



**Universidad
Norbert Wiener**

**UNIVERSIDAD PRIVADA NORBERT WIENER
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA ACADÉMICO PROFESIONAL DE ENFERMERÍA
PROGRAMA DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN ENFERMERÍA PEDIÁTRICA**

**EFFECTIVIDAD DE LA ADMINISTRACIÓN DEL ACEITE DE CANNABIS EN
PACIENTES PEDIÁTRICOS CON EPILEPSIA REFRACTARIA**

**TRABAJO ACADÉMICO PARA OPTAR EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
ENFERMERÍA PEDIÁTRICA**

PRESENTADO POR:

Lic. QUISPE GUTIERREZ, MYRIAM PAMELA

Lic. GOMEZ ESPIRITU, CECILIA DEL PILAR

ASESOR: CARDENAS DE FERNANDEZ, MARIA HILDA

LIMA - PERÚ

2019

DEDICATORIA

Dedicamos a Dios, a nuestros padres y a todos los niños que luchan día a día por sus vidas.

AGRADECIMIENTO

Agradecemos a nuestros docentes por brindarnos conocimientos e inculcarnos amor a esta parte de nuestra profesión tan hermosa y delicada como es la pediatría.

ASESORA

Dr(a). CARDENAS DE FERNANDEZ, MARIA HILDA

JURADO

Presidente: Mg. Rosa María Pretell Aguilar.

Secretario: Mg. Ruby Cecilia Palomino Carrión.

Vocal: Mg. Wilmer Calsin Pacompia.

ÍNDICE

DEDICATORIA.....	iii
AGRADECIMIENTO.....	iv
ASESORA.....	v
JURADO.....	vi
ÍNDICE	vii
ÍNDICE DE TABLAS	ix
RESUMEN	x
ABSTRACT	xi
CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN.....	12
1.1 Planteamiento del problema	12
1.2. Formulación de la pregunta	15
1.3. Objetivo.....	15
CAPÍTULO II: MATERIALES Y MÉTODOS	16
2.1 Diseño de estudio	16
2.2 Población y Muestra.....	16
2.3 Procedimiento de recolección de datos	16
2.4 Técnica de análisis.....	17
2.5 Aspectos éticos.....	17
CAPÍTULO III: RESULTADOS	18
3.1 Tablas	18
CAPÍTULO IV: DISCUSIÓN	31
4.1. Discusión	31
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	33

5.1. Conclusiones.....	33
5.2. Recomendaciones	34
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	35

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Tabla de estudios sobre la efectividad de la administración del aceite de cannabis en el tratamiento de pacientes pediátricos con epilepsia refractaria. 18

Tabla 2. Resumen de estudios sobre la efectividad de la administración del aceite de cannabis en el tratamiento de pacientes pediátricos con epilepsia refractaria. 28

RESUMEN

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. **Material y Métodos:** Revisión sistemática metanálisis, empleando el sistema de evaluación GRADE para el reconocimiento del nivel de evidencia, encontrados en las siguientes bases de datos: Pubmed, Pediatrics Official Journal of the AAPS, Scielo, Wiley Online Library. Con un total de 25 artículos encontrados, solo 10 artículos fueron seleccionados y revisados sistemáticamente. El 80% (n = 08/10) de ellos son revisiones sistemáticas y el 20% (n = 02/10) son ensayos comunitarios controlados. De acuerdo a los resultados alcanzados de la revisión sistemática desarrollada en el presente estudio, proceden de los países de Argentina (10%) (n = 01/10), seguida de Australia (10%) (n = 1/10), Brasil (10%) (n = 01/10), Canadá (20%) (n = 02/10), E.E.U.U. (30%) (n = 03/10) e Italia (20%) (n = 02/10). **Resultados:** De toda la población de artículos hallados de la revisión sistemática indica que la utilización de cannabinoides evidenció una efectividad considerable en el tratamiento de pacientes con epilepsia refractaria, reduciendo la cantidad de convulsiones y mejorando la calidad de vida de los mismos cuando se utiliza como tratamiento adyuvante. **Conclusión:** En el 100% de los artículos utilizados se evidencia la efectividad, en distintas magnitudes, de la utilización de cannabinoides para el tratamiento de epilepsia fármaco resistente. Sin embargo, muchas de estas indican que es necesario un mayor conocimiento para asumir estos resultados y convertirlos en un tratamiento aprobado por las entidades de salud en el mundo.

Palabras clave: "Aceite de cannabis"; "Epilepsia refractaria pediátrica"; "Cannabidiol".

ABSTRACT

Objective: Systematize the evidence on the effectiveness of the administration of cannabis derivatives in the reduction of seizures in the treatment of patients with refractory epilepsy. **Material and Methods:** A systematic review and meta-analysis, using the evaluation system Grade for the identification of the degree of evidence, which is found in the following databases: Pubmed, Scielo, Pediatrics Official Journal of the AAPS, Wiley Online Library. With a total of 25 articles were found, but only 10 were selected and systematically reviewed. The 90% (n = 09/10) of those are systematic reviews, and the 10% (n = 01/10) is a community controlled trial. According to the results obtained from the systematic review in this investigation, they come from: Argentina (10%) (n = 01/10), Australia (10%) (n = 1/10), Brazil (10%) (n = 01/10), Canada (20%) (n = 02/10), U.S.A. (30%) (n = 03/10) and Italy (20%) (n = 02/10). **Results:** All the articles found in the systematic review, indicate that the use of cannabinoids show a considerable efficiency in the treatment of patients with refractory epilepsy, reducing the amount of seizures and improving the quality of life of the patients, when is use as an adjuvant treatment. **Conclusion:** All of the articles show the effectiveness, in different proportions, of the use of cannabinoids in the treatment of refractory epilepsy. However, many of them indicate that a better knowledge is needed to assume these results and make an approved treatment by the health entities around the world.

Key words: "Cannabis oil"; "Refractory pediatric epilepsy"; "Cannabidiol".

