



universidad
de león



Facultad de
Ciencias de la Salud

GRADO EN ENFERMERÍA
Curso Académico 2019-2020

TRABAJO DE FIN DE GRADO

TITULO:

Cannabinoides como tratamiento alternativo en la epilepsia refractaria.

ALUMNO:

Paola Concha Pidal

TUTOR:

Dra. María Carmen Bárcena Calvo

León, Junio de 2020

ÍNDICE DE CONTENIDOS

1.	INTRODUCCIÓN	1
1.1.	LA EPILEPSIA: CONCEPTO	1
1.2.	LA EPILEPSIA REFRACTARIA	2
1.3.	EPIDEMIOLOGÍA	3
1.4.	TRATAMIENTO CON CANNABIS MEDICINAL	4
2.	OBJETIVOS.....	7
2.1.	OBJETIVO GENERAL	7
2.2.	OBJETIVOS SECUNDARIOS	7
3.	MATERIAL Y MÉTODOS	7
3.1.	CRITERIOS UTILIZADOS PARA LA SELECCIÓN DE LOS ARTÍCULOS	8
4.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN	9
4.1.	TABLA DE RESULTADOS.....	9
4.2.	DISCUSIÓN	25
4.2.1.	REDUCCIÓN DE LA FRECUENCIA DE CONVULSIONES	25
4.2.2.	EFFECTOS ADVERSOS.....	26
4.2.3.	EFFECTOS POSITIVOS	26
5.	CONCLUSIÓN	27
6.	BIBLIOGRAFÍA	28

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

AE: Adverse Effects

CBD: Cannabidiol

CET: Complejo de Esclerosis Tuberosa

CGIC: Caregiver Global Impression of Change

CGICSD: Caregiver Global Impression of Change in Seizure Duration

CLB: Clobazam

DeCS: Descriptores de Ciencias de la Salud

DS: Síndrome de Dravet

FAE: Fármacos antiepilépticos

IC: Intervalo de confianza

ILAE: International League Against Epilepsy

LGS: Síndrome de Lennox-Gastaut

OCE: Oral cannabis extract

SIGN: Scottish Intercollegiate Guidelines Network

SN: Sistema Nervioso

THC: Tetrahidrocannabinol

VO: Vía Oral

2-AG: 2-Araquidinoil glicerol

RESUMEN

Introducción: La epilepsia es un trastorno neurológico crónico y no transmisible que afecta a personas sin distinción. El 70% conseguiría un control total de las convulsiones si se tratara adecuadamente. Sin embargo, tras el fracaso de un primer antiepiléptico, las posibilidades de controlar la enfermedad son cada vez menores y esta es la razón del creciente interés por la terapia a base de cannabis. **Metodología:** Revisión bibliográfica sistematizada en la que se realizaron búsquedas en *Pubmed*, *Web of Science* y *Dialnet*. **Resultados:** Se analizaron 15 estudios. Algunos estudios reflejaron la efectividad del tratamiento con reducciones en la frecuencia de convulsiones en más del 53% de los participantes. Los efectos adversos observados tras el tratamiento fueron: somnolencia y disminución del apetito, entre otros. Se registraron efectos positivos como mejora del comportamiento y del estado de alerta. **Conclusión:** Es un tratamiento beneficioso para la epilepsia, especialmente eficaz en algunos síndromes como el Síndrome de Lennox-Gastaut en el que se evidenció una significativa mejoría.

SUMMARY

Introduction: Epilepsy is a chronic and non-communicable neurological disorder that affects people without distinction. If treated properly, 70% of the cases could achieve total control of seizures. However, after the failure of a first anti-epileptic drug the chances of controlling the disease decrease. This is the reason why, the interest in cannabis-based therapy, is increasing. **Methodology:** Systematised bibliographic review in which *Pubmed*, *Web of Science* and *Dialnet* searches were conducted. **Results:** 15 studies were analysed. Among these studies, some of them showed the effectiveness of the treatment in reducing seizure frequency in over 53% of participants. Reported adverse effects were sleepiness, decreased appetite, among others. Positive effects were also noted, such as improvement in overall behavior and alertness. **Conclusion:** It is a beneficial treatment for epilepsy, specially effective in a number of syndromes, like Lennox-Gastaut Syndrome, in which a significant improvement was evidenced.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. LA EPILEPSIA: CONCEPTO

La epilepsia es un trastorno neurológico crónico y no transmisible que afecta a personas de todas las edades y procedencias, lo que implica que son aproximadamente 50 millones las personas que la padecen en todo el mundo. (1)

Esta enfermedad está caracterizada por la aparición de crisis repetitivas que se producen debido a una descarga neuronal excesiva, lo que se conoce como crisis epiléptica. Esta descarga eléctrica puede tener su origen en distintas partes del cerebro, y de esto y de cómo se propaga esta descarga, dependerán las características de las convulsiones. (1,2)

La epilepsia es definida por la OMS como dos o más convulsiones no provocadas. Sin embargo, existe cierta controversia en torno al concepto clínico de esta enfermedad. La definición actual considera que deben producirse dos ataques no provocados y separados entre sí al menos 24 horas. Sucesivas crisis epilépticas que ocurren durante un intervalo menor de 24 horas son consideradas como una sola crisis epiléptica. (1,3)

Tras una convulsión no provocada el riesgo de sufrir otra asciende a un porcentaje entre el 40 y el 52%. Con dos convulsiones febriles no provocadas, la probabilidad en 4 años de tener una recidiva es del 73%, con un intervalo de confianza (IC) del 95%. Sin embargo, esta definición, aunque es muy útil para su uso general, es inadecuada en ciertas circunstancias clínicas, como pueden ser una convulsión que se produce tras una infección en el sistema nervioso (SN), tras un derrame o posterior a un traumatismo. Lo mismo ocurre con los pacientes que padecen epilepsia fotosensible o musicógena en los que las convulsiones que se producen son provocadas. También está el caso de los pacientes cuyo tratamiento es efectivo y por tanto carecen de convulsiones, pero ello no implica que no padezcan la enfermedad. (3)

La International League Against Epilepsy (ILAE) clasifica la epilepsia en 3 grupos:

- Focal: La actividad eléctrica anómala es producida en redes que se limitan a un hemisferio. A su vez las crisis focales pueden ser: simples, que se caracterizan por manifestaciones motoras y sensoriales que no producen pérdida de conciencia; y complejas, las cuales implican la pérdida de conciencia. (4)
- Generalizada: Las convulsiones comienzan en redes que se distribuyen bilateralmente y tienen la posibilidad de extenderse. Pueden ser: motoras y no motoras (ausencia). Existen varios tipos: de ausencia, tónicas, atónicas, clónicas, mioclónicas y tónico-clónicas. (4)
- De origen desconocido: cuando el origen de la convulsión se desconoce. (3,4)

1.2. LA EPILEPSIA REFRACTARIA

De las personas con reciente diagnóstico de epilepsia, el 47% logrará un control de las convulsiones mediante el uso de un primer fármaco antiepiléptico. El 13% del 53% restante, es posible que consiga quedar libre de crisis con un segundo antiepiléptico. Sin embargo, el uso de un tercer fármaco y/o politerapia solo tiene un 4% de posibilidades de funcionar. (5)

