



Universidad
Norbert Wiener

Powered by Arizona State University

FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA
ESCUELA ACADÉMICO PROFESIONAL DE
FARMACIA Y BIOQUÍMICA

Tesis

“Eficacia y seguridad del aceite medicinal de cannabis en pacientes
epilépticos refractarios: revisión sistemática y meta-análisis”

Para optar el Título Profesional de
Químico Farmacéutico

Presentado por:

Autor: Br. Monago Casimir, Fernando

Código Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-2480-345X>

Autor: Br. Rojas Delzo, Vicente José

Código Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-6694-3840>


Asesor: Asesor: Mg. Castillo Soto, Pedro Félix

Código Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-1259-9335>

Línea de Investigación
Salud, Enfermedad y Ambiente

Lima - Perú

2023

	DECLARACIÓN JURADA DE AUTORIA Y DE ORIGINALIDAD DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN	
	CÓDIGO: UPNW-GRA-FOR-033	VERSIÓN: 01 REVISIÓN: 01

Yo, Rojas Delzo Vicente José egresado de la Facultad de Farmacia y Bioquímica y Escuela Académica Profesional de Farmacia y Bioquímica/ Escuela de Posgrado de la Universidad privada Norbert Wiener declaro que el trabajo académico **“EFICACIA Y SEGURIDAD DEL ACEITE MEDICINAL DE CANNABIS EN PACIENTES EPILEPTICOS REFRACTARIOS: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y META-ANÁLISIS”**. Asesorado por el docente: Pedro Félix Castillo Soto DNI 16400865 ORCID <https://orcid.org/0000-0002-1259-9335> tiene un índice de similitud de 10 (diez) % con código oid:14912:288918086 verificable en el reporte de originalidad del software Turnitin.

Así mismo:

1. Se ha mencionado todas las fuentes utilizadas, identificando correctamente las citas textuales o paráfrasis provenientes de otras fuentes.
2. No he utilizado ninguna otra fuente distinta de aquella señalada en el trabajo.
3. Se autoriza que el trabajo puede ser revisado en búsqueda de plagios.
4. El porcentaje señalado es el mismo que arrojó al momento de indexar, grabar o hacer el depósito en el turnitin de la universidad y,
5. Asumimos la responsabilidad que corresponda ante cualquier falsedad, ocultamiento u omisión en la información aportada, por lo cual nos sometemos a lo dispuesto en las normas del reglamento vigente de la universidad.



.....
 Firma de autor 1
 Fernando Monago Casimir
 DNI: 76543317



.....
 Firma de autor 2
 Vicente José Rojas Delzo
 DNI: 47747079



.....
 Firma
 Pedro Félix Castillo Soto
 DNI: 16400865

	DECLARACIÓN JURADA DE AUTORIA Y DE ORIGINALIDAD DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN		
	CÓDIGO: UPNW-GRA-FOR-033	VERSIÓN: 01 REVISIÓN: 01	FECHA: 08/11/2022

Yo, Fernando Monago Casimir egresado de la Facultad de Farmacia y Bioquímica y Escuela Académica Profesional de Farmacia y Bioquímica/ Escuela de Posgrado de la Universidad privada Norbert Wiener declaro que el trabajo académico **“EFICACIA Y SEGURIDAD DEL ACEITE MEDICINAL DE CANNABIS EN PACIENTES EPILEPTICOS REFRACTARIOS: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y META-ANÁLISIS”**. Asesorado por el docente: Pedro Félix Castillo Soto DNI 16400865 ORCID <https://orcid.org/0000-0002-1259-9335> tiene un índice de similitud de 10 (diez) % con código oid:14912:288918086 verificable en el reporte de originalidad del software Turnitin.

Así mismo:

1. Se ha mencionado todas las fuentes utilizadas, identificando correctamente las citas textuales o paráfrasis provenientes de otras fuentes.
2. No he utilizado ninguna otra fuente distinta de aquella señalada en el trabajo.
3. Se autoriza que el trabajo puede ser revisado en búsqueda de plagios.
4. El porcentaje señalado es el mismo que arrojó al momento de indexar, grabar o hacer el depósito en el tumitin de la universidad y,
5. Asumimos la responsabilidad que corresponda ante cualquier falsedad, ocultamiento u omisión en la información aportada, por lo cual nos sometemos a lo dispuesto en las normas del reglamento vigente de la universidad.



.....
 Firma de autor 1
 Fernando Monago Casimir
 DNI: 76543317



.....
 Firma de autor 2
 Vicente José Rojas Delzo
 DNI: 47747079



.....
 Firma
 Pedro Félix Castillo Soto
 DNI: 16400865

DEDICATORIA

Dedicamos esta tesis a:

Nuestro asesor Pedro F. Castillo Soto, por su apoyo constante en todo este camino y a todos quiénes nos motivaron a crecer profesionalmente.

ÍNDICE GENERAL

	Pág.
DEDICATORIA	ixi
RESUMEN	ix
ABSTRACT	x
INTRODUCCIÓN.....	1
CAPÍTULO I: EL PROBLEMA	2
1.1. Planteamiento del problema.....	2
1.2. Formulación del problema	3
1.2.1. Problema general	4
1.2.2. Problemas específicos	4
1.3. Objetivos de la investigación	4
1.3.1. Objetivo general	4
1.3.2. Objetivos específicos	4
1.4. Justificación de la investigación	5
1.4.1. Teórica	5
1.4.2. Metodológica.....	5
1.4.3. Práctica	5
1.5. Limitaciones de la investigación.	6
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	7
2.1. Antecedentes de la investigación	7
2.1.1. Antecedentes Nacionales.....	7
2.1.2. Antecedentes Internacionales.....	9
2.2. Bases teóricas	11
2.2.1. Revisión sistemática.....	11
2.2.2. Metaanálisis.....	12

2.2.3. Revisión crítica	12
2.2.4. Etiología de la epilepsia	13
2.2.5. Mecanismos de las convulsiones epilépticas.....	13
2.2.6. Clasificación de convulsiones epilépticas	13
2.2.7. Clasificación de fármacos antiepilépticos:.....	14
2.2.8. Cannabis sativa	17
2.2.9. Aceite medicinal de cannabis (cannabidiol).....	18
2.2.10. Eficacia	18
2.2.11. Seguridad	19
2.2.12. Interacciones.....	19
2.3. Formulación de la hipótesis	19
CAPÍTULO III: METODOLOGÍA	20
3.1. Método de investigación.....	20
3.2. Enfoque de investigación.....	20
3.3. Tipo de investigación	20
3.4. Diseño de la investigación	20
3.5. Población, muestra y criterios de elegibilidad.....	20
3.5.1. Población.....	20
3.5.2. Muestra	21
3.5.3. Criterios de elegibilidad	21
3.6. Variables y operacionalización	22
3.7. Técnicas e instrumentos de recolección de datos	23
3.7.1. Fase I del estudio	23
3.7.2. Fase II del estudio.....	23
3.8. Procesamiento y análisis de datos	24
3.8.1. Fases de un metaanálisis	25
3.9. Aspectos éticos	25

CAPÍTULO IV: PRESENTACIÓN Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS	26
4.1. Resultados	26
4.1.1. Análisis descriptivos de los resultados.	26
4.1.2. Discusión de resultados.....	40
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	47
5.1. Conclusiones.....	47
5.2. Recomendaciones.....	47
REFERENCIAS	48
ANEXOS	55
Anexo 1: Matriz de Consistencia.....	55
Anexo 2: Diagrama de eventos adversos más frecuentes de los estudios seleccionados para la revisión sistemática.....	56
Anexo 3: Diagrama de cálculo para metaanálisis de eficacia	57
Anexo 4: Diagrama de cálculo para metaanálisis de seguridad	58
Anexo 5: Diagrama de cálculo de los eventos adversos del cannabidiol adyuvante vs el placebo	59
Anexo 6: Aprobación del Comité de Ética	60
Anexo 7: Informe del asesor de TURNITIN	61

ÍNDICE DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1: Planteamiento base de pregunta de investigación.....	3
Tabla 2: Generalidades de algunos fármacos antiepilépticos (10,26)	16
Tabla 3: Operacionalización de Variables.....	22
Tabla 4: CASPe para dar sentido a un ensayo clínico aleatorio (36-45).....	27
Tabla 5: Resultados de eficacia y seguridad (36-45).....	28
Tabla 6: Revisión sistemática de los estudios seleccionados (36-45).....	29
Tabla 7: Características de los participantes del estudio (43,45).....	36
Tabla 8 : Eventos adversos del cannabidiol adyuvante versus placebo (43,45)	39

ÍNDICE DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Jerarquía de la evidencia.	11
Figura 2. Estructura química del cannabidiol o CBD.....	17
Figura 3. Diagrama de flujo del análisis para la selección de artículos.	26
Figura 4. Resultados de eficacia de los estudios seleccionados.	34
Figura 5. Resultados de seguridad de los estudios seleccionados.	35
Figura 6. Metaanálisis de eficacia del cannabidiol versus Placebo.	37
Figura 7. Metaanálisis de seguridad del cannabidiol versus Placebo.	38

RESUMEN

El presente estudio tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad del aceite medicinal de cannabis en pacientes epilépticos refractarios empleando la técnica de revisión sistemática complementada con metaanálisis. Se identificaron ensayos clínicos aleatorios, controlados con placebo. Los resultados principales para la eficacia fue la frecuencia media de las reducciones porcentuales de las convulsiones en ≥ 50 % y para la seguridad fueron los eventos adversos presentados, los cocientes de riesgo con intervalos de confianza del 95 % se estimaron mediante el método CASPe. Para el metaanálisis en total se incluyeron dos ensayos clínicos con 291 participantes. Los pacientes que presentaron eficacia en el grupo cannabidiol fueron 64 (43,5 %) pacientes de un total de 147 (100 %) y en el grupo placebo 36 (25 %) pacientes de un total de 144 (100 %). [1,74 intervalo de confianza del 95 %: 1,24-2,44; $p=0,001$]. En la seguridad los pacientes que presentaron al menos un evento adverso en el grupo de cannabidiol fueron 130 (88,4 %) pacientes de un total de 147 (100 %) y en el grupo placebo 104 (72,2 %) pacientes de un total de 144 (100 %). [1,22 intervalo de confianza del 95 %: 1,09-1,38; $p=0,00068$]. Los eventos adversos asociados significativamente con el cannabidiol fueron: Somnolencia 34 (23,1 %), diarrea 30 (20,4 %), disminución del apetito 25 (17 %), vómitos 15 (10,2 %) y pirexia 10 (6,8 %). El cannabidiol adyuvante disminuyó altamente el porcentaje de la frecuencia media de las crisis convulsivas y presentó una tasa más alta de eventos adversos que el placebo en pacientes epilépticos refractarios.

Palabras clave: Cannabidiol, epilepsia refractaria, aceite medicinal, eficacia, seguridad

ABSTRACT

The objective of this study was to evaluate the efficacy and safety of medicinal cannabis oil in refractory epileptic patients using the systematic review technique complemented by meta-analysis. Randomized, placebo-controlled clinical trials were identified. The main outcomes for efficacy were mean frequency of percent seizure reductions by ≥ 50 % and for safety were adverse events reported, hazard ratios with 95 % confidence intervals were estimated using the CASPe method. Two clinical trials with 291 participants were included for the meta-analysis in total. The patients who presented efficacy in the cannabidiol group were 64 (43,5 %) patients out of a total of 147 (100 %) and in the placebo group 36 (25 %) patients out of a total of 144 (100 %). [1,74 95 % confidence interval: 1,24-2,44; p=0,001]. In safety, the patients who presented at least one adverse event in the cannabidiol group were 130 (88,4 %) patients out of a total of 147 (100 %) and in the placebo group 104 (72,2 %) patients out of a total of 147 (100 %). Total of 144 (100 %). [1,22 95 % confidence interval: 1,09-1,38; p=0,00068]. Adverse events significantly associated with cannabidiol were: Drowsiness 34 (23,1 %), diarrhea 30 (20,4 %), decreased appetite 25 (17 %), vomiting 15 (10,2 %), and pyrexia 10 (6,8 %). Adjuvant cannabidiol greatly decreased percentage mean seizure frequency and had a higher rate of adverse events than placebo in refractory epileptic patients.

Keywords: Cannabidiol, refractory epilepsy, medicinal oil, efficacy, safety.

INTRODUCCIÓN

La presente tesis prevé por medio del método de la revisión sistemática y el metaanálisis la evaluación de la eficacia y seguridad del aceite medicinal de cannabis en pacientes epilépticos refractarios. La revisión sistemática y el metaanálisis son métodos que se integran adecuadamente, por medio del metaanálisis se ha desarrollado un conjunto de técnicas estadísticas que han permitido la combinación de los resultados de estudios independientes acerca de la frecuencia media mensual de la reducción porcentual de las convulsiones para el análisis de la eficacia y los eventos adversos presentados para el análisis de la seguridad del cannabidiol adyuvante. Las características cuali-cuantitativas permiten analizar diversos estudios con objetivos claros, por lo que la presente investigación se desarrolla por capítulos:

El capítulo I, aborda la problemática de la realidad a nivel local e internacional, por lo tanto, se describe el planteamiento del problema y su formulación, se desarrolla el objetivo general y los objetivos específicos, así mismo se presenta la justificación de la investigación teórica, metodológica y práctica y las limitaciones de la investigación.

A continuación. En el capítulo II, se desarrolla el marco teórico, que está conformado por los antecedentes de la investigación en los que se brinda clara evidencia científica de estudios similares, además se desarrolla las bases teóricas.

En el capítulo III, se desarrolla metodología en el que se detalla el método de la investigación, enfoque investigativo, tipo y diseño, así mismo se detalla la población, muestra y criterios de elegibilidad para el desarrollo del estudio, de igual forma se detallan las variables de investigación y operacionalización, además de las técnicas del instrumento para la correcta recolección de los datos que se divide en dos fases, procesamiento de los datos y sus respectivos análisis.

En el siguiente capítulo IV, se detalla la presentación de los resultados y la discusión de los mismos, en el que se compara con resultados de otras investigaciones. En el capítulo V, se presentan de forma detalla todas las conclusiones después de analizar los resultados, de la misma forma se da respuesta al objetivo planteado por la investigación, también se da a conocer las recomendaciones. Por último, se desarrolla las referencias y anexos relacionados a la investigación.

CAPÍTULO I: EL PROBLEMA

1.1. Planteamiento del problema

En la actualidad un problema recurrente, es respecto a las pocas investigaciones científicas sobre la eficacia y seguridad de la administración del aceite medicinal de cannabis adyuvante en el tratamiento de pacientes con epilepsia refractaria que llevan un régimen establecido con fármacos antiepilépticos.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la epilepsia es una patología crónica cerebral, además no se transmite y puede afectar a las personas a cualquier edad, en el mundo aproximadamente la epilepsia afecta a 50 millones de individuos y por año se diagnostican casos de casi 5 millones, por lo que representa una proporción significativa de morbilidad, el riesgo de fallecimiento prematuro en pacientes epilépticos es hasta tres veces mayor que en la población general. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), informa que la epilepsia es una de las patologías neurológicas muy comunes, en Europa la epilepsia afecta a seis millones de personas, al alrededor de un 1,1 % recibe tratamiento con antiepilépticos (1,2).

La epilepsia está ubicada en segundo lugar con patología neurológica que se presenta frecuentemente, tras el fracaso de un primer antiepiléptico, las posibilidades de controlar la enfermedad son menores y este es el motivo por el cual se viene dando un creciente interés por el tratamiento a base de cannabis medicinal (cannabidiol), si bien muchos mecanismos de la patología podrían llevar a la epilepsia, su causa es desconocida aproximadamente en la mitad de los casos de todo el mundo (3).

Por otro lado, la Organización Panamericana de Salud OPS estima que, América Latina y el Caribe, gran parte de pacientes epilépticos no obtienen atención primaria en salud, de igual manera la Organización de las Naciones Unidas informa que más del 50 % de personas con epilepsia no reciben atención médica en América Latina (4,5).

En Latinoamérica la epilepsia no ha sido estudiada epidemiológicamente, sólo se han publicado en la última década cuatro estudios de prevalencia (uno de Ecuador, México y Brasil) y dos de incidencia (Ecuador y Bolivia) (6).

Sobre la epilepsia, Rosenberg, informa que, no cuenta con una cura y otros estudios evidencian que a través de terapias farmacológicas solo se logra el control sintomático de las convulsiones, los pacientes farmacorresistentes con convulsiones intratables reciben tratamientos invasivos mientras que otros aumentan el riesgo de muerte súbita. En Perú, según Burneo, alrededor de un 30 % de pacientes con epilepsia no se recuperan con la farmacoterapia de antiepilépticos (7,8).

Según Herrera, se debe considerar que los fármacos antiepilépticos cuentan con el potencial para exacerbar una crisis, tanto en su administración aislada como por la consecuencia de su interacción. En palabras de Vidaurre, los medicamentos antiepilépticos presentan reacciones adversas, el desarrollo de novedosos fármacos antiepilépticos de tercera generación no ha logrado disminuir el 30 % de casos de epilepsias refractarias (9,10).

