



POTENCIAL UTILIDAD TERAPÉUTICA DEL CANNABIDIOL EN SÍNDROMES EPILÉPTICOS INFANTILES

Trabajo de Fin de Grado

ALUMNA: MIRIAM VARGAS MORENO

TUTORA: MARIA SALUD GARCÍA GUTIÉRREZ

MODALIDAD: Revisión bibliográfica

ÁREA: Farmacología

Universidad Miguel Hernández, Campus San Juan Diciembre, 2017

Curso: 2017/2018

INDICE:

RESUMEN:	3
LISTADO DE ABREVIATURAS:	4
1. INTRODUCCIÓN:.....	5
1.1. Epidemiología:	5
1.2. Epilepsia infantil: Tipos de síndromes epilépticos.....	5
1.3. Nuevos tratamientos: Cannabidiol	8
2. OBJETIVOS:.....	10
2.1 Objetivo general:	10
2.2 Objetivos específicos:.....	10
3. MATERIAL Y MÉTODOS:.....	11
3.1. Metodología:	11
3.2. Estrategia de búsqueda:.....	11
3.3. Criterios de Inclusión:	12
3.4 Extracción de los datos:.....	12
4. RESULTADOS:	13
4.1. Evidencias encontradas de la actividad anticonvulsivante del CBD en modelos animales:.....	14
Estudios inducidos por pilocarpina	14
Modelo de crisis parcial inducido por penicilina	18
Estudios epilepsia fármaco-resistente	20
4.2 Eficacia del CBD como anticonvulsivante en ensayos clínicos:.....	23
Síndrome de Dravet:	23
Síndrome de Lennox-Gastaut:	24
Estudios en España:	28
5. CONCLUSIONES:	30
6. BIBLIOGRAFÍA:	31

RESUMEN:

La epilepsia es una enfermedad neuronal crónica que afecta a personas de todas las edades. El objetivo principal de esta revisión bibliográfica es revisar los principales hallazgos clínicos sobre la potencial utilidad terapéutica del Cannabidiol (CBD) en el tratamiento de diferentes síndromes epilépticos infantiles resistentes al tratamiento habitual con fármacos antiepilépticos, entre ellos el Síndrome de Dravet y/o Síndrome de Lennox-Gastaut.

El CBD carece de potencial como droga de abuso, y presenta una serie de propiedades (ansiolítico, antidepresivo, antipsicótico, anticonvulsivante, neuroprotector) que han hecho que se investigue su potencial utilidad terapéutica en diferentes patologías psiquiátricas, neurológicas y en adicciones. Los modelos animales y humanos constituyen una valiosa herramienta para demostrar la eficacia de los cannabinoides en la prevención de las convulsiones y la reducción de la mortalidad en la epilepsia.

Se muestran los efectos anticonvulsivos y neuroprotectores del tratamiento preventivo de CBD, ya sea como administraciones únicas o múltiples, reforzando así el papel potencial del CBD en el tratamiento de los trastornos epilépticos. A pesar de todos los beneficios que pueda mostrar para estos tipos de epilepsia, la amplia variedad de efectos secundarios que presenta hace que su uso no esté aprobado en muchos países.

LISTADO DE ABREVIATURAS:

Síndrome de Dravet (DV)

Síndrome de Lennox Gastaut (LGS)

Cannabidiol (CDB)

Enfermedad mioclónica severa de la infancia (SMEI),

Hormona adrenocorticotropa (ACTH)

Delta-9-tetrahidrocannabinol (Δ^9 -THC)

Receptor cannabinoide CB1 (rCB₁)

Receptor cannabinoide CB2 (rCB₂)

Status epilepticus (SE)

Máximo electroshock (MES)

Dosis efectiva media (DE50)

Dosis tóxica media (DT50)

Crisis tónico-clónica generalizada (CTCG)

Intraperitoneal (i.p.)

Deficiencia motriz mínima (MMD)

Figura (fig.)



1. INTRODUCCIÓN:

1.1. Epidemiología:

La epilepsia es una enfermedad neuronal crónica que afecta a personas de todas las edades. Se caracteriza por un estado de convulsiones recurrentes que cursan con episodios de movimientos involuntarios que pueden afectar a una parte del cuerpo, definiéndose como convulsiones parciales; o a su totalidad, convulsiones generalizadas. Éstas pueden ir acompañadas, en ocasiones, de pérdida de consciencia y del control de los esfínteres.

Las convulsiones epilépticas se caracterizan por descargas eléctricas anormales que afectan a diferentes regiones del cerebro pudiendo ocasionar alteraciones en el comportamiento, la consciencia, la percepción sensorial y, sobre todo, en el movimiento ¹.

Se estima que afecta a más de 65 millones de personas a nivel mundial y se diagnostican entre 20-70 casos nuevos cada 10.000 personas por año. Actualmente, existe gran variedad de tratamientos antiepilépticos, que ayudan a reducir el número de episodios epilépticos. Sin embargo, un 30% de los pacientes son resistentes a los tratamientos antiepilépticos convencionales y presentan cuadros graves con mal pronóstico, siendo los más vulnerables los niños y adolescentes. La aparición en las últimas dos décadas de nuevos fármacos antiepilépticos como levetiracetam, lamotrigina, felbamato y topiramato, entre otros; no ha logrado reducir la proporción de pacientes con epilepsia resistente al tratamiento.

1.2. Epilepsia infantil: Tipos de síndromes epilépticos

La epilepsia resistente en los niños es una forma de epilepsia que conlleva numerosos y severos problemas económicos y psicosociales a los familiares de quien la padecen.

El síndrome de Dravet (SD), también conocido como epilepsia o enfermedad mioclónica severa de la infancia (SMEI) es una encefalopatía severa epiléptica que se manifiesta en el primer año de vida con crisis

regularmente desencadenadas por fiebre a las que le sigue una epilepsia fármaco-resistente ^{2,3,4}. Tiene lugar en 1 de cada 20.000 o 40.000 miembros de la población ^{5,6,7}, con una relación 2 veces mayor en el sexo masculino respecto al femenino ^{8,9,10}. Entre el 3-8% de los pacientes manifiestan la primera convulsión antes del primer año de edad ⁹ y el 7% a los 3 años ⁸. Las manifestaciones clínicas se van a caracterizar por la presencia de crisis polimorfas de diferentes tipos (focales, unilaterales o generalizadas) resistentes al tratamiento, con una progresión inexorable a un grave deterioro psicomotor. Es una enfermedad para la que no se conoce cura ni fármacos específicos y que no solo es refractaria a tratamiento con los antiepilépticos disponibles actualmente, sino que estos pueden producir síntomas más severos y de difícil control. El objetivo del tratamiento es reducir las convulsiones por lo que se recurre a la politerapia de fármacos antiepilépticos o anticonvulsivos como valproato y benzodiacepinas e incluso, topiramato o stiripentol en el caso de no conseguir el control de las crisis. Existen fármacos que pueden empeorar las crisis, como la carbamacepina, vigabatrina, lamotrigina y fenitoína, que se deben evitar. También, existen tratamientos alternativos como la dieta cetogénica y el tratamiento con inmunoglobulinas.

Presenta una tasa de mortalidad elevada, entre un 17%- 18% de los casos. La causa más frecuente de mortalidad es la muerte súbita, en la que el niño fallece durante una fase de tranquilidad durante el sueño, sin presentar ninguna crisis ni haberse agravado su enfermedad estando tomando medicación. Otra causa, pero menos frecuente, es el estatus epiléptico prolongado ¹¹.

El síndrome de Lennox-Gastaut (LGS) es una forma severa de encefalopatía epiléptica de la infancia que cursa con un perfil de tríada electroclínica de actividad generalizada de punta onda lenta (POL) en el electroencefalograma (EEG), deterioro cognitivo y múltiples tipos de crisis epilépticas. Del 3-6% de los niños que padecen epilepsia, la mayoría son del sexo masculino y con una edad de inicio entre 2 y 7 años. No hay marcadores biológicos disponibles del LGS ¹². Las manifestaciones clínicas más características son las crisis atónicas (26-56%), las crisis tónicas (17-92%) y

ausencias atípicas (20-65%). Frecuentemente se asocian crisis mioclónicas, tónico-clónico generalizadas o crisis parciales. Los síntomas de las formas criptogénicas (20-30%) no se relacionan con antecedentes ni evidencias de patología cerebral, mientras que los casos de LGS sintomático (30-75%) están asociados con daños cerebrales preexistentes. Actualmente no se ha identificado un tratamiento eficaz para este síndrome ¹³. El tratamiento se enfoca en mejorar la calidad de vida del paciente a través de la disminución de la frecuencia de las crisis, con el menor número posible de eventos adversos ¹⁴. Suelen emplearse fármacos antiepilépticos de nueva generación, entre ellos clobazam, topiramato, lamotrigina, felbamato y ácido valproico, como tratamiento de primera elección en combinación con otros, ya que la administración individual no suele mostrar efectos significativos en el control de la sintomatología epiléptica. También se puede recurrir a prescripción de una dieta cetogénica, estimulación del nervio vago, intervención médica paliativa o cirugía, como último abordaje terapéutico ¹⁵. La tasa de mortalidad de este síndrome alcanza el 5%. Las causas no suelen estar relacionadas de forma directa con la propia enfermedad, suele deberse al padecimiento de un estatus epiléptico. Es difícil lograr una remisión completa de las crisis y por el contrario, los trastornos mentales y psiquiátricos tienden a empeorar con el tiempo.