La definición del término “epilepsia refractaria” o “epilepsia farmacorresistente” continúa siendo muy controvertida y ampliamente discutida. La International League Against Epilepsy (ILAE) la define como “aquella en la cual se ha producido el fracaso a 2 ensayos de fármacos antiepilépticos (FAE), en monoterapia o en combinación, tolerados, apropiadamente elegidos y empleados de forma adecuada, para conseguir la ausencia mantenida de crisis”. El periodo establecido de ausencia mantenida de crisis es de un año, a excepción de las convulsiones muy esporádicas, en cuyo caso se considera un periodo mínimo del triple al mayor intervalo de crisis previo a tratamiento, eligiendo el mayor intervalo de tiempo. (6)

1.3. EPIDEMIOLOGÍA

La epilepsia es uno de los trastornos más antiguos conocidos por la historia de la Neurología, apareciendo ya en el Código de Hammurabi, en el año 2.000 a.C., en el que se encuentra la epilepsia (*bennu*) como una enfermedad vergonzante, de tal forma que los esclavos comprados que sufrían epilepsia podían ser devueltos a su dueño. (7)

La epilepsia se encuentra en segundo lugar con respecto a las patologías neurológicas más frecuentes, por detrás de las cefaleas. En todo el mundo, existen aproximadamente 50 millones de personas con epilepsia, lo que equivale a que entre un 0,5 y un 1% de la población mundial, de las cuales entre un 4 y un 10 por cada 1000 personas padecen epilepsia activa, lo que quiere decir que tiene crisis continuas o necesidad de tratamiento. Las cifras de prevalencia, sin embargo, están bastante sesgadas ya que existe una gran proporción de pacientes que no acuden a los servicios sanitarios para tratar sus crisis. Con esto, podemos decir que existe una importante subestimación con respecto a los datos de la epilepsia. (1,7)

La prevalencia de por vida, es decir, la cantidad de personas en una población que padecieron, padecen o padecerán una crisis a lo largo de su vida, es de entre el 1% y el 5% del total de la población, de los cuales un 20% tendrá crisis periódicas. Además, es una enfermedad en la que existe cierto predominio entre hombres que entre mujeres. Algunos estudios relacionan esta mayor incidencia y prevalencia en hombres con su asociación a factores de riesgo como por ejemplo traumatismos o enfermedades cerebrovasculares, entre otros. (7,8)

La incidencia es de 2,4 millones de casos nuevos de epilepsia al año. Es cierto que existe una diferencia significativa entre los países de altos ingresos y aquellos de ingresos bajos y medios. En los países de altos ingresos, los nuevos casos se encuentran entre 30 y 50 por cada 100.000 personas mientras que, en los lugares de ingresos bajos o medios, la cifra llega a duplicarse. Además, se estima que cerca del 80% de las personas epilépticas viven en países de bajos ingresos. (1)

La incidencia en Europa es de 40 a 70 personas por cada 100.000 al año. Es preciso decir que estas cifras se duplican en los países en vías de desarrollo. (7)

Con respecto a la mortalidad, en las personas que padecen epilepsia, la probabilidad asciende un 2,5% en comparación con las que no la padecen. Esto es debido en parte a los accidentes que ocurren durante las crisis, tales como quemaduras, caídas, ahogamientos, así como apnea central y asistolia cuando las crisis se producen durante el sueño. (7)

En España, se calcula que existen unas 360.000 personas con epilepsia. La incidencia anual se sitúa entre 12.400 y 22.000 casos nuevos al año, siendo superior en niños de entre 6 y 14 años, en los que la cifra asciende a 3,7 de cada 1.000 habitantes, también existe predominio en adolescentes y en ancianos. Con respecto a estos últimos, en las personas mayores de 60 años la incidencia se encuentra en 134 por cada 100.000 habitantes. (8)

Se conoce que entre el 75 y el 80% de los enfermos con epilepsia controlan las crisis mediante la medicación durante los dos años siguientes a su diagnóstico. Se calcula que aproximadamente, entre el 8 y el 33% de las epilepsias son incontrolables con tratamiento farmacológico. Esto se traduce en que casi 100.000 epilépticos en España tienen crisis que la medicación no controla y que deben plantearse la posibilidad de tratamientos alternativos. (8)

1.4. TRATAMIENTO CON CANNABIS MEDICINAL

Se considera que aproximadamente el 70% de la población que sufre epilepsia podría vivir sin crisis si se diagnosticaran y trataran de forma adecuada y temprana. (1)

El interés por encontrar terapias alternativas para el tratamiento de aquellas epilepsias farmacorresistentes ha crecido en los últimos tiempos, siendo una de las más llamativas la terapia a base de cannabis. (11)

El cannabis, cáñamo o también llamado marihuana es un género de la familia Cannabaceae, dentro de la cual encontramos tres especies: sativa, indica y ruderalis. El cannabis sativa L. es una planta herbácea cultivada originalmente en el noroeste y centro de Asia por su potencial medicinal durante más de 5.000 años. (11,12)

El cannabis sativa contiene más de 500 compuestos, de los cuales aproximadamente 100 son los denominados cannabinoides, que son compuestos terpeno-fenólicos activos. Su potencial es variable y depende de la especie y el método de extracción, entre otras cosas. (10,13)

Los principales cannabinoides que son activos biológicamente son el tetrahidrocannabinol (THC) y el cannabidiol (CBD), los cuales difieren en sus efectos farmacológicos. El THC es un compuesto psicoactivo muy abundante en el cannabis y es el que produce las modificaciones cognitivas y sensorio-perceptivas vinculadas normalmente al uso recreativo de la planta. Los efectos del THC están mediados por sus acciones como agonista de los receptores cannabinoides, es decir, los activa. Sin embargo, el CBD no es muy afín a los receptores CB1 y CB2 por lo que compensa los efectos del THC. El CBD tiene efecto anticonvulsivante, antiinflamatorio, antitumorígeno, analgésico y ansiolítico. Además, tiene una baja tasa de desarrollo de tolerancia, así como un perfil de seguridad en humanos bueno. (11,12,13)

Los efectos farmacológicos del cannabis se producen por activación de los receptores cannabinoides: CB1 y CB2, que pertenecen a la familia de receptores acoplados a la proteína G. Ambos difieren en el modo de transmitir la señal y su distribución en los diferentes tejidos. La activación de estos receptores provoca la inhibición de la adenil-ciclasa, lo que imposibilita la transformación del ATP en AMP-cíclico. (12,13)

Los receptores CB1 se encuentran en el Sistema Nervioso Central principalmente, por ello los endocannabinoides intervienen en procesos relacionados con la coordinación y control de movimientos, funciones cognitivas superiores, en la respuesta al estrés y el dolor, regulación del sueño,

mantenimiento de la temperatura corporal, mecanismos de recompensa, vómitos, náuseas y el hambre. (13)

Los receptores CB2 se encuentran en microglía, bazo, amígdalas y diferentes células del sistema inmunitario por lo que sus efectos son fundamentalmente inmunomoduladores de los cannabinoides. Una de las funciones de los receptores CB en el sistema inmunitario es la modulación de la liberación de citoquinas, responsables de la inflamación y regulación del sistema inmunológico. (12,13)

En la década de los años 60, el científico israelí Raphael Mechoulam se decidió a investigar la planta de cannabis, convirtiéndose así en el primer científico que identificó y sintetizó de forma artificial el THC. No fue hasta los años 90 cuando él y su equipo conocieron el sistema endocannabinoide. (9)

Es posible que el sistema endocannabinoide sea uno de los sistemas fisiológicamente más importantes ya que está implicado en el establecimiento y regulación de la salud en general. Se trata de un sistema de comunicación bioquímico, con función de regulador fisiológico. Actúa como regulador de los sistemas nervioso e inmune, lo que afecta a procesos de homeostasis que se relacionan a su vez con la sensación de dolor, la función motora, el apetito y la fertilidad, entre otros. (9,10)

El sistema endocannabinoide, por tanto, se compone de:

- Ligandos cannabinoides endógenos, aquellos que produce el propio cuerpo y son: anandamida y 2-araquidonoil glicerol (2-AG).
- Receptores cannabinoides tipo 1 (CB1) y 2 (CB2), que se encuentran en la membrana celular acoplados a la proteína G.
- Enzimas involucradas en la síntesis y metabolización de estos compuestos. (11)

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GENERAL

La presente revisión bibliográfica tiene como objetivo general recabar la información existente sobre la eficacia y seguridad del uso terapéutico del cannabis en la epilepsia refractaria, tanto en adultos como en niños.

