



***Eficacia de la utilización del cannabidiol (CBD) en el tratamiento
complementario de la epilepsia refractaria en adultos.***

***Efficacy of the use of cannabidiol (CBD) in the complementary treatment of
intractable epilepsy in adults.***

Año 2022

Trabajo Final de Carrera

(Tesis)

Alumno:

Juan Manuel Risso Bonavento

JuanManuel.RissoBonavento@alumnos.uai.edu.ar

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

Universidad Abierta Interamericana

Tutor:

Pablo German Diaz

(INFO)

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

Universidad Abierta Interamericana

Resumen

Introducción: La epilepsia es una enfermedad neurológica que tiene una forma particular y resistente a los tratamientos conocida como “epilepsia refractaria”. Su abordaje es un desafío, ya que los pacientes suelen ser medicados con hasta 3 fármacos diferentes, sin lograr reducir la aparición de las crisis. Por ello, en búsqueda de soluciones alternativas, el CBD aparece como una opción complementaria. Si bien esta sustancia ha sido probada en niños y jóvenes, no se cuenta con suficiente material investigativo referido a los adultos. **Material y métodos:** Se llevó a cabo una revisión sistemática cualitativa retrospectiva para determinar la eficacia del uso del CBD en adultos con epilepsia refractaria. **Resultados:** Solo 6 publicaciones científicas cumplieron con los criterios de inclusión de la búsqueda, que se limitó al periodo entre 2016 y 2021. En ellas se expresa con bastante claridad que no existen elementos suficientes para corroborar la eficacia del CBD en adultos con epilepsia refractaria. De todas maneras, los efectos adversos son poco frecuentes y transitorios. **Conclusión:** Por lo antedicho, es recomendable que los profesionales de la salud consideren la prescripción de CBD para adultos con epilepsia refractaria, ya que aunque no haya suficiente evidencia, su agregado a la terapia tradicional podría mejorar las crisis de algunos pacientes con pocas reacciones indeseadas.

Palabras Clave: Epilepsia; Convulsiones; Cannabidiol; Anticonvulsivantes; Antiepilépticos.

Abstract

Background: Epilepsy is a neurological disease that has a treatment-resistant form. Its approach is a challenge, since patients are usually medicated with up to 3 different drugs, without being able to reduce the appearance of crises. Therefore, in search of alternative solutions, cannabidiol (CBD) appears as a complementary option. Although this substance has been tested in children and adolescents, there is not enough research referring to adults. **Material and methods:** A retrospective qualitative systematic review was carried out to determine the efficacy of CBD use in adults with intractable epilepsy. **Results:** Only 6 scientific publications were considered with the inclusion criteria of the search. The period was between 2016 and 2021. There are insufficient elements to corroborate the efficacy of CBD in adults with intractable epilepsy. However, side effects are infrequent and transitory. **Conclusion:** It is recommended that health professionals consider the prescription of CBD for adults with intractable epilepsy. Although there is not enough evidence, its addition to the traditional therapy could improve the seizures of some patients.

Keywords: Epilepsy; Seizures; Cannabidiol; Anticonvulsants; Antiepileptics.

INTRODUCCIÓN

La epilepsia es una enfermedad neurológica relativamente frecuente (1) si se la compara con otras patologías de la misma índole que responden a un patrón de presentación no transmisible (ENT). Podríamos decir, entonces, que es una de las ENTs neurológicas más

prevalente en la población mundial y de las que afectan la calidad de vida en forma notoria (2).

Dentro de este grupo de pacientes que, de por sí, se encuentran frente a una situación de difícil manejo, es posible distinguir a un subgrupo constituido por las personas epilépticas que padecen convulsiones refractarias (3).

Para estos pacientes no hay soluciones inmediatas y, a veces, parece no haber solución. Si bien se aplican protocolos con combinación de fármacos distintos y con antiepilépticos no convencionales (3,4), siempre parece quedar un remanente de personas que continúan con las crisis rebeldes a la terapéutica convencional.

Para este subgrupo habría una opción en el empleo de derivados cannabinoides que sean capaces de modular la actividad neuronal (5). Sobre todo el cannabidiol (CBD) y el tetrahidrocannabinol (THC) han aparecido en el horizonte terapéutico como opciones.

