



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E  
INVESTIGACIÓN

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES  
DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO  
I.S.S.S.T.E.  
CENTRO MÉDICO NACIONAL “20 DE NOVIEMBRE”

**Modificación en la Frecuencia de crisis en  
niños con epilepsia farmacorresistente que  
tienen terapia de adición con  
exocanabinoides en el CMN “20 de  
Noviembre”. Serie de casos en 5 años.**

T E S I S  
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
SUBESPECIALIDAD EN NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA  
P R E S E N T A :

**DR. RAYMUNDO GÓMEZ CHARCÓ**

ASESOR DE TESIS: DRA. ELSA SOLÓRZANO GÓMEZ

CIUDAD DE MÉXICO ENERO 2021

No. De Registro ISSSTE: **461.2020**





Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**

**Tesis Digitales**

**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**

**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**

**Tesis Digitales**

**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**

**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**Modificación en la Frecuencia de crisis en niños con epilepsia farmacorresistente que tienen terapia de adicción con exocannabinoides en el CMN “20 de Noviembre”. Serie de casos en 5 años.**

**AUTORIZACIONES**

---

**DR. FÉLIX OCTAVIO MARTÍNEZ ALCALÁ**

SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN. CENTRO MÉDICO NACIONAL “20 DE NOVIEMBRE” I.S.S.S.T.E.

---

**DR. PAUL MONDRAGÓN TERAN**

JEFE DE INVESTIGACIÓN. CENTRO MÉDICO NACIONAL “20 DE NOVIEMBRE” I.S.S.S.T.E.

---

**DR. JOSÉ ANTONIO VENTA SOBERO**

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA Y NEURÓLOGO PEDIATRA. CENTRO MÉDICO NACIONAL “20 DE NOVIEMBRE” I.S.S.S.T.E.

---

**DRA. ELSA SOLORZANO GÓMEZ**

NEURÓLOGA PEDIATRA Y TUTORA DE TESIS. CENTRO MÉDICO NACIONAL “20 DE NOVIEMBRE” I.S.S.S.T.E.

---

**DRA. EUNICE LÓPEZ CORREA**

NEURÓLOGA PEDIATRA Y ASESORA DE TESIS. CENTRO MÉDICO NACIONAL “20 DE NOVIEMBRE” I.S.S.S.T.E.

---

**DR. RAYMUNDO GÓMEZ CHARCÓ**

MÉDICO RESIDENTE DEL CURSO DE SUBESPECIALIDAD EN NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA. CENTRO MÉDICO NACIONAL “20 DE NOVIEMBRE” I.S.S.S.T.E.

**No. De Registro: 461.2020**

## Agradecimientos

A la Doctora Elsa Solorzano Gómez, quien, con pasión y paciencia me inculcó el amor a la neurología pediátrica y me afirmó incansablemente que el estudio constante y el enfoque analítico, sin dejar de lado el humanismo médico son las piezas claves de un ejercicio médico exitoso.

A mis padres, Bertha María Charcó Marín y Raymundo Leopoldo Gómez Lara, quienes siempre han sido y serán las piezas primordiales en mi formación y que sin su amor, dedicación y sacrificios indudablemente no sería el hombre que soy ahora. Los amo mucho.

A mi esposa, Elisa Palma Díaz, quien, sin su apoyo incondicional y cariño sincero nada de esto hubiera sido posible. Eres mi motivo y mi razón. Te amo con todas mis fuerzas.

## **Abreviaturas**

CBD- Canabidiol

THC- Tetrahydrocannabinol

FAE- Fármaco antiepiléptico

ATP- Adenosin trifosfato

2-AG- 2-araquidonilglicerol

FAAH- Amidohidrolasa de ácidos grasos

GPR55- receptor 55 acoplado a proteína G

TRP- Receptor de potencial transitorio

EEG- Electroencefalograma

## INDICE

|       |                    |    |
|-------|--------------------|----|
| I.    | TITULO.....        | 1  |
| II.   | INTRODUCCION.....  | 2  |
| III.  | MARCO TEORICO..... | 3  |
| IV.   | RESULTADOS.....    | 26 |
| V.    | DISCUSION.....     | 34 |
| VI.   | CONCLUSIONES.....  | 38 |
| VII.  | ANEXOS.....        | 39 |
| VIII. | BIBLIOGRAFÍA.....  | 41 |

## **I.TÍTULO**

**Modificación en la Frecuencia de crisis en niños con epilepsia farmacorresistente que tienen terapia de adicción con exocannabinoides en el CMN “20 de Noviembre”. Serie de casos en 5 años.**



## II. INTRODUCCIÓN

La epilepsia es una de las enfermedades crónicas más comunes del cerebro, afecta aproximadamente a 65 millones de personas en el mundo y tiene una incidencia anual de aproximadamente 80 casos por cada 100,000 personas. En pediatría la incidencia de epilepsia es mayor que en los adultos reportándose de 41 a 187 por cada 100,000. Es aún más alta en países subdesarrollados, particularmente durante el primer año de vida y en áreas rurales. La prevalencia es también consistentemente más alta con rangos de 3.2 a 5.5 por cada 1,000 en países desarrollados y de 3.6 a 44 por cada 1,000 en países subdesarrollados.

La epilepsia farmacoresistente en población pediátrica, es una patología frecuente en los centros de referencia de epilepsia, debido a esto constantemente se buscan estrategias de manejo farmacológico para intentar reducir la frecuencia de las crisis en estos niños(as).

Dentro de las posibilidades terapéuticas para el manejo de los pacientes con epilepsias farmacoresistentes se encuentra el uso de inmunoglobulina, dieta cetogénica y más recientemente con el descubrimiento del Sistema Endocanabinoide, se ha introducido a la marihuana ya sea en su modalidad “casera” o bien como extracto de Canabidiol (preparación que elimina el componente psicotrópico de la marihuana). Hoy sabemos que la dificultad para conocer las verdaderas propiedades de la marihuana en epilepsia infantil deriva de la diversidad de fórmulas empleadas; sin embargo, se ha comprobado en ciertos casos que puede ayudar al manejo de estos pacientes.

Con base en lo anterior, el objetivo de este estudio es describir la frecuencia de crisis medido por bitácora parental, modificaciones bioeléctricas, tipo de preparación, dosis, número de fármacos antiepilépticos y efectos adversos observados con la terapia de adición de exocanabinoides en pacientes con epilepsia farmacoresistente de la clínica de epilepsia del Servicio de Neurología Pediátrica.

### III. MARCO TEÓRICO

La planta de la marihuana, de la familia Cannabaceae, con dos especies, sativa e indica han sido utilizadas desde hace más de 10,000 años con fines terapéuticos y recreativos, sin embargo no fue hasta mediados del siglo XX que en sus diferentes preparaciones (humo de marihuana, resinas, concentrados y aceites) se identificaron más de 140 compuestos cannabinoides contenidos en la planta llamados “fitocannabinoides”, y que recientemente con el descubrimiento de receptores específicos CB1 (1990, Gérard et al, Bruselas) y CB2 (1993, Munro et al, Cambridge) y del sistema endógeno de cannabinoides (1992, Devane W. y Mechoulam R.) (1,2) ha dado luz sobre los posibles efectos que puede tener en diversas patologías incluida la epilepsia resistente a fármacos, que se define como aquella que no alcanza una remisión sostenida de crisis a pesar de haber sido tratada con dos esquemas terapéuticos, juntos o en solitario, adecuadamente escogidos y llevados a dosis máximas toleradas (3).

El mecanismo de acción de la marihuana en epilepsias farmacoresistentes no se ha podido identificar de manera consistente debido a que existe diversidad en las preparaciones usadas, lo que dificulta comprender y unificar criterios sobre su eficacia y seguridad. A pesar de estas limitaciones se ha intentado reproducir el efecto antiepiléptico mediante extractos derivados del Cannabis, siendo el Canabidiol (CBD) el más ampliamente estudiado en el campo de la epilepsia. (4)

Actualmente existe alrededor de 25 publicaciones científicas, entre estudios clínicos y meta- análisis, con resultados contradictorios sobre la administración de compuestos derivados del Cannabis, no sólo desde el punto de vista clínico expresado en frecuencia de crisis sino también sobre las modificaciones que esta droga puede ejercer en el electroencefalograma expresado en la disminución de los paroxismos observados y/o la reducción del índice puntas por segundo (5).

## **Evidencia de la eficacia de Canabinoides en el tratamiento de la epilepsia en humanos**

La epilepsia es una de las enfermedades crónicas más comunes del cerebro, afecta aproximadamente a 65 millones de personas en el mundo y tiene una incidencia anual de aproximadamente 80 casos por cada 100,000 personas. En México, la epilepsia tiene una prevalencia de 10.8- 20 casos por 1.000 habitantes, es decir, el 1.08-2% de la población total. La Ciudad de México tiene un registro poblacional de 8.985,339 habitantes, lo que implica que viven entre 95.000 y 177.000 habitantes con epilepsia (6). En pediatría la incidencia de epilepsia es mayor, reportándose de 41 a 187 por cada 100,000. Es aún más alta en países subdesarrollados, particularmente durante el primer año de vida y en áreas rurales. La prevalencia es consistentemente más alta con rangos de 3.2 a 5.5 por cada 1,000 en países desarrollados y de 3.6 a 44 por cada mil en países subdesarrollados. (7).

La epilepsia se define como la presencia de dos o más crisis no provocadas con una diferencia de más de 24 horas entre ellas; o la presencia de una crisis no provocada con una probabilidad de presentar una segunda crisis mayor al 60%; o el diagnóstico de un síndrome epiléptico (8).

De acuerdo con Scheffer y Kwan et al se habla de epilepsia farmacoresistente cuando un niño(a) no alcanza una remisión sostenida de crisis a pesar de haber sido tratada con dos esquemas terapéuticos, juntos o en solitario, adecuadamente escogidos y llevados a dosis máximas toleradas. Este trastorno afecta aproximadamente al 30% de los pacientes diagnosticados con algún tipo de epilepsia, aumentándoles la morbilidad y mortalidad. (3,8).

Aunque todas las epilepsias pueden ser farmacorresistentes, los factores de riesgo más comunes para desarrollarla son: el inicio de la epilepsia en edades tempranas, especialmente en el primer año de vida, la asociación de malformaciones del desarrollo cortical, la presencia de mutaciones cromosómicas, antecedente de encefalopatía hipóxico isquémica al nacimiento, permanencia prolongada en unidad de cuidados intensivos neonatales, enfermedad vascular cerebral durante los primeros tres meses de vida y antecedente familiar de epilepsia. La etiología más frecuente es desconocida en un 43%, genética en un 34% (encefalopatías epilépticas como Síndrome de Dravet, Síndrome de Lennox- Gastaut y la epilepsia asociada a Complejo de Esclerosis Tuberosa), estructural (epilepsia del lóbulo temporal, malformaciones congénitas del SNC o malformaciones del desarrollo cortical) en un 26%, asociado a patología perinatal (hemorragia, infarto, hipoxia- isquemia) en un 13% y metabólica en un 1%. (9).

Los niños diagnosticados con epilepsia tienen mayor probabilidad de presentar comorbilidades como depresión, ansiedad, dificultades para el aprendizaje, retraso en el desarrollo y autismo disminuyendo de manera importante la calidad de vida, (tanto por la enfermedad como por los tratamientos para controlarla) por lo que tendrán menor rendimiento escolar, menor capacidad para ser independientes y para relacionarse con sus pares sin mencionar el impacto económico familiar. (4,9).

Las opciones de tratamiento en epilepsia farmacoresistente son limitadas a la polifarmacia, terapias alimenticias, cirugía de epilepsia o neuromodulación, por ende, es necesaria la búsqueda de nuevas opciones terapéuticas. Una de ellas es el uso de exocannabinoides en preparaciones vernáculas y sintetizadas que han llamado la atención de investigadores por sus efectos anticrisis. (10).

### **Mariguana y sus principales componentes**

El Cannabis y sus preparaciones como el humo de mariguana, resinas, concentrados y aceites contienen más de 140 compuestos llamados “fitocannabinoides”, estas sustancias derivan directamente del precursor común en la Cannabis, el “*cannabigerol-type*” que es metabolizado dando como principales componentes el Tetrahidrocanabinol o THC, que es la porción psicoactiva, y otro que le confiere propiedades analgésicas y sedantes denominado Canabidiol o CBD. Otros compuestos encontrados en el Cannabis son los terpenos, más de 200 subtipos que le confieren las propiedades aromáticas a la planta. (11).