El *síndrome de West* se define como una encefalopatía epiléptica caracterizada por la tríada electroclínica de retardo del desarrollo psicomotor, hipsarritmia y espasmos epilépticos en el electroencefalograma ¹⁶, pudiendo estar ausente uno de estos elementos. La incidencia es de alrededor de 1 por 4000-6000 niños ¹⁷, más frecuente en el sexo masculino ^{18,19}. Es un síndrome epiléptico de difícil manejo, pues no responde a los fármacos antiepilépticos convencionales. Existen fármacos que han probado ser útiles como la hormona adrenocorticotropa (ACTH), prednisolona, hidrocortisona, vigabatrina, nitrazepam, ácido valproico. El primero en demostrar eficacia fue el ACTH, pero se ha visto condicionado por la alta toxicidad, ocasionando infecciones, hipertensión e incluso hemorragia cerebral. Además, su uso también se asocia

a la aparición de anomalías cardíacas (cardiomiopatía hipertrófica o hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo). En la actualidad, vigabatrina es el tratamiento de primera elección por sus escasos efectos tóxicos. En casos en los que los espasmos no responden a ningún tratamiento farmacológico, se puede recurrir a la dieta cetógena e incluso a la cirugía. Sin embargo, no existe consenso sobre cuál es el mejor fármaco, el mejor esquema terapéutico, en cuanto a seguridad y eficacia para el paciente ²⁰.

Normalmente a los cinco años los espasmos desaparecen pero, es posible que muchos niños presenten un retraso psicomotor. Estos niños pueden seguir un tratamiento con un especialista en psicomotricidad, un quinesiólogo, un terapeuta ocupacional o un logopeda para recuperar un poco, parcial o totalmente su demora.

La esperanza de vida de un niño no se puede determinar, ya que depende de cada caso en particular y de las secuelas que el niño pueda padecer. Existe una mortalidad entre el 6%-9% de los casos. De 55 a 60 % de los niños con síndrome de West desarrollan posteriormente otros tipos de epilepsia como el LGS y epilepsias con crisis parciales complejas.

1.3. Nuevos tratamientos: Cannabidiol

Las escasas opciones terapéuticas que hay para el tratamiento de estos tipos de epilepsia y de su reducida eficacia, pone de manifiesto la necesidad de identificar nuevos fármacos. En este sentido, durante los últimos años el *Cannabis* y más concretamente, sus derivados sintéticos, entre los que destaca el *Cannabidiol* (CBD), han demostrado ser potencialmente útiles debido a sus propiedades anticonvulsivantes.

El cannabis es un término general que se refiere a las 3 especies de plantas de cáñamo (*Cannabis L. sativa*, *Cannabis indica*, *Cannabis Ruderalis*). El término “marihuana” es empleado para denominar a los cogollos de esta planta, que son las inflorescencias femeninas. Es un término que describe los tallos, flores, hojas secas y semillas de la planta de cáñamo que frecuentemente se fuman para uso medicinal y recreativo. La planta presenta

ciertas propiedades anticonvulsivas, neuroprotectoras y de mayor protección contra el estado epiléptico, que han hecho que pueda resultar útil en el tratamiento de este tipo de niños. Algunos países minoritarios como Estados Unidos, Holanda y México, entre otros, por la presión de los padres han aprobado su uso. Sin embargo, mayoritariamente otros, aún no han dado su aprobación. En controversia, conlleva una serie de riesgos por lo que lo ideal es aislar los principios activos responsables de dicha actividad. La marihuana contiene diversos productos químicos llamados fitocannabinoides y terpenos, siendo el Delta-9-tetrahidrocannabinol (Δ^9 -THC) y CBD los mayoritarios. La proporción THC:CBD varía en función de la variedad de la planta. Así, la variedad *Cannabis L. sativa* se caracteriza por tener un alto contenido en Δ^9 -THC y menor proporción de CBD. Al contrario, las cepas puras de *Cannabis indica* tienden a mostrar un contenido más bajo de Δ^9 -THC y más alto de CBD²¹.

El Δ^9 -THC es el responsable de los efectos psicotrópicos del cannabis (euforia placentera, risa, alteración de la sensibilidad en la percepción sensorial (ejemplo: ver colores más brillantes), aumento del apetito y percepción alterada del tiempo, entre otros). En el sistema nervioso central, el Δ^9 -THC, actúa como un agonista parcial con muy alta afinidad por los receptores cannabinoides CB1 (rCB₁) y CB2 (rCB₂).

Los rCB₁ y rCB₂ son receptores acoplados a proteínas G, que controlan la liberación de neurotransmisores en las sinapsis inhibitorias y excitadoras. El rCB₁ se expresa sobre todo en terminales presinápticos periféricos y del nervio central y es el responsable de los efectos del cannabis sobre el placer, la memoria, percepción espaciotemporal y del movimiento coordinado. Las propiedades psicótropas del Δ^9 -THC se relacionan con su unión a los rCB₁, modulando ciertos neurotransmisores como, el ácido gamma aminobutírico (GABA), la dopamina, adrenalina y el glutamato. Cuando la neurona postsináptica es estimulada, hay una elevación de calcio intracelular, que induce la biosíntesis de endocannabinoides. Éstos, libremente pasan por la membrana celular, alcanzando así la neurona presináptica. La activación por los endocannabinoides de CB1 provoca la inhibición del AMP cíclico, activación

de proteínas kinasas, regulación de los canales de calcio y apertura de canales de potasio, lo que da paso a la inhibición en la liberación de neurotransmisores al espacio intersináptico. Por ello, los endocannabinoides tienen un papel importante en el control de la modulación y estimulación neuronal ²².

Finalmente, el CBD se muestra como una molécula interesante para el tratamiento de algunos tipos de epilepsias refractarias, además de su efecto anticonvulsivo, por su efecto neuroprotector, muy útil en la mayoría de los pacientes con estos síndromes epilépticos ya que llegan a presentar un retraso cognitivo y psicomotriz que empobrece el pronóstico de la enfermedad.

2. OBJETIVOS:

2.1 Objetivo general:

Revisar los principales hallazgos clínicos sobre la potencial utilidad terapéutica del Cannabidiol en el tratamiento de diferentes síndromes epilépticos infantiles resistentes al tratamiento habitual con fármacos antiepilépticos, entre ellos el Síndrome de Dravet y/o Síndrome de Lennox-Gastaut.

2.2 Objetivos específicos:

- 1) Revisar los principales hallazgos encontrados en modelos animales sobre la eficacia del cannabidiol como anticonvulsivante.
- 2) Revisar los resultados obtenidos sobre el posible mecanismo de acción del CBD como anticonvulsivante.
- 3) Revisar el estado actual de los ensayos clínicos que versen sobre la eficacia del cannabidiol como anticonvulsivante en niños con Síndrome de Dravet y/o Síndrome de Lennox-Gastaut.

3. MATERIAL Y MÉTODOS:

3.1. Metodología:

Para poder realizar este trabajo, se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica que sintetiza, compara y agrupa el contenido e información de diversos estudios originales acerca del tema a tratar.

La búsqueda bibliográfica se ha ejecutado tanto en bases de datos españolas como en extranjeras, además de realizarse una búsqueda inversa (a través de la bibliografía escrita en algunos artículos).

Las páginas más consultadas han sido: *PubMed*, *Scielo* y *Scopus*. Asimismo, se han consultado páginas web especializadas en la epilepsia, en enfermedades fármaco-resistentes, CBD y en estudios clínicos con el fin de poder obtener información actualizada y estadística del problema. Estas páginas fueron *Clinical Trials*, *Organización Mundial de la Salud (OMS)*, *IntraMed* y *Dinafem Seeds*.

3.2. Estrategia de búsqueda:

Los términos MeSH utilizados en las bases de datos fueron: *epilepsy*, *cannabidiol (CBD)*, *delta 9-tetrahydrocannabinol (THC)*, *cannabinoids*, *receptors CBD1 AND CBD2*, *children*, *Dravet syndrome*, *Lennox Gastaut syndrome*.

Se realizaron diversas búsquedas en las que principalmente se empleó la base de datos Pubmed, empleándose las siguientes ecuaciones: ("Epilepsy"[Mesh]) AND "Receptors"[Mesh]) OR ("CBD"[Mesh]) AND "THC"[Mesh]) OR ("receptors CB1"[Mesh]) AND "receptors CB1"[Mesh]) OR ("Dravet syndrome "[Mesh]) AND " Lennox Gastaut syndrome "[Mesh]).

Se seleccionaron los siguientes criterios: año 2000 hasta la actualidad, edad entre 0-20 años, textos enteros gratuitos e idioma ingles y/o español.

3.3. Criterios de Inclusión:

Se establecieron una serie de criterios de inclusión para poder aumentar la calidad y especificidad de los artículos y documentos con los cuales se iba a trabajar, estableciendo unos criterios concretos:

- ✓ Artículos publicados desde el año 2000 hasta la actualidad.
- ✓ El idioma debe ser inglés y/o español.
- ✓ Debe ser un artículo original.
- ✓ Debe hablar del cannabidiol, su uso en los diferentes tipos de epilepsia refractaria, entre ellos Síndrome de Dravet y Lennox Gastaut.
- ✓ Debe mostrar resultados.
- ✓ Solo textos gratuitos.

3.4 Extracción de los datos:

Con la pretensión de conocer la situación actual del CBD en la epilepsia de niños y alcanzar los objetivos señalados, se ha realizado una búsqueda bibliográfica utilizando varias fuentes y bases de datos como: pubmed, scielo y scopus. Se han encontrado un total de 1375 artículos según los criterios de búsqueda, siendo aceptados por los criterios de inclusión llevados a cabo un total de 294 artículos, descartando así 1081. Al final, se han utilizado solo 30 artículos y otras fuentes de información como páginas webs, para realizar esta revisión.

