió 200 mg/día de CBD, mientras que al otro grupo de 5 pacientes se le administró placebo. Se observó que del primer grupo 2 de ellos se vieron libres de crisis, mientras que uno presentó una mejoría parcial. Por otra parte, del otro grupo ningún paciente demostró reducción en la frecuencia de las crisis recibiendo placebo. No se evidenciaron efectos tóxicos en ningún paciente. Si bien este estudio fue un pionero en la investigación sobre el tratamiento de epilepsia con cannabis, el bajo número de casos incluidos hace que los resultados no sean significativos²⁵.

En 1980, Jomar Cunha realizó un estudio doble ciego en Brasil, el mismo incluía dos grupos de voluntarios adultos, el primero con 16 participantes sanos de los cuales 8 recibieron 3mg kg/día de CBD, mientras que el resto recibió placebo. La totalidad de los adultos que recibieron CBD toleraron bien el tratamiento sin eventuales efectos tóxicos.

El segundo grupo consistió en 15 pacientes adultos con diagnóstico de epilepsia, de los cuales 7 conformaron el grupo control mientras que los 8 restantes recibieron 200 a 300 mg/día de CBD. De los 8 pacientes que recibieron CBD, 4 reportaron estar libres de crisis durante el estudio, mientras que 3 de ellos informaron una mejoría en su condición. El CBD demostró efecto positivo en 7 de los 8 participantes. En el grupo control, solo un voluntario presentó mejoría²⁶. Al igual que el primer grupo y el estudio realizado por Mechoulam no se reportaron efectos secundarios.

En 1986 Ames, realizó un estudio en el cual incluyó 12 pacientes utilizando un grupo control. Los pacientes presentaban discapacidad intelectual, teniendo crisis frecuentes, y el tratamiento con fármacos antiepilépticos convencionales había fracasado. No se especifica el criterio de división de grupos. El grupo de tratamiento recibió 300 mg/día de cannabidiol durante 1 semana, y luego 200 mg/día por 3 semanas. No se encontraron diferencias significativas entre las crisis en ambos grupos, ni se reportaron efectos adversos, excepto por una somnolencia leve. Se observó falta de claridad al describir la frecuencia de las crisis, y no especificándose si los pacientes continuaron su tratamiento antiepiléptico previo y durante el estudio. Dada la falta de

datos aportados, no consideramos que este estudio nos brinde resultados relevantes a nuestra revisión²⁷.

En el año 2014 Gary W. Mathern, realizó un estudio online para recabar opiniones de la población general y especialistas, sobre el uso medicinal de marihuana y cannabidiol en personas con epilepsia. El estudio consta de 4 preguntas acerca de si había suficiente información sobre seguridad y eficacia, si recomendarían el uso de marihuana en epilepsia refractaria y si deberían estar disponibles compuestos farmacológicos que contengan CBD. Un 48% de los especialistas recomendaría el uso de marihuana en epilepsia refractaria; en contraste con la población general que lo harían en un 98% de los encuestados. El 83% de clínicos, investigadores, enfermeras, y otros profesionales de la salud lo recomendarían. Este estudio indica que hay gran disparidad de opiniones entre especialistas y el resto del personal de salud²⁸.

En el 2014, la doctora María Roberta Cilio, realiza una revisión sobre los estudios clínicos relacionados al uso del CBD y otros cannabinoides para la epilepsia, publicada en Cochrane. En ella se incluyen cuatro estudios publicados entre 1978 y 1990 los cuales ya fueron analizados en esta monografía, estos cumplían los criterios de inclusión de ser ECA (ensayo controlado aleatorio). Si bien los 4 estudios analizados en la revisión incluyeron solamente entre 9 a 15 pacientes, concluyó que el CBD en el intervalo de 200-300 mg/día en adultos es generalmente bien tolerado, observándose una reducción de las crisis, dados los cortos períodos de tratamientos reportados no se puede concluir sobre su eficacia ni respecto a la seguridad a largo plazo²⁹.

Bárbara Koppel realiza una revisión de artículos publicados en el período de 1948-2013 con el objetivo de determinar la eficacia de la marihuana medicinal en distintas condiciones neurológicas, empleando la clasificación de la Asociación Americana de Neurología para clasificar la validez de los distintos artículos. El trabajo concluye que existe probablemente eficacia e ineficacia en algunas prescripciones de enfermedades neurológicas, pero que en epilepsia la eficacia de los cannabinoides es aún desconocida, no existiendo evidencia suficiente para su indicación³⁰.

