

Uso de cannabis medicinal en las epilepsias

Dra. Agustina De Santis*, Dra. Noelia Speranza**

* Médico. Ayudante Depto. Farmacología y Terapéutica
Facultad de Medicina. UdelAR

** Médico Pediatra. Prof. Agda. Depto. Farmacología
y Terapéutica. Facultad de Medicina. UdelAR
Montevideo, Uruguay



Resumen. El uso de cannabis tanto como sustancia recreativa o medicinal es muy antiguo. Las funciones fisiológicas precisas del sistema cannabinoide no son del todo conocidas, pero varios estudios sugieren que participa de procesos fisiológicos y se presume que esté implicado en ciertas patologías siendo esto el puntapié para la investigación en medicina de los derivados de cannabis medicinal. Uruguay cuenta con una normativa que regula la producción, comercialización, tenencia y usos incluyendo el uso medicinal de la planta de cannabis. Se encuentra aprobado un derivado de cannabis medicinal cuyo principio activo es cannabidiol (Epifractán®). En este trabajo se resume la evidencia actual acerca del uso de cannabis medicinal en el tratamiento de la epilepsia refractaria.

Abstract. The use of cannabis as both a recreational or medicinal substance is very old. The precise physiological functions of the cannabinoid system are not fully known, but several studies identified that participate in physiological processes, and assume that it will be involved in certain pathologies, this being the kick for medical research of medicinal cannabis derivatives. Uruguay has regulations that regulate the production, limitations, possession and uses including the medicinal use of the cannabis plant. A medicinal cannabis derivative whose active substance is cannabidiol (Epifractán®) is approved. This work will resume current evidence about the use of medical cannabis in the treatment of refractory epilepsy.

Palabras clave: cannabis, sistema endocannabinoide, derivados de cannabis medicinal, epilepsia, epilepsia refractaria.

Key words: cannabis, endocannabinoid system, medicinal cannabis derivatives, epilepsy, refractory epilepsy.

Cannabis y el sistema endocannabinoide

La planta de cannabis pertenece a la familia *Moraceae*, denominada “*cáñamo de la India*”, de la cual existen varias subespecies. Las hojas de esta planta contienen aproximadamente 400 compuestos. Estos actúan en el organismo a través de receptores cannabinoide:

- CB1, localizados principalmente en el sistema nervioso central (SNC), y
- CB2 en sistema nervioso periférico, tracto gastrointestinal, bazo y sistema inmune, conformando el sistema endocannabinoide⁽¹⁾ (ver figura 1).

De dichos compuestos se han estudiado fundamentalmente tres que se describen en la tabla 1.

El sistema endocannabinoide está involucrado en un amplio número de procesos fisiológicos tales como la percepción del dolor, el aprendizaje y la memoria, a nivel

neuronal, cardiovascular, reproductivo e inmunológico. Es por esto que se presume que esté involucrado en ciertas patologías psiquiátricas, neurológicas, psicomotoras, comportamentales, alteración de los ciclos de sueño-vigilia y regulación del estrés, entre otras afecciones^(1,2). Las primeras evidencias relativas al uso medicinal de cannabis se registraron en el año 2700 A.C.^(3,4). En el último tiempo ha surgido especial interés en su uso terapéutico y nuestro país se encuentra en una posición privilegiada para estudiar los procesos que se están dando con el uso medicinal de los derivados de cannabis, debido a la reglamentación vigente⁽³⁻⁵⁾.

Normativa vigente en Uruguay

En Uruguay, el 20 de diciembre de 2013 se aprueba la Ley 19.172 la cual regula el mercado de la planta de cannabis, su producción, comercialización, tenencia y usos incluyendo su uso recreativo, medicinal, el uso en investigación, el autocultivo regulado y otras formas de consumo controlado, como los clubes de membresía⁽⁶⁾.

