

CANNABINOIDES Y EPILEPSIA

Maria Laura Ferreiros Gago, Virgilio Petrunaro, Pablo Copertari, Norberto Barabini, Jimena Bugna, Emilce Vicentin, Roberto Lede.

Programa de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica.

Contacto: virgilio.petrungaro@anmat.gob.ar

1. INTRODUCCIÓN

La epilepsia afecta a alrededor de 65 millones de personas en el mundo, con una incidencia de 20-70 casos nuevos por 10.000 individuos por año. En la actualidad, existen múltiples tratamientos antiepilépticos, pero ninguno de ellos es curativo.

El 30% de los pacientes son resistentes a los tratamientos antiepilépticos convencionales y presenta cuadros graves con mal pronóstico. En la actualidad, se observa una creciente presión por parte de los pacientes, familiares y de la sociedad en general para buscar alternativas terapéuticas no tradicionales para este tipo de cuadros, sumados a la información fácilmente accesible y al rol preponderante de las redes sociales y de los medios de comunicación.

En este contexto, los cannabinoides se posicionan como una opción terapéutica a considerar en estos pacientes; ello obliga a analizar, desde una perspectiva científica, la evidencia disponible sobre efectividad y seguridad de la utilización terapéutica del cannabis o de sus derivados en el tratamiento de la epilepsia.

Los dos principales cannabinoides biológicamente activos son el tetrahidrocannabinol (THC) y el cannabidiol (CBD). El THC es el compuesto psicoactivo más abundante en la planta, siendo el responsable de los cambios cognitivos y en la sensopercepción comúnmente asociados con el consumo de marihuana. La tolerancia y los efectos psicoactivos del THC son los factores críticos limitantes en el avance del potencial uso clínico del THC.

El CBD posee baja afinidad por los receptores CB1 y CB2, actúa

contrarrestando algunos efectos psicoactivos del THC y mejora su tolerabilidad. Presenta efecto anticonvulsivante, antiinflamatorio y antitumorigénico. Debido a la ausencia de propiedades psicoactivas, la baja tasa en la que se desarrolla tolerancia, su buen perfil de seguridad en humanos, así como su eficacia en los estudios preclínicos y algunos resultados alentadores en las fases clínicas, sugieren que podría ser un fármaco seguro y eficaz para el tratamiento de la epilepsia.

2. OBJETIVO

Evaluar la eficacia y seguridad de los cannabinoides en el tratamiento de la epilepsia en pacientes de cualquier edad.

