

INFORME ULTRARRÁPIDO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

CANNABINOIDES Y EPILEPSIA

PROGRAMA EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA – ANMAT

Fecha de realización: 21/06/17

Fecha de última actualización: 30/05/17

Código interno: IURETS013_20170621_ANMAT

ÍNDICE

RESUMEN PARA LA COMUNIDAD	1
RESUMEN EJECUTIVO	3
CONTEXTO	8
INTRODUCCIÓN	8
INFORMACIÓN EPIDEMIOLÓGICA	11
TECNOLOGÍA	12
OBJETIVO	13
BÚSQUEDA Y ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA CIENTÍFICA	13
RESULTADOS Y CONCLUSIONES	15
DISCUSIÓN	32
CONCLUSIONES	35
RECOMENDACIÓN	35
ACLARACIONES	36
CONFLICTO DE INTERESES	36
BIBLIOGRAFÍA	37

RESUMEN PARA LA COMUNIDAD

Las convulsiones epilépticas son descargas eléctricas anormales que pueden originarse a partir de una variedad de regiones del cerebro y pueden causar alteraciones en el movimiento, el comportamiento, la conciencia y las sensaciones.

La epilepsia afecta alrededor de 65 millones de personas en el mundo y se diagnostican entre 20-70 casos nuevos cada 10.000 personas por año. En la actualidad existen múltiples tratamientos antiepilépticos eficaces, pero ninguno de ellos es curativo. Sin embargo, un 30% de los pacientes son resistentes a los tratamientos antiepilépticos convencionales y presentan cuadros graves con mal pronóstico; de éstos, los más vulnerables son los niños y jóvenes. 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. Los derivados naturales de la planta de cannabis, llamados cannabinoides, han venido siendo ensayados desde hace muchos años para tratar la epilepsia y otras condiciones médicas.

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 sensorpercepción comúnmente asociados con el consumo de marihuana. Por eso el THC tiene muchas limitaciones para su uso clínico. El CBD no tiene efectos psicoactivos y presenta efecto anticonvulsivante, antiinflamatorio y antitumorigénico. Debido a su buen perfil de seguridad en humanos, así como su eficacia anticonvulsivante, se decidió analizar la evidencia científica disponible para evaluar la eficacia y la seguridad de los cannabinoides en el tratamiento de la epilepsia. Para ello, se aplicó un método especial de búsqueda en todo el mundo y se expusieron los resultados de los mejores estudios, para verificar el efecto del CBD en la reducción de la frecuencia de las convulsiones y de los eventos adversos.

Los estudios de los últimos tres años han podido demostrar una efectividad del CBD para reducir el 50% de convulsiones a más de la mitad de los pacientes. También ha mejorado otros aspectos en su calidad de vida. Los pacientes tratados con CBD requirieron menor cantidad de fármacos de rescate y de otros medicamentos contra las convulsiones.

Los efectos adversos informados en los estudios fueron leves a moderados, y los más frecuentes fueron: somnolencia, disminución del apetito, diarrea, fatiga, convulsiones, alteración de la marcha y sedación. Los efectos adversos serios fueron infrecuentes.

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 estandarizadas y controladas, basadas en mezclas de CBD y THC, la concentración de este último no superó el 1%.

La mayoría de los pacientes incluidos en los estudios eran graves, con mucho tiempo de evolución, retraso madurativo y varios tratamientos con medicamentos antiepilépticos simultáneos. Se administró CBD luego del fracaso de múltiples tratamientos realizados durante años.

En todos los estudios se plantea el uso de los cannabinoides como un tratamiento agregado 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.

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

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.

RESUMEN EJECUTIVO

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 sensorio-percepción 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.

OBJETIVO

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

MATERIAL Y METODO

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.

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.

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 cual 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.

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).

CONTEXTO

Los cannabinoides son un grupo de compuestos propuestos para el tratamiento de diversas condiciones como: náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia, dolor, epilepsia, espasticidad y espasmos dolorosos en la esclerosis múltiple, estimulación del apetito y reducción de los tics en el síndrome de Tourette, entre otros.

En junio del 2016, la ANMAT publicó el [Informe Ultrarrápido de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, en el cual se evaluaron los usos terapéuticos de los cannabinoides](#)

En abril del 2017 se promulgó la [ley 27350](#), que tiene por objeto en su artículo 1º: "establecer un marco regulatorio para la investigación médica y científica del uso medicinal, terapéutico y/o paliativo del dolor de la planta de cannabis y sus derivados, garantizando y promoviendo el cuidado integral de la salud".

Con respecto a la epilepsia, se sabe que aproximadamente un tercio de los pacientes son resistentes a los tratamientos convencionales y presentan cuadros graves con mal pronóstico. Este porcentaje importante de pacientes que no encuentran tratamiento adecuado, sumado a la información fácilmente accesible y al rol preponderante de las redes sociales y medios de comunicación, en la actualidad se observa una creciente presión por parte de los pacientes, familiares y la sociedad en general para buscar alternativas terapéuticas no tradicionales para este tipo de cuadros.

En este contexto, los cannabinoides se posicionan como una opción terapéutica a considerar en estos pacientes. Ello cual obliga a analizar, desde una perspectiva científica, los datos clínicos existentes que nos permitan obtener evidencias acerca de los beneficios y la seguridad de la utilización terapéutica del cannabis o sus derivados en el tratamiento de la epilepsia.

INTRODUCCIÓN

Durante casi 5000 años¹, el cannabis se ha utilizado para tratar una variedad de condiciones médicas: náuseas, anorexia, glaucoma, dolor, espasticidad muscular, asma, depresión y ansiedad, entre otros².

El género Cannabis pertenece a la familia Cannabaceae e incluye tres especies: Cannabis sativa, indica y ruderalis, las cuales presentan distintas propiedades psicoactivas. La planta Cannabis sativa contiene alrededor de 400 compuestos¹, de los cuales aproximadamente 80 son compuestos de terpeno-fenólicos activos denominados colectivamente como cannabinoides. La potencia de los cannabinoides depende principalmente de la especie y del proceso de extracción¹.

Los cannabinoides ejercen sus efectos farmacológicos mediante la activación de los receptores específicos de membrana: CB1 y CB2. Ambos pertenecen a la superfamilia

de receptores acoplados a la proteína G, caracterizados por la presencia de siete dominios transmembrana³. Los receptores CB1 se encuentran distribuidos principalmente en el sistema nervioso central: corteza, ganglios de la base, ciertas partes del hipocampo y capa molecular del cerebelo. En virtud de estas localizaciones, los endocannabinoides participan en circuitos relacionados con la coordinación y el control del movimiento, funciones cognitivas superiores, en la respuesta al estrés y al dolor, en la regulación del sueño y en los mecanismos de recompensa. También intervendrían en la regulación de la temperatura corporal, el vómito, las náuseas y el hambre⁴. Los receptores CB2 se encuentran distribuidos en: microglía, bazo, amígdalas y distintas células del sistema inmune, entre ellas macrófagos y linfocitos. Este tipo de receptores se vinculan principalmente con los efectos inmunomoduladores de los cannabinoides³.

En los años noventa se consiguió describir la estructura de un receptor vinculado a proteínas G, específico para cannabinoides, denominado CB1. Este receptor es el más abundante y ubicuo de los de su tipo presentes en el sistema nervioso central (SNC) con una densidad similar a la de los receptores de GABA o glutamato. Tres años después se consiguió describir la existencia de un segundo receptor, llamado CB2 (de distribución preferentemente extraneural, especialmente en tejidos del sistema inmunitario). Luego del descubrimiento de los receptores específicos para los cannabinoides se descubrieron sus ligandos, llamados endocannabinoides⁴. Los endocannabinoides se encuentran almacenados en forma de precursores a nivel de la membrana postsináptica, y son liberados a demanda luego de la despolarización post-sináptica. Una vez liberados en la sinapsis, estos difunden de manera retrógrada hacia la neurona pre-sináptica, donde se unen al receptor CB1. La unión al receptor CB1 conduce a la inhibición de la liberación de neurotransmisores a través de la modulación de los canales presinápticos de calcio y potasio⁵.

Los dos principales cannabinoides biológicamente activos, THC y CBD, han sido ampliamente estudiados. El tetrahidrocannabinol (Δ^9 -THC), que se produce a partir del correspondiente derivado ácido², es el compuesto psicoactivo más abundante en la planta, siendo el responsable de los cambios cognitivos y en la percepción comúnmente asociados con el consumo de marihuana⁶. El Cannabidiol (CBD) posee baja afinidad por los receptores CB1 y CB2, reduce la regulación de la amida hidrolasa de ácido graso y la enzima 5-lipoxigenasa, presenta efecto anti-oxidante e inhibe la captación de adenosina y se une a ambos receptores transitorios vanilloid 1 (TRPV1) y a los receptores 5-HT₁ y 5-HT_{2A}⁶. Actúa contrarrestando algunos efectos psicoactivos del THC y mejora su tolerabilidad².

La epilepsia es una enfermedad crónica de hiperexcitabilidad que deriva de varios defectos en las redes neuronales cerebrales, que conducen al desarrollo de convulsiones recurrentes. Las convulsiones epilépticas son descargas eléctricas anormales que pueden originarse a partir de una variedad de regiones, y que pueden causar alteraciones en el comportamiento, la conciencia y las sensaciones⁶.

Es definida como la ocurrencia de al menos una crisis epiléptica asociada a una disfunción cerebral duradera, que lleva a una mayor probabilidad de futuras crisis y alteraciones neurobiológicas, cognitivas y sociales⁷.

Las convulsiones epilépticas pueden ser clasificadas en parciales o generalizadas. Las convulsiones parciales se inician en un área focalizada de la corteza cerebral y se presenta en aproximadamente el 60% de las epilepsias, mientras que las convulsiones generalizadas implican ambos hemisferios desde el inicio de la epileptogénesis, y representan el 40% restante de los tipos de epilepsia⁶.