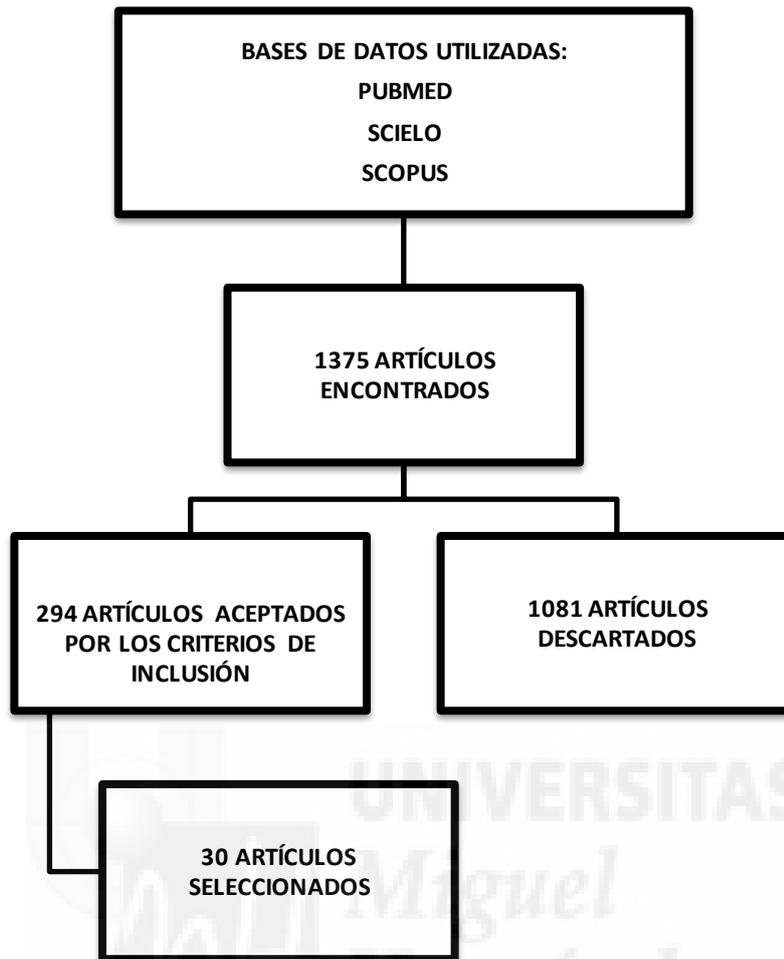


Figura 1. Algoritmo explicativo de los resultados de búsqueda y de los criterios de inclusión de los artículos utilizados en este trabajo fin de grado.

4. RESULTADOS:

El CBD carece de potencial como droga de abuso, y presenta una serie de propiedades (ansiolítico, antidepresivo, antipsicótico, anticonvulsivante, neuroprotector) que han hecho que se investigue su potencial utilidad terapéutica en diferentes patologías psiquiátricas, neurológicas y en adicciones. Los estudios de CBD sintéticos o de extractos de plantas, en combinación con THC o aislados, han aportado suficiente información acerca de su farmacología, permitiendo así su manejo en algunos ensayos al igual que en tratamientos clínicos.

4.1. Evidencias encontradas de la actividad anticonvulsivante del CBD en modelos animales:

Los modelos animales constituyen una valiosa herramienta para demostrar la eficacia de los cannabinoides en la prevención de las convulsiones y la reducción de la mortalidad en la epilepsia ²³. Los estudios inducidos por pilocarpina y penicilina son algunos de los más significativos.

Estudios inducidos por pilocarpina

La pilocarpina, alcaloide parasimpaticomimético que actúa a nivel de los receptores muscarínicos, cuando es administrado a dosis elevadas da lugar a intensas convulsiones en el lóbulo temporal a nivel del sistema límbico ²⁴.

El estudio en ratas macho Wistar de 2 meses de edad y peso comprendido entre 260-300 gramos con status epilepticus (SE), caracterizado por crisis tónico-clónicas generalizadas que cursan con crisis de forma espontánea y recurrente, inducido por pilocarpina intrahipocámpal, muestra como el CBD ejerce un efecto anticonvulsivo produciendo una reducción en el número de convulsiones ²⁵.

Se les administró CBD 1 ml/kg, (99,9% de pureza, 10 mg / kg diluido en solución salina al 98% (NaCl 0,15 M) y Tween 80 al 2%) 1 h antes del SE inducido por pilocarpina (grupo SE + CBDp) o antes y después del SE (grupo SE + CBDt), y se comparó con las ratas sometidas solo al SE (grupo SE), al CDB ((10 mg / kg i.p.) o al vehículo (grupo VH, (98% de solución salina + 2% de Tween 80). Los grupos se evaluaron durante SE mediante un análisis conductual y electrofisiológico, así como en los días uno y tres después del SE analizando también la actividad exploratoria, densidad de neuronas y degeneración neuronal además de un análisis electrofisiológico posterior. Comparado con el grupo SE, en grupos SE + CBD (SE + CBDp y SE + CBDt) no se desarrolló SE en comparación con el grupo SE (35,1% frente a 15,9%). Los grupos SE + CBD, en comparación con el grupo SE, tuvieron latencia aumentada a SE (44 ± 3 min vs. 20 ± 2 min; **Figura 2A**) y menor severidad a SE (**Figura 2B**).

Además, ninguna de las ratas SE + CBD presentó ataques de nivel 5 ni murió, mientras que el 36.1% de las ratas del grupo SE si presentaron estos ataques y una murió durante el SE. En comparación con los controles (VH y CBD) y SE + CBDp, las ratas SE tuvieron menos actividad exploratoria 1 día después de SE (**Figuras 3A-F**), mientras que en el día 3 SE tuvieron una actividad exploratoria menor que el grupo VH (**Figura 3A**). Los grupos SE + CBD también mostraron una disminución de la neurodegeneración en hilio y CA3, y una mayor densidad de neuronas en la capa de células granulares, hilio, CA3 y CA1, en comparación con el grupo SE.

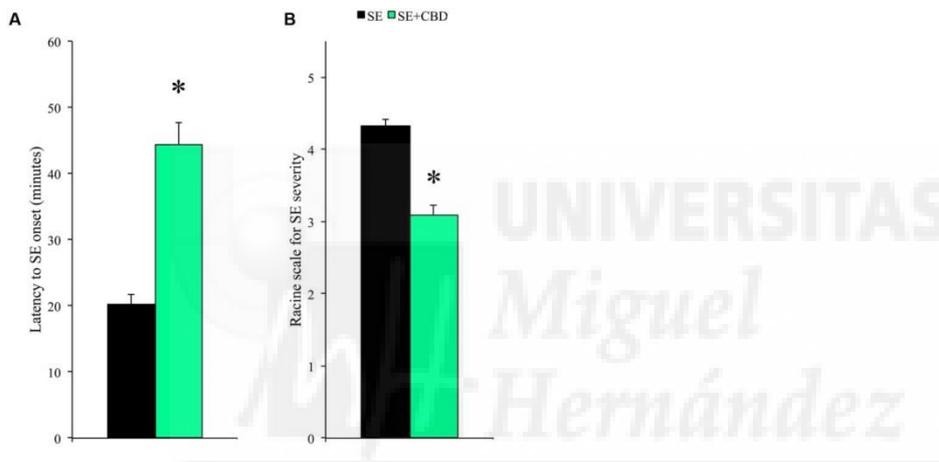


Fig. 2. Se muestra los efectos de CBD sobre la latencia y severidad del SE. Las ratas sometidas a CBD antes de la inducción SE (SE + CBD, barra verde) tuvieron mayor latencia (A) y menor severidad (B), en comparación con las ratas control (grupo SE, barra negra). El * indica la diferencia del grupo SE, y los datos se expresan como media \pm error estándar.²⁵

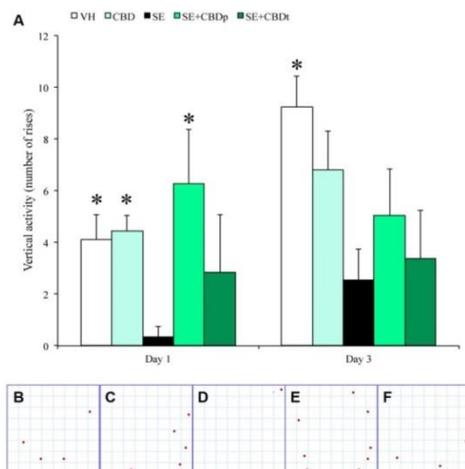


Fig. 3. Muestra la acción de CBD sobre la actividad exploratoria en ratas sometidas a SE inducida por pilocarpina. Un día después de SE inducida por pilocarpina, las ratas SE tuvieron una actividad exploratoria vertical reducida (medida como el número de aumentos en las extremidades posteriores de la rata), en comparación con los controles (VH y CBD) y con ratas SE pretratadas con CBD (SE + CBDp). Los puntos rojos en B-F indican los lugares dentro del monitor de actividad donde las ratas se levantaron en sus patas traseras. Tres días después de SE, las ratas SE tenían actividad exploratoria vertical baja solo cuando se compara con el grupo VH (A). El * indica la diferencia del grupo SE y los datos se expresan como media \pm error estándar.²⁵

Asimismo, en el modelo agudo inducido por pilocarpina llevado a cabo en ratas Wistar Kyoto macho adultas (> P21, 70-110 g), además de investigar si CBD ejerce efectos anticonvulsivos, se llevaron a cabo cuatro pruebas de comportamiento para evaluar los efectos del CBD en la función motora de los roedores²⁴.