4.6. EVIDENCIA EN SERES HUMANOS: NIÑOS

En los últimos años se han realizado diversas investigaciones procurando encontrar nuevos tratamientos que permitan controlar las crisis epilépticas en niños y así mejorar su calidad de vida. En el 2015, Craig Press realizó un estudio retrospectivo el cual incluía 75 pacientes pediátricos que utilizaron cannabis para el tratamiento de su epilepsia, con una edad media de 7,33 años. Se incluyeron variedad de síndromes epilépticos como, SD (Dravet), Doose y Lennoux Gastaut (LGS). El 57% de los padres informó una mejoría en la frecuencia de las crisis, variando la tasa de respuesta al tratamiento según el síndrome epiléptico: SD 23%, Doose 0%, y el LGS 88,9%. Esta respuesta no se correlacionó con una mejora en los EEG. Se informaron efectos adversos leves en el 44% de los casos, los mismos se vieron compensados por la mejoría en la crisis y calidad de vida; la tasa de abandono del tratamiento fue del 15%. Este estudio probó un nivel de evidencia grado III.

A pesar de que el estudio fue correctamente realizado, y reportó un alto porcentaje de respuesta, no aporta suficientes evidencias que permitan asegurar la eficacia del tratamiento con cannabis para la epilepsia ³¹.

Se han realizado diversas encuestas a través de internet destinadas a padres cuyos hijos padecen epilepsia farmacorresistente que utilizan marihuana enriquecida en canabidiol como parte del tratamiento de esta enfermedad, con el fin de recabar datos e información sobre la eficacia de este producto sobre dicho trastorno.

En un artículo realizado por Shaun Hussain en el 2015 se fundamenta la necesidad de disponer de terapias seguras y eficaces para el tratamiento de los espasmos infantiles (EI) y el LGS. Se documenta la experiencia en niños con EI y / o LGS tratados con preparaciones de cannabis enriquecidas en CBD, mediante una breve encuesta en línea. La encuesta incluyó 117 padres de niños con epilepsia a los cuales se les administraron productos de marihuana enriquecidos en CBD. El propósito de la misma fue indagar la eficacia percibida, la dosis y la tolerabilidad frente al producto. La eficacia percibida y la tolerabilidad fueron similares en todos los subgrupos etiológicos. El 85% de todos los padres reportó una reducción en la frecuencia de crisis, incluyendo un 14% que reportó ausencia de crisis completa, solo cinco encuestados reportaron un aumento en la frecuencia de convulsiones y 11 no informaron ningún cambio.

Con respecto a la media de duración y la dosis media de la exposición a CBD, fueron 6,8 meses y 4,3 mg / kg / día, respectivamente. La gran mayoría de los encuestados reportaron haber usado extractos en base a aceite enriquecido con el CBD. De los padres que conocían la relación CBD/THC, la gran mayoría informó proporciones de al menos 15: 1.

Los efectos secundarios notificados fueron aumento del apetito (30%), aumento de peso (29%) y somnolencia (12,8%). Una alta proporción de los encuestados reportaron una mejoría en el sueño (53%), el estado de alerta (71%), y el estado de ánimo (63%) durante el tratamiento con CDB ³².

Porter, en otra encuesta realizada a través de internet a padres de niños con epilepsia analiza 19 casos de los cuales la gran mayoría tenía SD y edades comprendidas entre 2 y 14 años. Las dosis administradas de aceite rico en CDB que se informaron iban desde 0,5 mg/kg/ día a 28,6 mg / kg / día. Al igual que la anterior encuesta un alto porcentaje de padres reportaron reducciones sustanciales de la frecuencia de las crisis (84%). Dos padres informaron que su niño estuvo libre de convulsiones después de más de 4 meses de tratamiento. Otros tres encuestados no encontraron cambios en la frecuencia de las crisis. Aparte del efecto anticonvulsivante, reportaron una mejoría en el estado de ánimo (79%), estado de alerta (74%) y sueño (68%). Los efectos secundarios negativos también coinciden con la encuesta realizada por Hussain.