Según Concha, el 70 % podría conseguir un control total de las convulsiones si se dará el tratamiento adecuado, sin embargo, tras la administración de un primer fármaco antiepiléptico sin resultados exitosos en el tratamiento, las probabilidades de controlar la patología son cada vez menos y por esta la razón aumenta el interés por un tratamiento antiepiléptico a base de cannabis (3).

Debido a las razones expresadas anteriormente y teniendo en cuenta la magnitud de la importancia e impacto que la presente investigación puede tener en los profesionales de la salud y la sociedad en general se busca como principal objetivo la comprensión de la eficacia y seguridad del aceite medicinal de cannabis en los pacientes epilépticos refractarios.

Tabla 1: Planteamiento base de pregunta de investigación

P	Pacientes con epilepsia refractaria.
I	Aceite medicinal de cannabis (cannabidiol)
C	Medicamentos antiepilépticos y placebos.
O	<ul style="list-style-type: none"> - Mejoría en las crisis convulsivas de pacientes epilépticos refractarios. - Numero de reportes de eventos adversos en pacientes epilépticos refractarios.

1.2. Formulación del problema

1.2.1. Problema general

- ¿Cuál será la eficacia y seguridad del aceite medicinal de cannabis en pacientes epilépticos refractarios?

1.2.2. Problemas específicos:

- ¿Cuál será el perfil de eficacia del aceite medicinal de cannabis en pacientes epilépticos refractarios?
- ¿Cuál será el perfil de seguridad del aceite medicinal de cannabis en pacientes epilépticos refractarios?
- ¿Cuáles serán las interacciones medicamentosas del aceite medicinal de cannabis con fármacos antiepilépticos?

1.3. Objetivos de la investigación

1.3.1. Objetivo general

- Evaluar la eficacia y seguridad del aceite medicinal de cannabis en pacientes epilépticos refractarios revisando la evidencia científica en ensayos clínicos.

1.3.2. Objetivos específicos:

- Describir el perfil de eficacia del aceite medicinal de cannabis en pacientes epilépticos refractarios.
- Evaluar el perfil de seguridad del aceite medicinal de cannabis en pacientes epilépticos refractarios.
- Analizar las interacciones medicamentosas del aceite medicinal de cannabis con fármacos antiepilépticos.

1.4. Justificación de la investigación

1.4.1. Teórica

La ejecución de este proyecto de investigación será de importancia para aportar objetivamente información sobre la eficacia del aceite medicinal de cannabis (cannabidiol) en estudios que hayan sido desarrollados bajo supervisión de profesionales en poblaciones de pacientes con tratamientos antiepilépticos tal como en un ensayo clínico controlado y del mismo modo brindar conocimiento sobre los efectos adversos clínicamente relevantes identificados cuidadosamente para que así la población en general pueda considerar los probables beneficios potenciales del aceite medicinal de cannabis (cannabidiol) o sobre sus riesgos por lo tanto de esta forma se pretende mejorar la prevención o la terapia antiepiléptica.

1.4.2. Metodológica.

La lectura crítica suficientemente desarrollada de estudios de diferente naturaleza y origen sobre el aceite medicinal de cannabis (cannabidiol) pretende generar sustento basada en evidencias que puedan apoyar el análisis crítico de los artículos publicados enmarcada dentro del cumplimiento normativo que así mismo deben tener los métodos de comparación la revisión bibliográfica y aplicación sistemática siguiendo un orden de trabajo para obtener resultados trascendentales y de esta forma facilitar el abordaje de los diversos artículos publicados y de esta forma facilitar los artículos para una toma de decisión clínica adecuada.

1.4.3. Práctica

La necesidad de información tanto clínico como epidemiológico requiere de un amplio conocimiento para la toma de decisiones que consoliden y fortalezcan los resultados para lograr avances significativos en los aspectos que el profesional Químico Farmacéutico se permite de su intervención.

1.5. Limitaciones de la investigación.

1. La poca o casi nula presencia de ensayos clínicos tanto locales como los estudios realizados en todo Latinoamérica por ser cercanos a nuestra realidad.
2. La heterogeneidad entre los diferentes estudios que se seleccionan afecta de alguna manera el desarrollo del metaanálisis.
3. La poca claridad y transparencia en la presentación de los resultados en los ensayos clínicos.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1. Antecedentes de la investigación

2.1.1. Antecedentes Nacionales

En el estudio realizado por Huayra A, (2022). Tuvo como objetivo “Analizar los artículos publicados sobre el uso del cannabis medicinal y sus derivados como opciones de tratamiento para la epilepsia”. La búsqueda de artículos científicos se desarrolló en Scopus y Web of Science (WoS), La epilepsia, cannabinoides y tratamiento fueron términos utilizados para realizar la búsqueda. Tipo de los cannabinoides en el tratamiento para la epilepsia, efectos adversos, dosis y diseño de estudio fueron la información seleccionada. El resultado de la revisión, se halló 621 artículos entre Scopus y WoS, siendo 22 estudios seleccionados. En conclusión, en base a la revisión, el cannabidiol presenta una reducción de la frecuencia de convulsiones en los participantes, principalmente niños (11).

En la investigación realizada por Marquina S, Ulloa N, y Alonso J, (2022). Tuvieron como objetivo “Revisar las propiedades terapéuticas del cannabis medicinal y sus derivados para el manejo de pacientes con dolor crónico”. Realizaron una revisión narrativa con pacientes con dolor crónico y la intervención con diversas formas de tratamiento con cannabis medicinal o así mismo de sus derivados, con comparaciones y desenlaces abiertos. Se realizó la búsqueda revisiones sistemáticas en Pubmed con un límite de 5 años atrás desde su publicación, de los cuales se seleccionaron cinco estudios. Como resultado, todos los estudios seleccionados manifestaron baja calidad de evidencia, cuatro de ellos evidenciaron un efecto del cannabis ante el dolor crónico fue no significativo; solo un estudio evidencio una reducción del dolor superior al placebo. Concluyeron que el cannabis medicinal posee propiedad analgésica en el tratamiento de los dolores crónicos sin embargo ante la baja calidad de la evidencia de los estudios en algunas formas de cannabis medicinal puede ser usado para el tratar el dolor crónico es contradictorio; ante estos hallazgos se necesita una mayor investigación en el Perú (12).

En la investigación realizada por Quispitupa G, (2020). Tuvo como objetivo “Identificar los conocimientos y actitudes del personal médico sobre el uso medicinal del cannabis en el Hospital II Abancay – Apurímac EsSalud, febrero 2020”. Se realizó un estudio observacional. Como resultado presento que el 63% de encuestados, registro tener conocimiento sobre el uso medicinal del cannabis, así mismo de los cannabinoides en la práctica clínica, el 30% prescribían fármacos que contengan cannabinoides para tratar la epilepsia refractaria. Gran parte de los médicos tiene la percepción de usar el cannabis medicinal para la epilepsia refractaria (83%). En la investigación se concluye que aproximadamente un mayor porcentaje de los médicos encuestados no tienen el conocimiento sobre el uso del cannabis medicinal, sin embargo, basan su uso en algunas circunstancias de la enfermedad (13).

En la investigación realizada por Quispe M, y Gómez C, (2019). Tuvieron como objetivo “Sistematizar las evidencias sobre la efectividad de la administración de derivados de cannabis en la disminución de convulsiones en el tratamiento de pacientes con epilepsia refractaria”. Realizaron una revisión sistemática y metaanálisis, utilizando el método GRADE para reconocer el nivel de evidencia halladas en diversas bases de datos. Como resultados, el uso de cannabinoides mostró una importante efectividad y disminución de la cantidad de convulsiones como tratamiento adyuvante. En la investigación concluye que en todos los artículos se evidencia la efectividad de los cannabinoides sobre la epilepsia refractaria (14).

En la investigación realizada por Nizama M, (2017). Tuvo como objetivo “La revisión sobre mecanismos de afectación del cannabis en el Sistema Nervioso”. Utilizo un método de revisión bibliográfica. Como resultado, detallo que la marihuana implica el desarrollo adictivo al receptor CB1 y al receptor CB2. Sin embargo, existen estudios científicos que sugieren que la administración del cannabis medicinal es eficaz en la disminución de episodios convulsivos. Concluyo que, la marihuana consumida adictivamente provoca degeneración neuronal, cambios en el sistema endocannabinoide, sistema serotoninérgico, dopaminérgico, y alteración del sistema mesolímbico cortical (15).

2.1.2. Antecedentes Internacionales

En la investigación ejecutado por Lattanzi S, et al. (2021). En Europa tuvo como objetivo “Resumir el conjunto de conocimientos actualmente disponible sobre el uso de esta formulación oral de cannabidiol de grado farmacéutico en pacientes con afecciones epilépticas”. Mediante una revisión sistemática, los datos obtenidos de registros incluyeron resultados de eficacia, tolerabilidad y seguridad. En la investigación se obtuvo 42 estudios para la revisión, se trató con cannabidiol purificado a dosis máximo de 50 mg/kg/día. Como resultado, el cannabidiol se asoció con una reducción porcentual significativamente alta respecto a la frecuencia de las convulsiones que el placebo a lo largo del período de tratamiento. Se concluyó que, el resumen de las informaciones sobre la respuesta al tratamiento con una formulación oral de cannabidiol de grado farmacéutico se puede observar en pacientes con una amplia gama de trastornos y etiologías de epilepsia, esto brinda apoyo preliminar para investigaciones futuras (16).

En la investigación realizada por Lattanzi S. et al. (2020). En Europa, tuvo como objetivo “Evaluar el impacto potencial del uso concomitante de clobazam sobre la eficacia del tratamiento con cannabidiol en pacientes con síndrome de Dravet y síndrome de Lennox-Gastaut”. Se utilizó técnicas metaanalíticas sobre investigaciones de ensayos aleatorios, controlados con placebo, simple o doble ciego. Como resultado entre los pacientes con clobazam, se observó una disminución ≥ 50 % en la frecuencia de los episodios convulsivos en el 52,9 % el grupo de cannabidiol y el 27,8 % en el grupo placebo. En el estudio llegan a concluir que, la evaluación del impacto potencial del cannabidiol se relacionó con un nivel más alto de respuesta a las convulsiones en comparación con el placebo (17).

En la investigación realizada por Devinsky O, et al. (2020). En Estados Unidos tuvo como objetivo “Evaluar los análisis estratificados de cuatro grandes ensayos controlados aleatorios, dos en el síndrome de Lennox-Gastaut y dos en el síndrome de Dravet”. El análisis de la relación del tratamiento se dio por regresión binomial negativa para los cambios en la frecuencia de las convulsiones y una regresión logística para la tasa de respuesta del 50 %. Se

combinó ambas indicaciones para el análisis principal y las dosis de cannabidiol (10 y 20 mg/kg/día) en un metaanálisis estratificado, los datos farmacocinéticos del clobazam se examinó sobre la relación exposición/respuesta en base a la presencia/ausencia, los datos de seguridad fueron analizados mediante estadísticas descriptivas. El cannabidiol sobre placebo para la disminución promedio en la frecuencia de las convulsiones resultó en 0,59 con clobazam y 0,85 sin clobazam, y la razón de posibilidades de la tasa de respuesta al 50 % fue de 2,51 con clobazam y 2,40 sin clobazam; los eventos adversos como: somnolencia, erupción cutánea, neumonía o agresión fueron frecuentes con clobazam concomitante; hubo relación significativa entre exposición/respuesta para el cannabidiol y su metabolito activo. En el estudio concluyeron que, el cannabidiol es eficaz con y sin clobazam, sin excluir la probabilidad de un efecto sinérgico con otros agentes. El cannabidiol sin clobazam evidencia una tasa baja de eventos adversos que con clobazam (18).

En la investigación realizada por Lattanzi S, (2018). En Suiza tuvo como objetivo “Evaluar la seguridad y eficacia del cannabidiol como terapia adyuvante para las convulsiones en pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut empleando técnicas metaanalíticas”. Se recolectaron ensayos aleatorios, controlados con placebo, simple o doble ciego, reducción de ≥ 50 % en la frecuencia inicial de las convulsiones, incidencia de retiros del tratamiento y eventos adversos. Como resultado, en dos ensayos con 396 pacientes, 40,0 % fueron tratados con cannabidiol y presentaron una reducción ≥ 50 % en los episodios convulsivos, mientras que con el placebo una reducción del 19,3 %. La frecuencia de episodios convulsivos sin disminución, decreció en el 30,4 % en los brazos de placebo y en el 49,4 % de los pacientes en el grupo de cannabidiol. La investigación concluyó que, para la eficacia el cannabidiol adyuvante tuvo una mayor reducción en la frecuencia de las convulsiones y para la seguridad tuvo una tasa más alta de eventos adversos que el placebo (19).

En la investigación realizada por Lattanzi S, et al. (2018). En Suiza tuvo como objetivo “Estimar la eficacia y seguridad del cannabidiol como tratamiento concomitante en pacientes con epilepsia utilizando técnicas metaanalíticas”. Se seleccionó cuatro ensayos con 550 pacientes con epilepsia refractaria. La diferencia promedio agrupada en el cambio en la frecuencia de

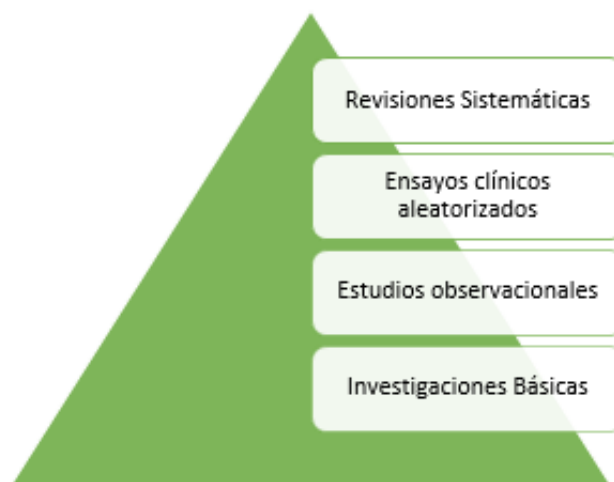
las convulsiones resultó en 19,5 puntos porcentuales a favor de cannabidiol 10 mg y 19,9 a favor de cannabidiol 20 mg frente al placebo. La reducción en la frecuencia de las convulsiones de todos los tipos en al menos un 50 % se produjo en el 37,2 % en el grupo de cannabidiol 20 mg y en el 21,2 % en el grupo con placebo. Los RR para suspender el tratamiento fueron 1,45 y 4,20 para el cannabidiol 10 y 20 mg/kg/día respectivamente. Se produjeron eventos adversos en el 87,9 % y el 72,2 % de los pacientes que se administraron cannabidiol y placebo. Los eventos adversos asociados significativamente con el cannabidiol fueron somnolencia, disminución del apetito, diarrea y aumento de las aminotransferasas séricas. Concluyen que, el cannabidiol adyuvante en pacientes que experimentan convulsiones no controladas por los tratamientos antiepilépticos adyuvantes se relaciona con una alta reducción en la frecuencia de las convulsiones y una alta tasa de eventos adversos que el placebo (20).

2.2. Bases teóricas

2.2.1. Revisión sistemática

Son resúmenes estructurados y con precisión de la información accesible con el objetivo de dar respuesta a una pregunta clínica específica. Estas deben estar compuestas por diversos artículos científicos y fuentes de información que representen un alto nivel de relevancia.

Figura 1: Jerarquía de la evidencia (21)



xSegún Moreno (21), las revisiones sistemáticas tienen características que describen el desarrollo de estructuración clara y comprensible para recolección, selección, evaluación crítica y resumir toda la evidencia accesible con respecto al diagnóstico, pronóstico y efectividad de un tratamiento.

2.2.2. Metaanálisis

En la revisión sistemática, que es cualitativa, se adjunta un metaanálisis que es un estudio cuantitativo de diversos estudios a través de sus resultados de forma independizada con un diseño similar, principalmente con la finalidad de obtener un efecto ponderado estimado, utilizando procedimientos en base a la estadística que facilite la combinación de los resultados a partir del segundo estudio.

Según el Manual de Buenas de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia, es utilizado en la investigación científica actual y de un incremento empleo en la farmacología clínica por ser un método estadístico (22).

2.2.3. Revisión crítica

La revisión crítica, principalmente las revistas científicas utilizan guías de evaluación para sus diversos artículos con la finalidad de contar con aspectos que van a evaluar su importancia, por consiguiente, se tendrá en cuenta:

1. Calidad o nivel académico
2. Originalidad
3. Aporte al conocimiento
4. Claridad en la presentación y redacción de ideas
5. Pertinencia y dominio de bibliografía
6. Interés y actualidad del tema

La necesidad de una lectura crítica, son de importancia para evaluación de artículos a través de guías de evaluación proporcionadas por las revistas científicas.

Por este motivo, a nivel global se prefiere dar un enfoque hacia brindar lineamientos generales a los alumnos sobre los aspectos que se tienen presente en un artículo para una lectura crítica apropiada, con la finalidad de preparación en conocimientos que puedan no solo leer de manera crítica sino también evaluar.

2.2.4. Etiología de la epilepsia

Según Lapo, etiológicamente la epilepsia se divide en dos grupos, el primero en conocida o sintomática, clasificadas en estructural, metabólica, infecciosa, inflamatoria, tóxica o genética; y el segundo grupo en desconocida o criptogénica. Según su relación temporal se subdivide en aguda (accidente cerebro vascular, encefalitis), remota y progresiva (23).