Los resultados obtenidos a las dosis de CBD administradas (1, 10 y 100 mg/kg) mostraron una reducción significativa del porcentaje de animales que manifestaron movimientos clónicos bilaterales de las patas delanteras. (**Tabla 1**). Se produjo una reducción del 71% (en animales placebo) al 43% después de la administración de 1 mg / kg CBD, 47% después de 10 mg / kg CBD y 29% después de 100 mg / kg de CBD (**Fig. 4A**). Sin embargo, a pesar de que disminuyó el porcentaje de animales con movimientos clónicos bilaterales, no disminuyó el número de episodios (**Fig. 4B**).

Table 1
Severity scoring scale for acute pilocarpine-induced temporal lobe seizures.³⁵

Acute pilocarpine-induced temporal lobe seizures		
Seizure score	Behavioural expression	Righting reflex
0	No change in behaviour	Preserved
1	Mouth clonus	Preserved
2	Unilateral forelimb clonus	Preserved
3	Bilateral forelimb clonus	Preserved
4	Bilateral forelimb clonus with rearing and falling	Preserved
5	Tonic-clonic seizure	Lost

Tabla 1. Muestra la escala de puntuación según la gravedad de las convulsiones agudas del lóbulo temporal inducidas por pilocarpina²⁴.

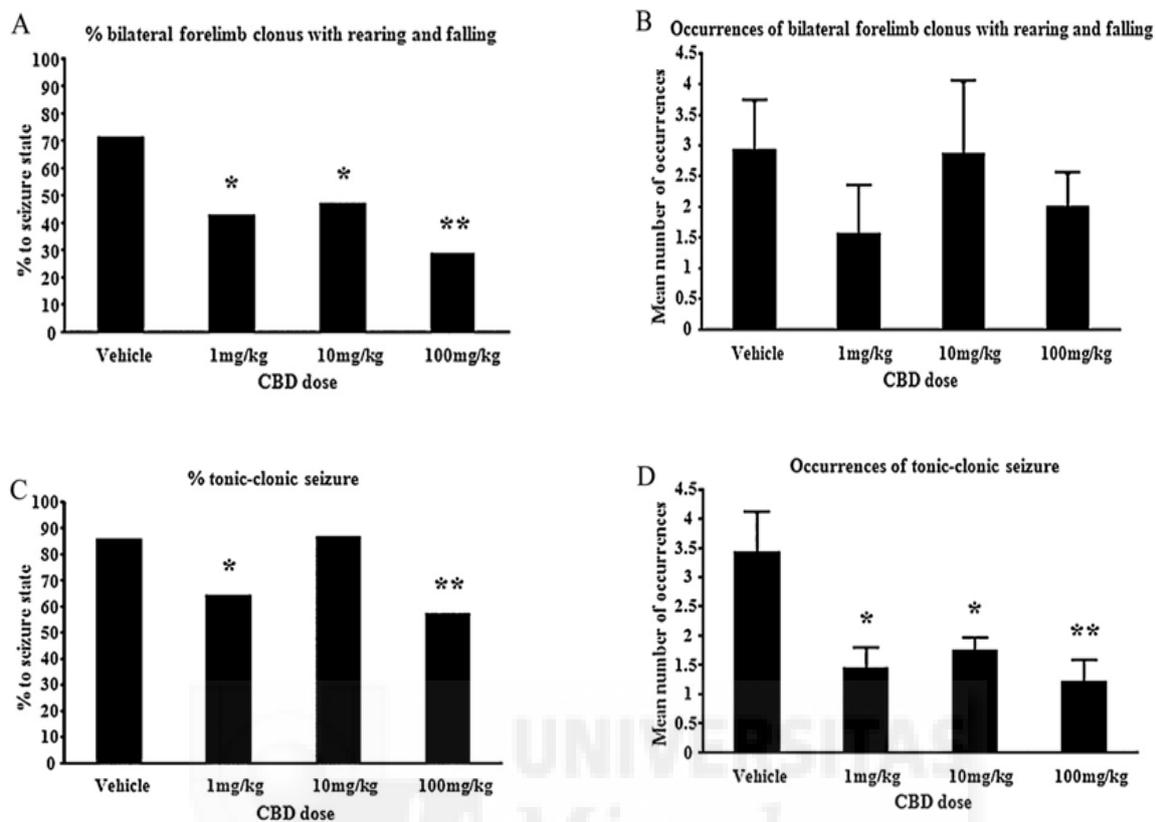


Fig. 4. El cannabidiol (CBD) atenúa las convulsiones agudas del lóbulo temporal inducidas por pilocarpina. Cada conjunto de datos $n \leq 14$ animales. La prueba estadística se realizó utilizando una prueba binomial (paneles A y C) o ANOVA de una vía con prueba post hoc de Tukey (paneles B y D). * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$. $n = 15$ para todos los grupos²⁴.

El análisis de los episodios convulsivos tónico-clónicos reveló una disminución significativa en el porcentaje de animales que desarrollaron este estado más severo. Se redujo de 86% en animales placebo a 64% después de 1 mg / kg de tratamiento con CBD y 57% después del tratamiento con 100 mg / kg de CBD. Sin embargo, no hubo ninguna reducción en el porcentaje de animales que desarrollaron convulsiones tónico-clónicas después de 10 mg / kg de tratamiento CBD (87%; **Fig. 4C**). El CBD redujo significativamente la aparición de ataques convulsivos tónico-clónicos en todas las dosis estudiadas. Para dosis agudas de CBD, se redujo de 3.4 ± 0.7 en los animales placebo a 1.40 ± 0.4 después de 1 mg / kg de tratamiento CBD, 1.7 ± 0.2 después de 10 mg / kg de CBD y 1.2 ± 0.4 con 100 mg / kg de CBD (**Fig. 4D**).

Por lo tanto, se puso de manifiesto que la administración de CBD redujo significativamente el porcentaje de animales que presentaban convulsiones tónico-clónicas, mientras que la administración de CBD en todas las dosis redujo significativamente el número medio de ocurrencias de aquellos animales que alcanzaron este estado. Por el contrario, las dosis medias de CBD no tuvieron efecto sobre el porcentaje de mortalidad en comparación con placebo. Ninguna dosis de CBD hizo que algunas ratas quedarán curadas por completo, ya que todas experimentaron un evento convulsivo inducido por pilocarpina durante el experimento.

Modelo de crisis parcial inducido por penicilina

La penicilina, antagonista selectivo de los potenciales postsinápticos inhibidores mediados por el receptor GABAA en el sistema nervioso central (SNC) ^{26,27}, se emplea como modelo para inducir crisis parciales. Para ello, se necesita previamente la implantación quirúrgica de cánulas para permitir la administración focal de penicilina G directamente en los ventrículos cerebrales²⁸.

Un estudio realizado en ratas Wistar Kyoto macho adultas, empleando este modelo, mostró que los animales con placebo presentaron convulsiones tónico-clónicas sin control postural, mientras que en los grupos que recibieron 10 o 100 mg / kg de CBD, se produjeron convulsiones tónico-clónicas manteniendo el control postural. El 94% de los animales tratados con placebo exhibieron este comportamiento de ataque; esto se redujo a 76%, 61% y 59% con tratamiento de 1, 10 y 100 mg/ kg de CBD respectivamente (**Tabla 2**) (**Fig.5A**).

No se observó ningún efecto del tratamiento con CBD sobre la proporción de animales que permanecieron sin convulsiones (**Fig. 5B**). Por lo tanto, a pesar de que el porcentaje de animales que ostentan este estado disminuye, aquellos que alcanzaron este estado después del tratamiento con CBD exhibieron el mismo número de ocurrencias que los animales con placebo.

Sin embargo, el tratamiento con CBD (≤ 10 mg / kg) causó reducciones significativas en el porcentaje de mortalidad de los animales que presentaron crisis parciales inducidas por penicilina (**Fig. 5C**). La investigación del estado

convulsivo más grave, las convulsiones tónico-clónicas sin control postural (puntuación de ataque 5, **tabla 2**), reveló una gran disminución en el porcentaje de animales que desarrollaron este estado más severo reduciéndose del 82% en animales con placebo al 50% después de 10 mg/kg de CBD y 47% después de 100 mg / kg de CBD (**Fig. 6C**). Por lo tanto, el CBD disminuye tanto la letalidad de las convulsiones inducidas por la penicilina como la proporción de animales que desarrollaron convulsiones más graves.

Table 2
Modified severity scoring scale for penicillin-induced partial seizures adapted from Bostanci and Bagirci.³²

Penicillin-induced partial seizures		
Seizure score	Behavioural expression	Righting reflex
0	No change in behaviour	Preserved
1	Wild running/leaping	Preserved
2	Myoclonic phase	Preserved
3	Unilateral forelimb clonus	Preserved
4	Bilateral forelimb clonus	Preserved
4.5	Tonic-clonic seizure with postural control retained	Preserved
5	Tonic-clonic seizure without postural control	Lost

Tabla 2. Muestra la escala de puntuación de severidad para convulsiones parciales inducidas por penicilina ²⁵.