En cuanto a su etiología, se pueden dividir en: primarias y secundarias. La epilepsia primaria (50%) es idiopática. La epilepsia secundaria (50%) también conocida como epilepsia adquirida, puede resultar de una serie de condiciones, incluyendo neurotoxicidad, lesión cerebral traumática, anoxia, trastornos metabólicos, crisis prolongadas atribuibles a la abstinencia de fármacos, tumores o encefalitis⁶.

Con respecto a la terapéutica, se ha observado que en las últimas décadas existe una marcada búsqueda de nuevas moléculas fundamentadas en el conocimiento de los posibles mecanismos fisiopatogénicos involucrados en las crisis epilépticas⁷.

Con respecto al potencial uso de los cannabinoides en el tratamiento de la epilepsia, hay estudios que muestran resultados contradictorios; es decir, algunos muestran disminución de la actividad convulsiva y otros aumento en la frecuencia de las convulsiones. La potencial tolerancia y los efectos psicoactivos del THC podrían ser los factores críticos limitantes en el avance del potencial uso clínico del THC⁶.

El CBD representa hasta el 40% de los fitocannabinoides encontrados en la planta de cannabis. Debido a la ausencia de propiedades psicoactivas y la baja tasa en la que se desarrolla tolerancia, el CBD se considera que tiene un amplio potencial terapéutico para el tratamiento de la epilepsia en comparación con el THC. El CBD presenta efecto anticonvulsivante, antiinflamatorio y antitumorígeno⁶. El CBD puro parece ser un excelente candidato entre los fitocannabinoides, a ser evaluado en pacientes con epilepsia resistente al tratamiento. Su buen perfil de seguridad en humanos, así como su eficacia en los estudios preclínicos, sugieren que podría ser un fármaco seguro y eficaz para el tratamiento de la epilepsia. Las experiencias humanas reportadas en pacientes con síndrome de Dravet y síndrome de Lennox-Gastaut fueron realizadas con productos que contienen principalmente CBD, a menudo con proporciones CBD/THC de hasta 20:1. Sin embargo, la seguridad y la

eficacia de CBD en pacientes con epilepsia aún no han sido determinadas en forma definitiva⁸.

INFORMACIÓN EPIDEMIOLÓGICA

La epilepsia afecta alrededor de 65 millones de personas en el mundo, con una incidencia de 20-70 casos nuevos por 10.000 individuos por año⁶.

Según los datos extraídos del Centers for Disease Control and Prevention (CDC), en Estados Unidos, la epilepsia afecta a 2,9 millones de personas, y una de cada 26 personas desarrollará epilepsia a lo largo de su vida⁹. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS)¹⁰, la proporción estimada de la población general activa con epilepsia (es decir, ataques continuos o necesidad de tratamiento) oscila entre 4 y 10 por 1000 personas. Sin embargo, algunos estudios realizados en países de ingresos bajos y medianos sugieren una proporción mucho mayor, entre 7 y 14 por 1000 personas. Según estimaciones, se diagnostican anualmente unos 2,4 millones de casos de epilepsia. En los países de altos ingresos, los nuevos casos registrados cada año en la población general oscilan entre 30 y 50 por 100.000 personas. En los países de ingresos bajos y medianos esa cifra puede ser hasta dos veces más alta¹⁰. La mayoría de los nuevos casos diagnosticados de epilepsia ocurren con mayor frecuencia en niños y ancianos y en el 70% de los casos los pacientes responden al tratamiento¹⁰.

Las personas que presentan epilepsia tienen 2 a 4 veces mayor riesgo de morir que la población general, debido a la propia enfermedad de base que genera la epilepsia y a la ocurrencia de las crisis¹¹.

Hasta la fecha, no existen terapias farmacológicas para curar la epilepsia; sin embargo, el alivio sintomático puede ser encontrado en el 70% de los pacientes. Los fármacos antiepilépticos son el pilar fundamental para lograr el control sintomático de las crisis convulsivas, aunque sólo dos tercios de los pacientes con epilepsia pueden ser tratados con éxito por los antiepilépticos actuales.

Se define como epilepsia fármacorresistente a la falta de respuesta al tratamiento instaurado con dos fármacos antiepilépticos bien tolerados, debidamente seleccionados y administrados, tanto en monoterapia como en combinación, dada por la ocurrencia de crisis epilépticas luego de haber alcanzado la dosis máxima del fármaco¹². En el 30% de los pacientes epilépticos que sufren convulsiones intratables, que no pueden ser controlados por los medicamentos antiepilépticos, el tratamiento es a menudo invasivo, requiriendo intervención quirúrgica o la neuroestimulación⁶.

Los pacientes con epilepsia fármacorresistente presentan un incremento del riesgo de muerte súbita inexplicada y otras formas de mortalidad relacionadas con la epilepsia, así como discapacidad en las funciones cognitivas, psicosociales y conductuales⁹.

El síndrome de Dravet (SD) es una encefalopatía epiléptica refractaria que se manifiesta en niños sanos. Su incidencia ha sido estimada entre 1 de 20.000 y 1 de 40.000, y es más frecuente en varones. La enfermedad aparece durante el primer año de vida con convulsiones clónicas o tónico-clónicas generalizadas y unilaterales, y con frecuencia se sufre un estado de mal epiléptico hemiclónico o generalizado. Durante el segundo y el tercer año de vida aparecen otros tipos de ataques (generalmente mioclonías, ausencias atípicas y crisis parciales complejas) cuya duración disminuye, pero su frecuencia aumenta. La frecuencia de las crisis disminuye a medida que el niño crece, pero el pronóstico a largo plazo es malo, con deterioro cognitivo y trastornos persistentes de conducta. El SD también está asociado a un mayor riesgo de muerte súbita en la infancia, especialmente entre los 2 y los 4 años de edad¹³.

El síndrome de Lennox-Gastaut (SLG) pertenece al grupo de encefalopatías epilépticas graves de la infancia. Se estima una incidencia de 1:1.000.000 personas al año, y una prevalencia de 15/100.000. Representa el 5-10% de pacientes epilépticos y el 1-2% de todas las epilepsias de la infancia. El síndrome aparece entre los 2 y 7 años. Este trastorno se define como una epilepsia criptogénica o sintomática caracterizada por: varias crisis epilépticas (ausencias atípicas, crisis tónicas axiales y caídas repentinas atónicas o mioclónicas) y patrones electroencefalográficos característicos, así como también desarrollo mental lento asociado con alteraciones de la personalidad. El tratamiento es problemático porque el SLG normalmente es resistente a la terapia convencional¹³.

La epilepsia con crisis mioclónicas astáticas (Síndrome Dooser) es una forma rara de epilepsia que se presenta entre el segundo y el quinto año de vida. La prevalencia es desconocida, al igual que sus causas, siendo más frecuente en varones. Generalmente el desarrollo psicomotor es normal antes de la aparición de la epilepsia. La enfermedad se manifiesta inicialmente como convulsiones tónico-clónicas. Las crisis mioclónicas astáticas son convulsiones caracterizadas por pérdida súbita del tono muscular asociada con la propulsión hacia adelante o hacia atrás, lo que puede tener como resultado lesiones en la cara y la cabeza en caso de caída. En un tercio de los pacientes, la epilepsia es refractaria al tratamiento, lo que provoca un agravamiento de las convulsiones¹³.

TECNOLOGÍA

Cannabinoides de origen natural o sintéticos derivados de la planta Cannabis sativa

Los cannabinoides constituyen un conjunto de compuestos psicoactivos presentes en una resina secretada a partir de las hojas y brotes florecidos de la planta Cannabis sativa³. En la actualidad, se han aislado e identificado cerca de 400 compuestos

naturales provenientes de esta planta. Entre ellos, unos 60 compuestos presentan una estructura química de tipo cannabinoide, los cuales son farmacológicamente activos y se los denomina fitocannabinoides. Los dos principales fitocannabinoides son: el delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) -el principal constituyente psicoactivo de la planta de marihuana- y el cannabidiol (CBD) -el cual se cree no tienen propiedades psicoactivas y de interés creciente con respecto a su potencial terapéutico-³.

Los cannabinoides han sido aplicados fundamentalmente en las siguientes condiciones clínicas: dolor crónico, náuseas y vómitos debido a quimioterapia, estimulación del apetito en infección HIV/SIDA, espasticidad debido a esclerosis múltiple o paraplejía, síndrome de Tourette y epilepsia refractaria a los tratamientos convencionales¹⁴. Varios cannabinoides poseen propiedades anticonvulsivantes, y el sistema cannabinoide representa un gran potencial para el desarrollo de nuevos fármacos¹⁵. El THC y el CBD han atraído gran interés a los investigadores, dado su potencial uso en la terapéutica de la epilepsia⁸.

El THC es el componente psicoactivo presente en mayor cantidad en la planta de marihuana que actúa uniéndose a los receptores CB1 y CB2⁸. El CBD es el principal componente no psicoactivo presente en la planta, del cual no se conoce con exactitud su mecanismo de acción antiepiléptica y se presenta como un excelente candidato para el tratamiento de la epilepsia⁸.

En nuestro país, el aceite de cannabis para el tratamiento de la epilepsia, comercializado como suplemento dietario en otros países, puede usarse según el régimen de acceso de excepción a medicamentos. La [Disposición ANMAT N° 10401/2016](#) establece el procedimiento para el ingreso desde el exterior de medicamentos destinados al tratamiento de un paciente en particular, para el que no exista en el país una alternativa terapéutica adecuada.

El Epidiolex[®] es un extracto que contiene CBD 99% en una solución a base de aceite de sésamo que se administra por vía oral.

OBJETIVO

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

BÚSQUEDA Y ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA CIENTÍFICA

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.

