

Tesis. INSTITUTO DE FORMACION TECNICA SUPERIOR N°10, BUENOS AIRES,
Argentina.

CANNABIS_MEDICINAL.

ALARCON ROMERO, DEBORA.

Cita:

ALARCON ROMERO, DEBORA (2018). *CANNABIS_MEDICINAL* (Tesis).
INSTITUTO DE FORMACION TECNICA SUPERIOR N°10, BUENOS AIRES,
Argentina.

Dirección estable: <https://www.aacademica.org/debora.alarcon.romero/2>

ARK: <https://n2t.net/ark:/13683/py0g/VM1>

Acta Académica es un proyecto académico sin fines de lucro enmarcado en la iniciativa de acceso abierto. Acta Académica fue creado para facilitar a investigadores de todo el mundo el compartir su producción académica. Para crear un perfil gratuitamente o acceder a otros trabajos visite: <https://www.aacademica.org>.

Cannabis Medicinal en Niños con Epilepsia Refractaria

Autor: Alumna Alarcón Romero, Débora

Instituto de Formación Técnica Superior N°10 Dr. Ramón Carrillo

Nota del autor

Alarcón Romero Débora

Noviembre de 2018

I.F.T.S N°10, Av. Entre Ríos 757 1° Piso, Balvanera, C.A.B.A.

Contacto: deby_glm@hotmail.com

A María Irma Jiménez

Por enseñarme que la base de todo logro es el
sacrificio constante.

Te amo abuela.

Índice

Resumen.....	5
Abstrac	6
Objetivo.....	7
Marco Teórico I	8
La planta milenaria.....	8
Descripción de la planta	10
Cannabis Índica.....	12
Cannabis Sativa:.....	12
Tipos de extracciones	15
Cannabinoides	17
Fitocannabinoides	17
Cannabinoides sintéticos:.....	18
Endocannabinoides	19
Receptores cannabinoides	19
Vías de señalización por receptores de cannabinoides CB 1 en células neurales	20
Sistema endocannabinoide	24
Interacción del Cannabis medicinal y los medicamentos de diferentes patologías	26
Efectos en el organismo de las sustancias cannabinoides	33

Encabezado: CANNABIS MEDICINAL EN EPILEPSIA REFRACTARIA	4
Epilepsia.....	34
Tipos de crisis epilépticas	35
Cuadros Epilépticos	38
Criterio de Refratariedad para la enfermedad	40
Epilepsia refractaria en niños	43
Mecanismo de acción.....	45
Farmacología del cannabidiol en humanos	47
Marco Epidemiológico.....	54
Repercusiones sociales y económicas	55
Incidencia	56
Prevalencia	57
Magnitud global del problema	57
Pronóstico.....	59
Marco social.....	61
Ley 27.350.....	63
Encuesta sobre cannabis medicinal	65
Conclusión	68
Bibliografía	69

Resumen

El Cannabis ha sido utilizado por diferentes culturas durante miles de años, para distintos fines, entre ellos, la medicina. En la actualidad, la posibilidad de utilización terapéutica, de diferentes compuestos derivados del Cannabis Sativa fue creando mayores expectativas.

Las drogas cannabinoides disponibles son usadas en el tratamiento de diferentes enfermedades, debido a sus diversas propiedades medicinales aliviando sus síntomas, en la mayoría de los casos, en enfermedades tales como cáncer, epilepsia, glaucoma, esclerosis múltiple, fibromialgia, dolor crónico, etc.

La Epilepsia frecuentemente suele manifestarse durante la infancia o adolescencia tardía, como una enfermedad crónica de tratamiento neurológico. Dicha enfermedad puede presentar resistencia a los tratamientos (Epilepsia Refractaria). Considerando que este tipo de epilépticos son los que más sufren sucesos, en muchos casos, el uso de Cannabis disminuye significativamente la frecuencia de las crisis.

Hasta el momento, la Epilepsia Refractaria es una de las enfermedades en que la medicina cannábica ha mostrado mayores resultados. Especialmente el uso de cannabidiol, derivado de la planta; conforma una posibilidad terapéutica y de alivio para los pacientes.

Resulta preciso analizar desde la perspectiva científica, los beneficios y la seguridad para la utilización terapéutica del Cannabis o sus derivados a partir de los datos clínicos existentes.

Abstrac

Cannabis has been used by different cultures for thousands of years, for different purposes, including medicine. At present, the possibility of therapeutic use of different compounds derived from Cannabis Sativa was creating higher expectations.

The available cannabinoid drugs are used in the treatment of different diseases, due to their various medicinal properties relieving their symptoms, in most cases, in diseases such as cancer, epilepsy, glaucoma, multiple sclerosis, fibromyalgia, chronic pain, etc.

Epilepsy often manifests during childhood or late adolescence, as a chronic disease of neurological treatment. This disease can present resistance to treatments (refractory epilepsy). Considering that this type of epileptics are those that suffer the most, in many cases, the use of Cannabis significantly decreases the frequency of seizures.

So far, Refractory Epilepsy is one of the diseases in which cannabis medicine has shown the greatest results. Especially the use of cannabidiol, derived from the plant; It is a therapeutic and relief option for patients.

It is necessary to analyze from the scientific perspective, the benefits and safety for the therapeutic use of Cannabis or its derivatives from the existing clinical data.

Objetivo

Describir qué es el Cannabis, sus componentes.

Es muy interesante analizar los efectos de los cannabinoides y su potencial uso terapéutico en niños con epilepsia refractaria.

Describir la acción del cannabis medicinal como una alternativa terapéutica para diferentes patologías que no responden a tratamientos convencionales.

Conocer la obtención del aceite, así como otros derivados de la planta.

Por último analizar la influencia social y los aspectos legales de éste fenómeno medicinal, de modo tal de permitir realizar una evaluación más directa acerca de los alcances reales del mismo.

Marco Teórico I

La planta milenaria

El Cannabis, como ya se ha mencionado, tiene su utilidad desde hace miles de años como remedio y como sustancia recreativa. Pero la primera referencia de la que se tiene noticia sobre el uso terapéutico es en *Shen Nung Ben Ts'ao*, una farmacopea ancestral de la medicina china; redactada por el mítico fundador, Sheng Nung, quien recopiló sus conocimientos sobre plantas medicinales en el año 2.737 a.C.

Como parte de la historia, se encontraron registros de su utilización en la antigua región del norte de Mesopotamia, Asiria. En numerosas tablillas se documentó el uso de raíces de cáñamo en casos de partos difíciles, también en elaboración de aceites de semillas o cremas elaboradas con plantas. Se sabe que en el año 900 a.C los asirios utilizaban el cannabis como incienso en ceremoniales.

Si saltamos 3000 años hacia adelante, la Reina Victoria (1837-1901) importaba cannabis de la India para tratar sus migrañas.

Sorprendentemente, aunque la morfina (1805) había sido aislada a principios del siglo XIX, así como la cocaína (1855) a mediados del mismo siglo, la química del cannabis no se conocía lo suficiente. Incluso a mediados del siglo XX, la ciencia no sabía casi nada de la planta. Sus componentes y su forma de actuar seguían siendo un misterio. A causa de la ilegalidad y de la imagen sospechosa de la planta, pocos científicos serios exponían su reputación experimentándola.

A partir de la década del 60, el científico Raphael Mechoulam, que trabajaba en el Instituto Weizmann de Ciencias de Israel, decidió investigar su composición química.

Junto a su equipo de investigadores, lograron hallar más de diez compuestos químicos diferentes. El ensayo se hizo en ratones y monos (macacos agresivos), llegando a la conclusión que solo un compuesto de los aislados tenían efectos en los monos, cambiando su comportamiento, los hacía menos activos y bajaba su nivel de agresividad.

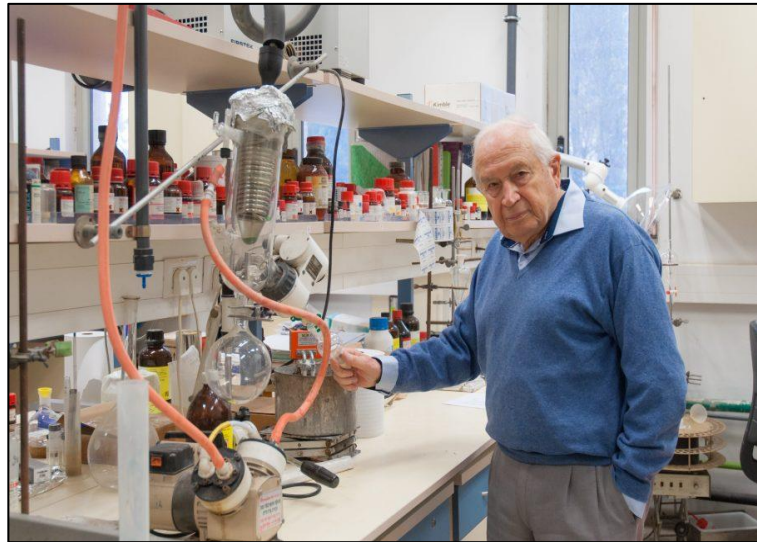


Ilustración 1: El padre de THC, el Dr. Raphael Mechoulam

Fuente: <https://neotropico.com>

Por primera vez, se conocía el compuesto principal psicoactivo del cannabis, su aislamiento y su estructura, el denominado *tetrahidrocannabinol* (THC).

Además del descubrimiento de la estructura del segundo componente principal de la planta, el *cannabidiol* (CBD), así como el hallazgo de un sistema endocannabinoide, siendo la *anandamida* otro de sus componentes descubiertos aislados.

Debido a estos avances y muchos otros, Mechoulam es ampliamente reconocido como el padre del estudio del cannabis. El mismo considera a la planta «*un cofre de tesoros médicos a la espera de ser descubierto*».

Descripción de la planta

En cuanto a sus particularidades, es una planta anual, es decir realiza su ciclo de vida durante el transcurso de un año, desde que germina, crece y florece, hasta que muere. Es una especie dioica, es decir son plantas unisexuales, cada ejemplar tiene su sexo, macho o hembra.

Para que ocurra la

polinización, se necesita un

ejemplar de cada uno. Luego,

las plantas hembras reciben el

polen, generado por las flores

de la planta macho a través de

sus cálices; produciéndose la

fecundación y obteniéndose las

semillas. Dichas semillas,

maduran y caen para

germinar, comenzando así, el

ciclo de vida de la planta.

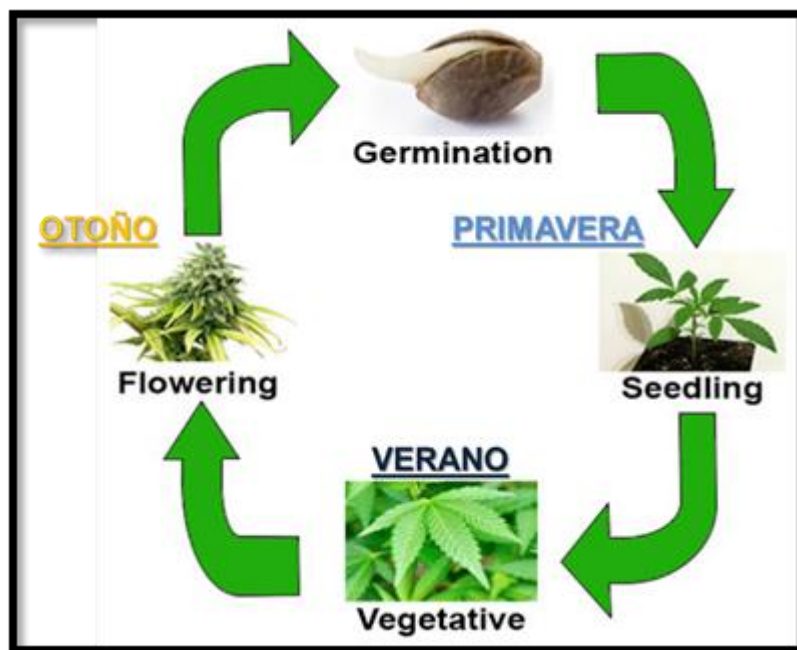


Ilustración 2: Generalmente se germina la semilla en primavera y se termina su ciclo en otoño, produciéndose flores.

Fuente: www.cannabismedicinal.com.ar

También se pueden obtener clones de una misma planta (esquejes¹), asegurándose la misma genética si la intervención de los gametos progenitores.

¹ Fragmentos separados de una planta madura, que luego se colocan en tierra para que echen raíces y se desarrollen, obteniéndose ejemplares genéticamente iguales.



Ilustración 3: Se observan ejemplares de cannabis plantados por método de esquejes.

Fuente: Propia. Alarcón Romero, Débora

La planta cuenta con diferentes principios activos, denominados Cannabinoides (Fitocannabinoides, por estar en el interior de la misma). Los ejemplares machos, a diferencia de las hembras, producen escaso THC² (tetrahidrocannabinol).

Existen diferentes variedades de la planta.

² Componente psicoactivo del cannabis, también conocido como delta-9-tetrahidrocannabinol (Δ^9 -THC). Lo aislaron por primera vez en 1964 Yechiel Gaoni y Raphael Mechoulam, del Instituto Weizmann de Ciencias, en Rejovot, Israel.

Cannabis Índica

Tiene una estructura compacta, rígida y desarrolla abundantes ramas y alcanzan una altura hasta un metro y medio, aproximadamente. El color de sus hojas es de un verde intenso, sus foliolos son más anchos. El tiempo de floración es corto, generando grandes manojos florales (cogollos), cubiertos de resina, compactos y de tamaño considerable. Son más resistentes a los cambios bruscos de clima. Tienen un mayor contenido en CBD³(cannabidiol), de modo que su uso es amplio en medicina. Es la variedad de cannabis más resinosa, por lo que tradicionalmente se ha utilizado para la extracción de hachís.