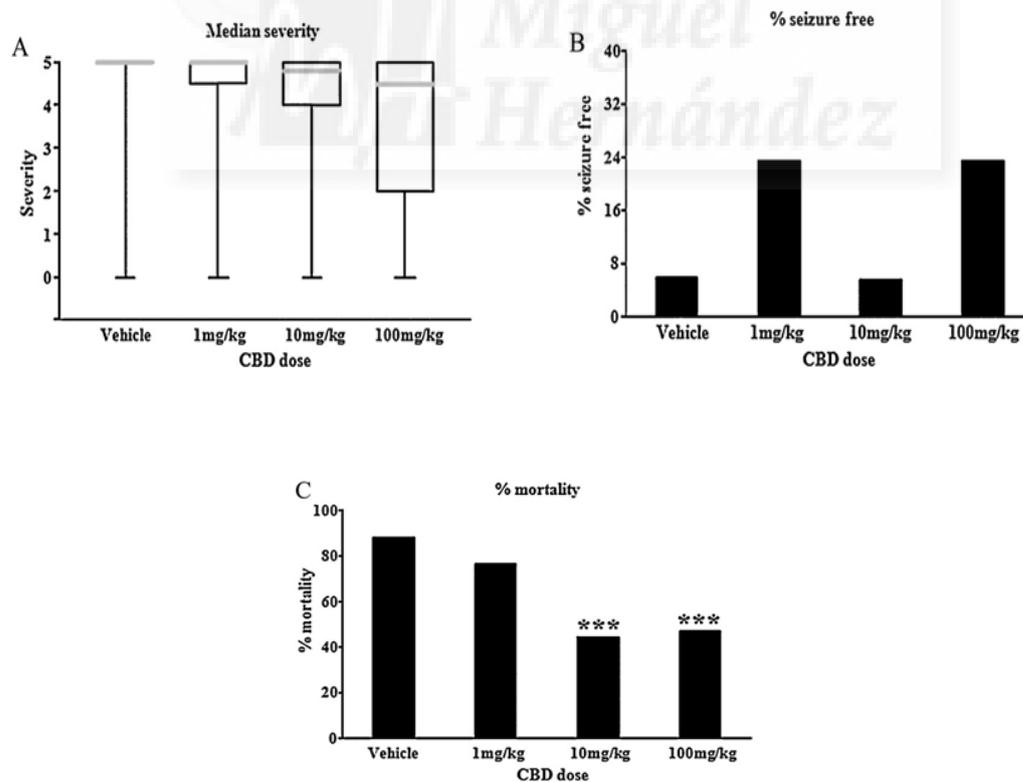


Fig. 5. El cannabidiol (CBD) atenúa las convulsiones parciales inducidas por penicilina. (A) Severidad de crisis mediana. Las líneas grises muestran la mediana de severidad, las casillas negras muestran los percentiles 25 y 75 y

las barras de error indican los percentiles 0 y 100. (B) Porcentaje de animales libres de ataques. (C) Porcentaje de mortalidad. La prueba estadística se realizó utilizando una prueba binomial (paneles B y C) o ANOVA de una vía con prueba post hoc de Tukey (panel A). * P < 0.05, *** P < 0.001. n = 17-18 por grupo.²⁵

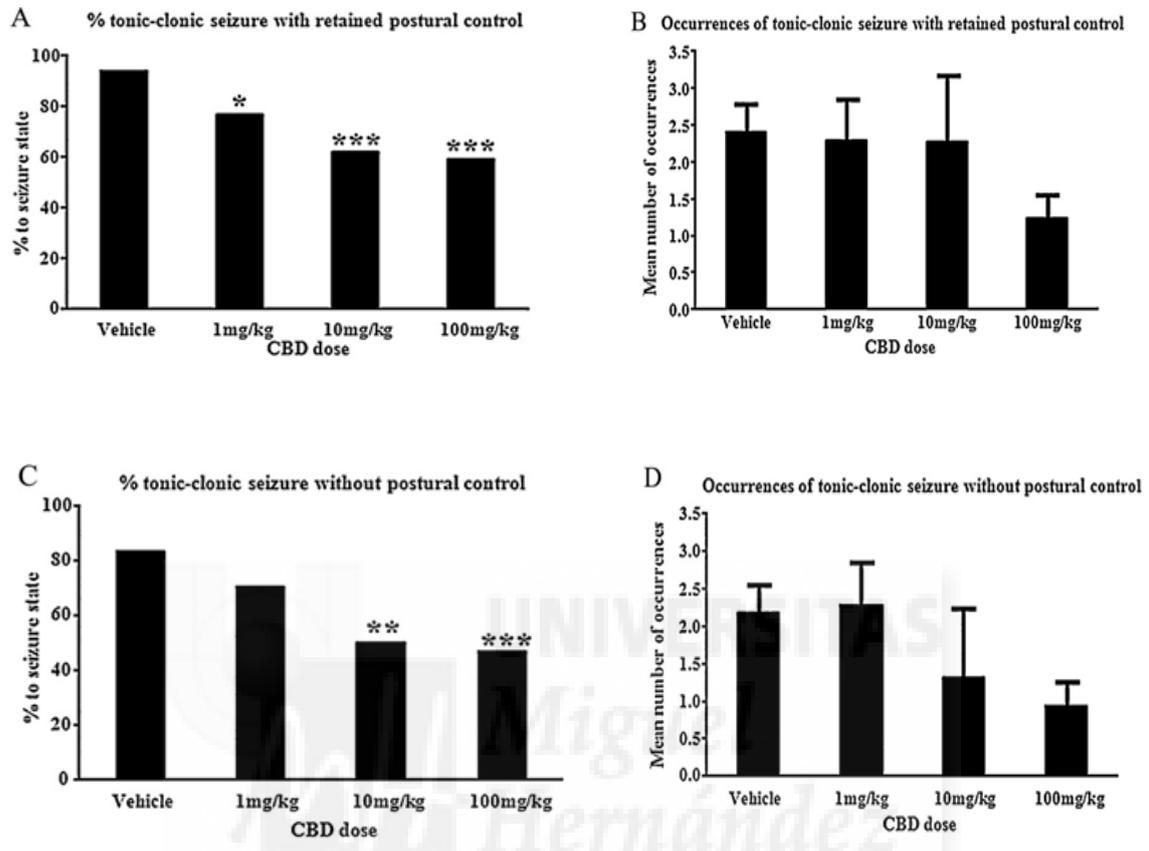


Fig. 6. Efectos del cannabidiol (CBD) sobre las convulsiones tónico-clónicas parciales inducidas por penicilina. Porcentaje de animales que alcanzan: (A) convulsiones tónico-clónicas con control postural retenido, (C) convulsiones tónico-clónicas sin control postural. Número medio de ocurrencias (TS.E.M.): (B) convulsiones tónico-clónicas con control postural retenido, (D) convulsiones tónico-clónicas sin control postural. n = 17-18 animales por grupo. La prueba estadística se realizó utilizando una prueba binomial (paneles A y C) o ANOVA de una vía con prueba post hoc de Tukey (paneles B y D). * P < 0.05, *** P < 0.001. n = 17-18 por grupo.²⁵

Estudios epilepsia fármaco-resistente

Para estudios en modelos de crisis epilépticas, se llevó a cabo un protocolo de cribado reorientado para identificar farmacoterapias eficaces en el tratamiento de la epilepsia fármaco-resistente²⁸.

El CBD se examinó en los modelos con crisis de 6 Hz 44 mA y máximo electroshock (MES) en ratones. Inicialmente, se realizaron estudios de protección frente a las convulsiones y se observó un tiempo de máxima protección de 2 h después de administración intraperitoneal (i.p.) (datos no

mostrados). Los estudios de cuantificación de dosis-respuesta se realizaron, a las 2 h de administrar CBD, para determinar los valores de dosis efectiva media (DE50). Los resultados muestran que el CBD produjo protección de manera dosis dependiente en ambos modelos (**Fig. 7**). Las determinaciones de DE50 fueron 164 y 83,5 mg / kg para los modelos con crisis de 6 Hz 44mA y MES, respectivamente (**Tabla 3**). El deterioro motor evaluado por rotarod mostró un tiempo de efecto máximo a las 4 h (datos no mostrados). Se estimó un valor de dosis tóxica media (TD50) entre 425 mg / kg (uno de ocho ratones estaba alterado) y un valor de dosis de prueba más alta de 500 mg / kg (cinco de ocho ratones estaban alterados). En base a un valor $TD50 > 425$ mg / kg, el índice terapéutico mínimo ($TD50 / DE50$) es 2,6 y 5,1 para los modelos 6 Hz 44 mA y MES, respectivamente ^{29,30}.

El CDB también se investigó en el modelo subcutáneo de ratón con pentilenotetrazol (PTZ), mostrando un valor ED50 de 159 mg / kg (**Tabla 3**). El PTZ es un psicoestimulante que va a aumentar los niveles de actividad motriz y cognitiva, refuerza la vigilia, el estado de alerta y la atención. Actúa a nivel del sistema nervioso como antagonista no competitivo del GABAA ^{29,30}.

Se realizó el mismo estudio anterior en el modelo MES pero en ratas, para confirmar un tiempo de protección máximo de las convulsiones a las 2 h después de la administración i.p. (datos no mostrados). El CBD produjo una protección dependiente de la dosis en el modelo de MES de rata (**figura 8**) con una determinación de ED50 de 88,9 mg / kg (**tabla 3**). La deficiencia motriz mínima (MMD) se evaluó a dosis de prueba de hasta 500 mg / kg entre 0,25 y 4 h sin observar ningún deterioro (datos no mostrados). En base a una estimación del valor de $TD50 > 500$ mg / kg, el índice terapéutico mínimo es de 5,6 para el modelo MES de rata.