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

1.1 Planteamiento del problema

Las convulsiones epilépticas son descargas eléctricas anómalas que son producidas en el cerebro y con la capacidad de provocar deterioro en la movilización, comportamiento, conciencia y sentidos de quien las padece. La epilepsia es definida como una enfermedad al cerebro, según la Liga Internacional Contra la Epilepsia, para diagnosticarla como tal se requiere de al menos: dos convulsiones no provocadas en menos de 24 horas, una convulsión no provocada y una probabilidad de otras convulsiones de al menos 60% o el diagnóstico de algún síndrome epiléptico. (1)

La epilepsia afecta a un monto aproximado de 50 millones de personas alrededor del planeta. Al tener esta condición, las consecuencias en la niñez son graves, ya que estas convulsiones afectan el desarrollo neurológico y cognitivo, necesarios para la calidad de vida del paciente. (2)

Lamentablemente, una cura no ha sido desarrollada este problema, pero sí múltiples procedimientos para tratar y mejorar la calidad de vida del paciente.

Aproximadamente un 30% de pacientes tienen un tipo de epilepsia fármaco resistente, debido a esta condición los más vulnerables son los infantes y jóvenes. (3)

La epilepsia fármaco resistente o refractaria, se da cuando la efectividad de los medicamentos utilizados para el tratar esta condición es reducida o nula, es así como trae consecuencias catastróficas como un retardo cognitivo, problemas de comportamiento, autismo, baja calidad de vida y una muerte prematura. (4)

Pacientes con epilepsia refractaria tienen usualmente los síndromes de Dravet y el de Lennox Gastaut. El síndrome de Dravet es una epilepsia que trae muchos tipos de convulsiones que inician en el primer año de vida. Cerca del 80% de los afectados son por mutaciones en el gen SCN1A. Además de convulsiones, los afectados tienen un retraso en el desarrollo y movimiento, un tardío desarrollo del lenguaje, trastornos de sueño y disrupciones en el sistema nervioso. (5)

El síndrome de Lennox-Gastaut es una variante de epilepsia de severo desarrollo que tiene inicio en la infancia de los pacientes con características electro-clínicas como la existencia de múltiples tipos de ataques epilépticas, el daño cognitivo asociado a cambios conductuales; entre otros. (6)

El Cannabis es una planta, también conocida como marihuana, que produce cannabinoides farmacológicamente activos en su resina, los más conocidos e importantes por sus efectos en el cuerpo humano son el Cannabidiol (CBD) y el Tetrahidrocannabinol (THC). Ambos componentes interacciona con los receptores cannabinoides, pero producen distintos efectos. El Cannabidiol es un importante químico hallado en la marihuana, que tiene propiedades anticonvulsivantes y distintos mecanismos de acción comparados con otros medicamentos antiepilépticos. El Cannabidiol exhibe propiedades anticonvulsivantes, este químico mostró una eficacia superior en la reducción de la frecuencia de estos ataques epilépticos en pacientes. (7)

El Tetrahidrocannabinol es el que se encuentra con mayor cantidad en la planta que es el que causa los cambios cognitivos y sensopercepción que provoca el consumo de marihuana. A diferencia del Cannabidiol que no produce estos efectos psicoactivos y tiene una función anticonvulsivante.

El uso terapéutico del Cannabidiol se ha asociado con una disminución en la frecuencia de los espamos epilépticos, así como una mejora general en la calidad de vida en individuos con epilepsia refractaria. (9)

Según el estudio de Almeida P. et. al, con el uso de Cannabidiol en pacientes con epilepsia refractaria, se encontró una reducción media de más del 50% de las crisis convulsivas en todos los estudios que involucraron síndromes epilépticos graves, refractarios y de difícil control, donde los pacientes ya venían haciendo uso de hasta 7 medicaciones disponibles para tratamiento y aún sin control efectivo de las crisis. Al menos 9 pacientes que quedaron libres de algún tipo de crisis y 11 pacientes completamente libres de crisis convulsivas, de un total de 315 que hicieron uso de cannabidiol con intención de tratamiento. Otros factores positivos fueron los informes subjetivos de mejora del comportamiento y cognición, el bajo costo comparado a los demás fármacos, buena tolerabilidad y efectos secundarios compatibles con las demás DAE (drogas antiepilépticas). (10)

En el ensayo realizado por el equipo de McCoy B. et.al., la finalidad del estudio era establecer la dosis y tolerancia del TIL-TC150, un componente de la planta cannabis que contiene 100 mg/mL de cannabidiol y 2 mg/mL de tetrahidrocannabinol, en los niños con epilepsia fármaco resistente debido al síndrome de Dravet. Se halló que el TIL-TC150 es seguro y muy bien sobrellevado por los pacientes, esto se muestra en la reducción del número de convulsiones y en el mejoramiento de la calidad de vida de los pacientes. (11)

Por todo lo presentado, es que este estudio de investigación tiene como finalidad sistematizar la información que existe sobre la reducción en los ataques convulsivos debidos al uso de tratamientos alternativos que incluyen químicos derivados del cannabis, para lograr tal objetivo se realizará la búsqueda de evidencia e información ligada al tema.

1.2. Formulación de la pregunta

La pregunta formulada para la revisión sistemática se desarrolló bajo la metodología PICO y fue la siguiente:

P: Paciente / Problema	I : Intervención	C: Intervención de Comparación	O: Outcome Resultados
Pacientes pediátricos con epilepsia refractaria	Administración de derivados del cannabis	---	Efectividad en la disminución de convulsiones.

¿Cuál es la efectividad de la administración de derivados del cannabis en la disminución de convulsiones en el tratamiento de pacientes con epilepsia refractaria?

1.3. 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.