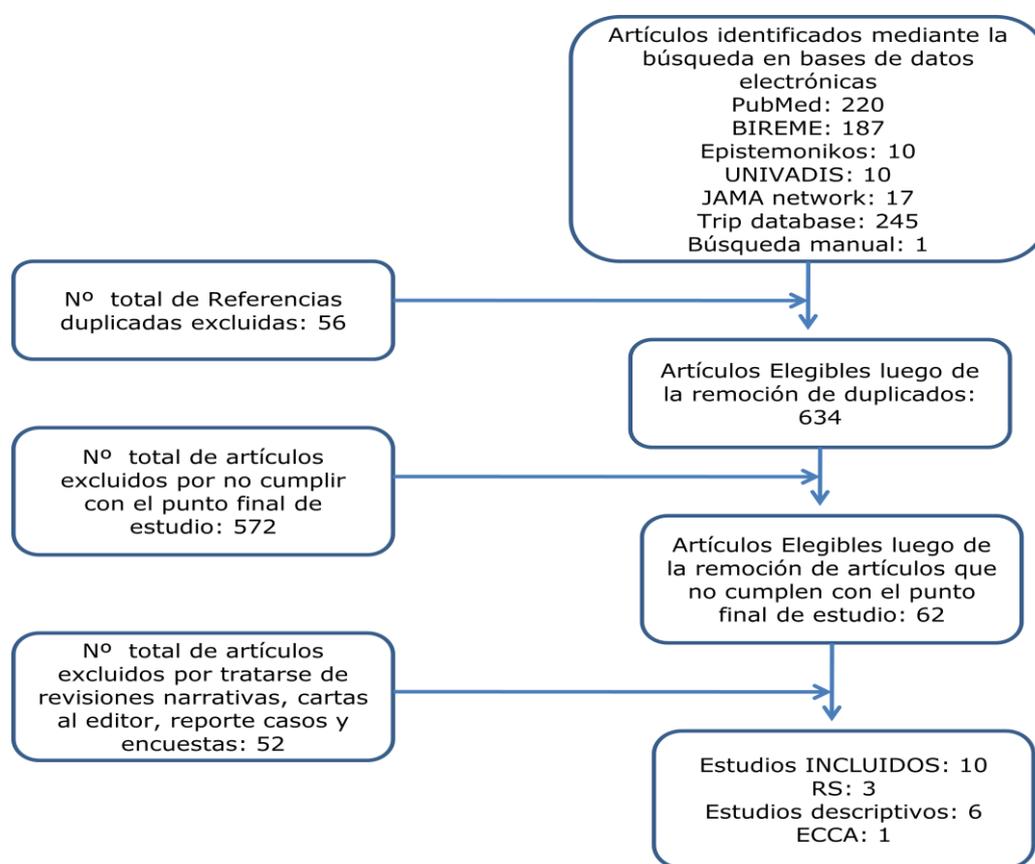
Se exploraron bases de datos Cochrane Collaboration, PubMed, Biblioteca Virtual en Salud (BVS), Biblioteca Central de Medicina (RIMA), Epistemonikos, Tripdatabase,

UNIVADIS, JAMA Network, Agencias de evaluación de tecnologías sanitarias, PROSPERO, Clinicaltrials.gov y búsqueda manual.

Criterios de elegibilidad de los estudios

Se seleccionaron revisiones sistemáticas, metaanálisis y estudios descriptivos sobre cannabinoides en el tratamiento de la epilepsia.

El siguiente gráfico muestra el flujograma de la búsqueda bibliográfica realizada.



Estudios excluidos

Se excluyeron 56 estudios por ser duplicados, 52 revisiones narrativas, reporte de casos, encuestas y cartas al editor, por tratarse de estudios con muy baja calidad metodológica.

Estudios incluidos

Se incluyeron 10 estudios: 3 revisiones sistemáticas, 6 estudios descriptivos y un ensayo clínico controlado, publicados entre 1974 y 2016, 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 **(VER ANEXO 1-TABLA EVIDENCIA)**

RESULTADOS Y CONCLUSIONES

Estudios incluidos en la tabla de evidencia:

1. Devinsky O, Cross H, Laux L, et al. (2017)¹⁶: ensayo clínico multicéntrico (23 centros de Estados Unidos y Europa), controlado, randomizado, doble-ciego. El estudio abarcó un periodo basal de 4 semanas, un periodo de tratamiento de 14 semanas (2 semanas de ascenso de dosis y 12 semanas de mantenimiento de dosis), 10 días de descenso gradual de dosis y 4 semanas de periodo de seguimiento de seguridad. Se incluyeron 120 pacientes con diagnóstico de Síndrome Dravet que se encontraban en tratamiento con uno o más fármacos antiepilépticos y tuvieran cuatro o más convulsiones durante el período basal de 28 días.

El promedio de edad fue 9,8 años (2,3-18,4). La frecuencia basal de convulsiones presentaba una mediana de 13 convulsiones por mes (3,7-1717).

Un total de 108 pacientes (90%) completaron el período de tratamiento (52 de 61 pacientes del grupo CBD y 56 de 59 en el grupo placebo). Un total de 12 pacientes (10%) se retiraron del estudio antes de su terminación (9 del grupo CBD y 3 del grupo placebo). De los 108 pacientes que completaron el estudio, 105 ingresaron al estudio abierto de extensión.

Los pacientes habían recibido previamente una mediana de 4 fármacos antiepilépticos (rango 0-26) y se encontraban en tratamiento con una mediana de 3 fármacos (rango 1-5). Los fármacos más frecuentes eran: clobazam (65%), valproato en todas sus formas (59%), estiripentol (42%), levetiracetam (28%) y topiramato (26%).

El 78% de los pacientes (95 pacientes) presentaban convulsiones tónico-clónicas generalizadas y el 21% (25 pacientes) convulsiones secundariamente tónico-clónicas generalizadas.

Las crisis no convulsivas fueron informadas en 37 pacientes (61%) del grupo CBD y en 41 pacientes (69%) del grupo placebo.

El retraso del desarrollo fue observado en 114 de 118 niños y fue descrito como severo o profundo en 56 pacientes (48%) y leve a moderado en 58 (50%).

Se administró una solución oral de CBD que contenía 100 mg/ml, la dosis fue escalonada hasta alcanzar los 20 mg/Kg/día.

Se evaluó eficacia, seguridad y palatabilidad.

- Eficacia:

- Porcentaje de cambio en la frecuencia de las crisis convulsivas durante las 14 semanas de tratamiento.

- Puntuación en Caregiver Global Impression of Change (CGIC), evaluado en una escala de 7 puntos de tipo Likert, que utilizó 3 categorías de mejoría, 3 categorías de agravamiento y una opción de "no cambios".

- Número de pacientes con reducción en la frecuencia de convulsiones del 25%, 50%, 75% y 100%.

- Reducción en la frecuencia total de convulsiones y reducción en los subtipos de convulsiones.

- Duración de los subtipos de convulsiones evaluada por Caregiver Global Impression of Change in Seizures Duration (CGICSD), en una escala de 3 puntos (disminuido, sin cambios, incremento en la duración promedio).

- Alteración del sueño, medido con escala numérica del 0-10, los valores más elevados indican mayor alteración del sueño.

- Cambio en la calificación de Epworth Sleepiness Scale (rango de 0-24, las puntuaciones mayores se corresponden con mayor sueño diurno).

- Calificación en el cuestionario de Quality of Life in Childhood Epilepsy (valores de 0-100, los valores más elevados indican mejor función).

- Puntaje estandarizado por edad de la Vineland Adaptive Behaviour Scale, segunda edición (Vineland-II), con rangos de 20-160, los valores más altos indica mejor adaptación del comportamiento.

- Número de hospitalizaciones debido a la epilepsia.

- Número de pacientes con aparición de un tipo de convulsiones que no habían aparecido en el periodo basal.

- Uso de medicación de rescate.

- Seguridad:

- Número, tipo y severidad de los EA.

- Puntuación en la Escala Columbia Suicide Severity Rating para pacientes mayores de 6 años de edad.

- Palatabilidad: evaluada por los cuidadores, medido en una escala de 5 puntos cuyos rangos variaban desde el "me gusta mucho" al "no le gusta en absoluto".

Eficacia

En el grupo CBD, la frecuencia basal de las crisis convulsivas disminuyó desde una mediana de 12,4 convulsiones por mes (rango 3,9 a 1717) a 5,9 (rango 0,0-2159), representando un cambio en la mediana del -38,9% (R₂₅₋₇₅ -69,5 a -4,8). En el grupo placebo la frecuencia de la mediana mensual de convulsiones disminuyó desde el 14,9 (rango 3,7-718) a 14,1 (rango 0,9 a 709), representando un cambio en la mediana de -13,3% (R₂₅₋₇₅ -52,5 a 20,2). La diferencia en la mediana ajustada de las crisis convulsivas entre el grupo CBD y el grupo placebo fue -22,8% (IC95% -41,1 a -5,4; P=0,01). La diferencia a favor del CBD fue observado en el primer mes del periodo de mantenimiento, durante el cual la mediana en el número de crisis convulsivas por mes se redujo de 12,4 a 5 en el grupo CBD y desde 14,9 a 13 en el grupo placebo (P=0,002).

Una reducción de la frecuencia de convulsiones $\geq 50\%$ durante el periodo de tratamiento ocurrió en el 43% de los pacientes del grupo CBD y en el 27% de los pacientes del grupo placebo (OR=2 IC95% 0,93-4,30; P=0,08). Durante el período de tratamiento, 3 pacientes en el grupo CBD y ninguno en el grupo placebo permanecieron libres de convulsiones (P=0,08).

Para el total de las convulsiones de todos los tipos, la mediana en la frecuencia de las convulsiones mensuales disminuyó del 24 a 13,7 en el grupo CBD, comparado con una reducción desde el 41,5 al 31,1 en el grupo placebo. La mediana ajustada entre los grupos fue -19,2% (P=0,03).

Con respecto a las crisis no convulsivas, la diferencia en la reducción no fue significativa entre los grupos (P=0,88).

La medicación de rescate fue utilizada en 36 pacientes (59%) en el grupo CBD y por 42 pacientes (69%) en el grupo placebo.

En la escala CGIC, 37 de los 60 cuidadores (62%) del grupo CBD informaron que el estado general del niño mejoró, comparado con 20 de los 58 cuidadores (34%) en el grupo placebo (P=0,02).

No hubo diferencias significativas entre los grupos en la escala de alteración del sueño y en la escala Epworth Sleepiness Scale, lo cual sugiere que no hubo efectos negativos del CBD sobre el sueño.

