

# Especialización en Terapéuticas Alternativas y Farmacología Vegetal



FUNDACIÓN UNIVERSITARIA  
**JUAN N. CORPAS**

Educación y Salud de Calidad  
con Sentido Social

## Trabajo de grado

**EFFECTO DEL CANNABIS MEDICINAL EN EL MANEJO DE LA EPILEPSIA  
REFRACTARIA.  
REVISIÓN DE LITERATURA**

**MARÍA CAROLINA CORTÉS ARIAS  
JHOANNA MARCELA MENDOZA GIRALDO  
YARA CAMILA MORALES PRIETO**

**FUNDACIÓN UNIVERSITARIA JUAN N. CORPAS  
ESCUELA DE MEDICINA  
ESPECIALIZACIÓN EN TERAPÉUTICAS ALTERNATIVAS Y  
FARMACOLOGÍA VEGETAL  
BOGOTÁ D.C.  
2020**

**EFFECTO DEL CANNABIS MEDICINAL EN EL MANEJO DE LA EPILEPSIA  
REFRACTARIA.  
REVISIÓN DE LITERATURA**

**MARÍA CAROLINA CORTÉS ARIAS  
JHOANNA MARCELA MENDOZA GIRALDO  
YARA CAMILA MORALES PRIETO**

**Tesis para optar por el título de Especialista en Terapéuticas Alternativas y  
Farmacología Vegetal**

**Asesores Académicos:**

**MsC. Ing. Luis Miguel Pombo, Esp. Aníbal Alfonso Teherán, Esp. María Claudia  
Barrera Céspedes, Esp Victor Hugo Forero Supelano  
Docentes de la Especialización en Terapéuticas Alternativas y Farmacología Vegetal.  
Fundación Universitaria Juan N. Corpas**

**Asesores Metodológicos:**

**MsC. Ing. Luis Miguel Pombo, Esp. Aníbal Alfonso Teherán, Esp. María Claudia  
Barrera Céspedes, Esp Victor Hugo Forero Supelano**

**FUNDACIÓN UNIVERSITARIA JUAN N. CORPAS  
ESCUELA DE MEDICINA  
ESPECIALIZACIÓN EN TERAPÉUTICAS  
ALTERNATIVAS Y FARMACOLOGÍA VEGETAL  
BOGOTÁ D.C.**

**2020**

## **Dedicatoria**

*Para todos nuestros docentes de TAFV, quienes durante estos dos años se encargaron de sembrar en nuestros corazones una forma diferente y hermosa de ver la medicina y nuestra práctica profesional*

## **AGRADECIMIENTOS**

Expresamos nuestra sincera gratitud a nuestra familia, por su acompañamiento y paciencia durante la planeación y realización de este proyecto, al Doctor Forero por su permanente intento de orientar y alimentar nuestras bases en los conceptos de investigación, a nuestros asesores por su permanencia, tiempo, comprensión y cariño, y claramente, a todo el público que pueda interesar esta revisión sistemática, sea para enriquecer sus conocimientos, o para llevar su práctica un paso más allá de lo común y antiguamente conocido en cuanto al manejo de la epilepsia refractaria.

## CONTENIDO

Pág

INTRODUCCIÓN	8
1. OBJETIVOS	12
1.1 OBJETIVO GENERAL	12
1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	12
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	13
2.1 DEFINICIÓN	13
2.2 JUSTIFICACIÓN	13
3 GENERALIDADES	14
3.1 MARCO TEÓRICO	14
3.2 METODOLOGÍA	21
4. RESULTADOS	22
5. RECOMENDACIONES Y DISCUSIÓN	26
6. CONCLUSIONES	27
CRONOGRAMA	29
BIBLIOGRAFÍA	30
ANEXOS	

## RESUMEN

**Introducción:** La epilepsia es una condición prevalente y refractaria, por lo cual se han buscado métodos alternos para su manejo, entre ellos, los cannabinoides.

**Objetivo:** Identificar potenciales efectos terapéuticos de los cannabinoides en epilepsia refractaria.

**Metodología:** Revisión de literatura de estudios primarios y secundarios de efectividad de los cannabinoides en epilepsia refractaria. Bases consultadas: PUBMED, EBSCO host, OVID, CLINICAL KEY y SCIELO durante los cinco últimos años, sin restricción por grupos de edad.

**Resultados:** Se utilizó en la mayoría de los estudios aceite de cannabis en relación 20.1 de CBD Y TCH respectivamente a una dosis entre 2-5 mg/kg/día hasta 50 mg/kg/día y se mostró una mejoría alrededor del 50% de las crisis convulsivas en pacientes con epilepsia refractaria.

**Conclusiones:** Si bien hubo una respuesta satisfactoria en el tratamiento, las muestras de la población son pequeñas y se requieren más estudios para apoyar la evidencia.

**Palabras clave:** Epilepsia y epilepsia refractaria/resistente/intratable y tratamientos y cannabis medicinal

## Bibliografía

1. Porter, B. and Jacobson, C., 2013. Report of a parent survey of cannabidiol-enriched cannabis use in pediatric treatment-resistant epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 29(3), pp.574-577.
2. Bramer, W., Rethlefsen, M., Kleijnen, J. and Franco, O., 2017. Optimal database combinations for literature searches in systematic reviews: a prospective exploratory study. *Systematic Reviews*, 6(1).
3. Ladino, L., Hernández-Ronquillo, L. and Téllez-Zenteno, J., 2014. Medicinal Marijuana for Epilepsy: A Case Series Study. *Canadian Journal of Neurological Sciences / Journal Canadien des Sciences Neurologiques*, 41(6), pp.753-758.
4. Kerai, A., Sim, T. and Emmerton, L., 2018. Medical cannabis: A needs analysis for people with epilepsy. *Complementary Therapies in Clinical Practice*, 33, pp.43-48.
5. Devinsky, O., Marsh, E., Friedman, D., Thiele, E., Laux, L., Sullivan, J., Miller, I., Flamini, R., Wilfong, A., Filloux, F., Wong, M., Tilton, N., Bruno, P., Bluvstein, J., Hedlund, J., Kamens, R., Maclean, J., Nangia, S., Singhal, N., Wilson, C., Patel, A. and Cilio, M., 2016. Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. *The Lancet Neurology*, 15(3).
6. Press, C., Knupp, K. and Chapman, K., 2015. Parental reporting of response to oral cannabis extracts for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 45, pp.49-5

## INTRODUCCIÓN

Conocemos hoy en día muchas patologías comunes, de características crónicas, por las cuales existen programas de promoción y prevención mediante los cuales se proporciona a la sociedad, los medios necesarios para mejorar la salud y ejercer un mayor control sobre la misma, mediante intervenciones sobre las diferentes áreas de población y salud, como programa de hipertensos, renal, salud oral y reproductiva, salud cardiovascular e infantil, vacunas, entre otros; sin embargo es importante reconocer e identificar a la epilepsia, también como una enfermedad crónica de hiperexcitabilidad que se deriva de varios defectos en las redes neuronales del cerebro, caracterizándose por un desorden en la función de las células nerviosas provocando así movimientos involuntarios tónico clónicos, denominados convulsiones.

Los ataques epilépticos son descargas eléctricas anormales que pueden originarse en una variedad de regiones del cerebro y pueden causar alteraciones en el comportamiento, la conciencia y las sensaciones, los cuales se reportan desde hace muchos años, afectando cerca de 2.9 millones de personas en USA y 65 millones de personas en todo el mundo, con una incidencia de 20 a 70 nuevos casos por cada 10.000 personas. (1)

La epilepsia es debida a varias etiologías entre las cuales se encuentran trastornos de índole genética, infarto cerebral, infecciones, daño cerebral traumático, un estímulo fisiológico o químico, una lesión nerviosa o una combinación. (1)

Muchos de los pacientes experimentan además de crisis convulsivas otros tipos de síntomas como son alteraciones cognitivas, sensomotoras, psicológicas, psiquiátricas y de manera consecuente sociales (1). Es así como en la vida de estos pacientes se perturban aspectos tanto físicos, emocionales, mentales como de la calidad de vida, no solo como resultado directo de las consecuencias clínicas, sino también de las socioeconómicas, como el aislamiento social, las dificultades educativas, el desempleo y la estigmatización, estas consecuencias sociales suelen dar lugar a una alta comorbilidad de los pacientes epilépticos con trastornos psiquiátricos, como la depresión y un aumento de la tasa de suicidios; siendo este un trastorno que no respeta raza, ni edad ni grupos sociales. (2)

Según lo anterior la epilepsia afecta a todos los grupos etarios, sin embargo, es más frecuente en niños, ancianos y personas con un estrato socioeconómico bajo. Se estima que anualmente el costo de la epilepsia para un país como estados unidos es alrededor de 15.5 billones de dólares (2).