2.2.5. Mecanismos de las convulsiones epilépticas

Según Rodríguez, las convulsiones epilépticas que generan una descarga eléctrica son mecanismos de acción disminuidos, mecanismos excitadores mediados por ácido aspártico y glutámico aumentados, cambios de la conducción transmembrana de los iones sodio y calcio (24).

2.2.6. Clasificación de convulsiones epilépticas

Según Fisher et al. (25), la clasificación de las convulsiones comienza con la determinación de si las manifestaciones convulsivas iniciales son focales o generalizadas, a continuación, se muestra la clasificación de convulsiones epilépticas a nivel internacional:

- Generalizadas:
 - Tónicas.
 - Clónicas.
 - Tónico-Clónicas,
 - Ausentes.
 - Epilepsia mioclónica juvenil.

- Síndrome de West.
- Atónicas.
- Parciales y complejas:
 - Simples.
 - Motoras.
 - Somatosensoriales.
 - Vegetativas.
 - Psíquicas.
- Complejas:
 - Con trastorno del conocimiento desde un inicio.
 - De inicio como parcial simple y avanza con trastorno del conocimiento.

2.2.7. Clasificación de fármacos antiepilépticos:

A continuación, se presentan los fármacos antiepilépticos más usados, de acuerdo al Ministerio de Salud del Perú, se indica el tratamiento farmacológico luego que el paciente haya presentado crisis epilépticas no provocadas dos o más veces (26).

Según Vidaurre (10), los fármacos antiepilépticos forman parte del tratamiento base en pacientes con la patología epiléptica, estos medicamentos ofrecen mecanismos de acción y una farmacocinética positiva para la salud del paciente, reduciendo los efectos adversos que se puedan presentar o las interacciones medicamentosas.

- Fármacos antiepilépticos de primera línea
 - Valproato de sodio.
 - Carbamazepina.

- Fenitoína Sódica.
- Fenobarbital.
- Diazepam.

- Fármacos antiepilépticos de segunda generación
 - Gabapentina.
 - Topiramato.
 - Lamotrigina.
 - Oxcarbamazepina.

- Fármacos antiepilépticos de tercera generación
 - Clobazam.
 - Cannabidiol.

- Otros fármacos antiepilépticos de tercera generación
 - Eslicarbazepina.
 - Lacosamida.
 - Fosfenitoína.
 - Pregabalina.
 - Alopregnenolona.
 - Fenfluramina.
 - Ganaxolona.

Tabla 2: Generalidades de algunos fármacos antiepilépticos (10,26)

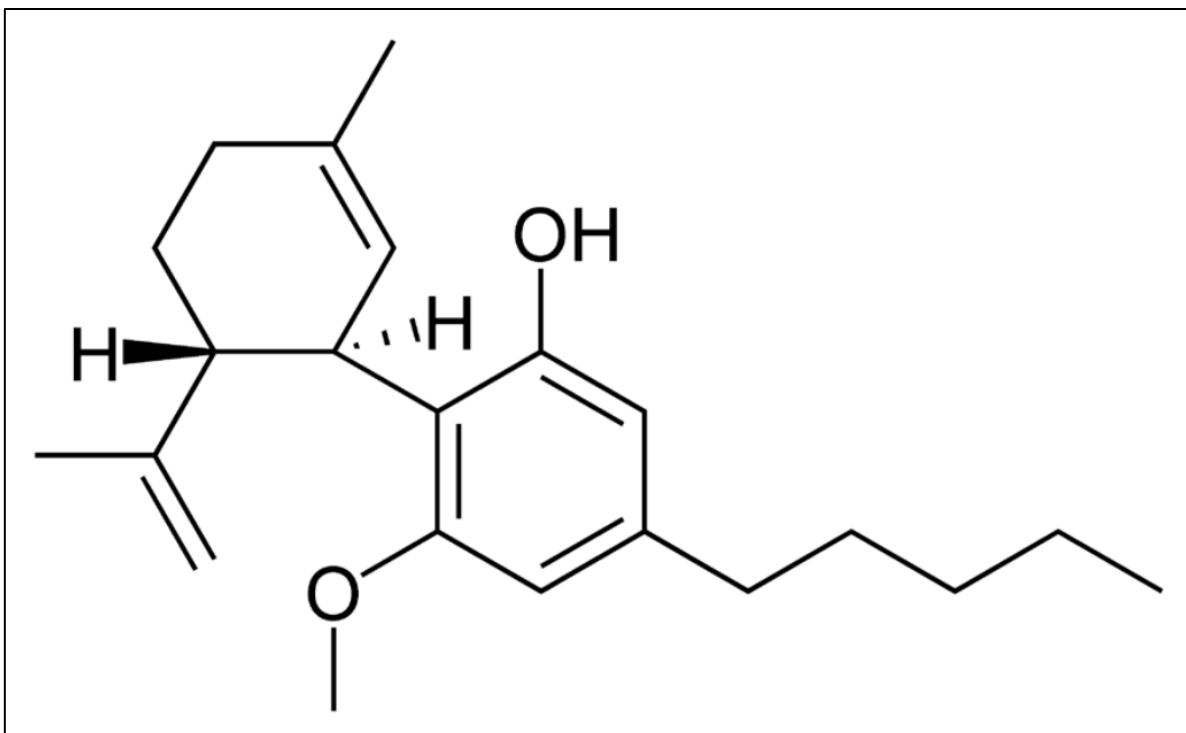
Valproato de sodio.	Indicaciones	Indicado para crisis tónico clónica generalizada, epilepsia ausencia y epilepsia mioclónica juvenil.
	Dosis	Dosis de adulto 800-2400 mg/día y para los niños es de 20-40 mg/kg/día, tiene una vida media de 6 a 15 horas, y su nivel plasmático de 50 a 100 ug/mL. La forma de administración es cada 8 horas o 12 horas.
	Efectos adversos	Sus efectos adversos se presentan, temblores, caída del pelo, aumento de peso, trastornos gastrointestinales, hiperfagia, alopecia, somnolencia, entre otros efectos adversos.
	Interacciones	La concentración de valproato de sodio puede llegar a interactuar elevando el nivel de ethosuccimida
Clobazam.	Indicaciones	Indicada para las crisis focales y generalizadas en pacientes mayores de 3 años y para la epilepsia no convulsiva, cuenta con la aprobación de la agencia de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) en el síndrome de Lennox-Gastaut.
	Dosis	Dosis inicial 0,25-0,5 mg/kg/día o 10 mg/día que puede darse en 2 dosis, incremento de dosis de 0,5 mg/kg/día o 5-10 mg/día incrementándolo semanalmente y dosis de mantenimiento de 0,5-2 mg/kg/día o 80 mg/día separado en 2 dosis.
	Efectos adversos	La somnolencia es el efecto más frecuente, y se suele encontrar mejoría con el tiempo.
	Interacciones	El clobazam no tiene interacciones significativas con otros fármacos antiepilépticos. El felbamato y el stiripentol incrementan su concentración y el cannabidiol puede incrementar la concentración del metabolito activo (10).
Cannabidiol	Indicaciones	La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) lo aprobó para tratar el síndrome de Dravet y síndrome de Lennox-Gastaut en niños de 2 años o mayores.
	Dosis	Dosis inicial de cannabidiol de 5 mg/kg/día en 2 dosis, incrementándolo de 2,5 mg/kg/día semanalmente y dosis de 10-20 mg/kg/día como mantenimiento dividido en 2 dosis.
	Efectos adversos	Los efectos adversos más frecuentes son sedación, anorexia, vómito, particularmente cuando la combinación es con valproato. No hay información sobre reacciones adversas para la fertilidad tanto para el sexo femenino como para el sexo masculino, o la capacidad para la reproducción de ratas expuestas a dosis de hasta 250 mg/kg/día.
	Interacciones	Especialmente la interacción con mayor relevancia sucede con clobazam, aumentando la concentración del metabolito activo, N-desmetilclobazam.

2.2.8. Cannabis sativa

Según Orden (27), La planta *Cannabis sativa* cuenta con un compuesto natural llamado cannabidiol que ha evidenciado tener efecto analgésico además de una gran potencia frente a la inflamación con gran acción inmunomoduladora.

Según Suero (28), El cannabidiol es un componente bicíclico por mantenerse presente el anillo tetrahidropirano escindido que no cuenta con propiedades psicoactivas.

Figura 2: Estructura química del cannabidiol o CBD (28)



Según Kratz (29), Además el cannabis medicinal (cannabidiol) también cuenta con el tetrahidrocannabinol, siendo el cannabinoide más presente y que mantiene el efecto psicoactivo. Es un agonista parcial sobre el receptor CB2 y con más potencia sobre el receptor CB1, así de esta forma termina ejecutando efectos analgésicos, antiinflamatorios, antieméticos, antitumorales, antiepilépticos, antiespásticos y espasmolíticos.

2.2.9. Aceite medicinal de cannabis (cannabidiol)

Según León (30), es una resina pegajosa que se consigue al retirar los solventes de los extractos con cannabis, el Tetrahidrocannabidiol y Cannabidiol puede variar según la diversidad vegetativa y las formas de preparación según sus fines medicinales.

En el Informe Ultrarrápido de Evaluación de Tecnología Sanitaria Estudios, han demostrado que la dosis de cannabidiol es segura entre 0,5 y 30 mg/kg/día, basadas en mezclas de cannabidiol y tetrahidrocannabinol (menor al 1 %). Los cannabinoides son usados como terapia agregada y sinérgica con el tratamiento de base, lo que puede anular algún fármaco o disminuir su dosis, con el consiguiente beneficio (31).

Según Lattanzi (32), Una revisión sistemática y metaanálisis sobre la seguridad y eficacia del cannabidiol concomitante en pacientes con síndrome de Dravet, dio como resultado que el cannabidiol adyuvante disminuyó altamente la frecuencia de las crisis convulsivas que el placebo y una mayor tasa de eventos adversos en pacientes con síndrome de Dravet que manifestaban convulsiones no controladas por el tratamiento antiepiléptico concomitante.

Según el Ministerio de Salud, el marco legal en nuestro país según la Ley N° 30681 que regula el uso médico y terapéutico del Cannabis, indica que los productos derivados del cannabis deben ser obtenidos en farmacias y boticas que tengan licencia para comercializarlos (33).

Según la Andina Agencia Peruana de noticias, la epilepsia es uno de los problemas más tratados con el aceite medicinal de cannabis en el Perú (34).

2.2.10. Eficacia

El nivel en que cierta intervención causa un resultado positivo en algunas circunstancias, medido en base a un ensayo clínico controlado. Que un medicamento demuestre que es capaz de modificar algunas variables biológicas no necesariamente es una prueba de eficacia clínica (35).

2.2.11. Seguridad

Es característico de un medicamento que es probable que en su uso cause efectos tóxicos no justificables, es relativo y en la farmacia clínica su medición es un problema a causa de la falta de detalles en las definiciones operarias, por cuestiones éticas y también legales (35).

2.2.12. Interacciones

Los medicamentos pueden interaccionar entre uno o más, así mismo entre un medicamento y un alimento y entre un medicamento, son de importancia por el efecto que pueden producir. Puede presentarse de manera cuantitativa, es decir aumentando o disminuyendo el efecto, por otro lado, puede presentarse de manera cualitativa, siendo así una aparición del efecto poco habitual, estos podrían ser clínicamente no deseables o beneficiosas como por ejemplo el sinergismo o por lo contrario el antagonismo para el tratamiento de la intoxicación (35).

2.3. Formulación de la hipótesis

No aplica.

CAPÍTULO III: METODOLOGÍA

3.1. Método de investigación

- Inicialmente se hizo una revisión sistemática, luego el metaanálisis convencional y con los estudios seleccionados según los requisitos metodológicos establecidos se obtuvieron datos individuales, de acuerdo a las etapas: Identificación de estudios, verificación de la calidad, recopilación de datos, análisis de heterogeneidad, combinación de efectos y conclusiones.

3.2. Enfoque de investigación

- Cuantitativo

3.3. Tipo de investigación

- Descriptivo, analítico

3.4. Diseño de la investigación

- Básico

3.5. Población, muestra y criterios de elegibilidad.

3.5.1. Población

Diferentes informes clínicos de ensayos clínicos que, sobre epilepsia antiepilépticos, cannabis se haya realizado en el mundo.

El estudio planteado, detalla una revisión tipo sistemática con aplicación de lectura crítica, que permitirá establecer la eficacia y seguridad del cannabidiol y su relevancia en casos de epilepsia, se utilizó un total de 707 artículos.

3.5.2. Muestra

Se seleccionaron 10 informes clínicos de ensayos clínicos en donde se hayan usado cannabis como Pubmed (08 estudios) y google académico (02 estudios), durante el periodo de julio 2022 hasta diciembre 2022.

3.5.3. Criterios de elegibilidad

3.5.3.1. Criterios de Inclusión.

Siendo el objetivo de análisis el aceite medicinal de cannabis en pacientes epilépticos refractarios, con el fin de cumplir con los objetos planificados la presente investigación cumplirá con todos los siguientes criterios de inclusión:

1. Búsqueda de ensayos clínicos aleatorizados del cannabidiol usado en pacientes con epilepsia: PubMed, Science Direct, MeSH, Google Académico, Trip DataBase, Cochrane, MedLine, Scopus y EmBase.
2. Estudio de cohortes.
3. Estudios de casos y controles de aceite medicinal de cannabis en pacientes epilépticos refractarios.
4. Revisiones Sistemáticas.
5. Metaanálisis del cannabidiol usado en pacientes con epilepsia refractaria.
6. Estudios sobre el tema que formen parte de la llamada “literatura gris” (tesis, resúmenes de congreso, etc.).

3.5.3.2. Criterios de exclusión.

1. Estudios que involucren mujeres gestantes.
2. Estudio de naturaleza pre-clínica realizados en animales.

3.6. Variables y operacionalización

Tabla 3:Operacionalización de Variables

Variable	Definición operacional	Categorías	Criterios de medición de las categorías	Indicadores	Escala de Medición
<i>Determinar eficacia y Seguridad</i>					
Eficacia del aceite de cannabis sativa	Efecto beneficioso del aceite de cannabis sativa sobre la epilepsia.	Medida de asociación al riesgo según tipo de estudio	RR < 1 OR < 1	Cuantitativa	Razón con IC
Seguridad del aceite de cannabis sativa	Efecto de riesgo en la administración del aceite de cannabis sativa sobre la epilepsia.	Medida de asociación al riesgo según tipo de estudio	RR < 1 OR < 1	Cuantitativa	Razón con IC
<i>Análisis de variables independientes</i>					
Edad	Media. (y desviación estándar) de la edad en los grupos .de pacientes con y sin desarrollo de .RAM	Edad del paciente	Edad del paciente (en años)	Cuantitativa	Razón
Epilepsia	Número. (y %) de casos de epilepsia preexistentes en los grupos .de .pacientes	CIE-10 de la enfermedad	CIE-10 de la enfermedad	Cualitativa	Nominal
Fitoterapéutico	Indicación del aceite de cannabis sativa	Nombres científicos + materia prima (parte o forma de la especie en que se usa)	Nombres científicos + materia prima (parte o forma de la especie en que se usa)	Cualitativa	Nominal

Medicamento de base o concomitante	Número (y %) y tipo de medicamento recibido para tratar la enfermedad o comparador	ATC del medicamento	Código ATC del medicamento	Cualitativa	Nominal
------------------------------------	--	---------------------	----------------------------	-------------	---------

3.7. Técnicas e instrumentos de recolección de datos

3.7.1. Fase I del estudio

1. En esta fase desarrollaron actividades que los investigadores en coordinación y guía del asesor realizaron.
2. Organización del proyecto de investigación.
3. Aprobación de realización de proyecto de tesis.
4. Guía en lectura crítica y la técnica estadística para continuar con la fase II.

3.7.2. Fase II del estudio

3.7.2.1. Búsqueda sistemática de la información

La búsqueda se realizó en las bases de datos como: Google Académico (581 estudios), Science Direct (03 estudios), PubMed (37 estudios), TripDataBase (73 estudios) y Ebsco (13 estudios), así mismo la búsqueda de la información se realizó en Cochrane, MedLine, Scopus y EmBase, sin embargo, en estas bases de datos no se encontraron estudios relevantes.

De los estudios encontrados en las bases de datos, se seleccionaron 10 informes clínicos de ensayos clínicos en donde se hayan usado cannabis como en Pubmed (08 estudios) y google académico (02 estudios), durante el periodo de julio de 2022 hasta diciembre de 2022, de acuerdo a las pautas de CASPe para:

1. Ensayos clínicos.
2. Casos y controles.
3. Estudios de cohortes.

4. Revisiones sistemáticas.
5. Metaanálisis.

Se asegura realizar una búsqueda intensiva, objetiva que se pueda reproducir de los estudios auténticos, que también contengan búsquedas detalladas en las revistas asociadas y revisiones de “literatura gris o no convencional” como:

1. Referencias bibliográficas.
2. Tesis doctorales.
3. Comunicaciones a congresos.
4. Informes de instituciones públicas o privadas.
5. Estudios no publicados o publicados en revistas no indexadas

Los términos de búsqueda para el análisis y obtención de los estudios se definirán utilizando el enfoque PICO, que incluye a la población, intervención, comparación, resultado y diseño del estudio.