La investigación sobre los cannabinoides y su uso terapéutico ha atravesado diversas etapas y cada vez se afianza más (6). Sobre todo la referente al CBD, ya que a diferencia del THC, tiene un estatus legal que habilita su comercialización en varios países.

En este sentido, sobre el CBD se tiene documentación de respaldo científico para incluirlo dentro de las sustancias aprobadas por organismos gubernamentales para su uso en la epilepsia refractaria (5). Y es por ello que este trabajo de revisión sistemática toma como eje al CBD para evaluar su efectividad en adultos epilépticos con baja respuesta a la medicación tradicional y convencional.

El CBD interactúa con receptores del sistema endocannabinoide (6,7). En específico, se une a los receptores CB1 y CB2. El CBD es capaz de modular a la serotonina. Esto significa que puede cambiar la acción y la concentración del neurotransmisor. A esto debemos sumar la capacidad de modular, también, la neuroinflamación (1).

Aunque la fórmula química de ambas sustancias es igual, lo que cambia es la conformación espacial de las moléculas. Esta pequeña diferencia es suficiente para provocar efectos diferentes en el cuerpo humano.

La principal de estas diferencias es el efecto psicotrópico (7,8). El THC tiene la capacidad de causar alteraciones del estado de consciencia. Como ya adelantamos, el CBD no posee ese efecto.

Aun así, el THC también podría tener usos medicinales, aunque no en el campo de la epilepsia refractaria. Se han realizado estudios científicos para valorar su aplicación en el tratamiento del dolor crónico, en el glaucoma y en los vómitos inducidos por quimioterapia (9,10,11).

El CBD, por su parte, además de ser analgésico, sería un antiepiléptico para casos refractarios (11), así como constituiría una alternativa a los antidepresivos en algunos pacientes (12).

Pese a todos los hallazgos que ya existen sobre la temática, las hipótesis de trabajo se siguen suscitando en el campo investigativo del CBD. Y los profesionales de la medicina que interactúan con pacientes epilépticos en su cotidianeidad, sobre todo en áreas geográficas con poca accesibilidad a las especialidades neurológicas, suelen carecer de las evidencias disponibles para tomar o no la decisión de derivar a un paciente que no responde a los medicamentos habituales antiepilépticos.

Se espera con este trabajo de revisión sistemática de la evidencia hacer un análisis de diferentes fuentes de información confiables que puedan orientar a los profesionales sobre la repercusión, la efectividad y la real acción terapéutica del CBD en pacientes epilépticos que han sido refractarios a otros tipos de terapias. Se considera de gran importancia la exposición de los resultados para los médicos tratantes, así como para los pacientes. La participación de los implicados directos es cada vez más frecuente y deseable en los sistemas sanitarios. Ellos son quienes, al fin y al cabo, recibirán las sustancias que podrían cambiar su modo de vida.

Considerando el avance en el conocimiento acerca del tema, estudiar diversos artículos internacionales de publicaciones prestigiosas para ordenar la información resulta conveniente.

Así es que llegamos a la pregunta de investigación que guiará esta revisión: ¿qué evidencia científica sobre los beneficios del uso de CBD en la epilepsia refractaria en adultos puede considerarse para su aplicación clínica?

MATERIALES Y MÉTODOS

El estudio siguió un diseño retrospectivo de revisión de material bibliográfico, mediante una síntesis de la evidencia y de los datos disponibles sobre la asociación entre los beneficios de la terapia con CBD en pacientes epilépticos refractarios a las terapias convencionales con fármacos clásicos prescritos solos o en combinación.

La población de estudio constó de un conjunto de publicaciones científicas de revistas médicas indexadas que tienen como objetivo validar o no la eficacia del CBD como tratamiento de la epilepsia refractaria en adultos.

La revisión es de índole cualitativa, con algunos aspectos cuantitativos si lo amerita la comparativa numérica de resultados en pacientes. Se distingue de un metaanálisis, ya que no se agruparán los resultados para formar una muestra mayor, sino que se pondrá en discusión la evidencia obtenida con otra bibliografía al respecto y buscando una conclusión general.