La epilepsia es la cuarta causa mas frecuente de las condiciones neurológicas en el mundo, con una incidencia de 150000 nuevos casos anualmente, y de estos, el 30 % corresponde a pacientes con resistencia farmacológica cuando se encuentran en manejo con mas de dos medicamentos anticonvulsivantes, lamentablemente se desconoce una cifra exacta de la incidencia en Colombia. Según la literatura dentro de los pacientes considerados dentro de este grupo se



encuentran los pacientes diagnosticados con Síndrome de Lennox-Gaust con una resistencia al manejo farmacológico de un 65% y Síndrome de Dravet y 80% respectivamente.(3)

En cuanto al impacto económico de este grupo poblacional, estos presentan mayor tasa de ingreso a servicio de urgencias y hospitalización con estancias prolongadas, duplicando el costo de servicios médicos con respecto a los pacientes con epilepsia controlada. En los estados unidos se reporta que el costo anual de un paciente con epilepsia refractaria en promedio es de 30000 a 32000 dólares. Esta incrementa según el síndrome asociado como comorbilidad, tal es el caso del Síndrome de Dravet con un costo anual de 73486 dólares. Estos análisis a lo largo de los años, han arrojado información crucial que permite empezar a entender el impacto económico de esta patología para el sistema de salud, así mismo informes de bases de datos alemanas sugieren que este tipo de pacientes incrementan la mortalidad y morbilidad intrahospitalaria respecto al resto de la población. (4,5)

Se han utilizado muchos medicamentos para limitar y controlar las crisis convulsivas, pero aún no se desarrolla un medicamento que intervenga en el desarrollo de la enfermedad.

A pesar de los diversos medicamentos antiepilépticos disponibles, alrededor del 30% de los pacientes epilépticos, es decir, alrededor de 15 millones de personas en el mundo, muestran un fracaso terapéutico, lo que nos lleva a concluir que hasta la fecha no existen terapias farmacológicas para curar la epilepsia; sin embargo, se puede encontrar alivio sintomático en hasta el 70% de los pacientes. Los medicamentos antiepilépticos (FAE) son el pilar para lograr el control de las convulsiones, pero solo dos tercios de los pacientes con epilepsia pueden ser tratados con éxito con los medicamentos antiepilépticos actuales. Para el 30% restante que sufren de convulsiones intratables, es decir, que no se pueden controlar con medicamentos antiepilépticos, el tratamiento es a menudo invasivo, como resección quirúrgica o neuroestimulación. (6)

Un tercio de los pacientes con epilepsia permanecen resistentes a los diversos medicamentos utilizados de manera usual; recurriendo a episodios convulsivos tras la escogencia de dos medicamentos adecuadamente elegidos y tolerados para su caso. (3,4)

Estos pacientes resistentes al tratamiento convencional presentan un riesgo aumentado para muerte súbita u otras formas de epilepsia de mayor morbilidad, además de tener aún más consecuencias en su ámbito psicosocial y cognitivo (3).

Para muchos de los pacientes la enfermedad genera una pérdida progresiva del tejido y la función cerebral y la combinación de medicamentos en altas dosis también significa el desarrollo de múltiples efectos adversos asociados a los mismos. Es por esto que, teniendo en cuenta la falta de respuesta de muchos pacientes, y los efectos adversos de muchos de los medicamentos convencionalmente usados, se han buscado otras estrategias o métodos de tratamiento (4), dirigidos a nuevos objetivos con diferentes mecanismos de acción, siendo la oportunidad de abordar las terapéuticas alternativas y la farmacología vegetal, más específicamente el uso de cannabis.

Según el volumen Epilepsy Research de la Revista Elsevier (7), la mención histórica del cannabis para uso médico surge, en primer lugar, de la literatura china alrededor del 2900 a.C.,

cuando el emperador chino Fu Hsi postuló que el cannabis podía restablecer la homeostasis en un cuerpo desequilibrado (Deitch, 2003). Alrededor del 2700 a.C. el emperador Shen Nung exploró una variedad de remedios herbales para las enfermedades humanas, incluida el cannabis (Friedman y Sirven, 2017). Los textos médicos procedentes del Oriente Medio y Europa describían los fines medicinales del cannabis, como el paludismo, déficit vitaminas, enfermedades reumáticas, estimulación del apetito y el estreñimiento (Abel, 2013; Kalant, 2001). (8)

Alrededor de 1800 a.C., describen el uso medicinal del cannabis para convulsiones nocturnas (Lozano, 2001; Russo, 2005). A fines del siglo XI, médicos árabes comienzan a utilizar el cannabis en el tratamiento de enfermedades similares a las convulsiones (Friedman y Sirven, 2017). En el siglo XVIII, el cirujano británico W. O`Shaughnessy describió el uso del cannabis en el tratamiento de la epilepsia y lo continúan en el siglo XIX los neurólogos J. Reynold y W. Gowers describiendo informes de casos de epilepsia resistente al tratamiento que se trataban con éxito con preparados de cannabis (Friedman y Sirven, 2017). (8)

En el siglo XX, los preparados de cannabis aparecieron en las farmacias de todo el mundo, incluidas las de Europa y América del Norte (Kalant, 2001). Sin embargo, a principios del siglo XX, el uso de cannabis con fines medicinales comenzó a disminuir significativamente y esto se vio agravado por las fuertes imposiciones fiscales en muchos países (Musto, 1972). Por último, las restricciones legales aceleraron la disminución en el uso médico con prohibiciones internacionales (Nadelmann, 1990). En 1961, las Naciones Unidas añadieron el cannabis a la categoría más restringida de cualquier sustancia (Naciones Unidas, 1961), dejando las pruebas de las propiedades antiepilépticas del cannabis y los informes de casos limitados. (8)

El cannabis pertenece a la familia de las plantas *cannabaceae*, de la que existen tres especies principales que pueden diferir en sus componentes bioquímicos: *cannabis sativa*, *cannabis indica* y *cannabis ruderalis*. La planta de cannabis contiene más de 200 compuestos, denominados cannabinoides entre los cuales se encuentran el delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) y cannabidiol (CBD). El THC tiene potentes efectos psicoactivos, incluyendo la sensación de euforia y la alteración de la percepción sensorial por lo que es una sustancia a la cual se le ha conferido alto potencial de uso indebido y poco uso médico. Los efectos psicoactivos no deseados y los síntomas de abstinencia que se experimentan con el uso a largo plazo hacen que el THC sea una opción menos probable como terapéutica para la epilepsia. Al contrario, el CBD no ejerce efectos psicoactivos y son útiles para el control de las convulsiones refractarias. (9)

Los cannabinoides han sido usados por muchos años de manera medicinal, pero en la última década se ha enfocado la atención en su acción en el control de crisis epilépticas. (6,8)

A pesar de que se han realizado estudios mostrando mejorías significativas en este tipo de patología, no se ha logrado establecer de manera exacta el modo de acción de estas sustancias a nivel del sistema endocannabinoide (5).