Cannabis Sativa:

Su período de crecimiento es mayor, alcanzan alturas superiores a los 5 metros. El color de sus hojas es un verde menos intenso, y sus foliolos son más angostos, en comparación con las índicas. Esta especie es más apta para el cultivo en exterior y climas cálidos. De acuerdo a la zona, y forma de cultivo se pueden encontrar diversidades de cannabis sativa, influyendo la concentración de THC, el cual provoca un efecto veloz, enérgico y elevador, cuando dicha concentración es alta.

Científicamente, se considera Cannabis Sativa a cualquier variante sin distinción.

³ Componente no psicoactivo mayoritario en la planta de Cannabis, de amplio uso medicinal.



Ilustración 4: Diferencias entre Cannabis Sativa e Indica.

Fuente: <http://www.dailydab.tv/cannabis-101/cannabis-101-sativa-vs-indica-whats-the-difference>

En la actualidad, se realizan cruzamientos de las líneas puras Índica y Sativa; se busca en estos híbridos mejoras en cuantos a patrones de crecimiento, aspecto, resistencia frente a plagas sabor, y cantidad de flores de los progenitores.

Con la aparición en los últimos años de cultivadores y empresas dedicadas a la cría de semillas de marihuana se ha impulsado la evolución de las diversidades de esta planta en especies fuertes y seguras.

Existen más de 250 variedades de cannabis clasificadas y más de 300 por clasificar.

- Clase 1: Híbridos con Sativa dominante:

Las características fisiológicas primordiales de las plantas de cannabis híbridas con sativa dominantes, son ejemplares altas y delgadas, con hojas estrechas y con matices de un color verde claro.

Este tipo de híbridos puede variar en su composición de THC, CBD y otros cannabinoides, pero en general contienen niveles altos de THC. A grandes rasgos, en nuestro organismo, a nivel cerebral, ofrece un poder eufórico, sube el ánimo y tiene altos poderes anti-depresivos.

En uso medicinal aportan beneficios y alivio en los niveles físico y mental.

- Clase 2: Híbridos 50% Sativa–50% Índica

Son vegetales pequeños con forma de arbusto. El follaje es ancho con el perfil típico conocido entre los cultivadores de cannabis de candelabro.



Son plantas de cultivo sencillo y de floración rápida, muy resistente a las plagas. Son propicias para cultivadores novatos.

Brindan la misma proporción de THC y CBD, por ende pueden tener efectos sedativos y psicoactivos en el organismo.

Sin embargo, son plantas que suelen ser muy equitativas en su crecimiento, floración y en los efectos que causan en el organismo.

Ilustración 5: Híbrido Super Silver Haze, 50% Sativa y 50% Índica.

Fuente: Propia. Alarcón Romero, Débora.

- Clase 3: Híbridos con Índica dominante

Se trata de cepas fuertes de color verde oscuro y de un tamaño mediano tirando a pequeño.

Son ideales para cultivo de interior por su tamaño. Las hojas de estas variedades suelen ser más gruesas que las de variedades Sativas, lo que facilita la pronta localización de plagas a simple vista. El elemento predominante de este tipo de cepas es el cannabidiol CBD.

Estas cepas proveen un alivio del dolor de todo el cuerpo, y aportan un efecto relajante.

Estas cepas están específicamente indicadas para personas que padecen enfermedades autoinmunes, y del sistema nervioso inmunodepresor con dolencias como el insomnio y la depresión.

Tipos de extracciones

- Fármacos cannabicos. Ejemplo Sativex® y Epidiolex®
- Extracto alcohólico o tintura de cannabis: fitofármaco desde 1860, utilizado para tratar una amplia gama de afecciones. Este extracto se realizaría de la siguiente forma: Poner el bote de cristal casi lleno con las flores picadas, rellenar con el alcohol y cerrar, sería aconsejable que no tocara la luz. Este bote tiene que estar macerando durante 30 – 40 días, removiendo cada 2 – 3 días a ser posible, pasados estos días, filtrar y guardar como se ha comentado anteriormente. Si fuera el caso de ser muy urgente en 10 días ya ha extraído bastantes propiedades.
- Extracto concentrado de cannabis: extracto de alta potencia.
Preferible utilizar aceite de oliva de máxima calidad

Extracción de las propiedades medicinales:

-Forma lenta: El bote de cristal cerrado y lleno con la flor y aceite de oliva, dejarlo durante 2 meses en maceración al sol y serena. , no debe de tocar el sol directo, se tendría que cubrir con papel opaco o incluso poner el bote dentro de una caja de cartón, y dejarlo al aire libre, se tiene que calentar durante el día, y refrescar durante la noche, tener cambios de temperatura. Durante estos 2 meses, sería interesante ir agitando el bote cada 3 días aproximadamente, que se vaya mezclando todo el aceite. Pasado el tiempo de maceración, colar el aceite y ponerlo en un bote limpio, esterilizado y mantenerlo sin el contacto directo con la luz para una mejor conservación.

-Forma rápida: se puede poner el mismo bote bien cerrado y lleno de flor y aceite de oliva al baño maría durante 2 horas, bien caliente pero que no hierva el aceite. Pasadas las 2 horas, dejar 2 o 3 días en reposo e ir removiendo varias veces durante el día. Pasado este proceso, colar y guardar en un recipiente.

Conservación y dosificación: Se conserva mejor la forma lenta porque no se ha calentado el aceite. Siempre guardar en un sitio oscuro y al ser aceite se podría añadir unas gotitas de Vitamina E líquida en base de aceite de oliva, que se utiliza como conservante y antioxidante.

La dosificación del aceite puede hacerse de forma sublingual, no se puede asignar un número de gotas ya que cada planta tiene diferente calidad y cantidad de principios activos y cada persona tiene una tolerancia diferente; lo más usual es de 2 a 15 gotas, 3 veces al día.

Cannabinoides

Un cannabinoide es un compuesto orgánico, del grupo de los terpenofenoles⁴.

Hasta el momento se conocen tres tipos generales de cannabinoides: los fitocannabinoides derivados de las plantas (ej. THC de la planta de Cannabis), los cannabinoides artificiales o sintéticos, elaborados en el laboratorio, y los endocannabinoides producidos por los animales y el organismo humano (ej. anandamida).

Fitocannabinoides

De naturaleza herbácea, están formados por 21 átomos de carbono, y se encuentran en la planta de Cannabis Sativa. Hasta el momento, se han descubierto 70 tipos de cannabinoides derivados de la planta. Los principales que produce la misma, en sus formas ácidas (no psicoactiva) son Δ^9 -THCA, CBDA, CBGA, CBCA. No obstante, debido a la inestabilidad por naturaleza, que posee un grupo carboxilo (COOH), hace que éste se pierda fácilmente en forma de dióxido de carbono (CO₂); proceso llamado descarboxilación.

Los productos son las formas neutras activas THC (tetrahidrocannabinol o delta-9-tetrahidrocannabino), CBD (cannabidiol), CBG (cannabigerol) y CBC (cannabocromeno), según el orden de las especies ácida nombradas anteriormente.

El proceso de descarboxilación comienza mediante el secado y curado de los cogollos de la planta, en donde los fitocannabinoides se descarboxilan parcialmente. Dicho proceso puede acelerarse, cuando se exponen al calor de la combustión.

⁴ Moléculas orgánicas complejas, formadas por dos elementos de origen natural, terpenoides y fenoles.

El Δ^9 -THC en su forma neutra es el responsable primordial de los efectos psicoactivos causados por el consumo del Cannabis, pero en su forma ácida, Δ^9 -THCA, no tiene actividad psicoactiva.

Los fitocannabinoides son compuestos oleosos, insolubles en agua y solubles en solventes a base de lípidos, alcoholes y otros solventes orgánicos polares.

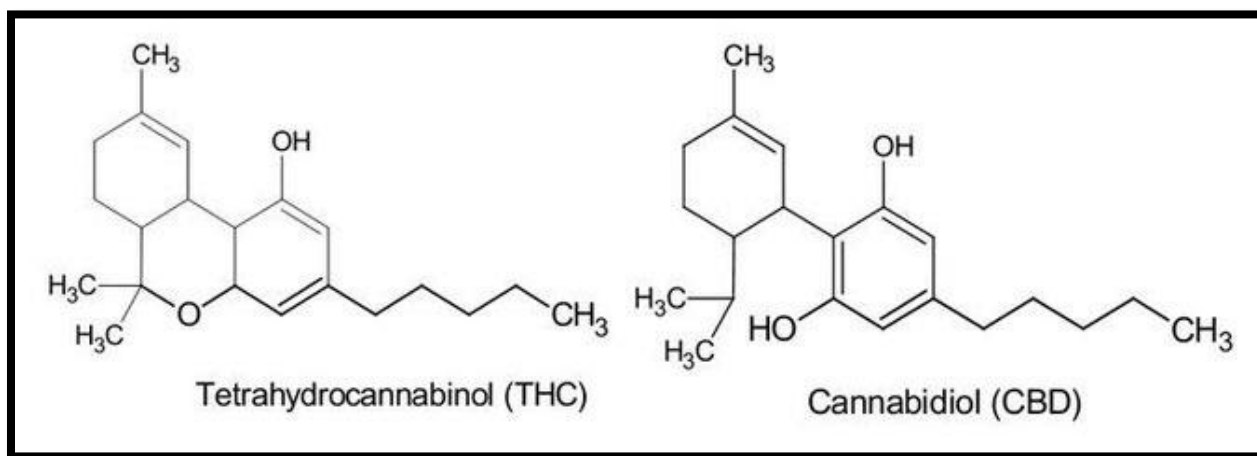


Ilustración 6: Fórmula química de THC y CBC, los cannabinoides más investigados hasta el momento.

Fuente: "La Ciencia de los Cannabinoides".

Cannabinoides sintéticos:

Son sustancias elaboradas en el laboratorio, son enteramente sintéticas. Pueden ser cannabinoides similares o diferentes a los fitocannabinoides y endocannabinoides.

Los cannabinoides sintéticos fueron planteados como herramientas para la investigación científica. No se han demostrado seguros completamente para el consumo humano, ya que aún no han superado las pruebas clínicas necesarias. Es por ello que nunca debieron salir del laboratorio, ni comercializarse.

Un ejemplo de cannabinoides sintéticos es el *dronabinol* (Δ^9 -THC sintético), principio activo del MARINOL®, un medicamento en forma de cápsula, para las náuseas y vómitos, pérdida de apetito y disminución de peso, comercializada en Estados Unidos desde 1985. Se puede mencionar además, el *nabilone*, principio activo del CESAMET®, actúa como antiemético, para las náuseas y vómitos causados por la quimioterapia.

Dichos medicamentos están aprobados en los Estados Unidos, el Reino Unido, Suiza, Canadá y España.

Endocannabinoides

Son producidos por los animales y el ser humano. Son ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga derivados de los fosfolípidos de membrana, específicamente del ácido araquidónico, los cuales actúan como neuromoduladores en el cerebro. Son cannabinoides endógenos naturales que se ligan a los receptores cannabinoides (CB) de membrana, provocando su activación.

Los endocannabinoides principales son la anandamida (N-araquidonoiletanolamida, AEA) y 2-araquidonilglicerol (2-AG).

Los endocannabinoides y sus receptores se hallan en todo el cuerpo; cerebro, órganos, tejidos conectivos, glándulas y células inmunes

Receptores cannabinoides

El cuerpo humano cuenta con receptores cannabinoides (CB), un tipo de proteína de membrana en la superficie de diferentes tipos de células, que son sitios específicos de ensamble para los diferentes cannabinoides. Corresponden a la familia de receptores acoplados a proteína G (GPCR *protein-coupled receptors*), teniendo en cuenta que la proteína

G es un traductor de señal que lleva información desde el receptor hasta las proteínas efectoras.

Los receptores principales son el CB1 y CB2, sin embargo se están investigando otros tipos de receptores que conjuntamente podrían estar relacionados. Tanto la CB1 como la CB2, son proteínas transmembranas, capaces de captar la señal y transmitirla al interior de la célula; ocasionando las modificaciones necesarias y modulando las funciones fisiológicas.

Los receptores CB1

Son los receptores metabotrópicos (que se une a los neurotransmisores). Son proteínas formadas por 472-473 aminoácidos, organizados en una secuencia propia, conservada entre las distintas especies. En su secuencia primaria de aminoácidos, se observa 7 dominios hidrofóbicos transmembrana, que son propios de los receptores acoplados a proteína G, los cuales se despliegan con bucles extra e intracelulares, a través de la membrana plasmática.

Se encuentran con mayor abundancia en el sistema nervioso central, a nivel pre y post-simpático. Sitios como en el hipocampo, el cerebelo, los ganglios basales, son donde suelen expresarse estos receptores; así también como hígado y pulmones.

Los receptores CB1 intervienen en los mecanismos intracelulares como la inhibición de la adenil ciclase, la regulación de diferentes canales iónicos y en la activación de la vía MAP cinasa. El acoplamiento de estos receptores a las proteínas G forman la base de todos estos efectos.