CAPÍTULO II: MATERIALES Y MÉTODOS

2.1 Diseño de estudio

Una revisión sistemática recopila resultados de diversos estudios existentes y detalladamente realizados, este proporciona un gran nivel de certidumbre sobre el nivel de efectividad de investigaciones en disciplinas relacionadas a la salud. Son de gran utilidad para la toma de decisiones y la ampliación de conocimiento en administración en salud. (11)

2.2 Población y Muestra

La cantidad total de investigaciones encontradas fue de 25 de los cuales fueron utilizados 10 artículos científicos aceptados e indizados en las bibliotecas de datos científicos y que replican a artículos publicados en los idiomas español, inglés y portugués.

2.3 Procedimiento de recolección de datos

La recopilación de información se desarrolló a través de la revisión sistemática de artículos de investigación de origen internacional, que tuvieron como contenido principal la efectividad de aceite de cannabis en pacientes pediátricos con epilepsia refractaria; del total de los artículos encontrados, se incluyeron los más importantes según nivel de contenido y se excluyeron los menos importantes.

El algoritmo utilizado para la búsqueda:
Efectividad AND aceite de cannabis OR cannabidiol
Epilepsia refractaria AND cannabis
Epilepsia refractaria AND cannabidiol
Epilepsia refractaria AND cannabis oil

Bases de Datos: Pubmed, Scielo, Pediatrics Official Journal of the AAPS, Wiley Online Library

2.4 Técnica de análisis

El análisis de la revisión sistemática está constituido por la creación de una tabla de resumen (Tabla N°2) con la información relevante de cada uno de los artículos escogidos, analizando cada artículo para una comparación de los puntos o propiedades en las cuales coinciden y los puntos en los que existe disconformidad entre los artículos internacionales.

La revisión sistemática, se define como la síntesis de información disponible, en la cual se recopila evidencia cuantitativa y cualitativa de estudios de nivel primario, con el fin de abreviar la información sobre un tema específico. Los responsables del desarrollo de una revisión sistemática se dedican a recopilar artículos científicos, analizarlos y comparan la evidencia encontrada, agrupando los resultados que comparten la misma información. (12)

2.5 Aspectos éticos

La ardua revisión de los artículos científicos seleccionados, se encuentra de acuerdo al reglamento de la bioética en la investigación, comprobando que cada uno de estos haya cumplido los principios éticos en su ejecución.

CAPÍTULO III: RESULTADOS

3.1 Tablas

Tabla 1. Tabla de estudios sobre la efectividad de la administración del aceite de cannabis en el tratamiento de pacientes pediátricos con epilepsia refractaria.

DATOS DE LA PUBLICACIÓN				
1. Autor	Año	Título del Artículo	Nombre de la Revista URL/DOI País	Volumen y Número
Stockings E., Zagic D., Cámpbell G., Weier M., Hall W., Nielsen S., Herkes g., Farrell M., Degenhardt L.	2017	Evidencia de cannabis y cannabinoides para la epilepsia: una revisión sistemática de la evidencia controlada y observacional (16)	Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry https://jnnp.bmj.com/content/89/7/741 Australia	Volumen 89 Número 3
CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN				
Diseño de Investigación	Población y Muestra	Aspecto ético	Resultados Principales	Conclusiones
Revisión Sistemática Metanálisis	445 artículos científicos	El estudio no refiere	Se identificaron 445 artículos dedicados al tratamiento de pacientes pediátricos con epilepsia fármaco resistente. Otros 11 resúmenes de carteles se obtuvieron de conferencias de la American Epilepsy Society. Tres documentos adicionales fueron identificados a través del método handsearching después de la búsqueda inicial de la base de datos, y ocho documentos fueron identificados a través de handsearchers de la revisión sistemática de las listas de referencia. 91 artículos fueron seleccionados para la proyección de texto completo. 35 de estos reunieron criterios para la inclusión en la revisión. Además, identificamos 10 estudios en curso que cumplían los criterios de inclusión. De los seis ensayos aleatorizados, cuatro eran ensayos paralelos de placebo-ciego-controlados, uno crossover y uno un ensayo aleatorizado con placebo-controlado con detalles limitados de cegamiento. De los 30 estudios observacionales, 6 fueron de intervención open-label, 10 fueron de caso, 8 fueron de auto-reporte, 5 fueron revisiones retrospectivas de cartas.	Una proporción razonable de pacientes pediátricos disminuyó la frecuencia de convulsiones al utilizar productos farmacéuticos con Cannabidiol además de los medicamentos anti epilépticos; sin embargo, era probable que los efectos adversos fueran menores y la libertad total de incautación era improbable. Estos resultados también proporcionarán una mejor base para un uso clínico más racional e informado de los productos basados en cannabis y los cannabinoides para tratar la epilepsia refractaria.

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

2. Autor	Año	Título del Artículo	Nombre de la Revista URL/DOI País	Volumen y Número
Elliott J., DeJean d., Clifford T., Coyle D., Potter B., Skidmore B., Alexander C., Repetski A., McCoy B., Welss G.	2018	Cannabis para la epilepsia pediátrica: protocolo para una revisión sistemática viviente (17)	Systematic Reviews https://systematicreviewsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13643-018-0761-2 Canadá	Volumen 7 Número 95

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Diseño de Investigación	Población y Muestra	Aspecto ético	Resultados Principales	Conclusiones
Revisión Sistemática	Niños de 18 años o menos, con cualquier forma de epilepsia.	El estudio no refiere	La epilepsia pediátrica tiene un gran impacto en la calidad de vida de los pacientes y sus familias. Interés en el uso del cannabis como tratamiento para la epilepsia pediátrica y, en particular, para la epilepsia resistente al tratamiento ha crecido en la última década, impulsado en parte por los informes de los medios de comunicación de los niños cuyo tratamiento para la epilepsia ha respondido al cannabis tras el fracaso de los tratamientos convencionales. Esta revisión sistemática proporcionará un resumen exhaustivo de las pruebas actuales sobre el uso de cannabis para el tratamiento de la epilepsia pediátrica e incorporará nuevas pruebas a medida que se disponga de ellas. Los resultados serán de utilidad a los responsables de la decisión, incluyendo los padres de los niños afectados, los clínicos, y los responsables de la política.	Nuestra revisión sistemática pretende proporcionar un resumen exhaustivo y actualizado de la evidencia disponible para informar decisiones sobre el uso de cannabis en niños con epilepsia resistente al tratamiento medicinal. Los resultados de esta revisión son de utilidad para los padres, los médicos y los encargados de formular políticas a medida que naveguen por esta zona en rápida evolución. Los productos derivados del cannabis causan reducción en los ataques epilépticos.