La biología del sistema endocannabinoide en el cerebro proporciona una posible base para un efecto farmacológico beneficioso del cannabis en las convulsiones. Estudios experimentales

sugieren que el cannabidiol, componente no psicoactivo que se encuentra en la planta de cannabis, puede actuar como un agente antiepiléptico eficaz. (11)(12)

En los últimos 60 años se han realizado estudios experimentales in vitro e in vivo demostrando la actividad de los cannabinoides como anticonvulsivantes; también se han realizado un número importante de estudios clínicos enfocados en esta actividad. Es de extrema importancia hacer énfasis en las moléculas cannabinoides CBD y TCH, y cómo la acción de los compuestos cambia según la proporción de estos cannabinoides (6).

Actualmente se cuenta con literatura que evidencia el uso de cannabis y su compuesto CBD como manejo alternativo para pacientes con epilepsia refractaria, sin embargo, se requiere una mayor revisión de la eficacia y la seguridad de este para posicionarlo como un pilar importante y herramienta valiosa en el manejo de la epilepsia resistente (1).

## **OBJETIVOS**

### **1. 1.OBJETIVO GENERAL**

Identificar potenciales efectos terapéuticos del cannabis y sus metabolitos los cannabinoides en epilepsia refractaria.

### **1. 1.OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Determinar el mecanismo farmacodinámico por el cual se ha mostrado el cannabis medicinal como antiepiléptico.
2. Determinar la eficacia de la marihuana medicinal en epilepsia refractaria y síndromes específicos como son Dravet y Lennox Gastaut.
3. Identificar las presentaciones, dosis y vías de administración descritos para el cannabis medicinal en el manejo de la epilepsia refractaria.
4. Identificar los principales efectos adversos y el margen de seguridad del tratamiento con cannabis medicinal en pacientes con epilepsia refractaria.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

### **DEFINICIÓN DEL PROBLEMA**

¿Cuál es el efecto terapéutico del cannabis medicinal en pacientes con epilepsia refractaria?

### **JUSTIFICACIÓN**

El manejo complejo de la epilepsia refractaria y los fracasos terapéuticos han llevado a la búsqueda de alternativas en el manejo de la misma; es este uno de los contextos donde han salido a relucir las propiedades medicinales del cannabis como antiepiléptico. Se hace de vital importancia conocer más sobre los mecanismos de acción de este compuesto en las crisis convulsivas, sobre sus características farmacológicas, farmacocinéticas y farmacodinámicas. De esta manera, es necesario la creación e implementación de guías de manejo que respalden su uso para evidenciar el impacto tanto social como económico que esta alternativa puede tener en el manejo de la epilepsia refractaria.

Sin embargo, se requieren más estudios para encontrar las ventajas y desventajas del uso del CBD tanto en pacientes adultos como pediátricos para respaldar su orientación con fines terapéuticos. Igualmente, hacen falta investigaciones que respalden su uso en otras enfermedades neurológicas o psiquiátricas, como la ansiedad infantil, pues no hay evidencia suficiente para respaldar la efectividad del CBD en dichos pacientes. Además, hacen falta más estudios que utilicen modelos experimentales adecuados para centrarse específicamente en el CBD, con el fin de establecer sus dianas terapéuticas y de dosificación seguras y efectivas, así como los derivados sintéticos del CBD, con el objetivo de identificar un análogo del CBD con propiedades terapéuticas, pero con menos riesgos para el cerebro en desarrollo.

En el marco de las complejas relaciones de poder en las dinámicas económicas y sociales de la medicina occidental se han posicionado determinados tratamientos convencionales. A pesar de que se ha evidenciado que estos tienen efectos adversos en pacientes con distintas enfermedades, estos tratamientos siguen siendo las vías éticas y políticamente aceptadas para el manejo de las patologías y por ende, de los cuerpos. Este contexto ha dificultado la realización de investigaciones a profundidad en la búsqueda de alternativas médicas que se basan en la integridad e interdisciplinariedad y que a su vez facilitan el diálogo de saberes. Partimos de entender que las enfermedades no son tan solo patologías independientes del cuerpo humano, pues para investigar tratamientos médicos alternativos se debe involucrar el devenir humano, traducido en la construcción biológica, histórica, humana y social.

De esta manera, buscamos identificar potenciales efectos terapéuticos de los cannabinoides en epilepsia refractaria para determinar el mecanismo farmacodinámico, en el cual se trabaja el cannabis medicinal como antiepiléptico. Así, argumentamos que la eficacia del cannabis es medicinal en la epilepsia refractaria y en los síndromes específicos, como son Dravet y Lennox Gastaut. Identificando las presentaciones, dosis y vías de administración descritos para el cannabis medicinal en el manejo de la epilepsia refractaria, con el fin de descubrir los principales efectos adversos y el margen de seguridad del tratamiento en pacientes con epilepsia refractaria.

## GENERALIDADES

### MARCO TEÓRICO

#### **Epilepsia Refractaria: Definición.**

Hasta la fecha existen varias definiciones de epilepsia refractaria, en primer lugar, definiremos epilepsia como un trastorno del cerebro constituido por una serie de episodios recurrentes de disfunción cerebral paroxística, secundaria a una descarga neuronal repentina, desordenada y excesiva, cuya clasificación depende de las características de los episodios (tiempo de duración, movimientos), su causa ya sea como resultado de un trastorno genético o una lesión cerebral adquirida como traumatismo o derrame cerebral y la localización anatómica donde se origina la descarga y si se disemina o no, a otras estructuras cerebrales y su asociación con periodos de tiempo. (12,13)

Se considera epilepsia refractaria cuando las crisis epilépticas son tan frecuentes que limitan la habilidad del paciente para vivir plenamente acorde con sus deseos y su capacidad mental y física o cuando el tratamiento anticonvulsivante no controla las crisis o sus efectos secundarios son limitantes para un desarrollo normal de la persona. (15,16)

Dentro de este grupo se incluye los pacientes que continúan padeciendo crisis epilépticas durante años a pesar del tratamiento adecuado con los fármacos antiepilépticos, logrando una graduación de la refractariedad por medio del número de fármacos antiepilépticos utilizados con dosis empleadas, aparición de efectos secundarios y tiempo transcurrido en tratamiento desde el comienzo de las crisis epilépticas. (15)

Una definición técnica de la epilepsia refractaria es la de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE), que la define como un "fracaso de ensayos adecuados de dos fármacos antiepilépticos tolerados, elegidos y utilizando adecuadamente horarios (ya sea como monoterapias o en combinación) para lograr que esté libre de convulsiones durante más de un año". (13,16,17)

Se consideran tres tipos de refractariedad asociados a la epilepsia: la biológica, la farmacológica y la psicológica o social. La refractariedad biológica, es aquella epilepsia con un pronóstico malo en cuanto al control de las crisis, el desarrollo cognitivo y las habilidades sociales, se debe tener en cuenta que los factores predictores de refractariedad son la edad de inicio antes de los 2 años; una causa sintomática; un tipo específico de crisis como los espasmos masivos, las crisis atónicas o las crisis mioclónicas; varios tipos de crisis en una persona, un electroencefalograma anormal en su registro interictal; la asociación a retardo mental y un examen físico anormal, así como anormalidades estructurales, como la esclerosis mesial del hipocampo y la displasia cortical que producen una epilepsia farmacorresistente. (16)

El siguiente tipo de refractariedad es la farmacológica, para la cual es necesario conocer acerca de los síndromes epilépticos, los tipos de crisis epilépticas y los fármacos apropiados para cada tipo de síndrome y de crisis. Existen diversas guías farmacológicas que orientan la forma adecuada de uso de medicamentos de acuerdo con el tipo de epilepsia al igual que su

dosificación, procurando utilizar dos o tres medicamentos y una combinación adecuada de fármacos por cierto tiempo con el fin de determinar el efecto de este. En este punto es importante tener en cuenta que existen variables asociadas al paciente, al médico y al tratamiento. (8,9)

En cuanto al paciente es importante conocer la adhesión al tratamiento y estilos de vida, como el consumo del alcohol, privación de sueño y suspensión de medicamento por alguna razón pueden conllevar a un fallo terapéutico. (13,15)

