

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS
AMÉRICAS**

CARRERA DE FARMACIA

**“ESTUDIO COMPARATIVO DE MEDICAMENTOS
CON CANNABIS COMO PRINCIPIO ACTIVO RESPECTO
DE LOS MEDICAMENTOS TRADICIONALES MÁS
COMUNES (FENITOÍNA, ÁCIDO VALPROICO,
CARBAMAZEPINA, FENOBARBITAL Y LAMOTRIGINA)
PARA EL TRATAMIENTO DE LA EPILEPSIA EN EL
PERÍODO DEL 2005 AL 2019”**

MARLON AGUIRRE RODRÍGUEZ

TUTOR

LEXI CHAVES SILES

SAN JOSE, COSTA RICA, MES, 2020

Agradecimiento

Primeramente, agradecer a Dios por darme fuerza en cada momento que lo he necesitado, en esos momentos que sentía que iba a caer él siempre estuvo ahí para levantarme, por cuidar de mi familia y de mi persona.

Darle las gracias a mi abuela Sara, por tenerme en sus oraciones y por darme el amor de abuela que es único e inigualable en esta vida. También, a mi madre Sara María por darme su caluroso amor y cariño, por protegerme y por guiarme por el buen camino. Por todo el esfuerzo que ha hecho por mí y mi hermana; Por darnos la vida y por enseñarnos buenos valores. Además, agradecer a mis tíos y primas por todo el apoyo y por la confianza que pusieron en mí con sus palabras.

A mi padre que es un hombre luchador, por cuidar de mí y mi hermana, a pesar de no estar con nosotros siempre nos ha cuidado y nos da su amor. A mi hermana Marlen por la paciencia y el amor que me ha dado, por ser mi complemento en la vida y por estar conmigo en momentos difíciles, por cuidar de mí y de Lilo (nuestra perrita).

También, quiero agradecerle a José Campos por toda la ayuda y el gran esfuerzo que hizo para que esto se hiciera realidad, por cuidar de mi madre y hermana.

Por otra parte, agradecer a los amigos que me dejó la universidad, agradecerles por las risas, alegrías, angustias que pasamos; agradecer especialmente a Angie Ruíz por hacerme un espacio en su corazón y por ser una persona especial para mi vida, porque cada vez que le decía que no podía más, ella me aconsejaba y me iluminaba para que siguiera adelante. Agradecerle al personal de laboratorio y a los de la soda. Especialmente quiero agradecer a mi tutora Lexi Chaves Siles, quien es una gran persona y profesora; la cual me guío para poder concluir con este trabajo.

Finalmente, agradecerle a cada uno de ellos por ese granito que aportaron para concluir con mis estudios, un granito de gran valor que siempre valoraré y llevaré en mi corazón.

Pensamientos

“La vida podrá haberte cambiado los planes, pero Dios jamás cambia sus promesas”

Daniel Habif

“No trates de entender cómo Dios lo va a hacer, mejor descansa absolutamente sabiendo que Él lo hará” Si él lo prometió, Él LO CUMPLIRÁ.

Daniel Habif

“Te amo Dios. Nunca llegas tarde, nunca fallas, nunca me olvidas, siempre estás ahí a pesar de todo, eres fiel y firme, tu mano todo lo sostiene, en ti nada perece, en ti todo se multiplica, en ti espero y en nadie más. Amarte es un boleto ganador”

Daniel Habif

Contenido

Contenido de ilustraciones.....	7
Contenido de tablas.....	8
Abreviaturas.....	10
CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN.....	13
Planteamiento del Problema	13
Objetivos.....	14
Objetivo general.....	14
Objetivos específicos.....	14
Proyecciones	15
Justificación	15
Antecedentes.....	17
Antecedentes históricos.....	17
Antecedentes internacionales.....	20
Antecedentes nacionales.....	23
CAPÍTULO II: MARCO REFERENCIAL	25
Sistema nervioso.....	25
Impulso nervioso.....	29
Sistema Gabaérgico	30
Sistema glutamatérgico.....	31
Epidemiología.....	31
Epilepsia	32
Etiología.....	34
Clasificación de epilepsias.....	37
Fisiopatología.....	40

