

USO DE CANNABINOIDES COMO TRATAMIENTO ANTICONVULSIVANTE EN SÍNDROME DE DRAVER y SINDROME DE LENNOX-GASTAUT

Q.F. Karla Giovanna Ríos León
Subdirección de Medicina Complementaria
Centro Nacional de Investigación Social e Interculturalidad en Salud

I. INTRODUCCIÓN

El síndrome de Dravet (SD) y el Síndrome de Lennox-Gastaut (SLG) son denominadas enfermedades raras o huérfanas, que aparece en la infancia; generalmente, durante el primer año de vida en el caso del SD y hacia los tres y cinco años en el caso del SLG (1). Los pacientes que las padecen, presentan múltiples tipos de convulsiones y discapacidad intelectual (2)

El fármaco Epidyolex (®), sintetizado a partir de cannabidiol (CBD), se ha indicado como tratamiento complementario de crisis asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut (SLG) o el síndrome de Dravet (SD) en combinación con clobazam, para pacientes a partir de los dos años.(3)

II. METODOLOGÍA

2.1. Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda en la base de datos Cochrane y en Pubmed, tomando en cuenta lo siguiente: población, intervención, comparador, desenlace y diseño orientadas a encontrarla en el título o resumen. Las preguntas PICO Cochrane fueron: “En pacientes con síndrome de Dravet ¿cuáles son los efectos del cannabis y los cannabinoides para las convulsiones?” y “En pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut ¿cuáles son los efectos del cannabis y los cannabinoides para las convulsiones?” La población fue definida como los pacientes diagnosticados con síndrome de Dravet o síndrome de Lennox-Gastaut, la intervención: “cannabis y cannabinoides”, el comparador es el placebo, el desenlace “efectos sobre las convulsiones”, los diseños fueron las revisiones sistemáticas y los ensayos clínicos.

Se realizó la búsqueda en la “Base de datos Cochrane (<https://www.cochranelibrary.com>), y Pubmed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), adicionalmente se realizó una búsqueda manual en Google scholar.

2.2 Términos de búsqueda

La búsqueda incluyó términos : “*cannabinoids*”, “*seizures*”, “*epilepsies, myoclonic*”, utilizando operadores booleanos, acorde a cada una de la base de datos elegida.

2.3 Criterios de elegibilidad y evaluación

Se incluyeron las revisiones sistemáticas (RS) con y sin meta análisis (MA), además de los ensayos clínicos realizados durante el último año (2022), ya que se desea actualizar la evidencia existente acerca de las acciones del CBD en el tratamiento de las convulsiones, pues existe un fármaco, Epidiolex[®], aprobado por la FDA para el tratamiento de las convulsiones producidas por estos síndromes. Las revisiones sistemáticas y ensayos clínicos deben responder la pregunta PICO de interés del presente documento, el idioma se restringió al inglés y español. La estrategia de búsqueda arrojó un ensayo clínico del año 2022, para el síndrome de Dravet, acorde a la respuesta de la pregunta PICO y un ensayo clínico para el síndrome de Lennox-Gastaut

III. RESULTADOS

3.1 Add-on cannabidiol in patients with Dravet syndrome: results of a long-term open-label extension trial (4)

Es un ensayo clínico aleatorizado (ECA), de etiqueta abierta a largo plazo, GWPCARE5 (NCT02224573), para pacientes quienes completaron GWPCARE1 Parte A (NCT02091206) o Parte B, o GWPCARE2.

El ensayo buscó determinar la eficacia y seguridad del CBD frente a las convulsiones producidas por el síndrome de Dravet, las crisis convulsivas en los ensayos se definieron como crisis tónico-clónicas, tónicas, clónicas y atónicas.

El 95% de participantes que completaron los ensayos previos, se inscribieron en GWPCARE2, en total fueron 315 participantes para determinar la seguridad y 291 para determinar la eficacia. La mediana de la duración del tratamiento fue de 444 días (rango = 18-1535), con una dosis modal media de 22 mg/kg/día. Se suministró CBD altamente purificado derivado de plantas (Epidiolex en los Estados Unidos; Epidyolex en el Reino Unido, la Unión Europea y Australia; solución oral de 100 mg/ml). La dosis se ajustó de 2,5 a 20 mg/kg/día y se administró en dos dosis divididas durante un período de 2 semanas, comenzando la noche del día 1 del ensayo OLE. Los pacientes continuaron recibiendo esta dosis durante el período de mantenimiento. Los pacientes recibieron CBD además de su régimen ASM existente. Se permitió a los investigadores disminuir la dosis de CBD y/o ASM concomitantes si un paciente experimentaba efectos adversos intolerables. Los investigadores también podrían aumentar la dosis de CBD a un máximo de 30 mg/kg/día si consideraran que puede ser beneficioso

El objetivo principal fue evaluar la seguridad y tolerabilidad, para lo cual se midió eventos adversos, signos vitales, electrocardiogramas de 12 derivaciones, parámetros de

laboratorio clínico y parámetros de examen físico. Los objetivos secundarios fueron evaluar la eficacia del CBD según lo determinado por los cambios en las convulsiones (definidas como convulsiones tónico-clónicas, tónicas, clónicas y atónicas) y la frecuencia total de las convulsiones, las tasas de respuesta a la reducción de las convulsiones (proporción de pacientes con $\geq 25\%$, $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ y 100% de reducción en la frecuencia de convulsiones y ataques totales, episodios de estado epiléptico y cambios en la escala S/CGIC).