En cuanto al médico se debe evaluar la posibilidad de un diagnóstico errado, una mala clasificación y la falta de detección de factores precipitantes de las crisis. En relación con el tratamiento se contempla la mala selección del medicamento al igual que su dosis, la combinación inadecuada y la presencia de interacciones farmacológicas. (16)

Finalmente se encuentra la refractariedad psicológica o social, en la cual se tiene en cuenta la frecuencia, la severidad y el tipo de crisis, variables que determinan la magnitud de interferencia en la vida diaria del individuo, cabe mencionar que esta magnitud es muy subjetiva y cambiante así que el paciente en asociación con su familia, su trabajo y la experiencia del médico tratante definirán la magnitud de la refractariedad. (16)

### **Fisiopatología**

La fisiopatología de la epilepsia refractaria está basada en la presencia de episodios de descarga encefálica de inicio súbito con automatismo propio y regular, pero desligado del ritmo de despolarización de las neuronas del sistema reticular ascendente, considerado como un fenómeno de naturaleza exclusivamente eléctrica cuya actividad produce manifestaciones clínicas estrechamente ligadas con la función que desempeñan las redes neuronales por donde se distribuyen los estímulos anormales de trenes de potenciales propagados. (19)

Los ataques epilépticos surgen de una descarga excesivamente sincrónica y sostenida de un grupo de neuronas. La característica única de todos los síndromes epilépticos es un aumento persistente de la excitabilidad neuronal. Como hemos mencionado, las descargas celulares anormales pueden estar asociadas con una variedad de factores causales, como trauma, falta de oxígeno, tumores, infección y alteraciones metabólicas. Sin embargo, no se encuentran factores causales específicos en aproximadamente la mitad de los pacientes que padecen epilepsia. (19)

Los mecanismos fisiológicos que generan una descarga eléctrica son la disminución de los mecanismos gabaérgicos, aumento de los mecanismos excitadores mediados por ácido aspártico y glutámico y una alteración de la conducción tras membrana de los iones sodio y calcio. Los neurotransmisores que participan en la generación de las convulsiones pueden ser excitatorios o inhibitorios, generando la apertura de canales de sodio y calcio como el glutamato y la acetilcolina o de canales de potasio y de cloruro como el GABA respectivamente. (20)

A nivel intracelular, se presenta el aumento de iones y neurotransmisor excitatorios (entrada de Ca y Na, glutamato y aspartato), la disminución de iones y neurotransmisores inhibitorios

(entrada de Cl y salida de K, GABA) y la modulación de la expresión de los genes a nivel de los receptores de proteínas). (20)

## **Opciones Terapéuticas**

Con el manejo farmacológico convencional se ha documentado casos de pacientes con remisión de las crisis convulsivas al ser tratados con uno o más fármacos en comparación a los que no reciben tratamiento, así mismo se ha encontrado que los pacientes que reciben manejo desde el inicio de las crisis tienen mejor pronóstico en comparación a quienes cuya terapia farmacológica antiepiléptica fue suspendida después de un periodo de remisión de episodios convulsivos de al menos dos años, comparados con los que habían interrumpido la terapia por otras razones. A continuación, se mencionan las diferentes opciones de tratamiento farmacológico disponibles teniendo en cuenta el tipo de crisis epilépticas. (21)

La monoterapia de elección corresponde al primer ensayo terapéutico con un fármaco en monoterapia, evitando inicialmente las combinaciones de fármacos antiepilépticos. Este tipo de terapia tiene como ventajas la disminución de efectos adversos, aumenta el cumplimiento terapéutico y elimina la posibilidad de pérdida de eficacia por interacciones medicamentosas entre los fármacos antiepilépticos, entre los cuales se consideran como principales, la Carbamazepina, Fenitoína, Fenobarbital, Primidona y Ácido Valpróico, que garantizan eficacia y seguridad en el control de las crisis epilépticas. (22)

En cuanto a las crisis epilépticas generalizadas, existe un consenso sobre el Ácido Valproico como fármaco antiepiléptico de elección de primera línea sin embargo no existe evidencia tan concluyente como el de la Carbamazepina en el control de las crisis epilépticas parciales. (22)

En las crisis miocloónicas, tradicionalmente el Ácido Valpróico y el Clonazepam se han considerado los fármacos antiepilépticos de elección, a pesar de no contar con estudios comparativos para determinar su eficacia relativa, el Ácido Valpróico se considera el fármaco antiepiléptico de primera elección para las crisis miocloónicas generalizadas. (22)

Para hablar de la politerapia racional, es decir el uso de varios medicamentos antiepilépticos, debe considerarse las posibles interacciones farmacodinámicas y farmacocinéticas entre los fármacos incluyendo mecanismos de acción antiepiléptica, la capacidad de inducción o inhibición enzimática y la unión a proteínas plasmáticas. La sumatoria total de las dosis de los fármacos antiepilépticos asociados, se relaciona con la toxicidad de la politerapia aún mas que con la dosis individual. (22)

Sin embargo, para tratar de cubrir todos los tipos de crisis epilépticas existentes, se deben combinar fármacos antiepilépticos con diferentes mecanismos de acción y común espectro de acción, evitando fármacos antiepilépticos con un perfil de toxicidad superponible y ajustar dosis según las características del paciente, teniendo en cuenta edad, género, condición física y comorbilidad. (13)



En cuanto al mecanismo de acción de los fármacos antiepilépticos se debe tener en cuenta que los receptores GABA, asociados con sitios de unión para benzodiazepinas y barbitúricos en forma de complejo receptor, controlan la apertura del canal de cloruro. Cuando GABA se une al complejo receptor, el canal se abre y los aniones cloruro entran en la neurona, que finalmente se hiperpolariza. Los antiepilépticos convencionales como la Carbamazepina, el Fenobarbital, la Fenitoína y el Ácido Valpróico, generalmente inhiben las corrientes de sodio o mejoran la inhibición GABA. (23,24)

El empleo de más de dos fármacos antiepilépticos se asocia a más efectos adversos, sin embargo, en algunos casos con una mejoría real en el control de crisis epilépticas (sobre todo en ancianos o en pacientes polimedcados). Por lo tanto, se debe individualizar el tratamiento de acuerdo al tipo de crisis epilépticas y etiología incluyendo aspectos genéticos como en el Síndrome de Dravet o de Lennox Gastaut donde este tipo de epilepsia es recurrente. (13,24)

Los procedimientos quirúrgicos aplicables al tratamiento de la epilepsia pueden ser curativos y paliativos. Los curativos incluyen las resecciones temporales y extratemporales y los paliativos la callosotomía y la transección subpial múltiple. En cuanto a la selección de la técnica quirúrgica se debe tener presentes los antecedentes y comorbilidades del paciente, como en la técnica de hemisferectomía (desconexión completa de un hemisferio), la cual está indicada en pacientes con hemiplejía preexistente, asociada a anomalía estructural del hemisferio contralateral; la callosotomía (desconexión de los hemisferios), para pacientes con crisis atónicas y la transección subpial múltiple (sección de fibras transversas con longitudinales intactas) indicada en epilepsias focales localizadas en áreas del lenguaje y síndrome de Landau-Kleffner. (13,23,24)

La cirugía para el manejo de la epilepsia es un método ampliamente aceptado como tratamiento de elección, cuando la terapia farmacológica ha fallado y los pacientes ideales son aquellos con epilepsia refractaria, que interfiera con la calidad de vida o el desarrollo psicomotor, presencia de zona epileptógena focalizada y bajo riesgo de padecer déficit neurológico postoperatorio. (13,23,24)

Dentro de las opciones de tratamiento no farmacológico, se encuentra la estimulación cerebral profunda, mediante la implantación de electrodos que envían impulsos eléctricos con el fin de controlar los impulsos anormales que originan las crisis convulsivas. Se presenta la estimulación cerebral de los núcleos intratálámicos como una opción de manejo para la epilepsia refractaria sin embargo solo se ha utilizado en pocas ocasiones en casos particulares con el fin de controlar las crisis generalizadas, con muy buenos resultados.(14)

