

Trabajo Original

Tratamiento compasivo y de acompañamiento con Cannabis en niños con Epilepsia Resistente. Una presentación de 2 pacientes y revisión de la literatura.

Marcelo Devilat, Carla Manterola, Juan Luis Moya

Centro de Epilepsia Infantil. Serv. de Neurología y Psiquiatría. Hosp. L.C. Mackenna. Santiago, Chile.
Correo: madevi@ctcinternet.cl

ABSTRACT

Drug-resistant epilepsy in children is a condition leading to severe psychosocial, economic struggle among the families of these patients. The current status of social networks contributes to the development of a growing demand from the parents of these children, many of whom start to seek non-traditional therapeutic alternatives. One of those options is treatment based on marijuana-derived substances, specifically cannabidiol, which has been used for therapeutic purposes since 2,700 b.C. Cannabidiol use has been assumed as a therapeutic possibility for many patients suffering from orphan, difficult-to-manage conditions.

Research in children with refractory epilepsy has begun recently, derived from the approval by the FDA of investigation projects based on purified drugs containing cannabidiol. Nevertheless, there is a certain previous experience in isolated cases and small series of patients, with some methodological defects (difficulty determining the exact composition of marijuana products, as well as the appropriate dosage). This experience arises as a real therapeutic chance in some children.

Review of the available sources allows us to explore an extensive list of neurophysiologic, biochemical investigations that generate some certainty about the mechanism of action of cannabidiol-based products and its eventual uses in animals and humans. Besides, it is well known that the list of countries and U.S. states that have legalized marijuana for medical use is increasing day after day.

We present two children, carrying severe refractory epilepsy, who receive cannabidiol at the initiative of

their own parents. We have followed their clinical evolution, by accompanying the use of cannabidiol as a compassionate use treatment in these patients. Preliminary effects of cannabidiol have been remarkable. Although cannabidiol has not achieved a seizure-free clinical course, the frequency of episodes has diminished in a proportion enough to improve the quality of life of their families.

Key words: children, epilepsy, cannabidiol.

RESUMEN

La epilepsia resistente en los niños es una forma de epilepsia que conlleva a severos sufrimientos psicosociales y económicos a las familias. Por lo anterior, y en base a la fluidez actual de las redes sociales, existe una creciente presión por parte de los padres de estos niños a buscar alternativas terapéuticas no tradicionales. Una de ellas es el tratamiento con derivados de la marihuana, específicamente el cannabidiol cuyo uso terapéutico se puede remontar a 2.700 años antes de Cristo. En varios cuadros huérfanos y de difícil manejo se ha aceptado que el uso del cannabidiol es una posibilidad terapéutica y de alivio para los pacientes.

En epilepsia resistente la investigación en niños recién comienza con la aprobación de la FDA de proyectos que se iniciaran en Enero de 2015, con un fármaco en base a cannabidiol puro. A pesar de lo anterior existe cierta experiencia de casos aislados y pequeñas series con carencias metodológicas que se inician con la dificultad de determinar la composición exacta de los productos y en parte con las dosis a utilizar, pero que permiten avizorar una posibilidad terapéutica real en algunos pacientes.

La revisión de la literatura permite conocer una extensa investigación bioquímica y neurofisiológica que origina algunas certezas sobre el mecanismo de acción del producto y su manejo en animales y

Recibido 1 de Dic. Aceptado 15 de Dic. 2014
Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

humanos. Así mismo se sabe que cada día existen más países y estados de USA que permiten el uso del cannabidiol medicinal.

Se presenta aquí dos niños con epilepsias muy resistentes que por iniciativa de sus padres reciben cannabidiol, a los que nosotros, dentro de un “tratamiento compasivo” y de “acompañamiento”, hemos podido seguir. El efecto del cannabidiol, en ellos, ha sido excelente pues si bien no los ha dejado libres de crisis, ellas se han reducido de tal manera que han permitido mejorar la calidad de vida de sus familias.

Palabras clave: niños, epilepsia, cannabidiol.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 La epilepsia

La epilepsia es la enfermedad neurológica más frecuente con una prevalencia en Chile de 17 x 1000 (1), por lo que en nuestro país existirían 289.000 personas con epilepsia. Un tercio de ellas está constituido por menores de 15 años (2), con lo cual habrían en Chile 96.333 niños con epilepsia, de los cuales un tercio sería resistente a las terapias farmacológicas (3, 4), por lo que en nuestro país habrían 32.111 niños con epilepsia refractaria. Este tipo de epilepsia, no está cubierta por el Plan GES (5). Lo anterior origina severas consecuencias psicosociales: compromiso cognitivo y psiquiátrico, deterioro económico, injurias físicas, crisis familiares, abandono, aislamiento, rechazo social, estigma y otras (6) así como también mayor riesgo de suicidio y de mortalidad (7). Aunque hay muchas definiciones de epilepsia resistente, aquí se entenderá por tal a aquellas epilepsias que tratadas con al menos 2 antiepilépticos (AE), bien indicados, a dosis recomendadas y/o niveles plasmáticos terapéuticos o tóxicos, continúan con crisis, dentro de un lapso de 6 meses.

1.2 La epilepsia resistente y su tratamiento

El tratamiento de los pacientes con epilepsia resistente es variado e incluye AE, cirugía, dieta cetogénica (8) y últimamente, estimulación vagal, estimulación transcraneal (9), musicoterapia (10) y otros. Un grupo de niños persiste con crisis, a pesar del esfuerzo de los profesionales y de la industria farmacéutica, que en el último tiempo ha ofrecido numerosos nuevos AE. En consideración a lo dra-

mático que resulta tener a un niño con crisis epilépticas descontroladas, los padres influenciados por los medios y por lo expedito de las comunicaciones están demandando, de manera urgente, otras formas de tratamiento para sus hijos, como son los derivados de la marihuana.

1.3 Tratamiento con cannabis y otras hierbas en la Historia

Las preparaciones medicinales de flores y aceites de cannabis han sido usadas en China desde hace aproximadamente 2.700 años aC para tratar, entre otras enfermedades, los episodios de ausencias. En la Edad Media, los médicos árabes usaron la cannabis para tratar la epilepsia, así como náuseas y vómitos, inflamaciones, dolores y fiebre (11,12). Terminada la Edad Media, en 1542 Leonhardt Fuchs fue el primero que denominó a la planta como cannabis sativa y W.B O’Shaughnessy la introdujo en la práctica médica en Inglaterra en el siglo 19. En ese siglo, más específicamente en 1854, se introdujo en Estados Unidos (13). Posteriormente la medicina occidental usó ampliamente la cannabis, y antes de la aspirina, era el más común analgésico utilizado; también se usaba para el glaucoma, dolor, náuseas y vómitos, espasmos musculares, insomnio, ansiedad y epilepsia. Otras indicaciones eficaces incluyen el dolor asociado a la neuropatía sensorial por VIH, dolor crónico, náuseas y vómitos por quimioterapia, y espasmos asociados a esclerosis múltiple. Específicamente, su uso moderno se inició en 1868, cuando Russell Reynolds indicó cannabis indica, otra variedad de cannabis, asociada con bromuro de potasio, en un paciente de 40 años con crisis tónico-clónicas generalizadas, el cual quedó libre crisis por 6 meses y recayó al suspender la cannabis (11).