Síntomas típicos de las crisis epilépticas.....	40
Signos clínicos típicos de las crisis epilépticas.....	41
Diagnóstico.....	42
<i>Diagnósticos diferenciales de las crisis epilépticas</i>	43
Fármacos antiepilépticos.....	46
Epilepsia Refractaria.....	65
Síndrome de Dravet	67
Síndrome de Lennox-Gastaut	68
Cannabis Sativa	69
Terminología.....	69
Química.....	70
Clasificación y descripción botánica.....	70
Sistema Endocanabinoide.....	72
Clasificación de las sustancias cannabinoides.....	77
Efecto de los cannabinoides en el organismo.....	81
Aplicaciones clínicas de los cannabinoides.....	83
Interacciones de los cannabinoides con medicamentos.....	84
Aspectos legales del cannabis en Costa Rica.....	85
Epidemiología del cannabis.....	86
CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO.....	88
Enfoque de la investigación.....	88
Diseño de la investigación	88
Fuentes de investigación.....	89
Unidades de análisis	104
Criterios de inclusión y exclusión.....	105

CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS	106
Terapia de los fármacos tradicionales (fenitoína, ácido valproico, carbamazepina, fenobarbital y lamotrigina) y medicamentos con cannabis para el tratamiento de las crisis convulsivas en la epilepsia.	106
Terapia del estado Epiléptico.....	108
Medicamentos de Cannabis.	114
Ventajas y desventajas del uso de los medicamentos con cannabis en comparación con los fármacos tradicionales.....	116
Medicamentos con cannabis.	116
Medicamentos tradicionales.	119
Comparar la seguridad y la eficacia del uso de medicamentos con cannabis y medicamentos tradicionales como tratamiento en los pacientes epilépticos	120
Seguridad y eficacia de medicamentos con cannabis.	120
Seguridad y eficacia de medicamentos tradicionales.	131
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	137
Conclusiones.....	137
Del primer objetivo se concluye que:	137
Se concluye que en el segundo objetivo:	137
Del tercer objetivo se concluye que:.....	137
RECOMENDACIONES.....	138
BIBLIOGRAFÍA	140

Contenido de ilustraciones

Ilustración 1. Estructura del Sistema Nervioso	26
Ilustración 2. Revisión de la estructura neuronal.....	27
Ilustración 3. Histología del tejido nervioso del SNC	29
Ilustración 4. Clasificación de los tipos de crisis, Versión extendida ILAE 2017	39
Ilustración 5. Selección de FAE según características del paciente	47
Ilustración 6. Acción de las Drogas Anticonvulsivantes. Drogas que Aumentan la Inhibición Neurona	49
Ilustración 7. Acción de las Drogas Anticonvulsivantes. Drogas que Inhiben la Excitación Neuronal	49
Ilustración 8. Estructura química de Fenitoína.....	50
Ilustración 9. Estructura química de ácido valproico.....	52
Ilustración 10. Estructura química de carbamazepina.....	54
Ilustración 11. Estructura química de fenobarbital	55
Ilustración 12. Estructura química de lamotrigina.....	57
Ilustración 13. Planta de Cannabis Sativa	69
Ilustración 14. a) Rama masculina en flor, b) Fruta de la rama femenina, c) Grupo de flores masculinas, d) Fruta rodeada de bráctea perigonal, e) Vista del lado ancho (plano) del aquenio, f) Vista del lado estrecho del aquenio, g) Pistilo, mostrando ovario y dos ramas	72
Ilustración 15. Acciones fisiológicas del sistema endocannabinoide	74
Ilustración 16. Regiones que expresan el receptor CB 1, y funciones en las que interviene.....	77
Ilustración 17. Estructura química del THC	78
Ilustración 18. Estructura química del CBD.....	79
Ilustración 19. Estructura química del WIN-55212	80
Ilustración 20. Estructura química del SR 141716 A o rimonabant	80
Ilustración 21. Estructura química del endocannabinoide anandamida o AEA	81