Se utilizará esta información para conocer si esta terapia alternativa y reciente tiene efectos positivos sobre la salud de los pacientes que padecen esta enfermedad.

2.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Analizar los efectos que puede producir dicho tratamiento.
- Examinar los efectos adversos y su gravedad.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Este trabajo consiste en una revisión bibliográfica sistematizada realizada a partir de estudios que tienen como tema principal el uso terapéutico del cannabis como tratamiento alternativo para la epilepsia resistente a fármacos.

Para ello se ha llevado a cabo una revisión de la bibliografía publicada en las bases de datos científicas *Pubmed*, *Web of Science* y *Dialnet*. Para la realización del informe de este estudio se siguió un protocolo de revisión de la información publicada. La táctica de búsqueda para encontrar las mejores evidencias disponibles comienza con la formulación: personas con epilepsia resistente a tratamiento reciben cannabis medicinal para reducir la frecuencia de convulsiones, en el formato P.I.C.O.

Respecto a la pregunta de la investigación, ha sido formulada conforme a la traducción de las palabras naturales a palabras clave a través de los Descriptores de Ciencias de la Salud (DeCS) y los descriptores de cada base de

datos que hemos utilizado. Las palabras clave utilizadas para la búsqueda en las diferentes bases de datos se recogen en la siguiente tabla:

Palabras naturales	DeCS	MeSH
Paciente con epilepsia	Epilepsia	Epilepsy
Epilepsia refractaria	Epilepsia refractaria	Drug Resistant Epilepsy
Cannabinoides	Cannabinoides	Cannabinoids
Tratamiento a base de cannabis medicinal.	Marihuana medicinal	Medical marijuana
Cannabidiol	Cannabidiol	Cannabidiol
Crisis convulsivas	Convulsiones	Seizures

El nivel de evidencia de cada estudio se realiza según Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). (*Anexo I*)

3.1. CRITERIOS UTILIZADOS PARA LA SELECCIÓN DE LOS ARTÍCULOS

Los criterios de inclusión utilizados han sido:

- Artículos según el año de publicación, considerando únicamente aquellos del año 2015 en adelante, ya que aportan la información más actualizada.
- Artículos cuya muestra fueran personas con epilepsia o síndromes epilépticos.
- Artículos en los que se hayan realizado estudios clínicos de intervención o revisiones de estudios clínicos que evaluaran, basándose en la evidencia científica, el cambio porcentual observado en la frecuencia de

convulsiones tras el tratamiento con cannabinoides con respecto al periodo observacional.

Los criterios de exclusión que se utilizaron fueron:

- Artículos cuyo idioma de publicación fuera diferente de inglés o español.

Teniendo en cuenta estos criterios, de la búsqueda conjunta en las bases de datos citadas, obtuve un total de 841 artículos de los cuales eliminé 515 por no cumplir los criterios de inclusión. A continuación, se realiza una primera selección de los artículos relevantes basándome en el título del estudio donde suprimo 164 artículos. Posteriormente se realiza una segunda revisión en la que se descartaron 133 artículos por no aportar resultados relevantes tras la lectura del título y resumen. Por último, tras la lectura más detallada de los artículos, he retirado 14 y he obtenido un total de 15 artículos para incluir en mi revisión.

Dichos artículos han sido obtenidos tras una búsqueda exhaustiva de seis meses en las bases de datos citadas, cuyo acceso se ha llevado a cabo a través de la universidad debido a que de este modo se podía acceder a un número más amplio de artículos.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. TABLA DE RESULTADOS

Autor/Título/ Fecha/ Tipo de estudio/ Evidencia según SIGN	Población	Intervención	Resultados
Estudio 1 Autor: Devinsky O, Patel A, Cross H, Villanueva V, Wirrell C, Privitera M <i>et al.</i>	225 pacientes con Síndrome de Lennox- Gastaut (LGS) de edades comprendidas entre los 2 y los 55 años.	Objetivo principal: evaluar el cambio en la frecuencia de las convulsiones con respecto al	La reducción media de frecuencia de crisis de caída fue: 41,9% (grupo CBD 20mg), 37,2% (CBD 10mg) y 17,2% (placebo). 30 pacientes (39%) del grupo CBD 20mg, 26

<p>Título: Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox–Gastaut Syndrome. Año: 2018 Tipo de estudio: ensayo doble ciego. SIGN: 2+</p>		<p>periodo de base (28 días). El tratamiento consistía en una solución oral de cannabidiol (CBD) purificada (100mg/ml). 3 grupos de pacientes que recibían CBD en una dosis de 10mg/kg/día (n=73), 20mg/kg/día (n=76) o placebo (n=76). El CBD o el placebo se administraba vía oral, 2 veces al día. Se comenzaba con 2,5mg/kg/día y se iba titulando la dosis de 2,5 a 5mg/kg cada 2 días hasta alcanzar la dosis correcta.</p>	<p>pacientes (36%) grupo CBD 10mg y 11 (14%) grupo placebo tuvieron una reducción de al menos el 50% de la frecuencia inicial en crisis de caída. Reducción mayor del 75% en más pacientes de los grupos CBD que del grupo placebo. En la siguiente fase, 5 pacientes (7%) del grupo CBD 20mg, 3 (4%) del grupo 10mg y 1 del grupo placebo (1%) estuvieron sin crisis. El grupo CBD 20mg tuvo una reducción porcentual media de 38,4%, 36,4% en el grupo CBD 10mg y 18,5% en el grupo placebo. El 89% de los EA fueron de gravedad leve-moderada. Se observaron en: 77/82 pacientes (94%) del grupo CBD 20mg, 56/67 pacientes (84%) del grupo CBD 10 mg y 55/76 pacientes (72%) del grupo placebo. Estos fueron: somnolencia, disminución del apetito, infección del tracto respiratorio superior, diarrea y vómitos.</p>
--	--	--	---

