

Programa Provincial para el Estudio y la Investigación del Uso Medicinal de la Planta de Cannabis y sus Derivados y Tratamientos No Convencionales del Ministerio de Salud de la provincia de Córdoba.

ANEXO II

Recomendaciones Clínicas de Cannabidiol en Epilepsia Refractaria*

En la actualidad, los cannabinoides son considerados una herramienta complementaria para el manejo sintomático de diferentes enfermedades neurológicas crónicas, cuando otras terapias de primera línea han fallado. La evidencia científica actual apoya el uso de productos a base de cannabis para el tratamiento de la epilepsia refractaria.

Los pacientes que persisten con crisis convulsivas a pesar de la utilización de 2 fármacos de primera línea correctamente seleccionados para su síndrome epiléptico se consideran refractarios. En estos pacientes las opciones de tratamiento incluyen como primera opción cirugía de epilepsia, seguida de otros tratamientos paliativos como neuro modulación y dieta cetogénica. Sin embargo, en aquellos pacientes que no son elegibles para cirugía el cannabidiol es una herramienta terapéutica que puede ofrecer esperanza para la reducción de las convulsiones en comparación con otras intervenciones farmacológicas. (1)

La epilepsia refractaria predispone a múltiples comorbilidades neuropsiquiátricas, afecta la calidad de vida del paciente y aumenta la morbimortalidad relacionada con la epilepsia.

Una revisión sistemática y un metanálisis recientes de la eficacia y la tolerabilidad del Cannabidiol (CBD) puro y el cannabis medicinal rico en CBD revelaron que el CBD es más efectivo que el placebo para la epilepsia resistente al tratamiento, independientemente de la etiología del síndrome epiléptico. (2)

Tres publicaciones recientes contienen las mejores pruebas que tenemos sobre la eficacia a corto plazo y los eventos adversos del CBD. Estos ensayos doble ciego aleatorios, controlados con placebo (DBRCT) fueron similares en su diseño y resultados. Cabe destacar el estudio realizado por Devinsky y col. donde incorpora 120 niños con síndrome de Dravet y epilepsia refractaria donde la frecuencia mediana de ataques convulsivos por mes disminuyó de 12,4 a 5,9 con cannabidiol, en comparación con una disminución de 14,9 a 14,1 con placebo y el porcentaje de pacientes que tuvo al menos una reducción del 50 % en la frecuencia de ataques convulsivos fue del 43 % con cannabidiol y del 27 % con placebo (P=0,08). (3)

El segundo y tercer ensayo incluyeron a 171 y 225 sujetos, respectivamente (rango de edad de 2 a 55 años), con síndrome de Lennox-Gastaut (LGS), donde mostró reducciones significativas de la frecuencia de las convulsiones medianas del 17 % al 23 %, respectivamente, ajustadas para la respuesta del grupo placebo. Un pequeño porcentaje en todos los ensayos quedó libre de convulsiones (4), (5)

Programa Provincial para el Estudio y la Investigación del Uso Medicinal de la Planta de Cannabis y sus Derivados y Tratamientos No Convencionales del Ministerio de Salud de la provincia de Córdoba.

En nuestro medio, un estudio de cohorte con relevancia clínica realizado en Argentina, publicado en 2020, incorpora 49 pacientes pediátricos con encefalopatías epilépticas farmacoresistentes, donde evidencia como resultado una disminución de crisis motoras en más del 50% en el 73,5% de los pacientes. (6)

Con respecto a los efectos adversos (EA), se ha manifestado mayor riesgo de EA gastrointestinales, diarrea más comúnmente, en aquellos niños bajo tratamiento con cannabidiol. (7). Enzimas hepáticas elevadas > 3 veces el límite superior de lo normal ocurrió en el 20% de los sujetos. Más de las tres cuartas partes de estos pacientes también recibían valproato. No se produjo daño hepático permanente. (8). Otro EA a mencionar es la somnolencia en un 36%, habitualmente asociado al uso concomitante de clobazam donde se abordó reduciendo la dosis de este último. (8)

Se entiende por epilepsia refractaria el concepto definido por La International League Against Epilepsy (ILAE) 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».

Programa Provincial para el Estudio y la Investigación del Uso Medicinal de la Planta de Cannabis y sus Derivados y Tratamientos No Convencionales del Ministerio de Salud de la provincia de Córdoba.

❖ **Indicaciones en Niños**

El cannabidiol debe ser considerado en pacientes con epilepsia farmacorresistente o refractaria que no sean candidatos a cirugía de epilepsia.

Se indicará cannabidiol en presentación de solución oral aquellos niños que padecen de las encefalopatías epiléptica farmacorresistentes expresadas en la Tabla 2.

(Tabla 2) Tipos de Encefalopatías epilépticas.

