

Resúmenes Epistemonikos

Medwave 2017; 17(Suppl1):e6821 doi: 10.5867/medwave.2017.6821

¿Son efectivos los cannabinoides en la epilepsia?

Autores: Javier Peña[1,2], Gabriel Rada[2,3,4,5,6]

Filiación:

[1] Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

[2] Proyecto Epistemonikos, Santiago, Chile

[3] Programa de Salud Basada en Evidencia, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

[4] Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

[5] GRADE working group

[6] The Cochrane Collaboration

E-mail: rada gabriel@epistemonikos.org

Citación: Peña J, Rada G. Are cannabinoids effective for epilepsy?. *Medwave* 2017; 17(Suppl1):e6821 doi: 10.5867/medwave.2017.6821

Fecha de publicación: 13/1/2017

Resumen

En el último tiempo se han descrito diversos beneficios con el uso de cannabinoides en diferentes situaciones clínicas. Dentro de ellas se ha planteado un posible efecto en el control de la epilepsia, pero la real utilidad clínica es tema de debate. Utilizando la base de datos Epistemonikos, la cual es mantenida mediante búsquedas en múltiples bases de datos, identificamos cinco revisiones sistemáticas que en conjunto incluyen cuatro estudios aleatorizados. Extrajimos los datos y realizamos una síntesis mediante tablas de resumen de los resultados utilizando el método GRADE. Concluimos que no está claro si los cannabinoides disminuyen la frecuencia de las convulsiones porque la certeza de la evidencia es muy baja, pero probablemente se asocian a efectos adversos frecuentes.

Problema

La epilepsia es una enfermedad que altera el funcionamiento normal del cerebro, caracterizada por crisis convulsivas estereotipadas y recurrentes. Si bien existen fármacos antiepilépticos para su control, alrededor de un 30% de los pacientes persiste con convulsiones, por lo que se ha planteado el uso de cannabinoides. Tanto el tetrahidrocannabinol como el cannabidiol tienen propiedades anticonvulsivantes, por lo que podría existir un rol mediante la activación de los receptores CB1 y/o CB2 del sistema endocannabidiol. Sin embargo, la real utilidad clínica no está clara.

Métodos

Utilizamos la base de datos Epistemonikos, la cual es mantenida mediante búsquedas en múltiples bases de datos, para identificar revisiones sistemáticas y sus estudios primarios incluidos. Con esta información generamos un resumen estructurado, siguiendo un formato preestablecido, que incluye mensajes clave, un resumen del conjunto de evidencia (presentado como matriz de evidencia en Epistemonikos), metanálisis del total de los estudios, tablas de resumen de resultados con el método GRADE, y tabla de otras consideraciones para la toma de decisión.

Mensajes clave

- No está claro si los cannabinoides disminuyen la frecuencia de las convulsiones porque la certeza de la evidencia es muy baja.
- Los cannabinoides probablemente se asocian a efectos adversos frecuentes pero transitorios.

Acerca del conjunto de evidencia para esta pregunta

<p>Cuál es la evidencia. Véase matriz de evidencia en Epistemonikos más abajo.</p>	<p>Encontramos cinco revisiones sistemáticas [1],[2],[3],[4],[5] que incluyen seis estudios primarios [6],[7],[8],[9],[10],[11], de los cuales cuatro [6],[7],[8],[9] corresponden a estudios controlados aleatorizados. Esta tabla y el resumen en general se basan en estos últimos.</p>
<p>Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios</p>	<p>Todos los estudios [6],[7],[8],[9] incluyeron pacientes con epilepsia, sin embargo, sólo un estudio [9] especifica el tipo de epilepsia (secundariamente generalizada). Dos estudios [8],[9] incluyeron epilepsia refractaria. Sólo un estudio [9] reportó la frecuencia de las convulsiones (una por semana) y un estudio [7] incluyó pacientes con retraso mental. Ningún estudio reportó la edad de los participantes, sin embargo, en dos estudios se menciona que son pacientes adultos [8],[9].</p>
<p>Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios</p>	<p>Todos los estudios [6],[7],[8],[9] compararon uso de cannabidiol vía oral, en distintas dosis y distintos periodos de tiempo, contra placebo. En un estudio se administraron 200 a 300 mg de cannabidiol al día por 18 semanas [9], en otro [7] 100 mg de cannabidiol al día por una semana y luego 200 mg al día por tres semanas, en otro [8] 200 mg de cannabidiol durante tres meses, y por último en el otro estudio [6] se utilizó placebo por seis meses y luego 300 mg de cannabidiol.</p>
<p>Qué tipo de desenlaces midieron</p>	<p>Las distintas revisiones sistemáticas identificadas [1],[2],[3],[4],[5] agruparon los desenlaces de la siguiente forma: Frecuencia de las convulsiones en un periodo determinado de tiempo (mientras dura la intervención), y efectos adversos asociados al uso de cannabidiol. Una de las revisiones [1] explicita que ninguno de los estudios reportó el periodo libre de convulsiones por 12 meses.</p>