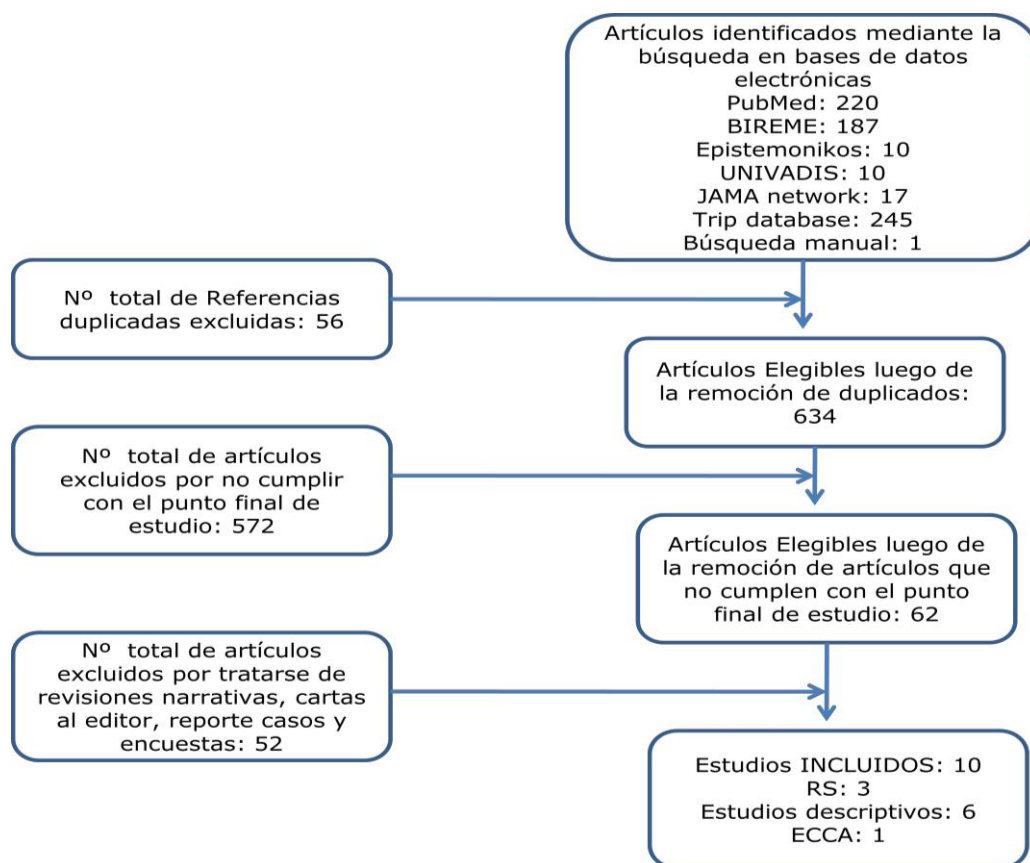
3. MATERIALES Y MÉTODOS

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica utilizando las siguientes palabras clave: *cannabi** AND *epilepsy* y *cannabinoids* AND *epilepsy*. Límites: Seres humanos, sin restricción de lenguaje. Se exploraron bases de datos *Cochrane Collaboration*, PubMed, Biblioteca Virtual en Salud (BVS), Biblioteca Central de Medicina (RIMA), *Epistemonikos*, *Tripdatabase*, UNIVADIS, JAMA Network, Agencias de evaluación de tecnologías sanitarias, PROSPERO, Clinicaltrials.gov y búsqueda manual.

Se incluyeron 10 estudios de 634 encontrados, publicados entre 1974 y 2016 (3 revisiones sistemáticas, 6 estudios descriptivos y un ensayo clínico controlado) con los siguientes puntos finales: reducción en la frecuencia de convulsiones (la cual fue definida en algunos estudios como proporción de pacientes libres de

convulsiones durante 12 meses, o tres veces el intervalo más largo sin convulsiones y/o proporción de pacientes que presentan reducción del $\geq 50\%$ en la frecuencia de las

convulsiones durante el período de mantenimiento) y eventos adversos.



4. RESULTADOS

El ECCA de Devinsky (2017) incluyó 120 pacientes con Síndrome de Dravet (SD). En el grupo que recibió CBD la frecuencia basal de las crisis convulsivas disminuyó un 40% en la mediana con respecto a la basal (R25-75 -69,5 a -4,8) y el 43% de los pacientes del grupo CBD presentaron una reducción $>50\%$ en la frecuencia de las convulsiones. Los pacientes tratados con CBD requirieron menor cantidad de fármacos de rescate. En una escala validada para evaluación por parte de los cuidadores, la diferencia en el estado general de los pacientes mejoró. En el estudio de Devinsky (2016), prospectivo, abierto, de acceso ampliado que incluyó 214 pacientes, se observó un cambio

de la mediana en las convulsiones motoras mensuales desde la línea de base de -36,5% (R25-75 -64,7 a 0) y 5 pacientes (4%) estuvieron libres de convulsiones motoras. Para todos los tipos de convulsiones, 37% de los pacientes tuvieron una reducción $\geq 50\%$, 22% reducción $\geq 70\%$ y 8% tuvieron una respuesta $\geq 90\%$. Para los pacientes con SD la reducción de la mediana mensual en las convulsiones motoras fue 49,8% (R25-75 -64,3 a -12,4). Para los pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut (SLG) se registró una reducción en la mediana del 36,8% (R25-75 -60,3 a -18,8) en las convulsiones motoras y el 37% de ellos tuvieron una reducción $\geq 50\%$ en las convulsiones. El cambio de la mediana en las convulsiones mensuales totales de todos

los tipos fue de -35,5% (R25-75 -55,1 a -16,4).