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

3. Autor	Año	Título del Artículo	Nombre de la Revista URL/DOI País	Volumen y Número
ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica)	2017	Cannabinoides y Epilepsia (18)	Evaluación de Tecnologías Sanitarias http://www.anmat.gov.ar/ets/Cannabinoides_y_epilepsia.pdf Argentina	(-)

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Diseño de Investigación	Población y Muestra	Aspecto ético	Resultados Principales	Conclusiones
Revisión Sistemática	3 revisiones sistemáticas 6 estudios descriptivos 1 ensayo clínico controlado	El estudio no refiere	<p>El ECCA de Devinsky incluyó 120 pacientes con Síndrome de Dravet. El grupo que recibió CBD la frecuencia basal de las crisis convulsivas disminuyó un 40% en la mediana con respecto a la basal y el 43% de los pacientes del grupo CBD presentaron una reducción >50% en las convulsiones. En el estudio de Devinsky, se observó un cambio de la mediana en las convulsiones motoras mensuales desde la línea de base de -36,5% y 5 pacientes estuvieron libres de convulsiones motoras. Para todos los tipos de convulsiones, 37% de los pacientes tuvieron una reducción ≥50%, 22% reducción ≥70% y 8% tuvieron una respuesta ≥90%. Para los pacientes con SD la reducción de la mediana mensual en las convulsiones motoras fue 49,8%. Para los pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut se registró una reducción en la mediana del 36,8% en las convulsiones motoras y el 37% de ellos tuvieron una reducción ≥50% en las convulsiones. El estudio retrospectivo de Tzadok (2016) incluyó 74 pacientes con epilepsia refractaria. El 90% de los pacientes que recibieron CBD presentaron reducción de la frecuencia de las convulsiones. El 46% de los pacientes informaron eventos adversos y el 14% debió suspender el tratamiento.</p>	<p>El uso de Cannabidiol (CBD) en formulaciones estandarizadas y controladas, en una concentración del 99% y nunca menor al 96% con respecto al tetrahidrocannabinol (THC), como tratamiento adyuvante en la epilepsia refractaria o farmacorresistente en niños, ha demostrado tener efecto anticonvulsivante principalmente en crisis motoras y debe considerarse como una opción efectiva y segura en el tratamiento de este tipo de pacientes. Más allá de su probada eficacia anticonvulsivante, permite en la mayoría de los casos reducir la dosis de otros fármacos anticonvulsivantes y sus efectos adversos, lo que resulta en mejoría de la calidad de vida de los pacientes y de sus cuidadores. El uso medicinal de los cannabinoides y sus compuestos no adictivos deben ser considerados dentro del arsenal terapéutico de uso controlado, en el tratamiento de la epilepsia refractaria.</p>

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

4. Autor	Año	Título del Artículo	Nombre de la Revista URL/DOI País	Volumen y Número
Wong S., Wilens T.	2017	Cannabinoides médicos en niños y adolescentes: una revisión sistemática. (19)	Pediatrics, Official Journal of the American Academy of Pediatrics https://pediatrics.aappublications.org/content/140/5/ e20171818 Estados Unidos	Volumen 140 Número 5

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Diseño de Investigación	Población y Muestra	Aspecto ético	Resultados Principales	Conclusiones
Revisión Sistemática	2743 artículos científicos	El estudio no refiere	La evidencia para el beneficio era más fuerte para las náuseas y vómitos de la quimioterapia inducida, con evidencia creciente del beneficio para la epilepsia refractaria. En este momento, no hay evidencia suficiente para apoyar el uso de espasticidad, dolor neuropático, trastorno de estrés posttraumático y síndrome de Tourette.	Se requiere investigación adicional para evaluar el papel potencial de los cannabinoides en niños con epilepsia refractaria, especialmente dado el aumento de la accesibilidad a partir de la legalización estatal y los posibles efectos adversos psiquiátricos y neurocognitivos identificados a partir de estudios sobre el consumo recreativo de cannabis, con evidencia creciente del beneficio para la epilepsia refractaria.

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

5. Autor	Año	Título del Artículo	Nombre de la Revista URL/DOI País	Volumen y Número
Devinsky O., Cross J., Laux L., Marsh E., Miller I., Nabbout R., Scheffer I., Thiele E., Wright S.	2017	Ensayo de cannabidiol para convulsiones farmacorresistentes en el síndrome de Dravet (20)	The New England Journal of Medicine https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1611618 Estados Unidos	Volumen 376 Número 21

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Diseño de Investigación	Población y Muestra	Aspecto ético	Resultados Principales	Conclusiones
Revisión Sistemática	120 niños y adultos jóvenes con el síndrome de Dravet	El estudio no refiere	La frecuencia mediana de convulsiones por mes disminuyó de 12.4 a 5.9 con cannabidiol, en comparación con una disminución de 14.9 a 14.1 con placebo. El porcentaje de pacientes que tuvieron al menos una reducción del 50% en la frecuencia de ataques de convulsión fue de 43% con cannabidiol y 27% con placebo. La condición general del paciente mejoró por lo menos una categoría en la escala de siete-categorías de Impresión Global de Cambio en 62% del grupo cannabidiol en comparación con 34% del grupo placebo. La frecuencia de los ataques totales de todo tipo se redujo significativamente con el cannabidiol, pero no hubo una reducción significativa de las convulsiones no convulsivas. El porcentaje de pacientes que se libraron de convulsiones fue de 5% con cannabidiol y 0% con placebo. Los eventos adversos que ocurrieron con más frecuencia en el grupo cannabidiol que en el grupo placebo incluyeron diarrea, vómitos, fatiga, pirexia, somnolencia y resultados anormales en pruebas de hígado-función. Hubo más retiros del ensayo en el grupo cannabidiol.	Entre los pacientes pediátricos epilépticos con el síndrome de Dravet, el cannabidiol resultó en una mayor reducción de la frecuencia convulsiva que el placebo y se asoció con tasas más altas de eventos adversos.