3.7.2.2. Identificación y selección de estudio

Valoración de los resultados de investigaciones mediante una evaluación, a partir del uso de las herramientas para la lectura crítica de CASPe (Critical Appraisal Skills Programme español).

Elaboración de cuadros de extracción de datos que será elaborado y procesado en Excel, en el que cada columna de la hoja contendrá la información de las variables cualitativas y cada fila tendrá la información de las investigaciones. Analizar e interpretar los resultados de los estudios y extraer las correspondientes conclusiones.

3.8. Procesamiento y análisis de datos

Utilización de estadística descriptiva que interpreta los resultados de los estudios utilizando el programa de lectura crítica CASPe. El metaanálisis es un conjunto de técnicas estadísticas que han permitido la combinación de los resultados de estudios independientes acerca de la frecuencia media mensual de la reducción de las convulsiones para el análisis de la eficacia y la frecuencia de los eventos adversos para

el análisis de la seguridad del cannabidiol adyuvante, la revisión sistemática y el metaanálisis son métodos que se integran adecuadamente. Su empleo más generalizado es en la evaluación combinada de ensayos clínicos aleatorizados.

3.8.1. Fases de un metaanálisis

3.8.1.1. Recolección de información relevante

Se ejecutan en base a los diversos artículos con acceso directo o indirectamente las cuales están relacionados con la finalidad de la investigación, identificando estudios con relevancia y confiables que brinden evidencia científica.

3.8.1.2. Combinación de información disponible

La evaluación estadística se realiza en base a la información escogida. Principalmente presentando significación estadística, intervalo de confianza y una medida de efecto global a partir de la combinación de resultados. Los métodos mencionados permiten optar por una mejor decisión de forma semejante a los métodos estadísticos inferenciales.

3.9. Aspectos éticos

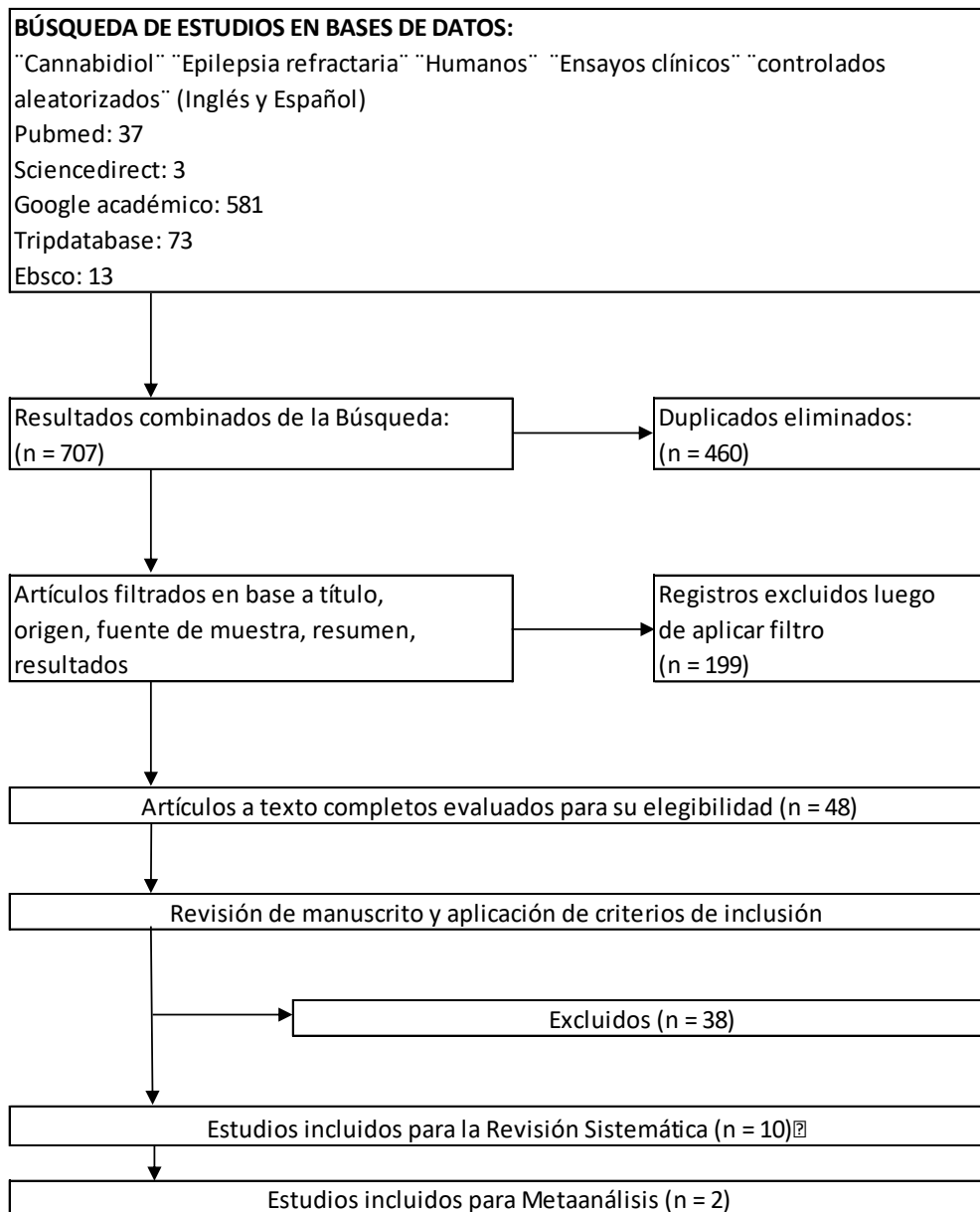
- No aplica.

CAPÍTULO IV: PRESENTACIÓN Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

4.1. Resultados

4.1.1. Análisis descriptivos de los resultados.

Figura 3: Diagrama de flujo del análisis para la selección de artículos (21)



La figura 3, muestra el flujo de trabajo realizado, a fin de seleccionar los estudios sobre la seguridad y eficacia del aceite medicinal de cannabis, de los cuales 10 estudios aplican para la revisión sistemática y dos de ellos para el metaanálisis.

Tabla 4: CASPe para dar sentido a un ensayo clínico aleatorio (36-45)

N°	Estudios seleccionados	¿Los resultados de la revisión son válidos?						¿Cuáles son los resultados?		¿Son los resultados aplicables en tu medio?		
		¿Se orienta el ensayo en una pregunta claramente definida?	¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?	¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él?	Se mantuvo el cegamiento a: -Los pacientes -Los clínicos -El personal del estudio	¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?	¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?	¿Es muy grande el efecto del tratamiento?	¿Cuál es la precisión de este efecto?	¿Puede aplicarse estos resultados en tu medio o población local?	¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?	¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?
1	Anup D. et al. (2021) (36)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	NS	SI	SI	SI
2	Lyons D. et al. (2021) (37)	SI	NO	SI	SI	SI	SI	SI	NS	SI	SI	SI
3	Laux L. et al. (2019) (38)	SI	NO	SI	SI	SI	SI	SI	90 %	SI	SI	SI
4	Hausman M. et al. (2018) (39)	SI	NO	SI	SI	SI	SI	SI	NS	SI	SI	SI
5	Szaflarski J. et al. (2018) (40)	SI	NO	SI	SI	SI	SI	SI	90 %	SI	SI	SI
6	Gastón T. et al. (2021) (41)	SI	NO	SI	SI	SI	SI	SI	95 %	SI	SI	SI
7	Devinski O. et al. (2015) (42)	SI	NO	SI	SI	SI	SI	SI	95 %	SI	SI	SI
8	Thiele E. et al. (2018) (43)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	95 %	SI	SI	SI
9	VanLandingham K. et al. (2020) (44)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	90 %	SI	SI	SI
10	Devinsky O. et al. (2017) (45)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	95 %	SI	SI	SI

En la tabla 3, se muestra los 10 estudios seleccionados para la revisión sistemática a los que se ha realizado 11 preguntas CASPe relevantes para dar sentido a un ensayo clínico aleatorio, adecuados para las diferentes preguntas PICO, que son necesarias para el desarrollo del metaanálisis, en consecuencia se ha definido con un “SI” a los estudios que cumplen con las características establecidas, por lo contrario con un “NO” cuando la información no está disponible y “NS” (No se sabe) cuando la información es insuficiente.

Tabla 5: Resultados de eficacia y seguridad (36-45)

N°	Investigación	EFICACIA				SEGURIDAD			
		Grupo experimental cannabidiol	Efecto de grupo experimental cannabidiol	Grupo control Placebo	Efecto de grupo control Placebo	Grupo experimental cannabidiol	Efecto de grupo experimental cannabidiol	Grupo control Placebo	Efecto de grupo control Placebo
1	Anup D. et al. (2021) (36)	SI	-	SI	-	SI	SI	SI	SI
2	Lyons D. et al. (2021) (37)	SI	-	-	-	SI	SI	-	-
3	Laux L. et al. (2019) (38)	SI	SI	-	-	SI	SI	-	-
4	Hausman M. et al. (2018) (39)	SI	SI	-	-	SI	SI	-	-
5	Szaflarski J. et al. (2018) (40)	SI	-	-	-	SI	SI	-	-
6	Gastón T. et al. (2021) (41)	SI	-	-	-	SI	SI	-	-
7	Devinski O. et al. (2015) (42)	SI	-	-	-	SI	SI	-	-
8	Thiele E. et al. (2018) (43)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
9	VanLandingham K. et al. (2020) (44)	-	-	-	-	SI	SI	SI	SI
10	Devinsky O. et al. (2017) (45)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI

En la presente tabla 4, se detalla los resultados de eficacia y seguridad de los 10 estudios seleccionados que cumplieron con las características para elaboración de la revisión sistemática. Por otro lado, se ha definido con un “SI” a los estudios que cumplen con las características establecidas para la aplicación del desarrollo del metaanálisis y con una “-” (raya) cuando la información es insuficiente, de tal forma se han identificado 02 estudios potenciales.

Tabla 6: Revisión sistemática de los estudios seleccionados (36-45)

N°	Estudios	Tipo de investigación / patología / otros fármacos antiepilépticos	Fórmula / dosis / duración del tratamiento.	Edad / sexo / N° de pacientes	Eficacia	Seguridad
01	Anup D. et al. (2021) (36)	Ensayos controlados aleatorios (ECA) en pacientes con epilepsia refractaria tratados con fármacos antiepilépticos (Clobazam y otros)	Epidiolex 100 mg/mL de solución oral Dosis: 20 mg/kg/día (vario hasta 30 mg/kg/día) Duración del tratamiento: 156 semanas	Años de edad: 02 - 55 años N° de pacientes tratados con cannabidiol: Total: 366 pacientes 366 (eficacia) 366 (seguridad)	Frecuencia media de reducción de las convulsiones: entre 48 % al 68 %. Entre el 49 % y el 58 % de los pacientes tuvieron reducciones de las convulsiones del 50 % o más.	Los eventos adversos ocurrieron en el 96 % de los pacientes, los eventos adversos en el 20 % fueron leves y los graves en el 42 %. Los eventos adversos comunes fueron convulsiones 141(38,5 %), diarrea 140 (38,3 %), pirexia 126 (34,4 %), somnolencia 107 (29,2 %) y vómitos 107 (29,2 %). 55 (15 %) pacientes experimentaron elevaciones de transaminasas hepáticas más de tres veces el límite superior de lo normal.
02	Lyons D. et al. (2021) (37)	Programa de acceso ampliado en pacientes con epilepsia refractaria tratados con fármacos antiepilépticos (Clobazam y otros)	Epidiolex 100 mg/mL solución oral Dosis: 25 mg/kg/d aumentando de 2-10 mg/kg/día o dosis máxima de 25-50 mg/kg/día. Durante: 24 a 144 semanas (eficacia) 256 semanas (seguridad)	Media de edad: 1 1,8 años (0,4–74,5) N° de pacientes tratados con cannabidiol: Total: 892 840 (eficacia) 892 (seguridad)	Frecuencia media mensual de reducción de las convulsiones: ≥ 50 % Tasas de respuesta ≥ 50 %: 49 %–78 % de los pacientes para convulsiones convulsivas y 50 %–92 % para convulsiones no convulsivas.	Los eventos adversos fueron reportados por el 88 % de los pacientes. EA en el 41 % fueron graves. Los eventos adversos más frecuentes: diarrea 294 (33 %), convulsiones 214 (24 %), somnolencia 205 (23 %). Se produjeron elevaciones de ALT $>5 \times$ LSN en 25/829 (3 %) pacientes con mediciones de ALT basales y durante el tratamiento.

Nº	Estudios	Tipo de investigación / patología / otros fármacos antiepilépticos	Fórmula / dosis / duración del tratamiento.	Edad / sexo / N° de pacientes	Eficacia	Seguridad
03	Laux L. et al. (2019) (38)	Programa de acceso ampliado en pacientes con epilepsia refractaria (LGS/SD) tratados con fármacos antiepilépticos (Clobazam y otros)	Epidiolex 100 mg/mL solución oral la dosis media de cannabidiol osciló entre 21 y 25 mg/kg/día durante 96 semanas para la eficacia y 144 semanas para la seguridad	Media de edad: 12,7 (1,7–51) años; 93 varones y 59 mujeres N° de pacientes tratados con cannabidiol: Total: 152 152 (eficacia) 147 (seguridad)	La frecuencia media de reducción mensual de las convulsiones totales fue de 44 % A las 12 semanas, las proporciones de pacientes con $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ y 100% de reducción en las convulsiones motoras mayores fueron 53 %, 23 % y 6 %	Los eventos adversos en el 41 % fueron graves. El cannabidiol tenía un perfil de seguridad aceptable; los eventos adversos más frecuentes fueron somnolencia 45 (30 %), convulsiones 36 (24 %) y diarrea 36 (24 %).
04	Hausman M. et al. (2018) (39)	Estudio observacional en pacientes con epilepsia refractaria (LGS/DS) tratados con fármacos antiepilépticos (Clobazam y otros)	Extracto de cannabis enriquecido con cannabidiol (proporción cannabidiol / tetrahidrocannabinol de 20: 1) diversas cepas de cannabis utilizada Dosis: 11 y 20 mg/kg/día. 12 semanas de tratamiento	9,6 años, SD-4,9 (rango 1-20 años) N° de pacientes tratados con cannabidiol: Total: 57 pacientes 57 (seguridad) 46 (eficacia)	La frecuencia media de reducción mensual de las convulsiones fue del $\leq 50\%$ De los 46 pacientes del análisis de eficacia: 20 (43,5 %) tuvieron una reducción de las convulsiones del 0 al 49 %, incluidos 2 pacientes con exacerbación de las convulsiones, 10 (22 %) tuvieron una reducción del 50 al 75 %, 14 (30 %) tuvieron una reducción del 75 al 99 % y dos (4 %) no tuvieron convulsiones.	Se notificaron reacciones adversas en el 46 % de los pacientes y fueron la razón principal de interrupción del tratamiento, los eventos adversos más frecuentes fueron somnolencia 8 (14 %), agresividad 5 (9 %), pérdida de apetito 5 (9 %) y vómitos 5 (9 %).

N°	Estudios	Tipo de investigación / patología / otros fármacos antiepilépticos	Fórmula / dosis / duración del tratamiento.	Edad / sexo / N° de pacientes	Eficacia	Seguridad
05	Szaflarski J. et al. (2018) (40)	EAP Programa de acceso ampliado en pacientes con epilepsia refractaria (SLG/SD) tratados con fármacos antiepilépticos (Clobazam y otros)	cannabidiol purificado (100 mg / mL) en solución oral (Epidiolex; GW Research Ltd.) Dosis máxima de 25-50 mg/kg/día 96 semanas (eficacia) 146 semanas (seguridad)	En ambos grupos edad media:13 años (rango 0,4-62) Sexo: hombres y mujeres N° de pacientes tratados con cannabidiol: Total: 607 580 (eficacia) 607 (seguridad)	Frecuencia media de reducción de convulsiones mensuales: 51 % Para las convulsiones totales, el porcentaje de pacientes con $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ y el 100 % fueron del 49 %, 30 % y 6 %, respectivamente, en la semana 12	El 33 % experimentaron eventos adversos graves, los eventos adversos más frecuentes fueron diarrea 177 (29,2 %), somnolencia 136 (22,4 %), convulsión 102 (16,8 %) y disminución del apetito 75 (12,4 %).
06	Gastón T. et al. (2021) (41)	EAP Programa de acceso ampliado en pacientes con epilepsia refractaria tratados con fármacos antiepilépticos (Clobazam y otros)	Epidiolex (100 mg / mL) solución oral Dosis: 5 mg/kg/día divididos dos veces al día y ajustados a una dosis máxima de 50 mg/kg/día. 02 años de tratamiento (104 semanas).	N° de pacientes tratados con cannabidiol: Total: 169 para seguridad y eficacia Adultos (n=80) Femenino (n=44) Masculino (n=36) Niños (n=89) Femenino (n=46) Masculino (n=43)	Frecuencia media de reducción mensuales de convulsiones: $\geq 52\%$. Niños que redujeron la frecuencia de las convulsiones fue del 61 % y en adultos fueron del 71 % ambos en el segundo año.	Para los estudios de seguridad se informó 3042 eventos adversos, de los cuales 1998 están relacionados con el tratamiento de cannabidiol, los eventos adversos más frecuentes son diarrea (n=737), sedación (n=391) y disminución del apetito (n=107).