La declinación de su uso se inició en el siglo 20, debido en parte, a la aparición de medicinas sintéticas que la reemplazaron. Se inicia su uso “recreacional” especialmente en Egipto, África del Sur y USA, hasta que la Liga de las Naciones en 1924 la limitó sólo como medicina. Más tarde, en USA, a través del Acta de 1970, se declaró a la droga como tipo I, por lo que su uso se volvió ilegal. Así, la cannabis entró hasta la actualidad a un estatus gris y de paria (13).

La medicina hierbática (14) ha ofrecido una amplia gama de hierbas para la epilepsia y desde el siglo 17 se han descrito 221 plantas para uso de la epilep-

sia. Las plantas pueden ser clasificadas de acuerdo a su tipo estructural como alcaloides, flavonoides, saponinas, cumarinos y terpenos. Al último grupo pertenecen los cannabinoides: cannabidiol (CBD) y el tetrahidrocannabinol (THC) y existe la opinión de que, a pesar de la insuficiente información, hay estudios de casos o pequeños ensayos en humanos que permitirían que la ciencia básica pueda contribuir a desarrollarlas como AE. La medicina mapuche también tiene su aporte y ofrece el “alweshkoskel” como preventivo de las “crisis epilépticas y las convulsiones” (15).

1.4 La cannabis para la epilepsia en el mundo actual

A pesar de las prohibiciones legales, en la mitad de los estados de USA, en Canadá, Holanda, e Israel, han autorizado el uso de cannabis para la epilepsia resistente (6). La Republica Checa autorizó el uso medicinal de cannabis el 2 de abril 2014 (16). El estado de Sao Paulo, en Brasil, autorizó el tratamiento con cannabis sativa a niños con epilepsia resistente, y ha permitido que el médico pueda recetar el producto que será importado por un organismo estatal (17).

La OMS se pronunció a favor del uso medicinal de cannabis para dolor, náuseas y vómitos y anorexia en inmunodeprimidos, así como en la espasticidad de la esclerosis múltiple (18).

La FDA dio su aprobación para efectuar estudios con marihuana en niños con epilepsia intratable. El medicamento será Epidiolex®, un cannabidiol puro de GW Pharmaceutical. También el fármaco ha sido autorizado para ensayo en niños con síndrome de Dravet y epilepsias resistentes (19, 20).

En Chile, a pesar de las dudas de algunas sociedades médicas sobre las posibilidades terapéuticas de la marihuana (21), el Servicio Agrícola y Ganadero autorizó la siembra de marihuana para ser utilizada con fines terapéuticos para unos 200 pacientes que presentan cáncer y epilepsia (22).

1.5 La marihuana como una fitoterapia

1.5.1 La planta

Dos variantes de la planta de marihuana, la cannabis sativa y la cannabis indica (6,12), contienen cerca de 489 compuestos, de los cuales existen

aproximadamente 70 diferentes cannabinoides. De éstos, el psicoactivo tetrahidrocannabinol (THC, aislado en 1964) y el no-psicoactivo cannabidiol (CBD, aislado en 1963), son los más importantes y se encuentran en variables concentraciones en las diferentes cepas de marihuana. La razón entre ambos determina los efectos terapéuticos y los efectos psicoactivos (6, 23, 24). Con respecto al THC, se ha sugerido que la euforia que origina, sería debida a una depresión de la actividad de inhibición en el septum, cerebelo y tálamo (13). Ambos compuestos actúan en el sistema endocannabinoide.

1.5.2 El sistema endocannabinoide y el mecanismo de acción

El sistema endocannabinoide está compuesto por algunos cannabinoides endógenos como la anandamina y el 2-araquidonoilglicerol, y por sus receptores, siendo CB1 y CB2 los más conocidos. El receptor CB1 está altamente expresado en el sistema nervioso central, y puede ser encontrado en seres humanos desde la novena semana de gestación. Su distribución es amplia en periodos tempranos de la vida, pero presenta una localización más selectiva en la adolescencia (25). Se ubica en diferentes tipos neuronales, principalmente en los ganglios de la base, la sustancia nigra, el globo pálido, el cerebelo, el hipocampo y la corteza cerebral (6, 11, 13).

El receptor CB1 es una proteína transmembrana que se encuentra en la membrana presináptica. Cuando la neurona postsináptica es altamente estimulada, hay un aumento del calcio intracelular, que induce la biosíntesis de endocannabinoides. Éstos pasan libremente por la membrana celular, alcanzando a la neurona presináptica. La activación de CB1 por los endocannabinoides lleva a una inhibición del AMP cíclico, activación de proteínas kinasas, regulación de canales de calcio y apertura de canales de potasio, lo que a su vez lleva a inhibición en la liberación de neurotransmisores al espacio intersináptico. Es así como los endocannabinoides tienen un rol fundamental en el control de la estimulación y modulación neuronal. Dicho mecanismo se denomina “depolarización que induce supresión de la inhibición” si actúa en neuronas inhibitorias, e “hiperpolarización que induce supresión de excitación” si actúa en neuronas excitatorias.(11, 26).

Nuestro conocimiento del receptor CB2 es mucho más limitado. Se sabe que está presente en células inmunes, tanto del sistema nervioso central como

en la periferia. Su rol aún no se ha establecido claramente. Adicionalmente, se conocen otros receptores que tendrían relación con un rol antinociceptivo y vías metabólicas variadas (6, 11, 13).

El THC se aisló en 1964 como compuesto, y 4 años más tarde se logró su síntesis. Se sabe que bioquímicamente actúa como un agonista parcial de los receptores CB1 y CB2. Se hipotetiza que a través de esta vía lograría su efecto anti-inflamatorio, como estimulante del apetito, antiemético, de relajante muscular, analgésico y psicógeno. El efecto psicógeno ha sido centro de gran investigación, por su importancia en salud. Se sabe que el uso de marihuana se correlaciona estadísticamente con cuadros agudos de paranoia y psicosis; su uso crónico se ha asociado a un riesgo aumentado de trastornos psicóticos, entre los que se incluye la esquizofrenia, en personas con predisposición a dicha patología.

El CBD es un cannabinoide que no tiene un efecto psicogénico, por lo que ha sido propuesto como un potencial agente terapéutico. Su mecanismo de acción aun no es bien conocido, pero se sabe que modula la concentración de calcio en la célula a través de una inhibición de los canales de calcio.