Seizure model	Time of test, route of administration	ED ₅₀ value	95% confidence interval
Identification Phase			
• Mouse 6 Hz 44 mA	2 h, i.p.	164 mg/kg	124–200 mg/kg
• Mouse maximal electroshock	2 h, i.p.	83.5 mg/kg	68–101 mg/kg
• Rat maximal electroshock	2 h, i.p.	88.9 mg/kg	69–124 mg/kg
• Mouse s.c. PTZ	2 h, i.p.	159 mg/kg	102–225 mg/kg
• Mouse corneal kindling	2 h, i.p.	119 mg/kg	89–150 mg/kg
Differentiation Phase			
• Lamotrigine-resistant amygdala kindled rat	2 h, i.p.	No effect	–

i.p., intraperitoneal, *s.c.*, subcutaneous, *PTZ* pentilenotetrazole

Tabla 3. Efecto de CBD en modelos de crisis de ratón y rata.³⁰

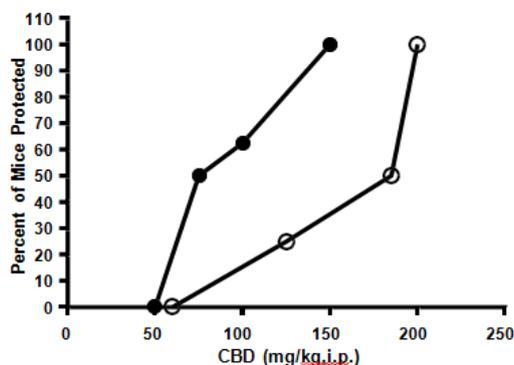


Fig. 7. Efecto dosis-dependiente del CBD en los modelos agudos de convulsiones del ratón evocados eléctricamente. El CBD se administró por inyección intraperitoneal (i.p.) 2 h antes de la estimulación eléctrica transcorneal. El porcentaje de ratones protegidos se muestra para cada uno de los cuatro niveles de dosis (n = 8) de CBD analizados en el MES (círculos rellenos) y modelo de ataques de 6 Hz 44 mA (círculos vacíos)³⁰

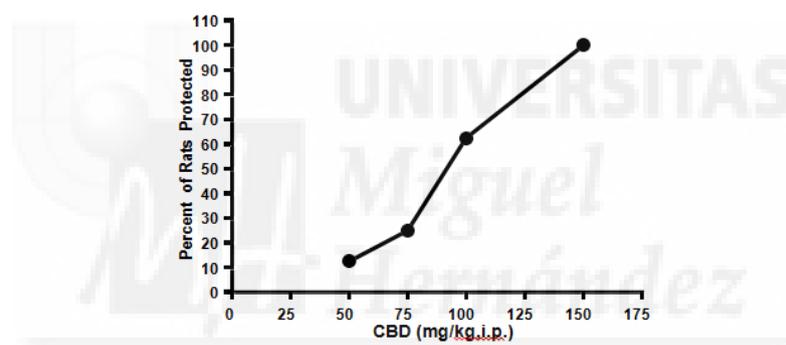


Fig. 8. Efecto dosis-dependiente del CBD en el MES de rata aguda de fase de identificación. El CBD se administró por inyección intraperitoneal (i.p.) 2 h antes de la estimulación eléctrica transcorneal. El porcentaje de ratas protegidas se muestra para cada uno de los cuatro niveles de dosis (n = 8) de CBD probado.³⁰

En resumen, el (CBD) reduce la severidad y letalidad de las convulsiones en los modelos *in vivo* de convulsiones generalizadas inducidas por pentilentetrazol.

Conjuntamente, los estudios en animales sugieren que el CBD puede llegar a tener una gran importancia en los diferentes tipos de epilepsia fármaco-resistente en niños, donde el tratamiento antiepiléptico llevado a cabo con diferentes fármacos, no ha dado resultados eficaces. Con los estudios en humanos se pretende dar más evidencia de su utilidad como tratamiento adyuvante.

4.2 Eficacia del CBD como anticonvulsivante en ensayos clínicos:

Se ha estudiado la potencial eficacia y seguridad del CBD en la epilepsia de niños con LGS y DS mediante el estudio de ciertos ensayos clínicos aleatorizados (ECA).

Síndrome de Dravet:

En el primer estudio clínico de fase 3 controlado de Epidiolex (Cannabidiol), han participado 120 sujetos con una edad media de 9.8 años. Durante 14 semanas de tratamiento recibieron una dosis de 20 mg/kg/día de Epidiolex® frente a placebo, además de su tratamiento habitual farmacológico. Realizado en 23 centros de estudio en Estados Unidos y Europa, los pacientes del estudio habían probado una media de cuatro fármacos antiepilépticos (rango de 0-26) antes de ser incluidos en el estudio. La media de los tratamientos antiepilépticos (TEA) tomados por los pacientes durante el estudio fue de 3 (rango 1 a 5). Entre estos TEA, el más utilizado fue el antiepiléptico clobazam (65% de los pacientes).

Los resultados indican que los pacientes tratados con CBD tuvieron una frecuencia media de 13 convulsiones al mes. Asimismo, los pacientes tuvieron una mayor reducción en convulsiones (39%) en comparación con placebo (13%). Además, durante el período de tratamiento, el 5% de los pacientes tratados con CBD no presentó convulsiones, mientras que en el grupo placebo no se produjo ninguna reducción. En estos pacientes, el CBD fue capaz de reducir todo tipo de convulsiones, excepto los ataques mioclónicos y/o parciales.

Los efectos secundarios más comunes reportados en el grupo de CBD fueron: fatiga, somnolencia, elevación de los niveles de enzimas hepáticas y trastornos gastrointestinales lo que ocasionó una mayor tasa de abandono en el grupo de tratamiento que en el grupo placebo (ocho de 61 frente a uno de 59 pacientes) ^{31,32}.

Adicionalmente, se evaluó la eficacia del CBD en reducir la sintomatología psiquiátrica asociada a SD. Los resultados han mostrado que el 62% de los

pacientes tratados con Epidiolex presentaban una mejoraría en la sintomatología psiquiátrica en comparación con el 34% del grupo de placebo ³².

Los efectos secundarios más comunes (AEs) (>10 por ciento) fueron somnolencia, diarrea, menos apetito, fatiga, vómitos, pyrexia, letargia, convulsiones, infección de tracto respiratorio superior. De 93% de los pacientes que experimentaron un efecto adverso, el 84% notificó que era leve o moderado. 10 pacientes presentaron un efecto secundario grave en comparación con tres pacientes en placebo. Ocho pacientes interrumpieron el tratamiento debido a efectos secundarios en comparación con un paciente placebo. Todas las elevaciones en las enzimas hepáticas en 12 pacientes que tomaban Epidiolex y un paciente que tomaba placebo fueron causadas por el ácido valproico. En el resto de pacientes no hubo modificaciones de las enzimas hepática mientras estuvieron en tratamiento con Epidiolex ³³.

En general, el CBD fue bien tolerado y el perfil de efectos secundarios fue favorable en comparación con otros fármacos antiepilépticos aprobado. Sin embargo, son necesarios datos adicionales con respecto a la eficacia y la seguridad a largo plazo del CDB para este síndrome.

De manera complementaria, la revisión de Grotenhermen y Muller-Vahl muestra un estudio clínico con CBD ² llevado a cabo en 23 pacientes con SD resistente a la terapia con fármacos antiepilépticos. Los pacientes fueron tratados durante 3 meses con dosis crecientes de hasta 25 mg / kg de CBD, además de su medicación habitual.

El resultado fue una reducción en la frecuencia de convulsiones en el 39% de los pacientes y los efectos secundarios fueron de leves a moderados, incluyendo un aumento / disminución del apetito, aumento / pérdida de peso y cansancio ³⁴.

Síndrome de Lennox-Gastaut:

En México, se llevó a cabo un estudio en 38 niños a los que se les administró durante un año RSHO-X 5000 mg, un producto del CBD puro derivado del cáñamo y recientemente aprobado en México por la Comisión

Federal Contra Riesgos Sanitarios (Cofepris), como complemento a su tratamiento habitual antiepiléptico ³⁵.

En los resultados se vio que 33 pacientes (86%) tuvieron una mejoría del 50%. De estos, 21 experimentaron un descenso de ataques epilépticos de hasta el 75% y en cinco casos las convulsiones desaparecieron por completo. Sin embargo, el tratamiento falló en 5 pacientes. Los cinco chicos continuaron con su tratamiento habitual, sin que se afectara su salud. Estos casos fueron analizados particularmente, sin hallar un perfil característico para ellos. RSHO-X mostró una mejora en el estado de alerta, la interacción social, los procesos de atención con la familia y mejorías en el estado conductual. No obstante, el fármaco también tuvo ciertos efectos secundarios, ya que 30 de los niños presentaron síntomas como diarrea, insomnio o sudor, que a su vez son complicaciones propias del tratamiento farmacológico con los antiepilépticos, por lo que no se puede afirmar que fueran debidos al CBD.³⁵

En un segundo ensayo clínico controlado con placebo en Fase 3 de Epidiolex para el tratamiento de las crisis asociadas a este síndrome, dirigido por el Dr. Orrin Devinsky del Centro Médico Langone de la Universidad de Nueva York, se han obtenido resultados positivos. En el ensayo se incluyeron 225 pacientes, a los que se les añadió a su tratamiento actual, Epidiolex en una dosis de 20 mg/kg/día (n = 76) o 10 mg/kg/día (n = 73) o placebo (n = 76). Las dosis más altas de Epidiolex lograron una reducción del 42% en el número de convulsiones experimentadas durante un mes en comparación con la reducción del 17% observada en el grupo tratado con placebo. La dosis más baja, logró una reducción del 37% ³⁶.

Adicionalmente, el estudio GWPCARE3 ha investigado tanto la seguridad como la eficacia de Epidiolex en niños con LGS. Los pacientes fueron asignados a uno de los siguientes grupos: CBD 10 mg/kg/ día, CBD 20 mg/kg/día, o placebo, durante 14 semanas, manteniendo su tratamiento con antiepilépticos. Aquellos tratados con Epidiolex (94 y 84 por ciento en el grupo de dosis altas y bajas) experimentaron más efectos secundarios adversos en comparación con el grupo placebo (77 por ciento), pero los efectos secundarios

fueron en su mayoría de leves a moderados y consistentes con los informes de seguridad anteriores.