El estudio retrospectivo de Tzadok (2016) basado en registros de visitas clínicas y telefónicas, incluyó 74 pacientes con epilepsia refractaria. El 90% de los pacientes que recibieron CBD presentaron algún grado de reducción de la frecuencia de las convulsiones. El 46% de los pacientes informaron eventos adversos (EA) y el 14% debió suspender el tratamiento.

El resto de los estudios con los sesgos propios derivados de la baja calidad metodológica informaron mejoría franca de las convulsiones. La mayoría de los pacientes eran graves, con mucho tiempo de evolución y varios tratamientos con medicamentos antiepilépticos simultáneos, y la exposición al CBD ocurrió luego del fracaso de múltiples tratamientos realizados por años.

La mayoría de los estudios reportaron beneficios adicionales en el comportamiento; estado de alerta, lenguaje, las habilidades motoras, sueño, estado de ánimo y de los movimientos estereotipados.

Los EA informados en los estudios fueron leves a moderados y los más frecuentes (>10%) fueron: somnolencia, disminución del apetito, diarrea, fatiga, convulsiones, cambios en el apetito, status epiléptico, letargia, cambios en las concentraciones de fármacos antiepilépticos concomitantes, alteración de la marcha y sedación. Los efectos adversos serios fueron infrecuentes.

5. DISCUSIÓN

En los dos estudios más recientes (Devinsky 2017 y 2016) se incluyeron un total de 334 pacientes con epilepsia refractaria, SD y SLG. Ello constituye una población extensa, cuando se la compara con la población incluida en el resto de los estudios realizados entre 1978 y 2016, que incluyen un total de 237 pacientes.

Con respecto a la eficacia, en el estudio de Devinsky et al. (2017) se demostró que el

50% de los pacientes con Síndrome Dravet, en tratamiento con CBD, presentaron una reducción de aproximadamente el 40% en la frecuencia de las crisis convulsivas. Y, además, que el 50% de los pacientes presentaron una reducción de casi la mitad en la frecuencia de las convulsiones de todos los tipos. También se concluyó que los pacientes tratados con CBD requirieron menor cantidad de fármacos de rescate, y que tres pacientes permanecieron libres de crisis en el grupo tratado y ninguno en el grupo control.

En el estudio de Devinsky *et al.* (2016) se observó que el 50% de los pacientes redujeron aproximadamente un 37% la frecuencia de las convulsiones motoras mensuales. El 39% de los pacientes presentaron una reducción >50% en la frecuencia de las crisis motoras y el 37% de los pacientes presentaron una reducción >50% para todos los tipos de convulsiones. El 56% de los pacientes con cuadros atónicos redujeron en más del 50% la frecuencia de las crisis, y casi el 10% de los pacientes permanecieron libres de convulsiones. En los pacientes con SLG se observó que el 50% logró una reducción cercana al 40% en la frecuencia de las crisis motoras; sin embargo, ningún paciente permaneció libre de crisis. Se redujeron los ataques atónicos, pero sin observarse reducción en las crisis tónico-clónicas. Sólo una minoría de los padres fueron capaces de proporcionar dosis específicas de CBD (es decir, mg de CBD por día).

Los cambios percibidos en la frecuencia de las crisis fueron observados rápidamente, pues el 86% de los pacientes informaron mejoría o empeoramiento dentro de los 14 días. También se han informado otros efectos beneficiosos del tratamiento con CBD, como son la mejoría observada en la conducta, alerta, lenguaje, comunicación y habilidades motoras.