La pregunta de investigación, justamente, plantea la duda sobre la existencia de evidencia que justifique el uso del CBD en la epilepsia refractaria de adultos. Para ello, el plan de análisis de datos siguió un patrón de ordenamiento de los datos cualitativos recabados para establecer si la tendencia general de las investigaciones de los últimos años coinciden o no en la validez de la hipótesis de este trabajo.

Para delimitar el intervalo temporal se consideran trabajos científicos publicados en los últimos 5 años, de modo que la evidencia sea reciente. Los mismos fueron buscados en las bases de datos conocidas como PubMed, Google Académico, Cochrane y Biblioteca Virtual de Salud.

En dichos buscadores académicos se insertaron las siguientes palabras clave:

- CBD.
- Epilepsy.
- Adults.

Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

- Estudios publicados entre los años 2015 y 2021.
- Publicaciones de revistas indexadas a nivel internacional.
- Ensayos clínicos con método aleatorizado y doble ciego.
- Revisiones sistemáticas con población adulta.
- Metaanálisis.

Por otro lado, los criterios de exclusión fueron los siguientes:

- Artículos duplicados en los buscadores tras aplicar los criterios ya mencionados.
- Publicaciones de revistas, páginas webs o portales electrónicos que no forman parte de revistas médicas indexadas.
- Ensayos clínicos con poca calidad en su metodología por no utilizar muestras aleatorizadas o carecer de doble ciego.
- Publicaciones en idiomas diferentes al español o al inglés.

Una vez realizada la selección inicial, se procedió a la lectura de los títulos para hacer el primer achicamiento de la muestra. Luego, sobre las publicaciones que superaron este primer umbral se realizó la lectura de los resúmenes o abstracts, de manera que se pudiesen detectar fallas metodológicas que funcionasen como criterios de exclusión.

Habiendo separado los artículos con falta de coherencia y aquellos con falla metodológica, se procedió a la lectura de los que cumplían con los criterios de inclusión y que no habían sido excluidos de la muestra final. Con ellos se realizó un análisis cualitativo de la información de los resultados, la discusión y las conclusiones, buscando puntos en común que validaran o no la hipótesis.

RESULTADOS

La muestra inicial de artículos científicos que arrojó la búsqueda bibliográfica con las palabras clave ya descritas estuvo constituida por 98 publicaciones, entre

las cuales hubo que descartar 5 por no cumplir con el criterio cronológico, a pesar de haber insertado el parámetro en los buscadores académicos. Sobre esta muestra inicial se descartaron 63 artículos que eran duplicados, por lo que la muestra se redujo a 35 artículos. Tras la lectura del título, 6 artículos se descartaron por tratarse, en realidad, de poblaciones netamente infantiles o porque se vislumbraba que el objetivo de los autores no era la medida de la efectividad del CBD, sino otros aspectos secundarios, como solo los efectos adversos, por ejemplo.

Sobre esta nueva muestra de 29 artículos se procedió a la lectura del resumen o abstract. Por metodología no confiable, por muestreo insuficiente o por la presencia de sesgos de detección inmediata, la cantidad de artículos se redujo a 15. De estos 15, solo se pudo acceder a la lectura completa, por cuestiones de código cerrado, suscripciones pagas o imposibilidad de acceder al full text, en 6 oportunidades.

Por ende, la muestra final para esta revisión sistemática de la efectividad del uso del CBD en el tratamiento de la epilepsia refractaria, se compone de los siguientes elementos:

“Cannabidiol in the treatment of epilepsy: a focused review of evidence and gaps” del año 2020 (13): según los autores, el CBD resulta un tratamiento efectivo si se aplica a pacientes que padecen el síndrome de Dravet o el de Lennox-Gastaut. No recomiendan el empleo de las versiones combinadas con THC para potenciar el efecto séquito, ya que los riesgos de los efectos psicotrópicos serían mayores y difíciles de controlar. Según los resultados analizados, el CBD como adyuvante en los dos síndromes mencionados no es una sustancia que pueda reemplazar a los medicamentos habituales y clásicos, ya que en las series analizadas no han encontrado que las crisis se interrumpan de manera significativa. Se impone para estos pacientes bajo terapéutica con cannabinoides que haya un seguimiento estricto de las variables hepáticas por el riesgo de hepatotoxicidad. Los autores

recomiendan estudiar, a futuro, los efectos adversos a largo plazo que podría haber, sobre todo a nivel psiquiátrico y cognitivo. De todos modos, no descartan que el CBD se recete si las otras alternativas ya fueron exploradas en un paciente y el mismo no responde de la manera deseada.