La mencionada encuesta no informa ni las dosis ni la composición exacta de los diferentes extractos de cannabis empleadas. Por lo tanto, un posible efecto placebo, así como el impacto de los porcentajes de THC en relación a los efectos secundarios no pudieron ser evaluados ³³.

Aunque ambas encuestas sugieren un posible papel del CDB en la reducción de las crisis en EI, LGS y SD no representan evidencia convincente de la eficacia o la seguridad a largo plazo del empleo de cannabis en niños. Las limitaciones de los diseños son de suma importancia. El uso de encuestas administradas en línea para conocer las experiencias subjetivas con un tratamiento introduce fácilmente la posibilidad de numerosas fuentes de confusión, así como también son la selección de los participantes, y la no constatación de los datos proporcionados entre otros.

Teniendo en cuenta las limitaciones mencionadas, estos estudios muestran un panorama alentador, en cuanto a que el CBD se trata de una alternativa terapéutica útil frente a los casos de epilepsias refractarias en niños.

Más recientemente, Alexandra Geffrey en el año 2015 publica un estudio llevado a cabo con la colaboración del Hospital General de Massachusetts sobre la interacción farmacológica, entre clobazam y canabidiol en niños con epilepsia refractaria, buscando estudiar la seguridad y la eficacia del canabidiol (CBD) como un nuevo tratamiento adyuvante para la epilepsia refractaria en niños.

Dicho hospital llevó a cabo un ensayo clínico con 25 niños con epilepsia refractaria tratados con múltiples fármacos antiepilépticos. Trece de estos (rango de edad, 4-19 años) se encontraban tomando simultáneamente clobazam (CLB) y CBD, por lo cual se incluyeron en este estudio.

Los sujetos y/o sus cuidadores fueron entrevistados semanalmente con la finalidad de realizarles evaluaciones de seguridad por los posibles efectos secundarios durante el tratamiento del CDB. El cumplimiento se determinó en cada visita, al comparar los volúmenes reales y esperados; mientras el CLB se determinó por auto-reporte de dosificación. Para cada niño la frecuencia de las crisis se midió al inicio del estudio y a las semanas 4 y 8.

Nueve de los 13 sujetos tuvieron una disminución de las convulsiones en más de un 50%, que corresponde a una tasa de respuesta del 70%. Sólo dos sujetos tuvieron un aumento en la frecuencia de crisis. Ambos tenían reducciones de dosis CLB. En el transcurso del tratamiento con CDB, las dosis de CLB se redujeron de 10 de los 13 sujetos. El cambio medio en la frecuencia de las crisis de estos 10 sujetos fue una disminución del 50%.

Las dosis de línea de base de CLB oscilaron entre 0.18 a 2,24 mg / kg / día (media, 1 mg / kg / día). Los niveles en sangre variaron de 54 a 1000 ng/ ml (media, 340 ng/ ml), un incremento medio de 60-80% que no fue estadísticamente significativo.

Las dosis de CDB correspondían a 25 mg/kg/día. En la semana 4, los niveles de CDB plasmáticas variaron de 82 a 1000 ng / ml (media, 388 ng / ml) y en la semana 8 de 100 a 800 ng / ml (media, 450 ng / ml).

Se reportaron efectos secundarios en 77% de los sujetos, los cuales experimentaron somnolencia, ataxia, irritabilidad, sueño intranquilo, retención urinaria, temblor, y anorexia. Los mencionados efectos secundarios se resolvieron con ajustes de dosis CLB.

Todos los sujetos del estudio demostraron tolerar bien el CDB en el momento de análisis de datos (36 semanas de tratamiento).

Se observó que los niveles de CDB no parecen correlacionarse con los de CLB, sugiriendo que CLB no afecta el metabolismo de CDB.

Cabe destacar que existen limitaciones de posible incumplimiento del reporte, especialmente teniendo en cuenta que el CLB es auto-reporte. Las limitaciones de éste incluyen un pequeño tamaño de muestra, un período de observación limitado y posibles factores de confusión de otros fármacos antiepilépticos asociados.

En conclusión, se observa que existe una interacción farmacológica entre CLB y CBD.

EL CDB parece ser seguro y efectivo en pacientes pediátricos en tratamiento para la epilepsia refractaria con CLB aunque se necesitan más estudios de tolerabilidad y eficacia ³⁴.