Resumen de los resultados

La información sobre los efectos de cannabinoides en el control de la epilepsia está basada en cuatro estudios aleatorizados [6],[7],[8],[9] que incluyen 48 pacientes. Todos los estudios reportaron tanto la frecuencia de las convulsiones como los efectos adversos asociados a su uso, pero ninguna de las revisiones sistemáticas identificadas logró realizar un metanálisis con estos datos. La información sobre efectos adversos se complementó con una revisión sistemática que evalúa los efectos adversos de los cannabinoides en distintas poblaciones, e incluye 29 estudios que reportan este desenlace [12]. El resumen de los resultados es el siguiente:

- No está claro si los cannabinoides disminuyen la frecuencia de las convulsiones, porque la certeza de la evidencia es muy baja.
- Los cannabinoides probablemente se asocian a efectos adversos frecuentes pero transitorios. La certeza de la evidencia es moderada.

Cannabinoides para la epilepsia		
Pacientes	Epilepsia	
Intervención	Cannabinoides	
Comparación	Placebo	
Desenlaces	Efecto	Certeza de la evidencia (GRADE)
Disminución de la frecuencia de las convulsiones	Ningún estudio reporta efectos a largo plazo (por ejemplo, un año). A corto plazo, los estudios difieren en cuanto a sus resultados. Dos [2], [4] reportan que no hubo efecto y dos [8], [9] reportan mejoría.	⊕⊕⊕⊕ ^{1,2,3} Muy baja
Efectos adversos	La información sobre efectos adversos es pobre en los estudios identificados. Sin embargo, los efectos adversos en otras poblaciones [12] son frecuentes.	⊕⊕⊕⊕ ⁴ Moderada
<p>GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group (ver más adelante).</p> <p>¹ Se redujo la certeza de la evidencia porque el riesgo de sesgo reportado en los estudios incluidos es muy alto.</p> <p>² Se redujo la certeza de la evidencia por imprecisión.</p> <p>³ Se redujo la certeza de la evidencia por inconsistencia de los resultados entre los distintos estudios.</p> <p>⁴ Se disminuyó la certeza de la evidencia por ser indirecta, ya que proviene de pacientes con otras patologías.</p>		

Acerca de la certeza de la evidencia (GRADE)*

⊕⊕⊕⊕

Alta: La investigación entrega una muy buena indicación del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es baja.

⊕⊕⊕⊕

Moderada: La investigación entrega una buena indicación del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es moderada.

⊕⊕⊕⊕

Baja: La investigación entrega alguna indicación del efecto probable. Sin embargo, la probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es alta.

⊕⊕⊕⊕

Muy baja: La investigación no entrega una indicación confiable del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es muy alta.

* Esto es también denominado 'calidad de la evidencia' o 'confianza en los estimadores del efecto'.