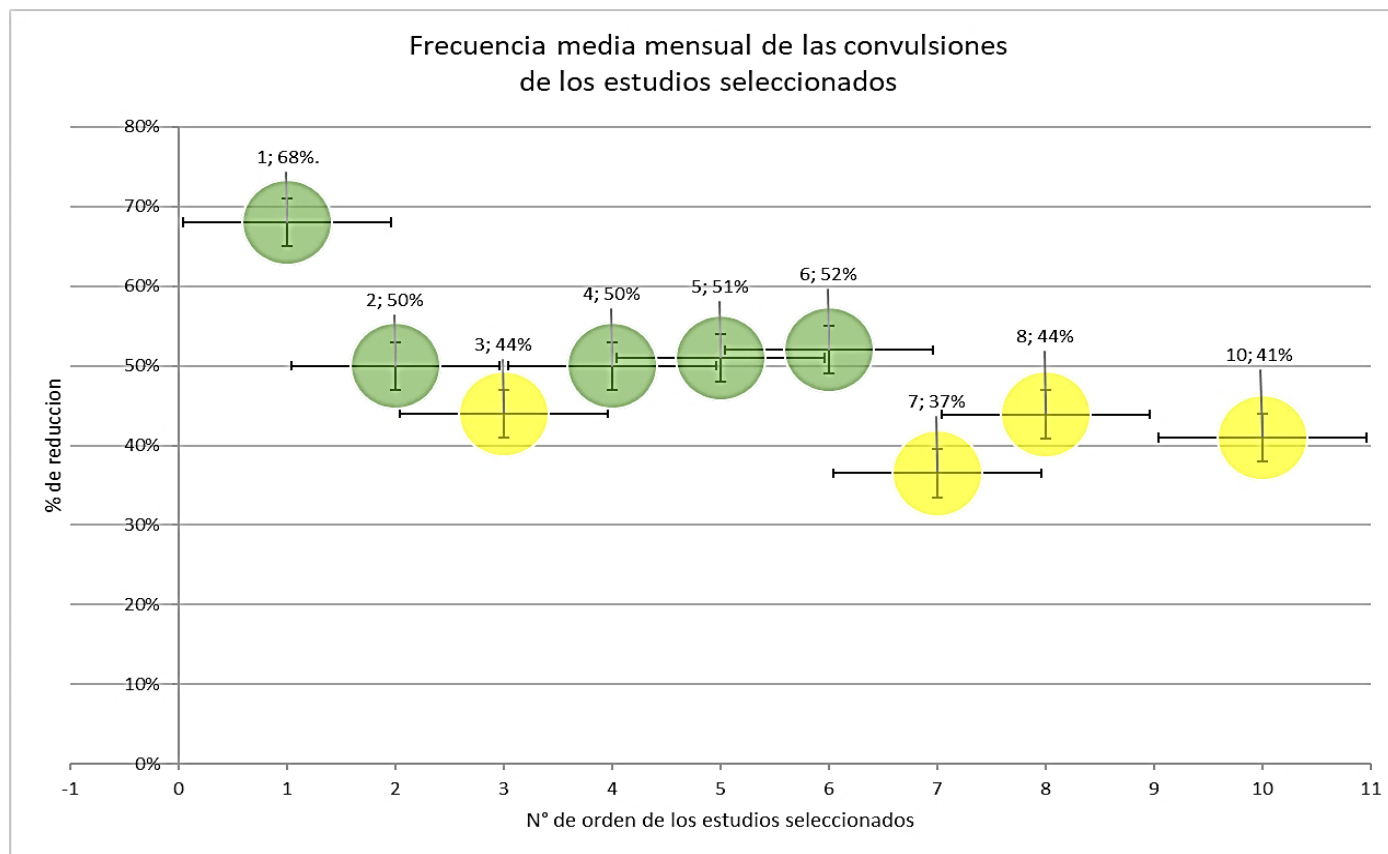
Nº	Estudios	Tipo de investigación / patología / otros fármacos antiepilépticos	Fórmula / dosis / duración del tratamiento.	Edad / sexo / N° de pacientes	Eficacia	Seguridad
07	Devinski O. et al. (2015) (42)	Ensayo prospectivo, abierto y de acceso ampliado en pacientes con epilepsia refractaria (SLG/DS) tratados con fármacos antiepilépticos (Clobazam y otros)	Epidiolex solución oral de 100 mg / mL dosis máxima de 25 mg/kg o 50 mg/kg por día durante 12 semanas	N° de pacientes tratados con cannabidiol: Total: 162 Grupo de seguridad: edad promedio 10,5 (0,9-26,2) Femenino 82 (51%) Masculino 80 (49%) Total 162 Grupo eficacia: Edad promedio 10,5 (1-22,2) Femenino 70 (51%) Masculino 67 (49%) Total 137	La frecuencia media de reducción mensual de las convulsiones fue de 36,5 %.	Se informaron eventos adversos en 128 (79 %) de los 162 pacientes (grupo seguridad). Se informaron eventos adversos graves en 48 (30 %) pacientes, Los eventos adversos más frecuentes fueron: Somnolencia 41 (25 %), disminución del apetito 31 (19 %), diarrea 31 (19 %) y fatiga 21 (13 %).
08	Thiele E. et al. (2018) (43)	Ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado en pacientes con epilepsia refractaria (LGS) tratados con fármacos antiepilépticos (Clobazam y otros)	Formulación de cannabidiol purificado (100 mg/mL) Los pacientes recibieron 20mg/kg) 14 semanas de tratamiento	N° de pacientes tratados con cannabidiol: Total: 171 Cannabidiol (n=86) edad promedio: 14,2 (2,7-39,0) Femenino 41 (48%) Masculino 45 (52%) Placebo (n=85) Edad promedio: 13,3 (2,8-45,1) femenino 42 (49 %) masculino 43 (51%)	Frecuencia media mensual de reducción de las convulsiones fue de 43,9 % en el grupo cannabidiol y en el grupo placebo fue de 21,8 %	Los eventos adversos presentados fueron: 74 (86 %) en el grupo de cannabidiol y 59 (69 %) en el grupo placebo Grupo cannabidiol Los eventos adversos graves se presentaron en 20 (23 %), los eventos adversos leves 53 (62 %) pacientes. Los eventos adversos más frecuentes fueron: Diarrea 11 (13 %), somnolencia 12 (14 %), disminución del apetito 8 (9 %) y vómitos 6 (7 %). Grupo Placebo diarrea (n=3), somnolencia (n=7), pirexia (n=1), disminución del apetito (n=1) y, vómitos (n=4)

Nº	Estudios	Tipo de investigación / patología / otros fármacos antiepilépticos	Fórmula / dosis / duración del tratamiento.	Edad / sexo / N° de pacientes	Eficacia	Seguridad
09	VanLandingham K. et al. (2020) (44)	Ensayo doble ciego, controlado en pacientes con epilepsia refractaria (DS) tratados con fármacos antiepilépticos (Clobazam y otros)	Epidiolex 100 mg/mL solución oral cannabidiol (20 mg/kg/día) 31 días (4 semanas) de tratamiento	Pacientes masculinos y femeninos con epilepsia de 18 a 65 años de edad, N° de pacientes tratados: cannabidiol 16 Placebo 04 Total 20 pacientes	Este ensayo no fue diseñado para evaluar la eficacia o la exposición a las relaciones farmacodinámicas / farmacológicas debido a su corta duración del tratamiento (31 días), tamaño limitado de la muestra (20 pacientes).	Trece pacientes que tomaron cannabidiol (81,3 %) y 2 pacientes que tomaron placebo (50 %) experimentaron 1 o más EA. En el grupo de cannabidiol, la mayoría de los eventos adversos fueron leves 5 (31,3 %) o moderados 7 (43,8 %) y 1 (6,3 %) fue grave. los eventos adversos más frecuentes fueron, desordenes gastrointestinales 8 (50 %), diarrea 6 (37,5 %), náuseas 3 (18,8 %) y vómitos 3 (18,8 %).
10	Devinsky O. et al. (2017) (45)	Ensayo doble ciego controlado con placebo, aleatorizado en pacientes con epilepsia refractaria (DS) tratados con fármacos antiepilépticos (Clobazam y otros)	cannabidiol 100 mg/mL solución oral (20 mg/kg/día) durante 14 semanas	N° de pacientes tratados con cannabidiol: Total: 120 Cannabidiol (n=61) Edad promedio: 9,1 (2,5-18,0) femenino 26 masculino 35 Placebo (n=59) Edad promedio: 9,2 (2,3-18,4) femenino 32 masculino 27	La frecuencia media mensual de la reducción de las convulsiones fue de 43 % y en el grupo placebo fue de 27 %	Grupo cannabidiol: Los eventos adversos leve o moderado se presentaron en el 51 (84 %) pacientes y graves en 10 (16 %) pacientes, los eventos adversos más frecuentes fueron, somnolencia 22 (36 %), diarrea 19 (31 %), disminución del apetito 17 (28 %), fatiga 12 (20 %). Grupo de Placebo: Incluyeron diarrea (n=6), vómitos (n=3), fatiga (n=2), pirexia (n=5), somnolencia (n=6) y resultados anormales en las pruebas de función hepática.

SD: Síndrome de Dravet.

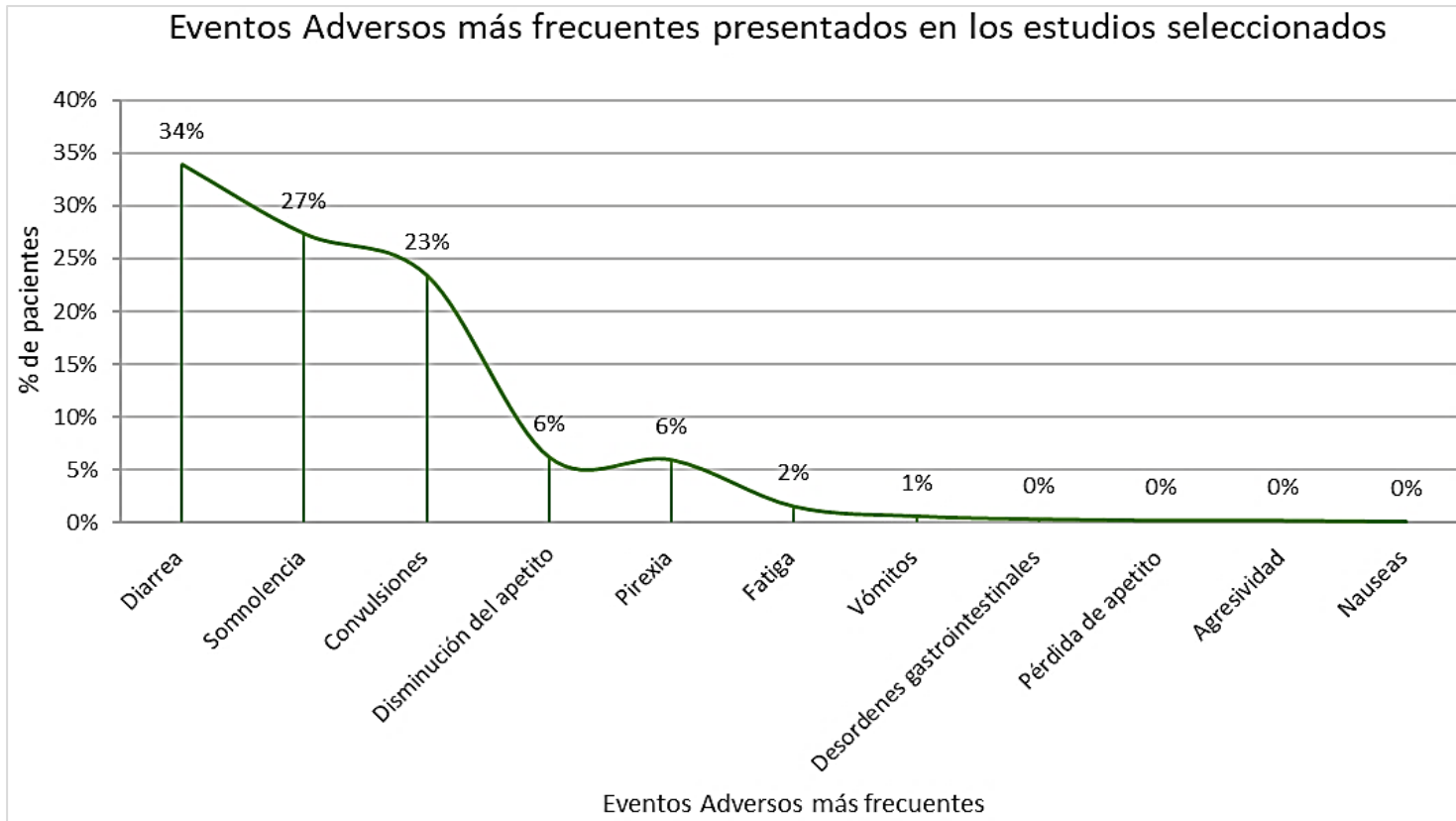
SLG: Síndrome de Lennox Gastaut.

Figura 4: Resultados de eficacia de los estudios seleccionados (36-43,45)



En la presente figura 4, se detalla los resultados respecto a la frecuencia media mensual de reducción de las convulsiones, el estudio con número de orden 09 no fue incluido debido a que no cuenta con resultados de eficacia (44). En color verde se muestra la frecuencia media mensual de las reducciones >50 % (36,37,39-41) y en color amarillo <50 % (38,42,43,45).

Figura 5 :Resultados de seguridad de los estudios seleccionados (36-40,42-45)



En la presente figura 5, se detalla los resultados respecto a los eventos adversos. El estudio N°06 no fue incluido debido a que sus resultados se muestran desde un enfoque diferente a los demás estudios (41). En total se obtuvo que 2108 pacientes tratados con cannabidiol adyuvante presentaron eventos adversos más frecuentes.

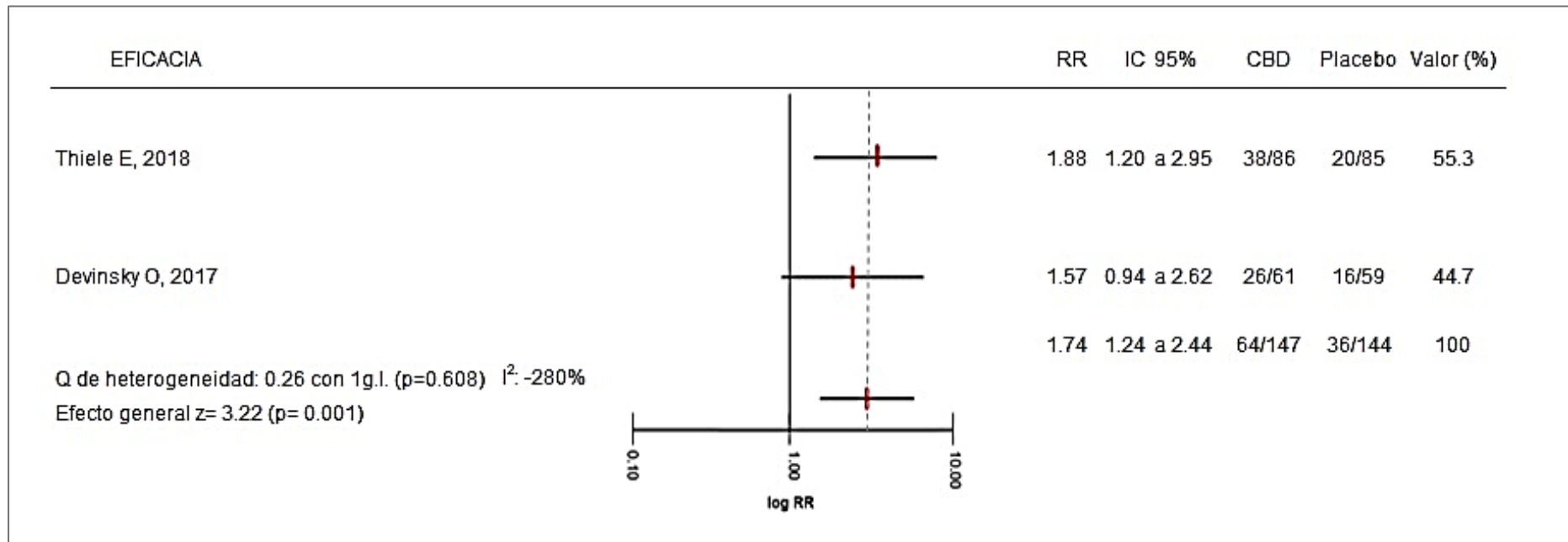
Tabla 7: Características de los participantes del estudio (43,45)

Características de los participantes	Brazo de estudio y tratamiento			
	Devinsky O. et al. (45)		Thiele E. et al. (43)	
	Cannabidiol 20 mg/kg (n=61)	Placebo (n=59)	Cannabidiol 20 mg/kg (n=86)	Placebo (n= 85)
<i>Sexo masculino – no. (%)</i>	35 (57)	27 (46)	45 (52)	43 (51)
<i>Sexo femenino – no. (%)</i>	45 (43)	43 (54)	41 (48)	42 (49)
<i>Edad (años)</i>	9,7 (4,7)	9,8 (4,8)	15,5 (8,7)	15,3 (9,8)
<i>Caucásico - no. (%)</i>			75 (87)	79 (93)
<i>Otras* – no. (%)</i>			11 (13)	6 (7)
Región geográfica - no. (%)				
<i>Estados Unidos</i>	33 (57)	37 (63)	62 (72)	66 (78)
<i>Resto del mundo</i>	26 (43)	22 (37)	24 (28)	19 (22)
<i>Número de previos</i>	4,6 (4,3)	4,6 (3,3)	6 (1,18)	6 (0-28)
<i>Número de fármacos antiepilépticos concomitantes</i>	3,0 (1,0)	2,9 (1,0)	3 (1-5)	3 (1-4)
Fármacos antiepilépticos concomitantes – no. (%)				
<i>Clobazam</i>	40 (66)	38 (64)	41 (48)	43 (51)
<i>Estiripentol</i>	30 (49)	21 (36)		
<i>Lamotrigina</i>			33 (38)	31 (36)
<i>Levetiracetam</i>	16 (26)	17 (29)	24 (28)	34 (40)
<i>Rufinamida</i>			24 (28)	22 (26)
<i>Topiramato</i>	16 (26)	15 (25)		
<i>Valproato</i>	37 (61)	34 (58)	36 (42)	33 (39)
Otros tratamientos concomitantes – no. (%)				
<i>Dieta cetogenica</i>	6 (10)	4 (7)	4 (5)	10 (12)
<i>Estimulador del nervio vago</i>	6 (10)	9 (15)	26 (30)	25 (29)
<i>Frecuencia de convulsiones mensuales de referencia</i>	24 (10,4-141,0)	41,5 (12,0-367,0)	144,6 (72,0-385,7)	176,7 (68,6-359,59)

Los datos se dan como media (desviación estándar) o mediana (rango intercuartílico).