Por último, existe un reporte, de un caso en el cual se utilizó un preparado de CBD sintético (Epidolex, GW, Pharma UK) para el tratamiento de la epilepsia migratoria en un niño de 4 meses. En este caso se le administró 150mg de cannabis por día, reportándose a los 6 meses de tratamiento una reducción en las crisis (pasaron de 10-20 por día a 5 por semana), los padres indicaron tener un “nuevo bebé” debido a las mejoras en la calidad de vida ³⁵.

5. DISCUSIÓN

Existe gran interés por encontrar terapias alternativas para el tratamiento de epilepsia refractaria. El extracto de cannabis enriquecido con CBD representa una alternativa con potencial eficacia. Los estudios realizados en animales y en seres humanos, observacionales sugieren posible eficacia y beneficios del tratamiento con cannabis en la calidad de vida de éstos pacientes con epilepsia refractaria versus la politerapia farmacológica.

Los estudios analizados concuerdan en que el CBD es un anticonvulsivante potencialmente eficaz, atribuyendo esta propiedad al aumento del umbral para descargas epilépticas disminuyendo la amplitud, duración y propagación de las descargas en convulsiones de origen límbico.

En referencia a la tolerancia del CBD, no se demostraron efectos adversos en animales y su combinación con otros fármacos fue bien tolerada, sin presentar interacciones significativas. La mayoría de los experimentos en animales coinciden que el máximo efecto anticonvulsivante se observa a dosis de CBD de 200mg/kg.

Los estudios realizados en adultos, informan una reducción del número de crisis al administrar CBD en dosis 200-300 m/kg, sin importantes efectos adversos a corto plazo.

En niños aún no existen estudios caso control, solamente existen un número incipiente de estudios observacionales basados en encuestas que informan una disminución de las crisis del 57-84%, con mayor respuesta en las encefalopatías epilépticas como: SD, LGS y EI.

Se reportan efectos beneficiosos en la calidad de vida de éstos pacientes, en lo referente al estado de alerta, ánimo y sueño que puede ser atribuido tanto al cannabis como al descenso de otros fármacos antiepilépticos. Los efectos adversos reportados a corto plazo son leves y bien tolerados, siendo importante un seguimiento a largo plazo para descartar otros efectos colaterales.

6. CONCLUSIÓN:

Si bien son muchas las investigaciones que demuestran un posible papel del CBD en la reducción de crisis epilépticas, aún no se cuenta con suficiente evidencia científica de su eficacia o seguridad ni de sus posibles efectos a largo plazo. Esto ocurre debido a que muchos de estos estudios observacionales son basados en experiencias subjetivas y los reportes de casos presentan numerosas limitaciones en los diseños. Por estas razones, no se puede concluir el rol del CBD como posible tratamiento para las epilepsias refractarias. A pesar de no contar con nivel de evidencia suficiente para la recomendación de su empleo, los resultados de los estudios presentados en esta revisión son prometedores. Al ser la epilepsia refractaria una patología grave donde los tratamientos disponibles no responden adecuadamente, se justifica la realización de estudios controlados, aleatorizados y bien diseñados para confirmar la eficacia, tolerancia, dosis óptima y establecer qué síndromes epilépticos tienen una mejor respuesta a este tratamiento.

7. BIBLIOGRAFÍA

1- www.who.com (sede web). Mayo 2015, (citado 22 de Mayo 2015), *Epilepsia*, (1 pantalla) Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/es/>

2- Fisher, R. S., Van Emde Boas, W., Blume, W., Elger, C., Genton, P., Lee, P., & Engel, J. (2005). Epileptic seizures and epilepsy: Definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*, 46(4), 470–472. <http://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2005.66104.x>

3-Shorvon, S. D. (1996), *The Epidemiology and Treatment of Chronic and Refractory Epilepsy*. *Epilepsia*, 37: S1–S3. doi: 10.1111/j.1528-1157.1996.tb06027.x
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1528-1157.1996.tb06027.x/abstract>

4- Berg & Kelly, 2006; Fisher et al., 2005; Hill et al., 2010; Karler & Turkanis, 1980; Koppel et al., 2014; Welty, Luebke, & Gidal, 2014)Berg, A. T., & Kelly, M. M. (2006). Defining intractability: Comparisons among published definitions. *Epilepsia*, 47(2), 431–436.<http://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00440.x>

5- Gloss D, Vickrey B. Cannabinoids for epilepsy. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2014;3(3):CD009270. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24595491>

6- Atwood BK, Mackie K CB2: a cannabinoid receptor with an identity crisis *Br J Pharmacol*. 2010 Jun;160(3):467-79. doi: 10.1111/j.1476-5381.2010.00729.x.Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20590558>

7- 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.