Los efectos de la planta en el humano es un estado de euforia leve y relajación, en la administración crónica genera aumento del apetito, percepciones distorsionadas, disminución en la coordinación, dificultades para el pensamiento y resolución de problemas, aprendizaje y memoria. A dosis altas pueden provocar confusión, alucinaciones auditivas y visuales y delirio y en el caso del Cannabis, la abstinencia se observa frecuentemente, siendo la sintomatología más común temblor, insomnio, problemas gastrointestinales, delirio, urgencia de consumo, hiporexia e irritabilidad. (12).

## El Sistema Endocanabinoide Humano

El Sistema Endocanabinoide consiste en los genes que codifican los receptores, los endocannabinoides propiamente dichos y las enzimas involucradas en su síntesis y degradación.

Con el desarrollo de ensayos in vitro en 1988 se crearon técnicas como la radiolocalización para el reconocimiento de receptores y mediante Canabidiol adicionado con un radiotrazador llamado CP55940 el grupo de investigación de Woqlett et al encontró que existían sitios de unión de alta afinidad en las membranas celulares del cerebro de rata.

Fue en 1990 cuando el primer receptor CB1 de cannabinoides de rata pudo ser clonado en el Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos, y de humano por el grupo de estudio de Gérard et al en Brúcelas.

En 1992 fue descubierta y aislada la primera molécula considerada Endocanabinoide por el grupo de trabajo de Devane W. y Mechoulam R. una sustancia sintetizada por el organismo que actúa directamente sobre los receptores específicos CBR1 identificada como Araquidonoil Etanolamida y denominada *Anandamida*, un agonista parcial del receptor CB1 que se comporta como un agonista completo al interactuar en un receptor de potencial catiónico recientemente descubierto que algunos autores sugieren es el tercer tipo de receptor del sistema o CBR3. (2)

Poco después fue aislado otro compuesto por mismo grupo de estudio de Mechoulam et al, el 2-araquidonilglicerol o 2-AG, que está formado por un ácido araquidónico esterificado en la segunda posición del glicerol. El 2-AG si es un agonista completo de los receptores CB1 y CB2 y es el más abundante en el cerebro. El 2-Araquidonilglicerol o 2-AG funciona como un mensajero retrogrado en la sinapsis. Una vez activada la célula postsináptica 2-AG es liberado inmediatamente después de la síntesis de *novo* y actúa activando receptores CB1 presinápticos e inhibe la liberación de neurotransmisores. En 1993 un segundo receptor CB2 pudo ser tipificado y clonado por el grupo de Sean Munro y colegas en Cambridge. (13).

Actualmente se han encontrado cientos de endocannabinoides, cuya composición es básicamente un ácido graso unido a un aminoácido, que se comporta de manera distinta a la mayoría de los neurotransmisores que se sintetizan y almacenan en vesículas esperando ser liberados. En contraste, los endocannabinoides son sintetizados cuando son necesarios y en las regiones que son requeridos, liberados en la célula postsináptica con un mecanismo de liberación que aún no se comprende del todo. (14).

Al liberarse los endocannabinoides (Anandamida y 2-AG) sobre sus receptores CB1 presinápticos (Señalización retrógrada) después de un evento de hiperexcitabilidad neuronal generan disminución de la excitotoxicidad mediada por glutamato, principalmente en modelos de crisis inducidas por traumatismos o por fiebre. Además, el aumento en la disponibilidad de endocannabinoides tiene efectos anti- crisis (mediante el receptor CB1), así como la activación directa del receptor GABA-A por 2-AG que genera una depresión a largo plazo del potencial de membrana en reposo participando activamente en los procesos de plasticidad neuronal. También se ha observado que los endocannabinoides al activar sus receptores regulan la liberación de dopamina y serotonina. Regulan también la memoria, el estado de ánimo, el apetito, la tasa metabólica, el sueño, la respuesta al dolor, la termorregulación, la respuesta inmunológica y el desarrollo. (15).

### **Receptores de Canabinoides**

Existen tres clases de receptores específicos para endocannabinoides CB1, CB2 y CB3; sin embargo, es importante señalar que los receptores tipo 1 y 2 actúan juntos y de manera competitiva para modular sus efectos fisiológicos dada su localización anatómica.

*CB1*. Codificado por el gen CNR1 localizado en el cromosoma 6q14-q15. Consta de 472 aminoácidos. Es de los receptores acoplados a proteína G más abundantes en el sistema nervioso central. Este receptor se encuentra asociado a proteínas Gi/Go, localizado predominantemente en terminales pre sinápticas que al activarse inhiben la liberación de Glutamato, GABA y otros neurotransmisores mediante mecanismos que involucran la inhibición de la corriente de Calcio en el canal tipo N, disminuyendo la apertura de canales de Potasio, generando inhibición de la enzima Adenil- ciclasa interviniendo en la supervivencia y muerte neuronal por la activación de las vías Akt (proteína cinasa B) y MAP-quinasa que provocan la activación de proteína *P53* (arresto de ciclo celular, apoptosis, reparación de ADN), *NF-kB* (apoptosis) y *mTOR* (crecimiento celular).

Y como otros receptores del mismo tipo acoplados a proteínas G sufren desensibilización en respuesta a sobre estimulación fosforilándose, lo que genera internalización mediada por beta- arrestina. Mediante microscopía electrónica con inmunohistoquímica se han localizado los receptores CB1 ampliamente distribuidos en sistema nervioso central predominantemente en neocorteza, hipocampo, núcleos basales, cerebelo, tallo cerebral y astas dorsales de medula espinal, lo que le otorga su importancia en procesos cognitivos, de memoria y aprendizaje, y se encuentran pobremente localizados en tálamo, puente,

medula oblonga y astas ventrales de medula espinal, lo que explica porque la sobredosis de cannabis no produce depresión respiratoria ni falla cardiovascular.

*CB2*. Codificado por el gen *CNR2* localizado en el cromosoma 1p34-p35. Conformado por 360 aminoácidos. Encontrados en células inmunológicas y en menor medida en el sistema nervioso central. El mecanismo de acción del receptor *CB2* aún no está completamente descrito. Están asociados a procesos de inflamación, adicción y plasticidad sináptica. En cuanto a la localización del receptor *CB2*, este se observa en regiones postsinápticas de células gliales y endoteliales, en la corteza cerebral, hipocampo y sustancia nigra. También se ha demostrado que se expresa en regiones intracelulares de la corteza prefrontal en las células piramidales, regulando los canales de cloro activados por calcio.

*CB3*. Receptor de potencial catiónico recientemente descubierto en el que la Anandamida ejerce un efecto agonista completo.

La acción de los receptores genera aumento en la tasa de disparo de neuronas dopaminérgicas en el área tegmental ventral, núcleo accumbens y la amígdala. Un mecanismo descrito involucra la estimulación de receptores *CB1* presinápticos en terminales nerviosas GABAérgica, lo que genera disminución de la liberación de GABA y aumento en la transmisión dopaminérgica; mecanismo importante en el efecto de retroalimentación positiva de los cannabinoides. (16).

### **Propiedades farmacológicas del Canabidiol (CBD).**

La evidencia actual sugiere que CBD tiene más de 65 interacciones que conforman su mecanismo de acción, entre interacciones con canales iónicos (15%), receptores (15%), transportadores (20%) y enzimas (49%), y no ejerce su acción principal en los receptores *CB1/CB2*, aunque se ha demostrado que tiene cierto antagonismo de estos receptores acoplados a proteína G en modelos experimentales a altas concentraciones.

Su principal mecanismo de acción en epilepsia lo lleva a cabo en un sistema de proteínas G denominados Receptor 55 acoplado a proteínas G, (GPR55) un sistema huérfano estimulante o Gs-like que se han hallado en las células piramidales hipocampales y corticales y que expresan un sitio de unión para endocannabinoides. CBD es un antagonista de GPR55 por lo que disminuye la liberación de calcio al espacio extracelular, y por lo tanto

la transmisión excitatoria de dichas células modulando la activación paroxística neuronal. (17).

El Canabidiol es agonista de los receptores de potencial transitorio o (TRP) lo que desensibiliza el receptor, perpetuando el potencial de membrana negativo otorgado por el influjo de Calcio lo que disminuye la hiperexcitabilidad neural otorgándole al CBD propiedades analgésicas y antiepilépticas. La subfamilia V o Vaniloide (TRPV) está compuesta por canales no selectivos permeables a iones sodio, calcio y magnesio presentes en la membrana plasmática, conocidos por participar en los procesos del sistema exteroceptivo, más específicamente en la detección del calor, otorgando la sensación de ardor y dolor, siendo la Capsaicina uno de sus agonistas más estudiados. (16,17).

También interactúa en la cadena de transporte de electrones mitocondrial en el complejo I, II, III y IV, inhibiendo los complejos I, II y IV y activando el complejo III modificando las concentraciones de ATP.

Otros mecanismos de acción del CBD:

- Interactúa con receptores de Glicina modulando su acción.
- En los receptores de opioides funciona como un modulador de la proteína Gi asociada causando analgesia.
- Es un agonista del receptor 5-HT1A de Serotonina disminuyendo el estrés mediante la modulación autonómica.
- Es antagonista de receptores nicotínicos de Acetilcolina actuando como un relajante muscular leve.
- Inhibe varias subfamilias de citocromos, siendo el más relevante el CYP2C19 implicado en el metabolismo de fármacos antiepilépticos como Valproato de Magnesio, Clobazam, Rufinamida, Topiramato y Estiripentol.



- Es un modulador de la enzima Amidohidrolasa de ácidos grasos (FAAH), responsable del metabolismo de endocannabinoides.
- Inhibe la enzima Acil-colesterol aciltransferasa, encargada del catabolismo de ácidos grasos de cadena larga como colesterol y acil-coenzima A en ésteres de colesterol.
- Es un inhibidor parcial de las ciclo-oxigenasas (COX); interactúa con la Fosfolipasa A2 (PLA2) como agonista jugando un papel importante en inflamación cerebral por su acción reguladora en el núcleo para realizar procesos de reparación de ADN y señalización de moléculas pro inflamación.
- Interactúa con los transportadores específicos de Dopamina, Glutamato, Noradrenalina, GABA y Adenosina disminuyendo su recaptura.
- Bloquea los canales de Calcio sensibles a voltaje tipo T y los canales de Sodio dependientes de voltaje (aunque este bloqueo no se ha implicado en mecanismos antiepilépticos).

### **Farmacocinética y farmacodinamia del CBD:**

CBD es altamente lipofílico y presenta alta afinidad a proteínas plasmáticas. Después de la administración oral Canabidiol sufre un metabolismo de primer paso a nivel hepático y es rápidamente distribuido en la sangre al cerebro y tejido adiposo. Tiene mayor absorción al administrarse en un vehículo lipídico (capsulas de aceite de coco).

El inicio de la terapia debe realizarse a dosis de 2- 2.5 mg/kg/día con aumento cada 48 horas de 2.5 mg/kg/día para tener a la primera semana una dosis ponderal de 5 mg/kg/día con aumentos posteriores realizados semanalmente de 2.5 mg/kg/día hasta la dosis máxima recomendada de 20- 25 mg/kg/día. Se deberá hacer medición de transaminasas y bilirrubinas al 1,3 y 6 meses posterior al inicio del tratamiento con CBD.

CBD tiene una biodisponibilidad del 6% debido a su baja solubilidad en fluidos gastrointestinales y por un importante metabolismo de primer paso en el que el citocromo CYP2C19 transforma al CBD en 7-hidroxi-CBD, el metabolito activo que tiene propiedades farmacológicas antiepilépticas.

Se obtienen concentraciones máximas en sangre a las 2 horas de la ingesta vía oral con una vida media estimada de 2-4 horas, aunque se cuadruplica la absorción al administrarse con comidas con alto contenido de grasas o gran densidad calórica. Su vida media aumenta hasta 24 horas después de la administración intravenosa y 31 horas después de ser fumada. Su metabolismo de eliminación es llevado a cabo mediante citocromo P450 con una vida media de eliminación de 60 horas. Su excreción es llevada a cabo sin cambios en las heces y en la orina (aunque es escaso su aclaramiento). (18).