Ilustración 22. Medicamentos de cannabis sintético, y naturales e indicaciones aprobadas.....	83
Ilustración 23. Tratamiento propuesto del Estado epiléptico	107
Ilustración 24. Línea de FAEs.....	114
Ilustración 25. Estudios de la eficacia de cannabis.....	121
Ilustración 26. Porcentaje de la seguridad y eficacia del cannabis	122
Ilustración 27. Efectos adversos presentados por el grupo de seguridad..	123
Ilustración 28. Porcentajes alcanzados en el grupo de eficacia y seguridad	124
Ilustración 29. Cambio en las frecuencias convulsivas en cada grupo de terapia.....	125
Ilustración 30. Eventos adversos ocurridos en cada grupo de terapia	126
Ilustración 31. Reducción de las frecuencias de convulsiones al pasar las semanas de terapia.....	128
Ilustración 32. Eventos presentados en las dosis de Cannabis.....	129
Ilustración 33. Disminución de las crisis de convulsiones en las semanas de tratamiento	129
Ilustración 34. Respuesta en el control de las convulsiones	131
Ilustración 35. Eventos adversos más comunes de la lamotrigina	133
Ilustración 36. Porcentaje de reducción de las crisis convulsivas con valproato	133
Ilustración 37. Porcentaje de disminución de las crisis con levetiracetam y carbamazepina.....	135

Contenido de tablas

Tabla 1. Diferencias entre las crisis tónico-clónicas, síncope y eventos no epilépticos.....	45
Tabla 2. Mecanismo de acción más conocido para los anticonvulsivantes	48
Tabla 3. Efectos adversos relevantes y contraindicaciones de los fármacos antiepilépticos orales.....	59
Tabla 4. Interacciones farmacológicas observadas con FAE más nuevos y viejos.....	62

Tabla 5. Localización de los receptores cannabinoides en los distintos órganos y sistemas.....	76
Tabla 6. Ventajas y desventajas del consumo de medicamentos con cannabis	116
Tabla 7. Ventajas y desventajas de los medicamentos tradicionales	119