“Cannabinoids in the treatment of epilepsy: a review” del año 2021 (14): según los autores, la quita de barreras legales para la experimentación con CBD ha mejorado la evidencia disponible, por lo que podrían contabilizarse hasta 5 ensayos aleatorizados en curso en este momento que serían capaces de validar hipótesis en este terreno. Por lo pronto, es difícil afirmar, según sus conclusiones, que el CBD por sí solo sea capaz de tratar la epilepsia refractaria con efectividad. Lo que se tienen son reportes de casos positivos, pero también baja tasa de significancia si se consideran los ensayos llevados adelante con buena metodología. Al no existir un consenso general sobre cuáles son los mecanismos de acción intrínsecos de la acción del CBD en el tejido cerebral, se sigue especulando con su potencia como sustancia única o su capacidad de potenciar los beneficios gracias al efecto séquito. En este sentido, los autores abogan por un aumento en el volumen de las experimentaciones con cannabinoides combinados.

“Cannabidiol therapy for refractory epilepsy and seizure disorders” del año 2021 (15): la revisión realiza una comparativa entre las evidencias que existen sobre el uso del CBD en niños con distintos síndromes y la información para la aplicación en los adultos. Los ensayos clínicos parecen focalizar la atención en la población pediátrica, de manera que se pueden contabilizar diversas investigaciones que analizan el efecto del cannabidiol en las convulsiones refractarias de los niños, la esclerosis tuberosa infantil y el síndrome de Rett. Pero los resultados de seguridad y eficacia en esa subpoblación no podrían extrapolarse a los adultos con cuadros clínicos similares, por lo que a día de hoy sería imposible

certificar que el CBD es efectivo para adultos con epilepsia refractaria.

“Highly purified cannabidiol for epilepsy treatment: a systematic review of epileptic conditions beyond Dravet syndrome and Lennox–Gastaut syndrome” del año 2021 (16): según los autores, la aprobación legal para el uso de una solución oral de CBD de grado farmacéutico es un hito histórico que brinda seguridad a los pacientes. De manera que la disponibilidad de un fármaco regulado por las agencias gubernamentales debería suponer un punto de inflexión para mejorar la evidencia sobre su efectividad. En este sentido, el trabajo remarca que con los datos experimentales existentes ya se puede demostrar la seguridad del CBD para la terapéutica de síndromes complejos vinculados a la epilepsia y a las crisis convulsivas. Tanto niños como adultos podrían beneficiarse de la sustancia en caso de padecer trastorno por deficiencia de CDKL5, síndrome de Aicardi, encefalopatía SYNGAP1 y síndrome de Sturge-Weber. Estas enfermedades raras se enmarcan en el amplio uso medicinal del cannabis purificado para las epilepsias refractarias. Así mismo, no sería prudente trasladar estos resultados a productos diferentes al CBD puro, pues los autores entienden que se necesitarían otros esquemas e investigación para validarlos. La purificación del CBD abriría el camino para tratar, por ejemplo, encefalopatías epilépticas con retrasos en el desarrollo neurológico que hoy no cuentan con medicamentos aprobados. Los pasos a seguir serían las investigaciones adicionales, aunque esto se limita por motivos económicos, ya que las enfermedades raras no tienen el mismo presupuesto que las otras.