De manera complementaria, el ensayo prospectivo, abierto, multicéntrico llevado a cabo en 11 centros independientes de los Estados Unidos (EE.UU.) evaluó si el CBD como tratamiento complementario a los fármacos antiepilépticos convencionales sería seguro, tolerable, y eficaz en niños y adultos jóvenes con epilepsia resistente al tratamiento, incluyendo pacientes con diagnóstico de SD o SLG. Los pacientes tenían entre 1 y 30 años de edad, presentaban epilepsia intratable con inicio en la infancia, cuatro o más convulsiones con componente motor durante un período de 4 semanas, y estaban recibiendo dosis estables de fármacos antiepilépticos durante al menos 4 semanas antes de su inclusión en el ensayo. Si los pacientes estaban bajo tratamiento dietario (por ejemplo, dieta cetogénica o modificada de Atkins), se requirió que la proporción de grasa, carbohidratos y proteínas fuera estable durante las 4 semanas anteriores a su inclusión en el estudio. De manera similar, en pacientes con un estimulador del nervio vago. La mayoría de los centros excluyeron a los pacientes con alteraciones hepáticas, renales o hematológicas basales o en tratamiento inicial con los antiepilépticos felbamato o vigabatrina.

Los pacientes tuvieron un periodo de 4 semanas de base pre-CBD durante el cual los padres o cuidadores mantuvieron diarios prospectivos de las convulsiones. Se les pidió que anotaran las convulsiones motoras con un componente motor sostenido de > 3 segundos, los tipos de convulsiones (tónico-clónicas, tónicas, clónicas, atónicas) y los ataques focales con características motoras prominentes.

El tratamiento se inició por vía oral con dosis de 2-5 mg/Kg al día hasta alcanzar dosis de 25-50 mg/Kg. Se analizaron 137 (64%) de 214 pacientes para estudiar la eficacia de este fármaco, 162 (76%) de 214 pacientes fueron analizados para evaluar el perfil de seguridad del CBD incluyendo 11 (7%) pacientes que lo suspendieron antes de las 12 semanas.

Después de la administración de CBD (dosis media 22.7 mg/Kg/ día), la reducción de las convulsiones motoras fue del 36.5% durante las 12 semanas

de seguimiento y sólo el 4% de los pacientes, permanecieron sin episodios. Además, se observó un buen perfil de efectos secundarios, siendo los más comunes: fatiga, somnolencia, convulsiones, disminución del apetito y trastornos gastrointestinales. Sin embargo, se trata de un estudio no controlado y, por lo tanto, no adecuado para evaluar el perfil de eficacia y seguridad del CDB ³⁷.

En la Academia Americana de Neurología se presentó en 2015, otro estudio clínico que duró al menos 3 meses en el que se incluyeron 137 niños y adultos jóvenes con diversas formas de epilepsia, que fueron tratados con el fármaco CBD (Epidiolex) asociado a su tratamiento farmacológico previo. Los pacientes padecían el SD, LGS (16%) y otras 10 formas de epilepsia. En este estudio, casi el 50% de los pacientes experimentaron una reducción de la frecuencia de las convulsiones. Los efectos secundarios fueron cansancio (21%), diarrea (17%) y reducción del apetito (16%). En algunos casos, se produjeron efectos secundarios graves, como estado epiléptico, diarrea, pérdida de peso y en un caso en concreto, daño hepático; pero no está claro si fueron causados por Epidiolex, ya que pueden ser atribuidos al tratamiento farmacológico con antiepilépticos ³⁸.

Hasta la fecha, el estudio más grande realizado ha sido un estudio abierto en el que se incluyeron 261 pacientes (principalmente niños, con una edad promedio de 11 años) que sufrían de epilepsia severa resistente a los tratamientos convencionales. Epidiolex fue incorporado al tratamiento que ya tenían, para que actuara de manera conjunta. Después de 3 meses de tratamiento, donde los pacientes recibieron CBD, a una dosis gradualmente creciente (2-5 mg/kg/día hasta que se produjo intolerancia o una dosis máxima de 25 mg/kg/día), presentaron una reducción de la frecuencia de las convulsiones del 45%. El 10% de los pacientes presentaron efectos secundarios como cansancio, diarrea y agotamiento ^{39,40}.

Después de un extenso estudio de todos los ensayos disponibles realizados hasta septiembre de 2016, los efectos secundarios del CDB fueron generalmente leves e infrecuentes. La única excepción es un estudio abierto multicéntrico con un total de 162 pacientes de 1 a 30 años, con epilepsia

resistente al tratamiento. Los sujetos fueron tratados con CBD por vía oral durante 1 año con un máximo de dosis de 25 mg/kg (en algunas clínicas 50 mg / kg), además de su medicación estándar. Se observó una reducción en la frecuencia de las convulsiones. Sin embargo, un 79% de los pacientes experimentaron efectos secundarios, siendo los más frecuentes somnolencia (n = 41 [25%]), disminución del apetito (n = 31 [19%]) y diarrea (n = 31 [19%]). Al no incluir grupo placebo, no se puede concluir que los efectos adversos sean producidos por el CBD. Por lo tanto, no es posible extraer conclusiones confiables sobre la causalidad de los efectos secundarios observados en este estudio ⁴¹.

Estudios en España:

En Navarra, un estudio aleatorizado doble ciego controlado con placebo (Fase III) ha investigado la eficacia y la seguridad del CBD (GWP42003-P; CBD) como tratamiento complementario para convulsiones asociadas al LGS en niños y adultos. Ha finalizado el 2 de mayo de 2016.

Para evaluar el efecto dosis-respuesta se hizo una comparación aleatorizada, doble ciego de 14 semanas 1: 1: 1 de dos niveles de dosis de CBD, solución oral (100 mg/ml de cannabidiol en aceite de sésamo con etanol anhidro con edulcorante añadido de sucralosa y saborizante de fresa), versus placebo. El período de tratamiento consistió en un período de ajuste de dos semanas seguido de un período de mantenimiento de 12 semanas. El nivel de dosis baja se definió como el 50% del nivel de dosis alta. Los participantes tuvieron un 66% de probabilidades de recibir CBD y un 33% de posibilidades de recibir placebo.

El estudio tuvo una duración de 5 meses y medio y se incluyeron 150 participantes de edades comprendidas entre los 2 y 18 años. Antes de recibir tratamiento, los participantes estuvieron 28 días en un periodo de observación para evaluar su elegibilidad y poder tomar parte en el estudio. En la segunda visita del estudio, si era seguro y adecuado continuar en el estudio, a cada participante se le asignó al azar (como lanzar una moneda al aire) un grupo para recibir tanto CBD (dosis alta o baja) o placebo. Cuando los pacientes

completaron las 14 semanas de tratamiento, los que no presentaron ningún efecto adverso grave que afectó a su seguridad, continuaron con un estudio de extensión abierto donde se garantiza que recibirán CBD ⁴².

El mismo estudio se llevó a cabo en la Comunidad Valenciana con una estimación de que en junio de 2017 se completaría ⁴².

Otro estudio para investigar la utilidad terapéutica del CBD evaluó sus efectos (135 días de tratamiento, dosis de 200-300 mg vía oral) como terapia conjunta a su tratamiento diario antiepiléptico. Fueron evaluados todas las semanas para detectar cambios en la sangre y la orina. Además, se realizaron exámenes fisiológicos y neurológicos, que no mostraron signos de toxicidad de CBD ni efectos secundarios graves.

Por último, un estudio observacional realizado por medio de una encuesta, dirigida a la persona cuidadora del paciente, evaluó el uso del CBD (dosis no mostrada en el artículo disponible) como tratamiento adyuvante en pacientes con epilepsias refractarias. Se llevó a cabo en 15 pacientes, quienes recibieron cannabidiol durante un período de un mes a un año.

Los resultados, publicados en Agosto de 2017, muestran que en el 40% de los pacientes hubo una disminución en la frecuencia de las crisis, 60% presentó un control de más del 50% de las crisis y en el 27% las crisis desaparecieron totalmente. También se comunicaron cambios neurocognitivos: el 73% tuvo una mejoría del comportamiento, 60% notificó una mejoría en el lenguaje, 50% en el sueño, 43%, en la alimentación y el 100%, en el estado de ánimo. La percepción global sobre la enfermedad notificó una mejoría en el 73%. Los efectos adversos más frecuentes fueron somnolencia y fatiga.

Estos resultados revelan un posible efecto beneficioso del CBD sobre el control de las crisis y en la mejoría de ciertos aspectos neurocognitivos en pacientes con epilepsias refractarias ⁴³.

5. CONCLUSIONES:

Este trabajo recoge las principales evidencias obtenidas en estudios básicos y clínicos sobre el potencial terapéutico del CBD como antiepiléptico.

Los estudios realizados en animales demuestran los efectos anticonvulsivos y neuroprotectores del tratamiento preventivo de CBD, ya sea como administración aguda o crónica, reforzando así el papel potencial del CBD en el tratamiento de los trastornos epilépticos.

Los ensayos clínicos expuestos reflejan que el CBD es eficaz en controlar parcialmente, y en algunos casos totalmente, las convulsiones. Muchos niños tuvieron una disminución de las convulsiones superiores a una media del 75%, aproximadamente.

Aunque los efectos secundarios más comúnmente reportados son cansancio, diarrea y cambios de apetito/peso, en comparación con otros medicamentos, utilizados para el tratamiento de estas afecciones médicas, el CBD tiene un mejor perfil de efectos secundarios. Esto podría mejorar el cumplimiento de los pacientes y el cumplimiento del tratamiento.

Cabe destacar que el CBD está actualmente comercializado para el tratamiento de la espasticidad en esclerosis múltiple en Europa y Estados Unidos, por lo que también se disponen de datos sobre su seguridad en humanos.