Junto al CBD se ha usado en modelos animales el cannabidivarin (CBDV) que es una variante propia del CBD (27). Ha probado sus habilidades anticonvulsivas y de buena tolerancia en modelos con MES y PTZ, lo que se explica más adelante, siendo también asociado a ácido valproico y etosuximida. El mecanismo por el cual CBD y CBDV ejercen su acción anticonvulsiva no está determinado, aunque varios de sus puntos de acción han sido estudiados. Entre ellos se puede citar la modulación intracelular del Calcio, la proteína G-acoplada al receptor 55 (GPR55) o el canal de proteína 1 (VDAC1) selectivo dependiente de aniones. CBD y sus compuestos asociados pueden reducir la excitabilidad neuronal y la transmisión neuronal (11). Es además antiapoptótico, neuroprotector y antiinflamatorio (6).

Como resumen (28), el estudio de los mecanismos de acción de los cannabinoides, “ha originado un nuevo sistema de comunicación entre las células, especialmente relevante en el SNC, donde el sistema contiene puntos de acción activados por CBD, los cuales no sólo actúan a través de la activación, sino también facilitando su bloqueo o inhibición”. Lo anterior sugiere un “nuevo sistema susceptible de manipulación farmacológica” (28).

1.6 Modelos preclínicos

Como análisis previo es necesario destacar que, ya en 1978, ratas sometidas a electroshock máximo (MES) que recibieron una mezcla de cannabinoide, con 17% de THC y 83% de CBD, expresaron un efecto anticonvulsivo (29). Por otra parte, un perro traqueostomizado, que recibió una dosis subconvulsivante de penicilina y humo de cannabis (que contenía 6 mg de THC) en forma repetida, presentó crisis tónico-clónicas generalizadas y espiga-onda en la corteza occipital y frontal en el EEG. Los autores sugieren que el THC reduce el umbral convulsivo o aumenta la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (30).

Posteriormente, se ha publicado abundante información acerca del efecto beneficioso del CBD, en modelos preferentemente de ratas sometidas a MES (que origina crisis epilépticas agudas). Sin embargo, la información acerca del efecto en epilepsia crónica es menos evidente. De manera interesante se ha observado que el CBD no tiene efecto en crisis epilépticas focales secundariamente generalizadas, en modelos en los que se les ha implantado cobalto o que han recibido estriquina (11).

Otro modelo animal utilizado ha sido en ratas con una mutación knockout para el receptor CB1. Se observó que las ratas mutadas presentan crisis de mayor duración ante un modelo epileptogénico con ácido kaínico (26). Otro estudio, que expone ratas a un modelo epileptogénico con pentilinetetrazol, mostró que las tratadas con cannabidiol presentan una disminución significativa de las crisis epilépticas y de la mortalidad.

En conclusión, si bien hay estudios en animales que apoyan el uso de cannabinoides en un modelo de epilepsia, y existe un mecanismo fisiológico que se relaciona con el control de estimulación neuronal, aun no hay claridad de este fenómeno en humanos (27).

1.7 Farmacología del cannabidiol en humanos

Los estudios de CBD sintético o de extractos de plantas, aislado o en combinación con el THC, han entregado suficiente información acerca de la farmacología del CBD, que permite su manejo en ensayos y tratamientos clínicos (6, 11, 13, 31). La forma medicinal se administra oralmente en forma

de aceite en una cápsula, la que por su baja solubilidad en agua determina una absorción errática. La biodisponibilidad se estima cercana al 6%, debido a su paso por el hígado. En adultos voluntarios, después de una dosis única de 10mg de CBD y THC, se ha demostrado un máximo de concentración de 3,0 +/- 3,1 ug y un máximo tiempo de 2.8 +/- 1.3 hr. La distribución está gobernada por su alta lipofiliidad (K 6-7) y alto volumen de distribución (+ 32K/kg), con rápida distribución en cerebro, grasa y otros tejidos. El CBD es altamente unido a proteínas del plasma y el 10% circula unido a glóbulos rojos; por lo que en la administración crónica puede acumularse en pacientes con alta adiposidad.

Metabolismo, eliminación y vida media

Como todos los cannabinoides, es altamente metabolizado en hígado e hidroxilado a 7-OH-CBD por el citocromo P450 (CYP), predominantemente por CYP3A y CYP2C, y excretado por heces y escasamente en orina. La vida media es de 18 a 32 hrs después de una dosis única en usuarios crónicos de CBD y el clearance de 960 a 1.560 cc/min.

La seguridad estudiada en múltiples trabajos de CBD con placebo, controlados y ensayos abiertos, han demostrado que "es bien tolerado a través de una amplia gama de dosis (11). No hay efectos adversos sobre SNC, o sobre signos vitales o humor, a dosis sobre 1,500mg/día oral o 30mg EV, tanto en administración aguda o crónica". Sin embargo, existe una limitada seguridad a largo plazo, aunque hay muchos pacientes-año de exposición a nabiximol® después de su aprobación en varios países de Europa y Canadá. Se ha informado de algún riesgo teórico de inmunosupresión, ya que CBD muestra supresión de producción de interleukina 8 y 10 e inducción de apoptosis de linfocitos in vitro (11).

Existe escasa información sobre las interacciones. El CBD, por ser un potente inhibidor de isoenzimas de CYP, primariamente CYP2C y CYP3A (in vitro y en modelos animales, pero no humanos), podría modificar los niveles plasmáticos de AE concomitantes. Específicamente, la repetida administración de CBD puede inducir isoenzimas de CYP2B en modelos animales, lo cual puede tener implicaciones en personas con epilepsia que toman ácido valproico (AV) y clobazam (CLOB), dado que son metabolizados mediante esas enzimas. Finalmente, dado que el CBD es metabolizado en gran parte por CYP3A4, es probable que enzimas inductoras

comunes de AE (tales como CBZ y FNT) puedan reducir los niveles séricos de CBD.

Actualmente existen a disposición varios fármacos cannabinoides, que tienen distintas concentraciones de CBD y THC. Éstos son indicados en esclerosis múltiple, cáncer, dolor crónico, náuseas y vómitos, trastornos del sueño y algunas enfermedades psiquiátricas. Aprobados en diferentes países (entre otros, Alemania, España, Dinamarca, Canadá y Nueva Zelanda), tienen un costo relativamente alto. Entre ellos se puede citar al Sativex®, Cesamet®, Marinol® y Cannador® (13, 23, 28).

Las personas con epilepsia aun no tienen un cannábico probado, pero el Epidiolex® (un cannábico no psicoactivo, con CBD al 98%) iniciará pronto un ensayo, aprobado por la FDA (como ya se comentó más arriba). El Epidiolex® está designado como fármaco "huérfano", especialmente indicado en el síndrome de Dravet y síndrome de Lennox-Gastaut, entre otros cuadros (6, 11, 13).