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

6. Autor	Año	Título del Artículo	Nombre de la Revista URL/DOI País	Volumen y Número
Lattanzi S., Brigo F., Cagnetti C., Trinka E., Silvestrini M.	2018	Eficacia y seguridad del cannabidiol adyuvante en pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut: revisión sistemática y metanálisis (21)	CNS Drugs https://doi.org/10.1007/s40263-018-0558-9 Italia	Volumen 32 Número 10

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Diseño de Investigación	Población y Muestra	Aspecto ético	Resultados Principales	Conclusiones
Revisión Sistemática Metanálisis	396 participantes	El estudio no refiere	Los pacientes que presentaron una reducción del 50% en la frecuencia de caída durante el tratamiento fueron 40.0% con Cannabidiol (CBD) y 19.3% con placebo. La tasa de frecuencia de convulsiones no-caída se redujo en un 50% o más en 49.4% de los pacientes en el CBD y 30.4% en los brazos placebo. El radio de riesgo (RR) para la retirada del CBD fue 4.93. El RR para desarrollar cualquier efecto adverso (EA) durante el tratamiento del CBD fue 1.24. Los EA asociados significativamente con el CBD fueron somnolencia, disminución del apetito, diarrea y aumento de las aminotransferasas séricas.	El Cannabidiol complementario dio lugar a una mayor reducción de la frecuencia de las convulsiones y a una tasa más alta de efectos adversos que el placebo en pacientes pediátricos epilépticos con síndrome de Lennox Gastaut (epilepsia refractaria en infantes) que presentaban convulsiones no controladas por medicamentos antiepilépticos concomitantes.

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

7. Autor	Año	Título del Artículo	Nombre de la Revista URL/DOI País	Volumen y Número
Chen J., Borgelt L., Blackmer A.	2019	(Cannabidiol): Una nueva esperanza para los pacientes con síndromes de Dravet o Lennox-Gastaut. (23)	Annals of Pharmacotherapy https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1060028018822124 Estados Unidos	Volumen 53 Número 6

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Diseño de Investigación	Población y Muestra	Aspecto ético	Resultados Principales	Conclusiones
Revisión Sistemática	Artículos en lengua inglesa que evalúan la eficacia y seguridad en humanos con epilepsias resistente a fármacos.	El estudio no refiere	El Cannabidiol (CBD) puro, es un extracto de grado farmacéutico que exhibe propiedades anticonvulsivas clínicamente significativas, con un mecanismo de acción multimodal hipotético. En la serie de ensayos de GWPCARE, el CBD mostró una eficacia superior en la reducción de las frecuencias clave de convulsión (convulsiones en Síndrome de Dravet (DS); caída de convulsiones en Síndrome de Lennox Gastaut (LGS)) entre un 17% y un 23% en comparación con el placebo como terapia complementaria a los medicamentos antiepilépticos estándar en pacientes de 2 años o más. Los efectos adversos comunes fueron somnolencia, diarrea y transaminasas hepáticas elevadas. Las interacciones drogas-drogas notables incluyeron clobazam, valproatos, e inductores/inhibidores significativos de las enzimas CYP2C19 y 3A4.	Este es el primer medicamento cannabis-derivado con la aprobación de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos. Esta formulación del Cannabidiol reduce significativamente las convulsiones como complemento a las terapias antiepilépticas estándar en pacientes epilépticos de 2 años con Síndrome de Dravet y Lennox Gastaut (síndromes de epilepsia refractaria solo presentados en infantes) y es bien tolerada.

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

8. Autor	Año	Título del Artículo	Nombre de la Revista URL/DOI País	Volumen y Número
Lattanzi S., Brigo F., Trinka E., Zaccara G., Cagnetti C., Giovane C., Silvestrini M.	2018	Eficacia y seguridad del cannabidiol en la epilepsia: una revisión sistemática y un metanálisis (24)	Drugs https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs40265-018-0992-5 Italia	Volumen 78 Número 17

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Diseño de Investigación	Población y Muestra	Aspecto ético	Resultados Principales	Conclusiones
Revisión Sistemática Metanálisis	550 pacientes	El estudio no refiere	Se incluyeron cuatro ensayos en los que participaron 550 pacientes con síndrome de Lennox–Gastaut (LGS) y síndrome de Dravet (DS). La diferencia media de cambio en la frecuencia de convulsiones durante el período de tratamiento resultó en 19.5 puntos porcentuales entre los grupos Cannabidiol (CBD) 10 mg y placebo y 19.9 puntos porcentuales entre los brazos placebo de CBD 20 mg, en favor del CBD. La reducción en la frecuencia de las convulsiones de todos los tipos fue de por lo menos 50%, ocurrió en 37.2% de los pacientes en el grupo de 20 mg del CBD y 21.2% de los participantes tratados con placebo. A través de los ensayos, la abstinencia de drogas por cualquier razón ocurrió en 11.1% y 2.6% de los participantes que recibieron CBD y placebo, respectivamente. Los ratios de riesgo (RR) para interrumpir el tratamiento fueron 1.45 y 4.20 para el CBD en las dosis de 10 y 20 mg/kg/día, respectivamente, en comparación con el placebo. El tratamiento fue suspendido debido a efectos adversos (EA) en 8.9% y 1.8% de los pacientes en los brazos activos y de control, respectivamente. Los RR correspondientes para el CBD a dosis de 10 y 20 mg/kg/día fueron 1.66 y 6.89. Los EA se presentaron en 87.9% y 72.2% de los pacientes tratados con CBD y placebo. Los EA asociados significativamente con el CBD fueron somnolencia, disminución del apetito, diarrea y aumento de las aminotransferasas séricas.	El Cannabidiol (CBD) adjunto en pacientes epilépticos pediátricos con síndrome de Lennox Gastaut o Dravet (solo presente en pacientes infantes) que experimentan convulsiones no controladas por regímenes de tratamiento anti-epilépticos concomitantes se asocia con una mayor reducción en la frecuencia de convulsiones y una tasa de efectos adversos más alta que el placebo.