E-mail: magudesen@gmail.com

Tabla 1. Principales cannabinoides y sus acciones en el organismo

Δ^9-tetrahidrocannabinol (Δ^9-THC)	Agonista parcial de los receptores CB1 y CB2. Su acción sobre CB1 explica gran parte de los efectos psicoactivos del cannabis.
Cannabidiol (CBD)	Carece de efectos psicoactivos debido a su baja afinidad por los receptores cannabinoides. Actúa en canales iónicos, enzimas y otros receptores que explican sus efectos analgésico, antiepiléptico, antiemético, antiinflamatorio y ansiolítico .
Cannabinol (CBN)	Posee propiedades psicoactivas , en menor medida que THC debido a su mayor afinidad por CB2 que por CB1.

El cannabis se utiliza por sus efectos psicoactivos con fines recreacionales en busca del entretenimiento personal, y como alternativa terapéutica para el tratamiento de algunas patologías, configurando su uso medicinal.

Los **derivados de cannabis de uso medicinal** generalmente se han utilizado como **antieméticos, analgésicos y antiepilépticos**.

Se destaca el uso compasivo de cannabis definido como la prescripción de un fármaco antes de ser aprobado para una determinada indicación clínica; una situación cada vez más frecuente en determinadas enfermedades en las que no hay un tratamiento alternativo eficaz, bajo responsabilidad exclusiva del médico tratante.

Los principales motivos por los cuales se recurre a dicho uso son:

- inexistencia de terapias eficaces en determinadas patologías,
- dificultad para llevar a cabo estudios clínicos en enfermedades poco frecuentes, o
- en determinada población como niños o embarazadas^(2,5).

Cannabis en epilepsia refractaria

Desde diciembre 2017 se comercializa en el Uruguay **Epifractán®** cuyo principio activo es cannabidiol (CBD). Se produce a partir del aceite de CBD, el cual no posee