2. LO REALIZADO Y LO QUE VIENE

2.1 Lo realizado

2.1.1 Existe un creciente interés entre los familiares de los niños con epilepsia resistente y entre las personas adultas que sufren esta condición en explorar la posibilidad terapéutica con cannabis. El 80% de los 32.111 niños con epilepsia resistente calculados para Chile, pertenecen mayoritariamente al grupo A y B beneficiario de Fonasa, lo que incrementa sus dificultades y sufrimientos; por cuanto deben adquirir medicamentos de segunda generación, que -como se destacó más arriba- no son proporcionados por el Plan de Garantías Explícitas (GES) del Ministerio de Salud. De acuerdo a un reciente estudio efectuado en nuestro Servicio, las familias que deben recibir AE de segunda generación gastan mensualmente \$ 48.989 en promedio, lo que representa un deterioro adicional en personas especialmente menoscabadas (32). Lo anterior es relevante, por cuanto un tratamiento intensivo, de alto costo y que requiere experiencia profesional, puede hacer posible que los niños con epilepsia resistente queden libres de crisis en alrededor de un 20% (8, 33). Queremos destacar que desde hace muchos años hemos estado interesados en mejorar el diagnóstico y el tratamiento de estos pacientes (3, 8) y buscar ayuda internacional para optimizar su manejo (34).

Debido a la irrupción de la cannabis en la literatura médica internacional y en la prensa, la Sociedad de Epileptología de Chile, capítulo chileno de la ILAE, organizó una conferencia sobre el tema en sus XIV Jornadas Invernales de Epilepsia, a sugerencia de uno de nosotros (MD). Ésta fue dictada por la Dra. Carla Manterola y la Dra. Carolina Gallegos, el día 7 de Junio de 2014. Con lo anterior, se pretendió iniciar una discusión sobre el tema desde el punto de vista académico, a pesar de las restricciones y temores ambientales. Por otra parte, en Junio pasado, el Servicio de Neurología y Psiquiatría del Hospital Luis Calvo Mackenna dictó en la Reunión Clínica semanal del Servicio de Pediatría una conferencia sobre la cannabis y la experiencia clínica obtenida hasta ese momento.

Desde el punto de vista internacional, la revista Epilepsia, órgano oficial de la ILAE (Sociedad internacional que acoge a la mayoría de los países del orbe, y que tiene mas de 100 años de vida), dedicó parte de su número de Junio pasado al tema “Cannabis y Marihuana Médica para la Epilepsia”, lo que es un apoyo para que los están “interesados en trabajar sobre el tema” (35)

2.1.2 Los pacientes.

Nuestra experiencia.

Los autores han tenido la oportunidad de controlar 5

niños con epilepsias superresistentes. Bajo decisión y responsabilidad de sus propios padres, éstos han dado aceite de cannabis a sus hijos. Se ha decidido excluir a 3 de ellos, por cuanto el tiempo de evolución es muy reducido, la información no es clara o no se respetan las indicaciones médicas. Además controlamos otros 6 pacientes que están en fase de línea basal. Las historias de los 2 pacientes se entregan a continuación:

Paciente 1 (Gráfico 1)

Este es un paciente nacido en 2001 y controlado con nosotros desde el año 2006. A los 5 meses de edad comenzó a presentar crisis tónico-clónicas generalizadas (CTCG), a las que posteriormente se unieron: crisis tónicas generalizadas al comer y espontáneas, crisis mioclónicas generalizadas y -ocasionalmente- crisis gelásticas. A pesar de esfuerzos destinados a determinar una etiología, hasta la fecha (Noviembre de 2014), ello no ha sido posible. Presenta además una discapacidad intelectual severa, una cardiopatía con CIA y CIV no operadas, síndrome de Weber, escoliosis dorsal, y es dependiente del adulto en actividades de vida diaria. El examen neurológico revela conexión ambiental muy escasa, microcefalia, diplegia espástica con reflejos osteotendinosos exaltados, Babinski presente. El EEG presenta espiga onda lenta multifocal y la resonancia magnética cerebral, atrofia cerebral. Exámenes metabólicos son normales.

Número de crisis epilépticas al día según tipo de crisis y uso de cannabis
Paciente 1

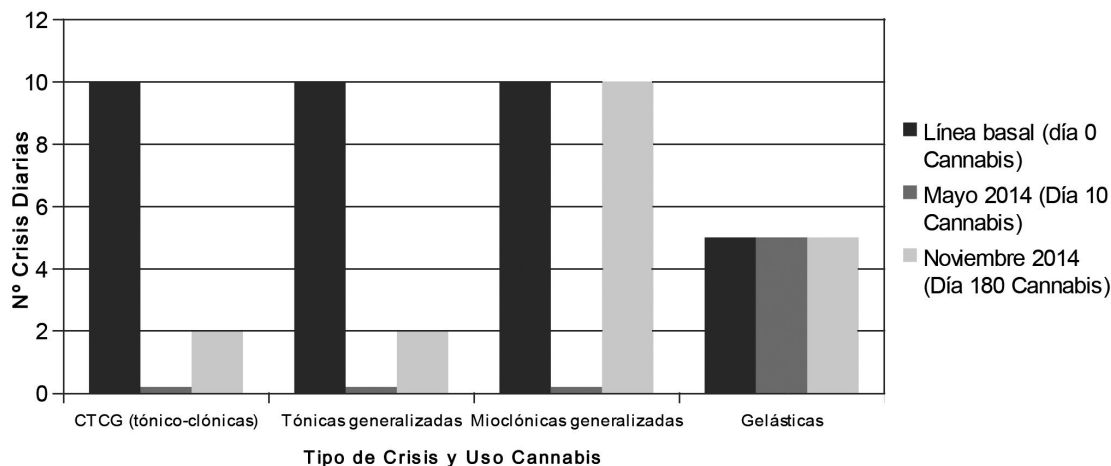


Gráfico 1

Las crisis generalizadas son de duración variable (de 3 hasta 10 minutos) y la frecuencia fluctúa entre 2 a 10, a incontables al día; en tanto que las focales son de corta duración con frecuencia muy variable. Nunca ha estado un día completo sin crisis. Ha recibido, sin éxito, el siguiente tratamiento disponible: fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, ácido valproico, primidona, topiramato, levetiracetam, oxcarbazepina, lamotrigina, lacosamida, clobazam, zonisamida, pregabalina, clorazepato, dieta cetógena y callosotomía total.

En Mayo de 2014, a propia iniciativa y responsabilidad de los padres, ellos inician la administración de cannabis (dosis equivalente a 2 lentes al día) de aceite de cogollo de la cepa denominada “Juanita la Milagrosa”; sin modificar las dosis de levetiracetam (42 mg/kg/día) y primidona (14 mg/kg/día) para 35 kilos de peso. Retrospectivamente, se determina para el mes de Abril de 2014 (30 días), una línea de base para las crisis epilépticas. La línea basal de CTCG y crisis tónicas espontáneas es de 10 al día; para las crisis mioclónicas la línea de base marca incontables al día, y las gelásticas son ocasionales. Para las crisis tónicas generalizadas al comer, la línea de base la constituye cada comida.