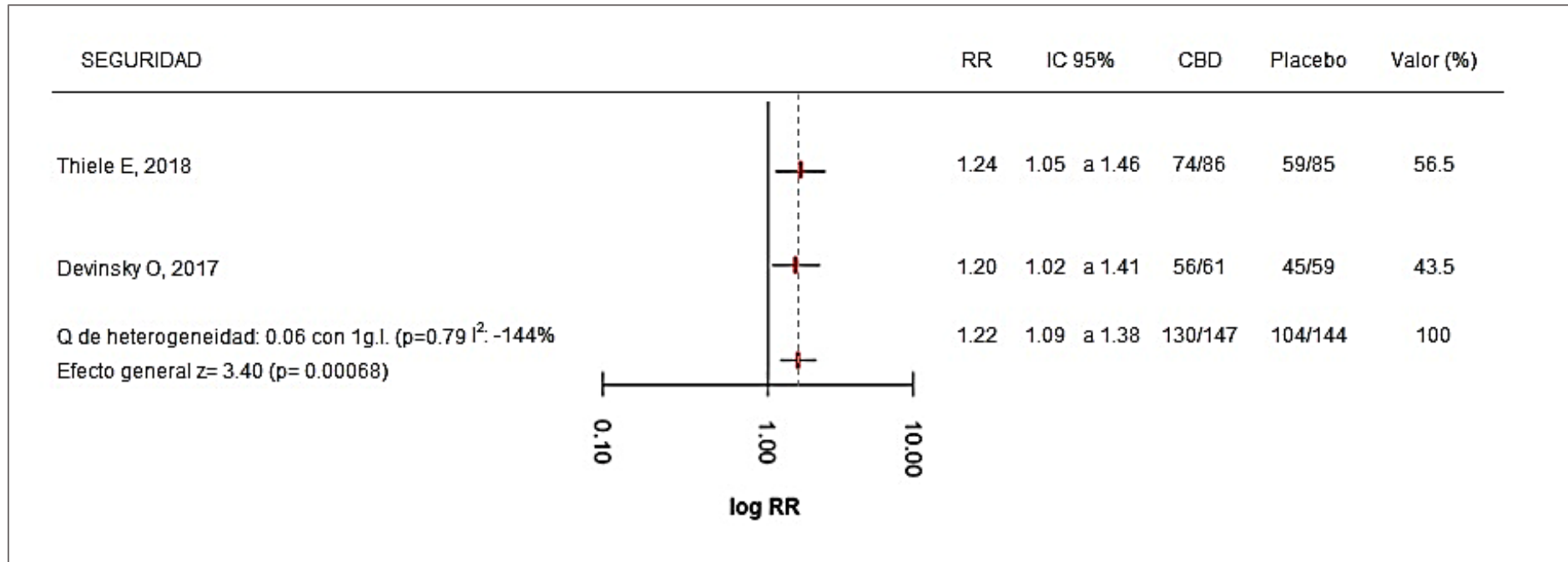
(*) Incluye pacientes que se identificaron como negros o afroamericanos, asiáticos, hispanos, latinos y árabes.

Figura 6: Metaanálisis de eficacia del cannabidiol versus Placebo (43,45)



En la figura 6, se observa que los pacientes han presentado eficacia reduciendo el porcentaje de la frecuencia media de las convulsiones durante todo el periodo de tratamiento en ambos grupos de estudios siendo así, 64 (43,5 %) pacientes de un total de 147 (100 %) en el grupo de cannabidiol y 36 (25 %) pacientes de un total de 144 (100 %) en el grupo de placebo. El RR general para la respuesta en los ensayos fue de 1,74 [Intervalo de confianza (IC) del 95 %: 1,24-2,44; p=0,001].

Figura 7: Metaanálisis de seguridad del cannabidiol versus Placebo (43,45)



En la figura 7, se observa que los pacientes han presentado eventos adversos en ambos grupos de estudios siendo así, 130 (88,44 %) pacientes de un total de 147 (100 %) en el grupo cannabidiol y 104 (72,22 %) pacientes de un total de 144 (100 %) en el grupo placebo. El RR general fue de 1,22 [Intervalo de confianza (IC) del 95 % 1,09-1,38; p=0,00068].

Tabla 8 :Eventos adversos del cannabidiol adyuvante versus placebo (43,45)

Eventos adversos	Número de estudios	Número de eventos adversos/ participantes		RR (Riesgo relativo)	IC 95 % (Intervalo de confianza)	P (%) (Valor)
		Cannabidiol	Placebo			
Somnolencia	2(43,45)	34 (147)	13 (144)	2,56	(1,41-4,65)	0,00394
Diarrea	2(43,45)	30 (147)	9 (144)	3,27	(1,61-6,63)	0,00186
Disminución del apetito	2(43,45)	25 (147)	4 (144)	3,27	(2,19-17,15)	0,00077
Fatiga	1(45)	12 (61)	2 (59)	5,80	(1,36-24,83)	0,02138
vómito	2(43,45)	15 (147)	7 (144)	2,10	(0,88-5,00)	0,10536
Letargo	1(45)	8 (61)	3 (59)	2,58	(0,72-9,26)	0,16191
Pirexia	2(43,45)	10 (147)	6 (144)	1,63	(0,61-4,38)	0,34261
Infección de las vías respiratorias altas	1(45)	7 (61)	5 (59)	1,35	(0,46-4,38)	0,60496
Convulsión	1(45)	7 (61)	3 (59)	2,26	(0,61-8,32)	0,23846

Los valores en negrita indican $p < 0,05$ cannabidiol.

En la tabla 7, se observa los resultados porcentuales de todos los eventos adversos presentados en los pacientes tratados con cannabidiol vs placebo, estos fueron somnolencia: 23,1 % versus 9 %, diarrea 20,4 % versus 6,3 %, disminución del apetito 17 % versus 2,8 %, vómito 10,2 % versus 4,9 %, fatiga 19,7 % versus 3,3 %, pirexia 6,8 % versus 4,2 %, infección de las vías respiratorias altas 11,5 % versus 8,5 %, convulsión 11,5 % vs 5,1 %, letargo 13,1 % versus 5,1 %. Los eventos adversos asociados significativamente con el cannabidiol en el análisis fueron somnolencia [RR 2,56; IC del 95 % 1,41-4,65; $p=0,00394$], diarrea [RR 3,27; IC del 95 % 1,61-6,63; $p=0,00186$], disminución del apetito [RR 3,27; IC del 95 % 2,19-17,15; $p=0,00077$] y fatiga [RR 5,80; IC del 95 % 1,36-24,83; $p=0,02138$] (43,45).

4.1.2. Discusión de resultados

En un ensayo controlado aleatorio (ECA) en el tratamiento adyuvante con cannabidiol a dosificación de 20 mg/kg/día (con una variación máxima de 30 mg/kg/día) fueron tratados 366 pacientes entre niños y adultos con Síndrome de Lennox Gastaut durante 156 semanas se observó que la frecuencia media de las reducciones porcentuales desde el inicio varió de 48 % a 68 % para las convulsiones, Anup et al. (2021) (36). Estos resultados fueron reflejados de forma sostenida a lo largo de todo el tratamiento, en otro estudio de Programa de acceso ampliado, el cannabidiol adyuvante en 840 pacientes con epilepsia refractaria de edad media de 11,8 años (0,4–74,5) a una dosis que aumentó de 2 a 10 mg/kg/día o a dosis máxima de 25 a 50 mg/kg/día tuvo una frecuencia media mensual de reducción de las convulsiones ≥ 50 % durante 24 a 144 semanas de tratamiento, Lyons et al. (2021) (37). Por otro lado, un Programa de acceso ampliado con 169 pacientes reporta que el cannabidiol adyuvante a dosis de 5 y 50 mg/kg/día en modelo ajustado reveló una frecuencia media de reducción mensual de las convulsiones en ≥ 52 % en pacientes con epilepsia refractaria entre pacientes pediátricos y adultos tanto del sexo femenino como masculino en un periodo de 02 años (104 semanas). Gastón et al. (2021) (41). En base a las evidencias mostradas por los estudios se observa que el cannabidiol adyuvante ha producido una reducción sostenida de las convulsiones igual o superior al 50 % a lo largo del tiempo del tratamiento, lo que sugiere una mejora en el estado de salud del paciente niño y adulto con epilepsia refractaria.

En un Programa de acceso ampliado, el tratamiento con cannabidiol adyuvante de 152 pacientes con Síndrome de Lennox Gastaut /Síndrome de Dravet entre niños y adultos de ambos sexos, a dosis que oscilaron entre 21 y 25 mg/kg/día, redujo la frecuencia media mensual de las convulsiones totales en un 44 % durante de 96 semanas de tratamiento. Laux et al. (2019) (38). En otro Programa de acceso ampliado de 580 pacientes con Síndrome de Lennox Gastaut /Síndrome de Dravet entre otras epilepsias refractarias incluido niños y adultos de ambos sexos, se ha reportado que el cannabidiol a dosis de 25 y 50 mg/kg/día adyuvante tuvo una frecuencia media de reducción de las convulsiones mensuales del 51 %; las reducciones fueron similares durante 96 semanas, Szaflarski et al. (2018) (40). Por estos resultados evidenciados, el cannabidiol adicional puede proporcionar reducciones clínicamente significativas y sostenidas en la

frecuencia de convulsiones en pacientes con Síndrome de Lennox Gastaut /Síndrome de Dravet a corto plazo y manteniéndose constante por un periodo largo de tratamiento.

Otro estudio observacional reporta que en 46 pacientes con Síndrome de Lennox Gastaut /Síndrome de Dravet entre niños y adultos, se redujo la frecuencia media mensual en ≤ 50 % con el cannabidiol adyuvante a dosis de 11 y 20 mg/kg/día durante 12 semanas de tratamiento, por otro lado, resalta que al haber iniciado el tratamiento a una edad más temprana se asoció a una mejor respuesta, Hausman et al. (2018) (39). En otro estudio de ensayo prospectivo, abierto y de acceso ampliado con cannabidiol adyuvante a dosis de 25 y 50 mg/kg/día en 137 pacientes con Síndrome de Lennox Gastaut /Síndrome de Dravet entre niños y adultos de ambos sexos durante 12 semanas de tratamiento, la frecuencia media de reducción mensual de las convulsiones fue de 36,5 %, Devinski et al. (2015) (42). En estos estudios se puede observar que aún a bajas dosis de cannabidiol durante 12 semanas de tratamiento se pueden obtener resultados óptimos y que también los resultados dependen de la edad en que se inicia el tratamiento. Además, en otro estudio el cannabidiol a dosis de 5 y 50 mg/kg/día en niños mostró una reducción de las convulsiones del 75 % y en adultos fue del 85 %. Gastón et al. (2021) (41). En este caso se observa mejoras constantes igualmente eficaz ya sea en la población pediátrica como también en la población adulta en la reducción de las convulsiones.

Un ensayo aleatorizado, doble ciego controlado en 171 pacientes entre niños y adultos de ambos sexos, reporta que el cannabidiol adyuvante a dosis de 20 mg/kg/día, la frecuencia media mensual de reducción de las convulsiones fue de 43,9 % en pacientes con Síndrome de Lennox Gastaut, esto redujo de forma significativa la mediana de la frecuencia de convulsiones en 14 semanas en comparado con el 21,8 % del grupo placebo, Thiele et al (2018) (43). Otro ensayo doble ciego controlado con 120 pacientes con Síndrome de Dravet entre niños y adultos de ambos sexos, el cannabidiol adyuvante a dosis 20 mg/kg/día redujo la frecuencia media mensual del total las convulsiones en 41,2 % durante 14 semanas, se obtuvo mayor reducción en la frecuencia de las convulsiones en 23 % del grupo placebo, Devinsky et al (2017) (45). En ambos estudios con la misma similitud se puede observar que el porcentaje de reducción de las convulsiones es mayor en el grupo de cannabidiol que en el grupo

placebo, lo que sugiere que el cannabidiol adyuvante podría tener efectos de amplio espectro sobre la reducción de las convulsiones.

De los diez estudios seleccionados (ver figura 4), se evidenció que se redujo la frecuencia mensual media de las convulsiones, así mismo el estudio de N° de orden 01 fue al 68 %, Anup et al. (2021) (36), en el estudio N°02 fue ≥ 50 %, Lyons et al. (2021) (37), en el estudio N°04 fue del ≤ 50 %, Hausman et al. (2018) (39), y en el estudio N°05 fue en un 51 %, Szaflarski et al. (2018) (40), y por último en el estudio N°06 fue ≥ 52 %, Gastón et al. (2021) (41). De resultados comparados entre los cinco estudios referenciados se evidencia que el uso de cannabidiol como tratamiento adyuvante en los pacientes con epilepsia refractaria ya sea en niños o adultos de ambos sexos si ha reducido la frecuencia mensual media de las convulsiones igual o mayor al 50 % en cinco estudios que se seleccionó para la revisión sistemática.

De los 10 estudios seleccionados (ver figura 4), los que redujeron la frecuencia media mensual de las convulsiones por debajo del 50 % fueron el estudio de N° de orden 04 con el 44 %, Laux L et al. (2019) (38), el estudio N°7 fue de 36,5 %, Devinski et al. (2015) (42). El estudio N°08 fue de 43,9 %, Thiele et al (2018) (43) y el estudio N°10 fue de 41,2 %, Devinsky et al (2017) (45). Entre los cuatro estudios mencionados, al comparar los resultados se evidenció que de los cuatro estudios el menor porcentaje que se obtuvo fue de 36,5 % con una diferencia porcentual del 13,5 % de los estudios que tuvieron resultados ≥ 50 %.

Los estudios seleccionados (ver figura 4), han evidenciado que el cannabidiol adyuvante ha reducido considerablemente la frecuencia media mensual de las convulsiones, incluyendo niños y adultos. Siendo estos resultados contrastables con un estudio de revisión sistemática y metaanálisis en el que se reporta que el cannabidiol como terapia adyuvante con tratamiento antiepiléptico establecido redujo significativamente la frecuencia de convulsiones, además existe evidencia en el que el cannabidiol adyuvante puede representar una opción de tratamiento eficaz en niños y adultos con epilepsia refractaria, Lattanzi et al. (2018) (17).

En los estudios seleccionados se reportaron las tasas de respuesta de cannabidiol (Ver tabla 5), a las 12 semanas las proporciones de pacientes con ≥ 50 %, ≥ 75 % y 100 % de reducción en las convulsiones motoras mayores fueron 53 %, 23 % y 6 %, Laux

et al. (2019) (38), en otro estudio de los 46 pacientes incluidos en el análisis de eficacia, 10 (22 %) tuvieron una reducción del 50 al 75 %, 14 (30 %) tuvieron una reducción del 75 % al 99 % y dos (4 %) no tuvieron convulsiones durante 12 semanas de tratamiento, Hausman et al (2018) (39), de igual manera en otro estudio para las convulsiones totales, el porcentaje de pacientes con ≥ 50 %, del 75 % y el 100 % de las reducciones fueron del 49 %, 30 % y 6 %, respectivamente, en la semana 12, Szaflarski et al. (2018) (40), así mismo en un estudio se reportó que para todos los tipos de convulsiones, 51 (37 %) de los pacientes tuvieron una reducción del 50 % o más, 30 (22 %) pacientes tuvieron una respuesta del ≥ 70 % y 11 (8 %) tuvieron una respuesta del ≥ 90 % durante 12 semanas de tratamiento, Devinski et al. (2015) (42). Ante las evidencias de estos cuatro estudios, el tratamiento con cannabidiol adyuvante a partir de la semana 12 puede obtener resultados igual o superiores al 50 % en la reducción de las frecuencias de las convulsiones en un mayor porcentaje de pacientes, así mismo estos resultados se mantienen constantes durante todo el tratamiento, además se observa que según se avanza con el tratamiento los resultados se acercan al 100 % en las frecuencias de reducción de las convulsiones aunque en un porcentaje menor de pacientes.

