

## Cannabidiol: uso en epilepsias refractarias

Gabriela Pesántez-Ríos, Luciana Armijos-Acurio, Ruth Jimbo-Sotomayor, Samuel I. Pascual-Pascual, Galo Pesántez-Cuesta

**Introducción.** Algunos síndromes epilépticos se caracterizan por crisis de difícil control y asocian un retraso en el desarrollo neuropsicomotor, lo que conlleva un deterioro en la calidad de vida del paciente y su familia.

**Objetivo.** Evaluar el uso del cannabidiol como tratamiento adyuvante en pacientes con epilepsias refractarias.

**Pacientes y métodos.** Se realizó un estudio observacional por medio de una encuesta dirigida a la persona cuidadora del paciente. Se valoró la información sobre el paciente y el cuidador, cambios observados sobre las crisis, efectos neuropsicológicos, efectos adversos y percepción global de la familia tras el uso del cannabidiol.

**Resultados.** Se evaluó a 15 pacientes con epilepsias refractarias, quienes recibieron cannabidiol durante un período de un mes a un año. En el 40% de los pacientes hubo una disminución en la frecuencia de las crisis, en el 60% de los pacientes se observó un control de más del 50% de las crisis y en el 27% las crisis desaparecieron totalmente. También se comunicaron cambios neurocognitivos: en el 73% hubo una mejoría del comportamiento; el 60% notificó una mejoría en el lenguaje; el 50%, en el sueño; el 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.

**Conclusiones.** Estos resultados sugieren un posible efecto beneficioso del cannabidiol sobre el control de las crisis y en la mejoría de ciertos aspectos neurocognitivos en pacientes con epilepsias refractarias.

**Palabras clave.** Cannabidiol. Epilepsias refractarias.

Servicio de Neuropediatría; Hospital Universitario La Paz; IDIPAZ; Universidad Autónoma de Madrid; Madrid, España (S.I. Pascual-Pascual). Centro Nacional de Epilepsia (G. Pesántez-Ríos, G. Pesántez-Cuesta). Ministerio de Salud Pública del Ecuador (L. Armijos-Acurio, R. Jimbo-Sotomayor). Pontificia Universidad Católica del Ecuador (R. Jimbo-Sotomayor). Quito, Ecuador.

### Correspondencia:

Dra. Gabriela Pesántez Ríos. Centro Nacional de Epilepsia. José Berrueta. CP 170129. Quito, Ecuador.

### E-mail:

gabriela.pesantez@gmail.com

### Aceptado tras revisión externa:

19.04.17.

### Cómo citar este artículo:

Pesántez-Ríos G, Armijos-Acurio L, Jimbo-Sotomayor R, Pascual-Pascual SI, Pesántez-Cuesta G. Cannabidiol: uso en epilepsias refractarias. Rev Neurol 2017; 65: 157-60.

© 2017 Revista de Neurología

### Introducción

Algunos síndromes epilépticos se caracterizan por crisis frecuentes de difícil control que asocian un retraso en el desarrollo neuropsicomotor y deterioran la calidad de vida de los pacientes y la familia [1]. A pesar de la correcta utilización de los fármacos antiepilépticos disponibles en la actualidad, el 30% de los pacientes no logra un adecuado control de sus crisis [2].

El uso del cannabidiol como una terapia coadyuvante en el tratamiento de las epilepsias refractarias se ha ido extendiendo a través de estas últimas décadas. Se han identificado las propiedades terapéuticas del cannabidiol a través de estudios preclínicos, y se han demostrado efectos anticonvulsivos [1-4], antiinflamatorios y antioxidantes. Además, se ha notificado una mejoría en las funciones neurocognitivas, como un mayor estado de alerta, mejor memoria, mejor estado de ánimo y mejor calidad del sueño [1].

El cannabidiol se presenta como una nueva diana terapéutica segura. Carece de efecto psicoactivo y se tolera bien debido a los leves efectos adversos comunicados [2-5].