## **Objetivos Moleculares y Vías De Administración**

Se ha logrado aislar en el cannabis, compuestos llamados cannabinoides (alrededor de 200), pero son los más estudiados y con mayor protagonismo el delta-9 tetrahidrocanabinol (TCH), con actividad psicoactiva, y el Canabindiol (CBD), al cual se atribuyen más sus características farmacológicas. Según la concentración y distribución de estos dos compuestos presente en un preparado de cannabis de TCH o CBD se atribuye el tipo de actividad y efecto que va a generar, pudiendo variar desde sensación de bienestar o psicosis, pasando por letargo, lentitud en los movimientos, alteración de la memoria y el habla, hasta efectos como mejoría de la espasticidad, el dolor, los ciclos del sueño y trastornos del sistema nervioso central. (11,25)

Existen así, receptores para los compuestos cannabinoides en el cuerpo, los CB1 y CB2, con diferente distribución; los CB1 con una amplia presencia en el sistema nervioso: hipocampo, córtex, ganglios basales, cerebelo, medula espinal, incluyendo nervios periféricos. Los receptores CB2 se encuentran principalmente en tejido linfático. La expresión de estos receptores está en relación con la proteína G, y su activación general la inhibición del adenilato ciclasa, enzima intracelular que cataliza la conversión de ATP (adenosin trifosfato), en ADP (adenosin difosfato). (11,25)

Se ha demostrado que, la activación de los receptores CB1 y CB2, también impiden la liberación de neurotransmisores como glutamato, dopamina y acetilcolina en estados neuronales de excitación. El receptor CB1 se encuentra más relacionado con la respuesta psicoactiva generada por el THC, pero también juega un papel importante en otro tipo de efectos como regulación del estrés, manejo de dolor, lipogénesis y síntesis de energía. (25)

La acción del receptor CB1 en las terminales axónicas, puede generar inhibición en la liberación de los diferentes tipos de neurotransmisores ya nombrados. Su localización y efecto en ganglios basales se relaciona con el efecto en la actividad de índole motora; a nivel de medula espinal se ha documentado efecto en manejo de dolor, y a nivel del hipocampo se relaciona su acción en las crisis de índole convulsiva. (25,26)

Los receptores tipo CB2 tiene una acción importante en la mediación de liberación de citoquinas, y por tanto, tienen un protagonismo marcado en inflamación y en el manejo de dolor principalmente neuropático. (26)

Es la interacción con estos receptores CB1 y CB2, la causa de los efectos farmacológicos del cannabis. Al demostrarse la existencia de estos receptores, se inició el estudio del sistema cannabinoide endógeno, y demostró la existencia de ligandos como son la anandamida y el 2-araquidonilglicerol. Estos dos compuestos se han además aislado en sistemas gabaérgicos y glutamaérgicos, los cuales están ampliamente relacionados con la fisiopatología de las convulsiones. Se ha relacionado la anandamida con el canabindiol, ya que sus objetivos moleculares son muy similares. (26)

Se han estudiado en modelos animales ligandos específicos para CBD en el manejo de la epilepsia, siendo estos la anandamida, el ACEA (araquidol-2-cloretidamida) y el WIN55212, y se han propuesto como compuestos protectores para esta patología. Por ejemplo, pequeñas cantidades de WIN55212 ha mostrado aumentar el efecto anticonvulsivante de varios medicamentos usados en esta enfermedad.

Existe evidencia de alteraciones en el sistema cannabinoide de pacientes con epilepsia, donde se ha logrado demostrar bajos niveles de anandamida en comparación con pacientes sanos. El sistema cannabinoide es complejo, y alteraciones en su señalización y transmisión es clave en el desarrollo de patologías como ésta, por lo cual, su identificación y abordaje también pueden ser claves en el tratamiento. (11,26)

Los compuestos cannabinoides tienen una naturaleza lipofílica elevada, y generan aumento en las concentraciones intracelulares de calcio de las células neuronales, donde ya se describió que existe una alta cobertura por los receptores del sistema cannabinoide; y son fácilmente hidrolizados por la hidrolasa amida (FAAH) y el monoacilglicerol lipasa. También se ha logrado demostrar la acción de estos compuestos cannabinoides en células como los basófilos, células dendríticas, macrófagos, linfocitos y monocitos. (26)

El THC, es el compuesto más común del cannabis, y tiene una afinidad parcial por los receptores tanto CB1 como CB2, siendo mayor por el primero. Se le atribuye a este compuesto cannabinoide, no solo su efecto psicoactivo, sino también alteraciones a nivel cognitivo y perceptivo observado con el uso de la marihuana. Hay discrepancia en cuanto a su efecto como anticonvulsivante; pero los estudios que sugieren este efecto indican que se logra mediante la activación de receptores CB1. Una gran limitación de su uso en la epilepsia viene siendo su efecto psicoactivo. (11,25)

Se han reconocido propiedades anticonvulsivantes, antiinflamatorias y antitumorales al CBD, con la gran ventaja de carecer de actividad psicoactiva. A pesar de poseer una baja afinidad por los receptores CB1 y CB2, se ha logrado demostrar que, a altas dosis genera un antagonismo directo de los CB1, regula la acción de FAAH y lipooxigenasa, modera el consumo de adenosina y genera enlaces temporales de los ligandos endógenos y de estas formas, logra ejercer un efecto anticonvulsivante. (11,26)

### **Formas Farmacéuticas y Administración**

Debido al interés creciente en el uso de cannabis medicinal para el manejo de la epilepsia las sociedades científicas se han empezado a pronunciar con la generación de guías para su uso, es así como en el 2014 la American Epilepsy Society realiza una publicación del uso de cannabis en epilepsia donde afirma que, aun no existe la información suficiente para establecer esquemas definidos de tratamiento, pero igualmente hace la recomendación de buscar la mejor decisión para el paciente, siempre de la mano de un profesional y bajo la normatividad actual para el uso del medicamento.

Debido a las características bioquímicas de los cannabinoides es que se eligen las formas farmacéuticas para administración. Se tratan de compuestos altamente lipofílicos, por lo cual, las cápsulas a base de aceite, aceites orales, o los sprays sublinguales con elegidos a fin de evitar al máximo variaciones farmacocinéticas en el proceso de absorción y efectos de primer paso gastrointestinal. (8,12)

En junio de 2018 se logra aprobar por FDA (Us food and drink administration) el Epidiolex (cannabidiol), en presentación de solución oral 100 mg/ml, como indicación para el manejo de convulsiones en el contexto del síndrome de Lenox Gastaut o síndrome de Dravet en pacientes desde sus dos años. (27)

Epidolex es un compuesto que contiene solo CBD, el compuesto no psicoactivo del cannabis, y su ensayo clínico fue publicado por Devinsky en 2016. Existen otros compuestos que no solo tienen CBD, sino que contiene un porcentaje de TCH, y esto es importante considerarlo y comentarlo con los familiares antes del inicio del tratamiento. (27)

El metabolismo de los cannabinoides es hepático y la enzima involucrada corresponde al citocromo P-450. Tanto el THC como el CB pueden inhibir la acción metabólica enzimática de esta molécula, principalmente de las isoenzimas CYP2C y CYP3A4. Es importante recordar que estas isoenzimas son inducidas por otros medicamentos como la Carbamazepina, Topiramato, Fenitoína y Valproato, lo cual se debe considerar en el paciente por posibles interacciones medicamentosas. (8)

Por su vía metabólica descrita se pueden atribuir efectos adversos como somnolencia, diarrea, fatiga y pérdida del apetito, aspectos que también deberán ser considerados y manejados en el momento de empezar un manejo farmacológico con compuestos cannabinoides. Menos frecuentes pueden contarse la anorexia, pérdida de peso, vómito y diarrea. Los efectos adversos se definen como cualquier evento que llegue a requerir tratamiento o en su caso que sea lo suficientemente fuerte para abandonar el tratamiento. Por lo general existe mejoría de estos efectos adversos con la reducción de la dosis o con el manejo y control de los medicamentos administrados de manera concomitante. (27)