La escala Quality of life in Childhood Epilepsy y Vineland-II, no mostraron diferencias significativas entre el CBD y el placebo.

Seguridad

Los EA fueron informados en el 93% de los pacientes del grupo CBD y en el 75% de los pacientes del grupo control.

El 89% presentó EA leves a moderados (84% en el grupo CBD y 95% en el grupo placebo).

En ambos grupos, la primera ocurrencia de un EA fue informada con mayor frecuencia durante los 14 días de graduación de la dosis.

Los EA más frecuentes (>10%) en el grupo CBD fueron: vómitos, fatiga, pirexia, infecciones del aparato respiratorio superior, disminución del apetito, convulsiones, letargia, somnolencia y diarrea. De los 22 pacientes que informaron somnolencia, 18 tomaban clobazam.

En el grupo CBD, 8 pacientes suspendieron el tratamiento debido a un EA, comparado con 1 paciente del grupo placebo.

Los EA llevaron a reducción de la dosis en 10 pacientes del grupo CBD. Luego de la reducción de la dosis, los EA resolvieron completamente en 8 pacientes, parcialmente en 1, y en el último paciente se encuentran en curso.

Los EA serios fueron informados en 10 pacientes en el grupo CBD y en 3 pacientes del grupo placebo.

En 3 pacientes del grupo CBD y en 3 pacientes del grupo placebo, se informó status epiléptico.

La elevación de los niveles de transaminasas (GOT-GPT >3 veces el límite superior normal) llevó a la suspensión del estudio en 3 pacientes del grupo CBD y en 1 paciente del grupo placebo. La elevación de las transaminasas ocurrió en 12 pacientes del grupo CBD y 1 del grupo placebo. Todos estos pacientes se encontraban en tratamiento con valproato.

Conclusiones

Se trata del primer estudio en pacientes con Síndrome Dravet en los cuales se comparó la reducción en la frecuencia de las convulsiones en pacientes tratados con su tratamiento antiepiléptico habitual a los cuales se les incorporó CBD o placebo.

En el grupo que recibió CBD, la frecuencia basal de las crisis convulsivas disminuyó, representando un cambio en la mediana del 40% aproximadamente. La diferencia a favor del CBD fue observado en el primer mes del período de mantenimiento.

El 43% de los pacientes del grupo CBD presentaron una reducción >50% en la frecuencia de las convulsiones.

Con respecto a las crisis no convulsivas no se encontraron diferencias entre el grupo CBD y el placebo.

El 89% de los pacientes presentaron EA leves a moderados. Los EA más frecuentes fueron vómitos, fatiga, pirexia, infecciones del aparato respiratorio superior, disminución del apetito, convulsiones, letargia, somnolencia y diarrea.

2. Devinsky O, Marsh E, Friedman D, et al (2016)¹⁷: ensayo prospectivo, abierto, de acceso ampliado en 11 centros independientes de epilepsia en Estados

Unidos. Se inscribieron 214 pacientes (entre enero 2014 y enero 2015) en los programas de acceso ampliado de las instituciones participantes. El 76% de los pacientes (162) fueron incluidos en el análisis de seguridad, incluyendo 11 pacientes (7%) que suspendieron el CBD antes de las 12 semanas. En el grupo de seguridad, 33 pacientes (20%) tenían diagnóstico de SD y 31 pacientes (19%) de SLG.

El 64% de los pacientes (137) cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión para el análisis de eficacia, incluidos 10 pacientes que interrumpieron el tratamiento durante el período de observación de 12 semanas. Además, 25 pacientes (15%) incluidos en el análisis de seguridad no fueron incluidos en el análisis de eficacia.

Los pacientes recibieron un extracto de CBD 99% (Epidiolex[®]) en una solución a base de aceite de sésamo por vía oral o por sonda nasogástrica. Se agregó CBD a una dosis de 2-5 mg/kg/día, dividido en dos tomas diarias al régimen de fármacos antiepilépticos basales. Luego, se tituló el aumento de dosis de 2 a 5 mg/kg una vez por semana hasta intolerancia o una dosis máxima de 25 mg/kg/día (23 pacientes). Algunos sitios permitieron un aumento a una dosis máxima de 50 mg/kg/día (48 pacientes-30%). La dosis promedio de CBD a las 12 semanas fue 22,9 mg/kg en el grupo de análisis de seguridad y 22,7 mg/kg en el grupo de eficacia.

Los puntos finales de resultado primarios fueron: eficacia del CBD, medido como el cambio en el porcentaje de la mediana en la frecuencia mensual media de convulsiones motoras de cada paciente a las 12 semanas, y seguridad y tolerabilidad. El punto final secundario fue: eficacia medida como cambio en el porcentaje de la mediana en otros tipos de convulsiones, incluyendo tónicas, atónicas, tónico-clónicas, focales no motoras y convulsiones totales.

Eficacia

Con respecto al punto final primario, se observó que la frecuencia mediana basal mensual de convulsiones motoras era 30 (R₂₅₋₇₅ 11-96) y disminuyó a 15,8 (R₂₅₋₇₅ 5,6-57,6) durante el período de tratamiento de 12 semanas.

El cambio de la mediana en las convulsiones motoras mensuales desde la línea de base fue -36,5% (R₂₅₋₇₅ -64,7 a 0) y cinco pacientes (4%) estuvieron libres de convulsiones motoras durante el período de tratamiento de 12 semanas.

El análisis post-hoc mostró variabilidad en la respuesta de los tipos individuales de convulsiones al tratamiento con cannabidiol. El cambio en la mediana de las convulsiones totales fue -34,6% (R₂₅₋₇₅ -66,7 a -9,8) con una mayor reducción observada en los pacientes con convulsiones focales (n=42; -55%, R₂₅₋₇₅ -97,3 a -4,4) o convulsiones atónicas (n=32; -54,3%, R₂₅₋₇₅ -91,5 a 25,7), seguido de convulsiones tónicas (n=65; -36,5%, R₂₅₋₇₅ -71,8 a 22,6) o convulsiones tónico-clónicas (n=89; -16%, R₂₅₋₇₅ -60,1 a 35,3). Dos pacientes (2%) estuvieron libres de todos los tipos de convulsiones durante las 12 semanas completas.

Con respecto al punto final secundario, se observó que 54 pacientes (39%) tuvieron una reducción $\geq 50\%$ en convulsiones motoras, 29 (21%) tuvieron una reducción $\geq 70\%$ y 12 (9%) tuvieron una reducción $\geq 90\%$.

Para todos los tipos de convulsiones, 51 pacientes (37%) tuvieron una reducción $\geq 50\%$, 30 pacientes (22%) tuvieron una respuesta $\geq 70\%$ y 11 pacientes (8%) tuvieron una respuesta $\geq 90\%$. De los 32 pacientes con cuadros atónicos, 18 (56%) tuvieron una reducción $\geq 50\%$ y 5 (16%) estuvieron libres de este tipo de convulsiones. De los 65 pacientes con convulsiones tónicas, 26 (40%) tuvieron una reducción $\geq 50\%$ y 7 (11%) quedaron libres de este tipo de convulsiones. De los 89 pacientes con convulsiones tónico-clónicas, 30 (34%) tuvieron una reducción $\geq 50\%$ y 8 (9%) quedaron libres de este tipo de convulsiones.

Para los pacientes con síndrome de Dravet incluidos en el grupo de eficacia ($n=32$), la reducción de la mediana mensual en las convulsiones motoras fue 49,8% (R_{25-75} -64,3 a -12,4). El 50% de los pacientes (16) tuvieron una reducción $\geq 50\%$ y un paciente (3%) estuvo libre de convulsiones motoras durante los 3 meses de tratamiento. Se registró una reducción en la mediana del 42,7% (R_{25-75} -64,6 a -20,6) en las convulsiones totales mensuales para todos los tipos de convulsiones y, durante las últimas 4 semanas de tratamiento, 4 pacientes (13%) estuvieron libres de convulsiones. Se registró un cambio en la mediana de -69,2% (R_{25-75} -100 a 3,2) en las convulsiones tónicas mensuales ($n=6$), de -46,7% (R_{25-75} -60,1 a 7,7) en convulsiones tónico-clónicas mensuales ($n=29$) y una reducción de -83,3% (R_{25-75} -100 a -50,0) en convulsiones focales no motoras ($n=10$).

Para los pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut ($n=30$), se registró una reducción en la mediana del 36,8% (R_{25-75} -60,3 a -18,8) en las convulsiones motoras y 11 pacientes (37%) tuvieron una reducción $\geq 50\%$ en las convulsiones; sin embargo, ningún paciente estuvo libre de convulsiones después de 3 meses de tratamiento. El cambio de la mediana en las convulsiones mensuales totales de todos los tipos fue de -35,5% (R_{25-75} -55,1 a -16,4). Hubo una reducción de la mediana del 68,8% (R_{25-75} -91,7 a 14,81) en pacientes con ataques atónicos ($n=14$) y 44% (R_{25-75} -68,5 a 14,8) en aquellos con cuadros tónicos ($n=21$), pero no hubo reducción en las convulsiones tónico-clónicas ($n=16$). Durante las últimas 4 semanas de tratamiento, un paciente (3%) estuvo libre de todas las convulsiones y 3 de 12 pacientes (21%) estuvieron libres de convulsiones atónicas.

Seguridad (Eventos adversos)

Los eventos adversos (EA) fueron informados en 128 (79%) de los 162 pacientes incluidos en el grupo de seguridad, siendo los más notificados ($>5\%$): 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. La mayoría fueron leves o moderados y transitorios.

Se reportaron EA graves en 48 pacientes (30%), incluyendo una muerte súbita e inesperada relacionada con la epilepsia considerada como no relacionada con el fármaco del estudio. Cinco pacientes (3%) presentaron trombocitopenia leve a moderada, un paciente (1%) presentó trombocitopenia grave ($8 \times 10^9/L$) que resolvió con la suspensión del valproato. En 11 pacientes (7%) se observaron alteraciones de las pruebas de función hepática: la mayoría de ellas fueron leves, pero un paciente tuvo un aumento significativo de transaminasas (registrado como hepatotoxicidad) que condujo a la interrupción del CBD. Todos los pacientes con anomalías hepáticas o plaquetarias se encontraban en tratamiento con valproato.