Vías de señalización por receptores de cannabinoides CB 1 en células neurales

A través de su acoplamiento a proteínas G heterotriméricas, principalmente Gi/o, el receptor de cannabinoides CB1 regula distintas rutas de señalización, entre otras: i) la inhibición de la vía de la adenilil ciclase (AC)–adenosina 3',5'- monofosfato cíclico (AMPC)–

proteína quinasa A (PKA); (ii) el control de la concentración citoplasmática de Ca^{2+} libre, tanto por inhibición de canales iónicos de membrana plasmática (ej. canales de Ca^{2+} sensibles a potencial, VSCC) como por salida de Ca^{2+} de reservorios intracelulares como el retículo endoplásmico (probablemente vía proteínas Gq); (iii) la activación de cascadas de proteína quinasas activadas por mitógenos como ERK (quinasa regulada por señales extracelulares), JNK (quinasa del extremo N-terminal de c-Jun) y p38; (iv) la generación del esfingolípido ceramida . En células tumorales la acumulación de ceramida induce una respuesta de estrés de retículo endoplásmico que desencadena la inducción sucesiva de la proteína de estrés p8, los factores de transcripción ATF-4 y CHOP y la pseudoquinasa TRB3, lo que conduce a la muerte celular. La modulación de proteína quinasas implicadas en la supervivencia neuronal como Akt o ERK puede ocurrir tanto directamente por el acoplamiento de proteínas Gi/o al receptor CB1 , como por la transactivación de receptores con actividad tirosina quinasa (RTK). De este modo los receptores CB1 pueden regular vías de señalización características de neurotrofinas y factores de crecimiento como NGF, BDNF o EGF. Además, de su acoplamiento a proteínas G heterotriméricas, los receptores CB1 son también capaces de regular proteínas G monoméricas como Rap1 y Rho , o tirosina quinasas citosólicas como Src.

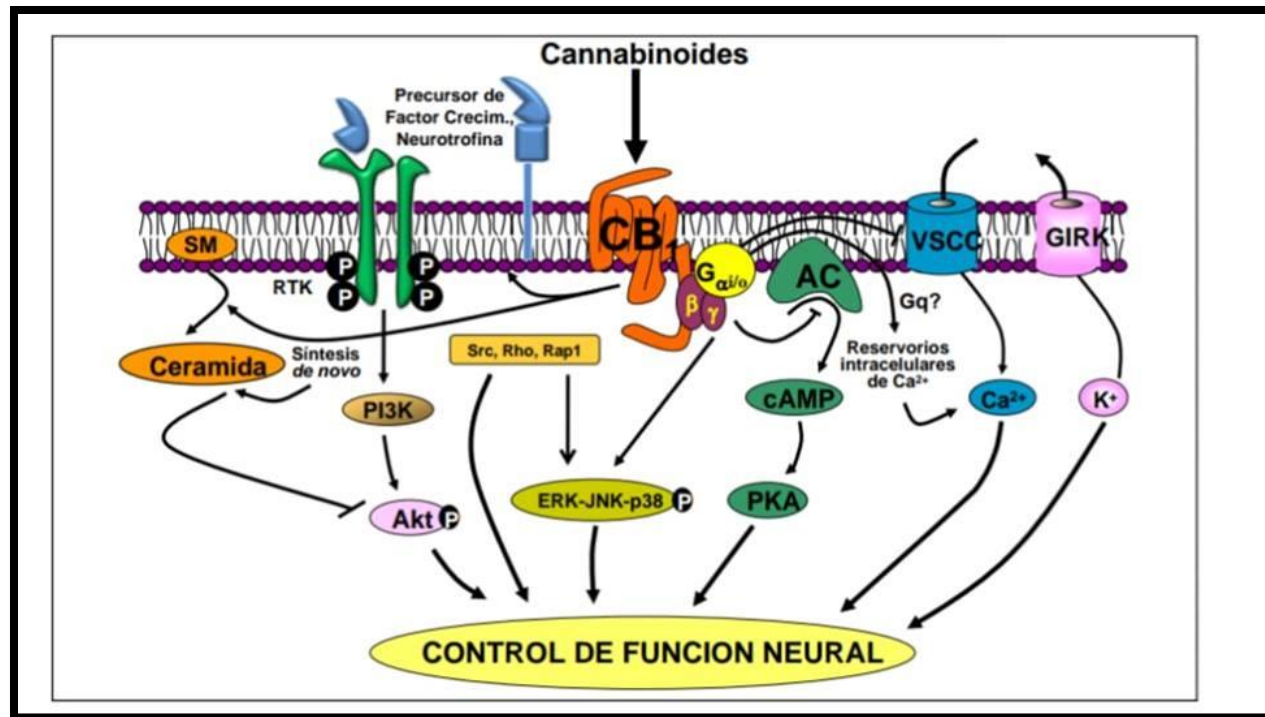


Ilustración 7: Vías de señalización por receptores de cannabinoides CB1.

Fuente: <http://www.seic.es>

Todos estos y otros mecanismos de señalización participan en el control de la funcionalidad neuronal por cannabinoides, incluyendo la transmisión sináptica, la supervivencia, o la diferenciación y migración celulares. Es importante destacar que el sentido, estimulador o inhibidor, en una determinada vía de señalización regulada por el receptor CB1 puede diferir en función del mecanismo implicado y el contexto patofisiológico.

Receptores CB2

La proteína CB2, al igual que la CB1, son receptores acoplados a la proteína G, que tienen 7 dominios transmembrana, en su estructura.

El receptor CB2 es mucho mayor en la periferia de la célula, siendo menor su expresión en el sistema nervioso central. Se encuentran principalmente en el sistema inmunitario. Se

localizan en el bazo, amígdalas faríngeas y en algunas células inmunitarias (linfocitos B, en mayor concentración, linfocitos T y monocitos).

Se comprobó que el contenido de ARNm del receptor CB2 en bazo y amígdalas, es similar al ARNm del receptor CB1 en el cerebro.

La localización de este tipo de receptor en tejido inmune, es la responsable de las propiedades inmunosupresoras del cannabis.

Los distintos tipos de cannabinoides desarrollan diferente grado de afinidad por los receptores CB1 y CB2.

Los receptores en el organismo actúan por estímulo o inhibición por medio de agonistas⁵ o antagonistas⁶. Pueden ser naturales como las hormonas o neurotransmisores, o sintéticos como algunos fármacos. Teniendo en cuenta esto, se han sintetizado cannabinoides capaces de actuar como agonistas o antagonistas selectivos para uno u otro receptor.

El Δ^9 -THC comparte la misma afinidad para ambos receptores, CB1 y CB2, mientras que la anandamida tiene menor afinidad por los CB1. Aunque tienen en común, la eficacia mayor en los receptores CB1 por sobre los CB2.

⁵ Es una sustancia capaz de unirse al receptor y provocar una acción determinada, por lo general parecida a la producida por la sustancia fisiológica.

⁶ Es una sustancia natural o sintética, que bloquea a los receptores del organismo en cuestión, al unirse a ellos. Actúan contra la acción de los agonistas.

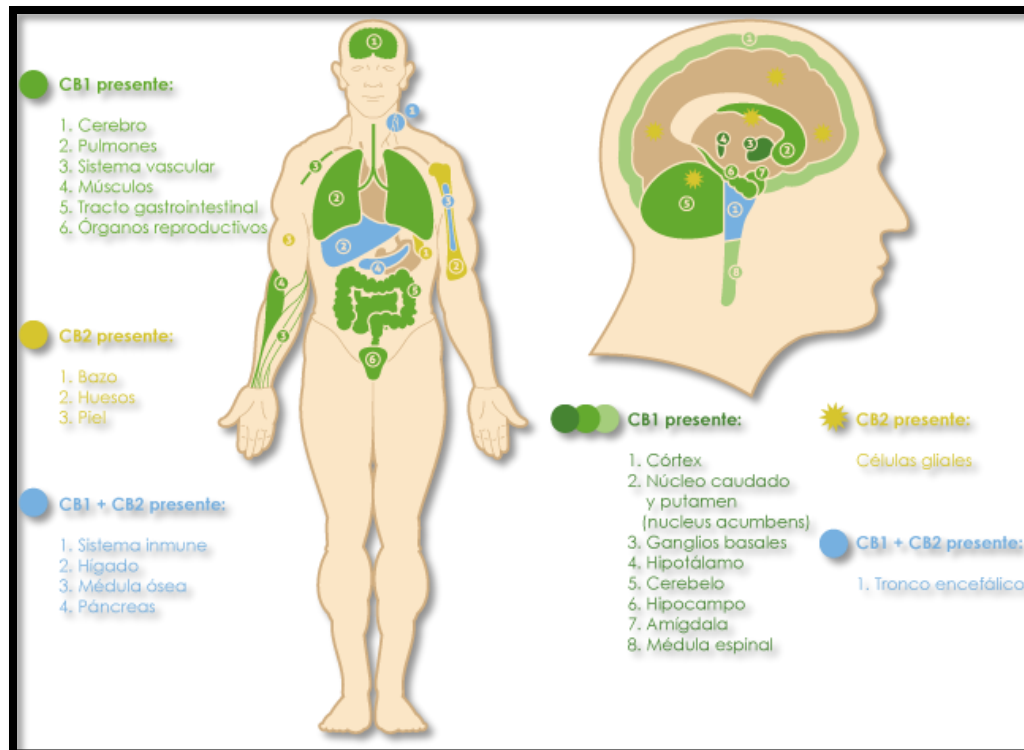


Ilustración 8: Localización de los receptores cannabinoides

Fuente: Fundación Canná.

Sistema endocannabinoide

El sistema endocannabinoide formado por receptores cannabinoides y los endocannabinoides, se relacionan igual que lo hacen una cerradura y su llave. Por lo tanto, los receptores de endocannabinoides, funcionan de cerradura, ligando los ya mencionados cannabinoides endógenos, simbólicamente la llave.

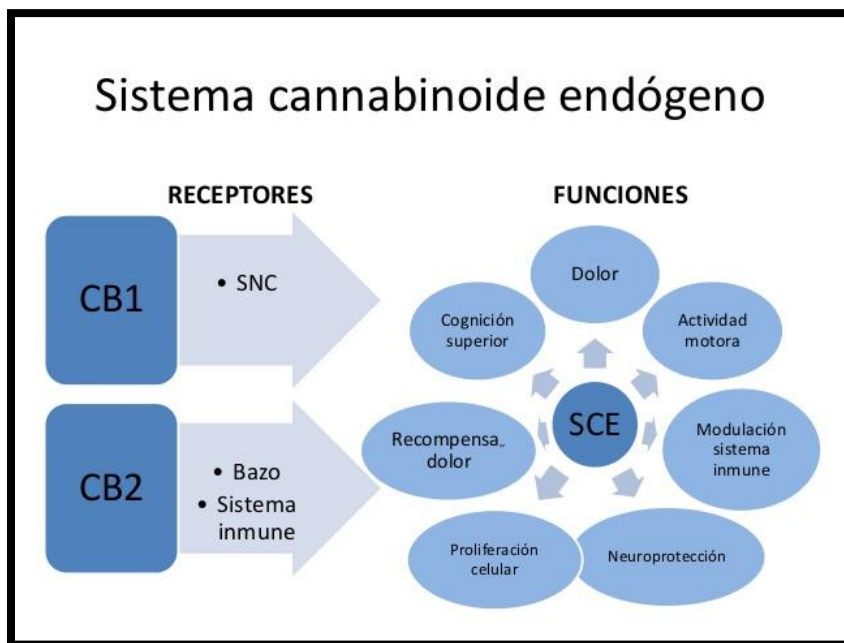
Una extensa variedad de procesos fisiológicos están a cargo de este sistema, por ejemplo la regulación de liberación de neurotransmisores, la modulación de percepción del dolor, funciones hepáticas, gastrointestinales y cardiovasculares.

Es un sistema de comunicación entre células. Se trata en su mayoría de un sistema de neurotransmisiones, aunque también se halla en otros órganos y tejidos del cuerpo.

El nombre “sistema endocannabinoide” está sujeto a la inferencia que tiene la ingesta de fitocannabinoides en sistema endógeno, los cuales intervienen como una falsa llave apta para encajar en la cerradura de los receptores CB, causando un efecto diferente al de la llave original (cannabinoides endógenos). De acuerdo al tipo de célula, la dosis y la condición del cuerpo, efectos como la euforia, ansiedad, sequedad de boca, relajación muscular, hambre y reducción del dolor, son producto de la activación de dichos receptores CB.

Tiene relación con el sistema de comunicación intercelular encontrado en las plantas: el sistema de ácido araquidónico. De hecho, la naturaleza de los endocannabinoides está directamente relacionada con el ácido araquidónico.

El ácido araquidónico interviene en el proceso de señalización en plantas y animales, es un ácido graso. Regula las defensas frente a la infecciones en las plantas, y modula el



crecimiento del musculo, la agregación de plaquetas, la inflamación y la vasodilatación, en los animales.

Ilustración 9: Receptores cannabinoide y funciones del sistema cannabinoide endógeno.

Fuente: Fundación Canná

Interacción del Cannabis medicinal y los medicamentos de diferentes patologías

Si bien, el uso del cannabis en diferentes países y estados, no se encuentra aceptado oficialmente, se utiliza de forma práctica para tratar diversos trastornos, como los efectos provocados por la quimioterapia en el cáncer, la pérdida de peso asociada al SIDA, y los trastornos motores de algunas enfermedades neurológicas. En todos los casos el tratamiento ha sido complementario a otros medicamentos y no se ha observado efecto secundario indeseado de importancia clínica hasta el momento.

La potenciación más significativa, a nivel clínico, del cannabis es cuando interactúa con fármacos, como por ejemplo sustancias psicotrópicas⁷ (benzodiazepinas, alcohol, etc.), y con fármacos cardiovasculares y otros a nivel del corazón, (anfetaminas, adrenalina, atropina, beta-bloqueantes, diuréticos, antidepresivos, etc.).