Los efectos secundarios ocurren en 78-80% de los pacientes siendo somnolencia (25%), Hiporexia (19%), Diarrea (19%), Fatiga (13%), aumento de enzimas hepáticas durante los primeros dos meses de ingesta (11%) que persisten durante la administración del fármaco, principalmente al indicarse conjuntamente Valproato de Magnesio. El efecto secundario más severo es el aumento de las crisis, que se han reportado en el 1-7% de los pacientes.

### **Interacciones farmacológicas**

Canabidiol inhibe citocromo P2C19, implicado en metabolizar algunos fármacos antiepilépticos (FAE), por lo que la administración conjunta con Rufinamida y Topiramato aumenta la vida media de éstos y su concentración sérica. CBD aumenta la concentración del Norclobazam, metabolito activo del Clobazam mediante el mismo mecanismo. También potencia el efecto de Warfarina aumentando el INR (ratio normalizado internacional). Ketoconazol duplica las concentraciones séricas del CBD, pero Fenitoína y Carbamazepina las disminuyen. En humanos se ha observado que CBD no produce dependencia, síndrome de abstinencia ni tolerancia. A diferencia de THC que provoca internalización del receptor CB1, lo que genera tolerancia y diversos grados de ansiedad con la retirada. En niños las propiedades farmacocinéticas de CBD no varían considerablemente. (18).

Actualmente el Canabidiol se considera como terapia complementaria y medicina alterna para el tratamiento de epilepsia, sin embargo, hasta mediados de nuestra década la información epidemiológica que sostiene este hecho es relativamente débil y hasta en algunos casos contradictoria.

### **Descripción de estudios sobre CBD en pediatría**

En un estudio realizado en 2013 por el grupo de trabajo de Porter et al, los investigadores realizaron encuestas e invitaron a padres de familia con hijos que sufrían epilepsia refractaria a tratamiento de entre 2 a 16 años consiguiendo 19 pacientes con diagnósticos

de síndrome de Dravet (n= 12), síndrome de Lennox- Gastaut (n=2), síndrome de Doose (n= 4) y uno más catalogado como idiopático. Se les administró tratamiento con CBD Canabidiol con una media de edad entre el inicio de la epilepsia y la administración de 81 meses. Indicando dosis de 1-28 mg/kg/día de CBD en preparados que contenían menos del 1-10% de THC otorgando resultados muy prometedores. Dos de los pacientes se reportaron libres de crisis después de un periodo de 4 meses de uso, 16 pacientes reportaron reducción en la frecuencia de las crisis en un 25-80%. También se reportó mejoría en la irritabilidad (79%), mejoría en la atención (74%) y mejoría en el patrón de sueño (68%). Sin embargo, en el citado estudio se comenta que existe un sesgo en la información referida por los padres debido a la forma de reclutamiento de los pacientes por el efecto placebo de desear que sus hijos fueran tratados con CBD, sin embargo, este estudio provocó diferentes abordajes sobre la eficacia y seguridad de CBD en el tratamiento de la epilepsia. (19).

Estudios preclínicos que llevaron a la aprobación de CBD para el tratamiento de Síndrome de Dravet confirmaron que es efectivo cuando el gen de Sodio SCN1A está mutado. (18).

En 2019 una revisión sistemática que incluía mayormente población pediátrica identificó un total de 19 estudios no aleatorizados evaluables que involucraban 1115 participantes (rango de 5-214). La media de edad entre los estudios era de 7 -14 años y la duración del tratamiento variaba de 10 días a 57 meses. El porcentaje de pacientes con al menos un 50% en la reducción de la frecuencia de crisis comparado con el periodo previo al tratamiento varió de un 24 a un 100%. Sin embargo, se encontró que en estos estudios existía un alto riesgo de sesgo debido a que presentaban ausencia de grupo control, ausencia de cegamiento y resultados subjetivos, auto selección o selección poco clara de los participantes, inconsistencia en las intervenciones entre participantes o falta de detalle acerca de las intervenciones. (20).

Actualmente la evidencia de la eficacia del CBD en el tratamiento de crisis epilépticas está basada principalmente en 5 trabajos. El primero fue realizado en 2017 por el grupo de Devinsky el cual, mediante un estudio multicéntrico internacional, aleatorizado, de grupos paralelos, doble ciego, de terapia adjunta y controlado por placebo de 22 semanas de duración donde se les administró CBD sintetizado por GW Pharmaceuticals en concentraciones de 100 mg/ml a 120 pacientes con síndrome de Dravet de 2 a 18 años. En promedio a cada uno de los participantes ya se les estaba administrando 3 fármacos entre los que se encontraban Clobazam (65%), Ácido Valproico (59%), Estiripentol (42%), Levetiracetam (28%) o Topiramato (26%) por lo que fue necesario el aumento gradual del

CBD durante la semana 6 a 8 del estudio, continuando con 12 semanas de mantenimiento en dos grupos, el primero conformado por pacientes tratados con CBD a 20 mg/kg/día (n= 61) y otro más a quienes se les administró un Placebo (n= 59). El presente estudio fue el primero en reportar la disminución del 38.9% en la frecuencia de crisis por mes, de una media de 13 crisis a 5.9 en el grupo tratado con CBD; mientras que en el grupo Placebo fue de 13.3%, con una “p” de 0.01. (21).

En 2018 el grupo de trabajo de Devinsky et al realizó un estudio multicéntrico internacional, aleatorizado, de grupos paralelos, doble ciego, de terapia adjunta, controlado por placebo con miras a demostrar la eficacia del tratamiento con Canabidiol sintético, siendo patrocinado por el grupo farmacéutico GW se les proporcionó Epidiolex (CBD sintetizado en concentración de 100mg/ml) a 225 pacientes con síndrome de Lennox- Gastaut que presentaban una media de 28 crisis atónicas por día y que se encontraban en tratamiento con un promedio de 4 fármacos (Ácido Valproico (37%), Clobazam (51%), Levetiracetam (30%), Lamotrigina (30%) y Rufinamida (26%)). Durante 22 semanas de duración del estudio, cuatro se destinaron a la observación y cuantificación de crisis para obtener una basal de crisis contables, luego 2 semanas se utilizaron para inicio e incremento de dosis hasta obtener tres grupos, el primero de 10 mg/kg/día (n= 73), otro de 20 mg/kg/día (n= 76) y finalmente un grupo Placebo (n= 76), manteniendo el tratamiento durante 12 semanas y finalmente 4 semanas de seguimiento. En sus resultados reportaron disminución en la frecuencia de crisis atónicas con una reducción de crisis del 41.9% en el grupo de 20 mg/kg/día y 37.2% en el grupo de 10 mg/kg/día (17.2% en el grupo Placebo), que comparados contra placebo obtuvieron una “p” estadísticamente significativa. (20 mg/kg/día vs. Placebo p= 0.005 // 10 mg/kg/día vs. Placebo p= 0.002). (22).

También durante 2018 el grupo de trabajo de Thiele et al, patrocinados nuevamente por la farmacéutica GW realizó un estudio multicéntrico internacional, aleatorizado, de grupos paralelos, doble ciego, de terapia adjunta, controlado por placebo con la misma metodología que el realizado por Devinsky, administrando CBD sintetizado Epidiolex en concentración de 100 mg/mL a pacientes con síndrome de Lennox- Gastaut que ya tenían indicado en promedio 3 fármacos (Clobazam (48%), Ácido Valproico (42%), Lamotrigina (38%), Levetiracetam (28%), Rufinamida (28%), pero obteniendo dos grupos de enfoque. El primero tratado durante 12 semanas con CBD a 20 mg/kg/día (n= 86) y el segundo siendo un grupo al que se administró Placebo (n= 85) reportando disminución del 43% en la frecuencia de crisis atónicas de una media por mes, de 71.4 a 31.4 en el grupo tratado con CBD 20 mg/kg/día; mientras que en grupo Placebo fue del 21.8%. También reportaron

disminución del 41.2% en la frecuencia de crisis totales de una media por mes de 144.6 a 83.8 en el grupo tratado con CBD 20 mg/kg/día; mientras que en grupo Placebo fue del 13.7%. (23).

En 2019 la farmacéutica GW, quienes sintetizan CBD artificial bajo el nombre comercial de Epidiolex patrocinó un estudio multicéntrico, internacional, aleatorizado, doble ciego, de terapia conjunta y controlado por placebo en 224 pacientes con una media de edad de 14 años que contaban con diagnóstico de complejo de esclerosis tuberosa y epilepsia farmacorresistente que se encontraban en ese momento bajo un régimen de tratamiento de 3 fármacos en promedio (Ácido Valproico (45%), Vigabatrina (33%), Levetiracetam (29%), Clobazam (29%)). Utilizando el sintetizado Epidiolex con una concentración de 100mg/ml realizaron aumento gradual de dosis durante 4 semanas y mantuvieron 12 semanas de mantenimiento en tres grupos, uno de 25 mg/kg/día (n= 75), otro más de 50 mg/kg/día (n= 73) y un grupo Placebo (n= 76). Con una duración de 16 semanas reportaron disminución en la frecuencia de crisis. La reducción de crisis fue de 48.6% en el grupo de 25 mg/kg/día, 47.5% en el grupo de 50 mg/kg/día y 26.5% en el grupo Placebo (25 mg/kg/día vs. Placebo) con una  $p= 0.0009$  significativa. (24).

Finalmente, en 2020 el grupo de Miller et al reportó los resultados de un estudio multicéntrico internacional, aleatorizado, de grupos paralelos, doble ciego, de terapia adjunta y controlado por placebo de 22 semanas de duración en donde participaron 199 pacientes con síndrome de Dravet de 2 a 18 años de edad (media de 9.3 años) a quienes ya se les administraban en promedio 3 drogas antiepilépticas al día (Ácido Valproico (70.2%), Clobazam (63.6%), Estiripentol (33%) y Levetiracetam (31%)). Se conformaron tres grupos, el primero tratado con CBD a 10 mg/kg/día (n= 66), el segundo con CBD a 20 mg/kg/día (n= 67) y finalmente un grupo placebo (n= 65). Como resultado principal reportaron la disminución del 56% en la frecuencia de crisis por mes, de una media de 46 a 20 en el grupo tratado con CBD 10 mg/kg/día. También reportaron la disminución del 47% en la frecuencia de crisis por mes, de una media de 35 a 18.5 en el grupo tratado con CBD 20 mg/kg/día y finalmente una disminución del 30% en la frecuencia de crisis por mes, de una media de 26 a 18 en el grupo Placebo. Encontrando significancia estadística en ambos grupos (20 mg/kg/día vs. Placebo  $p= 0.03$ // 10 mg/kg/día vs. Placebo  $p= 0.01$ ). (25). (Ver tabla 1).

Actualmente se sabe, basado en los estudios anteriormente citados, que la terapia con CBD para el tratamiento de crisis “convulsivas” -tónico-clónicas, tónicas, clónicas, atónicas- en pacientes con epilepsia farmacorresistente (para el resto de formas de crisis

su uso deberá ser referido como “en investigación”), en especial en síndrome de Lennox-Gastaut y Síndrome de Dravet está asociado a una mayor reducción en la frecuencia de crisis y mayor frecuencia de efectos adversos que el placebo (somnolencia, hiporexia y fatiga). (13,20).

Se ha demostrado que el uso de CBD de manera conjunta con Clobazam disminuye la frecuencia de crisis desde un 55% hasta periodos libres de crisis. Sin embargo, existe la interrogante de si estos resultados favorables con CBD sintético Epidiolex eran provocados por el aumento del metabolito activo Norclobazam, más que un efecto independiente del Canabidiol. Para aclarar este tema el grupo de Thiele et al en diciembre de 2018 analizó los datos de los artículos citados previamente y comparó los resultados en la frecuencia de las crisis de pacientes tratados con CBD con y sin uso adjunto de Clobazam. Entre los pacientes tratados con Clobazam la “tasa de respuesta” (proporción de pacientes que alcanzaron al menos el 50% de reducción de crisis) fue del 46% con CBD comparado con 19% en el grupo tratado con placebo y entre los pacientes que no recibían Clobazam la tasa de respuesta fue de 33% con CBD comparado con 8% del grupo control tratado con placebo. Estos datos confirman la actividad antiepiléptica del Canabidiol independientemente de su interacción farmacológica con Clobazam. (26).