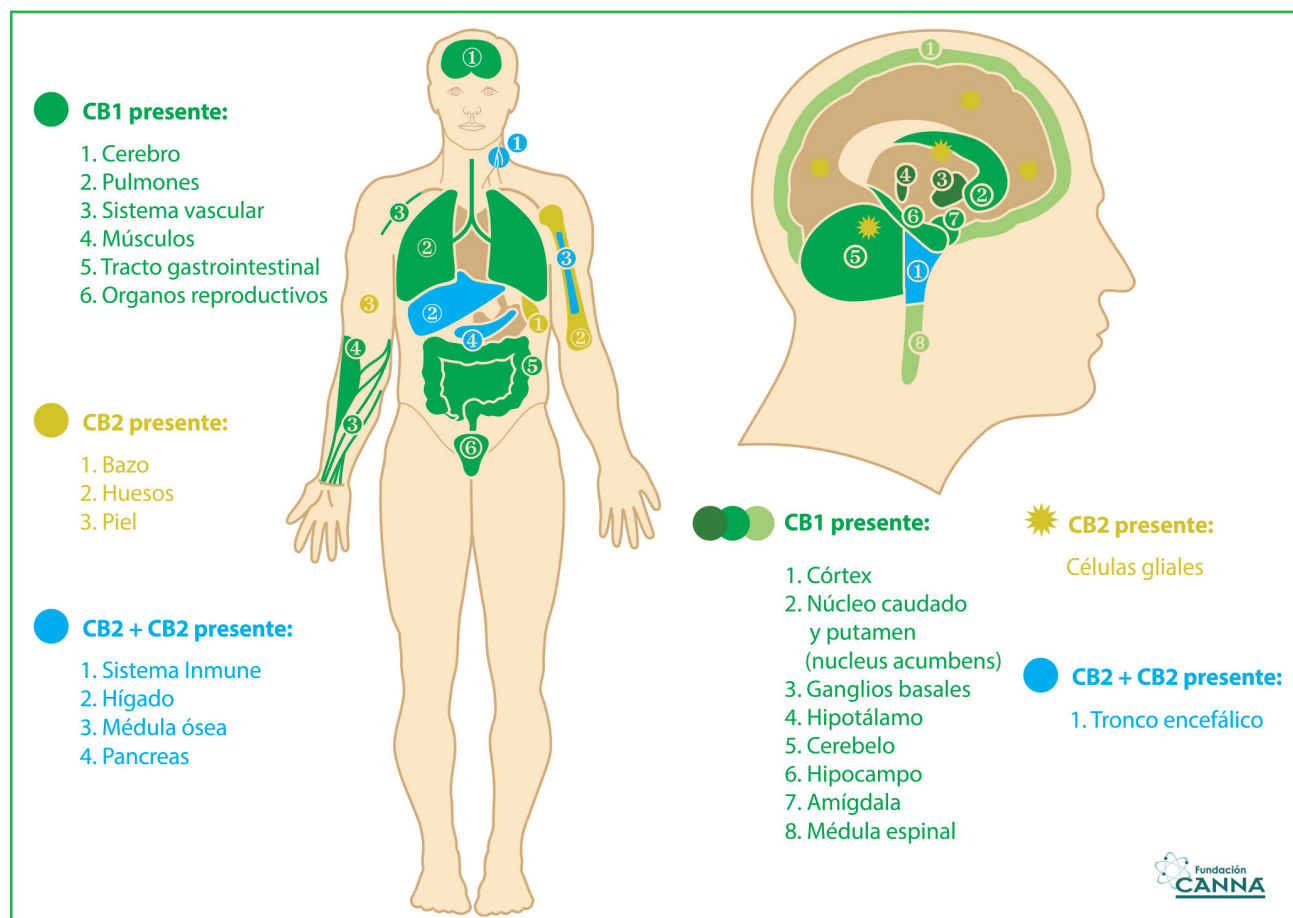


Figura 1 Distribución de receptores cannabinoides en el organismo. Extraído de Fundación CANNA. <https://www.fundacion-canna.es/sistema-endocannabinoide>.

efectos psicoactivos, estando disponible en dos presentaciones en solución oral (*gotas*) al 2% y 5%, que contienen 2 y 5 gr de CBD respectivamente, y menos de 0,1% de THC y ácido tetra hidrocannabinólico (THCA) cada 100 mL^(5,7).

Está aprobado para el **tratamiento de la epilepsia refractaria en niños y adolescentes**. En Uruguay, no existe registrado otro derivado de cannabis de uso medicinal.

Las otras vías de acceso a estos compuestos son por uso compasivo, a través del Ministerio de Salud Pública (MSP) o productos artesanales, con concentraciones diferentes y desconocidas de cannabinoides, por lo que no se aconseja su uso con fines medicinales⁽³⁻⁵⁾.

La **epilepsia** es un trastorno neurológico caracterizado por la presencia de crisis epilépticas (CE) recurrentes (2 o más), como consecuencia de descargas sincrónicas de una población neuronal debido a un funcionamiento anormal de ciertas redes neuronales, en ausencia de injuria cerebral aguda.

Se define **epilepsia refractaria** cuando las crisis no se controlan con dos o más fármacos antiepilépticos seleccionados de manera adecuada según el tipo de crisis, síndrome epiléptico y a dosis máxima. Representa el 20-30% de las epilepsias y se plantea que además del efecto anticonvulsivante del cannabis medicinal, el mismo tendría efectos sinérgicos y aditivos con otros fármacos antiepilépticos^(5,8).

Evidencia del cannabis en epilepsia

El uso de cannabis medicinal en el tratamiento de la epilepsia refractaria es el uso con mayor evidencia científica disponible.

La evidencia de su eficacia, según los últimos artículos publicados, se describen a continuación y en la tabla 2. En 2016 Devinsky et al.⁽⁹⁾ realizaron un ensayo clínico, multicéntrico, abierto, sin grupo control, en el cual se incluyeron 214 pacientes epilépticos desde la infancia que tuvieran entre 1 y 30 años de edad, con 4 o más CE motoras en el último mes y bajo tratamiento antiepiléptico en las últimas 4 semanas.

El objetivo del estudio fue evaluar eficacia y seguridad de CBD y la variable primaria fue la reducción en el número de crisis mensuales en un periodo de 12 semanas. Las crisis mioclónicas, ausencias y CE parciales complejas se contabilizaron pero no formaron parte de la variable primaria debido a la dificultad en cuantificar su frecuencia. El análisis de eficacia fue por intención de tratar. Se administró aceite puro de CBD al 99% (*Epidiolex*®, GW Pharmaceuticals) a dosis de 2-5 mg/kg/día, con una dosis máxima de 25-50 mg/kg/día, agregado al tratamiento antiepiléptico que recibían.