Existen dosis sugeridas para el tratamiento, mas no existe una dosis establecida, por lo que, se usa el medicamento por el tiempo y en la dosis que el paciente va mostrando la mejoría de sus crisis, tiempo durante el cual y por los posibles efectos secundarios se requerirá por parte de familiares y posiblemente equipo de enfermería un mayor acompañamiento. (27)

Para el manejo de la epilepsia específicamente, se busca el tratamiento con CBD, las dosis descritas para tal fin son 2-5 mg/kg/día dividido en dos dosis. Se habla de incrementos diarios de 2-5 mg/kg/día hasta la intolerancia o un máximo de 25mg/kg/día, aunque la FDA permite incrementos hasta de 50 mg/kg día. (12)

No se encuentra bien estudiado el efecto del cannabis en el feto y no existe evidencia clara de teratogenia; sin embargo, se ha logrado demostrar una afectación en el IQ de adolescentes cuyas madres recibieron cannabis durante el embarazo; pero, esta afectación es menor cuando el uso ha sido CBD y no THC. Estos efectos adversos sobre la cognición no pueden ser ignorados, y deben ponerse en una balanza sobre la necesidad del efecto terapéutico. (10,27)

La exposición prenatal al cannabis conduce a tasas más altas de ansiedad y depresión en adolescencia. La extrapolación de estas preocupaciones al niño pequeño y al desarrollo del cerebro es incierto pero preocupante. Estos riesgos no pueden ignorarse, pero deben equilibrarse contra el impacto conocido de la epilepsia severa. (27)

## METODOLOGÍA

**Tipo de estudio: Revisión de literatura**

**Estrategia de Búsqueda**

● **Términos de búsqueda:** epilepsia y epilepsia refractaria/resistente/intratable y tratamientos y cannabis

● **Bases de datos en las que se buscó:**  
PUBMED, EBSCO host, OVID, CLINICAL KEY, SCIELO

## RESULTADOS

La mayoría de las personas relaciona el cannabis con un compuesto psicoactivo, lo cual también influye en la reacción de pacientes, padres y cuidadores al momento de sugerir un medicamento a base de cannabis para el manejo de la epilepsia, pero a su vez, es la esperanza y el deseo de mejoría clínica lo que impulsa a experimentar estos nuevos tratamientos. El entorno social complejo y el estrés familiar que genera una epilepsia refractaria en una familia generan esta necesidad de búsqueda de soluciones. (1, 26)

Se han mostrado en diferentes estudios diversos porcentajes en la mejoría de las crisis de los pacientes, acarreando valores comprendidos entre un 25 y un 50% de mejoría de los síntomas; estos valores tan variables entre estudios hacen difícil establecer comparaciones claras o resultados específicos del tratamiento de la epilepsia con productos a base de CBD. (2,7,27)

La evidencia clínica actual con la que se cuenta es limitada; entre los estudios pilotos existentes al momento se ha evidenciado mejoría de crisis convulsivas en pacientes con epilepsia refractaria y se ha empezado a considerar el cannabis como un complemento importante en el tratamiento de la epilepsia, según mostró una revisión sistemática de Cochrane por Gloss and Vickrey la cual fue randomizada y controlada. Esta revisión arrojó que el pico plasmático de CBD se alcanza después de las 3 horas de su administración vía oral, también se mostraron amplias interacciones por su sistema de metabolismo vía citocromo CYP3A Y CYP2C, pero a pesar de esto, su tolerabilidad a corto plazo fue aceptable. (3,4,5,7)

Así como arrojó la revisión Cochrane mencionada, la Sociedad Americana de Epilepsia también hizo hincapié en la falta de evidencia científica para el manejo de epilepsia con cannabinoides (5,6,25,28)

El estudio de Devinsky et al 2016 arrojó que 9 de 23 pacientes experimentaron una mejoría del 50% en sus crisis, con una mediana de 32% para todos los pacientes tratados con una dosis de 25mg/kg/día por día de Epidiolex, sin embargo la información proporcionada no fue de alta calidad, pues se trataron datos no directamente comparables ni controlados. (7,8,11)

El estudio de Tzadock et al (2016) mostró que, un paciente fue libre de crisis con una dosis solo de 2mg/kg/día de cannabidiol, lo que lo llevó a concluir que existen otros factores incidentes en las respuestas de los pacientes. (9,10,11)

En la mayoría de estudios comprendidos, en el manejo de pacientes con epilepsia refractaria, al recibir el compuesto a base de CBD, estos se encontraban al tiempo recibiendo al menos un medicamento anticonvulsivante. Devinsky et al (2016) mostró que hubo el doble de mejoría en pacientes que a la vez recibían Clobazam en el manejo de epilepsia refractaria con CBD. También se reportó mejoría de un 50% de las convulsiones en pacientes que a su vez tomaban Valproato. (11)

La disminución de la actividad convulsiva podría explicarse, al menos en parte, por las interacciones farmacológicas entre los múltiples fármacos antiepilépticos y los cannabinoides. En un estudio realizado en 2015 se determinó que el tratamiento de la epilepsia refractaria pediátrica con Clobazam y CBD provocaba un aumento significativo del nivel del metabolito

activo del Clobazam, el n-Desmetilclobazam. Esta potenciación de una droga con actividad antiepiléptica comprobada, como el Clobazam puede respaldar los efectos anticonvulsivos del CBD y por lo tanto conducir a una sobreestimación de la eficacia del CBD. (7)

Devinsky et al también realiza reportes según los tipos de epilepsia, así 53% de pacientes con Síndrome de Dravet y 37% de pacientes con Síndrome de Lennox Gestaut tuvieron una mejoría de sus crisis convulsivas hasta del 50% ambos durante 12 semanas de tratamiento con cannabidiol. (7,11,12)

En dos ensayos controlados aleatorios de niños y adultos con el síndrome de Lennox – Gastaut, la adición de CBD al regimen antiepiléptico convencional dio lugar a mayores reducciones de la frecuencia de las convulsiones por goteo que el placebo (Devinsky y otros 2018; Thiele y otros, 2018). (7)

Al momento son pocos los estudios clínicos de cannabis medicinal; existe un caso conocido de una paciente llamada Charlotte quien padece de síndrome de Dravet, quien recibió extracto de cannabis sublingual y mostró tras tres meses de tratamiento una reducción de sus crisis epilépticas a un 90%. En general se han reportado por cuidadores y pacientes un grado significativo de mejoría de las convulsiones tras recibir medicamento con CBD. Se ha notado que los efectos secundarios más referidos en relación con el cannabis medicinal para manejo de epliepsia son la somnolencia y fatiga. (13)

En un estudio de cohorte prospectivo en 2016 sobre el CBD en la epilepsia pediátrica resistente a los medicamentos, se encontró una reducción mediana de las convulsiones motoras mensuales del 36,5% a lo largo de 3 meses, desde una mediana inicial de 30 convulsiones a 16 convulsiones por mes (Devinsky, 2016). (7)

También Devinsky et al 2016 fue el que revelo la mayor incidencia de efectos adversos con un 79%, pero es importante considerar que fue este estudio el que manejo la dosis mayor de Cannabidiol (50 mg/kg/día) en relación con demás estudios considerados. En este mismo estudio, un 4% de los participantes abandonaron el tratamiento debido a estos efectos. (11,14)

El estudio de Devinsky (2016) ha sido el único que ha reportado relación directa entre dosis de cannabidiol y uso de otros medicamentos con la aparición de efectos adversos; por ejemplo, realiza reportes explícitos de pacientes tomando Valproato y la aparición de anomalías hepáticas y en el cuadro hemático, aunque no se trata de una cifra significativa para generar conclusiones claras al respecto. Se mostró igualmente que los pacientes que se encontraban recibiendo Clobazam de manera concomitante, experimentaron somnolencia en un 51%, en comparación con un 21% en pacientes que no recibían Clobazam. Y otro reporte importante de este estudio es la aparición de síntomas como diarrea en pacientes que recibieron cannabidiol en una dosis desde 15 mg/kg/día. (11,15)