**TABLA 1. Estudios que abalan la eficacia de CBD en Epilepsia Farmacorresistente.**

| Autor                      | Año de Realización | Tipo de estudio                                                                                            | Metodología                                                                          | Forma de CBD y dosis                                                                                   | Forma de titulación del fármaco                                                    | Tipo de Epilepsia                                                                                                                                                                                                                                          | Otras DAE                                                                                                          | Duración | Resultados                                                                                                                                                                                               |
|----------------------------|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>GW Pharma ceuticals</b> | 2019               | Estudio multicéntrico internacional, aleatorizado, doble ciego, de terapia adjunta, controlado por placebo | 224 pacientes con complejo de esclerosis tuberosa de 1 a 57 años (media de 14 años). | Sintetizado Epidiolex 100 mg/mL<br><br>25 mg/kg/día (n= 75)<br>50 mg/kg/día (n= 73)<br>Placebo (n= 76) | 4 semanas de titulación<br>12 semanas de mantenimiento                             | Farmacorresistente<br><br>Crisis focales motoras sin conciencia alterada.<br>Crisis focales motoras con alteración de la conciencia.<br>Crisis focal a bilateral tónico-clónica.<br>Crisis generalizadas (tónicas, clónicas, tónico- clónicas y atónicas). | En promedio 3 fármacos.<br><br>Ácido Valproico (45%)<br>Vigabatrina (33%)<br>Levetiracetam (29%)<br>Clobazam (29%) | 16 sem.  | Disminución en la frecuencia de crisis. La reducción de crisis fue de 48.6% en el grupo de 25 mg/kg/día, 47.5% en el grupo de 50 mg/kg/día y 26.5% en el grupo Placebo. 25 mgkgdía vs. Placebo p= 0.0009 |
| <b>Devinsky et al.</b>     | 2018               | Estudio multicéntrico internacional, aleatorizado, de grupos paralelos,                                    | 225 pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut de 2 a 55 años. (media de 15 años).     | Sintetizado Epidiolex 100 mg/mL                                                                        | 4 semanas de observación<br>2 semanas de titulación<br>12 semanas de mantenimiento | Farmacorresistente<br><br>Atónicas (de caída)<br>Tónicas                                                                                                                                                                                                   | En promedio 4 fármacos<br><br>Ácido Valproico (37%)                                                                | 22 sem.  | Disminución en la frecuencia de crisis atónicas con una media de 28 al día. La reducción de crisis fue 41.9% en                                                                                          |

|                        |      |                                                                                                                                  |                                                                                 |                                                                                                        |                                                                                                                |                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                         |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|------------------------|------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                        |      | doble ciego, de terapia adjunta, controlado por placebo.                                                                         |                                                                                 | 10 mg/kg/día (n= 73)<br>20 mg/kg/día (n= 76)<br>Placebo (n= 76)                                        | 4 semanas de seguimiento                                                                                       |                                                                                                                                                                           | Clobazam (51%)<br>Levetiracetam (30%)<br>Lamotrigina (30%)<br>Rufinamida (26%)                                                          |         | el grupo de 20 mg/kg/día, 37.2% en el grupo de 10 mg/kg/día y 17.2% en el grupo Placebo. 20 mg/kg/día vs. Placebo p= 0.005. 10 mg/kg/día vs. Placebo p= 0.002.                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Thiele et al.</b>   | 2018 | Estudio multicéntrico internacional, aleatorizado, de grupos paralelos, doble ciego, de terapia adjunta, controlado por placebo. | 171 pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut de 2 a 55 años. (media de 15 años) | Sintetizado Epidiolex 100 mg/mL<br><br>5-20 mg/kg/día (n= 86)<br>Placebo (n= 85)                       | 4 semanas de observación<br>2 semanas de titulación<br>12 semanas de mantenimiento<br>4 semanas de seguimiento | Farmacorresistente<br><br>Atónicas (de caída)<br>Tónicas                                                                                                                  | En promedio 3 fármacos<br><br>Clobazam (48%)<br>Ácido Valproico (42%)<br>Lamotrigina (38%)<br>Levetiracetam (28%)<br>Rufinamida (28%)   | 22 sem. | Disminución del 43% en la frecuencia de crisis atónicas de una media por mes, de 71.4 a 31.4 en el grupo tratado con CBD 20 mg/kg/día; mientras que en grupo Placebo fue del 21.8%.<br><br>Disminución del 41.2% en la frecuencia de crisis totales de una media por mes, de 144.6 a 83.8 en el grupo tratado con CBD 20 mg/kg/día; mientras que en grupo Placebo fue del 13.7%.                                                             |
| <b>Devinsky et al.</b> | 2017 | Estudio multicéntrico internacional, aleatorizado, de grupos paralelos, doble ciego, de terapia adjunta, controlado por placebo. | 120 pacientes con síndrome de Dravet de 2 a 18 años. (media de 9.8 años)        | Sintetizado Epidiolex 100 mg/mL<br><br>1-20 mg/kg/día (n= 61)<br>Placebo (n= 59)                       | 4 semanas de observación<br>2 semanas de titulación<br>12 semanas de mantenimiento<br>4 semanas de seguimiento | Farmacorresistente<br><br>Generalizadas tónico- clónicas (78%)<br>Focal a bilateral tónico- clónicas (21%)                                                                | En promedio 3 fármacos.<br><br>Clobazam (65%)<br>Ácido Valproico (59%)<br>Estiripentol (42%)<br>Levetiracetam (28%)<br>Topiramato (26%) | 22 sem. | Disminución del 38.9% en la frecuencia de crisis por mes, de una media de 13 crisis a 5.9 en el grupo tratado con CBD; mientras que en el grupo Placebo fue de 13.3%. (p= 0.01)                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Miller et al.</b>   | 2020 | Estudio multicéntrico internacional, aleatorizado, de grupos paralelos, doble ciego, de terapia adjunta, controlado por placebo. | 199 pacientes con síndrome de Dravet de 2 a 18 años (media de 9.3 años).        | Sintetizado Epidiolex 100 mg/mL<br><br>10 mg/kg/día (n= 66)<br>20 mg/kg/día (n= 67)<br>Placebo (n= 65) | 4 semanas de observación<br>2 semanas de titulación<br>12 semanas de mantenimiento<br>4 semanas de seguimiento | Farmacorresistente<br><br>Generalizadas tónico- clónicas (75.8%)<br>Mioclonicas (50.5%)<br>Ausencias (cualquier tipo, 41.9)<br>Focal a bilateral tónico- clónicas (40.4%) | En promedio 3 fármacos.<br><br>Ácido Valproico (70.2%)<br>Clobazam (63.6%)<br>Estiripentol (33%)<br>Levetiracetam (31%)                 | 22 sem. | Disminución del 56% en la frecuencia de crisis por mes, de una media de 46 a 20 en el grupo tratado con CBD 10 mg/kg/día<br>Disminución del 47% en la frecuencia de crisis por mes, de una media de 35 a 18.5 en el grupo tratado con CBD 20 mg/kg/día<br>Disminución del 30% en la frecuencia de crisis por mes, de una media de 26 a 18 en el grupo Placebo.<br><br>20 mg/kg/día vs. Placebo p= 0.03.<br>10 mg/kg/día vs. Placebo p= 0.01. |

## **Canabidiol y Electroencefalografía.**

A la fecha, únicamente existen tres estudios que abordan la eficacia del tratamiento de epilepsia farmacorresistente asociada a cambios en el Electroencefalograma (EEG).

En el estudio realizado en 2018 (internacional, prospectivo, abierto, de terapia de adición) de 20 semanas de duración por McCoy et al. en 16 pacientes con síndrome de Dravet con mutación del gen SCN1A confirmada y con edades de 1 a 18 años. Se practicaron dos Electroencefalogramas ambulatorios de 24 horas utilizando el sistema internacional 10-20. El primero para observar la actividad paroxística ictal e interictal entre las semanas -4 a 0, previo a la administración de TIL-TC150 (Extracto de Cannabis sintetizado por Tilray que contiene CBD 100mg/ml y THC 2 mg/ml) y el segundo entre las semanas 17- 20 del estudio para demostrar el cambio, cuando se encontraba el nivel en sangre de TIL-TC150 en niveles estables. Los estudios de EEG fueron valorados por dos especialistas ciegos a la identidad del participante y a la temporalidad del estudio. Se utilizó el software Persyst para calcular el índice de puntas por segundo obteniéndose como resultado reducción de la actividad paroxística tipo puntas mediante el Índice de puntas por segundo pre-intervención de 0.09, y durante el tratamiento de 0.06 con una  $p= 0.022$ . También existió correlación entre la reducción del índice de puntas por segundo en el EEG con la reducción en la frecuencia de crisis clínicas. (27).

Otro estudio realizado por Huntsman et al. en 2019 (internacional, prospectivo, multicéntrico, abierto, de terapia de adición) de 20 semanas de duración con el objetivo secundario de describir la modificación en el electroencefalograma de la terapia con exocanabinoide. Se analizaron 7 pacientes con diagnóstico de síndrome de Dravet ( $n=4$ ) y Síndrome de Lennox- Gastaut ( $n=3$ ), con edades de entre 1 y 10 años. Se administró extracto de Cannabis tipo CanniMed Oil (CBD 20mg/ml y THC 1 mg/mL) titulando a dosis de 10-12 mg/kg/día de CBD y 0.5-0.6 mg/kg/día de THC y se realizaron dos EEG de 2 horas cada uno, el primero justo antes de iniciar la terapia con exocanabinoide y el segundo en el punto estable más alto de concentración en sangre de CBD y se reportaron los resultados en una escala de porcentaje de puntas por hora (propuesta por Lüders et al en 2010) de 0 (=sin puntas) a 4 (= puntas continuas, definidas como la presencia de puntas que ocupan más del 70% del estudio) teniendo como resultado principal: 6 de 7 participantes tuvieron mejoría en la actividad de fondo del EEG, 3 de ellos con mejoría en el índice de Lüdens y 2 con resolución completa del patrón punta onda continua durante el sueño. (28).



Finalmente, un estudio realizado en 2018 por el grupo de trabajo de Neubauer et al. (Multicéntrico, prospectivo, de terapia de adición) de 6 meses de duración analizó a 20 pacientes (dos con diagnóstico de síndrome de Lennox- Gastaut, uno con síndrome de Landau- Kleffner, uno con síndrome de Ohtahara y 16 con epilepsia farmacorresistente no especificada) con edades de entre 6 meses a 23 años, (media de 8 años) administrándoles Canabidiol sintético marca Bionorica en concentración de 100mg/ml. Se aumentó paulatinamente la dosis ponderal hasta obtener una dosis total mantenida de 16 mg/kg/día. Se les practicó a los participantes dos electroencefalogramas; el primero de control previo al inicio de la terapia con exocanabinoide y el segundo a los 6 meses de tratamiento. Los autores reportaron que “Canabidiol podría o no mejorar la descarga paroxística en el electroencefalograma, sin embargo, dichos cambios no están necesariamente relacionados con la presencia de crisis clínicas”. (29).