La evolución de las crisis generalizadas no mioclónicas (CTCG y tónicas), revela que en Mayo estuvo 10 días sin crisis (tiempo máximo sin crisis en su vida); pero posteriormente, en ese mes y en Junio, Julio y Agosto, se presentan en cantidad de 1 a 2 al día, o bien ninguna al día. El resto de crisis no ex-

perimentó variaciones en su frecuencia. En Agosto estuvo algunas jornadas sin cannabis y reaparecieron las crisis generalizadas, 5 a 6 al día. Una vez re-administrada la cannabis, las crisis descendieron en frecuencia (0 a 2 al día) en los meses de Agosto, Septiembre, Octubre y Noviembre, pero sin modificación del resto de los eventos críticos. En su último control en Noviembre 2014, no se observó variación de las funciones cerebrales superiores y no fue posible obtener un control de su EEG.

Paciente 2 (Gráfico 2)

Este niño nació en 2005 y se controla con nosotros desde 2005 por presentar inicialmente síndrome de West. Posteriormente comenzó a presentar crisis parciales complejas con desviación cefálica a izquierda, espasmos tónicos de miembros superiores, crisis mioclónicas generalizadas y crisis tónicas generalizadas. Tiempo máximo sin crisis es de 5 días al momento de inicio de vigabatrina, en 2006. Es portador, además, de una discapacidad intelectual severa; un trastorno de la deglución, con gastrostomía; cifoescoliosis dorsal; nevus pigmentario gigante dorsal; y trastorno de fase retrasada del sueño. Desde la etiología, su cuadro es debido a una encefalopatía hipóxico-isquémica secundaria a asfixia anestésica. Al examen, presenta escasa conexión ambiental, con compromiso en el contacto ocular, microcefalia, hemiparesia doble espástica y signos piramidales, retracciones aquilianas e isquiotibiales. Asocia el mencionado nevo pigmentario gigante dorsal, y otros pequeños, distribuidos en diferentes partes del cuerpo. Dependiente del adulto

Número de crisis epilépticas al día según tipo de crisis y uso de cannabis

Paciente 2

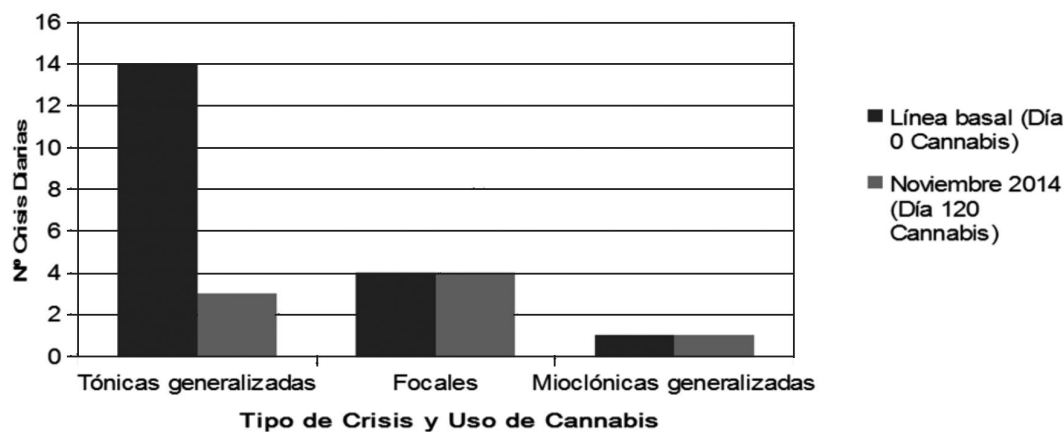


Gráfico 2

en actividades de vida diaria. El EEG presenta espiga onda lenta multifocal; en la actualidad, exhibe espiga-onda lenta generalizada de alto voltaje, continua, en más del 50% del sueño no REM. La resonancia magnética revela lesiones hipóxicas difusas y atrofia cerebral. Los exámenes metabólicos han sido normales.

Las crisis tónicas generalizadas son de variable duración (1 a 2 minutos) y se presentan diariamente, entre 5 a 14 al día. Las crisis focales son de menos de un minuto de duración, y se presentan 3 a 4 veces al día. Las crisis mioclónicas generalizadas ocurren al menos una vez al día. Ha recibido sin éxito, el siguiente tratamiento disponible: vigabatrina, fenobarbital, ácido valproico, primidona, levetiracetam, lamotrigina, lacosamida, dieta cetógena, gabapentina, tioridazina, baclofeno, melatonina y toxina botulínica.

Desde el 23 de Julio de 2014, por propia iniciativa y responsabilidad de los padres, ellos inician la administración de cannabis (dosis diaria equivalente a 2 lentejas) de aceite de cogollo de la cepa llamada "Juanita la Milagrosa", sin modificar el resto de la medicación diaria: vigabatrina (90 mg/kg/día), levetiracetam (90 mg/kg/día), fenobarbital (4,5 mg/kg/día), lacosamida (4,5 mg/kg/día) y tioridazina (2,3 mg/kg/día), para 22 kilos de peso. Retrospectivamente, se determina para los meses de Junio y Julio una línea de base de crisis: para las crisis tónicas de 14 al día, para las crisis focales de 2 a 4 al día, y para las crisis mioclónicas 1 a 2 al día.

La evolución durante los meses de Agosto, Septiembre, Octubre y Noviembre informa que las crisis tónicas generalizadas son 3 o menos al día, pero las crisis focales y las mioclónicas persisten con la frecuencia de la línea de base. En su último control en Noviembre 2014, su trastorno de deglución había mejorado significativamente, observándose además una leve mejoría de la alerta y conexión con el ambiente. Un control de EEG no experimentó cambios.

Comentario

Se trata de 2 niños controlados por nosotros por un largo tiempo, que iniciaron su epilepsia muy precozmente, con múltiples y muy frecuentes tipos de crisis (generalizadas y focales), que persistieron a

pesar de los numerosos AE recibidos (incluso con dieta cetógena y callosotomía en el paciente 1). Ambos cursaron con severo daño cerebral, discapacidad intelectual severa, microcefalia y síndromes piramidales. Los 2 niños presentan atrofia cerebral y los EEGs, específicos para epilepsia, están severamente alterados. Lo único que los diferencia neurológicamente es la etiología: en un niño es impensable y en el otro es secundaria a encefalopatía hipóxica.

