

¿Los pacientes peruanos usan cannabidiol para epilepsia refractaria? A propósito de la indicación basada en evidencia de productos derivados de marihuana.

Do Peruvian patients use cannabidiol for refractory epilepsy? About the Evidence-Based Indication of Marijuana Products.

Nilton Custodio ^{1,a,b,c;2,d}

Desde tiempos ancestrales, la planta de marihuana ha sido usada para el tratamiento de diversas afecciones médicas, que incluyen náusea, anorexia, glaucoma, espasticidad muscular, asma, depresión, ansiedad entre otras, y desde el siglo XIX surge interés por su uso medicinal en el tratamiento de la epilepsia; sin embargo hasta la fecha existen evidencias inconclusas sobre el tipo de derivado, eficacia, perfil de seguridad e interacciones. No obstante, existen diferentes especies de cannabis, *Cannabis sativa* es la fuente de los extractos para su uso medicinal o recreacional; de ella, se conocen alrededor de 100 componentes terpenofenólicos activos, como los fitocannabinoides, siendo los ampliamente estudiados: 9-tetrahidrocannabinol (THC), cannabidiol (CBD) y cannabidivarin. Las drogas manufacturadas bajo estándares de calidad ofrecen un balance entre la proporción de CBD y THC; de esta manera aquellas que contienen mayores proporciones de THC son las de mayores efectos psicoactivos, pues además de activar el sistema cannabinoide endógeno, es capaz de activar neuronas dopaminérgicas del núcleo accumbens, responsable de los mecanismos de recompensa en los fenómenos de adicción (1). Las agencias reguladoras de Estados Unidos, Canadá y Reino Unido han aprobado algunos cannabinoides como nabiximol (que contiene 50% de CBD y 50% de THC), un pulverizador bucal para la espasticidad en esclerosis múltiple (EM), pero no cuenta con la aprobación de la FDA; dronabinol (un derivado sintético que contiene exclusivamente THC), para el tratamiento de la anorexia en pacientes con SIDA y náuseas asociadas a quimioterapia; nabilone (un cannabinoide sintético que actúa como THC), para náuseas intratables de la quimioterapia; y una solución oral que contiene 99% de CBD y 0.1% de THC, para el tratamiento de convulsiones relacionadas con síndrome de Lennox-Gastaut y el síndrome de Dravet.

Según una revisión sistemática (RS) de la American Academy of Neurology (AAN) acerca de la eficacia y seguridad de la marihuana medicinal no existe alguna evidencia para recomendar fumar marihuana en el alivio del dolor, espasticidad y vejiga neurogénica de la EM (2); sin embargo recomiendan a nabiximol para la disminución de la espasticidad, alivio del espasmo doloroso y reducción del número de vaciamientos vesicales por día del paciente con EM; pero no se puede excluir la posibilidad del efecto psicoactivo transitorio del “sentirse bien” por la actividad cerebral del THC. Todos los extractos orales de cannabis han sido ineficaces para el alivio del temblor de EM, discinesias de la enfermedad de Parkinson (EP) y severidad del síndrome de Tourette. Finalmente, según la AAN no existe estudios de suficiente calidad para evaluar su uso en enfermedad de Huntington y distonía cervical. Por

¹ Instituto Peruano de Neurociencias, Lima, Perú.

² Revista de Neuro-Psiquiatría, Facultad de Medicina Alberto Hurtado, Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú.

^a Médico neurólogo; ^b Magister en Medicina; ^c Magister en neurociencias; ^d Editor Jefe

otro lado, el único ensayo clínico aleatorizado en 50 pacientes con demencia que recibieron THC/placebo falló para demostrar eficacia en el manejo de síntomas neuropsiquiátricos (3). En una RS de investigadores canadienses no se han encontrado evidencias suficientes para recomendar el uso de extractos orales de cannabis para el tratamiento de ansiedad, trastornos del humor y condiciones relacionadas (4).