<p>Estudio 2 Autor: Devinsky O, Cross H, Laux L, Marsh E, Miller I, Nabbout R <i>et al.</i> Título: Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. Año: 2017 Tipo de estudio: multicéntrico doble ciego SIGN: 2+</p>	<p>120 niños y adultos jóvenes con edades entre 2 y 18 años con diagnóstico de Síndrome de Dravet (SD), en tratamiento con uno o más antiepilépticos y que tuvieran 4 o más convulsiones durante el periodo observacional (28 días).</p>	<p>Objetivo principal: evaluar la reducción de frecuencia de crisis con el tratamiento a base de cannabidiol (CBD). Se evaluó la eficacia y seguridad del tratamiento en el SD. Se evaluaron también la impresión global de cambio, vista por el cuidador (CGIC), mediante una escala tipo Likert, la duración y subtipos de convulsiones según la Caregiver Global Impression de cambio de duración de las convulsiones (CGICSD) y la interrupción del sueño mediante la Escala Epworth de somnolencia. Los pacientes fueron tratados</p>	<p>108 pacientes (90%) completaron el tratamiento, de los cuales 52 recibieron CBD y 56 recibieron placebo. En el grupo que recibió CBD, la frecuencia de las crisis convulsivas disminuyó de 12,4 convulsiones/mes a 5,9. En el grupo placebo la mediana de convulsiones por mes disminuyó de 14,9 a 14,1. La frecuencia de convulsiones se redujo en un 50% o más en el 43% del grupo CBD y en el 27% del grupo placebo. 3 pacientes del grupo CBD estuvieron libres de convulsiones durante el tratamiento y 0 en el grupo placebo. En cuanto al total de convulsiones de cualquier tipo, la mediana se redujo de 24 a 13,7 en el grupo CBD y desde 41,5 al 31,1 en el grupo placebo. 37 de los 60 cuidadores pertenecientes al grupo CBD refirieron mejora en el estado general respecto a 20 de los 58 cuidadores</p>
---	--	---	--

		<p>con una solución oral de CBD 100mg/ml, titulando la dosis hasta 20mg/kg/día. Las dosis fueron administradas 2 veces al día. El estudio abarcó un periodo observacional de 4 semanas, un periodo de tratamiento de 14 semanas, de las cuales 2 fueron de titulación de la dosis y las otras 12 fueron de mantenimiento. Se continuó con 10 días de reducción de la dosis y 4 semanas de seguridad.</p>	<p>que informaron en el grupo placebo. No hubo diferencia entre los grupos en cuanto a la interrupción del sueño. Los EA aparecieron en el 93% del grupo CBD y 75% del grupo control, siendo los más frecuentes (>10%): somnolencia, reducción del apetito, vómitos, pirexia, fatiga, infecciones del aparato respiratorio superior, convulsiones, letargia, y diarrea. Se redujo la dosis en 10 pacientes del grupo CBD, resolviéndose los EA en 8 pacientes.</p>
<p>Estudio 3 Autor: Devinsky O, Marsh E, Friedman D, Thiele E, Laux L, Sullivan J <i>et al.</i> Título: Cannabidiol in patients with treatment-</p>	<p>214 pacientes de edades comprendidas entre 1 y 30 años. La mayoría de los pacientes padecían Síndrome de Dravet y Síndrome de</p>	<p>El objetivo primario fue establecer la tolerabilidad, seguridad y evaluar el cambio medio en la frecuencia de las convulsiones. Se evaluó cada 2 semanas</p>	<p>La frecuencia media basal de las convulsiones fue de 30 convulsiones /mes y se redujo a 15,8 en el periodo de tratamiento. El cambio medio de las convulsiones motoras fue desde el inicio de -36,5%.</p>

<p>resistant epilepsy: an open-label interventional trial. Año: 2016 Tipo de estudio: ensayo prospectivo abierto SIGN: 2+</p>	<p>Lennox-Gastaut.</p>	<p>mediante revisiones clínicas. Los pacientes tuvieron un periodo base pre-CBD de 4 semanas para después comenzar con un tratamiento 12 semanas a base de aceite con una pureza del 99% en extracto de CBD (Epidiolex) en dosis de 100mg por ml de solución junto con sus antiepilépticos habituales. Se intentó mantener la dosis de antiepilépticos constante, sin embargo, se redujo. Se incluyeron 162 pacientes en el grupo de seguridad y 137 en el grupo de eficacia según los criterios de inclusión y exclusión</p>	<p>5 pacientes estuvieron libres de crisis motoras durante el tratamiento. El cambio medio en las convulsiones totales fue de -34,6%; Según el tipo de convulsiones: focales: -55%; atónicas: -54,3%; tónicas: -36,5% y tónico-clónicas: -16%. 2 pacientes estuvieron libres de todo tipo de crisis durante las 12 semanas. 54 pacientes (39%) tuvieron una reducción $\geq 50\%$ en las convulsiones motoras. 29 (21%) refirieron una reducción $\geq 70\%$. 12 (9%) tuvieron una reducción $\geq 90\%$. Los EA ocurrieron en 128 de los pacientes del grupo seguridad. En más del 5% fueron: somnolencia, disminución del apetito, diarrea, fatiga, cambios en la concentración de los fármacos antiepilépticos concomitantes y trastornos de la marcha.</p>
<p><u>ESTUDIO 4</u></p>	<p>607 pacientes con</p>	<p>Se administró CBD oral</p>	<p>El CBD redujo las crisis convulsivas</p>

<p>Autor: Szaflarski JP, Bebin EM, Comi AM, Patel AD, Joshi C, Checketts D <i>et al.</i></p> <p>Título: Long-term safety and treatment effects of cannabidiol in children and adults with treatment-resistant epilepsies: Expanded access program results</p> <p>Año: 2018</p> <p>Tipo de estudio: cohortes, prospectivo</p> <p>SIGN: 2+.</p>	<p>diagnóstico de epilepsia resistente a tratamiento y con una edad de entre 0,4 y 62 años (media= 13 años).</p>	<p>(Epidiolex) con una dosis inicial de 2-10mg/kg/día, titulando la dosis hasta un máximo de 25-50mg/kg/día. Cada 2 semanas se realizaron revisiones. Se analizaron análisis de seguridad (607 participantes) y eficacia (580 pacientes). La duración del tratamiento fue de 48 semanas.</p>	<p>medias en un 51% y las convulsiones totales en un 48% a las 12 semanas. La reducción de la frecuencia de crisis fue >50% en el 52% de la muestra y >75% en el 31% de los pacientes. Un 11% quedaron libres de crisis a las 12 semanas. Con respecto a las convulsiones totales, se observó una reducción >50% en el 49% de la muestra, >75% en el 30% de la muestra y un 6% quedo libre de convulsiones totales. En el 20-27% de los pacientes se observó un aumento de las crisis convulsivas. Un 19-25% refirió un aumento de las crisis totales. El CBD fue bien tolerado en general, siendo diarrea (29%) y somnolencia (22%) los efectos adversos más frecuentes.</p>
<p>Estudio 5</p> <p>Autor: Thiele EA, Marsh ED, French JA, Mazurkiewicz-Beldzinska M, Benbadis SR, Joshi C <i>et al.</i></p>	<p>171 pacientes entre 2 y 55 años con Síndrome de Lennox-Gastaut.</p>	<p>De los 171 pacientes, 86 recibieron cannabidiol (CBD) y 85 recibieron placebo durante las 14 semanas</p>	<p>En el grupo CBD, la frecuencia mensual media de crisis se redujo un 43,9%. En el grupo placebo, se redujo en un 21,8%. 38 de los 86 pacientes del grupo CBD (44%)</p>