**TABLA 2. Estudios que abordan la eficacia del tratamiento de epilepsia farmacorresistente asociada a cambios en el Electroencefalograma**

| Autor                                      | McCoy et al.                                                                                                                                                                                                     | Huntsman et al.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Neubauer et al.                                                                                                                                                                                                                                                    |
|--------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Año de realización                         | 2018                                                                                                                                                                                                             | 2019                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 2018                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Tipo de estudio                            | Estudio internacional, prospectivo, abierto, de terapia de adición.                                                                                                                                              | Estudio multicéntrico, abierto, prospectivo, de terapia de adición.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Estudio multicéntrico, abierto, prospectivo, de terapia de adición.                                                                                                                                                                                                |
| Duración del estudio                       | 20 semanas.                                                                                                                                                                                                      | 20 semanas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 6 meses                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Metodología (EEG)                          | 16 pacientes, con edades de 1 a 18 años con aumento gradual de dosis y 20 semanas de tratamiento total. Se realizaron dos Electroencefalogramas ambulatorios de 24 horas (índice de puntas por segundo).         | 7 pacientes, con edades de 1 a 10 años con aumento gradual de dosis y 20 semanas de tratamiento exocanabinoide. Se realizaron dos EEG de 2 horas cada uno, (el primero justo antes de iniciar la terapia con exocanabinoide y el segundo en el punto estable más alto de concentración en sangre de CBD), realizando conteo de puntas por segundo en una escala Propuesta por Lüders et al de 0 (=sin puntas) a 4 (= puntas continuas, definidas como la presencia de puntas que ocupan más del 70% del estudio). | 20 pacientes. Con edades de entre 6 meses a 23 años (media de 8 años) con aumento gradual de dosis. Se practicaron dos electroencefalogramas, el primero de control, previo al inicio de la terapia y el segundo a los 6 meses de tratamiento con exocanabinoides. |
| Forma de exocanabinoide y dosis utilizada. | Extracto de Cannabis marca Tilray. CBD 100mg/ml y THC 2 mg/mL. Dosis de 2 a 16 mg/kg/día de CBD (media de 13.3 mg/kg/día) y 0.04- 0.32 mg/kg/día de THC (media de 0.14-0.32 mg/kg/día), repartidos en dos dosis. | Extracto de Cannabis, CanniMed Oil (CBD 20mg/ml y THC 1 mg/mL). Dosis de 10-12 mg/kg/día de CBD y 1-1.2 mg/kg/día de THC.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Canabidiol sintético marca Bionorica (100mg/ml). Dosis total mantenida de 16 mg/kg/día.                                                                                                                                                                            |
| Tipo de epilepsia                          | Síndrome de Dravet. Mioclonias.                                                                                                                                                                                  | Síndrome de Dravet (n=4)<br>Síndrome de Lennox- Gastaut (n=3).<br>Tónicas, atónicas, mioclónicas, tónico-clónicas.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Síndrome de Lennox- Gastaut (n=2)<br>Síndrome de Landau- Kleffner (n=1)<br>Síndrome de Ohtahara (n=1)<br>Epilepsia farmacorresistente no especificada (n=16)                                                                                                       |
| Resultados                                 | Reducción de la actividad paroxística. Índice de puntas                                                                                                                                                          | 6 de 7 participantes tuvieron mejoría en la actividad de fondo del EEG, 3 de ellos con                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Canabidiol podría o no mejorar la descarga paroxística en el                                                                                                                                                                                                       |

|  |                                                                                                                          |                                                                                                             |                                                                                                                            |
|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | por segundo pre intervención 0.09, durante concentración máxima estable de la intervención (sem. 16- 20) 0.06 (p= 0.022) | mejoría en el índice de Lüdens y 2 con resolución completa del patrón punta onda continua durante el sueño. | electroencefalograma, sin embargo dichos cambios no están necesariamente relacionados con la presencia de crisis clínicas. |
|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

### **Productos disponibles en México para el tratamiento de epilepsia que contienen CBD:**

- Real Scientific Hemp Oil-X: es un aceite de CBD de cáñamo rico en Canabidiol y 100% libre de THC. En 2016, RSHO-X <sup>TM</sup> se convirtió en el primer producto legal de cannabis medicinal en México. En presentación de 236 ml y una concentración de 21 mg/mL.
- Rh Oil: disponible su venta en México en diversas presentaciones. Elaborado por el Laboratorio HempMeds. Es comercializado en tres presentaciones, Rh Oil 2.5- Frasco con 118 ml con concentración de 21 mg/mL. Rh Oil 5- Frasco con 236 ml con concentración de 21 mg/mL y Rh Oil MAX- Frasco con 236 ml con concentración de 42mg/mL.
- Epidiolex, elaborado por el laboratorio Greenwich Bioscience. En presentación de 100ml con una concentración de 100mg por mililitro.
- También existen otros extractos de cannabis que no poseen el grado farmacéutico como los productos “DIXIES” y “AWREA”.

### **Marco jurídico del uso de compuestos derivados de la Marihuana**

La marihuana es la droga más frecuentemente usada entre los adolescentes. Las legislaciones actuales a nivel mundial han tomado un papel más permisivo en cuanto al uso y distribución de la marihuana, sin embargo, esto ha generado que entre los adolescentes aumente el uso y disminuya la percepción del riesgo potencial a la salud. En la actualidad ya ha sido adecuadamente estudiado el efecto del uso persistente de marihuana, por ejemplo, el grupo de A. Caspi et al en 2020 analizó el grupo Dunedin (una cohorte prospectiva de 1037 personas que se siguieron desde el año de edad y hasta los 38 años) demostrando que el uso persistente está asociado con una disminución en el coeficiente intelectual, cuyo déficit no puede recuperarse aún después de abandonar la sustancia, además de asociarse a un riesgo aumentado en adolescentes para desarrollar psicosis. (32).

En Europa se ha optado por la despenalización y la legalización de su consumo y distribución, lo que ha dado paso a que los llamados “dispensarios” de ésta sustancia

puedan distribuir compuestos con mayores concentraciones de Tetrahidrocanabinol en diversas presentaciones como comestibles o extractos que tienen una mayor potencia. Otros países han legalizado su uso como Uruguay y Canadá, o como Estados Unidos, donde 34 de sus estados ya permiten su uso con fines terapéuticos para brindar neuroprotección en enfermedades neurodegenerativas y por sus efectos benéficos en varias enfermedades, incluyendo inflamación, dolor crónico, cáncer, adicciones y epilepsia. (11, 33).

Un evento importante en la historia del uso terapéutico de derivados del Cannabis, específicamente CBD sucedió en 2013 cuando la cadena televisiva estadounidense CNN transmitió la historia realizada por el doctor Shackelford de la menor Charlotte Figi, femenina de 5 años nacida en Colorado y diagnosticada a los 3 meses de edad con síndrome de Dravet. Sus padres lograron en conjunto con un laboratorio particular sintetizar y producir un extracto líquido de administración oral con altas concentraciones de CBD con una mínima porción de THC al que nombraron “Charlotte’s Web” (La telaraña de Charlotte). Posterior a 3 meses de tratamiento con el extracto las crisis de la menor disminuyeron en más del 90%. En el mes 20 de uso Charlotte ya podía realizar varias actividades de autocuidado presentando solo 2-3 crisis tónico-clónicas nocturnas por mes. (20).

El anterior suceso generó un aumento en la atención mediática y provocó que la comunidad científica se interesara más en el estudio de la sustancia derivando en los ensayos realizados por Devinsky et al y Thiele et al que son un parteaguas en el uso de Canabidiol medicinal para epilepsia.

Los productos que contienen CBD incluyen preparaciones con extractos de pureza variable, CBD sintéticos, productos que contienen CBD y THC en diferentes combinaciones y varias formas de CBD artesanal incluyendo extractos caseros y de procedencia ilícita. Cabe señalar que el control regulatorio de estas formulaciones es inadecuado en la mayoría de los países.

En 2014 el fármaco Epidiolex logró convertirse en el primer medicamento con base en CBD aprobado por la FDA (Food and Drug Administration) para el tratamiento de Síndrome de Dravet y Síndrome de Lennox-Gastaut en pacientes mayores de 2 años. (24, 33).

En el caso particular de México, la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (Cofepris), organismo adscrito a la Secretaría de Salud encargado de la regulación sanitaria en el país, aprobó en 2016 las solicitudes para 38 productos con base en el aceite de cáñamo, sustancia que contiene el Canabidiol (CBD), dividiéndolos en los

rubros de Materia prima, Suplemento alimenticio, Cosméticos y Alimentos. En 2016, RSHO-X™ se convirtió en el primer producto legal de cannabis en México, aunque aún no se le ha conferido la denominación de grado farmacéutico. Se vende en presentación de 236 ml y una concentración de 21 mg/mL. (34).

El 7 de enero de 2017, la Asamblea Constituyente de la Ciudad de México modificó la Carta Magna con miras a ampliar los derechos para el uso de la planta y sus derivados con fines terapéuticos y el uso lúdico. Finalmente, el 16 de febrero de 2019 la Primera Sala de la Suprema Corte de Justicia de la Nación declaró inconstitucional la prohibición del **uso recreativo** de la planta por lo que es legal la posesión de hasta 5 gramos para el consumo personal en el país, pero aún no está aprobado para uso medicinal en México. (37).

La epilepsia farmacorresistente representa uno de los principales motivos de consulta y hospitalización en el servicio de neurología pediátrica, muchos de los pacientes acuden ya con un tratamiento de exocannabinoides de diversos tipos y preparaciones (sintetizadas y vernáculas) que son diversos tipos, calidades y concentraciones. En base a lo anterior es necesario conocer la evolución que tienen los pacientes que reciben estos compuestos como terapia adjunta; además, actualmente no se cuenta con suficiente experiencia con el uso de exocannabinoides para el manejo de epilepsia farmacoresistente, sean de preparación industrial o vernácula, por lo que es importante conocer el efecto que el uso de estos compuestos tiene en la frecuencia de crisis en nuestra población pediátrica con epilepsia farmacoresistente.

El presente trabajo es un estudio retrospectivo en el que fue seguida durante 12 meses una cohorte de pacientes pediátricos con epilepsia farmacorresistente a los cuales se le adicionó a su terapia antiepiléptica exocannabinoides en su modalidad sintética o artesanal por decisión parental.

Este estudio se realizó con el objetivo de describir y analizar la eficacia de los exocannabinoides como terapia de adición mediante el conteo del número de crisis en pacientes pediátricos con epilepsia farmacorresistente contabilizado por los padres o cuidadores a través bitácora basal y de seguimiento a los 3, 6 y 12 meses de administración. También se intentó describir los efectos adversos observados y

reportados por los padres y finalmente describir e identificar si existe modificación en el patrón del electroencefalograma entre el basal y el final o de control, es decir, realizado posterior a la administración del tratamiento de adición.

Para lograr los objetivos descritos se siguió la siguiente metodología: se revisaron los expedientes electrónicos y físicos disponibles de un listado de pacientes con epilepsia farmacorresistente manejados con exocanabinoides de la clínica de epilepsia existente en el Servicio de Neurología Pediátrica.

Fueron incluidos en el estudio: niños de ambos géneros con edades de 1 a 18 años, con diagnóstico de epilepsia farmacorresistente y cuyos padres llevaran bitácora con el número de las crisis tanto de 3 meses previos al inicio del exocanabinoide como mensual para poder recabar los cortes de 3, 6 y 12 meses. Se excluyeron del estudio aquellos que fallecieran en cualquier momento del seguimiento y en casos que el exocanabinoide tuvo que suspenderse por efecto adverso importante.

Dentro de las variables incluidas fueron las siguientes: Edad cronológica, género, edad de inicio de la epilepsia, edad entre el inicio de la epilepsia y el inicio de tratamiento con exocanabinoide, tipo y dosis de medicamento antiepiléptico, tipo de exocanabinoide empleado y dosis ponderal. Dentro de las variables de impacto se describió y analizó la bitácora parental de crisis con cortes basal, 3, 6 y 12 meses de seguimiento las cuales debían constar en el expediente electrónico y electroencefalograma tanto basal como de seguimiento.

Todas las variables fueron vaciadas y analizadas mediante programa SPSS versión 22 y el análisis para las variables demográficas fue con medidas de tendencia central y dispersión mientras que las de impacto fueron analizadas con pruebas no paramétricas (Chi cuadrada, Prueba de Wilcoxon, Correlación de Spearman).

## X. RESULTADOS

De un total de 173 pacientes de la clínica de epilepsia se incluyeron 14 pacientes, de los cuales 12 tuvieron un seguimiento completo de 12 meses mientras que 2 solo concluyeron los primeros 6 meses. De estos pacientes 6 fueron hombres y 8 mujeres con lo que se obtiene una relación de 1:1.3.

En cuanto a la edad cronológica de los pacientes al momento del estudio se encontró una mediana de 10.5 años con rango de 4 a 18 años; mientras que para la edad de Inicio de la Epilepsia hubo una mediana de 6 meses con un rango de 0 a 48 meses.

El inicio de canabinoide como terapia de adición fue tardío alcanzando una mediana de 89.5 meses y un rango de 5 a 162 meses, mientras que la duración de tratamiento con exocanabinoides fue de 14.5 meses con un rango amplio de 6-33 meses.