Los enfermos que reciben el tratamiento mixto deben tener en cuenta las posibles interacciones entre el cannabis y los fármacos de prescripción médica que toman, como ciertas dificultades para realizar las tareas diarias, o en otros casos concluir en trastornos más graves.

La gran mayoría de los pacientes soportan los efectos combinados. El cannabis por sí mismo no ha sido letal en ningún caso, y son muy pocos casos de enfermedades resultantes de su abuso. No obstante, combinar diferentes drogas o sustancias puede tener un efecto impredecible en todo paciente.

A continuación se definen la función de algunos fármacos mencionados en la Tabla 1.

⁷ Agentes químicos que afectan al Sistema Nervioso Central, como consecuencia hay cambios temporales en cuanto al ánimo, la percepción, estados de conciencia y comportamiento.

Anticolinérgicos

-Anticolinesterasa.

Es un compuesto químico que inhibe a la enzima colinesterasa impidiendo que se destruya la acetilcolina liberada, produciendo como consecuencia un aumento en la concentración y en la duración de los efectos del neurotransmisor.

-Antidepresivos.

Es un medicamento psicotrópico utilizado para tratar los trastornos depresivos mayores, trastornos de ansiedad, ciertos desórdenes de la conducta alimentaria y alteraciones del control de los impulsos. Existen los tricíclicos, y los de segunda generación, muy recetados actualmente en psiquiatría por la menor cantidad y probabilidad de sufrir efectos secundarios, que actúan sobre la recaptación de los tres principales neurotransmisores que intervienen en la depresión, es decir, la serotonina, la noradrenalina (o norepinefrina) y la dopamina, o de dos de ellos. Ejemplo:

-Anti-inflamatorios no esteroideos.

Los AINE se utilizan para aliviar el dolor y reducir los signos de inflamación, como fiebre, hinchazón y enrojecimiento. Bloquean las enzimas en el cuerpo que ayudan a la producción de prostaglandinas. Las prostaglandinas son un grupo de ácidos grasos que se producen naturalmente y que tienen un papel importante en el dolor y la inflamación. Ejemplos: ibuprofeno, aspirinas.

-Benzodiacepinas.

Todas las benzodiacepinas actúan aumentando la acción de una sustancia química natural del cerebro, el GABA (ácido gamma-aminobutírico). El GABA es un neurotransmisor, es decir, un agente que transmite mensajes desde una célula cerebral (neurona) hacia otra. Son

medicamentos psicotrópicos con efectos sedante, hipnóticos, ansiolítico, anticonvulsivo, amnésico y miorrelajante.

-Beta-bloqueantes.

Bloquean los efectos de la adrenalina en los receptores beta del organismo. Esto retarda los impulsos nerviosos que pasan por el corazón. Por consiguiente, el corazón no tiene que esforzarse tanto porque necesita menos sangre y oxígeno. Los betabloqueantes también bloquean los impulsos que pueden provocar una arritmia. Se utilizan para tratar la presión arterial alta (hipertensión), la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), el ritmo cardíaco anormal (arritmia) y el dolor en el pecho (angina de pecho).

-Neurolépticos.

O antipsicótico es un fármaco que comúnmente, aunque no exclusivamente, se usa para el tratamiento de las psicosis. Los neurolépticos ejercen modificaciones fundamentalmente en el cerebro y están indicados especialmente en casos de esquizofrenia para, por ejemplo, hacer desaparecer las alucinaciones y en trastornos bipolares para tratar episodios maníacos con o sin síntomas psicóticos.

-Opiáceos.

Son medicamentos que imitan la actividad de las endorfinas, que son unas sustancias que produce el cuerpo para controlar el dolor. Se usan para aliviar el dolor agudo relacionado con la cirugía y otras intervenciones médicas, así como para aliviar el dolor persistente (crónico) y el dolor súbito de moderado a intenso. Se consiguen únicamente con una receta médica.

-Simpaticomiméticos.

Son aquellos fármacos que imitan la acción de la adrenalina y noradrenalina. Inducen respuestas similares a las producidas por la estimulación de las fibras posganglionares

simpáticas. De acción directa: aquellos que actúan directamente sobre los receptores adrenérgicos (alfa o beta). Los fármacos prototipo son las catecolaminas naturales adrenalina y noradrenalina, y la sintética isoprenalina (o isoproterenol). Aunque también están el salbutamol, terbutalina; la dobutamina; y la fenilefrina, nafazolina.

-Teofilinas.

Relaja el músculo liso bronquial y los vasos pulmonares por acción directa sobre los mismos. Otras acciones: vasodilatación coronaria, diuresis, estimulante cerebral, cardíaco y del músculo esquelético.

Tabla 1: Interacción de algunos medicamentos con el cannabis.

Medicación	Efecto
Anti-colinérgicos	La atropina y la escopolamina pueden aumentar la aceleración de la frecuencia cardíaca provocada por THC.
Anti-colinesterasa	La fisostigmina neutraliza los efectos psíquicos y la aceleración de la frecuencia cardíaca causada por THC.
Anti-depresivos (inhibidores selectivos de la recepción de serotonina)	El THC puede aumentar el efecto de la fluoxetina.

Anti-depresivos (tricíclicos)	La frecuencia cardíaca, la bajada de presión arterial, y la sedación, se ven potenciadas por efecto de amitriptilina.
Ant-inflamatorios no esteroideos (AINE's)	La insometacina, el ácido acetilsalicílico (aspirina) y otros AINE's, neutralizan el efecto del THC. La indometacina reduce de forma notable la taquicardia.
Benzodiacepinas	Puede aumentar la depresión respiratoria y de las funciones cerebrales, y también, potenciar el efecto anti-epiléptico
Beta-bloqueantes	Reducen el aumento de la frecuencia cardíaca asociada a THC.
Neurolépticos	El THC puede potenciar el efecto en la terapia de enfermedades motoras, así como neutralizar el efecto anti-psicótico.
Opiáceos	Incrementan la sedación y la analgesia.

	Potencian el aumento de la
Simpaticomiméticos	frecuencia cardiaca y de la presión arterial. Ejemplo las anfetaminas.
	El metabolismo de las teofilinas se incrementa por el THC. Puede ser
Teofilinas	necesario un aumento en la dosis de tal medicamento.

El sistema endocannabinoide tiene un papel significativo en la regulación del nivel de glucosuria; cuando los fitocannabinoides ejercen su efecto en los receptores CB, pueden interactuar con medicamentos que modulan el azúcar en sangre.

La metformina, usada en el tratamiento para la diabetes, controla el nivel de azúcar en sangre. Se demostró que el uso de cannabis disminuye la eficacia de dicho medicamento.

Es decir, el descenso de azúcar en sangre proporcionada por este fármaco se contrarresta por los efectos de los cannabinoides. Por lo que se debe tener sumo cuidado cuando se consume cannabis con metformina u otros medicamentos similares; siendo obligatorio controlar primero el nivel de glucosuria.

Además, los cannabinoides suman su efecto a muchos medicamentos con acción en el sistema nervioso, lo que significa un fortalecimiento en la función de los mismos.

Esta interacción es algo impredecible. Se debe tener cuidado, por ejemplo, con el efecto acumulativo del cannabis y los opiáceos, que puede intensificar la depresión del sistema nervioso central que controla la frecuencia cardíaca y la respiración, ocasionando la muerte. A

pesar de este efecto adverso, el cannabis ayuda a enfermos que padecen dolores crónicos, a minimizar el consumo de opiáceos.

Drogas tranquilizantes como el Valium, se ven potenciadas con el uso de cannabis; estos compuestos químicos aumentan la actividad de los neurotransmisores GABA del sistema nervioso, dando por resultado un efecto calmante.

En tanto, los antihistamínicos, como loratadina, fexofenadina, difenhidramina, etc. usados en tratamientos de alergias, también pueden interactuar con los fitocannabinoides; provocando somnolencia como efecto adverso, así también como taquicardias.

En tanto para los enfermos hipertensivos, el consumo en simultáneo de cannabis podría reducir los efectos de los antihipertensivos. Algunos compuestos cannabinoides pueden incrementar la presión arterial en forma temporal. Como recomendación general, la administración de medicamentos para enfermedades cardiovasculares combinados con cualquier derivado de cannabis, como aceite y resinas, merecen especial atención y cuidado ante las reacciones del organismo.

Se ha comprobado que el cannabis acrecienta la metabolización de drogas similares a la cafeína, como teofilina. Cuando se combinan con cannabis, estos fármacos, usados en tratamientos para enfermedades pulmonares como asma, podrían necesitar un ajuste en su dosis.

Como ya se mencionó, dentro de las drogas que el cannabis puede metabolizar se encuentran las anfetaminas, cocaína o cafeína, las cuales pueden provocar taquicardia, palpitaciones e hipertensión (consumo de concentraciones considerables de THC). El consumo de aceites y comestibles, la vaporización y el uso de variedades Indicas, contribuyen a contrarrestar estos efectos secundarios.

En pacientes psiquiátricos, la administración de drogas antidepresivas y otros fármacos que inhiben la absorción de noradrenalina y serotonina, mezclada con los principios activos del cannabis, potencian el efecto de somnolencia.

Efectos en el organismo de las sustancias cannabinoides

El Δ^9 -THC y sus derivados sintéticos alteran el equilibrio natural de los endocannabinoides dando a lugar a una serie de respuestas en el organismo.

A nivel cognitivo, se ha demostrado que provoca una disminución en la coordinación motora, el procesamiento de las operaciones temporales y el aprendizaje asociativo. También provoca alteraciones en la percepción cognitiva y auditiva. Esto es debido a la presencia de receptores en el cerebelo y la consecuente alteración de sus funciones.

A nivel psicológico, existen numerosos estudios contradictorios, ya que algunos afirman que el consumo crónico puede aumentar el riesgo y disminuir la edad de padecer un brote psicótico y aumentar la ansiedad, mientras que otros lo desmienten.

A nivel inmunológico, estudios recientes en ratas y ratones afirman el hecho de que el Δ^9 -THC y CBD tienen un efecto anticarcinogénico. El mecanismo de acción antitumoral se basa en la capacidad de estos compuestos para: (i) promover la muerte apoptótica de las células cancerosas, (ii) inhibir la angiogénesis⁸ del tumor y (iii) reducir la migración de las células cancerosas.

También se están realizando estudios sobre el SIDA, en los que hay evidencias que demuestran que el uso de sustancias cannabinoides pueden mejorar la capacidad del huésped para controlar la carga viral y prolongar la supervivencia.

⁸ Proceso fisiológico que consiste en la formación de vasos sanguíneos nuevos a partir de los vasos preexistentes. Es un fenómeno normal durante el desarrollo embrionario, el crecimiento del organismo y en la cicatrización de las heridas. Sin embargo también es un proceso fundamental en la transformación maligna del crecimiento tumoral.²

Por otro lado, los cannabinoides inhiben la función motora gástrica y proporcionan protección de la mucosa. Del mismo modo, los agonistas de cannabinoides inhiben el tránsito gastrointestinal.

A nivel endocrino, producen una disminución de la adrenalina y noradrenalina en la médula adrenal que desaparece con la administración repetida de cannabinoides. Los cannabinoides alteran el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (HHA) así como las hormonas responsables del sistema reproductor y la maduración sexual.

A nivel respiratorio se ha descrito un efecto broncodilatador tras el consumo agudo de cannabis. En el consumo crónico por vía respiratoria se observan alteraciones en la función pulmonar tales como un aumento de la prevalencia de bronquitis aguda y crónica, hallazgos endoscópicos de daño de las vías aéreas (eritema, edema, aumento de las secreciones).

Epilepsia

La epilepsia es una enfermedad cónica neurológica, causada por alteraciones en la actividad eléctrica del cerebro, por medio de diferentes trastornos neurológicos. Es una enfermedad que se presenta entre el 1 y 2% de la población. Y solo un 23% de todas las epilepsias se manifiestan por convulsiones.

Los trastornos neurológicos tienen en común provocar descargas excesivas de frecuencia e intensidad variable. Dichas descargas se manifiestan en diferentes tipos de crisis parciales o completas, en algunos casos puede haber alteraciones de la conciencia, y clínicamente estas descargas se muestran como convulsiones, mioclonías, crisis de ausencia, espasmos, etc. Estas manifestaciones generan distintas consecuencias neurológicas, cognitivas, psicológicas y sociales, habiendo siempre morbilidad neuronal, dependiendo de la recurrencia en el tiempo

y de la gravedad de las crisis. Una característica importante de las crisis, es que estas son siempre parecidas (estereotipadas), de aparición súbita y pueden presentarse estando la persona sola, o rodeada de gente. Las crisis epilépticas no son modificadas por la voluntad.

Tipos de crisis epilépticas

En las crisis epilépticas generalizadas, la descarga afecta al mismo tiempo a toda la superficie del cerebro y en las crisis epilépticas parciales o focales, la descarga se inicia en una zona reducida de la superficie del cerebro. Se llama foco epiléptico justamente a la zona de neuronas alteradas donde comienzan las crisis epilépticas parciales o focales.

En ciertos casos, la descarga de un foco epiléptico de una crisis parcial o focal se desarrolla por toda la superficie del cerebro y desencadena en una crisis generalizada.

Generalizadas:

- Tónico-clónica:

Hay una pérdida brusca de conocimiento, que causa la caída al suelo si se está de pie, rigidez de todo el cuerpo (fase tónica) y luego movimientos rítmicos generales (fase clónica). Durante la crisis se puede producir mordedura de la lengua, despedido de orina, labios amoratados y la persona se puede lesionar debido a una caída brusca, a los movimientos o a la mordedura lingual.