Las encuestas realizadas a padres y cuidadores son concordantes con los hallazgos descriptos previamente.

La dosis de CBD demostró ser segura, en un rango bastante amplio entre 0,5 y 30 mg/kg/día, aunque algunos pacientes debieron recibir dosis de 50 mg/kg/día. Con respecto a las formulaciones basadas en mezclas de CBD y THC, la concentración de este último no superó el 1%.

Los EA descriptos con mayor frecuencia (>10%) fueron somnolencia, disminución del apetito, fatiga, diarrea, convulsiones, cambio del apetito, letargia, alteraciones en la marcha, sedación e irritabilidad. Los EA fueron más frecuentemente informados durante los primeros 14 días de titulación de la dosis. La mayoría de los eventos reportados fueron leves o moderados y transitorios.

Los pacientes incluidos en la mayor parte de los estudios evaluados fueron pacientes graves, con epilepsia refractaria, en tratamiento con por lo menos tres fármacos antiepilépticos y otras opciones terapéuticas como la cirugía para epilepsia, la dieta cetogénica o la estimulación vagal, sin lograr un control adecuado de las crisis. En Devinsky *et al.* (2017) casi todos los pacientes tenían un retraso madurativo moderado y severo.

En todos los estudios se plantea el uso de los cannabinoides como un tratamiento coadyuvante y sinérgico con el tratamiento de base, lo que permite en la mayoría de los casos suprimir algún fármaco o reducir su dosis, con el consecuente beneficio. Nunca se ha considerado el uso de cannabis como único medicamento ni como primera opción terapéutica.

Con respecto a la calidad metodológica, el único ensayo clínico controlado fue Devinsky *et al.* (2017) que incluyó únicamente pacientes con Síndrome Dravet, mientras que el resto de los estudios incluidos en la tabla son estudios descriptivos que carecen de grupo control y son de baja calidad metodológica. Los estudios descriptivos incluyeron pacientes con crisis tónicas, atónicas, clónicas o

tónico-clónicas, Síndrome Dravet, Lenox-Gastaut y Doose entre otros.

Si bien existe escasa evidencia y de baja calidad, desde el comienzo del uso de cannabinoides en epilepsia, en los últimos tres años se ha demostrado el efecto anticonvulsivo del CBD en pacientes con SD y un efecto francamente beneficioso en el resto de las epilepsias refractarias al tratamiento en niños y jóvenes, con un rango de seguridad muy razonable.

Las principales limitaciones de estos estudios son el financiamiento por parte de la industria (GW) lo cual ha sido declarado en los estudios de Devinsky *et al.* 2016 y 2017.

La relativa facilidad en la obtención del aceite artesanal, en ningún caso debe hacer suponer que su elaboración sin control pueda asegurar la provisión adecuada del principio activo CBD a la población. Los riesgos incluyen: la imposibilidad técnica de asegurar manufactura apropiada, composición precisa y dosis entregada, tipo de cultivo adecuado y previsible de la planta, ausencia de contaminantes y otras tantas variables aleatorias, que atentan contra cualquier intento terapéutico que pueda considerarse eficaz y seguro.

6. CONCLUSIONES

El uso de CBD en formulaciones estandarizadas y controladas (obviamente, esto excluye a las preparaciones caseras), en una concentración del 99% y nunca menor al 96% con respecto al THC, como tratamiento adyuvante en la epilepsia refractaria o fármacorresistente en niños y jóvenes, ha demostrado tener efecto anticonvulsivante principalmente en crisis motoras y debe considerarse como una opción efectiva y segura en el tratamiento de este tipo de pacientes.

Más allá de su probada eficacia anticonvulsivante, permite en la mayoría de los casos reducir la dosis de otros fármacos anticonvulsivantes y sus efectos adversos, lo

que resulta en mejoría de la calidad de vida de los pacientes y de sus cuidadores.