En cuanto al tipo de epilepsia se encontraron ocho síndromicas (57%), de los cuales 7 tienen el diagnóstico de Síndrome de Lennox-Gastaut y uno Síndrome de West. Seis presentaron epilepsias no síndromicas (43%), de ellos dos tienen el diagnóstico de epilepsia no clasificable, dos con epilepsia generalizada motora y dos con focal motora. Tabla 1.

En cuanto al tipo de Exocanabinoide utilizado encontramos 4/14 (28.5%) utilizaron la forma artesanal y a 10/14 (71.5%) se les administraba CBD sintetizado de diferentes laboratorios y concentraciones. Un paciente con *Epidiolex* (100mg/ml), 3/14 (21.4%) *RhOIL* 2.5 (21mg/mL), 2/14 (14.2%) *RhOIL* 5 (21 mg/mL), 2/14 (14.2%) *RhOIL* MAX (42 mg/mL) y 2/14 (21.4%) *HempOIL* (21 mg/mL). La mediana de dosis calculable fue de 5.25 mg/kg/día (rango 2.4-10 mg/kg/día).

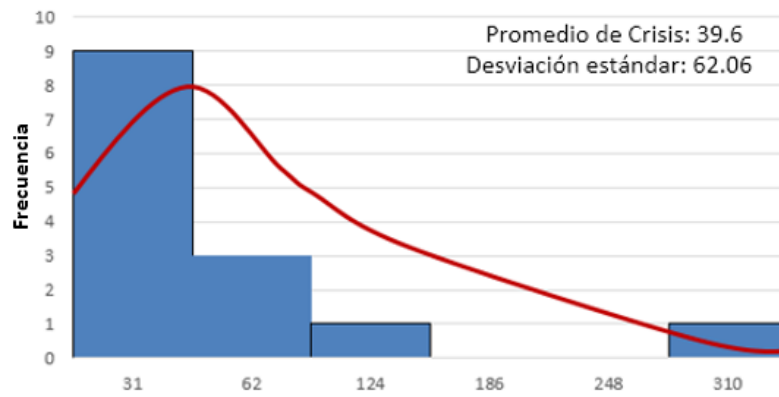
Al realizar prueba de Kolmogorov-Smirnov se encontró una distribución en cuanto a las crisis hacia la izquierda por lo que se utilizó estadística no paramétrica (Fig. 1). En cuanto al número de crisis en general se obtuvo una mediana basal de 17 crisis/ día (rango 6-72).

Se consideró mejoría cuando los pacientes presentaron disminución en la frecuencia de crisis de  $\geq 50\%$ , por lo que 13/14 cumplieron dicho criterio para 3 meses (mediana de 2.3 crisis/día; rango 0-19) y 6 meses (mediana de 1.8 crisis/día; rango 0-12) con el uso de exocanabinoide. En el grupo de seguimiento a 12 meses encontramos que 12/12 de los pacientes presentaron mejoría con una mediana de 1.95 crisis/día (rango 0-7.5). Dos pacientes se encontraban libres de crisis a los 3, 6 y 12 meses. Cabe mencionar que la mayor respuesta en el porcentaje de mejoría de número de crisis se obtuvo a los 6 meses.

TABLA 1. Datos demográficos y generales de pacientes epilépticos (n=14) con terapia de adición con Exocanabinoides.

| CARACTERÍSTICA                            | Número     | Ro Spearman |               |
|-------------------------------------------|------------|-------------|---------------|
| <b>Sexo</b><br>Rel 1:1.3                  | 6 Hombres  | 0.240       |               |
|                                           | 8 Mujeres  | p=0.408     |               |
| <b>Origen</b>                             | 7 CDMX     | 0.277       |               |
|                                           | 7          | p= 0.337    |               |
| Edad:                                     | Mediana    | Rango       | Ro Spearman   |
| Cronológica                               | 10.5 años  | (4 a 18)    | 0.104 p=0.725 |
| Inicio Epilepsia                          | 6 meses    | (0 a 48)    | 0.277 p=0.337 |
| Inicio de Exocanabinoides                 | 89.5 meses | (5 a 162)   | 0.103 p=0.726 |
| Tiempo de tratamiento con Exocanabinoides | 14.5 meses | (6 a 33)    | 0.380 p=0.180 |
| Tipo de Epilepsia                         | Número     | Ro Spearman |               |
| <b>Epilepsia Síndrónica</b><br>7 SLG,1 SW | 8          | 0.240       |               |
| <b>Epilepsia No Síndrónica</b>            | 6          | p=0.408     |               |

Figura 1. Distribución de numero de crisis en 14 niños con epilepsia farmacorresistente con Kolmogorov-Smirnov = 0.247.



Gráfica 1. Respuesta a tratamiento con exocanabinoide No. Crisis total, seguimiento a 3, 6, 9 y 12 meses.

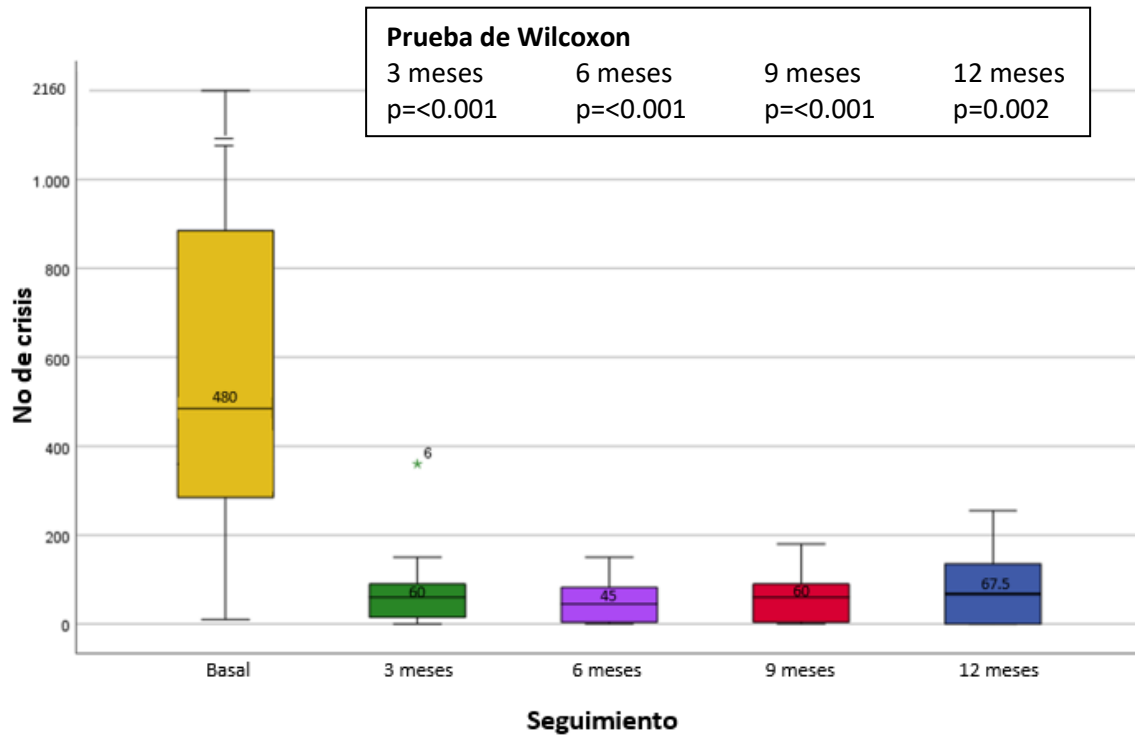




Figura 2. Tipo de epilepsia, síndrónica y no síndrónica con su grado de respuesta a Exocanabinoide en No. Crisis total. Seguimiento a 3, 6 y 12 meses.

Epilepsia síndrónica

| Paciente | 3 meses | 6 meses | 12 meses |
|----------|---------|---------|----------|
| 2        | BR      | BR      | BR       |
| 3        | PR      | PR      |          |
| 4        | BR      | BR      |          |
| 6        | BR      | BR      | BR       |
| 7        | REM     | REM     | REM      |
| 8        | BR      | BR      | BR       |
| 9        | REM     | REM     | REM      |
| 12       | REM     | REM     | REM      |

Epilepsia No síndrónica

| Paciente | 3 meses | 6 meses | 12 meses |
|----------|---------|---------|----------|
| 1        | BR      | BR      | BR       |
| 5        | BR      | BR      | BR       |
| 10       | BR      | BR      | BR       |
| 11       | BR      | BR      | REM      |
| 13       | BR      | BR      | BR       |
| 14       | BR      | BR      | BR       |

REM (Remisión >99%); BR (Buena respuesta, <99%, >50%); PR (Pobre respuesta, <50%, >20%); MR (Mala respuesta <20%).

4/14 REM; 9/14 BR; 1/14 PR. Ro Spearman. 0.240 (p=0.408) Wilcoxon p=0.059

No hay relación estadísticamente significativa entre la mejoría en la frecuencia de crisis al administrar exocanabinoide y el tipo de epilepsia, reflejado por el valor de Ro de Spearman para las variables, así como la prueba de Wilcoxon, sin embargo, si existe mejoría clínica, observándose 3 pacientes con remisión de crisis en el grupo de epilepsias síndrónicas.

Figura 3. Tipo de CBD utilizado y su respuesta en el número total de crisis

Exocanabinoide Sintetizado

| Paciente | Basal | 3 meses | 6 meses | 12 meses |
|----------|-------|---------|---------|----------|
| 1        | 1110  | 60      | 45      | 210      |
| 3        | 150   | 90      | 90      | .        |

|                        |      |         |         |         |
|------------------------|------|---------|---------|---------|
| 4                      | 360  | 60      | 6       | .       |
| 5                      | 1200 | 60      | 60      | 75      |
| 6                      | 2010 | 360     | 150     | 255     |
| 8                      | 2160 | 30      | 30      | 120     |
| 9                      | 300  | 0       | 0       | 0       |
| 11                     | 360  | 90      | 45      | 0       |
| 12                     | 1200 | 0       | 0       | 0       |
| 13                     | 600  | 150     | 150     | 150     |
| <b>Prueba Wilcoxon</b> |      | p=0.005 | p=0.005 | p=0.012 |

#### Exocanabinoide Artesanal

| Paciente               | Basal | 3 meses | 6 meses | 12 meses |
|------------------------|-------|---------|---------|----------|
| 2                      | 360   | 90      | 90      | 90       |
| 7                      | 660   | 0       | 0       | 0        |
| 10                     | 360   | 30      | 8.4     | 8.4      |
| 14                     | 270   | 90      | 75      | 60       |
| <b>Prueba Wilcoxon</b> |       | p=0.068 | p=0.068 | p=0.068  |

Por lo que se refiere al grado de respuesta de los pacientes epilépticos de acuerdo al tipo de exocanabinoide utilizado se encontró que hubo mejor respuesta cuando se empleo el sintético en comparación con el artesanal como lo muestra la Ro de Spearman (-0.949,  $p=0.05$ ) expresando una relación inversa en la frecuencia de crisis y la administración de exocanabinoide artesanal y sintético, con una relación significativa entre la modificación de frecuencia de crisis y la administración de exocanabinoide sintetizado.

Se aplicó prueba de Wilcoxon por seguimiento de muestra para la Frecuencia de crisis a 3 meses ( $p=0.001$ ), 6 meses ( $p=0.001$ ) y 12 meses ( $p=0.002$ ) encontrando una relación estadísticamente significativa entre la administración de Exocanabinoide y la disminución en la frecuencia de crisis durante el intervalo de tiempo del seguimiento, con un porcentaje de mejoría (medianas) a 3 meses del 83.2%, a 6 meses 90.25% y 12 meses 93.6%.

Para el análisis de la respuesta bioeléctrica al uso de exocanabinoide se tomo el electroencefalograma basal, que fue tomado al menos 3 meses previo a inicio del exocanabinoide y el electroencefalograma de seguimiento a los 6 meses posterior al uso del Exocanabinoide, se encontró que hubo mejoría, ya sea en el número de paroxismos  $\geq 50\%$ , o bien en la actividad de base en 4/14 pacientes (28.5%); de estos pacientes dos tenían Síndrome de Lennox-Gastaut y 2 epilepsias no sindrómicas (uno con epilepsia generalizada motora y otro no clasificable). Esto tradujo que aunque hay una considerable

mejoría clínica parece que los pacientes tratado con Exocanabinoide no tienen impacto importante en la respuesta bioeléctrica. Figura 4.