Al finalizar, la persona se va recuperando de a poco. Son las crisis epilépticas más dramáticas y también unas de las más serias. Actualmente, son de aparición rara ya que los medicamentos que se utilizan son eficaces en controlarlas.

- Ausencia:

La persona permanece absorta e inmóvil, con pérdida del conocimiento y con la mirada fija durante unos pocos segundos, alrededor de diez a quince. Pueden producirse movimientos

oculares, parpadeo y de otras partes del cuerpo. La recuperación es muy rápida y en ocasiones, pasan desapercibidas por su brevedad.

Suelen iniciarse en la niñez o en la adolescencia. La tolerancia de este tipo de crisis es buena, pero tiene tendencia a repetirse con mucha frecuencia, por lo que pueden causar fallos de atención y de aprendizaje en el niño o adolescente.

- Mioclónica:

Se origina una sacudida brusca instantánea de todo el cuerpo o bien de una parte de él, sobre todo de los miembros superiores, que inducen una caída al suelo de la persona.

Duran un instante, a lo sumo unos pocos segundos y cuando son leves pasan inadvertidas.

- Atónica:

La persona cae de forma brusca por pérdida del tono muscular y de la conciencia durante muy pocos segundos y se recupera de forma instantánea.

Suelen ir acompañadas de otros tipos de crisis. La gravedad de este tipo de crisis epiléptica se debe al posible traumatismo en la cabeza, ocasionado por la caída brusca e inesperada.

Focales:

- Sin alteración del conocimiento (parciales simples):

Se producen sacudidas rítmicas de una parte del cuerpo durante segundos o minutos.

Otras crisis producen una sensación o emoción anormal y solamente se da cuenta la persona que la sufre. Pueden ser sensitivas, con un hormigueo intenso en una parte del cuerpo que puede o no extenderse de forma progresiva a otras zonas, o visuales, produciéndose visualización de luces o alucinaciones visuales durante poco tiempo.

También pueden ocasionar alteraciones permanentes en síntomas psíquicos, como un pensamiento extraño, de aparición brusca y corta duración, como por ejemplo, tener la sensación intensa de haber vivido una situación con anterioridad, sin ser real.

- Con alteración del conocimiento (crisis epiléptica parcial compleja)

La persona pierde el conocimiento sin perder el tono muscular, se queda inmóvil sin responder varios segundos y muy a menudo hace actos automáticos con la boca o con las manos, como movimientos de masticación y deglución, arreglarse la ropa, abrocharse botones, etc. Otras veces, se mueve como si estuviera consciente, pero tiene una actuación extraña, no responde al hablarle o lo hace de forma incoherente. El conocimiento va recuperándose poco a poco, con un estado de confusión mental que puede durar varios minutos.

En ciertas ocasiones, las crisis epilépticas parciales complejas comienzan con una crisis parcial simple anímica con síntomas psíquicos, que actúa como precedente de la crisis parcial compleja y la persona en estos momentos pronostica la aparición de la crisis de pérdida de conocimiento. Esto es debido, a la extensión de la descarga epiléptica desde el foco epiléptico inicial, que es limitado, hasta zonas de la superficie cerebral más amplias.

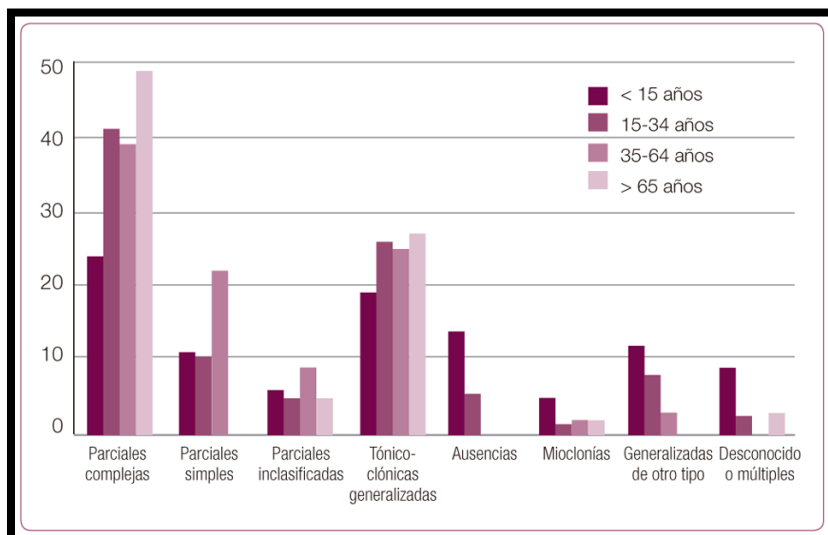


Ilustración 10: Proporción del tipo de crisis en relación con la edad.

Fuente: Hauser et.al

Cuadros Epilépticos

La epilepsia, es una condición que puede tener origen en muchas causas. En algunos casos, puede aparecer después de un traumatismo craneal, o como secuelas de tumores o infecciones (ejemplo meningitis), otras son de causas metabólicas. Por otro lado, se encuentran epilepsias de origen genético, y en muchos otros casos el origen es desconocido y responden a una predisposición del enfermo (epilepsia idiopática). Entre estas últimas, las más conocidas son: el Síndrome de Dravet, el Síndrome de West, el Síndrome de Doose y el Síndrome de Lennox-Gastaut.

Síndrome de Dravet

Es un tipo de epilepsia infantil de origen genético, resistente a FAEs. Inicia su sintomatología sobre el primer año de vida, con convulsiones mioclónicas, y también con ausencias, (con convulsiones generalizadas complejas, o solo pérdida de conciencia). Hay un porcentaje de mortalidad del 14% durante las crisis o convulsiones. Los pacientes durante toda su vida presentan convulsiones, además de discapacidad intelectual que suele ser severa en el 50%, y moderada o leve en el resto.

Se recurre a diferentes antiepilépticos solos o combinados entre sí, también se recurre a la dieta cetogénica en muchos casos. Son tratados también con antipsicóticos e inductores del sueño, en algunos casos.

Síndrome de Lennox-Gastaut

Es un trastorno con múltiples tipos de convulsiones, y suele manifestarse antes de los 4 años de edad. Aparecen convulsiones tónicas con flexión del cuello y el cuerpo, con extensión de los brazos y las piernas, y también contracción de los músculos faciales. Además, puede ir

acompañado de rubor facial, giros oculares y apneas. Son de breve duración y pueden aparecer de noche o de día. Suele haber pérdida de conciencia.

También pueden aparecer ausencias, con pérdida momentánea de la conciencia y babeo. Son multiresistentes a los antiepilépticos habituales, y además estos pueden presentar efectos secundarios graves.

Algunos antiepilépticos que son efectivos para un tipo de crisis comicial.

Síndrome de West

Es un tipo de epilepsia grave, que aparece con más frecuencia entre los 3 y los 12 meses de vida. Puede ser debido a diferentes causas como las malformaciones cerebrales o displasias, infecciones, alteraciones metabólicas, origen genético. Cursa con la presencia de crisis comiciales con contracciones bruscas y simétricas de las extremidades.

También en ocasiones hay enrojecimiento facial, dilatación pupilar o midriasis e hipersudoración. Puede presentar retraso psicomotriz, que afecta la esfera cognitiva, su interacción con el entorno y su movilidad.

En el electroencefalograma o EEG aparece un registro específico llamado hipsarritmia. Su tratamiento consiste en antiepilépticos, benzodiacepinas, vitamina B6, corticoides, etc. La mortalidad está en el 5 % de los pacientes.

Síndrome de Dosse

Este tipo de epilepsia aparece entre el primer y quinto año de vida, afectando más a los varones. Suele ser resistente o refractaria a los fármacos antiepilépticos.

Las crisis cursan con convulsiones, a veces caídas y pérdida del tono muscular. Un 40 % de los pacientes cursan con retraso o discapacidad psíquica.

Criterio de Refractoriedad para la enfermedad

El tratamiento con fármacos antiepilépticos (FAE) no siempre contienen la enfermedad, una parte de la población no responde al tratamiento convencional, siendo resistentes a los mismos, y son los casos de pacientes con epilepsia refractaria (ER).

El 61% de los pacientes tienen reacciones adversas a los medicamentos con FAE, en el 40% se determina interrumpir el tratamiento por causa de su toxicidad. Si bien, el objetivo principal en el tratamiento es contener y controlar las crisis, también es de suma importancia evitar los eventos adversos.

Los enfermos con este tipo de epilepsia son más vulnerables a los traumatismos y accidentes, y es una afección que incide en la calidad de vida, ampliando el riesgo de muerte y de muerte súbita (1 cada 150 pacientes con epilepsia refractaria).

A pesar de las posibles consecuencias fatales, el impacto en la calidad de vida del paciente y su entorno, así como el desarrollo cognitivo, la inclusión escolar y laboral, y la propia comunicación con el medio, suele ser devastador y hasta incluso frustrante.

Se estima que hay alrededor de 60 mil epilépticos refractarios en Argentina. Es un número ya establecido a nivel mundial, el 20 % del total de las epilepsias son refractarias.

La Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE) reconoció a los eventos adversos, causados por los FAE, como un factor para estudiar los resultados y eficacia del tratamiento en epilepsia. Entre las reacciones adversas a los medicamentos más frecuentes se encuentran los ya mencionados cambios cognitivos, así como su gran impacto en la calidad de vida; otros estudios han demostrado las reacciones adversas cutáneas severas de la piel, sobretudo el Síndrome de Dress. Sin embargo, en ciertas ocasiones, las reacciones adversas evaluadas bajo el juicio clínico no son suficientes, y es necesario recurrir a la queja subjetiva del paciente, y

en el cuestionario sistemático de eventos adversos. De esta forma se permite el monitoreo sistemático de eventos adversos producidos por FAE.

El término “epilepsia refractaria” o “epilepsia resistente a los fármacos”, aun es motivo de debate, la ILAE propuso, en consecuencia un marco de trabajo en dos etapas o niveles para clasificar la epilepsia como farmacorresistente.

En 2010, la ILAE especificó⁹ a la epilepsia refractaria como *“aquella en la cual se ha producido el fracaso a 2 ensayos de fármacos antiepilépticos (FAE), en monoterapia o en combinación, tolerados, apropiadamente elegidos y empleados de forma adecuada, para conseguir la ausencia mantenida de crisis”*. Esta publicación logró una mayor claridad y homogenización en la definición y uso del término “refractariedad”. A partir de esta definición, se pueden especificar dos niveles o etapas para la clasificación de la condición clínica, luego de la administración de un tratamiento, sea un FAE u otro tratamiento, para un paciente con epilepsia.

Como se muestra en la tabla 2, en el nivel 1 son definidos el control de las crisis y la ocurrencia de efectos adversos. En este, los pacientes son clasificados en criterio de “libre de crisis” o “no libre de crisis”. Si la información en un determinado momento no alcanza para asignar la categoría, debe ser clasificado como “indeterminado”. Es importante acentuar que para que el paciente sea categorizado como “libre” o “no libre” de crisis, los tratamientos deben ser “apropiadas” y “adecuadas”. Por “apropiada” se entiende que el fármaco antiepiléptico (FAE) utilizado es eficaz para la enfermedad de un paciente determinado. Una

⁹ Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies

intervención “adecuada”, en lo que respecta a los FAEs, muestra el uso de un determinado FAE en dosis y tiempo suficientes.

En el nivel 2, (tabla 2), la epilepsia resistente a fármacos antiepilépticos es definida como “la falla de dos fármacos antiepilépticos escogidos apropiadamente y bien tolerados, usados en monoterapia o en combinación, en dejar al paciente persistentemente libre de crisis”.

Esta definición estratégica permite seleccionar a los candidatos a terapias no farmacológicas, como dieta cetogénica, cirugía de epilepsia o neuromodulación.

Tabla 2: *Categorización de los resultados clínicos después de la intervención para tratamiento de la epilepsia.*

Fuente: Adaptado de Kwan et.al.epilpsia 2010.

CATEGORIZACIÓN DE RESULTADO		
Control de crisis	Ocurrencia de efectos adversos	Categoría del resultado
	A-No	1-A
Nivel 1-Libre de crisis	B-Si	1-B
	C-Indeterminado	1-C
Nivel 2- Falla de tratamiento	A-No	2-A
	B-Si	2-B
	C-Indeterminado	2-C
Nivel 3- Indeterminado	A-No	3-A
	B-Si	3-B
	C-Indeterminado	3-C

En un paciente que ha recibido tres medicamentos de primera línea y no muestra un adecuado control de crisis, la eventualidad de éxito de la terapia médica es mínima y requiere considerarse una opción quirúrgica paliativa o curativa. El periodo de tiempo establecido con el fin de definir el estado de refractariedad es arbitrario y representa el tiempo necesario para establecer y evaluar la respuesta a varios fármacos de primera línea y terapias combinadas; de manera general se ha estimado en alrededor de dos años, pero depende claramente del tipo de epilepsia, la causa subyacente, las periodicidades de crisis y las condiciones descritas. Es decir, la refractariedad temprana al tratamiento médico es un factor pronóstico a largo plazo para predecir la posibilidad de estar libre de crisis. Aquellos pacientes que rápidamente se muestran refractarios al tratamiento con múltiples fármacos probablemente no encuentren mayores beneficios al seguir sumando medicamentos anticonvulsivantes.