Abreviaturas

2-AG: 2-araquidonoilglicerol

AEA: araquidiletanolamida

AMPA: alpha-amino-2,3-dihidro-5-metil-3-oxo-4-ácido isoxazolepropanoico

Ca²⁺: Calcio

CB 1: Receptor 1 de los cannabinoides

CB 2: Receptor 2 de los cannabinoides

CBD: Cannabidiol

CBDV: Cannabidivarin

CBN: Cannabinol

CBZ: Carbamazepina

Cl⁻: Cloro

DAGL: Diacilglicerol Lipasa

DRESS: Reacción a Drogas con eosinofilia t síntomas sistémicos

EA: Eventos Adversos

ECA: Ensayos Controlados Aleatorios

eCB: endocannabinoides

EE: Estatus Epiléptico

EEC: Estado Epiléptico Convulsivo

EEG: Electroencefalograma

EEGc: Electroencefalograma Continuo

EER: Estatus Epiléptico Refractario

EM: Esclerosis Múltiple

EME: Estatus Epiléptico Medicamentoso

ER: Epilepsia Refractaria

FAEs: Fármacos Antiepilépticos

FDA: Food and Drug Administration

IBE: Oficina Internacional para la Epilepsia

ILAE: Liga Internacional Contra la Epilepsia

K⁺: Potasio

LCR: Líquido Ceforraquideo

LTG: Lamotrigina

Mg²⁺: Magnesio

MINSA: Ministerio de Salud

Na⁺: Sodio

NMDA: N-metil-D-aspartato

OMS: Organización Mundial de la Salud

PB: Fenobarbital

PHT: Fenitoína

PTZ: Pentilenotrazol

SD: Síndrome de Dravet

SE: Sistema Endocrino

SLG: Síndrome de Lennox-Gastaut

SN: Sistema Nervioso

SNA: Sistema Nervioso Autónomo

SNC: Sistema Nervioso Central

SNP: Sistema Nervioso Periférico

SNS: Sistema Nervioso Somático

THC: Tetrahidrocannabinol

TRP: Receptor Potencial Transitorio

TRPV: Receptor Potencial Transitorio Villanoide

UGT: Uroglucuronidil Transferasa

VPA: Valproato

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

Planteamiento del Problema

La epilepsia es un proceso dinámico que implica una serie de alteraciones eléctricas del metabolismo, barrera hematoencefálica y funcionamiento neuronal que se presentan de forma sistemática y pueden finalizar en la muerte neuronal. El estatus epiléptico (EE) es el resultado de un desbalance entre la excesiva excitación neuronal y de defectos en los sistemas de inhibición de la actividad neuronal. En la actualidad se considera que muchos de los procesos fisiopatológicos están relacionados con los procesos de fosforilación de proteínas y activación de canales en las neuronas, los medicamentos antiepilépticos disponibles realizan su actividad a este nivel o bien sobre el transporte de vesículas intracelulares o la actividad de los receptores inhibidores (Gustavo, Barrios, Suárez y Nariño, 2017).

La epilepsia se puede presentar en cualquier persona sin distinción de edad, sexo, raza, origen social o características geográficas. Es un problema de salud pública mundial que requiere una adecuada respuesta, la cual, según reportes de la Organización Mundial de la Salud (OMS), un estimado entre 50 a 69 millones de personas padece esta enfermedad, la mayoría en países en desarrollo. Actualmente es considerada por la Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE) y la Oficina Internacional para la Epilepsia (IBE), como una enfermedad y no un trastorno (Bender y Hernández, 2017).

Tiene un considerable impacto psicológico y emocional, que se refleja fuertemente en una reducción de la calidad de vida para los pacientes que la padecen; adicionalmente tiene un gran impacto económico en la sociedad. Estudios han demostrado que entre el 70 y 80% de los pacientes con epilepsia recién diagnosticados pueden tratarse con éxito con medicamentos anticonvulsivantes, sin embargo, para lograr y mantener un control exitoso, la adherencia al tratamiento médico y el conocimiento de la enfermedad son pilares fundamentales (Sánchez y Zapata, 2019).

El Estado Epiléptico refractario (EER) es cuando el paciente se encuentra refractario después de la administración de drogas de primera y segunda línea, luego de los 60 minutos de iniciado el EE. Ocurre en cerca del 30% al 44% de todos los pacientes con EE con una mortalidad entre 16 a 23%, los cuales deben ser trasladados a Cuidados Intensivos para

intubación, ventilación y soporte vasopresor, ya que las drogas que se usarán en este estadio producen depresión respiratoria e hipotensión (Villafuerte, Enrique y Guillermo, 2012).

El diagnóstico de epilepsia es clínico siendo imprescindible para ello la recurrencia de las crisis, significa que no existe ningún examen complementario que la defina. No hay epilepsia sin crisis por más anomalías electroencefalográficas que existan. El electroencefalograma (EEG) se realiza para precisar si hay o no actividad paroxística, la intensidad de esta área de la corteza cerebral que descarga y si secundariamente se propaga, puede ocasionar un tipo de paroxismo presente (Ávila, *et al.*, 2007).

En un estudio prospectivo se evaluó la adherencia de los pacientes encontrando que alrededor del 40 % de ellos no se adhieren adecuadamente al tratamiento y el principal factor asociado a la baja adherencia es un pobre control de las convulsiones (35 % de los pacientes). La etiología también incrementa el riesgo de desarrollar el EE, el accidente cerebrovascular, trauma, descompensación hepática y cardiovascular aguda y la Hipo e Hipernatremia han sido relacionados con su aparición (Gustavo, Barrios, Suárez y Nariño, 2017).

Con lo mencionado anteriormente basados en información de artículos nacionales e internacionales confiables, se decide realizar la siguiente pregunta: ¿Cuál es la efectividad y seguridad de los medicamentos de cannabis como principio activo para tratar las crisis convulsivas en pacientes epilépticos en comparación al tratamiento tradicional?

Objetivos

Objetivo general.

Analizar la efectividad de medicamentos con cannabis como principio activo respecto de los medicamentos tradicionales para el tratamiento de la epilepsia en pacientes con crisis convulsivas.