### Pacientes y métodos

En un grupo de pacientes del Centro Nacional de Epilepsia de Ecuador con diagnóstico de epilepsia refractaria, a quienes durante los años 2015-2016 a su tratamiento antiepiléptico de base se le añadió cannabidiol, se realizó un estudio trasversal mediante la aplicación de una encuesta dirigida a la persona cuidadora del paciente, consistente en 25 preguntas que evaluaron: edad actual, edad en el momento de inicio de las crisis, tratamiento farmacológico de base, tiempo de uso de cannabidiol, cambios clínicos con respecto a la frecuencia, duración e intensidad de las crisis, y percepción del control de las crisis (porcentaje). Esta pregunta se complementó cuantitativamente con lo comunicado en las historias clínicas de cada paciente.

Sobre los efectos neuropsicológicos se interrogó a los cuidadores, quienes estimaron en términos de: mejor, peor, sin cambios por los efectos del cannabidiol en las funciones cognitivas (nivel de alerta, lenguaje, memoria, habilidades motoras y sueño), las funciones sociales (comportamiento/conducta y alimentación) y las funciones emocionales (afectividad y estado de ánimo).

**Tabla.** Resumen de encuestas.

	Sexo	Edad (años)	Diagnóstico	Edad de inicio de la epilepsia	Tratamiento de base	Tiempo de uso de CBD (meses)	N.º de crisis antes del uso de CBD	N.º de crisis después del uso de CBD	Porcentaje	Percepción global	Efectos adversos
Paciente 1	M	37	SLG + CET	1 mes	VPA, LTG	1-6	10 diarias	1-3 diarias	50%	Mejoría	No
Paciente 2	M	10	SLG	2 meses	VPA, LEV, LTG	1-6	1 diaria	4 semanales	25%	Mejoría	Fatiga
Paciente 3	M	39	SLG + CET	1 mes	VPA, LTG	1-6	10 diarias	2 diarias	50%	Mejoría	No
Paciente 4	V	19	SLG + CET	6 meses	VPA, TPM, CBZ,	1-6	15 diarias	0	100%	Mejoría	No
Paciente 5	V	26	EMP	26 años	LEV	6-12	120 diarias	10 diarias	75%	Sin cambios	Somnolencia
Paciente 6	M	10	SLG + CET	4 meses	VPA, TPM	1-6	5 diarias	3-4 diarias	50%	Mejoría	Fatiga
Paciente 7	V	8	SLG	5 meses	TPM, LEV, CLB, LTG	1-6	8 diarias	3 diarias	25%	Sin cambios	Fatiga
Paciente 8	M	2	SW	1 mes	LEV, VPA, ACTH	1-6	10 diarias	7-10 diarias	25%	Sin cambios	No
Paciente 9	V	6	SLG	5 años	VPA, LEV, TPM, ATCH	1-6	20 diarias	5 diarias	25%	Mejoría	Somnolencia
Paciente 10	V	15	Epilepsia refractaria y autismo	10 años	CBZ, CLB	6-12	Diarias	0	100%	Mejoría	Somnolencia
Paciente 11	V	2	SW	2 meses	VPA, CLB, VGB, ACTH	1-6	60 diarias	0	100%	Mejoría	No
Paciente 12	V	7	SLG	3 meses	TPM, LEV	1-6	6 diarias	0	100%	Mejoría	No
Paciente 13	M	29	Epilepsia refractaria y autismo	1 año	VPA, CLB, CBZ	1-6	4 al mes	2 al mes	25%	Sin cambios	Somnolencia
Paciente 14	V	7	SLG + CET	6 meses	TPM, VPA	1-6	3 diarias	5 diarias	Sin cambios	Mejoría	No
Paciente 15	M	3	SSW	5 meses	LEV, VPA, TPM	1-6	9 diarias	7 diarias	25%	Mejoría	No

ACTH: adrenocorticotropina; CBD: cannabidiol; CBZ: carbamacepina; CET: complejo esclerosis tuberosa; CLB: clobazam; EMP: epilepsia mioclónica progresiva; LEV: levetiracetam; LTG: lamotrigina; M: mujer; SLG: síndrome de Lennox-Gastaut; SSW: síndrome de Sturge-Weber; SW: síndrome de West; TPM: topiramato; V: varón; VGB: vigabatrina; VPA: ácido valproico.