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

9. Autor	Año	Título del Artículo	Nombre de la Revista URL/DOI País	Volumen y Número
De Almeida P., Torres A., Philadelpho V., Ornellas L., Veloso C., Viana G., Filho A.	2018	Efectos del cannabidiol en la frecuencia de las crisis epilépticas: una revisión sistemática. (25)	Revista Brasileira de Neurologia e Psiquiatria. https://www.epistemonikos.org/en/documents/a80ae6aa3ea998c3610ac8bf04393b531838ada1# Brasil	Volumen 22 Número 1

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Diseño de Investigación	Población y Muestra	Aspecto ético	Resultados Principales	Conclusiones
Revisión Sistemática	306 artículos	El estudio no refiere	En este estudio se incluyeron seis artículos. 3 fueron ensayos clínicos controlados de doble ciego y 3 fueron estudios experimentales no controlados en humanos. Todos los estudios mostraron una mejora en la frecuencia de los ataques después del Cannabidiol (CDB), con una reducción porcentual que oscila entre el 43.9% y el control total de las convulsiones. Los efectos adversos más comunes fueron somnolencia, disminución del apetito, diarrea, vómitos, cambios de comportamiento y mareos.	El uso terapéutico del cannabidiol se ha asociado con una reducción en la frecuencia de las convulsiones epilépticas, así como una mejora general en la calidad de vida en pacientes pediátricos con epilepsia refractaria. Sin embargo, todavía se requieren ensayos controlados aleatorizados de doble ciego para validación interna y externa.

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

10. Autor	Año	Título del Artículo	Nombre de la Revista URL/DOI País	Volumen y Número
McCoy B., Wang L., Zak M., Al-Mehmadi S., Kabir N., Alhadid K., McDonald K., Zhang G., Sharma R., Whitney R., Sinopoli K., Snead O.	2018	Un ensayo abierto prospectivo de un aceite de cannabis CBD / THC en el síndrome de dravet (26)	Annals of Clinical and Translational Neurology https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/acn3.621 Canadá	Volumen 5 Número 9

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Diseño de Investigación	Población y Muestra	Aspecto ético	Resultados Principales	Conclusiones
Ensayo Comunitario Controlado	20 niños	El estudio no refiere	Diecinueve participantes completaron la intervención de 20 semanas. La dosis media alcanzada fue de 13.3 mg/kg/día de Cannabidiol (CDB) (rango de 7–16 mg/kg/día) y 0.27 mg/kg/día de Tetrahidrocannabinol (THC) (rango 0.14–0.32 mg/kg/día). Los eventos adversos, comunes durante la titulación incluyeron somnolencia, anorexia y diarrea. Se observaron anomalías en las transaminasas hepáticas y plaquetas con la terapia con ácido valproico concomitante. Hubo una mejora estadísticamente significativa en la calidad de vida, reducción en la actividad de los picos de los encefalogramas, y reducción mediana de las incautaciones motoras de 70.6%, con una tasa de respuesta del 50% de 63%.	Hasta TC150 era seguro y bien tolerado en nuestros sujetos pediátricos con epilepsia refractaria. El tratamiento TIL TC150 dió lugar a una reducción de los recuentos de incautaciones, un aumento del índice de los encefalogramas y mejores medidas de calidad de vida. Este estudio proporciona información sobre seguridad y dosificación del tetrahidrocannabinol que contiene preparados cannabinoides en paciente pediátricos refractarios.

Tabla 2. Resumen de estudios sobre la efectividad de la administración del aceite de cannabis en el tratamiento de pacientes pediátricos con epilepsia refractaria.

Diseño de estudio / Título	Conclusiones	Calidad de evidencias (según sistema Grade)	Fuerza de recomendación	País
<p>Revisión Sistemática</p> <p>Evidencia de cannabis y cannabinoides para la epilepsia: una revisión sistemática de la evidencia controlada y observacional.</p>	<p>El estudio concluye que los cannabinoides ayudan a la reducción de una gran proporción de convulsiones en algunos pacientes pediátricos ya que esta fue la población estudiada, además de mejorar la calidad de vida de estos pacientes. Es común la presencia de efectos adversos y no es muy común alcanzar un nivel libre de convulsiones.</p>	Alta	Fuerte	Australia
<p>Revisión Sistemática</p> <p>Cannabis para la epilepsia pediátrica: protocolo para una revisión sistemática viviente.</p>	<p>El estudio concluye que la epilepsia en pacientes pediátricos ha tenido un importante impacto en los que la poseen y sus familiares y que la búsqueda a tratamientos alternativos se ha incrementado en los últimos años ya que los comunes no funcionan en todos los pacientes.</p>	Alta	Fuerte	Canadá
<p>Revisión Sistemática</p> <p>Cannabinoides y Epilepsia</p>	<p>El estudio concluye que el uso del cannabidiol y el tetrahidrocannabinol, frente a pacientes niños con epilepsia refractaria, funciona. Debe ser considerado como una opción viable para el tratamiento de personas con epilepsia farmacorresistente. Ya que trae consigo una reducción en los ataques y una mejoría de la calidad de vida, junto con algunos efectos adversos.</p>	Alta	Fuerte	Argentina
<p>-Revisión Sistemática</p> <p>Cannabinoides médicos en niños y adolescentes: una revisión sistemática.</p>	<p>El concluye que las investigaciones indican poca evidencia al uso de cannabinoides. Es requerido un mayor estudio a este grupo. Sin embargo, se muestra una evidencia favorable al uso de estos en el tratamiento de quimioterapia y pacientes pediátricos con epilepsia refractaria.</p>	Alta	Fuerte	Estados Unidos