Objetivos específicos.

Identificar las terapias de los fármacos tradicionales (fenitoína, ácido valproico, carbamazepina, fenobarbital y lamotrigina) y medicamentos con cannabis para el tratamiento de las crisis convulsivas en la epilepsia.

Justificar las ventajas y desventajas del uso de los medicamentos con cannabis en comparación con los fármacos tradicionales.

Comparar la seguridad y la eficacia del uso de medicamentos con cannabis y medicamentos tradicionales como tratamiento en los pacientes epilépticos.

Proyecciones

Se pretende identificar la terapia de los fármacos tradicionales y medicamentos con cannabis para tratar las crisis convulsivas en la epilepsia.

Se pretende comparar la seguridad y eficacia del cannabis y medicamentos tradicionales como tratamiento en los pacientes epilépticos.

Se desea justificar las ventajas que posee el cannabis para el uso de los pacientes a como también las desventajas en comparación de los medicamentos tradicionales.

Justificación

En la actualidad se conoce que Cannabis es una especie herbácea del género cannabaceae que ha sido utilizada como alimento, fuente de fibra, droga y medicina. Actualmente su empleo terapéutico en pacientes con patologías crónicas de difícil tratamiento es objeto de estudios clínicos, además de usarse en la búsqueda para soluciones terapéuticas que contribuyan a mejorar los síntomas discapacitantes y la calidad de vida. En los últimos tiempos se han efectuado y continúan desarrollándose estudios acerca de la fisiología del sistema endocannabinoide, lo que justificaría la potencial utilización terapéutica del cannabis como interesante recurso en el ámbito de la salud (Galzerano, Orellana, Ríos, Coitiño y Velázquez, 2019).

Con respecto a los beneficios que posee el cannabis son actualmente motivo de una gran controversia. Existe cierta evidencia acerca de los posibles beneficios medicinales que contiene la planta, especialmente para el manejo de algunos síntomas de enfermedades crónicas. Sin embargo, hay estudios que aseguran que esta evidencia tiene una calidad moderada y exclusiva para el manejo del dolor y espasticidad, pues no es robusta para el manejo de otros síntomas (Reyes y Khenti, 2019).

En los estudios científicos de los últimos años han podido demostrar la efectividad que posee el cannabis para reducir en gran porcentaje las convulsiones a más de la mitad de los pacientes. También ha mejorado otros aspectos en la calidad de vida de los pacientes.

Estos pacientes tratados con cannabis requirieron menor cantidad de fármacos de rescate y de otros medicamentos utilizados para controlar las convulsiones, por lo tanto, estos medicamentos se posicionan como una opción terapéutica en estos pacientes (Ministerio de Salud (MINSA), 2017).

Estudios preclínicos sugieren que los cannabinoides de origen natural tienen efectos anticonvulsivos que son mediados por el sistema endocannabinoide. El cannabidiol (CBD) y cannabidivarin (CBDV) han demostrado efectos anticonvulsivos en modelos *in vivo* e *in vitro*. A diferencia del tetrahidrocannabinol (THC), el CBD no produce efectos secundarios psicoactivos eufóricos o intrusivos cuando se utiliza para tratar las convulsiones. Los cannabinoides se han propuesto como un tratamiento adjunto para la epilepsia y los padres de niños con epilepsia han ido utilizando productos CBD. Hay una serie de ensayos en humanos de fase III en curso de CBD como terapia adjunta para el tratamiento de epilepsias pediátricas y adultos resistentes al tratamiento (Campbell, *et al.*, 2018).

Por otro lado las agencias reguladoras de Estados Unidos, Canadá y Reino Unido, han aprobado algunos medicamentos cannabinoides como nabiximol (que contiene 50% de CBD y 50% de THC), un pulverizador bucal para la espasticidad en esclerosis múltiple (EM), pero no cuenta con la aprobación de la FDA; dronabinol (un derivado sintético que contiene THC), para el tratamiento de la anorexia en pacientes con SIDA y náuseas que están asociadas a quimioterapia; nabilone (un cannabinoide sintético que actúa como THC), para las náuseas intratables de la quimioterapia (Custodio, 2018).