† Sustancialmente distinto = una diferencia suficientemente grande como para afectar la decisión

Otras consideraciones para la toma de decisión

A quién se aplica y a quién no se aplica esta evidencia

- La evidencia presentada en este resumen se aplica a pacientes epilépticos de cualquier edad, tipo de epilepsia o tiempo de evolución; principalmente pacientes con epilepsia refractaria al tratamiento con antiepilépticos.
 - Los estudios analizados incluyen cannabidiol oral en distintas dosis, no estudiando el efecto de la cannabis fumada o vaporizada, ni el efecto del tetrahydrocannabinol. Una de las revisiones [4] desaconseja el uso de tetrahydrocannabinol fumado, debido su posible efecto proconvulsivante.
-

Sobre los desenlaces incluidos en este resumen

- Se incluyeron los desenlaces críticos para la toma de decisión en este escenario clínico, de acuerdo a la opinión de los autores de este resumen. Estos coinciden con los presentados en la revisiones sistemáticas identificadas.
 - Si bien en los estudios analizados se describen efectos adversos mínimos asociados al uso de cannabidiol, evidencia de mayor calidad proveniente de otras patologías, [12] reporta efectos adversos más frecuentes. No existen buenas razones para no esperar una tasa de efectos adversos similar en esta población.
-

Balance riesgo/beneficio y certeza de la evidencia

- La evidencia sobre los beneficios es de muy baja certeza, y los efectos adversos son frecuentes. El balance beneficio/riesgo es probablemente desfavorable.
-

Qué piensan los pacientes y sus tratantes

- La mayoría de los pacientes y tratantes debieran inclinarse en contra de la utilización de esta intervención en base a la evidencia existente.
 - Algunos pacientes que pongan un mayor valor en un beneficio incierto podrían decidir utilizarla, en especial considerando las ideas preconcebidas que pudieran tener al respecto.
-

Consideraciones de recursos

- Las formulaciones comerciales de cannabinoides tienen en general un costo alto. Dado que no existe certeza sobre un posible beneficio no es posible realizar un adecuado balance costo/beneficio.
-

Diferencias entre este resumen y otras fuentes

- Los mensajes claves de este resumen son concordantes con las conclusiones de las revisiones sistemáticas identificadas.
 - Este resumen también coincide con el *Position on Medical Marijuana de la American Epilepsy Society* [13] que no recomienda su uso para el control de la epilepsia, ya que se desconoce la seguridad y la eficacia de esa intervención. Sin embargo apoya fuertemente la investigación clínica para determinar su verdadera utilidad.
-

¿Puede que cambie esta información en el futuro?

- La probabilidad que futura evidencia cambie las conclusiones de este resumen con respecto a los beneficios de los cannabinoides en la epilepsia es alta debido a la incertidumbre existente. Con respecto a los efectos adversos, la probabilidad es baja.
 - Actualmente existen varios estudios en curso, de acuerdo a la *International Clinical Trials Registry Platform* de la Organización Mundial de la Salud, los cuales podrían entregar información relevante en el futuro.
-

Cómo realizamos este resumen

Mediante métodos automatizados y colaborativos recopilamos toda la evidencia relevante para la pregunta de interés y la presentamos en una matriz de evidencia.

		Cunha JM 1980	Ames FR 1986	Trembly, B 1990	Mechoulam R 1978	Conroe PF 1975	Elison JM 1990
		X	X	X	X	X	X
David Gloss 2014							
Bagshaw SM 2002	X						
Koppel BS 2014	X						
Ben Amar M 2006	X						
Zhornitsky S 2012	X						

Comenzando desde cualquier revisión sistemática, Epistemonikos construye una matriz basada en las conexiones existentes en la base de datos (la revisión desde la cuál se construyó la matriz aparece resaltada).

El autor de la matriz puede seleccionar la información pertinente para una pregunta específica de salud (típicamente en formato PICO) de manera de desplegar el conjunto de información para esa pregunta.

Las *filas* representan las revisiones sistemáticas que comparten al menos un estudio primario, y las *columnas* muestran los estudios.

Los recuadros en verde corresponden a estudios incluidos en las respectivas revisiones.