En un estudio de ensayo controlado aleatorio de 366 el 96 % de los pacientes que se administraron cannabidiol a una dosis de ≤ 20 mg/kg/día concomitantemente con clobazam 199 (54,4 %) entre otros fármacos antiepilépticos durante 156 semanas; los eventos adversos en el 20 % fueron leves y el 42 % fueron graves, los pacientes que presentaron eventos adversos más frecuentes fueron convulsiones 141 (38,5 %), diarrea 140 (38,3 %), pirexia 126 (34,4 %) y somnolencia 107 (29,2 %), Anup et al. (2021) (36), en otro estudio de Programa de acceso ampliado, de 892 pacientes que se administraron cannabidiol a dosis de 25-50 mg/kg/día concomitantemente con clobazam (48 %) entre otros fármacos antiepilépticos durante 256 semanas los eventos adversos en el 41 % fueron graves; los eventos adversos más frecuentes fueron, diarrea 294 (33 %), convulsiones 214 (24 %), somnolencia 205 (23 %). Lyons et al. (2021) (37). El cannabidiol adyuvante en ambos estudios fue bien tolerado, además en ambos estudios se evidencia reportes coincidentes con la revisión sistemática del presente estudio respecto a los eventos adversos más frecuentes como la diarrea, somnolencia y convulsiones (ver figura 5).

En un Programa de acceso ampliado, de 152 pacientes con Síndrome de Lennox Gastaut /Síndrome de Dravet que se administraron cannabidiol a dosis de 21 y 25 mg/kg/día concomitantemente con clobazam entre otros fármacos antiepilépticos durante 144 semanas; los eventos adversos en el 41 % fueron graves, los eventos adversos con más frecuencia fueron somnolencia 45 (30 %), convulsiones 36 (24 %) y diarrea 36 (24 %), Laux et al. (2019) (38). En otro estudio, de 607 pacientes con Síndrome de Lennox Gastaut /Síndrome de Dravet que se administraron cannabidiol a dosis de 25 y 50 mg/kg/día concomitantemente con clobazam 305 (51 %) entre otros fármacos antiepilépticos durante 146 semanas de tratamiento; el 33 % experimentaron eventos adversos graves, y los eventos adversos más frecuentes fueron diarrea 177 (29,2 %), somnolencia 136 (22,4 %), convulsión 102 (16,8 %) y disminución del apetito 75 (12,4 %), Szaflarski et al. (2018) (40). Ambos estudios evidencian que el cannabidiol adyuvante fue bien tolerado por los pacientes con Síndrome de Lennox Gastaut /Síndrome de Dravet, las coincidencias más frecuentes de los eventos adversos fueron las convulsiones, así mismo la diarrea y somnolencia.

En un estudio observacional de 57 pacientes con Síndrome de Lennox Gastaut /Síndrome de Dravet que se administraron cannabidiol a dosis de 20 mg/kg/día concomitantemente con clobazam entre otros fármacos antiepilépticos durante 12 semanas se reportaron 46 % de eventos adversos; los más frecuentes han sido, somnolencia 8 (14 %), agresividad 5 (9 %), pérdida de apetito 5 (9 %) y vómitos 5 (9 %). Hausman et al. (2018) (39), en otro estudio de ensayo aleatorizado, doble ciego. Controlado, de 86 pacientes con Síndrome de Lennox Gastaut /Síndrome de Dravet que se administraron cannabidiol a dosis de 20mg/kg/día concomitantemente con clobazam 41 (48 %) entre otros fármacos antiepilépticos, durante 14 semanas; los eventos adversos graves se presentaron en 20 (23 %), los eventos adversos leves 53 (62 %) pacientes, los eventos adversos más frecuentes fueron, diarrea 11 (13 %), somnolencia 12 (14 %), disminución del apetito 8 (9 %) y vómitos 6 (7 %), Thiele et al. (2018) (43). En ambos estudios el cannabidiol adyuvante de acuerdo a las evidencias ha sido bien tolerado y presenta una opción para tratar la epilepsia refractaria, además los eventos adversos que se presentaron con mayor frecuencia y en las que coincidieron ambos artículos fueron la somnolencia y vómitos.

En un ensayo prospectivo, abierto y de acceso ampliado, de 162 pacientes Síndrome de Lennox Gastaut / Síndrome de Dravet que se administraron cannabidiol a dosis de 25 y 50 mg/kg/día concomitantemente con clobazam 85 (52 %) entre otros fármacos antiepilépticos, durante 12 semanas; Se presentaron eventos adversos graves en 48 (30 %) pacientes, los eventos adversos más frecuentes fueron, somnolencia 41 (25 %), disminución del apetito 31 (19 %), diarrea 31 (19 %) y fatiga 21 (13 %), Devinski et al. (2015) (42), en otro ensayo doble ciego, controlado, de 16 pacientes (DS) que se administraron cannabidiol a dosis 20mg/kg/día concomitantemente con clobazam 16 (100 %) entre otros fármacos antiepilépticos durante 4 semanas; la mayoría de los eventos adversos fueron leves 5 (31,3 %) o moderados 7 (43,8 %) y 1 (6,3 %) fue grave. Los eventos adversos más frecuentes fueron, desordenes gastrointestinales 8 (50 %), diarrea 6 (37,5 %), nauseas 3 (18,8 %) y vómitos 3 (18,8 %), VanLandingham et al. (2020) (44), en un ensayo de características similares, doble ciego, controlado, con 61 pacientes que se administraron cannabidiol adyuvante a dosis 20mg/kg/día concomitantemente con clobazam 40(61 %) entre otros fármacos antiepilépticos durante 14 semanas; los eventos adversos leve o moderado se presentaron en el 51 (84 %) pacientes y graves en 10 (16 %) pacientes, los eventos adversos más frecuentes fueron, somnolencia 22(36 %), diarrea 19 (31 %), disminución del apetito 17 (28 %), fatiga 12 (20 %), Devinsky et al (2017) (45). En los tres estudios se observa en las evidencias que el cannabidiol adyuvante en pacientes con epilepsia refractaria ha sido bien tolerado, por otro lado, los eventos adversos más frecuentes en lo que coincidieron fueron diarrea, fatiga y disminución del apetito.

Según el metaanálisis de los ensayos clínicos aleatorizados realizado en la presente investigación sobre la eficacia se demostró que, de un total de 147 pacientes epilépticos refractarios en el grupo cannabidiol 64 (43,5 %) de los pacientes redujeron el porcentaje de las convulsiones durante el periodo del tratamiento, por otro lado, el metaanálisis de seguridad demostró que, de un total de 147 pacientes epilépticos refractarios 130 (88,44 %) presentaron eventos adversos en el grupo cannabidiol. Estos resultados pueden estar relacionado a que el cannabidiol ha sido administrado adyuvantemente con clobazam entre otros fármacos antiepilépticos en el tratamiento de la epilepsia refractaria, estos resultados son contrastables con un estudio que muestra información relevante que podrían haber afectado los resultados de eficacia y seguridad ya que en el estudio evidencia que los pacientes que se administraron cannabidiol (20

mg / kg / día solución oral) aumentó la exposición del metabolito activo N-desmetilclobazam y que por otro lado, el clobazam adyuvante aumentó la concentración del cannabidiol (en un 30 %) y su metabolito activo 7-hidroxicanabidiol (en un 47 %). Por lo mismo se considera que estos resultados podrían contribuir a la eficacia y seguridad del cannabidiol, Szaflarski et al. (2020) (46).

Un estudio de revisión sistemática y metaanálisis mostró que el evento adverso más frecuente fue la diarrea, seguido de somnolencia, Carvalho et al. (2020) (47), en otro ensayo clínico prospectivo, abierto, también se destaca que la somnolencia ha sido los eventos adversos más frecuentes, Rosenberg et al. (2017) (48), ambos estudios son consistentes con los resultados obtenidos en la presente investigación.

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1. Conclusiones

- En el metaanálisis se demostró la eficacia y seguridad del aceite medicinal de cannabis adyuvante en pacientes epilépticos refractarios en dosis de 20 mg/kg/día siendo que, en el grupo cannabidiol 64 (43,5 %) pacientes demostraron eficacia y 130 (88,44 %) pacientes presentaron eventos adversos.
- La eficacia del cannabis medicinal adyuvante en pacientes epilépticos refractarios tanto en adultos como en niños de ambos sexos, el porcentaje de la frecuencia media de las convulsiones se redujo durante el periodo de tratamiento a dosis de 20 mg/kg/día en 64 (43,5 %) pacientes del grupo cannabidiol según el metaanálisis.
- La seguridad del cannabis medicinal adyuvante en pacientes epilépticos refractarios adultos y niños de ambos sexos a dosis de 20 mg/kg/día en 130 (88,44 %) pacientes que presentaron eventos adversos en el grupo cannabidiol, siendo con mayor frecuencia, somnolencia 34 (23,1 %), diarrea 30 (20,4 %), disminución del apetito 25 (17 %), vómitos 15 (10,2 %) y pirexia 10 (6,8 %) según el metaanálisis.
- La interacción bidireccional entre el metabolito activo del cannabidiol: 7-hidroxicanabidiol y el metabolito activo del clobazam: N-desmetilclobazam, podrían contribuir a la eficacia y a los efectos adversos según los hallazgos en la revisión sistemática y metaanálisis.

5.2. Recomendaciones

- Los resultados de la presente tesis dan a conocer la administración concomitante del aceite medicinal de cannabis como una opción en el tratamiento de la epilepsia refractaria por tal motivo es necesario realizar ensayos controlados aleatorizados para evaluar la verdadera eficacia y seguridad.
- Se deben difundir los estudios respecto a la eficacia y seguridad, además de las interacciones del aceite medicinal de cannabis en el tratamiento de la epilepsia refractaria a nivel académico y en la sociedad en general, por ser necesario para mantenerlos informados y actualizados con base en evidencias científica.
- La universidad debería fomentar la investigación para mejorar el nivel de producción científica en relación al aceite medicinal de cannabis que hace falta en el país.

REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud. OMS: Epilepsia. [Internet]. [Consultado 5 de diciembre del 2021]. Disponible en:
<https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>
2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. AEMPS: Utilización de medicamentos antiepilépticos en España durante el periodo 2008-2016. [Internet]. [Consultado 5 diciembre del 2021]. Disponible en:
<https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/antiepilepticos-periodo-2008-2016.pdf>
3. Concha, P. Cannabinoides como tratamiento alternativo en la epilepsia refractaria. [Tesis para optar al grado de Licenciada en enfermería]. León: Universidad de León; 2020. Disponible en:
<https://buleria.unileon.es/bitstream/handle/10612/13129/tfg71563326E.pdf;jsessionid=9A00FB07FD903BE7EA491E89739882C5?sequence=1>
4. Organización Panamericana de la Salud. OPS: El Abordaje de la Epilepsia Desde el Sector de la Salud Publica. [Internet]. [Consultado 6 de diciembre del 2021]. Disponible en:
https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/49509/epilepsia_espani%cc%83ol_OK.pdf?sequence=2&isAllowed=y&ua=1
5. Organización de las Naciones Unidas. ONU: Más del 50 % de las personas con epilepsia no reciben atención médica en América Latina. [Internet]. [Consultado 6 de diciembre del 2021]. Disponible en:
<https://news.un.org/es/story/2019/01/1449982#:~:text=Datos%20sobre;%20la%20epilepsia,nuevos%20casos%20a%20nivel%20global>
6. García G, Serrano P. Epidemiología de la epilepsia en España y Latinoamérica. Rev. Neurol. [Internet]. 2018; 67 (07):249-262 [Consultado 6 de diciembre del 2021]. Disponible en:
<https://neurologia.com/articulo/2018128>
7. Rosenberg E, Tsien R, Whalley B, Devinsky O. Cannabinoides y Epilepsia. *Neurotherapeutics*. [Internet]. 2015; 12:747–768. [Consultado 6 de diciembre del 2021]. Disponible en:
<https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s13311-015-0375-5.pdf>

8. Burneo J, Steven D, Arango M, Zapata W, Vasquez C, & Becerra A. La cirugía de epilepsia y el establecimiento de programas quirúrgicos en el Perú: El proyecto de colaboración entre Perú y Canadá. *Revista de Neuro-Psiquiatría*. [Internet]. 2017; 80(3),181-188. [consultado 10 de enero del 2022]. Disponible en:
<https://dx.doi.org/10.20453/rnp.v80i3.3155>
9. Herrera M, & Burneo J. Síndrome de Lennox Gastaut: Aproximación diagnóstica y avances terapéuticos: Fármacos antiepilépticos, Cannabidiol y otras alternativas. *Revista de Neuro-Psiquiatría*. [Internet]. 2018; 81(2), 82-94. [consultado 10 de enero del 2022]. Disponible en:
<https://dx.doi.org/https://doi.org/10.20453/rnp.v81i2.3337>
10. Vidaurre J, & Herbest J. Nuevos fármacos antiepilépticos. *Revista medicina*. [Internet]. 2019; Vol. 79 (Supl. III): 48-53. [consultado 10 de enero del 2022]. Disponible en:
<https://www.medicinabuenosaires.com/revistas/vol79-19/s3/s3-Vidaurre.pdf>
11. Huayra A. Cannabis Medicinal como alternativa Terapéutica para la Epilepsia: Una Revisión Sistemática. [Tesis para optar el título profesional de Químico Farmacéutico]. Arequipa: Universidad Católica de Santa María. Disponible en:
<https://repositorio.ucsm.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12920/11930/65.1653.FB.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
12. Marquina S, Ulloa N & Alonso J. Revisión de la utilidad del cannabis medicinal en pacientes con dolor crónico. *Rev. per. med. integr.* [Internet]. 2022; 7(3). [consultado 10 de enero del 2022]. Disponible en:
<https://rpmpe.pe/index.php/rpmpe/article/view/9>
13. Quispitupa G. Conocimientos y Actitudes del personal Médico sobre el Uso Medicinal del Cannabis en el Hospital II Abancay – Apurímac Essalud, febrero 2020. [Tesis para optar el título profesional de Médico Cirujano]. Apurímac: Universidad privada san Juan Bautista. Disponible en:
<https://repositorio.upsjb.edu.pe/bitstream/handle/20.500.14308/2545/T-TPMCGERARDO%20QUISPITUPA%20GARCIA.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
14. Quispe M, & Gómez C. Efectividad de la administración del aceite de cannabis en pacientes pediátricos con epilepsia refractaria, 2019 [Tesis para optar el grado de especialista en enfermería pediátrica]. Lima: Universidad Norbert Wiener. Disponible en:
http://repositorio.uwiener.edu.pe/bitstream/handle/123456789/3495/T061_43424991-40138891_S.pdf?sequence=1&isAllowed=y

15. Nizama M. Desmitificación del uso medicinal de la marihuana: argumentos médicos, científicos y sociales en contra de su legalización. *Acta Médica Peruana*. [Internet]. 2017; 34(3), 231-236. [consultado 10 de enero del 2022]. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172017000300012
16. Lattanzi S et al. Cannabidiol altamente purificado para el tratamiento de la epilepsia: una revisión sistemática de las condiciones epilépticas más allá del síndrome de Dravet y el síndrome de Lennox-Gastaut. *Fármacos del SNC*, [Internet]. 2021; 35(3), 265–281. [consultado 10 de enero del 2022]. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s40263-021-00807-y>
17. Lattanzi S et al. Eficacia del cannabidiol y estado del clobazam: una revisión sistemática y un metaanálisis. *Epilepsia*, [Internet]. 2020; 61(6), 1090–1098. [consultado 10 de enero del 2022]. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/epi.16546>
18. Devinsky, O et al. Eficacia del cannabidiol independiente de clobazam: metaanálisis de cuatro ensayos controlados aleatorios. *Acta neurológica Scandinavica*, [Internet]. 2020; 142(6), 531–540. [consultado 10 de enero del 2022]. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/ane.13305>
19. Lattanzi S, Brigo F, Cagnetti C, Trinka E, & Silvestrini M. Eficacia y seguridad del cannabidiol adyuvante en pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut: revisión sistemática y metaanálisis. *Fármacos del SNC*, [Internet]. 2018; 32(10), 905–916. [consultado 10 de enero del 2022]. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s40263-018-0558-9>
20. Lattanzi S et al. Eficacia y seguridad del cannabidiol en la epilepsia: revisión sistemática y metaanálisis. *Drogas*, [Internet]. 2018; 78(17), 1791–1804. [consultado 10 de enero del 2022]. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s40265-018-0992-5>
21. Moreno B, Muñoz M, Cuellar J, Domancic S, Julio Villanueva J. Revisiones Sistemáticas: definición y nociones básicas. *Rev. Clin Periodoncia Implantol Rehabil Oral*. [Internet]. 2018, 11(3) 184-186. [consultado 10 de enero del 2022]. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/piro/v11n3/0719-0107-piro-11-03-184.pdf>
22. Manual de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia edición Latinoamérica [Internet]. Isoonline.org. [citado el 13 de diciembre de 2022]. Disponible en: https://isoponline.org/wp-content/uploads/2018/10/FVG_II_digital_con-Hipervinculos.pdf