También la FDA aprobó un medicamento líquido a base de CBD llamado Epidiolex® para el tratamiento de dos formas de epilepsia infantil grave, el síndrome de Dravet y el síndrome de Lennox-Gastaut. Además, puede resultar útil para reducir el dolor y la inflamación y para controlar las convulsiones epilépticas, e incluso es posible que sirva para tratar enfermedades mentales y adicciones. El THC puede aumentar el apetito y reducir las náuseas. También puede reducir el dolor, la inflamación (hinchazón y enrojecimiento) y los problemas de control muscular. A diferencia del THC, el CBD es un cannabinoide que no causa o genera alteraciones mentales (La marihuana como medicina, 2019).

Los especialistas en neurología deben enfatizar que “cannabis” y los productos que no muestran las proporciones de CBD/THC no son considerados para el tratamiento de la

epilepsia; ya que sólo CBD y CBDV han demostrado mediante estudios clínicos que ha podido disminuir la frecuencia de crisis convulsivas en los tipos infrecuentes de epilepsia. Además, esta terapia también puede disminuir el porcentaje de pacientes epilépticos que son refractarios a todos los medicamentos antiepilépticos (Custodio, 2018).

Antecedentes

Antecedentes históricos.

Historia Fármacos Antiepilépticos.

Históricamente, los fármacos antiepilépticos (FAEs) pueden ser clasificados en tres generaciones. La primera generación comprende aquellos comercializados entre 1857 y 1958 e incluye al bromuro de potasio, el fenobarbital (PB) y moléculas derivadas de la estructura de los barbitúricos, tales como la fenitoína (PHT), la primidona, la trimetadiona y la etosuximida. La segunda generación incluye fármacos como la carbamazepina (CBZ), el valproato (VPA) y los benzodiazepínicos, introducidos entre 1960 y 1975, químicamente diferentes a los barbitúricos. Justo después de 1980, pasaron a ser comercializados compuestos de tercera generación, constituidos por fármacos descubiertos por el “desarrollo racional”, como la progabida, la gabapentina, la vigabatrina y la tiagabina, así como por otros que fueron descubiertos de forma accidental, como la lamotrigina (LTG) y el topiramato. Ahora somos testigos del desarrollo de FAEs de cuarta generación (Löscher y Schmidt, 2011).

Targas, Contreras y Ríos (2014), mencionan que, en 1857 dos milenios después de numerosas tentativas terapéuticas infructíferas para tratar las crisis epilépticas, Sir Charles Locock, un obstetra inglés, introdujo el bromuro de potasio como medicación eficaz para controlar la epilepsia histérica en 14 de 15 mujeres con crisis catameniales. Parecía lógico prescribir sales de bromuro de potasio y, más tarde, una solución que contenía una mezcla de sales de bromuro de sodio, potasio y antimonio debido a sus propiedades sedantes y antiafrodisíacas. El bromuro era el único fármaco eficaz para el tratamiento de las epilepsias hasta 1912, año en el cual Alfred Hauptmann, explorando las propiedades sedantes del fenobarbital, observó disminución en la frecuencia de las crisis epilépticas en pacientes que consumían bromuro.

Además, indican que hacia finales de la década de 1910, el fenobarbital se convirtió en el tratamiento de elección para las epilepsias y así permaneció hasta finales de la década de 1930, cuando Merritt y Putnam, al descubrir el modelo de electrochoque en gatos, iniciaron una investigación activa en la búsqueda de fármacos más eficaces y mejor tolerados, descubriendo la eficacia de la fenitoína, molécula desprovista de efectos sedantes que había sido sintetizada en 1908 y permaneció abandonada hasta finales de la década de 1930, época en la que se creía que todo FAE necesariamente debía tener propiedades sedantes (Targas, Contreras y Ríos, 2014).

Taambién, Targas, et al (2014), mencionan la dieta cetogénica, aunque ya conocida por los médicos en los tiempos de Hipócrates y referida en la Biblia como efectiva para el control de las crisis (por medio del ayuno y las oraciones), florece en la década de 1920 como una opción terapéutica que, incluso en nuestros días, también ha sido explorada como alternativa al tratamiento con FAEs.