En un grupo se evaluó eficacia ($n=137$) y en otro seguridad ($n=162$). Luego de 12 semanas de tratamiento la mediana de número de convulsiones mensuales disminuyó de 30 a 15. Cinco pacientes no tuvieron convulsiones con el tratamiento durante el estudio y la mayor reducción se observó en aquellos con convulsiones focales.

En cuanto a la seguridad, 5% de los pacientes manifestó somnolencia, disminución del apetito o cambios en el mismo, fatiga, convulsiones, letargia, y sedación. Los efectos adversos graves fueron reportados en 48 pacientes (30%) e incluyeron: un fallecimiento, estado de mal epiléptico, diarrea, neumonía y pérdida de peso.

Tabla 2. Principales estudios clínicos que evalúan la eficacia y seguridad de CBD en epilepsia

Primer autor y año de publicación	Tipo epilepsia	Edad de los pacientes incluidos y N	Variable primaria	Resultados hallados	Efectos adversos
Devinsky, 2018 ⁽¹¹⁾	Lennox-Gastaut	2-55 años $n=225$	Porcentaje de cambio en la frecuencia de CE en 28 días.	CBD 20 mg: reducción de 41%, $p=0,005$ CBD 10 mg: reducción de 37.2%, $p=0,002$ Placebo: reducción 17.2%.	Somnolencia, disminución del apetito, diarrea. Elevación de aminotransferasas.
Devinsky, 2017 ⁽¹⁰⁾	Síndrome de Dravet	2-18 años $n=120$	Cambio en la frecuencia de CE durante el tratamiento.	La media descendió de 12.4 a 5.9 con CBD, vs. 14.9 a 14.1 c/placebo $p=0,01$.	Fatiga, somnolencia, diarrea, alteración en el funcional y enzimograma hepático.
Devinsky, 2016 ⁽⁹⁾	Epilepsia refractaria	1-30 años $n=137$	Reducción en el número de crisis mensuales en el período de estudio.	La mediana del número de convulsiones mensuales disminuyó de 30 a 15.	Somnolencia, fatiga, menor apetito, convulsiones. Graves: pérdida de peso, neumonía, muerte, estado mal epiléptico.
Cunha, 1980 ⁽¹²⁾	CE generalizada	15-49 años $n=15$	Cambio en número de CE.	4 de 8 ptes con CBD no experimentaron CE, y 3 demostraron una mejoría parcial.	Somnolencia, pirosis.

CBD: cannabidiol. CE: crisis epiléptica. Ptes: pacientes.

En otro estudio realizado por el mismo autor y cols. en 2017⁽¹⁰⁾, analizaron la eficacia de CBD para el tratamiento de las **CE refractarias a antiepilépticos en el síndrome de Dravet**.

Fue un ensayo clínico controlado, randomizado, doble ciego, multinacional. Se incluyeron 120 niños y adultos jóvenes entre 2 y 18 años. Se randomizaron para recibir CBD en solución oral 20 mg/kg/día o placebo, más el tratamiento habitual que recibían.

La variable primaria del estudio fue el cambio en la frecuencia de CE luego de 14 semanas de tratamiento con CBD.

Se observó una reducción estadísticamente significativa en el porcentaje de crisis mensuales en el grupo tratado con CBD: **la media de frecuencia de CE al mes descendió de 12.4 a 5.9 con CBD, comparado con 14.9 a 14.1 con placebo ($p=0,01$)**.

Los efectos adversos notificados fueron los mismos que en el estudio anterior, se evidenciaron al inicio del tratamiento y debió reducirse la dosis en 10 pacientes en el grupo cannabidiol.

Luego de la reducción de la dosis los efectos adversos desaparecieron en 8 pacientes y parcialmente en uno.