8- Watanabe K. Recent advances and some problems in the delineation of epileptic syndromes in children. *Brain Dev*. Volumen 18, issue 1996; 18:423-37.
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0387760496000526>

9- doosesyndrome.org (internet). Citado 14 de agosto del 2015, disponible en: <http://doosesyndrome.org/treating-mae>

10-Jeavons PM, Livet MO. Le syndrome de West: spasmes infantiles. En Roger J, Bureau M, Dravet C, Dreifuss FE, Perret A, Wolf P, eds. Les syndromes épileptiques de l'enfant et de l'adolescent. 2e ed. London. John Libbey, 1992: 53-66

11- Maa E, Figi P. The case for medical marijuana in epilepsy. *Epilepsia* [Internet]. 2014;55(6):783–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24854149> \n <http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1111/epi.12610/asset/epi12610.pdf?v=1&t=ibmj0ece&s=2038c5841cce13f019a896242ff3f79ee9acfa62>

12- Koppel BS, Brust JCM, Fife T, Bronstein J, Youssof S, Gronseth G, et al. Systematic review: efficacy and safety of medical marijuana in selected neurologic disorders: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* [Internet]. 2014;82(17):1556–63. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4011465&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

13- Robson PJ. Therapeutic potential of cannabinoid medicines. *Drug Test Anal* [Internet]. 2014;6(1-2):24–30. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/dta.1529>

14- Soltesz I, Alger BE, Kano M, Lee SH, Lovinger DM, Ohno-Shosaku T, Watanabe M. Weeding out bad waves: towards selective cannabinoid circuit control in epilepsy. *Nat Rev Neurosci*. 2015/05. Print VL -16 IS - 5 SP - 264 EP - 277 PB - Nature publishing group, a division of Macmillan publisher limits. All rights reserved. SN. <http://dx.doi.org/10.1038/nrn3937L3>

15- Fernández-Ruiz J, Sagredo O, Pazos MR, García C, Pertwee R, Mechoulam R, et al. Cannabidiol for neurodegenerative disorders: important new clinical applications for this phytocannabinoid? *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 2013;75(2):323–33. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3579248&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

16- Hill, A. J., Weston, S. E., Jones, N. A., Smith, I., Bevan, S. A., Williamson, E. M., ... Whalley, B. J. (2010). Delta(9)-Tetrahydrocannabivarin suppresses in vitro epileptiform and in

vivo seizure activity in adult rats. *Epilepsia*, 51(8), 1522–1532. <http://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02523.x>

17- Welty, T. E., Luebke, A., & Gidal, B. E. (2014). Cannabidiol: promise and pitfalls. *Epilepsy Curr*, 14(5), 250–252. <http://doi.org/10.5698/1535-7597-14.5.250>

18- Consroe P, Wolkin a. Cannabidiol-Antiepileptic Comparisons Experimentally and Induced Interactions Seizures Drug in. *J Pharmacol Exp Ther*. 1977;201:26–32.

19- Chesher GB, Jackson DM, Malor RM . Interaction of delta9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol with phenobarbitone in protecting mice from electrically induced convulsions. *J Pharm Pharmacol* 27(8): 608-609. 1975. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.2042-7158.1975.tb09515.x/citedby>

20- Karler, R., & Turkanis, S. A. (1980). Subacute cannabinoid treatment: anticonvulsant activity and withdrawal excitability in mice. *British Journal of Pharmacology*, 68(3), 479–84. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6301593> \n <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2044209&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

21-Ralph Karler, Turkanis SA. The cannabinoids as potential antiepileptic's. *J Clin Pharmacol* 21(8- 9 Suppl): 437S-448S. 1981. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/j.1552-4604.1981.tb02624.x/abstract>