<p>Ensayo Comunitario Controlado</p> <p>Ensayo de cannabidiol para convulsiones farmacorresistentes en el síndrome de Dravet.</p>	<p>El estudio concluye que se evidenció una reducción de la media de convulsiones de 12.4 a 5.9 haciendo uso del cannabidiol y una reducción de 14.9 a 14.1 con placebo. Un 43% de pacientes pediátricos tratados con cannabidiol alcanzaron una reducción del 50%. Un 5% de pacientes tratados con CBD lograron librarse de ataques epilépticos. Algunos de los efectos adversos presentados por el uso de este tratamiento fueron diarrea, vómitos, fatiga, somnolencia, entre otros.</p>	Alta	Fuerte	Estados Unidos
<p>Revisión Sistemática</p> <p>Eficacia y seguridad del cannabidiol adyuvante en pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut: revisión sistemática y metanálisis</p>	<p>El estudio concluye que; de todos los pacientes pediátricos que alcanzaron una reducción de convulsiones de la mitad un 40% eran tratados con cannabidiol y un 19.3% tratados con placebo. Los efectos adversos presentados por el uso de cannabidiol fueron somnolencia, falta de apetito, diarrea, entre otros.</p>	Alta	Fuerte	Italia
<p>Revisión Sistemática</p> <p>(Cannabidiol): Una nueva esperanza para los pacientes con síndromes de Dravet o Lennox-Gastaut.</p>	<p>El estudio concluye que el cannabidiol ha demostrado propiedades significativas para el tratamiento de convulsiones, este es superior a pruebas hechas con placebo como terapia adjunta al uso regular de drogas antiepilépticas en los pacientes de 2 años a más. El cannabidiol presenta a los pacientes pediátricos con el Síndrome de Lennox-Gastaut y Dravet una nueva opción para la epilepsia refractaria.</p>	Alta	Fuerte	Estados Unidos
<p>Revisión Sistemática</p> <p>Eficacia y seguridad del cannabidiol en la epilepsia: una revisión sistemática y un metanálisis.</p>	<p>El estudio concluye que una reducción de todos los tipos de convulsiones de al menos 50% se dio en 37.2% pacientes pediátricos tratados con cannabidiol y 21.2% con placebo. Efectos adversos fueron presentes en 87.9% de pacientes tratados con CBD y 72.2% de los tratados con placebo. Los asociados con CBD son somnolencia, falta de apetito, diarrea.</p>	Alta	Fuerte	Italia

<p>Revisión Sistemática</p>	<p>El estudio concluye que el uso terapéutico del cannabidiol muestra una reducción en la frecuencia de las convulsiones epilépticas, así como una mejora general en la calidad de vida en individuos pediátricos con epilepsia refractaria.</p>	Alta	Fuerte	Brasil
<p>Ensayo Comunitario Controlado</p>	<p>El estudio concluye que la droga TIL-TC150 fue utilizada para tratar a pacientes niños con el síndrome de Dravet y se manifestó reduciendo el número de convulsiones en estos y mejorando las medidas de la calidad de vida.</p>	Alta	Fuerte	Canadá

CAPÍTULO IV: DISCUSIÓN

4.1. Discusión

La búsqueda de información de los 10 artículos científicos sobre la efectividad del uso de aceite de cannabis en pacientes pediátricos con epilepsia refractaria, fueron encontrados en las siguientes bases de datos: Pubmed, Scielo, Pediatrics Official Journal of the AAPS, Wiley Online Library.

De toda la población de artículos hallados de la revisión sistemática un total de 10 artículos, es decir todos, indican que la utilización de cannabinoides evidencia una efectividad considerable en el régimen de tratamiento de pacientes con epilepsia fármaco resistente, reduciendo la cantidad de convulsiones y mejorando la calidad de vida de los mismos. Se consideraron la utilización del cannabidiol en terapias o tratamientos adyuvantes, es decir con la intención de que estos ataques no volviesen a aparecer, y este demostró tener un efecto anticonvulsivante en los pacientes con epilepsia refractaria y sus variantes como el síndrome de Lennox Gastaut y Dravet, a su vez este permite reducir el uso de otros fármacos y por ende los efectos adversos que estos producían (01, 03, 08).

La muestra de pacientes utilizada en estas investigaciones son todos pacientes infantiles que cuentan con epilepsia fármaco resistente, algunos de

estos con síndromes de Lennox Gastaut y Dravet, con una media de convulsiones de 13 al mes (01, 02, 05, 06, 11).

Todos los estudios reportaron una disminución en la frecuencia media de convulsiones frente a su contraparte el placebo, estos indican un beneficio terapéutico y el cannabidiol es que cannabinoide que muestra una mayor eficacia en casos en los que este era superior al placebo en más del 20% (04, 05, 06, 10, 11). Estas investigaciones indican que la utilización de cannabinoides (en especial el cannabidiol) fue más propensa a alcanzar una reducción en la media de todos los tipos de convulsiones de al menos un 50% en el 40% de los pacientes tratados. Estas no seguían a algún tipo de epilepsia, edad o ninguna otra segmentación, una paciente gracias a una alta concentración de cannabidiol logró una reducción del 90% gracias a ello dejó de depender de otras drogas antiepilépticas (01, 05, 09). Un mínimo porcentaje (4-8%) de todos los pacientes estudiados en las investigaciones presentaron una libertad total de las convulsiones durante el tratamiento con productos derivados de la planta cannabis, esta libertad no estuvo relacionada al tipo de epilepsia ni a la edad, se presentaba en algunos de los pacientes, el uso de estos componentes incrementa la probabilidad de alcanzar la ausencia de convulsiones por completo (01, 02).