Los pacientes que recibieron dosis >15 mg/kg/día de CBD tuvieron más probabilidades de reportar diarrea o efectos secundarios relacionados (por ejemplo, pérdida de peso) comparado con aquellos que tomaban dosis <15 mg/kg/día (3 pacientes [9%] de los que recibieron una dosis baja frente a 40 [31%] de los 128 pacientes que recibieron una dosis alta, OR: 4,5 IC95% 1,4-19,6). Cinco pacientes (3%) de los 162 incluidos en el análisis de seguridad debieron suspender el tratamiento por un EA.

Los resultados del análisis post hoc que evaluaron las interacciones entre cannabidiol y antiepilépticos mostraron que, de los 70 pacientes del grupo de eficacia que recibieron clobazam, 36 (51%) tuvieron una reducción $\geq 50\%$ en las convulsiones motoras, en comparación con sólo 18 (27%) de los 67 pacientes que no tomaban clobazam. Del mismo modo, los pacientes que tomaron valproato tuvieron una reducción $\geq 50\%$ en las convulsiones motoras que aquellos que no tomaron valproato (22 pacientes [54%] de 41 frente a 32 [33%] de 96 pacientes).

Conclusiones

Con respecto al punto final primario, aproximadamente el 50% de los pacientes presentaron una reducción del 40% en la frecuencia de las convulsiones.

Con respecto al SD se observó mayor reducción en la frecuencia de convulsiones que en pacientes con SLG (49,8% vs 36,8).

Con respecto al punto final secundario, casi el 40% de los pacientes presentaron una reducción cercana al 50% en la frecuencia de las convulsiones. El 13% de los pacientes en todos los grupos permanecieron libres de convulsiones.

La mayoría de los EA fueron leves a moderados y transitorios. En el 30% de los casos se registraron EA graves. Los pacientes que recibieron dosis de CBD >15 mg/kg/día tuvieron más probabilidades de reportar diarrea o efectos secundarios relacionados.

En el análisis post-hoc sobre interacciones del CBD con antiepilépticos, se demostró que el 50% de los pacientes que tomaban clobazam o valproato tuvieron una reducción del 50% en las convulsiones.

Este estudio demuestra que el tratamiento complementario con cannabidiol puro, conduce a una reducción clínicamente significativa de la frecuencia de convulsiones en la mitad de los pacientes y un 13% logra permanecer libre de convulsiones.

3. Tzadok M, Uliel-Siboni S, Linder I, et al. (2016)¹⁸: estudio retrospectivo basado en los registros de visitas clínicas y telefónicas de niños y adolescentes con epilepsia refractaria tratados en cuatro centros de epilepsia pediátrica en Israel.

Se incluyeron 74 pacientes de 1-18 años, de los cuales el 50% eran menores de 10 años con epilepsia refractaria que se caracterizaban por presentar convulsiones refractarias a 7 fármacos antiepilépticos apropiados y otros tratamientos como los siguientes: estimulación del nervio vago 35 (47%), cirugía 3 (4%) y dieta cetogénica 29 (39%). El 88% de los pacientes (65) tenían deterioro cognitivo: leve 16 (22%), moderado 14 (19%) y severo 34 (46%).

Todos los pacientes que recibieron cannabis enriquecido con CBD fueron seguidos durante los 12 meses previos al inicio del tratamiento. La dosis de CBD fue 1-20 mg/kg/día y se dividió en dos grupos: 1-10 mg/kg/día (60 pacientes -81%-) y 10-20 mg/kg/día (14 pacientes -19%-). La dosis final utilizada para cada paciente se definió de acuerdo con la respuesta de convulsiones y los efectos secundarios. La dosis de THC no excedió de 0,5 mg/kg/día en ningún caso. La duración del tratamiento fue de 3-12 meses, la duración promedio de exposición al tratamiento fue 5,5 meses y la duración del seguimiento 10 meses.

Evaluaron reducción de la frecuencia de convulsiones medida en 4 rangos: 0%, <25%, 25-50%, 50-75% y 75-100% y eventos adversos. En 66 de los 74 pacientes (89%) se informó alguna reducción en la frecuencia de convulsiones: 13 (18%) tuvieron una reducción del 75-100%, 25 (34%) tuvieron reducción del 50-75%, 9 (12%) 25-50% y 19 (26%) tenían una reducción <25%. En 5 pacientes (7%) se informó agravamiento de las convulsiones que condujo a la suspensión del aceite de cannabis.

En el grupo de pacientes con encefalopatías epilépticas con o sin mutaciones genéticas conocidas, el 66% de los pacientes (30 de los 45) mostraron una reducción >25% en la frecuencia de las convulsiones y el 51% (23 de los 45) informaron una reducción entre 50 y 100% en la frecuencia de las convulsiones.

Otros efectos positivos informados en 44 de los 74 pacientes fueron: mejoría de la conducta y alerta en 25, mejoría del lenguaje, comunicación y habilidades motoras en 11 y mejoría del sueño en 8.

Los EA fueron informados en 34 de los 74 pacientes, de los cuales 5 debieron suspender el tratamiento. El 18% presentó agravación de las convulsiones, 22% somnolencia y fatiga y el 7% irritabilidad y trastornos gastrointestinales.

Conclusiones:

El 90% de los pacientes que recibieron CBD presentaron algún grado de reducción de la frecuencia de las convulsiones. Aproximadamente el 60% mejoraron otros aspectos como la conducta, el alerta, el lenguaje, las habilidades motoras, la comunicación y el sueño. El 46% de los pacientes informaron eventos adversos, y el 14% debió suspender el tratamiento.

4. Yap M, Easterbrook L, Connors J, et al (2015)¹⁹: revisión sistemática que incluyó 3 estudios clasificados con nivel de evidencia grado IV según el National Health and Medical Research Council de Australia. Los pacientes incluidos tenían entre 0 y 18 años.

-El estudio de Davis y Ramsey (1949) incluyó 5 pacientes institucionalizados con severo grand mal y retraso mental, 3 de los cuales presentaban parálisis cerebral. Recibieron dos homólogos isoméricos de THC 1,2-4 mg/día, durante 3 a 7 semanas. Tres pacientes respondieron encontrarse tan bien como con el tratamiento farmacológico previo, un paciente estuvo casi libre de convulsiones y un paciente estuvo libre de convulsiones. No se informaron EA.

-El estudio de Lorenz (2004) incluyó 8 pacientes (6 con convulsiones) entre 3 y 14 años a los cuales se administró Δ^9 -THC 0,07 a 0,14 mg/kg/día. La duración del tratamiento no se especificó. En 2 de los 6 pacientes la frecuencia de las convulsiones disminuyó considerablemente, en un paciente la frecuencia no disminuyó y la severidad se mantuvo constante. En un paciente no se pudo evaluar la influencia del tratamiento sobre la actividad convulsiva y dos pacientes no pudieron ser evaluados debido a una marcada progresión de la enfermedad en uno, y cambios en la medicación antiepiléptica en el otro. Con respecto a los EA, un paciente presentó labilidad emocional y otro incremento de la inquietud preexistente.

-La encuesta de Porter y Jacobson (2013) incluyó 19 pacientes entre 2 y 16 años, de los cuales 13 tenían Síndrome Dravet (SD), 4 Síndrome Dooser, uno Síndrome Lennox-Gastaut (SLG) y uno epilepsia idiopática. Se administró cannabis enriquecido con CBD (dosis de CBD: 0,5-28,6 mg/kg/día y THC: 0,0-0,8 mg/kg/día). Cinco de los 12 padres de niños con SD (42%) informaron una reducción >80% en la frecuencia de convulsiones.

El padre entrevistado cuyo hijo tenía diagnóstico de SLG informó una reducción de >80% en la frecuencia de las convulsiones.

El 84% de los padres encuestados (16 de los 19 pacientes) informaron reducción en la frecuencia de convulsiones: 2 de los padres entrevistados (11%) informaron estar libres de convulsiones, 8 (42%) informaron reducción >80% en la frecuencia de convulsiones y 6 (32%) informaron una reducción del 25-60% en la frecuencia de convulsiones. Todos menos uno de los niños habían experimentado epilepsia resistente al tratamiento durante más de 3 años, con un promedio de tratamientos con 12 fármacos anticonvulsivantes fallidos antes de ensayar cannabis enriquecido con CBD. Los EA informados fueron somnolencia y fatiga.

Conclusiones

Se trata de estudios de baja calidad metodológica, de los cuales uno de ellos es una serie de casos y el otro (Porter y Jacobson) una encuesta a padres.

La mayoría de los reportes, con los sesgos propios derivados de la metodología, informaron mejoría de las convulsiones. La mayoría de los pacientes eran graves, con mucho tiempo de evolución y varios tratamientos con medicamentos antiepilépticos simultáneos.

5. Gloss D y Vickrey B. (2014)²⁰: revisión sistemática Cochrane, en la cual se incluyeron 4 ensayos clínicos controlados con y sin cegamiento, con un total de 48 pacientes de cualquier edad y sexo con cualquier tipo de epilepsia tratada con antiepilépticos habituales.

El objetivo primario de la revisión fue evaluar la proporción de pacientes libres de convulsiones durante 12 meses o tres veces el intervalo más largo sin convulsiones, la tasa de respuesta (la proporción de pacientes que presentan reducción $\geq 50\%$ en la frecuencia de las convulsiones durante el período de mantenimiento), los EA y la calidad de vida.

-El estudio de Cunha (1980), incluyó 15 pacientes con epilepsia del lóbulo temporal y convulsiones secundariamente generalizadas, con al menos una convulsión generalizada semanalmente. Los pacientes recibieron CBD 200-300 mg/día o placebo durante 4,5 meses. Presentaron buena tolerancia sin toxicidad.