El uso medicinal de los cannabinoides y sus compuestos no adictivos deben ser considerados dentro del arsenal terapéutico de uso controlado, en el tratamiento de la epilepsia refractaria.

RECOMENDACIÓN

FUERTE: a favor del uso de CBD en el síndrome de Dravet, resistente al tratamiento anticonvulsivo (Formulación: manufactura con garantía de calidad, 99% CBD/1% THC).

Conflicto de intereses

Los autores no han declarado ningún conflicto de intereses real o potencial para la elaboración del presente documento y han respondido negativamente a todos y cada uno de los siguientes puntos:

- a) En los últimos 5 años, he recibido financiamiento desde o he prestado de servicios a alguna institución que pueda beneficiarse o perjudicarse con los resultados de este informe técnico (reembolso por conferencias, presentaciones, clases, consultoría, financiamiento de investigaciones);
- b) Estoy en posesión de acciones de alguna institución que pueda beneficiarse o perjudicarse con los resultados de este informe técnico;
- c) Actué o actúo como perito judicial en alguna causa relacionada con los resultados de este informe técnico;
- d) Tengo alguna convicción personal relacionada al tema de este informe técnico que podría influenciar los resultados;
- e) Participo en algún grupo de interés que pueda influenciar los resultados de este informe técnico;
- f) Tengo sentimientos de antipatía, rivalidad o amigables en relación a alguna persona cuyos intereses podrían verse afectados por los resultados de este informe técnico;

7. BIBLIOGRAFÍA

-Benbadis S, Sanchez-Ramos J, Bozorg A, *et al.* *Medical marijuana in neurology. Expert Rev. Neurother.* 2014. 14 (12); 1453–65.

- Detyniecki K y Hirsch L. *Marijuana Use in Epilepsy: The Myth and the Reality. Curr Neurol Neurosci Rep.* 2015; 15:65.

- Guía básica sobre los Cannabinoides. Sociedad española de investigación sobre cannabinoides. Facultad de Medicina Universidad Complutense de Madrid.

- Martínez Orgado JA, Fernández López D, Bonet Serra B, *et al.* El sistema cannabinoide y su importancia en el período perinatal. *An Pediatr.* 2005; 63 (5):433-40.

- Youssef FF, Irving AJ. *From Cannabis to the Endocannabinoid System: Refocussing Attention on Potential Clinical Benefits. West Indian Med J.* 2011; 60 (3):264.

- Reddy D y Golub V. *The Pharmacological Basis of Cannabis Therapy for Epilepsy. JPharmacol Exp Ther.* 2016; 357:45–55.

- Yacubian EM, Contreras-Caicedo G y Rios-Pohl L. Tratamiento farmacológico de las epilepsias. Academia Latinoamericana de Epilepsia. 2014.

- Cilio M, Thiele E, Devinsky O. *The case for assessing cannabidiol in epilepsy. Epilepsia.* 2014; 55 (6):787–790.

- Rosenberg E, Tsien R, Whalley B, *et al.* *Cannabinoids and Epilepsy. Neurotherapeutics.* 2015; 12:747–68.

- Nota descriptiva. Organización Mundial de la Salud. 2017.

- Informe sobre la epilepsia en latinoamerica. Organización Panamericana de la Salud. 2008.

- Sottano ME, Aberastury M, Silva W, *et al.* Pronóstico post hemisferotomía en epilepsia refractaria de niños y adultos. *Neurología Argentina.* 2016

- Portal de información de enfermedades raras y medicamentos huérfanos.

- Kogan N y Mechoulam R. *Cannabinoids in health and disease. Dialogues in Clinical Neuroscience.* 2007; 9 (4).

- Bagshaw S. *Medical efficacy of cannabinoids and marijuana: a comprehensive review of the literatura. Journal of Palliative Care.* 2002. 18, 2.

- Devinsky O, Cross H, Laux L, *et al.* *Trial of Cannabidiol for Drug-resistant seizures in the Dravet Syndrome. N Engl J Med.* 2017; 376 (21): 2011-20.