Una considerable proporción de mejoras fueron notorias en la calidad de vida de los pacientes que han sido tratados con cannabinoides, en especial es uso de cannabinoides, a diferencia del inicio del tratamiento, estos llegan a ser un número superior a la mitad. Algunas de estos fueron mejoras en el ánimo, interacción social, las habilidades cognitivas, lucidez de los pacientes y una mejoría en el sueño (01, 03, 11).

Muchas de las investigaciones indican que aun teniendo estas pruebas de evidencia que muestran el efecto anticonvulsivante de los cannabinoides que fueron recogidas en pacientes con epilepsia refractaria, es necesaria una mayor cantidad de información para asumir con total certeza la efectividad en el largo plazo y la certeza de estos componentes en el tratamiento de todo tipo de epilepsias (01, 05).

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1. Conclusiones

De acuerdo a la revisión hecha de los 10 artículos científicos, sobre la efectividad del uso de derivados del cannabis en pacientes pediátricos con epilepsia refractaria, podemos concluir que:

El total de los artículos utilizados se evidencia la efectividad, en distintas magnitudes, de la utilización de cannabinoides para el tratamiento de epilepsia fármaco resistente. Sin embargo, muchas de estas indican que es necesario un mayor conocimiento para asumir estos resultados y convertirlos en un tratamiento aprobado por las entidades de salud en el mundo.

5.2. Recomendaciones

Algunas recomendaciones que extraemos del desarrollo de este trabajo es la propagación de los resultados en este tipo de investigaciones para las unidades de Pediatría, ya que es crucial para poder reunir una mayor cantidad de conocimiento respecto al tratamiento de pacientes con epilepsia refractaria para brindar cuidados a los niños que reciben este tipo de tratamiento.

La creación y difusión de una guía con los cuidados a los pacientes con epilepsia refractaria necesitan, donde se incluyan los procedimientos, cuidados e identificación de signos y síntomas que debe tener en cuenta para el manejo de la atención tanto en padres y el personal de enfermería.

Organización de charlas para los involucrados dando a conocer los seguimientos y monitoreos necesarios que requiere el afectado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Stockings E., Zagic D., Campbell G., Weier M., D Hall W., Nielsen S., K Herkes G., Farrell M., Degenhardt L. Evidence for cannabis and cannabinoids for epilepsy: a systematic review of controlled and observational evidence. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* (Revista en internet). 2018 Julio; 89(7): 741-753. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2017-317168>.
2. Elliott J., DeJean D., Clifford T., Coyle D., Potter B., Skidmore B., Alexander C., E. Repetski A., McCoy B., A Wells G. Cannabis for pediatric epilepsy: protocol for a living systematic review. *Systematic Reviews* (Revista en internet). 2018 Julio; 7(95). Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13643-018-0761-2>.
3. Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica. Cannabinoides y Epilepsia (sede Web). Argentina: ANMAT; 2017 (Internet). Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/ets/Cannabinoides_y_epilepsia.pdf.
4. Shucheng Wong S., E Wilens T. Medical Cannabinoids in Children and Adolescents: A Systematic Review. *Pediatrics*, Official Journal of the American Academy of Pediatrics (Revista en internet). 2017 Noviembre; 140(5). Disponible en: <https://pediatrics.aappublications.org/content/140/5/e20171818>.
5. Devinsky O., Cross H., Laux H., Marsh E., Miller I., Nabbout R., E Scheffer I., A Thiele E., Wright S. Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *The New England Journal of Medicine* (Revista en internet). 2017 Mayo; 376(21): 2011-2020. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1611618>.
6. Lattanzi S., Brigo F., Cagnetti C., Trinka E., Silvestrini M. Efficacy and Safety of Adjunctive Cannabidiol in Patients with Lennox–Gastaut Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *CNS Drugs* (Revista en internet).

2018 Octubre; 32(10): 905-916. Disponible en:
<https://doi.org/10.1007/s40263-018-0558-9>.

7. W Chen J., M Borgelt L., B Blackmer A. Cannabidiol: A New Hope for Patients With Dravet or Lennox-Gastaut Syndromes. *Annals of Pharmacotherapy* (Revista en internet). 2019 Enero; 53(6): 603-311. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/1060028018822124>.
8. Lattanzi S., Brigo F., Trinka E., Zaccara G., Cagnetti C., Del Giovane C., Silvestrini M. Efficacy and Safety of Cannabidiol in Epilepsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs* (Revista en internet). 2018 Noviembre; 78(17): 1791-1804. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s40265-018-0992-5>.
9. De Almeida Pereira F., Torres A., Philadelpho V., Ornellas L., Veloso C., Viana G. Effects of cannabidiol on the frequency of epileptic seizures: A systematic review. *Revista Brasileira de Neurologia e Psiquiatria* (Revista en internet). 2018 Setiembre; 22(1): 86-100. Disponible en: <https://www.revneuropsiq.com.br/rbnp/article/view/349/0>.
10. McCoy B., Wang L., Zak M., Al-Mehmadi S., Kabir N., Alhadid K., McDonald K., Zhang G., Sharma R., Whitney R., Sinopoli K., Snead O. A prospective open-label trial of a CBD/THC cannabis oil in dravet syndrome. *Annals of Clinical and Translational Neurology* (Revista en internet). 2018 Agosto; 5(9): 1077-1088. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/acn3.621>.
11. Vidal M., Oramas J., Borroto C. Revisiones sistemáticas. *Educación Médica Superior* (Revista en internet). 2015; 29(1): 198-207. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21412015000100019.

12. Manterola C., Astudillo P., Arias E., Claros N. Revisiones sistemáticas de la literatura. Qué se debe saber acerca de ellas. Cirugía Española (Revista en internet). 2013 Marzo; 91(3): 149-155. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ciresp.2011.07.009>.