Figura 4. Caracterización de los pacientes epilépticos con buena respuesta bioeléctrica al uso de exocanabinoides (n=4).

| Paciente | Diagnóstico                                                                                                     | EEG Previo- Normal o Anormal | Descripción del EEG Previo                                                                                                                                    | EEG de Control MEJORIA | Descripción del EEG Posterior                                                                                  |
|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5        | Esclerosis mesial bitemporal y epilepsia generalizada tónico-clónica.                                           | Anormal                      | Ritmo lento generalizado y con paroxismos de punta y punta onda lenta en región frontal y temporal bilateral                                                  | Si                     | Lento para la edad, sin paroxismos                                                                             |
| 9        | Sd de Lennox Gastaut e hipoplasia del cuerpo calloso                                                            | Anormal                      | Paroxismos de punta y punta onda lenta generalizados de alto voltaje de predominio en hemisferio izquierdo compatibles con patrón de hipsarritmia no clásica. | Si                     | Actividad de base lenta generalizada con escasos paroxismos de punta onda de predominio hemisférico izquierdo. |
| 12       | Sd de Lennox Gastaut secuelas de hipoxia neonatal.                                                              | Anormal                      | Paroxismos constantes de onda aguda- onda lenta generalizados, que organizan en 2.5hz                                                                         | Si                     | Lento para la edad con ritmo en banda theta con presencia de ondas agudas esporádicas en occipital derecho.    |
| 13       | Epilepsia no clasificable con componente motor, hipoplasia de cuerpo calloso y polimicrogiria parietal derecha. | Anormal                      | Lento generalizado con paroxismos de ondas agudas y complejos de onda aguda y onda lenta en región parieto-occipital con generalización secundaria.           | Si                     | Lento para la edad con frecuencia de 5-7 Hz, integra gradiente anteroposterior sin paroxismos                  |

En cuanto a los efectos indeseables de Exocanabinoides a 3, 6 y 12 meses, no se reportó por la familia ninguno relacionado a la administración de exocanabinoide.

Todos los pacientes contaban con politerapia de fármacos antiepilépticos, con una mediana de 3 medicamentos (rango 2-4), llamó la atención que hubo 5 casos en los que al medir los niveles de Valproato se observó un incremento en los niveles de éste pero no sabemos si de debió a incrementos en las dosis ponderales o a otro factor por lo que se requiere mayor muestra sobre este rubro para poder entender este hallazgo. Tabla 4.

Figura 5. Hallazgo de los Niveles séricos de valproato en 5 pacientes de la muestra que recibieron exocanabinoide y tenían valproato como manejo base de politerapia.

| Paciente | Tipo de Epilepsia | Nivel sérico de AVP Previo al uso Exocanabinoide (rango 347-693) | Nivel sérico de AVP Posterior al uso Exocanabinoide (rango 347-693) |
|----------|-------------------|------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| P1       | No síndrómica     | 529                                                              | 624                                                                 |
| P4       | Sindrómica        | 715                                                              | 766                                                                 |
| P6       | Sindrómica        | 555                                                              | 693                                                                 |
| P10      | No síndrómica     | 72                                                               | 436                                                                 |
| P11      | No síndrómica     | 530                                                              | 1019                                                                |

## XI. DISCUSIÓN

Con el descubrimiento del sistema endógeno de cannabinoides por el grupo de Gérard, Mechoulam y Devane los compuestos derivados del Cannabis han sido objeto de estudio en la medicina moderna. Actualmente la eficacia de dichos productos para el tratamiento de la epilepsia es controversial, desde el punto de vista legal y médico; sin embargo, con el estudio realizado en 2013 por Porter et al se abrió la posibilidad de administrar el fitocanabinoide Canabidiol para el tratamiento de la epilepsia en pediatría y a partir de los estudios de Devinsky et al en 2017 la comunidad científica se ha alertado sobre la utilidad de dicho compuesto.

En nuestro estudio la mediana de edad cronológica fue de 10.5 años con rango de 4-18 años lo que concuerda con los estudios reportados a nivel internacional de Franco et al y Neubauer et al en donde la mediana de edad fue de 10.5 y 8 años respectivamente, y en cuanto al primer estudio de Devinsky et al el rango de edad oscilaba de 2 a 18 años con una media de 15 años. La mediana de edad de inicio de epilepsia en nuestra serie fue de 6 meses con un rango 0 a 48 meses, semejante a la serie de Franco et al donde la mediana fue de 8 meses con rango de 1 a 58 meses. Acerca de la edad de inicio de tratamiento con exocanabinoide en nuestra serie la mediana de tiempo en meses desde el inicio de la epilepsia al inicio del Exocanabinoide fue de 89.5 meses (rango de 5 – 162 meses) lo que concuerda con el estudio de Porter et al donde la media fue de 81 meses siendo el único estudio donde reportan este dato. En cuanto a la etiología de la epilepsia en nuestra serie 14/14 fueron estructurales lo que concuerda con la mayoría de los trabajos publicados sobre la eficacia de CBD en epilepsia pediátrica a excepción del primer trabajo de Devinsky et al (estructurales y “otras formas encefalopáticas de epilepsia”) y Neubauer et al (36 pacientes, 20 con epilepsia síndrómica y 16 con epilepsia farmacorresistente no especificada).

Sobre el tipo de epilepsia a la cual se le administró exocanabinoide comentamos que a nivel internacional los protocolos de eficacia del primer estudio de Devinsky et al y los estudios de Thiele et al, Miller et al y McCoy et al abarcan únicamente epilepsias síndrómicas, sin embargo, en nuestra serie integramos pacientes con epilepsias síndrómicas y no síndrómicas haciendo alusión al segundo estudio de Devinsky y presentamos 8/14 pacientes con epilepsia síndrómica (57%) de los cuales 7 tienen el diagnóstico de Síndrome de Lennox-Gastaut y uno de Síndrome de West y 6/14 de los

pacientes con epilepsia no síndrómica (43%) lo que asemeja al universo de estudio de Neubauer et al quien analizó 36 pacientes, 20 de ellos con epilepsia síndrómica (55.5%), dieciocho con diagnóstico de síndrome de Lennox- Gastaut, uno con síndrome de Landau-Kleffner y uno con síndrome de Ohtahara, además de 16 con epilepsia farmacorresistente no especificada (44.5%). En este campo comentamos que es necesario la realización de más estudios de eficacia del CBD en pacientes con epilepsias no síndrómicas.

Acerca del tipo de exocanabinoide administrado en nuestra serie 4/14 (28.5%) utilizaron la forma artesanal y a 10/14 (71.5%) se les administraba CBD sintetizado de diferentes laboratorios (Epidiolex (100mg/ml) 1/14, RhOIL 2.5 (21mg/mL) 3/14, RhOIL 5 (21 mg/mL) 2/14, RhOIL MAX (42 mg/mL) 2/14 y HempOIL (21 mg/mL) 2/14, lo anterior contrasta con la totalidad de estudios publicados en los cuales se utiliza únicamente CBD sintetizado. Acerca de la dosis utilizada la mediana de dosis calculable en nuestra serie fue de 5.25 mg/kg/día (rango 2.4-10 mg/kg/día) lo que concuerda con la literatura de Devinsky et al, Thiele et al, Miller et al, McCoy et al y Neubauer et al en donde el rango de dosis ponderal se extiende de 1 a 50 mg/kg/día, sin afectar los resultados obtenidos.

En nuestra serie los pacientes contaban con politerapia de fármacos antiepilépticos, con una mediana de 3 medicamentos y rango de 2 a 4, similar a lo reportado por Thiele et al, Miller et al y Devinsky et al en su primer estudio en el cual en promedio a cada uno de los participantes ya se les estaba administrando 3 fármacos, lo que nos habla de la refractariedad de los distintos tipos de epilepsia en todo el mundo y la escasez de terapias alternativas en pediatría para este problema de salud.

En cuanto a la respuesta observada por la administración de exocanabinoide obtuvimos una mediana basal de 17 crisis/ día (rango 6-72) y se consideró mejoría cuando los pacientes presentaron disminución en la frecuencia de crisis de  $\geq 50\%$  (parámetro utilizado internacionalmente). En nuestra serie 13/14 cumplieron dicho criterio para 3 meses (mediana de 2.3 crisis/día; rango 0-19) y 6 meses (mediana de 1.8 crisis/día; rango 0-12) con el uso de exocanabinoide. En el grupo de seguimiento a 12 meses encontramos que 12/12 de los pacientes presentaron mejoría con una mediana de 1.95 crisis/día (rango 0-7.5). Dos pacientes se encontraban libres de crisis a los 3, 6 y 12 meses, lo que concuerda con el trabajo de Franco et al en donde la reducción de la frecuencia de crisis varió de un 24 a un 100%, con lo publicado por Miller et al que reportó disminución del 56% en la frecuencia de crisis por mes, con el grupo de trabajo de Porter et al que lograron reducción en la frecuencia de las crisis en un 25-80% y con Devinsky et al en su segundo estudio al lograr disminución en la frecuencia de crisis del 41.9 al 100%.

Comentamos que en cuanto a la disminución de la frecuencia de crisis en el grupo de epilepsias síndromicas y no síndromicas se encontró que hubo mejor respuesta cuando se empleó el sintético en comparación con el artesanal como lo muestra la Ro de Spearman (-0.949,  $p=0.05$ ) expresando una relación inversa en la frecuencia de crisis y la administración de exocanabinoide, lo que contrasta con lo expuesto anteriormente acerca de que prácticamente la totalidad de estudios publicados hasta el momento solo administran exocanabinoide a epilepsias síndromicas.

Nuestra serie logró probar significancia estadística de la reducción en la frecuencia de crisis mediante la prueba de Wilcoxon a 3 meses ( $p=0.001$ ), 6 meses ( $p=0.001$ ) y 12 meses ( $p=0.002$ ) sin importar la formulación utilizada o el tipo de epilepsia.

Sobre el tiempo de tratamiento en nuestra serie la mediana de la duración en meses fue de 14.5 meses (rango 6-33 meses), similar al grupo de trabajo de Franco et al en donde la duración del tratamiento variaba de 10 días a 57 meses, pero que contrasta con otros estudios como el de Devinsky et al en el que la duración fue solo de 3 meses y medio, el de Miller et al que fue de 3 meses y medio y Huntsman et al de 5 meses de tratamiento. El hecho de poder explorar la evolución de los pacientes por un periodo de tiempo un poco más extenso mejora el seguimiento general y la identificación de posibles efectos indeseables.

Dicho lo anterior, acerca de los efectos indeseables de la medicación de Exocanabinoides a 3, 6 y 12 meses, no se encontraron datos patológicos directa o indirectamente relacionados a la administración de la droga lo que se contrapone a lo expuesto por Billakota et al quien refiere que son la somnolencia, la Hiporexia, la presencia de Diarrea y la Fatiga los más comúnmente reportados.

Cabe mencionar las modificaciones en los niveles séricos de las drogas antiepilépticas durante la administración de exocanabinoides. Varias publicaciones como la de Billakota et al hablan de las interacciones farmacológicas que tienen lugar, principalmente con Clobazam al mejorar la biodisponibilidad de este, así como el aumento de las enzimas hepáticas al administrar conjuntamente CBD y AVP predominantemente los primeros dos meses; sin embargo, no se encontró ningún reporte sobre la modificación en los niveles séricos de ningún fármaco, específicamente el Ácido Valproico. En nuestra serie se obtuvo significancia estadística ( $p= 0.001$ ) en el aumento de niveles séricos de Ácido Valproico durante el tiempo de administración de Exocanabinoide, sin embargo, la muestra es muy

pequeña para asegurar este hallazgo y deberá ser explorada a mayor profundidad en otros protocolos.

Finalmente, los Cambios observados en el electroencefalograma apoyados por el estudio de Huntsman et al son expresados en la disminución de paroxismos y/o la reducción del índice puntas por segundo. En nuestra serie Encontramos que 4/14 (28.5%) mejoraron y 10/14 (71.5%) no lo hicieron y la mejoría de crisis clínicas no se correlacionó con la mejoría del patrón eléctrico lo que concuerda con lo expuesto por Neubauer et al. "...Canabidiol podría o no mejorar la descarga paroxística en el electroencefalograma, sin embargo, dichos cambios no están necesariamente relacionados con la presencia de crisis clínicas". Esto se correlacionó con nuestra serie concluyendo que, aunque hay una considerable mejoría clínica parece que los pacientes tratados con exocanabinoide no tienen impacto en el patrón bioeléctrico. Se deberá continuar la investigación para llegar a evidencia concluyente sobre la administración de CBD y la mejoría o no del patrón eléctrico.