Ambos reciben de sus padres la misma cepa de cannabis, logran una línea basal retrospectiva de al menos 30 días y ambos presentan una significativa disminución de las crisis generalizadas (del tipo CTCG y tónicas), después de un período de observación de 6 y 4 meses, respectivamente. Ambos pacientes no responden a crisis parciales y mioclónicas, sugiriendo que la cannabis es específica para las crisis generalizadas (11), apreciación que requiere el análisis de un mayor número de pacientes en trabajos bien controlados. Una de las diferencias entre ambos después de recibir cannabis, es que uno pareciera haber mejorado su contacto y el otro no. Se ha mencionado en la literatura este tipo de mejoría, que podría deberse a la eventual presencia de THC en el aceite de uno de los pacientes. Lo anterior también podría haberse debido a la disminución de las crisis en ese niño. Otra diferencia está marcada por la dosis que ambos pacientes reciben, pues los dos reciben la misma "dosis" total, pero sus pesos son diferentes.

Aunque tenemos la evidencia de una significativa disminución de las crisis generalizadas en ambos enfermos, el tiempo de observación no es lo suficientemente prolongado como para determinar definitivamente el rol de la cannabis en ello. Por otra parte, la evolución de la frecuencia de crisis en la epilepsia resistente no es lineal, sino que pueden incluso desaparecer por varios meses (en una evolución intermitente) o bien aparecer nuevos tipos de eventos críticos.

En conclusión, a pesar del resultado relativamente favorable con el uso de la cannabis en nuestros pacientes, es urgente y necesario realizar estudios más aceptables técnicamente, tiempos de observación más prolongados, determinar la composición exacta del producto y las dosis que deben emplearse.

2.1.3 Pacientes tratados. Una revisión de la literatura.

La literatura a disposición proporciona hasta la fecha un “débil evidencia” acerca de la eficacia de la cannabis y sus componentes en epilepsia resistente. Existe una falta de ensayos bien diseñados, controlados, longitudinales, randomizados y doble ciego (36). Sin embargo, tenemos a disposición numerosas comunicaciones disponibles de casos anecdóticos, así como ensayos limitados, que sustentarían los beneficios de la planta en las personas con epilepsia resistente, especialmente niños. Por otra parte, las autorizaciones para su uso aumentan consistentemente y son numerosos los países que han accedido a su uso terapéutico, como fue indicado más arriba.

Hasta donde tenemos conocimiento, la primera serie publicada, en 1978, corresponde a Mechoulam y Carlini (11), en la que 4 personas con epilepsia resistente recibieron por 3 meses, 200mg diarios de cannabidiol. Como contraparte, 5 sujetos recibieron placebo. El resultado indica que 2 pacientes quedaron libres de crisis, 1 tuvo mejoría parcial y en otro no hubo modificación de la frecuencia de las crisis. No hubo toxicidad. Este trabajo tiene limitaciones, por cuanto: no se conoce el tipo de crisis y la línea basal de ellas; no se define el concepto de mejoría parcial; no se determinó el manejo de otros AE; el número de pacientes de la muestra fue escaso, con limitado poder; no hubo randomización ciega; y no se contó con información sobre los placebos.

Cunha et al en 1980 (11), publicaron un grupo de 15 personas con epilepsia resistente del lóbulo temporal. Siete actuaron como placebo y 8 recibieron 200 a 300 mg de cannabidiol al día, por un período de 3 a 18 semanas. Siete de estos últimos mostraron una disminución en la frecuencia de las crisis, aunque hubo somnolencia en algunos pacientes. No se detalla tolerancia, y un placebo se trasladó a la muestra, lo que pervierte al universo. No se informó del manejo de los otros AE, si es que los hubo.

Ames y Cridland en 1986 (11), dan cuenta de 12 sujetos con retardo mental y epilepsia resistente, divididos en un grupo de 6 pacientes. De ellos, algunos recibieron 300mg al día de cannabidiol, durante 1 semana; otros recibieron 200mg diarios del fármaco, por 3 semanas. Otro grupo de 6 pacientes actuó como placebo. El resultado revela que no hubo di-

ferencia ente el grupo tratado y el grupo placebo y algunos tuvieron somnolencia, sin señalar el número. Esta presentación tiene numerosas fallas metodológicas y faltas de información, pues es una carta al director.

Trembly y Sherman en 1990 (11) informan en un póster de congreso, y después en un libro de su autoría, sobre 10 o 12 pacientes con epilepsia resistente tratados con cannabidiol, con 3 meses de línea basal y 6 meses de placebo. Se randomiza cannabis y placebo durante 6 meses por muestra, y después se realiza un “cross over” por 6 meses. Como resultado informan que no hubo cambio en frecuencia de crisis, ni en los test cognitivos y conductuales, y tampoco toxicidad. Los 4 trabajos mencionados presentan severas fallas metodológicas por lo que es imposible obtener de ellos alguna conclusión de utilidad.

“The Cochrane Collaboration” publicó una revisión de la bibliografía entre 1978 y 1990, sobre estos 4 últimos trabajos (que suman 48 pacientes). Como se ha comentado más arriba, tienen una baja calidad científica, aunque sugieren que la dosis de CBD en adultos fluctúa entre 200 a 300mg al día, la que es bien tolerada (37). En 2005 se presentó un poster (38) con 18 niños con epilepsia resistente tratados con AE tradicionales y con una solución de aceite de CBD al 2,5%, a una dosis de 20 gotas al día como un estudio abierto. Una niña disminuyó la frecuencia e intensidad de las crisis, mejoró la alerta y el lenguaje, todo lo cual permitió disminuir la ingesta de fenobarbital. Otra niña (portadora de síndrome de Lennox-Gastaut) recibió 30 gotas al día; disminuyó sus crisis y mejoró su conducta. El resto de los 16 niños, todos con epilepsias sintomáticas resistentes, recibieron CBD. Sólo 9 de ellos mantuvieron el CBD. El resto -a pesar de la mejoría en la frecuencia de las crisis, la conducta y la alerta- no pudo seguir pagando los 300 euros al mes que costaba el tratamiento. No hubo efectos adversos que requirieran retiro de CBD, y “a pesar de las bajas dosis administradas”, la mayoría disminuyó sus crisis en más del 25%. En todos mejoró la alerta y la espasticidad. Aunque la información es anecdótica y con fallas en la metodología, pareciera haber una respuesta favorable en relación a las crisis, a lo conductual y cognitivo, así como la ausencia de efectos adversos de relevancia. El aspecto económico puede ser un factor relevante que impida el manejo de los casos que lo requieran. En este estudio, tal como

en las citas anteriores, no se informa acerca de la concentración del cannabidiol indicado.