Otro punto a favor del CBD es que, a diferencia del THC, carece de potencial como droga de abuso, al no unirse directamente al receptor CB1, por lo que puede llegar a ser utilizado como un potencial agente terapéutico.

Actualmente hay en marcha algunos ensayos clínicos que finalizarán en los próximos años (algunos ya han finalizado, pero no se han publicado los resultados) que nos proporcionen más evidencias sobre la seguridad y eficacia del CBD como tratamiento coadyuvante en síndromes epilépticos infantiles, como LGS y SD.

6. BIBLIOGRAFÍA:

1. Organización Mundial de la Salud (OMS). Centro de prensa [sede Web]. España; [feb 2017; 13 nov 2017]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/es>.
2. Yu MJ, Shi YW, Gao MM, Deng WY, Liu XR, Chen L, et al. Milder phenotype with SCN1A truncation mutation other than SMEI. *Seizure*. 2010; 19(7):443-445.
3. Sanchez-Carpintero R. Early diagnosis of Dravet's syndrome: contributions from clinical practice and molecular biology. *Rev Neurol*. 2011 Jun 1;52(11):681-688.
4. Genton P, Velizarova, R, Dravet C. Dravet: el resultado a largo plazo. *Epilepsia*, 2011; 52 (Suppl. 2):44-49a.
5. Millichap J, Koh S, Laux L, Nordli D. Dravet syndrome when to suspect the diagnosis *Neurology* 2009; 73:59 –62.
6. Incorpora G. Dravet syndrome. *Italian Journal of Pediatrics* 2009;35:27.
7. Sánchez-Carpintero R. Desarrollo cognitivo en el síndrome de Dravet como modelo de encefalopatía epiléptica. *Rev Neurol* 2013; 56 (Supl 1): S147-151.
8. Sánchez-Carpintero R. Desarrollo cognitivo en el síndrome de Dravet como modelo de encefalopatía epiléptica. *Rev Neurol* 2013; 56 (Supl 1): S147-151.
9. Moreno N. Crisis febriles simples y complejas, epilepsia generalizada con crisis febriles plus, FİRES y nuevos síndromes. *Medicina*. 2013 vol.73 supl.1
10. Mingarro M, Carmona J, Latre P, Aras L. Síndrome de Dravet. *REV CLÍN MED FAM* 2014; 7(2): 134-136.
11. Dravet Syndrome Foundation (SD). Diagnóstico, tratamiento y Evolución [sede Web]. Madrid, España:PWC; [31 may 2011; 13 nov 2017]. Disponible en: <https://www.dravetfoundation.eu/>
12. Arzimanoglou A, French J, Blume WT, Cross JH, Ernst JP, Feucht M, et al. Lennox-Gastaut syndrome: a consensus approach on diagnosis, assessment, management, and trial methodology. *Lancet Neurol* 2009; 8: 82-93.
13. Orpha.net [sede Web]. París; [14 feb 2013; 14 nov 2017]. Disponible en: <http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php?lng=ES>
14. Ng Y, Conry J, Paolicchi J, Kernitsky L, Mitchell W, et al. Long-term safety and efficacy of clobazam for Lennox-Gastaut syndrome: Interim results of an open-label extension study. *Epilepsy & Behavior* 2012; 25:687-694.
15. Hancock E, Cross J. Treatment of Lennox-Gastaut syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013; 2: 1-12.
16. Watanabe K. Recent advances and some problems in the delineation of epileptic syndromes in children. *Brain Dev* 1996;18:423-37.
17. Nelson K. Discussion. En: Alter M, Hauser WA, eds. *The epidemiology of epilepsy: a workshop*. NINDS Monograph 14. Washington: US Government Printing Office, 1972:78.
18. Jeavons PM, Livet MO. Le syndrome de West: spasmes infantiles. En Roger J, Bureau M, Dravet C, Dreifuss FE, Perret A, Wolf P, eds. *Les syndromes épileptiques de l'enfant et de l'adolescent*. 2e ed. London: John Libbey, 1992:53-66.
19. Lombroso CT. A prospective study of infantile spasms: clinical and therapeutic correlations. *Epilepsia* 1983;24:135-58.
20. Hancock E, Osborne J, Milner P. Treatment of infantile spasms (Cochrane Review). In the Cochrane Library, Issue 3, 2003. Oxford: Update Software.
21. Dinafem Seeds [sede Web]. Gipuzkoa, España; [nov 2017]. Disponible en: <https://www.dinafem.org/es/blog/marihuana-diferencias-indica-sativa-ruderalis/>
22. Szaflarski JP, Bebin EM. Cannabinoids in treatment-resistant epilepsy: A review. *Epilepsy Behav*. 2014;41:277-82
23. Evan C. Rosenberg, Richard W. Tsien, Benjamin J. Whalley, Orrin Devinsky. Cannabinoids and Epilepsy. *Neurotherapeutics*. 2015 Oct; 12(4): 747-768.
24. Jones NA, Glyn SE, Akiyama S, Hill TD, Hill AJ, Weston SE et al. Cannabidiol exerts anti-convulsant effects in animal models of temporal lobe and partial seizures. 2012 Jun;21(5):344-52.
25. Do Val-da Silva RA, Peixoto-Santos JE, Kandratavicius L, De Ross JB, Esteves I, De Martinis BS et al. Protective Effects of Cannabidiol against Seizures and Neuronal Death in a Rat Model of Mesial Temporal Lobe Epilepsy. *Front Pharmacol*. 2017 Mar 17;8:131.

26. Bartolomei F, Khalil M, Wendling F, Sontheimer A, Régis J, Ranjeva JP, et al. Entorhinal cortex involvement in human mesial temporal lobe epilepsy: an electrophysiologic and volumetric study. *Epilepsia* 2005;46(5):677–87.
27. Dingledine R, Gjerstad L. Reduced inhibition during epileptiform activity in the in vitro hippocampal slice. *The Journal of Physiology* 1980;305(1):297–313.
28. Wong RK, Prince DA. Dendritic mechanisms underlying penicillin-induced epileptiform activity. *Science* 1979;204(4398):1228–31.
29. Bostanci M, Bagirci F. Anticonvulsive effects of quinine on penicillin-induced epileptiform activity: an in vivo study. *Seizure* 2007;16(2):166–72.
30. Klein BD, Jacobson CA, Metcalf CS, Smith MD, Wilcox KS, Hampson AJ, et al. Evaluation of Cannabidiol in Animal Seizure Models by the Epilepsy Therapy Screening Program (ETSP). *Neurochem Res* 2017 Jul;42(7):1939-1948.
31. Devinsky O, Cross JH, Laux L. Trial of cannabidiol for drug-resistant seizures in the Dravet syndrome. *N Engl J Med* 2017; 376;2011-20.
32. Ridler C. Epilepsy: Cannabidiol reduces seizure frequency in Dravet syndrome. *Nat Rev Neurol*.2017 Jul;13(7):383
33. GW pharmaceuticals [sede Web]. GW Pharmaceuticals and its U.S. Subsidiary Greenwich Biosciences Announce Publication of Groundbreaking Study of Epidiolex® (cannabidiol) in The New England Journal of Medicine. Disponible en: <https://www.multivu.com/players/uk/8109951-gw-pharmaceuticals-study-epidiolex/>.
34. F Grotenhermen, K Müller-Vahl. Cannabis und Cannabinoide in der Medizin: Fakten und Ausblick. *Suchttherapie*. 2016;17:71–76.
35. El siglo de Torreón [sede Web].El cannabidiol contra la epilepsia.Disponible en: <https://www.elsiglodetorreon.com.mx/noticia/1324354.el-cannabidiol-contra-la-epilepsia.html>.
36. El cannabidiol mejora una forma grave de epilepsia infantil en un ensayo clínico controlado. Disponible en: <http://yesweskunk.com/es/cannabidiol-mejora-una-forma-grave-epilepsia-infantil-ensayo-clinico-controlado>.
37. IntraMed [sede Web]. Cannabidiol en pacientes con epilepsia. [13 feb, 2017]. Disponible en: <http://www.intramed.net/contenidover.asp?contenidoID=90108>.
38. Sociedad Americana de Epilepsia [sede Web]. Efficacy and Safety Epidiolex (Cannabidiol) in Children and young adults with treatment-resistant epilepsy: update from the expanded access program. [(Abst. 3.397), 2015]. Disponible en: https://www.aesnet.org/meetings_events/annual_meeting_abstracts/view/2414222.
39. Dinafem Seeds [sede Web]. Disponible en: <https://www.dinafem.org/es/noticias/extracto-cbd-reducir-convulsiones>.
40. Devinsky O, Thiele E, Linder . Efficacy and safety of epidiolex (cannabidiol) in children and young adults with treatment-resistant epilepsy: update from the expanded access program american epilepsy society. *American Epilepsy Society. Annual Meeting. 2015; Abst. 3.397*.
41. IntraMed [sede Web]. Cannabidiol en pacientes con epilepsia. [13 feb, 2017]. Disponible en: <http://www.intramed.net/contenidover.asp?contenidoID=90108>.
42. ClinicalTrials.gov[sede Web]. GWPCARE2 A Study to Investigate the Efficacy and Safety of Cannabidiol (GWP42003-P) in Children and Young Adults With Dravet Syndrome. [Aug 25, 2014;Oct 12, 2016]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02224703>.
43. Pesantez-Rios G, Armijos-Acurio L, Jimbo-Sotomayor R, Pascual-Pascual SI, Pesantez-Cuesta G. Cannabidiol: its use in refractory epilepsies. *Rev Neurol*. 2017 Aug 16;65(4):157-160.