<p>Título: Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial.</p> <p>Año: 2018</p> <p>Tipo de estudio: doble ciego</p> <p>SIGN: 2+</p>		<p>de tratamiento, de las cuales 2 semanas fueron de titulación de la dosis. Previo al tratamiento se llevó a cabo un periodo de observación de 4 semanas. Se evaluó el cambio porcentual en la frecuencia de convulsiones entre ambos grupos. Durante el tratamiento recibieron 20mg/kg/día de CBD o placebo. La dosis inicial fue 2-5mg/kg/día. Después hubo un periodo de 10 días de reducción de la dosis y 4 semanas de seguridad.</p>	<p>tuvieron una reducción >50%, en comparación con los 20 (24%) del grupo placebo. Más pacientes del grupo CBD que del grupo placebo registraron reducciones >25% o >75% en la frecuencia media mensual de crisis. Con respecto a los efectos adversos, se observaron en 74/86 (86%) de los pacientes del grupo CBD y 59/85 (69%) del grupo placebo. Los más comunes (>10%), fueron: diarrea, somnolencia, pirexia, disminución del apetito y vómitos.</p>
<p>Estudio 6</p> <p>Autor: Treat L, Chapman KE, Colborn KL, Knupp KG.</p> <p>Título: Duration of use of oral cannabis extract in a cohort of</p>	<p>119 pacientes con edades entre los 30 días y los 18 años con diagnóstico de epilepsia.</p>	<p>Se evaluó la duración del tratamiento con extracto oral de cannabis (OCE) como medida de percepción de mejoras en pacientes con epilepsia.</p>	<p>58 pacientes (49%) refirieron alguna mejoría en la frecuencia de crisis. El 24% de la cohorte se consideró que respondió al tratamiento ya que tuvieron una reducción en la frecuencia de las</p>

<p>pediatric epilepsy patients. Año: 2017 Tipo de estudio: cohortes, retrospectivo SIGN: 2+.</p>		<p>Se administró extracto oral de cannabis (OCE) a los pacientes entre diciembre de 2013 y julio de 2015, considerándose que respondían al tratamiento si existía una reducción del 50% o más de la frecuencia de las convulsiones.</p>	<p>crisis del 50% o más. El Síndrome de Lennox-Gastaut fue el único tipo de epilepsia asociado significativamente a una elevada proporción de mejoría en comparación con otros síndromes (11/19, 58%). Los efectos beneficiosos no asociados a convulsiones fueron: 46 pacientes (39%): mejora en el comportamiento y estado de alerta; 9 (8%): mejora en las habilidades motoras y 8 (7%): mejora en el sueño. Los EA fueron: empeoramiento de crisis (8%), somnolencia (6%) y síntomas gastrointestinales (5%). 13 (57%) abandonaron el tratamiento.</p>
<p>Estudio 7 Autor: Tzadok M, Uliel-Siboni S, Linder I, Kramer U, Epstein O, Menascu S <i>et al.</i> Título: CBD-enriched</p>	<p>74 pacientes de 1 a 18 años con epilepsia refractaria resistente a más de 7 antiepilépticos.</p>	<p>Los pacientes comenzaron el tratamiento con aceite de cannabis medicinal desde febrero hasta noviembre de 2014, durante un periodo de al</p>	<p>66 de los 74 pacientes (89%) que cumplieron los criterios, tuvieron reducción en la frecuencia de sus crisis: En 13 pacientes (18%) la reducción fue de un 75-100%, en 25 (34%) fue del 50-75%, en 9</p>

<p>medical cannabis for intractable pediatric epilepsy. The current Israeli experience. Año:2016 Tipo de estudio: cohortes, retrospectivo SIGN: 2+</p>		<p>menos 3 meses (tiempo medio de tratamiento: 5,5 meses). Previamente tuvieron un periodo observacional de 12 meses. La fórmula contenía CBD y THC con un ratio de 20:10, siendo la dosis de CBD de 1-20mg/kg/día.</p>	<p>(12%) fue de 25-50% y 19 (26%) fue menor de 25%. 5 pacientes refirieron empeoramiento de las crisis. También se vieron efectos positivos no relacionados con las crisis en 44/74 pacientes: mejor comportamiento y estado de alerta en 25/44, mejora del lenguaje, la comunicación y las habilidades motoras en 11/44 y mejora del sueño en 8/44. Los EA ocurrieron en 34 pacientes, siendo: empeoramiento de las crisis ((n=13, 18%), somnolencia/fatiga (n=16, 22%), problemas gastrointestinales e irritabilidad (n=5, 7%).</p>
<p>Estudio 8 Autor: Szaflarsky JP, Bebin EM, Cutter G, DeWolfe J, Dure LS, Gaston TE <i>et al.</i> Título: Cannabidiol improves frequency and severity of</p>	<p>132 pacientes con epilepsia refractaria, de los cuales 72 eran pediátricos y 60 eran adultos.</p>	<p>El objetivo fue comprobar la seguridad y eficacia del cannabidiol (CBD). Para ello, se proporcionó el fármaco Epidiolex. Dosis inicial: 5mg/kg/día, divididas en 2 dosis cada 12</p>	<p>Se observó una disminución de la frecuencia de todas las crisis en un 63,6%. Aproximadamente 2/3 de los participantes lograron una reducción mayor o igual al 25% y aproximadamente la mitad de la muestra refirió una reducción del 50% o más en la frecuencia de las crisis. Se registró</p>

<p>seizures and reduces adverse events in an open-label add-on prospective study. Año: 2018 Tipo de estudio: cohortes, unicéntrico, prospectivo, abierto. SIGN: 2-</p>		<p>horas. Se fue incrementando la dosis 5mg/kg/día hasta un máximo de 50mg/kg/día. Cada 2 semanas durante la titulación de la dosis, se controlaba el tratamiento para los efectos adversos, la gravedad de las convulsiones mediante la Escala Chalfont y la frecuencia de las convulsiones.</p>	<p>algún caso que quedó libre de crisis. La media de dosis aumentó 20,85mg/kg a las 48 semanas, con dosis más altas en adultos que en niños. Se observó correlación entre la cantidad de CBD y la disminución de crisis ya que por cada aumento de 1mg/kg de CBD, había una disminución lineal de aproximadamente 1,5% en la frecuencia de crisis.</p>
<p>Estudio 9 Autor: Geoffrey AL, Pollack S, Bruno P, Thiele E. Título: Drug–drug interaction between clobazam and cannabidiol in children with refractory epilepsy Año: 2015 Tipo de estudio: cohortes SIGN: 2-</p>	<p>25 pacientes con epilepsia refractaria y edades comprendidas entre los 4 y los 19 años. 13 de los cuales estaban bajo tratamiento con Clobazam</p>	<p>En este estudio se evaluó la interacción del cannabidiol (CBD) con Clobazam (CLB), ya que ambos son metabolizados por la vía del citocromo P450. Se comenzó el estudio con una dosis de CBD de 5mg/kg/día que se fue aumentando en 5 mg/kg cada semana hasta</p>	<p>9 de los 13 pacientes tuvieron una disminución >50% en las convulsiones, que implica una tasa de respuesta del 70%. El cambio medio en la frecuencia de las convulsiones fue una disminución de 51-56%. 2 sujetos tuvieron un aumento de la frecuencia de las convulsiones durante el periodo del estudio por lo que se disminuyó la dosis de CLB.</p>