En el año 2013 se publicó (31) un trabajo sobre niños con epilepsia resistente tratados con cannabidiol en aceite fabricado en forma artesanal. Estos niños pertenecían a un grupo de padres que compartía información por Facebook, y 19 de ellos fueron captados por los investigadores. La información disponible revela que antes del uso de cannabis, los niños habían recibido 12 AE cada uno en promedio. El tipo de epilepsia incluyó las siguientes: Síndrome de Dravet, 13 pacientes; Síndrome de Doose, 4; Síndrome de Lennox-Gastaut, 1; y epilepsia idiopática, 1 paciente. Los investigadores encontraron disminución de la frecuencia de las crisis en 16 niños; en 3 no hubo variación. De los 16 con reducción de crisis, 2 quedaron libres de crisis; en 8 hubo reducción de ellas en más del 80%; y en 6 hubo una reducción del 25 al 60 %. De los 19 niños, se observó una disminución de las conductas de auto estimulación en 6; mejoría del hábito de sueño, en 12; aumento de la alerta, en 13; y mejor humor en 14 pacientes. Como efectos adversos se reportó disminución del apetito, en 1 niño; fatiga en 3 y somnolencia en 7 niños.

A pesar de las fallas metodológicas (contacto por Facebook, ausencia de línea de base, no-información sobre los AE que recibían, no-randomización, no-uso de placebo, ausencia de datos sobre dosis/concentración), este trabajo permite concluir que algunos pacientes responden a la ingesta de cannabis, incluso quedando sin crisis, como sucedió en 2 niños. Sin embargo, no conocemos el tiempo de observación post inicio del tratamiento, y tampoco se conoce cuanto era el lapso máximo que habían estado sin crisis antes de iniciar la cannabis (a objeto de descartar que el efecto sea una evolución natural de la enfermedad). Por otra parte, un grupo de pacientes, 8 de 19, tuvieron una reducción de crisis superior al 80%. No hay que olvidar que los niños eran portadores de epilepsias de difícil manejo y encefalopáticas, y las investigaciones en este campo aprueban los AE si reducen las crisis en más de un 50%. Hay que destacar también los efectos positivos sobre el sueño, el humor y la alerta. Como no se sabe la composición y la concentración de CBD y THC que ingerían los pacientes, no es posible determinar el responsable de los efectos beneficiosos colaterales. Entre los efectos adversos solo la som-

noencia tiene un número relevante, pero también la pueden originar otros AE.

El caso de Charlotte Figi, de 5 años, (12) se presenta aquí por constituir un caso emblemático publicado en la revista *Epilepsia*. Esta paciente, portadora de un síndrome de Dravet confirmado con estudio del gen SCN1A, presentaba hasta 50 crisis tónico-clónicas generalizadas al día, resistentes a los AE. Se inició tratamiento sublingual de extracto con alta concentración de cannabis, a dosis de 4mg/lb, con lo se redujeron los episodios, a 2 o 3 crisis nocturnas. Al bajar la dosis a 2mg/lb reaparecieron 5 a 10 CTCG al día, con lo cual se retornó a la dosis anterior y resultados anteriores. Al efectuar la misma reducción de dosis en 2 ocasiones distintas separadas por tiempo, se originaba el mismo efecto. El control total para observar efecto de cannabis fue de 20 meses. El caso ilustra la sensibilidad de la cannabis a las CTCG, así como la dependencia de la dosis para obtener un buen resultado. Además, sugiere trabajar con extractos de plantas farmacológicamente elaboradas.

Otro trabajo fue recientemente publicado por GW Pharmaceutical, (39) siendo realizado en el Centro Médico Langone de la Universidad de Nueva York y la Universidad de California, por el Dr. Orrin Devinsky. Informa de 62 pacientes, que se redujeron a 27, mayoritariamente niños con epilepsia resistente (9 con síndrome de Dravet), con una edad promedio de 10,2 años. Estos pacientes recibieron, con una línea de base de 4 semanas, el fármaco Epidiolex® (cannabidiol puro, aún no aprobado por la FDA). Los resultados revelaron que, tras 12 semanas, la muestra total disminuyó sus crisis en al menos 44%, y 4 enfermos estaban libres de crisis. Los 9 niños portadores de síndrome de Dravet disminuyeron sus crisis convulsivas en un 52%, y al final del estudio 3 pacientes estaban sin crisis. Los efectos adversos (en 62 pacientes) fueron: somnolencia en 40%, fatiga en 26%, diarrea en 16%, disminución del apetito en 11% y aumento del apetito en 10%. En la mayoría de los pacientes (80%) los efectos adversos fueron leves, y aunque en 7 fueron serios, no hubo retiro de medicamentos. Un paciente presentó muerte súbita inexplicable (SUDEP) no atribuible al Epidiolex®. Como defectos a mencionar, la comunicación no revela la dosis, no hay placebo ni doble ciego, no informa la composición exacta del producto y no hubo randomización.

2.2 Perspectivas a futuro del cannabidiol

María Roberta Cilio, de la Universidad de California (6) y Orrin Devinsky de la Universidad de Nueva York (11), han recibido aprobación por la FDA para realizar una investigación con Epidiolex® en niños de 1 a 18 años con epilepsia refractaria, síndrome de Dravet y de Lennox-Gastaut. El trabajo lo realizarán 6 instituciones hospitalarias con 25 pacientes cada una, con el objetivo de determinar la tolerabilidad, seguridad, frecuencia de crisis, dosis óptima del medicamento, e interacciones. El inicio del ensayo será en Enero de 2015. Estudio será randomizado y doble ciego, con cannabidiol (GWP42003-P) vs placebo. Los autores plantean estrictos criterios de inclusión y exclusión, así como los relacionados con el seguimiento primario y secundario de los niños. (19, 20, 40, 41, 42, 43).

La autorización otorgada en Nueva York al trabajo precedente se acompañó del otorgamiento en Enero de 2014 de un programa que permitiría a 20 hospitales recetar marihuana, para uso médico en cáncer y otras enfermedades graves. (44).

En conclusión, la epilepsia refractaria en niños es una patología a la que la medicina tradicional no ha logrado dar una respuesta satisfactoria, lo que implica un enorme sufrimiento de quienes la padecen y sus familias. Entre otras múltiples alternativas terapéuticas algunos de los padres de estos niños han decidido utilizar, como medida compasiva, cannabidiol. Existe evidencia a nivel de ciencias básicas que relaciona el uso del cannabidiol con una disminución de crisis epilépticas y de su mortalidad. En relación a la experiencia clínica y evidencia en humanos, sólo disponemos de estudios pequeños, con importantes fallas metodológicas; y de reportes de casos, que mostrarían un efecto beneficioso del cannabidiol como tratamiento coadyudante de la epilepsia. Estudios de mayor peso metodológico están siendo llevados a cabo. Paralelo a la investigación científica, muchos padres de niños con epilepsia refractaria han decidido, por su propia voluntad, administrar cannabidiol. Nos parece fundamental seguir estas líneas de investigación y, mientras no tengamos mayores respuestas médico-científicas, poder acompañar a nuestros pacientes y sus familias que han optado por alternativas terapéuticas diferentes a la medicina tradicional.