-El estudio de Ames (1985), incluyó 12 pacientes institucionalizados con retraso mental y convulsiones no controladas. Los pacientes recibieron CBD 300 mg/día durante la primera semana o placebo, y durante las siguientes 3 semanas los pacientes recibieron CBD 200 mg/día. No se encontraron diferencias en la frecuencia de convulsiones entre ambos grupos. Los EA informados fueron moderada somnolencia.

-El estudio de Mechoulam (1978) incluyó 9 pacientes, de los cuales 5 se incluyeron en el grupo placebo y 4 en el grupo CBD. Los pacientes recibieron su medicación habitual y CBD 200 mg o placebo durante 3 meses. Dos pacientes del grupo CBD

permanecieron libres de convulsiones durante 3 meses, mientras que ninguno del grupo placebo presentó dicho resultado. No informaron efectos tóxicos.

-En el estudio de Trembly (1990) 12 pacientes fueron tratados con placebo durante 6 meses, seguido de 300 mg de CBD o placebo en un ensayo cruzado durante un período adicional de 12 meses. No se realizaron estadísticas, pero una revisión preliminar sugirió que había alguna reducción en la frecuencia de las convulsiones. Información adicional fue provista por Consroe (1992) quien informó que 10 pacientes no experimentaron cambios en el carácter o frecuencia de convulsiones.

Conclusiones:

Ninguno de los estudios incluidos en la revisión proporcionó información con respecto al punto final primario de resultado previamente fijado.

No se pueden extraer conclusiones sobre la eficacia de los cannabinoides en el tratamiento de la epilepsia. La dosis de 200 a 300 mg diarios de CBD podría ser segura, aunque el número de pacientes tratados fue pequeño y, excepto en un estudio, el tratamiento fue de corta duración.

6. Koppel B, Brust J, Fife T, et al. (2014)²¹: revisión sistemática que incluyó 2 estudios (Cunha -1980- y Ames -1985-) con nivel de evidencia de SIGN Clase IV (opinión de expertos) en los cuales se evaluó la reducción en la frecuencia de las convulsiones. Los resultados de dichos estudios fueron descriptos anteriormente.

7. Ames F, Cridland S. (1986)²²: incluyeron 12 pacientes institucionalizados con retraso mental y convulsiones frecuentes no controladas con el tratamiento anticonvulsivante convencional.

Los pacientes fueron divididos arbitrariamente en 2 grupos: placebo y CBD (100 mg). En la primera semana recibieron 3 capsulas por día y en las siguientes 3 semanas 2 capsulas por día. No se encontraron diferencias con respecto a la frecuencia de convulsiones entre los grupos.

8. Carlini E y Cunha J. (1981)²³: describen los estudios realizados entre 1972 y 1981. Inicialmente realizaron dos estudios para evaluar administración aguda de CBD en voluntarios sanos.

-Estudio 1 (1972): randomizado, doble ciego. Incluyeron 10 voluntarios sanos de 23 a 42 años, de los cuales dos voluntarios recibieron placebo y el resto CBD 160 mg. Los resultados de los análisis de laboratorio, ECG y EEG no mostraron cambios con respecto a los basales.

-Estudio 2 (1976): incluyeron dos participantes de 37 y 47 años que recibieron 600 mg CBD durante 2 días. Un voluntario refirió sueño más pesado durante el periodo de tratamiento con CBD.

Estudios de administración crónica de CBD en voluntarios sanos:

-Estudio 4 (1972-1973): estudio randomizado, doble ciego que incluyó 4 participantes (23-30 años) de los cuales 2 voluntarios recibieron CBD 10 mg durante 20 días, 1 voluntario recibió placebo durante 20 días y 1 CBD durante 10 días y placebo durante los otros 10 días. Los resultados de los análisis de laboratorio, ECG y EEG no mostraron cambios con respecto a los basales. Con respecto a los EA, dos voluntarios del grupo CBD presentaron somnolencia.

-Estudio 5 (1976): estudio randomizado, doble ciego que incluyó 16 participantes de 22-35 años, de los cuales 8 voluntarios recibieron CBD 3 mg/kg/día y 8 placebo. No se observaron efectos tóxicos. En el grupo CBD, dos voluntarios presentaron somnolencia y uno mejoría del sueño durante la primera semana del tratamiento. Los resultados de los análisis de laboratorio, ECG y EEG no mostraron cambios con respecto a los basales.

-Estudio Fase II (1976-1978): incluyeron 15 pacientes de 14-49 años, promedio 24 años, con convulsiones frecuentes en el último año sin respuesta satisfactoria a los fármacos antiepilépticos prescritos, y que tenían por lo menos una crisis convulsiva generalizada por semana. Ocho pacientes recibieron placebo y siete CBD 100 mg 2 ó 3 veces por día, sumado al tratamiento antiepiléptico habitual.

La evaluación clínica del tratamiento se realizó a través de la utilización de una escala del 0 al 3, basándose en ausencia de crisis convulsivas o ausencia de crisis generalizadas y el autorreporte de las mejorías obtenidas.

En el grupo CBD se observó que 4 pacientes presentaron una considerable mejoría (promedio en escala=0) a uno de los cuales se le aumentó la dosis a 300 mg/día, un paciente tuvo una mejoría parcial (promedio en escala=1) y dos pacientes presentaron un promedio en la escala=2. Por último, un paciente no presentó mejoría a pesar de haberse incrementado la dosis a 300 mg/día.

9. Cunha J, Carlini E, Pereira A, et al (1980)²⁴: estudio doble-cego que consta de 2 fases.

-Fase I: incluyeron 16 adultos sanos (11 hombres y 5 mujeres) de 22 a 35 años. Un grupo (N=8) recibió CBD 3 mg/kg/día (1 participante recibió 6 mg/kg/día) y el otro placebo (N=8). No se informaron efectos psicotrpicos vinculados al CBD.

De los 8 participantes que recibieron CBD, 2 informaron somnolencia, uno durante la primera semana y otro durante todo el tratamiento. Un participante con insomnio refirió mejoría del sueño durante la primera semana del tratamiento.

-Fase II: los resultados de este estudio han sido publicados por Carlini E y Cunha J en 1981 y comentados previamente.

10. Mechoulam R, Carlini E. (1978)²⁵: estudio doble ciego, incluyó 9 pacientes que presentaban epilepsia con foco temporal secundariamente generalizada y refractaria a los anticonvulsivantes. Se dividieron en 2 grupos: uno (4 pacientes) recibió CBD 200 mg/día y el otro (5 pacientes) recibió placebo durante 3 meses junto a la medicación habitual. Del total, 2 pacientes del grupo CBD mostraron marcada mejoría (estuvieron libres de convulsiones), el tercero experimentó mejoría parcial y el cuarto no mostró mejoría. Ningún paciente del grupo placebo mostro mejoría. No se observaron efectos tóxicos.

Estudios no incluidos en la tabla de evidencia:

En el informe de The National Academies of Sciences, Engineering, Medicine²⁶ se evaluaron dos revisiones sistemáticas (Gloss et al y Koppel et al) y tres estudios primarios, concluyendo que no hay pruebas suficientes para apoyar o refutar que los cannabinoides sean efectivos en el tratamiento de la epilepsia.

En el Reporte de Evaluación de Tecnologías Sanitarias "Cannabinoides para el Tratamiento de la Epilepsia Refractaria"²⁷, Informe de respuesta rápida N° 499, realizado por el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria en noviembre de 2016, se incluyeron dos revisiones sistemáticas (Gloss et al y Koppel et al), un estudio prospectivo observacional (Devinsky et al), un estudio retrospectivo (Tzadok et al), una ETS (ANMAT) y una guía de práctica clínica de la Academia Americana de Neurología. Concluyeron que existe escasa evidencia de muy baja calidad sobre el potencial de los cannabinoides (específicamente cannabidiol) de reducir la frecuencia de episodios convulsivos en los pacientes con epilepsia refractaria. Las guías de práctica clínica y los financiadores de salud consultados no hacen referencia al uso de cannabinoides para esta indicación.

De la búsqueda realizada en PROSPERO (International Prospective Register of Systematic Reviews) se encontraron 16 registros de revisiones sistemáticas, de las cuales solo una hace referencia al tratamiento de la epilepsia con cannabinoides. Dicha revisión, financiada por el Gobierno de la Commonwealth de Australia, Departamento de Salud Therapeutic Goods Administration, se encuentra en curso.

De la búsqueda realizada en Clinical trials.gov²⁸ se encontraron 6 estudios sobre cannabinoides y epilepsia, uno de los cuales se excluyó dado que evalúa el análisis genético entre los respondedores de la web Charlotte y los no respondedores en la población con Síndrome Dravet. El resto de los estudios se citan a continuación.

Titulo	Sponsor	Intervención/ Patología	Tipo estudio	Estado	Identificación
The use of Medical Cannabinoids as adjunctive treatment for medically refractory epilepsy.	Universidad de Colorado, Denver.	Cannabis medicinal. Epilepsia refractaria.	Observacional (cohorte-prospectivo)	Reclutando	NCT02523183
Cannabinoid therapy for pediatric epilepsy.	The Hospital for sick children	TIL-TC150. Epilepsia.	Intervencional. Fase 1	Reclutando	NCT02983695
Cannabidiol in children with refractory epileptic encephalopathy.	Universidad Saskatchewan	CanniMed [®] 1:20. Encefalopatía epiléptica.	Intervencional. Fase 1	No reclutando	NCT03024827
Epidiolex and drug resistant in children.	Universidad Augusta	Cannabidiol (Epidiolex). Epilepsia.	Acceso expandido	No hay resultados publicados	NCT02397863
Cannabidiol (CBD) and pediatric epilepsy.	Universidad Colorado, Denver	Epilepsia.	Observacional (cohorte-prospectivo)	Reclutando	NCT02447198

Se evaluaron cuatro encuestas, de las cuales sus datos más relevantes se comentan a continuación.