Además, se indagó sobre posibles efectos adversos y la percepción global de la familia tras el uso del cannabidiol.

## Resultados

Se estudió a 15 pacientes del Centro Nacional de Epilepsia con una distribución homogénea entre ambos sexos, pertenecientes a varios grupos etarios (1-40 años) y con diagnóstico de encefalopatías epilépticas graves que han sido tratados con cannabidiol durante un período de un mes a un año (Tabla).

Se evaluaron los efectos del cannabidiol sobre el control de las crisis convulsivas de los pacientes y se determinó que la frecuencia de las crisis dismi-

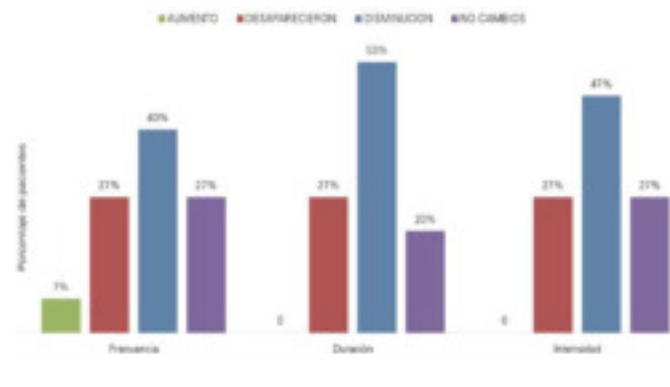
nuyó en el 40% de los pacientes. La duración e intensidad de las crisis también disminuyeron en un 53% y 47%, respectivamente. En el 27% de los pacientes, las crisis desaparecieron (Fig. 1).

Adicionalmente, los cuidadores comunicaron que el 60% de los pacientes presentó una mejoría en torno al 50-100% en el control de las crisis tras el uso del cannabidiol; un 33% presentó una mejoría del 25-50%, y un 7% no experimentó cambios.

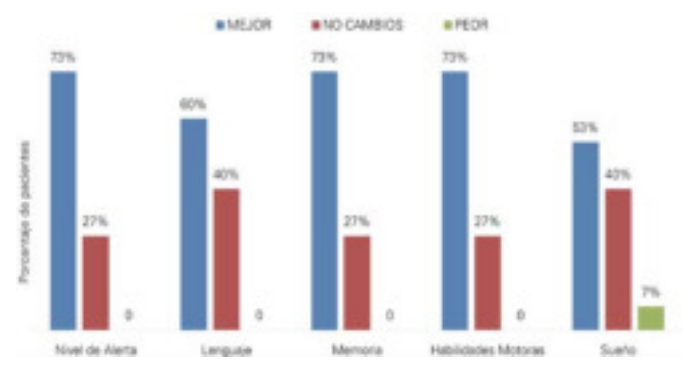
En cuanto a los efectos neuropsicológicos del cannabidiol (Figs. 2, 3 y 4), en el 73% de los pacientes se vio una mejoría en el comportamiento. El 100% notificó un mejor estado de ánimo, y el 80%, mayor afectividad y empatía.

Respecto a la percepción global sobre el uso del cannabidiol en los pacientes, el 73% presentó una

**Figura 1.** Efecto del cannabidiol sobre el control de la crisis.



**Figura 2.** Efectos neuropsicológicos del cannabidiol: funciones cognitivas.



mejoría de acuerdo con las personas encargadas de su cuidado.

El 40% de los pacientes no presentó ningún tipo de efecto adverso; el 33% sufrió somnolencia durante los primeros días; el 13% presentó otros efectos adversos leves, como diarreas controlables; un 7% experimentó aumento de crisis, y un 7%, fatiga.