En 2018 Devinsky et al.⁽¹¹⁾ realizaron un ensayo clínico controlado, placebo, doble ciego, multicéntrico, e investigaron la eficacia y seguridad de CBD en el síndrome de **Lennox-Gastaut (LGS)**, asociado a la terapia habitual.

Se incluyeron 225 pacientes de edades entre **2 y 55 años**, que tuvieran dos o más CE en una semana. Se excluyeron pacientes con historia de abuso de alcohol, uso de cannabis medicinal o recreativo en los últimos 3 meses, y pacientes con condiciones médicas inestables en las últimas 4 semanas. Se randomizaron en tres grupos: uno recibía 20 mg/kg (**grupo CBD 20 mg, $n=76$**), otro 10 mg/kg (**grupo CBD 10 mg, $n=73$**), y el otro placebo (**$n=76$**); en dos dosis por un período de 14 semanas.

La variable primaria fue el porcentaje de cambio en la frecuencia de CE. Las variables secundarias fueron el porcentaje de pacientes con un descenso de 50% en la frecuencia de CE y la impresión del paciente o cuidador en la mejoría desde su condición basal. La población estudiada fue seguida por un período de 24 semanas: 4 de período basal, 14 de tratamiento (**2 de escalación de la dosis y 12 de mantenimiento**), 10 días de descenso de la dosis y 4 semanas de seguimiento.

Se observó una **reducción en el porcentaje de crisis mensuales de 41.9% para el grupo CBD 20 mg, 37.2% para CBD 10 mg, y 17.2% en el grupo placebo**. La diferencia media estimada en la reducción de las CE entre cannabidiol 20 mg versus placebo fue de 21.6% IC 95% (6.7-34.8) $p=0,005$, y entre CBD 10 mg versus placebo fue de 19.2%, IC 95% (7.7-31.2) $p=0,002$.

En cuanto a la seguridad, los efectos adversos más notificados fueron somnolencia, disminución del apetito, diarrea, infecciones respiratorias altas y vómitos.

Dichos efectos fueron más frecuentes en el grupo CBD 20 mg. Ocho pacientes tuvieron que suspender el tratamiento (**CBD o placebo**) debido a efectos adversos y fueron retirados del estudio. En éstos, la elevación de las aminotransferasas fue el evento más notificado, y con mayor frecuencia en el grupo CBD 20 mg.

Cunha et al. en 1980⁽¹²⁾ realizaron un ensayo clínico fase 2, en 15 pacientes entre **14 y 49 años de edad**, con CE generalizadas. Se randomizaron en dos grupos, grupo CBD ($n=8$) y grupo placebo ($n=7$) para recibir 200-300 mg/día de CBD en cápsulas de 100 mg, o placebo, en un procedimiento doble ciego, agregado a la terapia anticonvulsivante que recibían, por 4 meses.

En 4 de 8 pacientes con CBD no se experimentaron CE, y 3 demostraron una mejoría parcial. En 7 pacientes las condiciones clínicas se mantuvieron incambiadas. En 4 pacientes con CBD y 1 con placebo se observó somnolencia durante el tratamiento. Un paciente con CBD manifestó pirosis. No se evidenciaron efectos adversos graves o signos de toxicidad con el tratamiento.

Szaflarski et al. en 2017⁽¹³⁾ caracterizaron sociodemográficamente el perfil de los pacientes tratados con CBD. Estudiaron la asociación entre los factores sociales y los resultados clínicos en el estado de salud, calidad de vida, estado anímico de 80 pacientes (**38 adultos, 42 niños**) con epilepsia refractaria tratados con aceite de CBD, procedente de Birmingham, Alabama. Pacientes con síndrome de Dravet y LGS fueron excluidos. El uso se asoció a edades mayores, menores ingresos, mayores tensiones financieras y peores resultados en salud.

Gloss D et al.⁽¹⁴⁾ en una revisión publicada en el año 2014 analizaron eficacia y seguridad de los cannabinoides en epilepsia, tanto en monoterapia como asociados a un antiepiléptico. Su objetivo primario fue establecer la proporción de pacientes que se mostraban libres de CE con el tratamiento, en un período de 12 meses. La revisión incluyó ensayos clínicos controlados (ECC) que fueran simple o doble ciego, y excluyeron estudios de cohortes, caso control, reportes de casos y opinión de expertos.