“Evidence for cannabis and cannabinoids for epilepsy” del año 2018 (17): este metaanálisis incluyó a pacientes de diversas edades para hacer una comparativa, tomando a niños y a adultos. A diferencia de otras revisiones sistemáticas, los autores consideraron también reportes de casos y aquellos estudios que implicaron encuestas de autollenado por parte de los sujetos

participantes. Se evaluaron las respuestas a cannabinoides derivados de plantas en forma más artesanal, con poco control sobre las concentraciones, así como preparados farmacológicos aprobados por instituciones gubernamentales. Tanto en edad pediátrica como en adultos, las poblaciones bajo estudio tuvieron una leve reducción de las crisis a lo largo de los intervalos reconocidos, pero esa mejoría se percibió con mayor certeza en los productos farmacológicos que habían pasado por algún tipo de control externo sobre su concentración. De todos modos, no hubo remisiones completas y los sujetos siguieron padeciendo las crisis convulsivas, aunque en menor grado y con menos frecuencia.

“Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial” del año 2016 (18): se trató de un ensayo prospectivo, de seguimiento en 11 centros hospitalarios de Estados Unidos, con una población comprendida entre pediátricos y adultos jóvenes hasta 30 años. Los pacientes fueron tratados con un extracto de CBD disuelto en una solución hecha con aceite de sésamo. La misma se suministró por vía oral. La dosis inicial se tituló progresivamente y las observaciones se extendieron por 12 semanas para constatar las variables de estudio. Al finalizar el seguimiento, se estimó que el 50 % de la muestra redujo en un 40 % la frecuencia de las convulsiones, respecto a la línea de base previa a la administración del CBD. Un 13 % de los pacientes transcurrió los 3 meses de observación sin presentar convulsiones en absoluto. Y los efectos adversos reportados se catalogaron como leves o moderados, sin persistencia luego de suspender el uso del cannabidiol, con mayor incidencia en aquellos pacientes que consumieron dosis superiores a los 15 miligramos por kilogramo de peso corporal al día.

DISCUSIÓN

El uso del CBD para el tratamiento complementario de la epilepsia refractaria en adultos parece tener algunos espacios vacíos que la evidencia todavía no logra rellenar. Esta falta de contundencia en varios estudios y las fallas metodológicas que reportan ciertos metaanálisis hacen pensar que todavía queda un largo camino por recorrer para avalar con protocolos estandarizados la aplicación medicinal de la sustancia en este subgrupo poblacional.

Los ensayos controlados en seres humanos deberían incrementarse para acelerar la consecución de la evidencia que está faltando (19). En parte, el estatus legal ha sido un obstáculo para avanzar (14), pero también se han encontrado limitaciones por parte de las instituciones científicas y de los mismos investigadores, que no aceleran sus proyectos por una cuestión de prudencia que se desprende de la opinión pública y la falta de financiamiento. El uso medicinal del cannabis todavía atraviesa por prejuicios que resultan difíciles de sortear, en especial cuando no queda clara la diferencia entre CBD y THC, así como la posibilidad real de los efectos psicotrópicos.

En la edad infantil parece ser diferente la situación (20). Es posible que la evidencia más antigua en este campo (9) haya facilitado otros caminos investigativos y se haya llegado antes a la conclusión de que el CBD en ciertos síndromes epilépticos es una opción efectiva (5,18). No así con los adultos, que no siempre son incluidos en los protocolos, quizás por la tendencia a considerar que la refractariedad es propia de la infancia.

También la regulación y el estatus legal parece ser distinto cuando se trata de investigación con adultos. La controversia por el posible empleo recreativo y una adicción que se derivaría de los cannabinoides medicinales ha sido remarcada por personajes políticos, por políticas estatales públicas y, por inercia, por parte de los mismos profesionales de la salud (8,21). Si bien no hay elementos químicos que avalen la adicción al CBD

como un efecto secundario, en el inconsciente popular persiste su confusión con el THC.

A la par y en sentido contrario, algunos planteos sociológicos consideran que aumentó la confianza de la población general en la capacidad del cannabis para mejorar síntomas y hasta curar patologías (22). Esto representaría un punto de inflexión para abogar por aquellos vacíos que ya mencionamos en la evidencia. Quizás, esta creencia en el poder medicinal, aunque sin sustento científico generalizado, invite a más adultos a sumarse a los protocolos bien reglamentados de investigación.

Nada de esto exime a los científicos de conocer cuál es el marco regulatorio del país en el que ejercen su investigación (23). Sería contraproducente que la ciencia vaya a contramano del estatus legal con el riesgo de demorar o incluso detener los avances ya logrados.