Finalmente, el tratamiento adicional con CBD a largo plazo tuvo un perfil de seguridad similar al observado en los ECA originales. Además se lograron reducciones sostenidas de las crisis convulsivas y totales. El estudio demuestra los beneficios sostenidos a largo plazo de Epidiolex/ Epidyolex, la formulación regulada y altamente purificada de CBD a base de plantas, para pacientes con síndrome de Dravet.

3.2 Time to onset of cannabidiol (CBD) treatment effect in Lennox–Gastaut syndrome: Analysis from two randomized controlled trials (5)

Dos ensayos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo en pacientes de 2 a 55 años, demostraron la eficacia de cannabidiol (CBD) de epidiolex para Síndrome de Lennox Gastaut (LGS).

El estudio 1 (N=171) comparó una dosis de epidiolex de 20 mg/kg/día con placebo. El estudio 2 (N=225) comparó una dosis de 10 mg/kg/día y una dosis de 20 mg/kg/día de epidiolex con placebo. En ambos estudios, los pacientes tenían un diagnóstico de LGS y tomaban al menos un fármaco antiepiléptico. El resultado fue la reducción de las convulsiones dentro de las 4 semanas de iniciar el tratamiento, cuyo efecto se mantuvo constante durante el período de tratamiento de 14 semanas.(6)

IV. ANÁLISIS

De acuerdo con el análisis de la evidencia de los ensayos clínicos, se obtiene que existe una evidencia fuerte a favor de la eficacia y seguridad de CBD (Epidiolex ®) en convulsiones tónico-clónicas por SD y SGL.

V. CONCLUSIÓN

Los resultados de los ensayos con los cannabinoides CBD (Epidiolex ®), Los resultados del análisis combinado concuerdan con los ensayos individuales y confirman aún más la eficacia del CBD para reducir las convulsiones asociadas con LGS con un perfil de seguridad aceptable.

VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gil-Nagel A, Sanchez-Carpintero R, San Antonio V, Mistry A, Barker G, Shepherd J, et al. Ascertaining the epidemiology, patient flow and disease management for Dravet syndrome in Spain. *Revista de Neurología* 2019; 68: 75-81.
2. Síndrome de Lennox-Gastaut [Internet]. [citado 11 de abril de 2023]. Disponible en: <https://rarediseases.info.nih.gov/espanol/13691/sindrome-de-lennox-gastaut>
3. Epidiolex. Ficha técnica (cannabidiol) oral solution. [Internet].2018 [citado 8 de diciembre de 2022]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/210365lbl.pdf.
4. Add-on cannabidiol in patients with Dravet syndrome: results of a long-term open-label extension trial | Cochrane Library [Internet]. [citado 11 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02391098/full>
5. Privitera M, Bhathal H, Wong M, Cross JH, Wirrell E, Marsh ED, et al. Time to onset of cannabidiol (CBD) treatment effect in Lennox–Gastaut syndrome: Analysis from two randomized controlled trials. *Epilepsia*. mayo de 2021;62(5):1130-40.
6. EPIDIOLEX (cannabidiol) oral solution. :30.

VII. ANEXOS

Anexo 1. Estrategia de búsqueda en Cochrane Library

| BASE DE DATOS | Cochrane Library | | RESULTADO |
|----------------------|-------------------------|---|------------------|
| Estrategia | #1 | MeSH descriptor: [Cannabinoids] explode all trees | 1 |
| | #2 | MeSH descriptor: [Seizures] explode all trees | |
| | #3 | MeSH descriptor: [Epilepsies, Myoclonic] explode all trees | |
| | #4 | #1 AND#2 AND #3 with Cochrane Library publication date in The last year, in Cochrane Reviews, Cochrane Protocols and Trials | |

Anexo 2. Estrategia de búsqueda en PubMed

| BASE DE DATOS | PUBMED | RESULTADO |
|----------------------|--|------------------|
| Estrategia | #1 (Systematic Review[All Fields] OR MetaAnalysis[All Fields] OR "Cochrane Database Syst Rev"[ta] OR Metaanalysis[All Fields]) OR Metanalysis[All Fields] OR (MEDLINE[All Fields] AND Cochrane[All Fields]) OR Randomize Controlled Trial[All Fields] OR Random*[ti] OR controlled Trial*[All Fields] OR control trial [tiab] AND cannabinoids [title] AND seizures [title] AND epilepsies, myoclonic [Title] | 1 |