23. Lapo A. La Epilepsia, sus Factores de Riesgo, Métodos de Diagnóstico, Tratamiento Integral y Pronóstico. *Repositorio digital UTMACHALA*, [Internet]. 2019. Disponible en: <http://repositorio.utmachala.edu.ec/bitstream/48000/13944/1/LAPO%20ASENCIO%20RAI%20FERNANDO.pdf>
24. Rodríguez O, Cruz H, Machado R. Fisiopatología de la epilepsia: genética y ambiente. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*, [Internet]. 2019; 38(1), 177. [consultado 10 de enero del 2022]. Disponible en: <http://www.revibiomedica.sld.cu/index.php/ibi/article/view/177>
25. Fisher R et al. Clasificación operativa de tipos de convulsiones por la Liga Internacional contra la Epilepsia: documento de posición de la Comisión de Clasificación y Terminología de la ILAE. *Zeitschrift fur Epileptol*, [Internet]. 2018; 31:272–81. [consultado 10 de enero del 2022]. Disponible en: <https://www.ilae.org/files/dmfile/Operational-Classification-Fisher-GERMAN-20181.pdf>
26. Ministerio de Salud. Guía De Práctica Clínica De Epilepsia. [Internet]. [Consultado 7 Ene 2022]. Disponible en: <https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/390026/3392.pdf>
27. Orden C. Efecto del Cannabidiol y su Interacción con la Morfina Sobre la Concentración Alveolar Mínima del Sevoflurano en Rata. [Tesis para optar el grado de doctor en medicina veterinaria]. Madrid: Universidad Complutense de Madrid. Disponible en: <https://eprints.ucm.es/id/eprint/64140/1/T42099.pdf>
28. Suero G, Martín L, & Holgado M. Efecto neuroprotector de los cannabinoides en las enfermedades neurodegenerativas. *Ars Pharmaceutica*, [Internet]. 2015; 56(2), 77-87. [consultado 10 de enero del 2022]. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.4321/S2340-98942015000200002>
29. Kratz J. & Garcia M. Manual de Cannabis Medicinal – Formación en el uso profesional y cannabinoides y terpenos. *Kalapa Clinic*. [Internet]. 2018; primera edición. [consultado 10 de enero del 2022]. Disponible en: <https://medicinainterna.net.pe/sites/default/files/Manual%20sobre%20Cannabis%20Medicinal.pdf>
30. León J. El Aceite de Cannabis. *Revista de la Sociedad Química del Perú*. [Internet]. 2017; 83(3). [consultado 10 de enero del 2022]. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rsqp/v83n3/a01v83n3.pdf>

31. Informe Ultrarrápido de Evaluación de Tecnología Sanitaria: Cannabinoides y Epilepsia. *Boletín Farmacéutico Bonaerense Digital* [Internet]. 2017; Disponible en: <http://colfarma.info/BFBDigital/index.php/2017/06/30/informe-ultrarrapido-de-evaluacion-de-tecnologia-sanitaria-cannabinoides-y-epilepsia/>
32. Lattanzi S et al. Cannabidiol adyuvante en pacientes con síndrome de Dravet: revisión sistemática y metaanálisis de eficacia y seguridad. *Fármacos del SNC*. [Internet]. 2020; 34, 229–241. [consultado 10 de enero del 2022]. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40263-020-00708-6>
33. Ley que regula el uso medicinal y terapéutico del cannabis y sus derivados. Publicado en el diario oficial El Peruano, Ley n.º 30681, (05 de febrero del 2022).
34. Cannabis medicinal. dolor, epilepsia y ansiedad son los problemas más tratados. Andina Agencia Peruana de Noticias. [Internet]. 2021 [Consultado el 05 de febrero del 2022]. Disponible en: <https://andina.pe/agencia/noticia-dolor-epilepsia-y-ansiedad-son-los-problemas-mas-tratados-cannabis-medicinal-847700.aspx>
35. Manual de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia edición Latinoamérica [Internet]. Isoonline.org. [citado el 13 de diciembre de 2022]. Disponible en: https://isoponline.org/wp-content/uploads/2018/10/FVG_II_digital_con-Hipervinculos.pdf
36. Patel A et al. Seguridad y eficacia a largo plazo del cannabidiol adicional en pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut: resultados de un ensayo de extensión abierto a largo plazo. *Epilepsia*. [Internet].2021; 62(9),2228-2239. [consultado 30 de enero del 2022]. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/epi.17000>
37. Lyons P et al. Eficacia y seguridad del cannabidiol en pacientes con epilepsias resistentes al tratamiento (TRE) en el Programa de acceso ampliado (EAP): datos de eficacia adicionales para tipos de convulsiones convulsivas y no convulsivas (2425). *Neurology*. [Internet]2021; 96 (15) 2425. [consultado 30 de enero del 2022]. Disponible en: https://n.neurology.org/content/96/15_Supplement/2425
38. Laux L et al. Seguridad y eficacia a largo plazo del cannabidiol en niños y adultos con síndrome de Lennox-Gastaut o síndrome de Dravet resistentes al tratamiento: resultados del programa de acceso ampliado. *Epilepsy Res*. [Internet]. 2019. 154:13-20. [consultado 30 de enero del 2022]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2019.03.015>

39. Hausman M, Menascu S, Kramer U. Eficacia del cannabis medicinal enriquecido con cannabidiol para el tratamiento de la epilepsia refractaria en niños y adolescentes: un estudio observacional longitudinal. *Study. Brain & development*. [Internet]. 2018; 40(7), 544–551. [consultado 30 de enero del 2022]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2018.03.013>
40. Szaflarski J et al. Seguridad a largo plazo y efectos del tratamiento del cannabidiol en niños y adultos con epilepsias resistentes al tratamiento: resultados del programa de acceso ampliado. *Epilepsia*. [Internet]. 2018; 59(8), 1540–1548. [consultado 30 de enero del 2022]. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/epi.14477>
41. Gastón T et al. Seguridad y eficacia a largo plazo del cannabidiol altamente purificado para el tratamiento de la epilepsia refractaria. *Epilepsy & behavior*. [Internet]. 2021; 117, 107862. [consultado 30 de enero del 2022]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2021.107862>
42. Devinski O et al. Cannabidiol en pacientes con epilepsia resistente al tratamiento: un ensayo de intervención abierto. *The Lancet. Neurology*. [Internet]. 2015; 15(3), 270–278. [consultado 30 de enero del 2022]. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00379-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00379-8)
43. Thiele E et al. Cannabidiol en pacientes con convulsiones asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut (GWPCARE4): un ensayo de fase 3 aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. *Lancet (London, England)*. [Internet]. 2018; 391(10125), 1085–1096. [consultado 30 de enero del 2022]. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30136-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30136-3)
44. VanLandingham K et al. Un ensayo de fase 2, doble ciego, controlado con placebo para investigar posibles interacciones farmacológicas entre el cannabidiol y el clobazam. *J Clin Pharmacol*. [Internet]. 2020; 60(10):1304-1313. [consultado 30 de enero del 2022]. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/jcph.1634>
45. Devinski O et al. Ensayo de cannabidiol para convulsiones resistentes a los medicamentos en el síndrome de Dravet. *The new england journal of medicine*. [Internet]. 2017; 376(21), 2011–2020. [consultado 30 de enero del 2022]. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611618>
46. Szaflarski J et al. Estudios de interacción farmacológica (DDI) con coadministración de cannabidiol y clobazam, valproato (VPA), estiripentol (STP) o midazolam (MDZ) en voluntarios sanos (HVT) y adultos con epilepsia (S3.003). *Neurology*. [Internet]. 2019; 92

(15) S3.003. [consultado 30 de enero del 2022]. Disponible en:

https://n.neurology.org/content/92/15_Supplement/S3.003

47. Carvalho R, James K, da Silva L, Melo C, Bor -Seng E. Eficacia y Perfil de Eventos Adversos del Cannabidiol y el Cannabis Medicinal para la Epilepsia Resistente al Tratamiento: Revisión Sistemática y Metaanálisis. *Epilepsy & behavior: E&B*. [Internet]. 2020;102, 106635. [consultado 30 de enero del 2022]. Disponible en:

<https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.106635>

48. Ronseberg E, Louik J, Conway E, Devinsky O, Friedman. Calidad de Vida en epilepsia Infantil en Pacientes Pediátricos inscritos en un estudio Clínico Prospectivo Abierto con Cannabidiol. *Epilepsia* [Internet]. 2017; 58(8), e96–e100. [consultado 30 de enero del 2022]. Disponible en:

<https://doi.org/10.1111/epi.13815>

ANEXOS

Anexo 1: Matriz de Consistencia

Formulación del Problema	Objetivos	Hipótesis	Variables	Diseño Metodológico
<p>Problema General</p> <ul style="list-style-type: none"> • ¿Cuál será la eficacia y seguridad del aceite medicinal de cannabis en pacientes epilépticos refractarios? <p>Problemas específicos.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ¿Cuál será el perfil de eficacia del aceite medicinal de cannabis en pacientes epilépticos refractarios? 2. ¿Cuál será el perfil de seguridad del aceite medicinal de cannabis en pacientes epilépticos refractarios? 3. ¿Cuáles serán las interacciones medicamentosas del aceite medicinal de cannabis con fármacos antiepilépticos? 	<p>Objetivo general</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluar la eficacia y seguridad del aceite medicinal de cannabis en pacientes epilépticos refractarios revisando la evidencia científica en ensayos clínicos. <p>Objetivos específicos</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Describir el perfil de eficacia del aceite medicinal de cannabis en pacientes epilépticos refractarios. 2. Evaluar el perfil de seguridad del aceite medicinal de cannabis en pacientes epilépticos refractarios. 3. Analizar las interacciones farmacológicas del aceite medicinal de cannabis con fármaco antiepilépticos. 	<p>No aplica</p>	<p>A continuación, las variables de respuesta pertenecen a cada valoración principal de los estudios que serán de análisis:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Eficacia del aceite medicinal de cannabis en pacientes epilépticos refractarios. 2. Seguridad del aceite medicinal de en pacientes epilépticos refractarios. <p>Las siguientes variables independientes, serán extraídas de los respectivos estudios a evaluar para determinar la eficacia y seguridad del cannabidiol:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Edad ✓ Epilepsia ✓ Fitoterapéutico ✓ Comparador 	<p>Tipo de investigación</p> <p>Descriptivo, analítico</p> <p>Diseño de la investigación</p> <p>Cuantitativo</p>

Anexo 2: Diagrama de eventos adversos más frecuentes de los estudios seleccionados para la revisión sistemática

Eventos adversos más frecuentes de los estudios seleccionados para la revisión sistemática													
Ítem	Evento adverso	Número de orden de los estudios										Total de eventos adversos reportados	Total de los eventos adversos reportados (%)
		Nº01	Nº02	Nº03	Nº04	Nº05	Nº06	Nº07	Nº08	Nº09	Nº10		
1	Diarrea	140	294	36	-	177	-	31	11	6	19	714	33.87
2	Somnolencia	107	205	45	8	136	-	41	12	-	22	576	27.32
3	Convulsiones	141	214	36	-	102	-	-	-	-	-	493	23.39
4	Disminución del apetito	-	-	-	-	75	-	31	8	-	17	131	6.21
5	Pirexia	126	-	-	-	-	-	-	-	-	-	126	5.98
6	Fatiga	-	-	-	-	-	-	21	-	-	12	33	1.57
7	Vómitos	-	-	-	5	-	-	-	6	3	-	14	0.66
8	Desordenes gastrointestinales	-	-	-	-	-	-	-	-	8	-	8	0.38
9	Pérdida de apetito	-	-	-	5	-	-	-	-	-	-	5	0.24
10	Agresividad	-	-	-	5	-	-	-	-	-	-	5	0.24
11	Nauseas	-	-	-	-	-	-	-	-	3	-	3	0.14
Todos los eventos adversos reportados												2108	100

Anexo 3: Diagrama de cálculo para metaanálisis de eficacia

Nº de estudios: 2

Thiele E, 2018
Devinsky O, 2017

		Grupo experimental		
		Evento	No evento	Total
1		38	48.0	86
2		26	35.0	61
Total:		64.0	83.0	147.0
Tasa de eventos:		43.54%		

		Grupo control		
		Evento	No evento	Total
		20	65.0	85
		16	43.0	59
Total:		36.0	108.0	144.0
Tasa de eventos:		25.00%		

RR	IC 95%	z	p	Valor (%)
1.88	1.20 a 2.95	2.28	0.02266	55.3
1.57	0.94 a 2.62	1.42	0.15585	44.7

Q de heterogeneidad: 0.26 con 1 g.l.
p: 0.60806
I²: -280% #DIV/0! #DIV/0!

Pooled riesgo relativo (Mantel-Haenszel): 1.74 1.24 a 2.44 3.22 0.00128

Tasa basal de eventos: IC 95%
NNT:

Índice de tolerancia de Rosenthal: 3

Anexo 4: Diagrama de cálculo para metaanálisis de seguridad

N° de estudios:	Grupo experimental			Grupo control			RR	IC 95%	z	p	Valor (%)
	Evento	o event	Total	Evento	No evento	Total					
Thiele E et al, 2018	74	12.0	86	59	26.0	85	1.24	1.05 a 1.46	1.23	0.21940	56.5
Devinsky et al, 2017	56	5.0	61	45	14.0	59	1.20	1.02 a 1.41	0.92	0.35784	43.5
Total:	130.0	17.0	147.0	104.0	40.0	144.0					
Tasa de eventos:	88.44%			72.22%							
							Pooled riesgo relativo (Mantel-Haenszel):	1.22	1.09 a 1.38	3.40	0.00068
Q de heterogeneidad:	0.06	con	1				Tasa basal de eventos:		NNT:		
p:	0.79942										
I²:	-1449%		### #DIV/0!				Índice de tolerancia de Rosenthal:	0			

Anexo 5: Diagrama de cálculo de los eventos adversos del cannabidiol adyuvante vs el placebo



Anexo 6: Aprobación del Comité de Ética



Universidad
Norbert Wiener

COMITÉ INSTITUCIONAL DE ÉTICA PARA LA INVESTIGACIÓN

Lima, 31 de mayo de 2022

Investigadores:

Fernando Monago Casimir
Vicente José Rojas Delzo
Exp. N° 1798-2022

Cordiales saludos, en conformidad con el proyecto presentado al Comité Institucional de Ética para la investigación de la Universidad Privada Norbert Wiener, titulado: **“EFICACIA Y SEGURIDAD DEL ACEITE MEDICINAL DE CANNABIS EN PACIENTES EPILÉPTICOS REFRACTARIOS: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y META-ANÁLISIS” – versión 2**, el cual tiene como investigadores principales a **Fernando Monago Casimir** y **Vicente José Rojas Delzo**.

Al respecto se informa lo siguiente:

El Comité Institucional de Ética para la investigación de la Universidad Privada Norbert Wiener, en sesión virtual ha acordado la **APROBACIÓN DEL PROYECTO** de investigación, para lo cual se indica lo siguiente:

1. La vigencia de esta aprobación es de un año a partir de la emisión de este documento.
2. Toda enmienda o adenda que requiera el Protocolo debe ser presentado al CIEI y no podrá implementarla sin la debida aprobación.
3. Debe presentar 01 informe de avance cumplidos los 6 meses y el informe final debe ser presentado al año de aprobación.
4. Los trámites para su renovación deberán iniciarse 30 días antes de su vencimiento juntamente con el informe de avance correspondiente.

Sin otro particular, quedo de Ud.,

Atentamente



Yenny Marisol Bellido Fuentes
Presidenta del CIEI- UPNW

Anexo 7: Informe del asesor de TURNITIN

● 10% de similitud general

Principales fuentes encontradas en las siguientes bases de datos:

- 9% Base de datos de Internet
- Base de datos de Crossref
- 2% Base de datos de publicaciones
- Base de datos de contenido publicado de Cross

FUENTES PRINCIPALES

Las fuentes con el mayor número de coincidencias dentro de la entrega. Las fuentes superpuestas no se mostrarán.

1	repositorio.uwiener.edu.pe Internet	4%
2	hdl.handle.net Internet	1%
3	medicinabuenosaires.com Internet	<1%
4	arsenalterapeutico.com Internet	<1%
5	repositorio.uap.edu.pe Internet	<1%
6	prnewswire.com Internet	<1%
7	tesis.ucsm.edu.pe Internet	<1%
8	Honglei Ji, Yongfu Yu, Maohua Miao, Xu Qian, Wei Yuan, Yi Lin, Hong Li... Crossref	<1%
9	Simona Lattanzi, Francesco Brigo, Claudia Cagnetti, Eugen Trinkka, Mau... Crossref	<1%