Una reciente RS confirma que CBD fue más eficaz que el placebo para reducir la carga de crisis convulsivas (reducción de crisis al 50%), con un riesgo relativo de 1.7 a 2.4 y un número necesario para tratar de 8 para obtener un beneficio de reducción de crisis (5). Las evidencias sugieren que CBD tiene eficacia moderada para reducir el número de crisis en niños con epilepsia refractaria asociada al síndrome de Dravet (un tipo de epilepsia compleja de la niñez con elevadas tasas de mortalidad) y síndrome de Lennox-Gastaut (otro tipo de epilepsia severa, intratable y refractaria al tratamiento, de inicio en la niñez); sin embargo escaso números de niños alcanzaron a estar libres de crisis. El ensayo clínico de pacientes con epilepsia refractaria asociada a síndrome de Dravet incluyó pacientes con edades entre 2 y 18 años, con crisis refractarias al tratamiento y con el uso de al menos de 2 drogas anti-epilépticas y al menos 4 crisis convulsivas en el periodo previo de 28 días, para recibir CBD en solución oral hasta 20 mg/kg/día en dos dosis por día (n=61) o placebo (n=59) durante 14 semanas de tratamiento (2 semanas de titulación y 12 semanas de mantenimiento). Mientras que el ensayo clínico de pacientes con epilepsia refractaria asociada a síndrome de Lennox-Gastaut incluyó pacientes con edades entre 2 y 55 años, con un electroencefalograma mostrando complejo espiga-onda lenta y al menos 2 tipos de crisis generalizadas por más de 6 meses, usando entre 1 a 4 drogas anti-epilépticas durante el periodo previo de 28 días, para recibir CBD en solución oral a 10 mg/kg/día en dos dosis por día (n=73), 20 mg/kg/día en dos dosis por día (n=76) o placebo (n=76) durante 14 semanas de tratamiento (2 semanas de titulación y 12 semanas de mantenimiento). En el seguimiento de 12 estudios observacionales agrupados se observó un incremento del 56% en la calidad de vida; pero también una tasa del 51% de eventos adversos y un riesgo del 2,2% de eventos adversos graves. En una carta de la FDA del 19 de abril del 2018, sobre el seguimiento de los pacientes que estuvieron en todos los ensayos clínicos de CBD, se pudieron evaluar 1391 pacientes con una exposición media a la droga de 275 días, con un máximo de 1025 días, reportando 20 muertes, la mayoría de ellas mucho tiempo después de recibido el tratamiento con CBD, sin ninguna muerte en el grupo que recibió placebo. No obstante la mayoría de muertes podrían ser atribuidas a la progresión de la enfermedad de fondo, 8 fueron asociadas a infecciones respiratorias o a muertes súbitas. Por otro lado, la FDA llama la atención sobre el incremento de transaminasas séricas observado en el 4% de pacientes que recibieron CBD comparado con 0% en placebo, sin llegar en ningún caso a falla hepática, aunque el 75% de casos se presentó en pacientes que además recibían valproato. La FDA también hace referencia a la tasa de infección-neumonía en el 4% de los casos (0% placebo) y somnolencia en el 2% de los casos (0% placebo). El riesgo de neumonía fue 9,1 veces mayor en los que reciben CBD. Recientes estudios llaman la atención acerca del bajo rendimiento cognitivo de individuos que consumen crónicamente extractos de cannabis, principalmente en las funciones de memoria, atención, funciones ejecutivas y visuo-espaciales. De hecho, los pacientes con EM que consumen derivados de cannabis para el alivio de la espasticidad y el dolor, tienen peor rendimiento cognitivo comparado con quienes no consumieron dichos derivados de cannabis, que correlacionaron con la disminución del volumen subcortical a nivel frontal y temporal medial; aunque dichas alteraciones podrían también ser atribuidas a los cambios generados por la misma enfermedad.

Debemos recordar que existen evidencias respecto a CBD y el incremento de concentraciones séricas de otros fármacos anti-epilépticos (FAE), como valproato, clobazam y sus metabolitos, lo cual podría sobre-estimar la eficacia de CBD. Existen reportes de la inhibición del citocromo P450 (CYP)2C19 por parte de CBD, con el consecutivo incremento de las concentraciones séricas del metabolito de clobazam, nordesmetil. Además, en el seguimiento de pacientes que recibieron CBD, el 59% redujo sus dosis basales de clobazam, 50% en sus dosis de valproato y 21% en levetiracetam. Así mismo, la tasa reportada de somnolencia fue 2.7 veces más en pacientes que fueron co-prescritos con clobazam. Entonces una pregunta válida que debe ser resuelta es si CBD podría ser una co-droga que potencia sus efectos por clobazam; pues se ha demostrado que CBD actúa como un modulador alostérico positivo de los receptores GABA-A, lo que presupone la posibilidad de sinergia aumentada entre CBD y clobazam sobre los receptores GABA-A, y consecutivo incremento del control de crisis.

El problema en Perú y muchos países de Latinoamérica es el uso indiscriminado de productos artesanales derivados de la marihuana; pues los usuarios, tomadores de decisiones y profesionales de la salud con escasa preparación confunden a la comunidad empleando términos ambiguos, sin diferenciar “marihuana”, “cannabis”,

“extractos de cannabis” y ofrecen los escasos beneficios de CBD a los productos artesanales no estudiados y aprobados para tales fines. Los especialistas en neurología, debemos enfatizar que “marihuana” y los productos que no muestran las proporciones de CBD/THC no son considerados para el tratamiento de la epilepsia; pue sólo CBD ha demostrado disminuir la frecuencia de crisis en dos tipos infrecuentes de epilepsia, en donde la epilepsia es sólo uno de los síntomas que involucran a otra serie de síntomas motores y discapacidades cognitivas. Por otro lado queda claro, que CBD no tiene ninguna recomendación para otros tipos de epilepsia refractaria en niños; mientras que el único ensayo clínico aleatorizado realizado en adultos sobre CBD en epilepsia focal, fracasó para demostrar eficacia durante el periodo de tratamiento. Además, debemos alertar sobre los riesgos de deterioro cognitivo y las posibles interacciones con otros FAEs, particularmente con clobazam. En este sentido, es pertinente proponer que la prescripción de CBD se realice tras una junta interdisciplinaria de expertos, sobre todo en el caso de mujeres en edad fértil, pues no existe reporte sobre la posibilidad de malformaciones fetales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Yang H, de Jong JW, Tak Y, Peck J, Bateup HS, Lammel S. Nucleus accumbens subnuclei regulate motivated behavior via direct inhibition and disinhibition of VTA dopamine subpopulations. *Neuron*. 2018; 97: 434-449. DOI: 10.1016/j.neuron.2017.12.022
2. Koppel BS, Brust JCM, Fife T, et al. Systematic review: Efficacy and safety of medical marijuana in selected neurologic disorders. Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2014; 82: 1556-1563. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000363
3. van den Elsen GA, Ahmed AI, Verkes RJ, et al. Tetrahydrocannabinol for neuropsychiatric symptoms in dementia: a randomized controlled trial. *Neurology*. 2015; 84, 2338–2346. doi: 10.1212/WNL.0000000000001675.
4. Turna J, Patterson B, van Ameringen M. Is cannabis treatment for anxiety, mood, and related disorders ready for prime time?. *Depress Anxiety* 2017. doi:10.1002/da.22664
5. Stockings E, Zagic D, Campbell G, et al. Evidence for cannabis and cannabinoids for epilepsy: a systematic review of controlled and observational evidence. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018; 89: 741–53. DOI: 10.1136/jnnp-2017-317168