## XII. CONCLUSIONES

- El exocanabinoide mejoró la frecuencia de todos los tipos de crisis de forma estadísticamente significativa mediante la prueba de Wilcoxon  $p=0.001$ .
- En cuanto al tipo de epilepsia parece que los exocanabinoides en esta muestra actúan en ambos tipos Síndrómica o no síndrómica ( $p=0.05$ ).
- Esto sugiere que la adición de exocanabinoides para el tratamiento de epilepsia farmacorresistente independientemente del tipo usado puede mejorar la frecuencia de crisis sin tener efectos indeseables serios.
- La administración de exocanabinoides parece no modificar el patrón eléctrico, y si lo hace no se relaciona con la modificación de crisis clínicas.
- Debe vigilarse el nivel sérico de ácido Valproico cuando se administra juntamente con algún Exocanabinoide.

## XIV. ANEXOS

| Ficha de recolección de datos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                         |                |                |                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|----------------|----------------|-----------------|
| <b><u>Nombre del estudio:</u></b><br><b>Modificación en la Frecuencia de crisis en niños con epilepsia farmacorresistente que tienen terapia de adición con exocannabinoides en el CMN "20 de Noviembre". Serie de casos en 5 años.</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                         |                |                |                 |
| <b><u>1. N° de expediente e Iniciales:</u></b><br>NOMBRE: _____                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                         |                |                |                 |
| <b><u>2. Sexo:</u></b> M____ F____                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                         |                |                |                 |
| <b><u>3. Edad cronológica:</u></b> _____ <u>Años-meses</u> _____/_____<br><b><u>4. Edad inic. epilepsia:</u></b> _____/_____<br><b><u>5. Edad inicio Tx CBD:</u></b> _____/_____<br><br><b><u>6. Lugar de Origen</u></b><br>CDMX..... <input type="checkbox"/><br>Foránea..... <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                         |                |                |                 |
| <b><u>Tipo de Epilepsia</u></b><br>7. Sindromica..... <input type="checkbox"/> _____ Especificar _____<br>7.1. Tipo de epilepsia Focal <input type="checkbox"/> Especificar tipos de crisis _____ Generalizada <input type="checkbox"/><br>8. No Sindromica..... <input type="checkbox"/> _____ Especificar _____<br>8.1 Tipo de epilepsia Focal <input type="checkbox"/> Especificar tipos de crisis _____ Generalizada <input type="checkbox"/><br>9. Tipo de Exocanabinoide..... Sintetizado <input type="checkbox"/> Artesanal <input type="checkbox"/> _____ Especificar _____<br>10. Peso _____ Dosis Ponderal _____<br>11. Efectos indeseables: Inmediatos..... Especificar 24-48 hr <input type="checkbox"/><br>Mediatos..... Especificar 48 a 72 hrs <input type="checkbox"/><br>Tardíos..... Especificar 72hr a 7 días <input type="checkbox"/><br>12.- Número y tiempo de crisis medido por bitácora parental en meses |                         |                |                |                 |
| <b>Tiempo de crisis</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Basal- 3 meses previos. | 3 meses de uso | 6 meses de uso | 12 meses de uso |

|       |  |  |  |  |
|-------|--|--|--|--|
| Horas |  |  |  |  |
|-------|--|--|--|--|

|                         |                        |                |                |                 |
|-------------------------|------------------------|----------------|----------------|-----------------|
| <b>Numero de crisis</b> | Basal- 3 meses previos | 3 meses de uso | 6 meses de uso | 12 meses de uso |
| Mensual                 |                        |                |                |                 |

**EEG:**

13. Previo Tratamiento con exocanabinoide.  
Especificar. \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Control anual con Tratamiento con exocanabinoide.  
Especificar. \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

14.- Antiepilépticos utilizados en conjunto a exocanabinoide:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

15.- Níveis séricos de Valproato de Magnesio o Carbamazepina.

|                       |                           |                |
|-----------------------|---------------------------|----------------|
| FAE                   | NS Basal- 3 meses previos | 6 meses de uso |
| Valproato de Magnesio |                           |                |
| Carbamazepina         |                           |                |

## XV. BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Raphael Mechoulam, Mier Bialer. Hiding in plain sight: The discovery of the endocannabinoid system. Epigraph ILAE. 2019.Vol. 21. Pág. 1-4. Reino Unido.
- 2.- Neal Joshi, Emmanuel S. Endocannabinoid System Components: Overview and Tissue Distribution. In. Recent Advances in Cannabinoid Physiology and Pathology. Springer Nature. Suiza. Primera Edición. Año: 2019. Pág. 1-12.
- 3.- Patrick Kwan, Alexis Arzimanoglou. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. Epilepsia, ILAE. 2010. Vol. 51. Cap. 6. Pág. 1069–1077. Reino Unido.
- 4.- Christopher Campbell. Cannabinoids in Pediatrics. Journal of Pediatric Pharmacology & Therapeutics. 2017. Vol. 22(3). Pág. 176–185. Florida, USA.
- 5- Richard Huntsman, Richard Tang-Wai. Cannabis for Pediatric Epilepsy. Journal of Clinical Neurophysiology. 2020. Vol. 37. Pág. 1-7. Canadá.
- 6.- Instituto Nacional de Estadística y Geografía México; 2016. URL: <http://www3.inegi.org.mx/sistemas/mexicocifras/default.aspx?e=09>.
- 7.- Peter Camfield, Carol Camfield. Incidence, prevalence and aetiology of seizures and epilepsy in children. Epileptic Disorders. 2015. Vol. 17 (2). Pág. 117-123. Canadá.
- 8.- Ingrid Scheffer, Samuel Berkovic. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. Epilepsy. ILAE. 2017. Vol 58. Cap. 4. Pág. 512-521. Reino Unido.
- 9.- Kari Modalsli Aaberg, Pal Suren. Seizures, syndromes, and etiologies in childhood epilepsy: The International League Against Epilepsy 1981, 1989, and 2017 classifications used in a population-based cohort. Epilepsia. 2017. Vol. 1. Pág. 1-12. Edimburgo. Reino Unido.
- 10.- Brooke O'Connell, David Gloss. Cannabinoids in treatment-resistant epilepsy: A review. Elsevier. Epilepsy & Behavior. 2016. Pág. 1-8. Nueva York. USA.
- 11.- Shenglong Zou, Ujendra Kumar. Cannabinoid Receptors and the Endocannabinoid System: Signaling and Function in the Central Nervous System. International Journal of Molecular Sciences. 2018. Vol. 19. Pág. 1-23. Canadá.

- 12.- Christian Hopfer, Jesse Hinckley. Capítulo 5- Substance use disorders. In. Lewis's child and adolescent psychiatry. A comprehensive textbook. Wolters Kluwer. USA. Quinta Edición. Año:2018. Página 1607-1609.
- 13.- Simona L, Francesco B. Efficacy and Safety of Cannabidiol in Epilepsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nature*. 2018. Vol. 2. Pág 1-12. Suecia.
- 14.- Marina E. Wolf. Capítulo 61- Adicción. In. Scott T. Brady. Basic neurochemistry. Principles of molecular, cellular and medical neurobiology. Elsevier Academic Press. USA. Octava edición. Año: 2012. Página 1045-1048.
- 15.- Anna N. Bukiya. Physiology of the Endocannabinoid System During Development. *Experimental Medicine and Biology*. Springer Nature. 2019. Pág. 13-37. Suiza.
- 16.- Jerzy Szaflarski , Martina Bebin. Cannabis, cannabidiol, and epilepsy — From receptors to clinical response. *Epilepsy and Behavior*. Vol. 41. Pág. 277-282. 2015. Birmingham. USA.
- 17.- Ibeas C, Chen T. Molecular targets of cannabidiol in neurological disorders. *Springer. Neurotherapeutics*. 2015. Vol. 12. Pág. 699–730. Reino Unido.
- 18.- Santoshi Billakota, Orrin Devinsky. Cannabinoid therapy in epilepsy. *Current opinion*. 2019. Vol. 32-2. Pág. 220-226. Nueva York. USA.
- 19.- Porter B, Jacobson C. Report of a parent survey of cannabidiol-enriched cannabis use in pediatric treatment-resistant epilepsy. *Epilepsy and Behavior*. 2013. Vol 29. Pág 574-577. Stanford. USA.
- 20.- V. Franco, Emilio P. Pharmacological and Therapeutic Properties of Cannabidiol for Epilepsy. *Nature*. 2019. Pág. 1-20. Suecia.
- 21.- Devinsky O, Cross JH. Trial of cannabidiol for drug-resistant seizures in the Dravet syndrome. *N Engl J Med*. 2017. Vol. 376. Pág. 2011-2020. Reino Unido.
- 22.- Devinsky O, Patel AD, et al. Effect of cannabidiol on drop seizures in the Lennox-Gastaut syndrome. *N Engl J Med*. 2018. Vol. 378. Pág. 1888-1897. Reino Unido.
- 23.- Thiele EA, Marsh ED. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2018. Pág. 1-18. USA.
- 24.- GW Pharmaceuticals. Press release: GW Pharmaceuticals reports positive Phase 3 pivotal trial results for EPIDIOLEX (cannabidiol) oral solution in patients with seizures. Greenwich Biosciences. 2019. Pág. 1-4. Carlsbad, USA.
- 25.- Miller I, Perry MS, et al. Cannabidiol (CBD; 10 and 20 mg/kg/day) significantly reduces convulsive seizure frequency in children and adolescents with Dravet syndrome (DS):

results of a doseranging, multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. American Academy of Neurology. 2019. Pág. 1-9. Philadelphia, USA.

26.- Thiele EA, Devinsky O, Checketts D, Knappertz V. Cannabidiol treatment responder analysis in patients with Lennox-Gastaut syndrome on and off clobazam. American Epilepsy Society. 2018. Pág. 1-7. New Orleans, USA.

27.- McCoy B, Wang L, Zak M, et al. A prospective open-label trial of a CBD/THC cannabis oil in dravet syndrome. Ann Clin Transl Neur. 2018. 5:1077–1088. USA.

28.- Huntsman RJ, Tang-Wai R, Alcorn J, et al. Dosage related efficacy and tolerability of cannabidiol in children with treatment resistant epileptic encephalopathy: preliminary results of the CARE-E study. 2019. Front Neurol 10:716. USA.

29.- Neubauer D, Perković Benedik M, Osredkar D. Cannabidiol for treatment of refractory childhood epilepsies: experience from a single tertiary epilepsy center in Slovenia. Epilepsy & Behavior. 2018. Vol. 81. Pág. 79–85. Slovenia.

30.- Luigia Cristino, Tiziana Bisogno. Cannabinoids and the expanded endocannabinoid system in neurological disorders. Nature Reviews. Neurology. 2019. Pág 1-21. Italia

31.- Simona Lattanzi, Francesco Brigo. Efficacy and Safety of Cannabidiol in Epilepsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. Springer Nature. 2018. Pág. 1-14. Suecia.

32.- Avshalom Caspi, Renate M. Longitudinal Assessment of Mental Health Disorders and Comorbidities Across 4 Decades Among Participants in the Dunedin Birth Cohort Study. Jama Network. 2020. Vol. 3. Pág. 1-14. USA.

33.- Jesse Elliott, Deirdre DeJean. Cannabis-based products for pediatric epilepsy: A systematic review. Epilepsia. ILAE. 2018. Pág. 1-14. Canadá.

34.- COFEPRIS (30 de octubre de 2018). «Oficio No. SOO/143/2018».

35.- Samba Reddy. The Utility of Cannabidiol in the Treatment of Refractory Epilepsy. Clinical Pharmacology & Therapeutics. 2016. Pág. 1-7. Texas. USA.

36- Robert S. Fisher, J. Helen Cross. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. Epilepsia, ILAE. 2017. Vol. 58. Cap 4. Pág. 522–530. Reino Unido.

37.- Constitución política de la ciudad de México. 2019.