		<p>un máximo de 25mg/kg/día. Las dosis de CLB se mantuvieron estables o disminuyeron en caso de aparecer efectos secundarios.</p>	<p>El cambio medio en frecuencia de convulsiones para 10 pacientes que tenían dosis bajas de CLB fue una reducción del 50%, mientras que aquellos sin disminución de dosis la reducción fue del 55%.</p> <p>Los EA fueron referidos en 10 de los sujetos: somnolencia (=6), ataxia (n=2), irritabilidad (n=2), alteración del sueño (n=1), retención urinaria (n=1), temblor (n=1) y pérdida de apetito (n=1). Sin embargo, todos estos efectos secundarios se resolvieron ajustando las dosis de CLB.</p>
<p>Estudio 10 Autor: Vezyroglou K, Eltze C, Varadkar S, Carr L, Sullivan CO, Ninnis E <i>et al.</i> Título: Efficacy and safety of cannabidiol as add-on therapy in drugresistant epilepsy, a single center experience Año: 2017</p>	<p>23 participantes entre 2 y 19 años, con epilepsia de etiología diversa.</p>	<p>Se administró CBD oral (Epidiolex) en dosis de 2mg/kg/día, divididas en 2 tomas diarias. Se fue aumentando la dosis durante 8 semanas en 2mg/kg/semana hasta los 16mg/kg/día, aunque valorando individualmente</p>	<p>11/23 pacientes (47,8%) informaron reducción de la frecuencia de las convulsiones >50%. 12/23 pacientes (52,1%) informaron los siguientes EA: diarrea (n=5, 21,7%), somnolencia (n=5, 21,7%), pérdida del apetito (n=2, 8,7%), pérdida de peso (n=1, 4,3%), deterioro del comportamiento (n=3, 13%), depresión respiratoria debido al</p>

<p>Tipo de estudio: cohortes, prospectivo SIGN: 2-</p>		<p>la titulación de la dosis en cada caso. Se valuó la frecuencia de convulsiones, los beneficios, efectos adversos y la tolerabilidad del fármaco mediante llamadas semanales y cuestionarios para los padres.</p>	<p>incremento de los niveles de CLB (n=1, 4,3%). 14/21 pacientes (67%) refirieron efectos positivos: mejora del estado de alerta (n=11, 52%), mejora del sueño (n=2, 9,5%) y mejora del estado de ánimo (n=6, 28,6%). Las transaminasas se incrementaron en 4 pacientes (17,4%) de forma transitoria en 3. El tratamiento fue interrumpido en 11 pacientes (47,8%) tras 1-19 meses por falta de eficacia (n=6, 26%) o efectos adversos (n=5, 21,7%).</p>
<p>Estudio 11 Autor: McCoy B, Wang L, Zak M, Al-Mehmadi S, Kabir N, Alhadid K et al. Título: A prospective open-label trial of a CBD/THC cannabis oil in dravet syndrome Año: 2018 Tipo de estudio: cohortes, prospectivo, abierto, de intervención</p>	<p>20 pacientes con Síndrome de Dravet (DS) y edades entre 1 y 18 años.</p>	<p>La evaluación de tolerabilidad y seguridad se realizó al inicio, cada 2 semanas durante el 1º mes y mensualmente durante 4 meses hasta 20 semanas. Las evaluaciones clínicas consistían en: mediciones antropométricas, examen físico y neurológico, revisión del</p>	<p>La tasa de respuesta media de 50-63%. La reducción media de frecuencia de convulsiones motoras fue del 70,6%. Las reducciones en la frecuencia de las convulsiones fueron: <50% en 7 pacientes (37%), 50% en el 63% de los pacientes, 50-90% en 9 pacientes (47%), >90% en 3 participantes (16%) y 2 pacientes libres de crisis. En 4 pacientes aumentaron las convulsiones.</p>

<p>SIGN: 2-.</p>		<p>diario de convulsiones, cuestionario de EA y análisis sanguíneo. Se administró CBD/THC en proporción de 50:1, extraídos y purificados de Cannabis sativa L. diluido en aceite de semilla de uva. La dosis de THC fue una cantidad conservadora para evitar efectos psicoactivos. Hubo 4 semanas de documentación de frecuencia de convulsiones de base. La dosis inicial: 2mg/kg/día de CBD (0,04mg/kg/día de THC) dividido 2 veces/día. Se tituló la dosis en 2mg/kg/día cada 7 días hasta dosis máxima de 16mg/kg/día de CBD</p>	<p>El grupo que alcanzó la dosis objetivo (16mg/kg/día) refirió un incremento en días libres de ataques con una media de 11,38-19,3 días frente a 12,27-17,55 días en el grupo que no alcanzó la dosis. No hubo efectos psicoactivos con la dosis media de THC (9,28mg/día). Los eventos adversos se reportaron en 18 pacientes (95%), en su mayoría fueron transitorios y se resolvieron durante las primeras 8 semanas de titulación de la dosis. No hubo eventos adversos importantes. Los más comunes: somnolencia (n=17, 89,5%), pérdida de peso >5% (n=5, 26,3%), cambios de humor (n=4, 21%), diarrea (n=6, 31,6%) y náuseas (n=3, 15,8%).</p>
-------------------------	--	---	--

		(0,32mg/kg/día de THC).	
<p>Estudio 12 Autor: Vaudagna M, Vergara G, Martínez A, Paviolo M, Miculan J, Linzoain J <i>et al.</i> Título: Uso del cannabis en 16 pacientes con epilepsia refractaria. Año: 2017 Tipo de estudio: descriptivo retrospectivo SIGN: 2-</p>	<p>16 pacientes con edades de 1 a 25 años y epilepsia diagnosticada en edad pediátrica.</p>	<p>Se evaluó la respuesta al tratamiento con cannabis, los efectos adversos y efectos positivos. Los pacientes diagnosticados de epilepsia refractaria durante la infancia recibieron aceite de cannabidiol en gotas (Every day Advanced 5000) en una dosis inicial de 0,55mg/kg/día titulando la dosis cada 15 días si no se observaba mejoría hasta una dosis máxima de 2,21mg/kg/día.</p>	<p>El 19% de los pacientes (3/16) tuvo una disminución del 50% o más en la frecuencia de las convulsiones. 2 de los 9 pacientes que acudieron al control con registro electroencefalográfico presentaron cambios positivos en los trazados. En el 31% de los participantes se observaron mejoras en la conexión con el entorno. El efecto adverso más frecuentemente observado fue la irritabilidad (37,5%). 5 pacientes abandonaron el estudio por falta de respuesta.</p>
<p>ESTUDIO 13 Autor: Hess EJ, Moody KA, Geoffrey AL, Pollack SF, Skirvin LA, Bruno PL <i>et al.</i> Título: Cannabidiol as a new treatment</p>	<p>18 pacientes con diagnóstico de complejo de esclerosis tuberosa o esclerosis tuberosa (CET).</p>	<p>Se evaluaron la frecuencia de convulsiones semanales, el cambio porcentual en las frecuencias de convulsiones y la tasa de respuesta</p>	<p>Durante el periodo inicial, la frecuencia media de crisis semanales fue de 22, reduciéndose a 13,3 en el 3º mes. La mediana del cambio porcentual en la frecuencia total de</p>