- Press C y col. (2015)²⁹ realizaron una revisión retrospectiva de los datos extraídos de las historias clínicas electrónicas de niños del servicio de neurología del Children's Hospital de Colorado, que habían probado cualquier extracto de cannabis oral hasta julio de 2014. Los datos del estudio se recolectaron y administraron utilizando la herramienta de captura de datos electrónica REDCap. Se incluyeron 75 pacientes cuyo promedio de edad fue 7,3 años (30 días a 18 años). El 23% de los pacientes tenían diagnóstico de Síndrome Dravet, y el 89% de SLG.

De los 75 pacientes, los padres de 43 (57%) informaron al menos alguna mejoría en las convulsiones. Se informó que 25 (33%) tenían una reducción de >50% en las convulsiones y se consideraron respondedores al tratamiento. Se informó que 2 pacientes (0,3%) estuvieron libres de convulsiones en su último seguimiento. No

hubo diferencias en la tasa de respuesta basada en el tipo de convulsiones. La tasa de respuesta varió según el síndrome de epilepsia: Dravet 3/13 (23%), Doose 0/3 (0%), LGS 8/9 (89%) ($p < 0.05$).

Cuando se compararon varios tipos de extracto de cannabis oral (es decir, cannabidiol alto, tetrahidrocannabinol alto) no se encontraron diferencias en la tasa de respuesta: CBD solo: 35%; CBD + otro extracto de cannabis oral: 63%; THC solo: 0%; otros: 20%). El tiempo medio de observación fue de 5,6 meses (R 25-75: 1-24 meses). Durante este tiempo, 11 pacientes (15%) discontinuaron el uso de extractos de cannabis oral, de los cuales 7 tuvieron un EA y 10 no respondieron. Muchas de las familias reportaron beneficios adicionales, incluyendo: mejoría del comportamiento / estado de alerta en 25 pacientes (33%), mejora del lenguaje en 8 (11%) y mejorías en las habilidades motoras en 8 (11%).

Los EA ocurrieron en 33 pacientes (44%) e incluyeron: aumento de convulsiones (transitorias o persistentes) o nuevas convulsiones en 10 (13%), somnolencia/fatiga en 9 (12%) y síntomas gastrointestinales en 8 (11%). Los EA raros incluyeron: regresión de desarrollo (2 pacientes), nuevo trastorno del movimiento (2 pacientes), hemiparesia transitoria (1 paciente), colecistitis (1 paciente), opistótono (1 paciente), estado epiléptico que requirió intubación (1 paciente) y muerte, considerada como empeoramiento de la encefalopatía epiléptica, en un paciente.

- Hussain S y col. (2015)³⁰ diseñaron una encuesta breve para determinar las impresiones de los padres sobre la eficacia y EA estratificados, según el síndrome epiléptico. La encuesta se realizó utilizando la infraestructura de Survey Monkey, y los respondedores debieron dar su consentimiento para su participación, verificar su filiación con respecto al niño con epilepsia (padre o tutor) y confirmar que su hijo recibió un producto cannabinoide. Se incluyeron 117 respuestas entre el 8 de agosto y el 24 de agosto de 2014.

La mediana de edad en el inicio de la epilepsia fue de 5,5 meses, pero la exposición al CBD ocurrió luego del fracaso de múltiples tratamientos realizados durante años. La gran mayoría de los encuestados utilizaron extractos a base de aceite enriquecidos con CBD, administrados 2-3 veces al día. De los padres que conocían la proporción de CBD y THC, una gran mayoría informó proporciones de al menos 15:1. Sólo una minoría de los padres fueron capaces de proporcionar dosis específicas de CBD (es decir, mg de CBD por día). De los 46 padres que informaron el peso del paciente y la dosis diaria, la mediana de la dosis basada en el peso de CBD fue de 4,3 mg/kg/día (R25-75 2,9-7,5). La duración media de la exposición al CBD fue de 6,8 meses (R25-75 3,8-9,8).

Con respecto a la eficacia, 100 respondedores (85%) informaron reducción en la frecuencia de las convulsiones, incluyendo 16 (14%) que informaron encontrarse

libres de convulsiones. Los cambios percibidos en la frecuencia de las crisis fueron observados rápidamente: 86% informaron mejoría o empeoramiento dentro de 14 días. En un análisis utilizando sólo aquellos sujetos para los cuales se disponía de datos de dosificación, no se observó una diferencia significativa en la mediana de la dosificación entre los niños con (4,3; R25-75=2,4-7,0) y los niños sin (6,0; R25-75=3,9-9,2) reducción de las convulsiones o entre respondedores que se encontraban (7,4; R25-75=3,8-19,1) o no (4,2; R25-75=2,3-6,8) libres de convulsiones ($p=0,16$). Muchos encuestados informaron mejoría en el sueño (53%), estado de alerta (71%) y estado de ánimo (63%).

Los EA más frecuentes fueron: aumento del apetito ($p=0,002$), aumento de peso ($p=0,079$) y somnolencia (12,8%). La mediana de los EA notificados durante la exposición al CBD (1; R25-75=0-2) fue mucho menor que la reportada antes de la exposición al CBD (5; R25-75=2-10).

- Mathern G y col. (2015)³¹ realizaron una encuesta sobre el uso de la marihuana medicinal y CBD en el tratamiento de las personas con epilepsia. La misma consistió en 8 preguntas.

La encuesta se abrió el 20 de mayo de 2014 y cerró el 1º de septiembre de 2014. Completaron todas las preguntas 529 personas (68%).

Hubo una gran diversidad de opiniones sobre el uso de la marihuana medicinal en el tratamiento de la epilepsia, de acuerdo a que los respondedores de la encuesta fueran médicos especialistas (epileptólogos y neurólogos generales), médicos generales y profesionales de la salud (médicos generales, investigadores básicos, enfermeras y otros profesionales vinculados al cuidado de la salud), pacientes o público en general. La encuesta preguntó: ¿Hay suficientes datos de SEGURIDAD para permitir el uso sin receta médica de marihuana en el tratamiento de la epilepsia?; ¿Hay suficientes datos de seguridad para el uso de marihuana medicinal en el tratamiento de la epilepsia, pero sólo con receta y bajo supervisión médica? El 25% indicó que había suficientes datos de seguridad para el uso sin receta médica, el 50% que había suficientes datos de seguridad, pero sólo con receta, y el 25% respondió que no había suficientes datos de seguridad.

¿Hay suficientes datos de EFICACIA para permitir el uso sin receta de marihuana medicinal en el tratamiento de la epilepsia?, ¿Hay suficientes datos de eficacia para el uso de marihuana medicinal en el tratamiento de la epilepsia, pero sólo con receta y bajo supervisión médica? o ¿Los datos de eficacia son insuficientes y la marihuana medicinal no debe usarse para tratar la epilepsia sin más estudios? Las respuestas fueron casi idénticas para todos los respondedores profesionales, en comparación con los pacientes y el público, como en la categoría de seguridad. El 86% (525 de 610) respondió en la misma categoría para ambas preguntas.

"¿Le aconsejaría a los pacientes con epilepsia severa y catastrófica, que no hayan respondido a terapia convencional, usar marihuana medicinal?" El 82% (502 de 611) respondió que se debe aconsejar a estos pacientes que prueben la marihuana medicinal. El 48% de los epileptólogos y neurólogos, el 83% de los médicos generales, investigadores básicos y los profesionales de la salud afines y el 98% de los pacientes y público general respondieron afirmativamente, mostrando una gran disparidad en las opiniones entre dichos grupos.

La encuesta de Porter B and Jacobson C. (2013)³² consistió en 24 preguntas que incluían el diagnóstico y los tipos de convulsiones, el efecto reportado por los padres sobre la frecuencia de convulsiones en los niños tratados con cannabis enriquecido con cannabidiol y los EA. La encuesta fue presentada a un grupo de Facebook compuesto por aproximadamente 150 padres que apoyan el uso de cannabis enriquecido con cannabidiol para tratar convulsiones en sus hijos con epilepsia resistente al tratamiento. Diecinueve respuestas cumplieron los criterios de inclusión para el estudio: diagnóstico de epilepsia y el uso actual de cannabis enriquecido con cannabidiol. Los niños tenían entre 2 y 16 años de edad. Trece (13) niños tenían síndrome de Dravet, cuatro (4) niños tenían síndrome de Doose, uno (1) tenía síndrome de Lennox-Gastaut y uno (1) epilepsia idiopática de inicio temprano. Los niños experimentaron una variedad de tipos de convulsiones, incluyendo espasmos focales, tónico-clónicos, mioclónicos, atónicos e infantiles. En todos los casos, excepto uno de dos años de edad, los niños presentaron epilepsia resistente al tratamiento durante más de 3 años antes de probar cannabis enriquecido con cannabidiol. Los niños habían intentado sin éxito un promedio de otros 12 fármacos antiepilépticos antes de que sus padres comenzaran el tratamiento de cannabis enriquecido con cannabidiol. La dosis de cannabidiol que los padres informaron variaba de menos de 0.5 mg/kg/día a 28.6 mg/kg/día y la dosis de THC entre 0 y 0,8 mg/kg/día. La frecuencia de las convulsiones antes de administrar cannabis enriquecido con cannabidiol oscilaba entre 2 por semana y 250 por día. La duración de la administración de cannabis enriquecida con cannabidiol osciló entre dos semanas y más de un año. De las 19 respuestas incluidas, 16 (84%) reportaron una reducción en la frecuencia de convulsiones de sus hijos. Dos padres informaron que su hijo permaneció libre de convulsiones más de 4 meses luego de recibir el cannabis enriquecido con CBD. De los 14 padres restantes que informaron un cambio en la frecuencia de las convulsiones, 8 informaron una reducción >80%, 3 informaron una reducción de la frecuencia >50% y 3 notificaron una reducción de la frecuencia >25%. Tres padres no informaron ningún cambio. También se observaron otros efectos beneficiosos como mejoría del estado de ánimo (15 de 19, 79%), mayor estado de alerta (14 de 19, 74%), mejoría del sueño (13 de 19, 68%) y disminución

de los movimientos estereotipados (6 de 19, 32%). Los EA incluyeron somnolencia (7 de 19, 37%) y fatiga (3 de 19, 16%).