- Devinsky O, Marsh E, Friedman D, *et al.* *Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. Lancet Neurol.* 2016; 15 (3):270-8.

- Tzadok M, Uliel-Siboni S, Linder I, *et al.* *CBD-enriched medical cannabis for intractable pediatric epilepsy. The current Israeli experience. Seizure.* 2016 (35):41–44.

- Yap M, Easterbrook L, Connors J, *et al.* *Use of cannabis in severe childhood epilepsy and child protection considerations. Journal of Paediatrics and Child Health.* 2015; 51:491–6.

- Gloss D, Vickrey B. *Cannabinoids for Epilepsy. Cochrane database of systematic review*. 2014. 3; 1-23.
- Koppel B, Brust J, Fife T, 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. American Academy of Neurology*. 2014. 82: 1556-63.
- Ames F, Cridland S. *Anticonvulsant effect of cannabidiol. South African Medical Journal*. 1986. 69:14.
- Carlini E, Cunha J. *Hypnotic and Antiepileptic Effects of Cannabidiol. The Journal of Clinical Pharmacology*. 1981. 21(1): 417-27.
- Cunha J, Carlini E., Pereira A., et al. *Chronic administration of cannabidiol to healthy volunteers and epileptic patients. Pharmacology* 1980. 21: 175-85.
- Mechoulam R, Carlini E. *Toward drugs derived from Cannabis. Naturwissenschaften*.1978. 65: 174-9.
- National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. *The health effects of cannabis and cannabinoids: The current state of evidence and recommendations for research. The National Academies Press*. 2017.
- Soto N, Pichon-Riviere A, Augustovski F, et al. *Cannabinoides para el tratamiento de la epilepsia refractaria. Instituto de Efectividad clínica y Sanitaria. Noviembre 2016. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov>*
- Press C, Knupp K y Chapman K. *Parental reporting of response to oral cannabis extracts for treatment of refractory epilepsy”. Epilepsy Behav*. 2015; 45:49-52.
- Hussain S, Zhou R, Jacobson C, 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*. 2015; 47:138-41.
- Mathern G, Beninsig L and Nehlig A. *Fewer specialists support use of medical marijuana and CBD in treating epilepsy patients compared with other medical professionals and patients: Result of Epilepsia’s survey. Epilepsia*. 2015; 56(1):1–6.
- Porter B and Jacobson C. *Report of a parent survey of cannabidiol-enriched cannabis use in pediatric treatment-resistant epilepsy. Epilepsy Behav*. 2013; 29(3): 574–77.
- Consroe PF, Wood GC, Buchsbaum H. *Anticonvulsant nature of marijuana smoking. JAMA*. 1975 Oct 20; 234(3):306-7.
- Lorenz R. *On the application of cannabis in paediatrics and epileptology. Neuro endocrinol Lett* 2004; 25 (1/2):4–44.
- Mortati K, Dworetzky B, Devinsky O. *Marijuana: an effective antiepileptic treatment in partial epilepsy? A case report and review of the literature. Rev Neurol Dis*. 2007; 4(2):103-6.
- Ladino LD, Hernández-Ronquillo L, Téllez-Zenteno JF. *Medicinal Marijuana for Epilepsy: A Case Series Study. Can J Neurol Sci*. 2014; 41: 1-6.
- Saade D, Joshi C. *Pure Cannabidiol in the Treatment of Malignant Migrating Partial Seizures in Infancy: A Case Report. Pediatr Neurol* 2015; 52: 544-7.
- Rosemergy I, Adler J, Psirides A. *Cannabidiol oil in the treatment of super refractory status epilepticus. A case report. Seizure*. 2016; 35: 56–8.
- Geoffrey AL, Pollack SF, Bruno PL, and Thiele EA. *Drug–drug interaction between clobazam and cannabidiol in children with refractory epilepsy. Epilepsia*. 2015; 56(8):1246–51.