Epilepsia refractaria en niños

La epilepsia resistente en los niños es una forma de epilepsia que conlleva a severos sufrimientos psicosociales y económicos a las familias. Una de las alternativas terapéuticas no tradicionales, que reducen los efectos que presenta esta patología, es el tratamiento con derivados de cannabis. Especialmente el cannabidiol (CBD).

En epilepsia resistente o refractaria, la investigación en niños comienza con la aprobación de la FDA (Food and Drug Administration) de proyectos que comenzaron en enero de 2015, basados en la utilización de un fármaco en base a cannabidiol puro.

A pesar del esfuerzo de los profesionales, y de la industria farmacéutica, que en el último tiempo ha ofrecido nuevos antiepilépticos, pero aun un grupo de niños permanece con crisis epilépticas. Debido a lo dramático que resulta tener un niño con crisis epilépticas

descontroladas, los padres, influenciadas por los medios, están demandando de manera urgente, otras formas de tratamientos para sus hijos. Estos son los compuestos cannabinoides.

Las preparaciones medicinales de flores y aceites de cannabis han sido usadas en China desde hace aproximadamente 2700 años a.C para tratar, entre otras enfermedades, los episodios de ausencia.

En 1542, Leonhardt Fuchs fue el primero que nombró a la planta como cannabis sativa.

Posteriormente la medicina Occidental, usó ampliamente el uso ampliamente del 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 la esclerosis múltiple.

Particularmente, su uso moderno se inició en 1868, cuando Russell Reynolds¹⁰ indicó cannabis índico, asociado 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 el cannabis.

La disminución de su uso comenzó 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

¹⁰ Sir John Russell Reynolds (22 de mayo de 1828 - 29 de mayo de 1896) fue un neurólogo y médico personal de la Reina Victoria de Inglaterra, a quien le recetó, por primera vez, cannabis para los problemas menstruales.

lo que su uso se volvió ilegal. Así, el cannabis entró hasta la actualidad a un estatus gris y de paria.

La medicina hierbática ha ofrecido una amplia gama de hierbas para la epilepsia y desde el siglo 17 se han descrito 221 plantas para tratar dicha patología. 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).

Mecanismo de acción

El sistema endocannabinoide, como ya se dijo, está compuesto por algunos endocannabinoides 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. Se ubica en diferentes tipos neuronales, principalmente en los ganglios de la base, la sustancia negra, el globo pálido, el cerebelo, el hipocampo y la corteza cerebral.

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. Estos 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 quinasas, 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.

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.

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 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 propilo del CBD. Ha probado sus habilidades anticonvulsivas y de buena tolerancia. 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 selectivo dependiente de aniones. CBD y sus compuestos asociados pueden reducir la excitabilidad neuronal y la transmisión neuronal. Es además antiapoptótico, neuroprotector y antiinflamatorio.

Como resumen, 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”.

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. 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 $3,0 \pm 3,1 \mu\text{g}$ y un máximo tiempo de $2,8 \pm 1,3$ hr. La distribución está gobernada por su alta lipofilidad¹¹ y alto volumen de distribución 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.

¹¹ Afinidad por grasas y lípidos de alta solubilidad.

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 horas después de una dosis única en pacientes crónicos, de CBD y el clearance de 960 a 1,560 cc/min.

La seguridad estudiada en múltiples trabajos con placebo, controlados y ensayos abiertos, han demostrado que “es bien tolerado a través de una amplia gama de dosis. No hay efectos adversos sobre el SNC, o sobre signos vitales o humor, a dosis sobre 1,500 mg/día oral, tanto en administración aguda o crónica”.

Sin embargo, existe una limitada seguridad a largo plazo, aunque hay muchos pacientes-año de exposición a Nabiximols®¹², después de su aprobación en varios países de Europa. Se ha informado algún riesgo teórico de inmunosupresión, ya que el CBD muestra supresión de producción de interleucina y de inducción de apoptosis¹³ de linfocitos in vitro.

Existe escasa información sobre las interacciones. El CBD, por ser un potente inhibidor de isoenzimas de CYP, podría modificar los niveles plasmáticos de antiepilépticos concomitantes. Específicamente, la repetida administración de CBD puede inducir isoenzimas de CYP2B en modelos animales, lo cual significa que podría tener implicaciones en personas con epilepsia que toman ácido valproico (AV) y clobazam (COM), dado que son metabolizados por esas enzimas. Finalmente, dado que el CBD es metabolizado en gran parte por CYP3A4, es probable que enzimas inductoras comunes de los antiepilépticos, puedan reducir los niveles séricos de CBD.

¹² Es un preparado farmacéutico derivado del cannabis. Sus principios activos son tetrahidrocannabinol y cannabidiol . Está indicado como tratamiento complementario en los pacientes de esclerosis múltiple.

¹³ Muerte celular programada, se diferencia de la necrosis (muerte celular debida a una lesión).

En la actualidad, existen varios fármacos cannabinoides, a disposición, que tienen distintas concentraciones de CBD y THC. Los mismos 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, Sativex®, Cesamet®, Marinol® y Cannador®.

Las personas con epilepsia refractaria aun no tienen un cannábico aprobado, pero Epidiolex® (un cannábico no psicoactivo, con un CBD al 98%) inició un ensayo aprobado por la FDA. El mismo está designado como fármaco “huérfano”, indicado especialmente en el síndrome de Dravet y síndrome de Lennox-Gastaut, entre otros cuadros.

Epidiolex® es un aceite 98% de CBD, es decir altamente purificado y valorado con estándares; producido por la Compañía Farmacéutica GW Pharmaceuticals, para ser aplicado en casos de estudios compasivos.

El aceite de Cannabis rico en CBD son aceites obtenidos artesanalmente mediante procesos de extracción y purificación casera cuya pureza está muy lejos de la obtenida por métodos avanzados en la Industria farmacéutica. Los productos artesanales (se refiere a aquellos aceites obtenidos mediante extracción casera o elemental de las hojas e inflorescencias femeninas de diversas variedades).

En mayo del corriente año, GW Pharmaceuticals y su filial estadounidense Greenwich Biosciences anuncian la publicación de un estudio revolucionario de Epidiolex® en The New England Journal of Medicine.

GW Pharmaceuticals, una compañía biofarmacéutica centrada en el descubrimiento, desarrollo y comercialización de nuevas terapias de su plataforma de productos cannabinoides

patentado, anunciaron que ha publicado los resultados de un estudio de fase 3 de Epidiolex® en niños con síndrome de Dravet. Epidiolex, el candidato de producto principal de GW y el primero potencial en una nueva categoría de fármacos antiepilépticos, es una fórmula líquida de cannabidiol (CBD) derivado de planta, purificado, que se está estudiando para el tratamiento de una serie de desórdenes epilépticos raros y graves de aparición pediátrica. En el estudio, Epidiolex redujo significativamente la frecuencia de convulsiones mensuales en comparación con el placebo en niños altamente resistentes al tratamiento cuando se añadió al tratamiento existente.

Actualmente no hay tratamientos aprobados por la Administración de Alimentos y Fármacos de EE. UU. (FDA) para el síndrome de Dravet, una forma rara de epilepsia refractaria, asociada con una alta tasa de mortalidad e importantes retrasos de desarrollo. Los resultados de este estudio incorporan la única evaluación clínica bien examinada de una medicación cannabinoide para esta condición devastadora y resistente a fármacos.

La nueva solicitud de fármaco para Epidiolex sigue en vías de presentación a la FDA a mitad de 2017.

"El síndrome de Dravet es uno de los tipos más difíciles de epilepsia para tratar y muchos de los niños de este estudio experimentaron docenas, incluso cientos, de convulsiones al mes a pesar de tomar diversas medicaciones antiepilépticas concurrentes", dijo Orrin Devinsky, M.D., de NYU Langone Medical Center's Comprehensive Epilepsy Center y autor líder del estudio. "Estos resultados sugieren que Epidiolex puede ofrecer beneficios clínicamente significativos y albergo la esperanza de una fórmula farmacéutica estandarizada y probada de cannabidiol disponible como opción de tratamiento para estos pacientes".

Ensayo con Epidiolex® en niños con síndrome de Dravet

El estudio seleccionó aleatoriamente a 120 niños de edad comprendida entre dos y 18 años (edad media de 9,8), con síndrome de Dravet cuyas convulsiones no fueron contenidas por su actual régimen antiepiléptico, para recibir Epidiolex® (20 mg/kg/día) o placebo, además del tratamiento estándar. Realizado en 23 centros de estudio en Estados Unidos y Europa, los pacientes del estudio habían probado una media de cuatro fármacos antiepilépticos (rango de 0-26) y tomaron una media de tres (rango de 1-5) durante el estudio.

En la línea base, los pacientes tuvieron una frecuencia media de 13 convulsiones al mes, con un rango amplio de 3,7 a 1.717 convulsiones al mes.

En un periodo de tratamiento de 14 semanas, los pacientes que tomaron Epidiolex® tuvieron una reducción media significativamente mayor en ataques convulsivos (39 %) en comparación con placebo (13%). La diferencia estimada media de tratamiento entre grupos fue del 23 % ($p=0,01$). El porcentaje de pacientes que tuvo un 50 % o mejor reducción en la frecuencia de ataques convulsivos fue del 43 % con Epidiolex® frente al 27% con placebo ($p=0,08$).

Epidiolex® fue generalmente bien tolerado en el ensayo. Los efectos secundarios más comunes fueron somnolencia, diarrea, menos apetito, fatiga, vómitos, pyrexia, letargia, convulsiones, se presentaron en un porcentaje menor al 10%.

De 93 % de los pacientes que tomaron Epidiolex que experimentaron un efecto adverso, el 84 % notificó que era leve o moderado. Diez pacientes tomando Epidiolex® experimentaron un efecto secundario grave en comparación con tres pacientes en placebo. Ocho pacientes en Epidiolex® interrumpieron el tratamiento debido a efectos secundarios en comparación con un paciente en placebo. Los aumentos en las enzimas hepáticas en 12 pacientes que tomaban

Epidiolex® y un paciente que tomaba placebo, todas eran en ácido valproico concomitante. Cuatro de estos pacientes se retiraron del ensayo, tres tomaban Epidiolex y uno placebo. En los nueve pacientes restantes que tomaban Epidiolex, las elevaciones volvieron a lo normal mientras estaban en tratamiento.

Epidiolex® (CBD) es un medicamento en investigación no aprobado para ninguna indicación.

Estudio realizado por ANMAT

En Argentina, la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), anunció en junio del 2016 un informe de evaluación de los usos terapéuticos de los cannabinoides.

En el estudio de Devinsky¹⁴, sobre epilepsia resistente a los medicamentos, (2015) (N=261), los pacientes recibieron CDB (Epidiolex: GW Pharma), a una dosis gradualmente creciente (2-5 mg/kg/día hasta que se produjo intolerancia). Después de 3 meses de tratamiento, la reducción global de la frecuencia media de las convulsiones fue de 45,1% en todos los pacientes y el 62,7% en los pacientes con Síndrome Dravet (SD). Para los pacientes con Síndrome Lennox-Gastaut (SLG), la mediana de la reducción de las convulsiones atónicas fue 71,1%. Entre todos los pacientes, el 47% tenía una reducción $\geq 50\%$ en las convulsiones. El periodo libre de convulsiones a los 3 meses se produjo en el 9% de los pacientes y en el 13% de los pacientes con SD.

El estudio de Tzadok (2016) (N=74) evaluó CBD y THC (la fórmula contenía CDB y THC en una relación 20:1 disuelto en aceite de oliva) en pacientes con epilepsia intratable

¹⁴ Nacido el 12 de febrero de 1957, es el Director del NYU Comprehensive Epilepsy Center y el Instituto Saint Bernabé de Neurología y Neurocirugía (INN). También es profesor de Neurología, Neurocirugía y Psiquiatría en la Escuela de Medicina NYU Langone. Devinsky se especializa en epilepsia y neurología conductual.

resistente a los fármacos antiepilépticos. El tratamiento con CBD de 1 a 20 mg/kg/d produjo un efecto clínicamente significativo en la frecuencia de las convulsiones. La mayoría de los niños (89%) informaron reducción de la frecuencia de las convulsiones: 13 (18%) reportaron reducción de 75-100%, 25 (34%) informaron 50-75% de reducción, 9 (12%) informaron de reducción de 25-50%, y 19 (26%) reportó reducción del menor al 25%. 5 pacientes (7%) informaron empeoramiento de las convulsiones que llevaron a la supresión del tratamiento con CBD.

En conclusión, se incluyeron dos estudios (Devinsky, 2015 y Tzadok, 2016), que incluyeron un total de 335 pacientes con ambas patologías, consideradas por su frecuencia como enfermedades raras (incidencia $\geq 1:2500$). En ambos estudios se observó una reducción mayor o igual al 50% en la frecuencia de las convulsiones en el 47% de los pacientes tratados con CBD o su asociación con THC.

La investigación en esta población comienza con la aprobación por la FDA de proyectos que se iniciaron en enero de 2015, con un fármaco basado en cannabidiol puro, dada la existencia de una creciente presión en la búsqueda de alternativas terapéuticas no tradicionales. Persisten aún dificultades para poder determinar la composición exacta de los productos y las dosis a utilizar. Sin embargo, los estudios mencionados alientan la posibilidad terapéutica efectiva para algunos pacientes. Para esta gravísima condición de difícil tratamiento y efectos adversos frecuentes derivados de la medicación, esta evidencia aunque débil, puede ser considerada como una alternativa adyuvante en el tratamiento de estos pacientes.