### Discusión

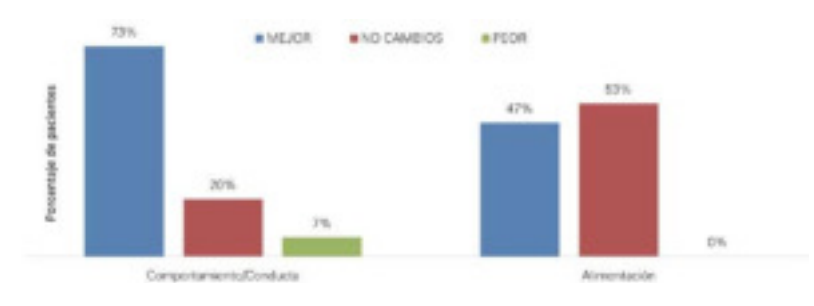
A pesar de la aparición de nuevos fármacos anti-convulsionantes, existe un importante número de pacientes en el que aún es difícil lograr el control total de las crisis, además del impacto negativo que éstas tienen sobre la calidad de vida del individuo y su familia. Actualmente, el cannabidiol representa una alternativa farmacológica real, frente al fracaso de los fármacos antiepilepticos convencionales y a los importantes efectos adversos que éstos pueden presentar [6].

Aunque todavía no se conoce completamente su mecanismo de acción, se sabe que el sistema endocannabinoide inhibe la transmisión sináptica a través de la activación de los receptores CB1, los cuales actúan sobre canales dependientes del calcio y del potasio, y éstos modulan la liberación de glutamato en la brecha sináptica [6-9].

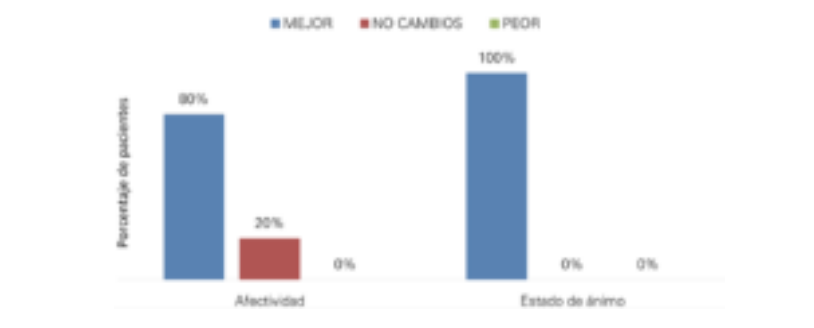
Estudios experimentales han demostrado que el sistema endocannabinoide puede estar alterado en las personas que sufren epilepsia [2]. Las crisis recurrentes y el mismo proceso de epileptogénesis disminuyen la expresión de receptores CB1 [7].

Así, la administración de cannabidiol podría ser capaz de regular al sistema endocannabinoide endógeno y podría modular el nivel de excitabilidad

**Figura 3.** Efectos neuropsicológicos del cannabidiol: funciones sociales.



**Figura 4.** Efectos neuropsicológicos del cannabidiol: funciones emocionales.



neuronal modificando la actividad epileptógena y el umbral para generar crisis [1-3,7].

Hemos visto en nuestro grupo de pacientes que el 40% notificó una disminución en la frecuencia de las crisis; de éstos, en el 60% se observó un control de más del 50% de las crisis, y en el 27%, las crisis

desaparecieron totalmente. Además, fueron interesantes los cambios neurocognitivos observados en los pacientes: en el 73% hubo una mejoría del comportamiento, el 60% notificó mejoría en el lenguaje; el 50%, mejoría en el sueño; el 43% mejoró la alimentación; y en el 100% se percibió mejoría en el estado de ánimo. En muchos casos, estos cambios positivos repercutieron favorablemente en la calidad de vida del paciente y su familia, quienes percibieron una mejoría global de la enfermedad en el 73% de los casos. Estos datos se asemejan a los resultados descritos por otros autores [1,5,6,8].

En nuestra experiencia, la adición del cannabidiol al tratamiento anticonvulsivante previo fue segura y bien tolerada. En la actualidad se conoce que el cannabidiol actúa como un efectivo anticonvulsivante y la coadministración con algunos fármacos antiepilépticos puede incluso aumentar su efectividad [4,7,10].

En cuanto a la seguridad y la tolerancia del cannabidiol, se han descrito pocos efectos adversos, como somnolencia, diarrea, disminución del apetito, fatiga y muy raramente un incremento de las crisis [5,11]. En nuestros casos, fueron pocos y pasajeros.