Tzadock (2016) y Hussain (2015) reportan 47% y 59% de pacientes con efectos adversos de manera respectiva, siendo los principales somnolencia y alteraciones gastrointestinales; pero como se mencionó anteriormente, estos efectos también pueden ser atribuibles a otro tipo de medicamento administrado de manera concomitante. (16)

En mayo de 2017, se investigo la actividad anticonvulsiva del CBD en 120 niños con síndrome de Dravet (Devinsky, 2017), a los que se les administro una solución oral de CBD (ademas del tratamiento antiepiléptico estandar) reduciéndose la media de las convulsiones de 12,4 a 5,9 por mes comparado con el 14,9 a 14,1 por mes con el placebo. Sin embargo, el grupo de CBD experimento eventos adversos mas frecuentes como diarrea, vomito, fatiga, fiebre, somnolencia y resultados anormales en las pruebas de función hepatica (Devinsky 2017). (7)

En un estudio retrospectivo de 119 pacientes pediátricos con epilepsia, se comprobó que los extractos de cannabis por via oral mejoraban las incauciones en el 49% de la cohorte (Treat et al., 2017). En un segundo estudio retrospectivo de cohorte, se informo de una mejora en el control de las convulsiones en el 57% de un total de 75 pacientes con epilepsia refractaria pediátrica y una reducción del 50% de la actividad convulsiva en el 33% (Press et al., 2015). (7)

Resultados de un programada de acceso ampliado en los EEUU. En cuanto a seguridad, tolerabilidad y eficacia a largo plazo del cannabidiol en niños con epilepsia refractaria se encontró que durante un período de 4 años, el cannabidiol fue eficaz en el 26,9% de los niños con epilepsia refractaria, era bien tolerado en aproximadamente el 20% de los pacientes, pero el 80,8% tuvo eventos adversos, incluido el 23,1% con eventos adversos graves incluyendo estado epiléptico, catatonía e hipoalbuminemia, entre los cuales se evidenciaron como frecuentes disminución en el apetito y la diarrea junto con la pérdida de peso que se hizo evidente solo más adelante en el tratamiento. (30)

Hasta el momento el único estudio clínico placebo doble ciego controlado ha sido el Cunha et al, el cual contó con quince pacientes entre los 19 y 49 años con epilepsia generalizada con foco en lóbulo temporal la cual era resistente al tratamiento convencional. En este estudio se proporcionó CBD en dosis de 200 a 300 mg día de CBD vía oral durante 8 a 18 semanas a ocho de los participantes y los otros siete recibieron placebo. De los pacientes que recibieron CBD, cuatro de ellos estuvieron libres de crisis convulsivas, mientras los otros tres tuvieron una mejoría parcial. También se mostró mejoría a nivel de electroencefalograma en tres pacientes; en el grupo placebo hubo mejoría en un solo paciente. (17,18)

Se ha dado una atención muy grande al potencial papel que puede tener el cannabis en el manejo del síndrome de Dravet, pero aún falta evidencia para sustentar su uso, y, al momento existe evidencia escasa de su utilidad en el síndrome de Lennox Gastaut (11,19).

El tratamiento con cannabinoides para pacientes con Síndrome de Dravet general una disminución en la frecuencia de episodios epilépticos en niños y jóvenes adultos tras 14 semanas de administración; pero también genera efectos adversos en esta población como son principalmente somnolencia y elevación de enzimas hepáticas; aún se requiere mayor información y estudios para esta población.(7,11,20)

Igualmente en otras formas de epilepsia refractaria y encefalopatías epilépticas como son los espasmos infantiles, el síndrome de Lennox Gastaut, e incluso otros síndromes como el Sturge Weber, aunque existen reportes que muestran mejoría en la presentación de convulsiones, hace falta mayor evidencia proveniente de estudios controlados que generen seguridad y precisión para el uso del cannabis medicinal como método de tratamiento. (11,21,22)



## RECOMENDACIONES Y DISCUSION

Se mostró según la literatura revisada que existen diferentes estudios con diversos porcentajes de mejoría de las crisis convulsivas de pacientes con epilepsia refractaria, acarreado valores comprendidos entre un 25 y un 50% de mejoría de los síntomas; estos valores tan variables entre estudios hacen difícil establecer comparaciones claras o resultados específicos del tratamiento de la epilepsia con productos a base de cannabis medicinal. Muchos de estos pacientes al momento de recibir cannabis medicinal se encontraban recibiendo otros medicamentos antiepilépticos convencionales.

Así mismo en la mayoría de los estudios revisados, se encontró que la muestra de la población no era homogénea, ya que incluía pacientes con epilepsia refractaria pero que no comparten las mismas comorbilidades y etiología de la epilepsia, lo que explica la variabilidad en el resultado limitando la posibilidad de sacar resultados conclusivos.

Cabe resaltar que, a lo largo de la revisión, la mayoría de las publicaciones hacen claridad sobre la mejoría adicional en otro tipo de síntomas asociados a los pacientes como la espasticidad, estado alertamiento, mejoría del estado de ánimo y mejoría del ciclo del sueño entre otros lo cual promueve el interés por ampliar las investigaciones al rededor del cannabis medicinal.

La búsqueda evidencio que la vía de administración mas utilizada es la oral en presentación de aceite, en donde muchos de los efectos secundarios descritos con mayor frecuencia fue el mal sabor y síntomas gastrointestinales. Esto abre la puerta a estudios que propongan el manejo de la epilepsia refractaria con otras presentaciones farmacéuticas y vías de administración como la inhalada que permitan disminuir este tipo de efectos no deseados. Así mismo, este planteamiento podría entrar en controversia debido al marco legal frente al Cannabis que rija en cada país.

Según la literatura revisada hacen falta mas estudios de carácter clínico que permitan establecer de forma más clara la efectividad precisa del cannabis medicinal como anticonvulsivante en el manejo de la epilepsia refractaria.

## CONCLUSIONES

Después de la búsqueda sistemática realizada y la literatura evaluada podemos concluir que los ensayos clínicos existentes hasta la actualidad han logrado demostrar un efecto benéfico en el control de la epilepsia refractaria en la población en general, a pesar de que la mayoría de los estudios son en población pediátrica. Hay homogeneidad en los resultados de los ensayos clínicos encontrando que el control de la recurrencia e intensidad de las crisis convulsivas con este manejo, se reducen hasta en un 50% para la mayoría de la población.

Por otro lado, los estudios han evidenciado que la molécula de Cannabidiol, es la que ha mostrado mayor especificidad para el control de las crisis epilépticas. Sin embargo, no se ha estandarizado una dosis exacta efectiva ya que se encontró respuesta positiva al manejo con diferentes rangos de dosis. Esto ha llevado a generar inquietudes respecto a la calidad en el procesamiento de los productos y variabilidad según el fabricante lo cual limita la formulación segura y confiable del medicamento que garantice la administración de la dosis.

La mayoría de los estudios realizados, incluyeron en su muestra, pacientes con diagnóstico de Síndrome de Lennox-Gaust y Síndrome de Dravet, quienes presentaron una adecuada respuesta al manejo con cannabis medicinal especialmente los pacientes con Síndrome de Dravet, lo cual confirma el potencial terapéutico en estas patologías.

Hasta la fecha, no hay una dosis estandarizada de cannabis medicinal para el manejo de epilepsia refractaria, sin embargo, hay consistencia en la literatura, sobre un rango de dosis específica para manejo con solución oral y una adecuada respuesta. Así mismo la gran mayoría de los estudios se han realizado con una sola forma de administración y de presentación que es mediante vía oral aceite de cannabis.

En cuanto a los efectos secundarios, se encontró que la mayoría corresponden a síntomas gastrointestinales, somnolencia, alteración de la función hepática. Solo se encontró un caso de fallecimiento descrito el cual se considero estaba asociado a una alteración genética del paciente y no hay mayor evidencia sobre alteraciones en el desarrollo cognitivo. Estos efectos adversos son equiparables a los presentados con mayor frecuencia con el uso de fármacos sintéticos utilizados frecuentemente en diversas patologías y en el caso de la epilepsia, lo cual no corresponden un riesgo para la salud del paciente. Así mismo es importante analizar si estos resultados son asociados a interacciones farmacológicas debido al uso concomitante con otros antiepilépticos.