Marco Epidemiológico

- En todo el mundo, unos 50 millones de personas padecen epilepsia, lo que la convierte en uno de los trastornos neurológicos más comunes.
- Cerca del 80% de los pacientes viven en países de ingresos bajos y medianos.
- Las personas con epilepsia responden al tratamiento en aproximadamente un 70% de los casos.
- Alrededor de tres cuartas partes de las personas que viven en países de ingresos bajos y medianos no reciben el tratamiento que necesitan.
- En muchos lugares del mundo, los pacientes y sus familias pueden ser víctimas de la estigmatización y la discriminación.

En la actualidad, unos 50 millones de personas de todo el mundo padecen epilepsia.

Se considera que existe una prevalencia que oscila entre el 4 al 10 por 1000 habitantes, o sea, aproximadamente una de cada cien personas.

Sin embargo, algunos estudios realizados en países de ingresos bajos y medianos sugieren una proporción mucho mayor, entre 7 y 14 por 1000 personas.

Según estimaciones, se diagnostican anualmente unos 2,4 millones de casos de epilepsia.

En los países de altos ingresos, los nuevos casos registrados cada año entre la población general oscilan entre 30 y 50 por 100 000 personas. En los países de ingresos bajos y medianos esa cifra puede ser hasta dos veces más alta.

Esto se debe probablemente al mayor riesgo de enfermedades endémicas tales como el paludismo o la neurocisticercosis; la mayor incidencia de traumatismos relacionados con

accidentes de tránsito; traumatismos derivados del parto; variaciones en la infraestructura médica, la disponibilidad de programas de salud preventiva y la atención accesible. Casi el 80% de las personas epilépticas viven en países de ingresos bajos y medianos.

Repercusiones sociales y económicas

La epilepsia representa un 0,6% de la carga mundial de morbilidad, una medida basada en el tiempo que combina los años de vida perdidos debido a la mortalidad prematura con el tiempo vivido en situaciones en las que la salud no es plena. La epilepsia tiene importantes repercusiones económicas por la atención sanitaria que requiere y las muertes prematuras, sumado a la pérdida de productividad laboral que ocasiona.

Un estudio realizado en la India en 1998 reveló que el costo del tratamiento antiepiléptico por paciente representaba el 88,2% del Producto Nacional Bruto (PNB) per cápita, y los gastos relacionados con la epilepsia, incluidos los gastos médicos, de transporte y la pérdida del tiempo de trabajo superaban los US\$ (2013) 2600 millones al año.

Aunque los efectos sociales pueden variar según el país, la discriminación y la estigmatización social que rodean la epilepsia en todo el mundo son a menudo más difíciles de vencer que las propias convulsiones. Las personas que viven con epilepsia pueden ser objeto de prejuicios. La estigmatización de la enfermedad puede hacer que los afectados no busquen tratamiento para evitar que se los identifique con la enfermedad.

La epilepsia es la alteración más común de las enfermedades neurológicas que afecta a todas las edades, sin distinción de sexo, raza, o clase social. Las crisis tienden a aparecer en la infancia o en la adolescencia tardía, pero la incidencia aumenta nuevamente después de los 65 años de edad.

Incidencia

La incidencia proporciona una medida directa de la probabilidad de que una población sana desarrolle la enfermedad, por lo tanto esta medida puede predecir el riesgo de padecer tal enfermedad. Por lo tanto el conocimiento de la incidencia permite implementar medidas de prevención y proporciona información sobre la efectividad del control de las enfermedades. Desafortunadamente no es una tasa fácil de obtener por lo cual, hasta hace pocas décadas, la incidencia de la epilepsia había sido recogida casi solo en países desarrollados.

Para llenar el vacío de información en América Latina y el Caribe (AL&EC), hace dos décadas se comenzó a calcular la incidencia en encuestas comunitarias de epilepsia. El primer cálculo de esta tasa a base de datos de servicios, publicado en la región AL&EC, fue hace una década. Sobre la incidencia cruda en toda la población, Hauser¹⁵ informa que la incidencia de epilepsia, ajustada por edad, varía de 24 a 53 por 100.000 personas/año y que va de 26 a 70 por 100.000 personas/año cuando se contabilizan como casos también a los que tienen una sola crisis sin provocación.

En países en desarrollo se ha reportado una incidencia de epilepsia entre 77 por 100.000 personas en Tanzania y 114 por 100.000 personas/año en Chile. Además de las particularidades de cada estudio, la población de AL&EC está sometida a patógenos cerebrales en proporciones mayores que en el mundo desarrollado, que varían en distintas etapas de la vida y pueden ser responsables de tasas más elevadas de epilepsia. Como ejemplo, algunos países de Centroamérica, el Caribe y Área Andina (sobre todo Bolivia, Ecuador y Perú) mantienen altas tasas de mortalidad materna e infantil hasta los cinco años, que son debidas a la situación sanitaria y a otros factores de riesgo. Una de las consecuencias

¹⁵ Dr. Willard Hauser investiga sobre la epidemiología de la enfermedad neurológica, particularmente la epilepsia.

son las secuelas cerebrales infantiles, potencialmente epileptógenas, debidas a las múltiples patologías asociadas (lesión cerebral perinatal, infecciones repetidas y otras).

Prevalencia

Es el conjunto de enfermos en un espacio y tiempo determinado, usualmente se la presenta como tasa ajustada a 1.000 habitantes. A diferencia de la incidencia, la prevalencia (junto con la magnitud global) es la base más importante que debería ser usada para planificar la prevención secundaria y terciaria, es decir el tipo y dimensión de los servicios así como las acciones para atenuar la exclusión social.

En 37 estudios realizados en Latinoamérica y El Caribe, las tasas de epilepsia activa, sin ajuste por edad, varió entre los 3,4 por 1.000 en Cuba a los 57 por 1.000 en Panamá.

Las tasas de epilepsia activa reportadas en Rochester, EEUU son de 6 por 1.000 habitantes, que representa a una población típica de un país desarrollado. Por otra parte, no se deben comparar las cifras crudas de prevalencia sino las tasas ajustadas a la edad, a fin de evitar la influencia de la estructura de la edad en cada población.

El común denominador de los estudios latinoamericanos es que tienen tasas altas antes de los 20 años. En estudios realizados en EEUU y otros países desarrollados, la mayor prevalencia de epilepsia se observa en las primeras décadas de la vida y por encima de los 60 años.

Magnitud global del problema

Entendemos por magnitud global a las cifras absolutas de enfermos (casos prevalentes totales) en un espacio y tiempo. En el 2001, la OMS decía que había unos 37 millones de personas con epilepsia primaria en el mundo, lo cual alcanzaba a 50 millones cuando se añade los que sufren de epilepsia secundaria. Allí se estima que el 80% de esos enfermos viven en

países en desarrollo, aunque no se expresa cómo se distribuyen entre Asia, África y América. Teniendo en cuenta la población del globo, se ha calculado que esa cifra de enfermos representaría una tasa mundial de 8,2 por 1.000 habitantes.

Si a nivel mundial, la distribución de los 50 millones de personas con epilepsia fuese equitativa (hipótesis improbable) y basados en una población de 523.542.240 en AL&EC (U.S. Census Bureau, 2000), o sea, 8,6% de la población mundial, se calcula que la cifra proporcional sería de 4.330.374 personas con epilepsia en el sub-continente.

Entonces está claro que la magnitud absoluta de las epilepsias en AL&EC representa un impacto grande, porque además de que hay grupos de edad que siempre fueron perjudicados (niños, ancianos, mujeres), se suman los cambios demográficos y la elevada incidencia de epilepsia en edades extremas. Hay evidencias preliminares de que los efectos de la epilepsia podrían expresarse con inequidad de género, particularmente porque entre las mujeres enfermas se ha encontrado mayor dificultad de acceso al tratamiento que entre los varones

Mortalidad

Las personas que presentan epilepsia tienen un riesgo de morir 2 a 4 veces más elevado que la población general, esto está asociado por una parte a la enfermedad de base que genera la epilepsia, pero en parte directamente relacionado con la ocurrencia de las crisis. Se destaca en éste último punto, las muertes asociadas a estado epiléptico, muertes por inmersión, trauma, quemaduras derivadas de una crisis, el cuadro de muerte súbita inesperada, muertes por aspiración o bien obstrucción de vía aérea determinada por alimentos, muertes relacionadas al uso de fármacos anticonvulsivantes o cirugía de la epilepsia y finalmente suicidios. Estos últimos tienen tasas superiores a la población general, especialmente en pacientes con epilepsia severa y epilepsia del lóbulo temporal.

Un elemento que es relevante, pero al cual no se otorga la importancia adecuada, lo constituye la posibilidad de prevención de la mortalidad por epilepsia. Se puede plantear esta prevención a dos niveles: A nivel de los pacientes: Se trata de una serie de medidas conducentes a evitar accidentes como caídas, quemaduras, asfixia por inmersión y que requieren informar y educar a los pacientes, el personal de salud, los profesores y a otro personal. También deben incluirse los temas de orientación laboral, leyes de tránsito, etc. Los programas pueden hacerse en tres ámbitos: Ámbito del hogar, Ámbito comunitario y Ámbito laboral. Nivel médico: Se trata de todas aquellas medidas necesarias para permitir una atención óptima de la epilepsia, particularmente de los casos de mayor riesgo. Estas medidas son: tratamiento oportuno y eficaz, tratamiento de las comorbilidades y funcionamiento de centros de atención terciaria.

Pronóstico

Se refiere a la probabilidad de lograr una suspensión definitiva de las crisis, en un paciente con epilepsia. Aproximadamente más de dos tercios de los pacientes epilépticos tratados, entrarán en remisión total. Los antecedentes que existen en la literatura sobre el pronóstico de una crisis única son conflictivos. Cuando se ha producido la repetición de una crisis convulsiva en un periodo de tiempo relativamente corto existe consenso en la necesidad de iniciar un tratamiento anticonvulsivante. Mientras más tiempo continúe el paciente teniendo crisis después de iniciado el tratamiento, menor probabilidad de que se logre una remisión completa. Por lo tanto, la respuesta precoz al tratamiento es una guía importante para el pronóstico futuro de la epilepsia.

Se ha observado además que el tiempo que media entre una crisis y la subsiguiente se va acortando, lo que sugiere que en algunos de los pacientes existe un proceso de escalada que

probablemente debe ser interrumpido lo antes posible. La edad de inicio de la Epilepsia también constituye en general un factor pronóstico. Hay cierto consenso que las crisis convulsivas que comienzan dentro del primer año de vida y que traducen habitualmente una patología cerebral conllevan un peor pronóstico. En general, la epilepsia de la niñez (2 – 16 años) es de mejor pronóstico y es más probable que entre en remisión, que la epilepsia de inicio en la edad adulta, debido a la existencia de las formas genéticas benignas.

La forma clínica de la epilepsia es otro factor pronóstico de gran importancia. Los porcentajes de remisión de las crisis varían desde 60 a 80 %, en pacientes portadores sólo de crisis convulsivas generalizadas tónico-clónicas, a 20-60 % de remisión en pacientes portadores de crisis parciales complejas. Los pacientes con crisis parciales complejas y crisis convulsivas secundariamente generalizadas parecen tener un mal pronóstico, en tales pacientes es frecuente observar que los tratamientos anticonvulsionantes logran buen control de las crisis generalizadas pero las crisis parciales continúan.

Otras epilepsias generalizadas de la infancia presentan pronósticos variables. Por ejemplo, la epilepsia mioclónica juvenil muestra alta frecuencia de recurrencia al intentar suspender el tratamiento. Alrededor del 70-80 % de los pacientes portadores de ausencias simples entran en remisión. Las ausencias complejas muestran un porcentaje de remisión algo menor que varía entre 33-65 %.

Los pacientes con Síndrome de West o Lennox Gastaut logran remisiones de 35 a 50 %, agravando el pronóstico de éstas formas de epilepsia la alteración frecuente del desarrollo psicomotor. Otros factores de mal pronóstico son la evidencia, tanto desde el punto de vista del examen neurológico como neuroradiológico, de una lesión cerebral, la presencia de retraso mental o de alteraciones psiquiátricas importantes. El valor pronóstico de la

electroencefalografía es en algunos aspectos controvertido, pero la normalización del EEG durante el curso del tratamiento constituye un buen factor pronóstico.

Lo mismo ocurre con la presencia de un registro normal después de activaciones como la hiperventilación, la fotoestimulación y la privación de sueño. Todos se consideran signos de buen pronóstico, especialmente si ésta normalidad persiste después de iniciado el tratamiento.

Etiología

La información proveniente de países en desarrollo muestra que la proporción de epilepsia idiopática /criptogénica (60-70 %) con respecto a la sintomática (30-40 %) es mayor a la reportada en los países desarrollados. Entre el grupo sintomático, las enfermedades infecciosas, las parasitarias, particularmente la neurocisticercosis, el daño cerebral perinatal y el traumatismo de cráneo, son los desórdenes más frecuentes que se han reportado como causa de epilepsia. Ninguna de éstas etiologías predomina francamente sobre otras y la mayor frecuencia se relaciona con daño cerebral perinatal y cisticercosis, con 8-10 % de los casos, seguidos por el trauma cerebral e infecciones del sistema nervioso central con alrededor de 4-6 % de los casos.

Marco social

En los últimos años se ha generado en la sociedad una gran expectativa sobre la posible utilidad terapéutica de compuestos derivados de la planta de cannabis.

Es bien sabido que están siendo utilizados en el tratamiento de diversas afecciones, ya sea por prescripción médica o por autoadministración. En un extremo de las opiniones están quienes consideran que es una droga dañina y peligrosa, mientras otros mantienen que es la panacea. No obstante, el simple hecho de que exista un sistema endocannabinoide en el

cerebro obliga a estudiarlo en todas sus dimensiones y derivaciones. Se espera que, en el marco de la nueva ley, se puedan dilucidar las controversias y los vacíos del conocimiento.