Se analizaron cuatro estudios y los cuatro compararon con placebo (**Cunha et al. 1980⁽¹²⁾, Ames et al 1985, Mechoulam et al 1978, Trembly et al. 1980**). El número total de pacientes incluidos fue 48. Ninguno de ellos respondió al primer objetivo de la revisión (**sin CE durante un año o por 3 veces el período intercrisis más largo**), sino a las variables secundarias de seguridad. Ninguno de los pacientes experimentó eventos adversos. Concluyen que la dosis de 200 a 300 mg de cannabidiol puede ser segura a pesar que el tamaño de la muestra fue pequeña, la duración del tratamiento fue corta y la calidad de los estudios fue baja.

Press et al.⁽¹⁵⁾ en 2015, analizaron la eficacia y seguridad de extractos cannabinoides por vía oral (**OCE**) en una cohorte retrospectiva de niños y adolescentes. La mayoría de estos extractos contenía CBD. Se incluyeron niños entre 30 días y 18 años de edad, asistidos en el servicio de neurología del Hospital de Colorado, y que recibieron

durante julio de 2014 algún tipo de OCE. Se excluyeron aquellos que no recibían la medicación diariamente. Los datos fueron analizados por intención de tratar. De 75 pacientes, 57% no vio mejoría en el control de las CE, y 33% reportó una reducción de más de 50%.

El porcentaje de respuesta varió según el tipo de crisis epiléptica, **siendo mayor para pacientes con LGS (88.9%)**, y en aquellos que se mudaban al estado de Colorado para recibir la terapia. El porcentaje de discontinuación debido a efectos adversos fue de un 15% y se objetivaron en 44% de los pacientes siendo los más frecuentes, el empeoramiento de las CE en 13,3% y somnolencia 12%.

Una revisión sistemática publicada en 2018 por Stockings et al.⁽¹⁶⁾ evaluó la eficacia de derivados de cannabis como **tratamiento coadyuvante en la epilepsia refractaria**.

Se hallaron 36 estudios: 6 ECC (GW Pharmaceutical 2017, Thiele et al 2018, Devinsky et al. 2018⁽¹¹⁾, Ames et al 1985, Tremblay et al. 1980, Cunha et al. 1980⁽¹²⁾) y 30 estudios observacionales. La edad media de los participantes fue 16.1 años (0.5-55 años).

Se evidenció que CBD 20 mg/kg/día era más efectivo que placebo en reducir la frecuencia de las CE 50% o más (RR 1.74; IC 95% 1.24-2.43. 2 ECC, n=291, bajo grado de recomendación según escala GRADE; NNT=8 IC 95% 6-17); también era más efectivo que placebo en permanecer libre de crisis (sin CE durante un año o por 3 veces el período intercrisis más largo) (RR 6.17, IC95% 1.50- 25.32, 3 ECC, n=306, bajo grado escala GRADE) y en mejorar la calidad de vida (RR 1.73, IC95% 1.33- 2.26).

Los estudios observacionales mostraron una tendencia similar. El riesgo de eventos adversos y eventos adversos

severos fue mayor con el uso de CBD (RR 1.24, IC 95% 1.13- 1.36 y RR 2.55, IC95% 1.48-4.38 respectivamente).

Según la evidencia analizada **los principales efectos adversos de CBD son dosis dependientes, leves a moderados y posibles con todas las vías de administración: somnolencia, sedación, debilidad, fatiga, síntomas gastrointestinales, ganancia o pérdida de peso**.

Se describen en menor frecuencia: convulsiones, ideación suicida, alteración del funcional y enzimograma hepático.

Conclusiones

Según lo analizado, existe evidencia aunque escasa y con algunas limitaciones metodológicas, que sustenta el uso de cannabidiol como alternativa terapéutica en el tratamiento de la epilepsia, fundamentalmente en la epilepsia refractaria tanto en niños como adultos y en algunos síndromes específicos (*síndrome de Dravet y de LGS*).