<p>for drug-resistant epilepsy in tuberous sclerosis complex. Año: 2016 Tipo de estudio: cohortes SIGN: 2-</p>		<p>durante el 2^o, 3^o, 6^o, 9^o, y 12^o mes de tratamiento con CBD. Hubo un periodo inicial de 1 mes después del cual los pacientes comenzaron el tratamiento con CBD con una dosis inicial de 5mg/kg/día que se incrementó en 5mg/kg/semana hasta alcanzar una dosis de 50mg/kg/día si fuera posible.</p>	<p>convulsiones semanales fue -48,8% en el 3^o mes. En los pacientes que tomaban Clobazan simultáneamente con CBD (12 pacientes), la tasa de respuesta en el 3^o mes fue de 58,3% en comparación con 33,3% de los que no tomaban Clobazan (6 pacientes). Los efectos adversos relacionados con el tratamiento con CBD fueron referidos en 12/18 pacientes. Éstos fueron somnolencia (n=8, 44,4%) y ataxia (n=5, 27,8%).</p>
<p>Estudio 14 Autor: Massot-Tarrús A, McLachlan RS Título: Marijuana use in adults admitted to a Canadian epilepsy monitoring unit. Año: 2016 Tipo de estudio: cohortes SIGN: 2-</p>	<p>292 pacientes con edades comprendidas entre 27 y 49 años. Del total de la muestra, 190 padecían epilepsia, 64 tenían ataques psicógenos no epilépticos (PNES), 26 sufrían ambas patologías y 12 pacientes tenían otros eventos no epilépticos</p>	<p>En este estudio se determinaron las propiedades anticonvulsivas del cannabis y su efecto en pacientes con y sin epilepsia. Para ello, se recopiló información de pacientes adultos ingresados en un centro de epilepsia mediante un cuestionario, durante 14</p>	<p>Se percibió mejoría en las convulsiones: 84% en epilepsia y 72,2% en PNES. En ambos grupos se observó disminución del estrés: 84,9% (epilepsia) y 88% (PNES). El sueño mejoró en 77,3% de los pacientes con epilepsia y 88% en PNES. La memoria y la concentración mejoraron en 32% de las personas con</p>

	(síncope convulsivo, migraña y trastornos del sueño).	semanas consecutivas. La cantidad estimada por día fue calculada de acuerdo con las recomendaciones de Health Canada y fue de aproximadamente 0,5-1g/día.	epilepsia y 28% en pacientes con PNES. Los EA de los antiepilépticos convencionales se redujeron en el 53,2% de los consumidores de marihuana. Los efectos adversos del consumo de marihuana fueron leves (n=30,7%). Aquellos que utilizaron la marihuana para control de las convulsiones, en comparación con los que lo hacían por otras razones informaron de mayor beneficio en la frecuencia, gravedad y control general de las convulsiones.
<p>Estudio 15 Autor: Devinsky O, Patel AD, Thiele EA, Wong M, Appleton R, Harden CL <i>et al.</i> Título: Randomized, dose-ranging safety trial of cannabidiol in Dravet síndrome. Año: 2018 Tipo de estudio: doble ciego. SIGN: 2+</p>	34 pacientes entre 4 y 10 años con Síndrome de Dravet (DS).	Se evaluó la seguridad del cannabidiol administrando una solución oral de CBD. Los participantes se repartieron de forma aleatoria en grupos: CBD (5, 10 o 20mg/kg/día) o placebo. El tratamiento tuvo 4 semanas de observación, 3 de administración,	Se observó que el CBD no afectó a los niveles de antiepilépticos concomitantes. Los efectos adversos que aparecieron en los grupos de CBD fueron: pirexia, somnolencia, reducción del apetito, sedación, vómitos, ataxia y comportamiento anormal. 2 pacientes decidieron abandonar el tratamiento debido a los efectos adversos.

		<p>10 días de reducción de la dosis y 4 semanas de seguridad. La solución oral de CBD contenía 25 o 100mg/ml de CBD. Se administró en 2 dosis diarias, comenzando en 2,5mg/kg/día y aumentando la dosis en 2,5-5mg/kg en días alternos durante 3, 7 y 11 días para alcanzar las dosis finales de 5, 10 y 20 mg/kg/día respectivamente</p>	<p>Ninguno de los pacientes que tomaban CBD informó empeoramiento de las convulsiones o aparición de convulsiones de otro tipo.</p>
--	--	---	---

4.2. DISCUSIÓN

Tras revisar los artículos incluidos en esta revisión, resulta evidente la eficacia terapéutica del cannabidiol en la epilepsia refractaria, sin embargo, en la mayoría de los estudios incluidos los pacientes siguen tomando su tratamiento antiepiléptico habitual. Con esto, se ha podido observar que el cannabidiol puede elevar los niveles de otros antiepilépticos por lo que sería necesario, en caso de utilizar politerapia, el reajuste de los antiepilépticos de base. (16, 22)

4.2.1. REDUCCIÓN DE LA FRECUENCIA DE CONVULSIONES

De los 15 artículos incluidos en esta revisión, 11 han evaluado la reducción porcentual de la frecuencia de convulsiones desde una disminución del 25%

hasta el 100%. Los 11 artículos han utilizado como variable la reducción del 50% en la frecuencia de las convulsiones, siendo los datos más representativos aquellos de los estudios de McCoy et al (2018), cuya muestra contaba con 20 jóvenes con Síndrome de Dravet, y Szaflarsky et al. (2018) que incluía 607 pacientes con epilepsia refractaria. Estos estudios refirieron reducción del 50% en un 63% y 52% de los participantes, respectivamente. (17, 24)

La tasa de respuesta más significativa de los ensayos recogidos fue del 70%, correspondiente al estudio de Geffrey et al. (2015). (22)

4.2.2. EFECTOS ADVERSOS

13 de los artículos incluidos han registrado los efectos adversos relacionados con el tratamiento con cannabinoides, siendo los más comunes:

- La somnolencia es el evento adverso más común, siendo importante la cifra que muestra el estudio de McCoy *et al.* (2018) en el que la somnolencia aparece en el 89,5% de la muestra. (15-20,22-24,26,28)
- Los problemas gastrointestinales, en el que se incluyen diarrea, náuseas y vómitos también aparecen con frecuencia. (15-19,23,24,28)
- Disminución del apetito. Es un efecto adverso que aparece en el 8,7% de la muestra del estudio de Vezyroglou *et al.* (2017), aunque también se registra en los estudios de Devinsky *et al.* (2017) y Thiele *et al.* (2018). (15,18,23)

Otros efectos adversos registrados han sido: pérdida de peso >5% en un 26,3% de la muestra del estudio de McCoy *et al.* (2018), ataxia, cambios en el comportamiento, irritabilidad y en algunos casos empeoramiento de las crisis. (19,20,23,25,28)

4.2.3. EFECTOS POSITIVOS

Algunos estudios también registran los efectos positivos no relacionados con las crisis, que han surgido durante el tratamiento como mejora del comportamiento y del estado de alerta como se registra en el estudio de Vezyroglou *et al.* (2017)

en el 52% de la muestra. También se han referido mejoras de las habilidades motoras, la conexión con el entorno, la reducción del estrés, mejoras en el lenguaje, la memoria y la concentración, el sueño y reducción de los efectos adversos de los antiepilépticos concomitantes. (19,20,23,27,28)

5. CONCLUSIÓN

En base a los objetivos planteados al comienzo de esta revisión bibliográfica y teniendo en cuenta los resultados obtenidos, la evidencia presentada anteriormente demuestra que es un tratamiento beneficioso para la epilepsia, especialmente eficaz en algunos síndromes como el Síndrome de Lennox-Gastaut en el que se evidenció una significativa mejoría.