En esta revisión, se expone la primera ley sobre el uso medicinal del cannabis promulgado en Argentina. Se señalan los hitos de la historia sobre la marihuana en el país, indisolublemente relacionados con los argumentos prohibicionistas y los de flexibilización en el mundo. Se analiza la evidencia sobre su utilidad terapéutica y el estado actual del uso del aceite de cannabis en nuestro país.

En el centro de la controversia hay algunas cuestiones que conviene analizar: en el extremo de las opiniones, están quienes consideran que se trata de una droga dañina y peligrosa en cualquiera de sus formas, y por lo tanto se debe prohibir su uso tanto recreacional como terapéutico; mientras que otros mantienen que esta planta es la panacea. Si en la mayoría de las legislaciones el cannabis está considerado una droga de abuso y peligrosa, es difícil a priori aceptar algún efecto terapéutico. Además, ¿cómo se explica que en sociedades cuyos miembros tienen una posición radicalmente anti-marihuana, adhieren a ella como recurso terapéutico? No obstante, y bajo una óptica científica, el simple hecho de que exista un sistema endocannabinoide en el cerebro de los mamíferos obliga a la ciencia a estudiarlo en todas sus dimensiones y derivaciones. Por ello, las posiciones prohibicionistas no deberían ser una categoría de análisis. Los medios de comunicación abordan estos temas en forma paroxística. La novedad suele superar el análisis en profundidad de estas cuestiones. Para decirlo claramente, no pocas veces los medios dicen lo que la gente quiere escuchar y la gente solo escucha lo que quiere oír. En este contexto, al ya instalado debate social y legislativo, es ineludible aportar un análisis de los datos clínicos disponibles acerca de los posibles

beneficios de la utilización terapéutica del cannabis y sus derivados con una perspectiva lo más despojada posible de prejuicios.

Ley 27.350

En Argentina, con fecha 29 de marzo de 2017, el Senado y la Cámara de Diputados de la Nación sancionaron la primera ley de cannabis medicinal del país con el título Investigación médica y científica del uso medicinal de la planta de Cannabis y sus derivados (Ley 27.350). La ley se publicó en el Boletín Oficial el 19 de abril de 2017.

El objeto de la ley es establecer un marco regulatorio para la investigación médica y científica del uso medicinal, terapéutico y/o paliativo del dolor de la planta de cannabis y sus derivados. Para tal fin, la ley crea el Programa Nacional para el Estudio y la Investigación del Uso Medicinal de la Planta de Cannabis, sus Derivados y Tratamientos no Convencionales, bajo la órbita del Ministerio de Salud. Algunos de los 12 objetivos del Programa son: garantizar el acceso gratuito al aceite de cáñamo y demás derivados del cannabis a toda persona que se incorpore al Programa en las condiciones que establezca la reglamentación; desarrollar evidencia científica sobre diferentes alternativas terapéuticas a problemas de salud que no abordan los tratamientos médicos convencionales; propiciar la participación e incorporación voluntaria de los pacientes que presenten las enfermedades que la autoridad de aplicación determine y/o el profesional médico de hospital público indique, y de sus familiares, quienes podrán aportar su experiencia, conocimiento empírico, vivencias y métodos utilizados para su autocuidado. La Autoridad de Aplicación debe garantizar el aprovisionamiento de los insumos necesarios a efectos de llevar a cabo los estudios científicos y médicos de la planta de cannabis con fines medicinales en el marco del Programa, sea a través de la importación o de la producción por parte del Estado Nacional. A tal fin, la

Autoridad de Aplicación podrá autorizar el cultivo de cannabis por parte del CONICET e INTA con fines de investigación médica y/o científica, así como para elaborar la sustancia para el tratamiento que suministrará el Programa.

En todos los casos, se priorizará y fomentará la producción a través de los laboratorios públicos nucleados en la Agencia Nacional de Laboratorios Públicos (ANLAP).

La ANMAT permitirá la importación de aceite de cannabis y sus derivados cuando sea requerida por pacientes que presenten las enfermedades contempladas en el Programa y cuenten con la indicación médica pertinente. La provisión será gratuita para quienes se encuentren incorporados al Programa. Asimismo, en el ámbito del Ministerio de Salud de la Nación, se crea un registro nacional voluntario a los fines de autorizar la inscripción de los pacientes y sus familiares que, presentando las afecciones incluidas en la reglamentación y/o prescriptas por médicos de hospitales públicos, sean usuarios de aceite de cáñamo y otros derivados de la planta de cannabis, con el resguardo de protección de confidencialidad de datos personales.

De manera que la nueva ley, de lectura inexcusable, establece un marco regulatorio para la investigación médica y científica del uso medicinal, terapéutico y paliativo del cannabis y

busca crear un Programa Nacional. La iniciativa impulsa la producción pública del cannabis, permite importar “los insumos necesarios” pero no contempla el autocultivo, un reclamo de las familias no satisfecho.

En resumen, dicha ley deja, como gran tema pendiente, la regulación definitiva del cultivo personal, solidario y colectivo. Seis de los 13 artículos y 11 incisos no fueron reglamentados. La ley no autoriza el autocultivo del cannabis para uso medicinal, una actividad que sigue siendo ilegal.

La responsabilidad de investigadores y de los medios de comunicación es crucial para esclarecer estos temas.

Encuesta sobre cannabis medicinal

A continuación se muestran los gráficos que corresponden a la información recolectada a través de la encuesta realizada en el mes de noviembre del corriente año.

Dicha encuesta se elaboró con el fin de conocer la opinión de la comunidad, adultos de ambos sexos, en diferentes puntos de la Ciudad de Buenos Aires y Gran Buenos Aires, sobre el uso del Cannabis para fines medicinales. El número de encuestados corresponde a 100.

RESULTADOS

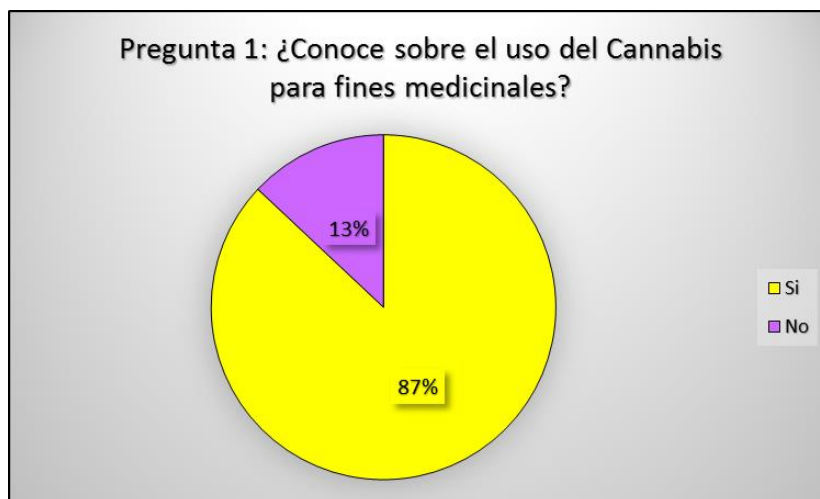


Ilustración 10: resultado de la encuesta, pregunta 1.

Fuente: Propia. Alarcón Romero Débora

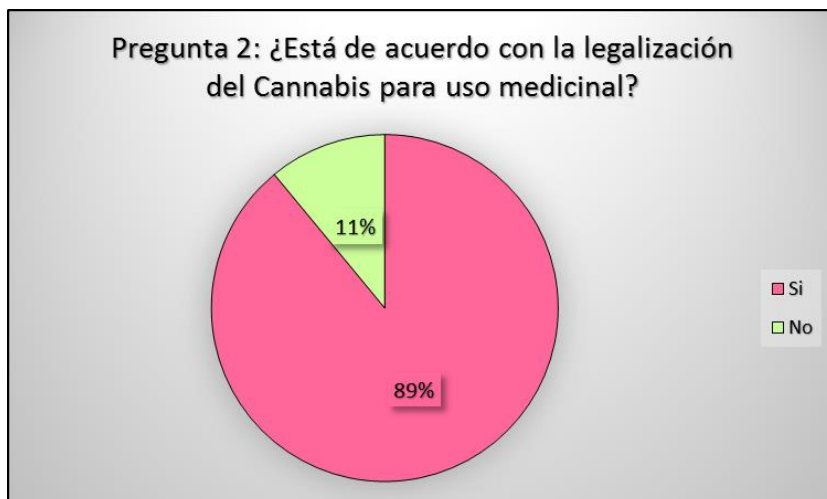


Ilustración 11: resultado de la encuesta, pregunta 2.

Fuente: Propia. Alarcón Romero Débora

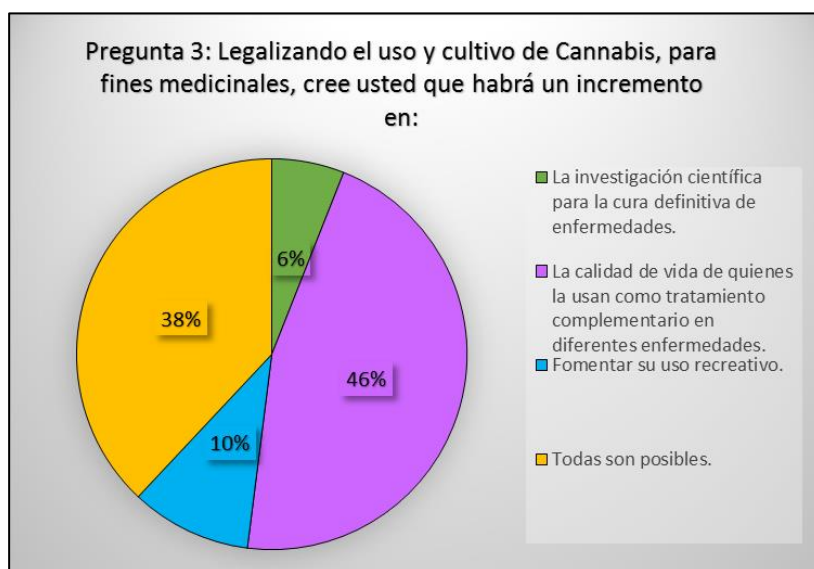


Ilustración 12: resultado de la encuesta, pregunta 3.

Fuente: Propia. Alarcón Romero Débora

Los resultados arrojados muestran que solo un 13 % de los encuestados desconoce la utilidad medicinal de la planta.

Además, se puede observar que un 89% de las personas encuestadas están en conformidad con el desarrollo de la Ley a favor del cannabis medicinal.

Por último, cuando se pregunta sobre qué modificaciones conllevaría la legislación del uso y cultivo, de la planta, 46 personas de las 100 totales, aportaron que habría un incremento en la calidad de vida de quienes la usan como tratamiento complementario en diferentes enfermedades. Un 10% supone que dicha legislación aportaría a fomentar el uso recreativo, mientras que un 6% cree que habría un incremento en la investigación científica hacia la cura definitiva de enfermedades. El 38 % restante, asume una posibilidad de ocurrencia de todas las opciones propuestas.

Conclusión

En conclusión, la epilepsia refractaria en niños es una patología a la cual la medicina tradicional no ha otorgado una respuesta satisfactoria. Lo que conlleva un enorme padecimiento de los enfermos y de sus familias.

Existen evidencias comprobables, ensayos y estudios realizados en humanos, que contemplan el uso de cannabidiol (CBD), un cannabinoide derivado de la planta de Cannabis, en tratamientos terapéuticos para epilepsias refractarias, y una disminución de crisis y mortalidad.

Existen diferentes concentraciones de cannabinoides según la planta, siendo las más concentradas en THC las especies sativas y, en CBD las especies índica. Mientras que estudios de mayor peso metodológico están siendo llevados a cabo.

Testimonios de muchos padres aseguran elegir este método, como medicina compasiva, para aliviar el dolor de sus hijos con epilepsia refractaria y darles una mejor calidad de vida.

Desde el aspecto social y legislativo, todavía quedan muchas cuestiones que resolver, como las cuestiones relacionadas al autocultivo, o campañas informativas que proporcionen una concientización del uso adecuado medicinal, y de los posibles peligros tóxicos de su uso recreativo.

Los beneficios de la extracción herbácea al parecer son muy diversos, y aun muchos de ellos están siendo investigados; muchas enfermedades crónicas y de grandes padecimientos de dolor están a la espera de mayores descubrimientos acerca del fenómeno.

Aún queda mucha investigación por delante, recibir el apoyo como país, es fundamental para llevarla a cabo.

Bibliografía

- <https://medlineplus.gov/epilepsy.html>
- [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov)
- <https://www.fundacion-canna.es>
- <https://es.khanacademy.org>
- <http://www.cannabismedicinal.com.ar>
- <https://www.ninds.nih.gov>
- <http://servicios.infoleg.gob.ar>
- <http://www.anmat.gov.ar/>
- <https://www.argentina.gob.ar/salud>
- <http://www.anmat.gov.ar>
- Trastornos psiquiátricos y abuso de sustancias Ed. Medica Panamericana
- Farmacología médica. Ed. Medica Panamericana
- www.nationalgeographic.com.es

-Costos del método: ninguno.

-Tiempo de duración: 4 meses.

-Colaboración: elaboración individual.

-Método utilizado: Método Descriptivo

-Autora: alumna Alarcón Romero, Débora

-Profesora: Dra. Pérez, Silvina