Entre estos avances se cuentan los conocimientos químicos sobre la farmacodinamia del CBD en el sistema nervioso central (7). Sin esa base sería imposible continuar en la hipótesis de su eficacia para tratar la epilepsia refractaria. Pero justamente porque todavía no está claro el total del mecanismo de acción es que se deben continuar con investigaciones en humanos.

Según los datos que hemos recabado del análisis cualitativo de esta revisión sistemática, aunque se supone que el mecanismo químico debería ser eficiente, todavía no se puede certificar en los adultos que la opción sea una alternativa a los antiepilépticos clásicos (13-18). Las conclusiones ya expuestas dan cuenta de la cautela que toman los autores al esgrimir sus razones.

A pesar de esto, sabemos que el CBD tiene una afinidad menor que el THC para los receptores CB1, pero sí posee potencia para unirse a los canales del receptor de potencial transitorio vaniloide (TRPV) (24).

Este canal iónico no es selectivo y permite el paso de calcio. Por lo tanto, se asume que juega un rol fundamental en la excitabilidad de las neuronas. Por lo que actuar sobre el mismo regularía la estabilidad de las

membranas. Sin embargo, aunque el CBD lo modifica, los investigadores no pueden aseverar con certeza que esa modificación sea puntual. Es decir, que es más probable que la sustancia estabilice la membrana como un todo y no con base en sus efectos sobre receptores específicos. Esta realidad dificulta el avance de la comprensión neuroquímica. Sin un receptor específico al que atribuir las acciones, los modelos teóricos y los que son *in vitro* se ven limitados. Nuevamente, queda claro que el paso adelante está en el aumento de las investigaciones con humanos.

Otro aspecto químico que se resalta en las investigaciones es el papel de la serotonina y del receptor 5-HT (25,26). El CBD puede modificar la acción y la concentración de serotonina en el espacio sináptico.

De aquí se deriva el posible uso hipotético del cannabidiol para el tratamiento de la depresión y la ansiedad. Ambas condiciones comparten, ligeramente, aspectos químicos neuronales que se relacionan con la epilepsia. Y también tenemos que sumar aquí a otras sustancias internas, como la dopamina, el ácido gamma-amino-butírico (GABA) y la acetilcolina. De hecho, los fármacos tradicionales para la epilepsia, la depresión y la ansiedad modifican las concentraciones de estas sustancias.

Si el CBD puede incrementar la serotonina circulante en el sistema nervioso central, tiene la capacidad de estabilizar la transmisión nerviosa. Y una transmisión nerviosa estable, sin descargas sincrónicas, es el objetivo del tratamiento antiepiléptico (1,3).

Toda esta modificación posible de los neurotransmisores y de la estabilidad de las neuronas no puede estar exenta de efectos adversos esperables. Así lo han reportado los 6 trabajos que analizamos en esta revisión sistemática (13-18). De todas maneras, se considera que estas reacciones no representan gravedad y que son transitorias en su mayoría.

Entre los efectos adversos reportados con habitualidad se encontraron la falta de apetito, la astenia, los síntomas gastrointestinales (diarrea) y la somnolencia. Casi todos

estos signos respondieron a los momentos iniciales de titulación de la sustancia, por lo que tendieron a desaparecer una vez que se alcanzó la dosis adecuada para cada paciente.

Respecto a ello, el intervalo de dosis por kilogramo de peso es un abanico grande que abarca desde apenas 0,5 mg/kg peso/día hasta 30 mg/kg peso/día. Siempre considerando al CBD como la sustancia de medida. Si bien algunos reportes se valieron del efecto séquito, incorporando THC en las fórmulas suministradas, los autores han certificado que la concentración del tetrahidrocannabinol nunca superó el 1 %.

Los efectos adversos serían más frecuentes cuando el CBD se combina con otros fármacos antiepilépticos. Así parece suceder con el ácido valproico (17,18). Esta interacción derivó en alteraciones de la función hepática que fueron pasajeras, pero que requirieron seguimiento por parte de los médicos tratantes, a través de la medición bioquímica de las transaminasas.