Los estudios que se recogen en esta revisión son ensayos clínicos y, en algunos casos, los pacientes reciben el tratamiento sin costo alguno. Sin embargo, es una terapia con un precio elevado y que muchas familias no se pueden permitir.

Este tratamiento tiene menos efectos adversos que los antiepilépticos convencionales y reduce los producidos por los mismos, por lo que mejoraría la calidad de vida de muchas personas que padecen los eventos secundarios de la medicación.

Además, se ha observado que tiene beneficios importantes relacionados con las habilidades motoras, el lenguaje y el nivel de estrés.

6. BIBLIOGRAFÍA

- 1) OMS. Epilepsia [Internet]. España; 20 jun 2019 [citado 12 Nov 2019]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/factsheets/detail/epilepsy>
- 2) Ministerio de Sanidad. Red de Escuelas de Salud para la Ciudadanía. Epilepsia [Internet]. España; 21 mayo 2015 [citado 12 Nov 2019]. Disponible en: <http://www.escuelas.mscbs.gob.es/enfermedades/epilepsia/queEs.htm>
- 3) Fisher R, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross H, Elger C *et al.* A practical clinical definition of epilepsy. ILAE official report. *Epilepsy*. 2014; 55 (4): 475-482.
- 4) Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen PE *et al.* Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsy*. 2017; 58 (4): 522-530.
- 5) Anyanwu C, Motamedi G. Diagnosis and Surgical Treatment of Drug-Resistant Epilepsy. *Brain Sci*. 2018; 8 (49): 1-20.
- 6) Kwan P, Arzimanoglou A, Berg A, Brodie M, Hauser W, Mathern G *et al.* Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission Therapeutic Strategies. *Epilepsy*. 2010; 51 (6): 1069-1077.
- 7) García-Albea E. Epilepsia. Historia. Concepto. Síndromes epilépticos. Crisis epiléptica. Clasificación. Epidemiología. Valoración socioeconómica. *Medicine: Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. 2007; 9 (75): 4801-4805.
- 8) García-Ramos R, Gil A, García AC, Masjuan J, Ramírez JM, Sánchez C. FEEN: Informe sociosanitario FEEN sobre la epilepsia en España. *Neurología*. 2011; 26 (9): 548-555.
- 9) Gazmuri A.M. Plantas maestras y cannabis. Historia y mitos. *Psiquiatría y salud mental*. 2014; 31, (2): 57-64.

- 10) Céspedes Hernández L, Cáceres Cáceres P. Marihuana medicinal en el tratamiento de la epilepsia. *Revista Médica*. 2018; 11 (1): 38-41.
- 11) Manzanilla RA, Limones V. Cannabis sativa L. y su potencial farmacéutico. *Cicy*. 2019; 11: 167-171.
- 12) Grotenhermen F. Los cannabinoides y el sistema endocannabinoide. *Cannabinoids*. 2006; 1(1): 10-14.
- 13) Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. Cannabinoides y epilepsia. [Internet]. Argentina; 21 Jun 2017 [citado 11 Feb 2020]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/anmat>
- 14) Devinsky O, Patel A, Cross H, Villanueva V, Wirrell C, Privitera M *et al*. Effect of cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox-Gastaut Syndrome. *N Engl J Med*. 2018; 378 (20): 1889-1897.
- 15) Devinsky O, Cross H, Laux L, Marsh E, Miller I, Nabbout R *et al*. Trial of cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *N Engl J Med*. 2017; 376 (21): 2011-2020.
- 16) 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. *The Lancet Neurology*. 2015; 13 (3): 270-278.
- 17) Szaflarski JP, Bebin EM, Comi AM, Patel AD, Joshi C, Checketts D *et al*. Long-term safety and treatment effects of cannabidiol in children and adults with treatment-resistant epilepsies: Expanded access program results. *Epilepsia*. 2018; 59 (8): 1540-1548.
- 18) Thiele EA, Marsh ED, French JA, Mazurkiewicz-Beldzinska M, Benbadis SR, Joshi C *et al*. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet*. 2018; 391 (10125): 1085-1096.
- 19) Treat L, Chapman KE, Colborn KL, Knupp KG. Duration of use of oral cannabis extract in a cohort of pediatric epilepsy patients. *Epilepsia*. 2016; 58 (1): 123-127.

- 20) Tzadok M, Uliel-Siboni S, Linder I, Kramer U, Epstein O, Menascu S *et al.* CBD-enriched medical cannabis for intractable pediatric epilepsy. The current Israeli experience. *Seizure*. 2016; 35: 41-44.
- 21) Szaflarsky JP, Bebin EM, Cutter G, DeWolfe J, Dure LS, Gaston TE *et al.* Cannabidiol improves frequency and severity of seizures and reduces adverse events in an open-label add-on prospective study. *Epilepsy Behav*. 2018; 87: 131-136.
- 22) Geffrey AL, Pollack S, Bruno P, Thiele E. Drug–drug interaction between clobazam and cannabidiol in children with refractory epilepsy. *Epilepsia*. 2015; 56 (8): 1246-1251.
- 23) Vezyroglou K, Eltze C, Varadkar S, Carr L, Sullivan CO, Ninnis E *et al.* Efficacy and safety of cannabidiol as add-on therapy in drug-resistant epilepsy, a single center experience. *European Journal of Paediatric Neurology*. 2017; 21 (1): 87.
- 24) McCoy B, Wang L, Zak M, Al-Mehmadi S, Kabir N, Alhadid K *et al.* A prospective open-label trial of a CBD/THC cannabis oil in dravet síndrome. *Ann Clin Transl Neurol*. 2018; 5(9): 1077-1088.
- 25) Vaudagna MP, Vergara G, Martínez A, Paviolo P, Miculan J, Linzoain J *et al.* Uso del cannabis en 16 pacientes con epilepsia refractaria. *Methodo*. 2018; 3 (2): 29-31.
- 26) Hess EJ, Moody KA, Geffrey AL, Pollack SF, Skirvin LA, Bruno PL *et al.* Cannabidiol as a new treatment for drug-resistant epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsia*. 2016; 57(10): 1617-1624.
- 27) Massot-Tarrús A, McLachlan RS. Marijuana use in adults admitted to a Canadian epilepsy monitoring unit. *Epilepsy Behav*. 2016; 63: 73-78.
- 28) Devinsky O, Patel AD, Thiele EA, Wong MH, Appleton R, Harden CL *et al.* Randomized, dose-ranging safety trial of cannabidiol in Dravet síndrome. *Neurology*. 2018; 90 (14): 1204-1211.

ANEXO I

Guías desarrolladas según el nivel de evidencia científica de SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network).

Niveles de evidencia científica	
1++	Meta-análisis (MA), de alta calidad, revisiones sistemáticas (RS) de ensayos clínicos o ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo.
1+	MA bien realizados, RS de ensayos clínicos o ensayos clínicos bien realizados con poco riesgo de sesgos.
1-	MA, RS de ensayos clínicos o ensayos clínicos con alto riesgo de sesgos.
2++	RS de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles. Estudios de cohortes o de casos y controles con riesgo muy bajo de sesgo y con alta probabilidad de establecer una relación causal.
2+	Estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal.
2-	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo y riesgo significativo de que la relación no sea causal.
3	Estudios no analíticos, como informes de casos y series de casos.
4	Opinión de expertos.