Siga el enlace para acceder a la **versión interactiva**: [Cannabinoides para la epilepsia](#)

Notas

Si con posterioridad a la publicación de este resumen se publican nuevas revisiones sistemáticas sobre este tema, en la parte superior de la matriz se mostrará un aviso de "nueva evidencia". Si bien el proyecto contempla la actualización periódica de estos resúmenes, los usuarios están invitados a comentar en Medwave o contactar a los autores mediante correo electrónico si creen que hay evidencia que motive una actualización más rápida.

Luego de crear una cuenta en Epistemonikos, al guardar las matrices recibirá notificaciones automáticas cada vez que exista nueva evidencia que potencialmente responda a esta pregunta. El detalle de los métodos para elaborar este resumen están descritos aquí:

<http://dx.doi.org/10.5867/medwave.2014.06.5997>.

La Fundación Epistemonikos es una organización que busca acercar la información a quienes toman decisiones en salud,

mediante el uso de tecnologías. Su principal desarrollo es la base de datos Epistemonikos (www.epistemonikos.org).

Los resúmenes de evidencia siguen un riguroso proceso de revisión por pares interno.

Declaración de conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses con la materia de este artículo.

Referencias

- Gloss D, Vickrey B. Cannabinoids for epilepsy. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Mar 5;(3):CD009270 | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
- Koppel BS, Brust JC, Fife T, Bronstein J, Yousof S, Gronseth G, et al. Systematic review: efficacy and safety of medical marijuana in selected neurologic disorders: report of the Guideline Development

- Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2014 Apr 29;82(17):1556-63 | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
3. Ben Amar M. Cannabinoids in medicine: A review of their therapeutic potential. J Ethnopharmacol. 2006 Apr 21;105(1-2):1-25 | [PubMed](#) |
 4. Bagshaw SM, Hagen NA. Medical efficacy of cannabinoids and marijuana: a comprehensive review of the literature. J Palliat Care. 2002 Summer;18(2):111-22 | [PubMed](#) |
 5. Zhornitsky S, Potvin S. Cannabidiol in humans-the quest for therapeutic targets. Pharmaceuticals (Basel). 2012 May 21;5(5):529-52 | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 6. Trembly, B, Sherman, M. Double-blind clinical study of cannabidiol as a secondary anticonvulsant. Marijuana '90 International Conference on Cannabis and Cannabinoids. Kolymari, Crete. International Association for Cannabinoid Medicines. 1990;:Section 2, Pág. 5 | [Link](#) |
 7. Ames FR, Cridland S. Anticonvulsant effect of cannabidiol. S Afr Med J. 1986 Jan 4;69(1):14 | [PubMed](#) |
 8. Mechoulam R, Carlini EA. Toward drugs derived from cannabis. Naturwissenschaften. 1978 Apr;65(4):174-9 | [PubMed](#) |
 9. Cunha JM, Carlini EA, Pereira AE, Ramos OL, Pimentel C, Gagliardi R, et al. Chronic administration of cannabidiol to healthy volunteers and epileptic patients. Pharmacology. 1980;21(3):175-85 | [PubMed](#) |
 10. Consroe PF, Wood GC, Buchsbaum H. Anticonvulsant nature of marijuana smoking. JAMA. 1975 Oct 20;234(3):306-7 | [PubMed](#) |
 11. Ellison JM, Gelwan E, Ogletree J. Complex partial seizure symptoms affected by marijuana abuse. J Clin Psychiatry. 1990 Oct;51(10):439-40 | [PubMed](#) |
 12. Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, Di Nisio M, Duffy S, Hernandez AV, Keurentjes JC, Lang S, et al. Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA. 2015 Jun 23-30;313(24):2456-73 | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 13. AES Position on medical marijuana (Updated March 21, 2016.). Accedido el 15 de octubre 2016 | [Link](#) |

Correspondencia a:

[1] Facultad de Medicina
Pontificia Universidad Católica de Chile
Lira 63
Santiago Centro
Chile



Esta obra de Medwave está bajo una licencia Creative Commons Atribución-No Comercial 3.0 Unported. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, Medwave.