El mecanismo de la interacción entre CBD y otros antiepilépticos tampoco está claro. Ya que no hay una certificación absoluta sobre el proceso químico que estabiliza las membranas neuronales en estos casos, tampoco se puede saber si los receptores que se unen a los medicamentos clásicos juegan algún rol en la aparición de los efectos adversos. En cuanto a los problemas hepáticos, parece claro que se trata de la saturación de las vías de eliminación que emplea el cuerpo humano.

Por todo lo expuesto, parece claro que todavía no hay elementos para una aprobación definitiva del CBD en el marco del tratamiento de las epilepsias refractarias en adultos. Las autorizaciones gubernamentales que existen en el mundo (8,27,28) coinciden en que su habilitación de uso tiene carácter transitorio, con base en evidencia todavía insuficiente, a pedido de los grupos de pacientes, por compasión y por no encontrar un riesgo que supere los beneficios. Todo esto no hace más que recalcar la cautela que ya advertimos antes.

El uso concomitante de CBD con otros antiepilépticos se plantea como la vía aprobada y con evidencia para el momento actual. De hecho, la mayoría de las investigaciones en humanos se realizan con pacientes que tienen una refractariedad tratada hasta con 3 medicamentos diferentes, los que no se suspenden, sino que son coadyuvados por el cannabidiol.

No existe lugar en la comunidad científica, al menos desde las investigaciones que se han relevado aquí, para pensar en un uso único del CBD en estos casos. Tampoco se precisan elementos para que un protocolo de actuación establezca las dosis que deberían prescribir los profesionales. Siempre se parte de una titulación inicial con dosis mínimas para proceder a un incremento progresivo. El gran abanico de intervalo de dosis que ya mencionamos permite flexibilidad a la hora de hacer esta titulación.

Entonces, ¿podríamos afirmar que el uso de CBD para la epilepsia refractaria en adultos tiene evidencia suficiente para ser recomendado y aplicado por parte de los profesionales de la salud? La respuesta ha de tamizarse. Según lo relevado en esta revisión sistemática, no está claro que los adultos con epilepsia refractaria se beneficien de la sustancia para mejorar su cuadro clínico. De todas maneras, ante la poca incidencia de los efectos adversos, y considerando que se seguiría con el tratamiento convencional sin suspenderlo, resulta recomendable agregar CBD en casos de difícil abordaje, llevando adelante una titulación progresiva, con preparados que no superen el 1 % de THC en su composición y monitoreando con parámetros bioquímicos la respuesta hepática.

CONFLICTOS DE INTERÉS

No hay conflictos éticos ni legales en esta revisión sistemática. No hay seres humanos. Como autor no he recibido financiamiento por parte de ninguna empresa, grupo ni institución pública.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4):475–82.
2. García Martín G, Serrano Castro PJ. Epidemiología de la epilepsia en España y Latinoamérica. *Rev Neurol*. 2018;67(07):249.
3. Reyes Botero G, Santiago Uribe C. Epilepsia refractaria. *Acta neurol colomb [Internet]*. 2010;26(1):34–46.
4. Garay Rodríguez NS, González Núñez VC, Racedo Galván MP. Epilepsia refractaria en adultos jóvenes: abordaje médico. Universidad del Norte; 2020.
5. Brerrondo J, Del Campo N, Nuñez AV, Nuñez E, Pereyra C. ¿Es eficaz el cannabis en epilepsia refractaria?: Actualización bibliográfica. 2015.
6. Crippa JA, Guimarães FS, Campos AC, Zuardi AW. Translational investigation of the therapeutic potential of cannabidiol (CBD): Toward a new age. *Front Immunol [Internet]*. 2018;9:2009.
7. Crocq M-A. History of cannabis and the endocannabinoid system. *Dialogues Clin Neurosci [Internet]*. 2020;22(3):223–8.
8. Álvarez A, Gamella JF, Parra I. La legalización de los derivados del cannabis en España: Hipótesis sobre un potencial mercado emergente. *Adicciones*. 2016;29(3):195.
9. Rojas-Jara C, Polanco-Carrasco R, Cisterna A, Hernández V, Miranda F, Moreno A, et al. Uso medicinal de cannabis: una revisión de la evidencia. *Ter psicol [Internet]*. 2019;37(2):166–80.
10. Rafuse P, Buys YM. Medical use of cannabis for glaucoma. *Can J Ophthalmol*. 2019;54(1):7–8.
11. Gray RA, Whalley BJ. The proposed mechanisms of action of CBD in epilepsy. *Epileptic Disord [Internet]*. 2020;22(S1):10–5.
12. Devinsky O, Cilio MR, Cross H, Fernandez-Ruiz J, French J, Hill C, et al. Cannabidiol: pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders. *Epilepsia*. 2014;55(6):791–802.
13. Silva GD, Del Guerra FB, de Oliveira Leles M, Pinto LF. Cannabidiol in the treatment of epilepsy: A focused review of evidence and gaps. *Front Neurol [Internet]*. 2020;11:531939.
14. Zhou D, Dennis E, Snehal I, Swaminathan A. Cannabinoids in the treatment of epilepsy: A review. *European Medical Journal [Internet]*. 2021; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.33590/emj/21-000951>.