Se está estudiando la dosis óptima de cannabidiol [12,13]. En nuestra experiencia con dosis mínimas, tan pronto como se inicia el tratamiento con cannabidiol, se observan sus beneficios.

Estos datos son prometedores. El uso del cannabidiol podría ser efectivo en epilepsias refractarias

tanto para disminuir el número de crisis como para mejorar la calidad de vida del individuo. Es preciso continuar con esta línea de investigación con estudios que confirmen estos datos.

#### Bibliografía

1. Porter BE, Jacobson C. Report of a parent survey of cannabidiol-enriched cannabis use in pediatric treatment-resistant epilepsy. *Epilepsy Behav* 2013; 29: 574-7.
2. Friedman D, Devinsky O. Cannabinoids in the treatment of epilepsy. *N Engl J Med* 2015; 373: 1048-58.
3. Jones N, Glyn SE, Akiyama S, Hill TDM, Hill AJ, Weston SE, et al. Cannabidiol exerts anti-convulsant effects in animal models of temporal lobe and partial seizures. *Seizure* 2012; 21: 344-52.
4. Geffrey AL, Pollack SF, Bruno PL, Thiele E. Drug-drug interaction between clobazam and cannabidiol in children with refractory epilepsy. *Epilepsia* 2015; 56: 1246-51.
5. Devinsky O, Cilio MR, Cross H, Fernández-Ruiz J, French J, Hill C, et al. Cannabidiol: pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders. *Epilepsia* 2014; 55: 791-802.
6. Katona I, Freund TF. Multiple functions of endocannabinoid signaling in the brain. *Annu Rev Neurosci* 2012; 35: 529-58.
7. Welty TE, Luebke A, Gidal BE. Cannabidiol: promise and pitfalls. *Epilepsy Curr* 2014; 14: 250-2.
8. Longo DL, Friedman D, Devinsky O. Cannabinoids in the treatment of epilepsy. *N Engl J Med* 2015; 373: 1048-58.
9. Filloux FM. Cannabinoids for pediatric epilepsy? Up in smoke or real science? *Transl Pediatr* 2015; 4: 271-82.
10. Rosenberg EC, Tsien RW, Whalley BJ, Devinsky O. Cannabinoids and epilepsy. *Neurotherapeutics* 2015; 12: 747-68.
11. Cilio MR, Thiele EA, Devinsky O. The case for assessing cannabidiol in epilepsy. *Epilepsia* 2014; 55: 787-90.
12. Vezyroglou K, Cross JH. Targeted treatment in childhood epilepsy syndromes. *Curr Treat Options Neurol* 2016; 18: 29.
13. Gloss D, Vickrey B. Cannabinoids for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 3: CD009270.

#### Cannabidiol: its use in refractory epilepsies

**Introduction.** Some epileptic syndromes are characterised by seizures that are difficult to control and are associated to delayed neuropsychomotor development, which results in a deterioration in the patient's quality of life as well as in that of his or her family.

**Aim.** To evaluate the use of cannabidiol as adjuvant therapy in patients with refractory epilepsies.

**Patients and methods.** An observational study was conducted by means of a survey addressed to the patient's caregiver. Data collected included information about the patient and the caregiver, changes observed in the seizures, neuropsychological effects, side effects and the family's overall perception following the use of cannabidiol.

**Results.** The evaluation examined 15 patients with refractory epilepsies, who received cannabidiol over a period ranging from one month to one year. The frequency of seizures decreased in 40% of the patients, 60% of the patients were seen to have control over 50% of their seizures and in 27% of them the seizures disappeared completely. Neurocognitive changes were also reported: behaviour improved in 73%; 60% reported an improvement in language; in 50% sleep improved; 43% reported improvements in eating habits; and 100% said their mood had improved. The overall perception of the illness was that there had been improvements in 73% of respondents. The most common side effects were drowsiness and fatigue.

**Conclusions.** These results suggest a possible beneficial effect of cannabidiol on the control of seizures and on the improvement of certain neurocognitive aspects in patients with refractory epilepsies.

**Key words.** Cannabidiol. Refractory epilepsies.