22- Jones N a., Glyn SE, Akiyama S, Hill TDM, Hill AJ, Weston SE, et al. Cannabidiol exerts anti-convulsant effects in animal models of temporal lobe and partial seizures. *Seizure* [Internet]. BEA Trading Ltd; 2012;21(5):344–52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2012.03.001>

23- Hill A, Mercier M, Hill T, Glyn S, Jones N, Yamasaki Y, et al. Cannabidivarin is anticonvulsant in mouse and rat. *Br J Pharmacol* [Internet]. 2012;167(8):1629–42. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1476-5381.2012.02207.x>

- 24- Consroe P, Andrea Walkin. Cannabidiol - Antiepileptic drug comparisons and interactions in experimentally induced seizures in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1977; 201 (1) : 26-32. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/850145>
- 25- Mechoulam R, Shani a, Ederly H, Grunfeld Y. Chemical basis of hashish activity. *Science*. 1970;169(945):611–2.
- 26- Cunha JM, Carlini EA, Pereira AE, Ramos OL, Pimentel C, Gagliardi R, Sanvito WL, Lander N, Mechoulam R. *Pharmacology*. 1980;21(3):175-85. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Chronic+administration+of+cannabidiol+to+health+volunteers+and+epileptic+patients>.
- 27- Ames FR, Cridland S. Anticonvulsant effect of cannabidiol. *S Afr Med J* 1986; 69:14 Disponible en: <http://europepmc.org/abstract/med/3941934>
- 28- Mathern GW, Beninsig L, Nehlig A. Fewer specialists support using medical marijuana and CBD in treating epilepsy patients compared with other medical professionals and patients: Result of Epilepsia 's survey. *Epilepsia* [Internet]. 2015;56(1):1–6. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/epi.12843>
- 29- Cilio MR, Thiele EA, Devinsky O. The case for assessing cannabidiol in epilepsy. *Epilepsia* [Internet]. 2014;55(6):787–90. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/epi.12635>
- 30- Koppel, B. S., Brust, J. C. M., Fife, T., Bronstein, J., Youssof, S., Gronseth, G., & Gloss, D. (2014). Systematic review: efficacy and safety of medical marijuana in selected neurologic disorders: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 82(17), 1556–63. <http://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000363>
- 31- Press CA, Knupp KG, Chapman KE. Parental reporting of response to oral cannabis extracts for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsy Behav* [Internet]. Elsevier Inc.; 2015;45(July 2014):49–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25845492> \n http://ac.els-cdn.com/S1525505015001043/1-s2.0-S1525505015001043-main.pdf?_tid=d1d35b2a-20e6-11e5-96c3-00000aab0f6c&acdnat=1435861324_083efa0d2dbd770e0d6eadbe1c1af124

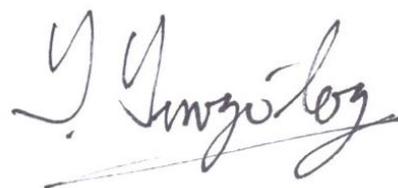
32- Hussain S a., Zhou R, Jacobson C, Weng J, Cheng E, Lay J, et al. Perceived efficacy of cannabidiol-enriched cannabis extracts for treatment of pediatric epilepsy: A potential role for infantile spasms and Lennox–Gastaut syndrome. *Epilepsy Behav* [Internet]. Elsevier Inc.; 2015;47:138–41. Available from:

<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1525505015001572>

33- Porter BE, Jacobson C. Report of a parent survey of cannabidiol-enriched cannabis use in pediatric treatment-resistant epilepsy. *Epilepsy Behav* [Internet]. Elsevier B.V.; 2013;29(3):574–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2013.08.037>

34- Geffrey AL, Pollack SF, Bruno PL, Thiele EA. Drug-drug interaction between clobazam and cannabidiol in children with refractory epilepsy. *Epilepsia* [Internet]. 2015;56(8):1246–51. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/epi.13060>

35- Saade D, Joshi C. Pure cannabidiol in the treatment of malignant migrating partial seizures in infancy: a case report. *Pediatr Neurol* [Internet]. Elsevier Inc; 2015;52(5):544–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2015.02.008>



Prof. Dr. Gabriel González Rabelino
Director de Cátedra de Neuropediatría
Centro Hospitalario Pereira Rossell
Facultad de Medicina, Instituto de Neurología,
Universidad de la República (UDELAR), Montevideo, Uruguay