REFERENCIAS

- 1 Chiofalo N, Kirshbaum A, Schoenberg B, Olivares, Valenzuela B et al.: Estudio epidemiológico de las enfermedades neurológicas en Santiago Metropolitano. *Rev Chil Neuro-Psiquiat* 1992; 30: 335-341.
- 2 Grupo Normativo Nacional para la Epilepsia en Chile. 2002 Política y Plan Nacional para la Epilepsia en Chile. Coordinador: Marcelo Devilat. Ministerio de Salud. Santiago de Chile. 2002.
- 3 Devilat M, Carrizosa J. Epilepsia refractaria en niños. Visión retrospectiva sobre su diagnóstico y manejo. *Rev Chil Neuro-Psiquiat* 1996; 34: 241-246.
- 4 Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie M, Hauser WA et al. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010; 51(6): 1069-1077.
- 5 Ministerio de Salud. Garantías Explícitas en Salud. Guía Clínica. Epilepsia No Refractaria en Personas desde 1 año y menores de 15 años. Santiago: Minsal 2008.
- 6 Cilio MR, Thiele EA, Devinsky O. The case for assessing cannabidiol in epilepsy. *Epilepsia* 2014; 55(6): 787-790.
- 7 Devilat M, Rivera G, Gómez V, Sepúlveda JP. Mortalidad en niños con epilepsia. Estudio prospectivo. *Rev Neurol* 2004; 38: 607-614.
- 8 Devilat M, Gómez V. Tratamiento de 60 niños con epilepsia resistente. *Rev Chil Epilepsia* 2010; 10(2): 5-13.
- 9 Boon P, Vonck K, De Herck, V, Van Dycke A, Goethals M et al. Deep Brain Stimulation in Patients with Refractory Temporal Lobe Epilepsy. *Epilepsia* 2007; 48(8): 1551-1560.
- 10 Lin LC, Lee WT, Wang CH, Chen HL, Wu HC, et al. Mozart K. 448 acts as potential add-on therapy in children with refractory epilepsy. *Epilepsy Behav* 2011; 20: 490-493.
- 11 Devinsky O, Cilio MR, Cross H, Fernández-Ruiz J, French Ch et al. Cannabidiol: Pharmacology and potencial therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders. *Epilepsia* 2014; 55(6): 791-802.
- 12 Maa E, Figi P. The case for medical marijuana in epilepsy. *Epilepsia* 2014; 55(6): 783-786.

- 13 Robson PJ. Therapeutic potencial of cannabinoid medicines. *Drug Test Analysis* 2013; DOI 10.1002/dta 1529.
- 14 Zhu HL, Wan JB, Wang YT, Li BC, Xiang C et al. Medicinal compounds with antiepileptic/anticonvulsant activities. *Epilepsia* 2014; 55(1): 3-16.
- 15 www.farmaciamapuche.cl
- 16 www.repchecha.com
- 17 www.telesurtv.net
- 18 www.OMS.com
- 19 www.medscape.com
- 20 Clinicaltrials.gov
- 21 Declaración conjunta sobre Cannabis. 29.11.2014.
- 22 www.sag.cl
- 23 Koppel BS, Brust JC, Fife T. Systematic review: Efficacy and safety of medical marijuana in selected neurologic disorders: Report of the Guideline Development Subcommittee of American Academy of Neurology. *Neurology* 2014; 82: 1556-1563
- 24 Gordon E, Devinsky. Alcohol and marijuana: Effects on the epilepsy and use by patients with epilepsy. *Epilepsia* 2001; 42(10): 1266-1272.
- 25 Laprairie R., Kelly M., Denovan-Wright E. The dynamic nature of type 1 cannabinoid receptor (CB1) gene transcription. *Brit J Pharmacol* 2012; 167: 1583-1595
- 26 Marsicano G, Goodenough S, Monory K, Hermann H, Eder M et al. CB1 Cannabinoid receptors and on-demand defense against excitotoxicity. *Science* 2003; 302: 84-88
- 27 Hill T, Cascio M, Romano B, Duncan M, Pertwee R. et al. Cannabidiol-rich cannabis extracts are anticonvulsant in mouse and rat via CB1 receptor-independent mechanism. *Brit J Pharmacol* 2013; 170: 679-692.
- 28 Fernández-Ruiz J. Fármacos cannabinoides para las enfermedades neurológicas : ¿que hay detrás? *Rev Neurol* 2012; 54(10): 613-628.
- 29 Devinsky O, Ghosh P, Bhattacharya SK. Anticonvulsant action of cannabis in the rat: role of monoamines in the brain. *Psychopharmacology* 1978; 59: 293-297.
- 30 Segal M, Edelstein EL, Lerer B. Interaction between delta-6-tetrahydrocannabinol and lithium at the blood brain barrier in rats. *Experientia* 1978; 34: 629.
- 31 Porter B, Jacobson C. Report of a parent survey of cannabidiol-enriched cannabis use in pediatric treatment-resistant epilepsy. *Epilepsy Behav* 2013; 29: 574-577.
- 32 Quintanilla C, Devilat M. Costo del tratamiento de la epilepsia tratada con antiepilépticos de segunda generación, no proporcionados por el Hospital. Poster en XXXII Congreso de la Sociedad de Psiquiatría y Neurología de la Infancia y Adolescencia. Punta Arenas 2014.
- 33 Devilat M, Riffo C, Cuadra L. Evaluación de niños con epilepsia resistente a los antiepilépticos derivados a cirugía. 1996 a 2010. *Rev Chil Epilepsia* 2013; 13 (1): 40-49.
- 34 Devilat M, Troncoso M. Epilepsia con retardo mental en mujeres. *Rev Chil Epilepsia* 2014; 14(1): 4-13.
- 35 Matthern G, Nehlig A, Sperling M. Cannabidiol and medical marijuana for the treatment of epilepsy. *Epilepsia* 2014; 55(6): 781.
- 36 Szafarsky JP, Bebin EM. Cannabis, cannabidiol, and epilepsy. *Epilepsy Behav* 2014 DOI. org. /10.1016/j.yebeh.2014.08.135.
- 37 Gloss D, Vickrey B. Cannabinoids for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 6: CD009270)
- 38 Pellicia A, Grassi G, Romano A, Crocchialo P. Treatment with CBD in oily solution of drug resistant pediatric epilepsias 2005. www.cannabis-med.org
- 39 www.gwpharm.com
- 40 www.jacksarmy.org
- 41 www.ucsf.edu
- 42 www.nj.com
- 43 www.thestar.com
- 44 www.elcomercio.pe
- 45 Rahbari M, Rahbari NN. Uso compasivo de productos medicinales en Europa: situación actual y perspectivas. *Boletín de la Organización Mundial de la Salud* 2011; 89: 163. www.who.int