Ante la respuesta positiva en estos estudios al manejo farmacológico de la epilepsia refractaria con cannabis medicinal, se ratifica la necesidad de promover la realización de más estudios controlados, ciegos y prospectivos que permitan profundizar en el conocimiento de esta nueva propuesta de tratamiento e inclusive estandarizar su uso mediante guías de manejo aplicables a nivel mundial.

## **CRONOGRAMA**

A continuación, se detalla el cronograma con base en el cual se desarrolló el proyecto.

### **2019**

#### **Primer semestre:**

- Planteamiento de problema de investigación – Marzo
- Revisión de preguntas Pico y tipos de estudios – Abril a Mayo

#### **Segundo semestre:**

- Desarrollo de pregunta de investigación – Agosto
- Desarrollo de objetivo, diseño, población, medida de evaluación y estrategias de inclusión – Septiembre
- Revisión de estrategias de búsqueda en bases de datos de revistas indexadas – Octubre
- Inicio de búsqueda de artículos en bases de datos Diciembre

### **2020**

#### **Tercer Semestre:**

- Búsqueda de artículos en base de datos – Febrero
- Revisión de artículos arrojados en la búsqueda de literatura Marzo -Mayo

#### **Cuarto semestre**

- Construcción y redacción de un proyecto de investigación - Julio
- Construcción de la información – Agosto
- Borrador de documento de investigación – Septiembre
- Correcciones de documento de investigación – Octubre
- | Presentación de proyecto de investigación – Noviembre

## BIBLIOGRAFIA

1. O'Connell BK, Gloss D, Devinsky O. Cannabinoids in treatment-resistant epilepsy: A review. *Epilepsy Behav* [Internet]. 2017;70(2017):341–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.11.012>
2. Ridsdale L, Wojewodka G, Robinson E, Landau S, Noble A, Taylor S, et al. Characteristics associated with quality of life among people with drug-resistant epilepsy. *J Neurol*. 2017;264(6):1174–84.
3. Giovannini G, Monti G, Tondelli M, Marudi A, Valzania F, Leitingner M, et al. Mortality, morbidity and refractoriness prediction in status epilepticus: comparison of STESS and EMSE scores. *Seizure*. 2017;46:31–7.
4. Reaven NL, Funk SE, Lyons PD, Story TJ. The direct cost of seizure events in severe childhood-onset epilepsies: A retrospective claims-based analysis. *Epilepsy Behav*. 2019;93:65–72.
5. Elliott J, McCoy B, Clifford T, Potter BK, Skidmore B, Wells GA, et al. Cost-effectiveness of cannabinoids for pediatric drug-resistant epilepsy: protocol for a systematic review of economic evaluations. *Syst Rev*. 2019;8(1):1–5.
6. Knupp KG, Rice JD, Helmkamp LJ, Galinkin J, Sempio C, Jost K, et al. Prospective evaluation of oral cannabis extracts in children with epilepsy. *Seizure*. 2019;72(February):23–7.
7. Dale T, Downs J, Olson H, Bergin AM, Smith S, Leonard H. Cannabis for refractory epilepsy in children: A review focusing on CDKL5 Deficiency Disorder. *Epilepsy Res*. 2019;151:31–9.
8. Rosenberg EC, Tsien RW, Whalley BJ, Devinsky O. Cannabinoids and epilepsy. *Neurotherapeutics*. 2015;12(4):747–68.
9. Carter A. A North American History of Cannabis Use in the Treatment of Epilepsy. *J Clin Neurophysiol*. 2020;37(1):35–8.
10. Téllez-Zenteno JF, Ladino LD, Hernández-Ronquillo L. The Use of Cannabis as a Treatment for Epilepsy in Adult Patients: Are Side Effects a Limitation of Use? *J Clin Neurophysiol*. 2020;37(1):9–14.
11. Blair RE, Deshpande LS, DeLorenzo RJ. Cannabinoids: is there a potential treatment role in epilepsy? Taylor & Francis; 2015.
12. 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;15(3):270–8.
13. González FJL, Osorio XR, Rein AG-N, Martínez MC, Fernández JS, Haba VV, et al. Drug-resistant epilepsy: definition and treatment alternatives. *Neurol (English Ed)*. 2015;30(7):439–46.
14. López González FJ, Rodríguez Osorio X, Gil-Nagel Rein A, Carreño Martínez M, Serratos Fernández J, Villanueva Haba V, et al. Drug-resistant epilepsy: Definition and treatment alternatives. *Neurol (English Ed)*. 2015;30(7):439–46.
15. Cascino GD, Sirven JI. Adult Epilepsy. *Adult Epilepsy*. 2011;367(9516):1087–100.
16. Moog JC, Ochoa JWC. ¿ Qué es la epilepsia refractaria? *Iatreia*. 2003;ág-163.
17. Hutchinson K, Herkes G, Shih P, Francis-Auton E, Bierbaum M, Ryder T, et al. Identification and referral of patients with refractory epilepsy from the primary to the tertiary care interface in New South Wales, Australia. *Epilepsy Behav*. 2020;111:107232.
18. Wheless, J., Dlugos, D., Miller, I., Oh, D., Parikh, N., Phillips, S., Renfro, J., Roberts, C., Saeed, I., Sparagana, S., Yu, J. and Cilio, M., 2019. Pharmacokinetics and

- Tolerability of Multiple Doses of Pharmaceutical-Grade Synthetic Cannabidiol in Pediatric Patients with Treatment-Resistant Epilepsy. *CNS Drugs*, 33(6), pp.593-604.
19. López-Meraz ML, Rocha-Arrieta LL. Fisiopatología de la epilepsia [Internet]. Vol. 59, *Epilepsia, una perspectiva clínica*. scielomx ; 2016. p. 93–112. Available from: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0026-17422016000500037&lng=es&nrm=iso&tlng=es%0Ahttps://www.medigraphic.com/pdfs/facmed/un-2016/un165g.pdf](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0026-17422016000500037&lng=es&nrm=iso&tlng=es%0Ahttps://www.medigraphic.com/pdfs/facmed/un-2016/un165g.pdf)
  20. Orive GLR, Hechavarria SAC, Reyes IM. Fisiopatología de la epilepsia: genética y ambiente. *Rev Cuba Investig Biomédicas*. 2019;38(1):e177.
  21. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med*. 2000;342(5):314–9.
  22. Sánchez-Álvarez JC, Serrano-Castro PJ, Cañadillas-Hidalgo F. Epilepsia refractaria del adulto. *Rev Neurol*. 2002;35(10):931–5.
  23. Czapinski P, Blaszczyk B, Czuczwar SJ. Mechanisms of action of antiepileptic drugs. *Curr Top Med Chem*. 2005;5(1):3–14.
  24. Nice.org.uk. 2020. Overview | Epilepsies: Diagnosis And Management | Guidance | NICE. [online] Available at: <<https://www.nice.org.uk/guidance/cg137>> [Accessed 7 November 2020].
  25. 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*. 2014;82(17):1556–63.
  26. Reddy DS, Golub VM. The pharmacological basis of cannabis therapy for epilepsy. *J Pharmacol Exp Ther*. 2016;357(1):45–55.
  27. Lawson JA, Scheffer IE. Therapeutic use of medicinal cannabis in difficult to manage epilepsy. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(11):2488.
  28. Neale M. Efficacy and safety of cannabis for treating children with refractory epilepsy. *Nurs Child Young People*. 2017;29(7):32–7.
  29. Paolino MC, Ferretti A, Papetti L, Villa MP, Parisi P. Cannabidiol as potential treatment in refractory pediatric epilepsy. *Expert Rev Neurother*. 2016;16(1):17–21.
  30. Sands TT, Rahdari S, Oldham MS, Nunes EC, 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.