Es necesario a nivel nacional contar con una adecuada regulación que garantice el uso de derivados de cannabis medicinal de calidad, con la mejor evidencia posible. Por otra parte, es de fundamental importancia realizar una farmacovigilancia estrecha para continuar caracterizando el perfil farmacoterapéutico (*sobre todo de seguridad*) de estos productos. Esto implica notificar al Sistema Nacional de Farmacovigilancia del MSP en caso que se sospeche algún efecto adverso (*farmacovigilancia pasiva*), y/o realizar registro y seguimiento sistemático con fines de investigación (*farmacovigilancia activa*).

Recibido: 23/09/2019
Aprobado: 30/10/2019

Bibliografía

1. Fundació Institut Català de Farmacologia. Uso terapéutico del cannabis: Farmacología básica. Disponible en: http://w3.icf.uab.es/ficf/es/bin/view/Cannabis/FarmacologiaBasica#Farmacocin_tica_del_cannabis_y_l
2. DeSantis A, Galarraga F y Speranza N. "Re-Conociendo a los derivados de cannabis medicinal". Boletín Farmacológico [en línea] 2018;9(4). Disponible en: http://www.boletinfarmacologia.hc.edu.uy/index.php?option=com_content&task=view&id=232&Itemid=82
3. Julia Galzerano. Control y regulación del estado de la: importación, producción, almacenamiento, comercialización, y distribución de la marihuana. Cerca revista de salud del CASMU. 2014;6-8.
4. Tamosiunas G, Pagano E, Artagaveytia P. Una introducción al perfil farmacológico y terapéutico de la marihuana. Arch Med Interna 2013; 35(3):113-116.
5. Zunino C, Speranza N, Giachetto G. Derivados cannábicos para uso medicinal en niños y adolescentes: aportes para un uso responsable y seguro. 2018;89(3):187-93.
6. Ley Nº 19.172: Marihuana y sus Derivados: control y regulación del estado de la importación, producción, adquisición, almacenamiento, comercialización y distribución. Montevideo 7 de enero de 2014.
7. MedicPlast. Epifractan 2%. Montevideo: MedicPlast; 2017. Disponible en: <http://medicplast.com.uy/epifractan-2/>
8. Herrera Vázquez O, Toledo A, Fleury A. Neuroinflamación y epilepsia. TIP Rev.Esp. Cienc.Quím.Biol 2016;19(1): 24-31. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1405888X16000048>
9. Devinsky O, Marsh E, Friedman D, Thiele E, Laux L, Sullivan J, et al. Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. Lancet Neurol [Internet]. 2016;15(3):270-8. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00379-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00379-8)
10. Devinsky O, Cross JH, Laux L et al. Trial of cannabidiol for drug resistant seizures in the Dravet syndrome. N Engl J Med. 2017 May 25;376(21):2011-2020.
11. Devinsky O, Patel AD, Cross JH et al. Effect of cannabidiol on drop seizures in the Lennox-Gastaut syndrome. N Engl J Med. 2018 May 17;378(20):1888-1897.
12. Cunha JM, Carlini EA, Pereira AE et al. Chronic administration of cannabidiol to healthy volunteers and epileptic patients. Pharmacology. 1980;21(3):175-85.
13. Szaflarski M, Hansen B, Bebin EM et al. Social correlates of health status, quality of life, and mood states in patients treated with cannabidiol for epilepsy. Epilepsy Behav. 2017;364-369.
14. Gloss D, Vickrey B. Cannabinoids for epilepsy (Review). The Cochrane collaboration. 2014. 1-23.
15. Press CA, Knupp KG, Chapman KE. Epilepsy & Behavior Parental reporting of response to oral cannabis extracts for treatment of refractory epilepsy. Epilepsy Behav [Internet]. 2015;45(July 2014):49-52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.02.043>
16. Stockings E, Zagic D, Campbell G, Weier M, Hall WD, Nielsen S et al. Evidence for cannabis and cannabinoids for epilepsy: a systematic review of controlled and observational evidence. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2018;89(7):741-753