15. Golub V, Reddy DS. Cannabidiol therapy for refractory epilepsy and seizure disorders. *Adv Exp Med Biol* [Internet]. 2021;1264:93–110.
16. Lattanzi S, Trinka E, Striano P, Rocchi C, Salvemini S, Silvestrini M, et al. Highly purified cannabidiol for epilepsy treatment: A systematic review of epileptic conditions beyond Dravet syndrome and Lennox-Gastaut syndrome. *CNS Drugs*. 2021;35(3):265–81.
17. Stockings E, Zagic D, Campbell G, Weier M, Hall WD, Nielsen S, et al. Evidence for cannabis and cannabinoids for epilepsy: a systematic review of controlled and observational evidence. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018;89(7):741–53.
18. Devinsky O, Marsh E, Friedman D, Thiele E, Laux L, Sullivan J, et al. Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. *Lancet Neurol*. 2016;15(3):270–8.
19. Belle-Isle L, Walsh Z, Callaway R, Lucas P, Capler R, Kay R, et al. Barriers to access for Canadians who use cannabis for therapeutic purposes. *Int J Drug Policy*. 2014;25(4):691–9.
20. Aran A, Cayam-Rand D. Medical cannabis in children. *Rambam Maimonides Med J*. 2020;11(1):e0003.
21. Durkin A. Legalization of marijuana for non-medical use: health, policy, socioeconomic, and nursing implications. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv*. 2014;52(9):22–6.
22. Belyea DA, Alhabshan R, Del Rio-Gonzalez AM, Chadha N, Lamba T, Golshani C, et al. Marijuana use among patients with glaucoma in a city with legalized medical marijuana use. *JAMA Ophthalmol*. 2016;134(3):259–64.
23. Grbic J, Goddard P, Ryder D. Observations of the role of science in the United States medical cannabis state policies: Lessons learnt. *Int J Drug Policy*. 2017;42:109–14.
24. Silvestro S, Mammana S, Cavalli E, Bramanti P, Mazzon E. Use of cannabidiol in the treatment of epilepsy: Efficacy and security in clinical trials. *Molecules* [Internet]. 2019;24(8):1459.
25. Gharedaghi MH, Seyedabadi M, Ghia J-E, Dehpour AR, Rahimian R. The role of different serotonin receptor subtypes in seizure susceptibility. *Exp Brain Res*. 2014;232(2):347–67.
26. Guiard BP, Di Giovanni G. Central serotonin-2A (5-HT_{2A}) receptor dysfunction in depression and epilepsy: the missing link? *Front Pharmacol* [Internet]. 2015;6:46.
27. Muñoz Sánchez J, Soto Navarro S. Uso terapéutico del cannabis y creación de establecimientos para su adquisición y consumo: viabilidad legal. *Bol criminol* [Internet]. 2000. Disponible en: <https://www.revistas.uma.es/index.php/boletin-criminologico/article/view/8925>
28. Lake Villegas J, Jara Rojas R (profesor G, Cofré Bravo G (profesor I. Contexto medicinal y marco legal del uso de cannabis en Chile y su contraste con Holanda, Estados Unidos y Uruguay. Universidad de Talca (Chile). Escuela de Agronomía.; 2021.