Síndromes epilépticos
Epilepsia con convulsiones mioclónicas y atónicas (síndrome de Doose)
Síndrome de Dravet
Encefalopatía epiléptica no bien definida
Encefalopatía epiléptica con CSWSS
Estado epiléptico mioclónico en encefalopatía no progresiva (síndrome de Dalla Bernardina)
Síndrome de epilepsia relacionada con una infección febril (FIRES)
Epilepsia de la infancia con convulsiones focales migratorias
Encefalopatía epiléptica con puntas multifocales
Síndrome Lennox-Gastaut

Se administrará Cannabidiol 100 mg/ml a dosis inicial de 10 mg/kg/día titulando hasta 25 mg/kg/día siguiendo las recomendaciones internacionales. El periodo de prueba siempre y cuando se observe una buena tolerancia no deberá ser inferior a 12 semanas.

El seguimiento inicial será de manera mensual evaluando la frecuencia de crisis, y evaluación de la calidad de vida de los pacientes (comunicación verbal y no verbal, patrón de sueño, contacto visual, sonrisa social, habilidades motoras y

Programa Provincial para el Estudio y la Investigación del Uso Medicinal de la Planta de Cannabis y sus Derivados y Tratamientos No Convencionales del Ministerio de Salud de la provincia de Córdoba.

comportamiento). Se realizará EEG previo al inicio del tratamiento y a las 12 semanas, salvo eventualidades clínicas que puedan ocurrir.

Previo al inicio del tratamiento el paciente deberá firmar el consentimiento informado expresando que se le han sido explicados los posibles beneficios y potenciales riesgos del uso del fármaco.

La continuidad o no del tratamiento será definida por el médico tratante.

❖ **Indicaciones en Adultos**

El uso de CBD como coadyuvante en los pacientes con epilepsia refractaria que no respondan a los Fármacos antiepilépticos habituales, o que tengan respuesta parcial con persistencia de crisis convulsivas y dificultades en las actividades de vida diaria, con compromiso de la calidad de vida.

La dosis inicial recomendada es 2,5 mg/kg administrado dos veces al día (5 mg/kg/día) durante una semana. Después de una semana, la dosis puede aumentarse a una dosis de mantenimiento de 5 mg/kg dos veces al día (10 mg/kg/día). En función de la tolerabilidad y la respuesta clínica de cada persona, cada dosis puede aumentarse en incrementos semanales de 2,5 mg/kg administrados dos veces al día (5 mg/kg/día) hasta alcanzar una dosis recomendada máxima de 10 mg/kg dos veces al día (20 mg/kg/día). Para los pacientes en los que se justifica un incremento de dosis más rápido, de 10 mg/kg/día a 20 mg/kg/día, la dosis puede aumentarse no más frecuentemente que cada dos días. Los aumentos de dosis superiores a los 10 mg/kg/día, hasta alcanzar la dosis máxima recomendada de 20 mg/kg/día, debe realizarse teniendo en cuenta el riesgo y el beneficio que plantea a cada persona y de acuerdo con el programa de supervisión completo.

Programa Provincial para el Estudio y la Investigación del Uso Medicinal de la Planta de Cannabis y sus Derivados y Tratamientos No Convencionales del Ministerio de Salud de la provincia de Córdoba.

Bibliografía:

1. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7000154/>
 2. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31731110/>
 3. https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1611618?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20www.ncbi.nlm.nih.gov
 4. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29395273/>
 5. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29768152/>
 6. [https://www.seizure-journal.com/article/S1059-1311\(20\)30167-9/fulltext](https://www.seizure-journal.com/article/S1059-1311(20)30167-9/fulltext)
 7. [https://www.seizure-journal.com/article/S1059-1311\(19\)30733-2/fulltext](https://www.seizure-journal.com/article/S1059-1311(19)30733-2/fulltext)
 8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6177700/>
 9. Epilepsia resistente a fármacos. Concepto y alternativas terapéuticas
 10. F.J. López González, X. Rodríguez Osorio, A. Gil-Nagel Reinb, M. Carreño J.M Martínezc, J. Serratos Fernándezd, V. Villanueva Habae, A.J. Donaire Pedrazac y MercadéCerdá: <https://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-295-articulo-epilepsia-resistente-farmacos-concepto-alternativas-S0213485314001200>
 11. Medicinal cannabis, Silvia Kochen <http://dx.doi.org/10.18294/sc.2022.3991>
 12. Cannabinoides en epilepsia: eficacia clínica y aspectos Farmacológicos.
C. Espinosa-Jovel <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2020.02.005> 0213-4853/© 2020 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U.
 13. CANNABIDIOL PARA LA EPILEPSIA RESISTENTE FÁRMACOS EN ARGENTINA: EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARI
Santiago Hasdeu, Jorgelina Álvarez, Caterina Milona, Verónica Sanguine, Laura Lamfre, Nasim Iusef Venturin. Rev. argent. salud pública vol.14 Buenos Aires ene. 2022 Epub 30-Jun-2022. versión On-line ISSN 1853-810X
- CANNABINOIDES Y EPILEPSIA. Maria Laura Ferreiros Gago, Virgilio Petrungraro, Pablo Copertari, Norberto Barabini, Jimena Bugna, Emilce Vicentin, Roberto Ledesma. Programa de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. Revista Ciencia Reguladora de la ANMAT – Oct.(2017)