De la búsqueda realizada se extrajeron los siguientes reportes de casos:

Autor Año	Consroe PF ³³ 1975	Lorenz R ³⁴ 2004	Mortati K ³⁵ 2007	Ladino L. ³⁶ 2014	Saade D. ³⁷ 2015	Rosemergy I. ³⁸ 2016
Población (pacientes)	1	1	1	18	1	1
Edad/es	24 años	14 años	45 años	30 años promedio. 61% con epilepsia refractaria. 61% tenían comorbilidades psiquiátricas. 83% tenía antecedente de consumo de marihuana.	10 meses	18 años
Intervención	Marihuana fumada	THC 0,12 mg/kg/d VO	Marihuana	Marihuana. Fumada en 83%.	CBD (Epidiolex [®]) 10 mg/kg/d, a los 15 días se aumentó a 25 mg/kg/d.	CBD 18% (Elixinol [®]) Dosis: 2,5 mg/kg/d incrementándose a las 2 semanas a 24 mg/kg/d.
Diagnóstico		Grand mal idiopático de inicio en la infancia.	Parálisis cerebral y epilepsia.	Epilepsia	Crisis parciales migratorias malignas en la infancia	Síndrome Norse
Resultado		Mejoría en el apetito, alegría y estado de ánimo.	Podría ser beneficioso asociado al tratamiento habitual.	10 pacientes (56%) informaron exacerbación de las convulsiones al suspender la marihuana. Sólo 2 pacientes (11%) informaron EA (alucinaciones y somnolencia). Todos los pacientes refirieron que la marihuana medicinal fue muy útil para el control de las crisis y en la mejoría del trastorno del estado de ánimo.	primera semana: aumento del estado de alerta que le permitió mantener la alimentación por vía oral. La frecuencia de las convulsiones se redujo de 10-20 por día a 5 por semana con 9 días libre de convulsiones.	Persistió con las convulsiones. El producto CBD continuó siendo administrado a petición de la familia. El paciente falleció a los 88 días del ingreso hospitalario.

DISCUSIÓN

Se han evaluado la eficacia y seguridad de los cannabinoides en el tratamiento de la epilepsia.

En los dos estudios más recientes (Devinsky et al 2017 y 2016)¹⁷⁻¹⁶ se incluyeron un total de 334 pacientes con epilepsia refractaria, SD y SLG. Ello constituye una población extensa cuando se compara con la población incluida en el resto de los estudios, realizados entre 1978 y 2016, los cuales incluyen un total de 237 pacientes.

Con respecto a la eficacia, en el estudio de Devinsky et al (2017)¹⁶ se demostró que el 50% de los pacientes con Síndrome Dravet en tratamiento con CBD presentaron una reducción del 40% aproximadamente en la frecuencia de las crisis convulsivas (R25-75 -69,5 a -4,8) y el 50% de los pacientes presentaron una reducción de casi la mitad en la frecuencia de las convulsiones de todos los tipos. Los pacientes tratados con CBD requirieron menor cantidad de fármacos de rescate.

En el estudio de Devinsky et al (2016)¹⁷ se observó que el 50% de los pacientes redujeron 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% lograron 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 (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.

Actualmente se encuentran en curso cinco ensayos clínicos que tienen como finalidad evaluar la eficacia de los cannabinoides en el tratamiento de la epilepsia en niños, los cuales brindarán mayor evidencia que facilitará definir los pacientes que se verán más beneficiados con esta terapéutica.

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% en casi todos y nunca fue mayor del 4 o 5%.

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.

Se ha observado elevación de las transaminasas y hepatotoxicidad en pacientes que recibían concomitantemente valproato y CBD. La contribución del CBD a la causalidad

de este EA está en estudio. Es sabido que el valproato provoca elevación de las enzimas hepáticas y hepatotoxicidad.

También se observó que los pacientes en tratamiento con Clobazam, a los cuales se les agregaron CBD, presentaron mayor somnolencia. Tanto el CBD como el clobazam son metabolizados por la vía del citocromo P450 (CYP), siendo las CYP 2C19 y CYP 3A4 las responsables de las principales hidroxilaciones del CBD. En estudios recientes se ha demostrado que el CBD es un potente inhibidor de ambas enzimas.

En el metabolismo del clobazam se encuentra implicado el CYP 3A4 y, en menor medida, el CYP 2C19. Ambas enzimas catalizan el metabolismo de N-deSindrometilclobazam (norclobazam), el metabolito activo de clobazam, que en estudios animales e in vitro ha demostrado ser tan potente como el clobazam³⁹.

La inhibición del metabolismo del clobazam por parte del CBD sería el responsable de la somnolencia observada en estos pacientes. También se especula que esta interacción aumentaría el efecto del clobazam, mejorando su eficacia anticonvulsiva, y esto permitiría reducir la dosis administrada. A su vez, con la titulación adecuada de la dosis, se mejoraría indirectamente la eficacia del CBD.

Aun no se conocen los efectos de la administración a largo plazo del CBD. La mayoría de los estudios incluidos utilizaron el CBD durante cortos periodos de tiempo, cuyos rangos variaron de 3 a 14 semanas. Es sabido que la utilización crónica de THC se asocia a diversos trastornos del neurodesarrollo, memoria y aprendizaje. Dichos efectos no han sido evaluados en el tratamiento con CBD.

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 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 el de Devinsky et al (2017)¹⁶ 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, índrome Dravet, Lenox-Gastaut y Doose entre otros. En una ETS citada

previamente²⁷, no se encontraron guías de práctica clínica ni financiadores de salud que hagan referencia al uso de cannabinoides para esta indicación.

Si bien desde el comienzo del uso de cannabinoides en epilepsia existe escasa evidencia y de baja calidad, 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 farmacéutica (GW) lo cual ha sido declarado en los estudios de Devinsky et al 2016 y 2017¹⁷⁻¹⁶.

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.

CONCLUSIONES

El uso de CBD en formulaciones estandarizadas y controladas (obviamente, 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).

ACLARACIONES

Los comentarios precedentes están fundamentalmente orientados a contribuir a mejorar la investigación clínica y el uso racional de los cannabinoides como medicamento en la práctica asistencial.

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;*

BIBLIOGRAFÍA

1. Benbadis S, Sanchez-Ramos J, Bozorg A, et al. Medical marijuana in neurology. *Expert Rev. Neurother.* 2014. 14 (12); 1453-65.
2. [Detyniecki K y Hirsch L. Marijuana Use in Epilepsy: The Myth and the Reality. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2015; 15:65.](#)
3. [Guía básica sobre los Cannabinoides.](#) Sociedad española de investigación sobre cannabinoides. Facultad de Medicina Universidad Complutense de Madrid.
4. 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.
5. Youssef FF, Irving AJ. From Cannabis to the Endocannabinoid System: Refocussing Attention on Potential Clinical Benefits. *West Indian Med J.* 2011; 60 (3):264.
6. Reddy D y Golub V. [The Pharmacological Basis of Cannabis Therapy for Epilepsy. *J Pharmacol Exp Ther.* 2016; 357:45-55.](#)
7. Yacubian EM, Contreras-Caicedo G y Rios-Pohl L. [Tratamiento farmacológico de las epilepsias.](#) Academia Latinoamericana de Epilepsia. 2014.
8. Cilio M, Thiele E, Devinsky O. The case for assessing cannabidiol in epilepsy. *Epilepsia.* 2014; 55 (6):787-790.
9. Rosenberg E, Tsien R, Whalley B, et al. Cannabinoids and Epilepsy. *Neurotherapeutics.* 2015; 12:747-68.
10. [Nota descriptiva. Organización Mundial de la Salud. 2017.](#)
11. [Informe sobre la epilepsia en latinoamerica. Organización Panamericana de la Salud. 2008.](#)
12. Sottano ME, Aberastury M, Silva W, et al. [Pronóstico posthemisferotomía en epilepsia refractaria de niños y adultos. *Neurología Argentina.* 2016](#)
13. [Portal de información de enfermedades raras y medicamentos huérfanos.](#)
14. Kogan N y Mechoulam R. Cannabinoids in health and disease. *Dialogues in Clinical Neuroscience.* 2007; 9 (4).
15. Bagshaw S. Medical efficacy of cannabinoids and marijuana: a comprehensive review of the literatura. *Journal of Palliative Care.* 2002. 18, 2.
16. 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.
17. 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.](#)
18. 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.](#)
19. 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.](#)
20. Gloss D, Vickrey B. [Cannabinoids for Epilepsy. *Cochrane database of systematic review.* 2014. 3; 1-23.](#)

21. 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.](#)
22. Ames F, Cridland S. Anticonvulsant effect of cannabidiol. South African Medical Journal. 1986. 69:14.
23. Carlini E, Cunha J. [Hypnotic and Antiepileptic Effects of Cannabidiol. The Journal of Clinical Pharmacology. 1981. 21\(1\): 417-27.](#)
24. Cunha J, Carlini E., Pereira A., et al. [Chronic administration of cannabidiol to healthy volunteers and epileptic patients. Pharmacology 1980. 21: 175-85.](#)
25. Mechoulam R, Carlini E. [Toward drugs derived from Cannabis. Naturwissenschaften. 1978. 65: 174-9.](#)
26. 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.](#)
27. 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.
28. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov>
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. Consroe PF, Wood GC, Buchsbaum H. Anticonvulsant nature of marijuana smoking. JAMA. 1975 Oct 20; 234(3):306-7.
34. Lorenz R. On the application of cannabis in paediatrics and epileptology. Neuroendocrinol Lett 2004; 25 (1/2):4-44.
35. 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.
36. Ladino LD, Hernández-Ronquillo L, Téllez-Zenteno JF. Medicinal Marijuana for Epilepsy: A Case Series Study. Can J Neurol Sci. 2014; 41: 1-6.
37. 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.
38. Rosemergy I, Adler J, Psirides A. Cannabidiol oil in the treatment of super refractory status epilepticus. A case report. Seizure. 2016; 35: 56-8.

39. Geffrey 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.