La trimetadona, originalmente estudiada como analgésico, fue sintetizada en 1944, ensayada e introducida por Richards y Everett en los laboratorios Abbott y clínicamente evaluada por Lennox en 1945, demostrando un efecto selectivo sobre las crisis inducidas por pentilenoctetrazol (PTZ), indicando su acción específica en los mecanismos generadores de las crisis de ausencia. Para tratar este tipo específico de crisis, se desarrollaron posteriormente los compuestos cíclicos metosuximida y fensuximida, exitosamente, en 1960. El último de estos compuestos, la etosuximida, fármaco menos tóxico, es considerado hasta el presente una opción de primera línea para el control de las crisis de ausencia (Targas, *et al.*, 2014).

Targas y colaboradores (2014), también mencionan que, a inicios de la década de 1950, la búsqueda de análogos del fármaco psicotrópico clorpromazina culminó con el descubrimiento de la carbamazepina en Basilea, introducida inicialmente al mercado suizo en 1963. En esa época, fue también descubierta la potente acción antiepiléptica de los benzodiazepínicos, como el diazepam, más importante por vía endovenosa, en cuanto aquellos benzodiazepínico, como el clobazam, más sorprendente por vía oral. Estas moléculas resultaron fundamentales para el control agudo de las crisis epilépticas subintrantes y del estado de mal epiléptico.

Sintetizado por Burton hacia finales del siglo XIX y utilizado como solvente de sustancias químicas orgánicas, al ácido valproico se le descubre su acción antiepiléptica en los laboratorios de Meunier, en Francia, a inicios de la década de 1960. En 1963, durante la preparación de una serie de compuestos heterocíclicos que, debido a su baja solubilidad, ameritaron ser disueltos en varios solventes, entre los cuales estaba el ácido valproico, se encontró que varias moléculas tenían propiedades anticonvulsivantes y que esa acción era dependiente del solvente. Rápidamente, el ácido valproico demostró ser un fármaco muy eficaz para el control de las crisis en las epilepsias generalizadas idiopáticas y, unas décadas más tarde, también para las epilepsias parciales, siendo reconocido por su amplio espectro de acción (Targas, *et al.*, 2014).

Para finalizar Targas y autores (2014), sugieren que la búsqueda de agentes con propiedades farmacocinéticas más adecuadas que los compuestos originales, cuyas propiedades antiepilépticas ya habían sido previamente reconocidas, culminó con el desarrollo de moléculas como las fosfenitoína (a partir de la fenitoína), oxcarbazepina (de la carbamazepina), levetiracetam (del piracetam) y pregabalina (de la gabapentina).

Historia Cannabis.

Según Serra, Palomares, Pinto, y Almeida, en el año 2015, en su artículo Cannabinoides: utilidad actual en la práctica clínica; menciona que en cuanto al registro más antiguo que se conoce sobre el consumo de cannabis data del año 2727 a. C. procedente del emperador Shen Nung. El uso del cannabis en la antigüedad va desde lo profano y recreativo hasta lo religioso, siendo cultivado y utilizado con ambos fines por primera vez en Asia. En el año 2000 a. C. su consumo se extendió a la India donde era consumido en ceremonias religiosas e incluso se veneraba la planta, llamándola “fuente de felicidad y de vida”. Posteriormente, las tradiciones brahmánicas consideraban que su uso ayudaba a la mente, otorgaba valor, salud y potencia sexual.

Aproximadamente desde los años sesenta, el consumo de cannabis se ha extendido por todo el mundo, principalmente entre los jóvenes, con finalidad recreativa, pero recientemente se han estudiado y comprendido sus compuestos (fitocannabinoides) y se han encontrado múltiples aplicaciones clínicas. Un cannabinoide es un compuesto orgánico perteneciente al grupo de los terpenofenoles derivado de la planta *Cannabis sativa*; éste

activa los receptores cannabinoides en el organismo humano, principalmente a distintos niveles del sistema nervioso.

Ángeles, Brindis, Cristians y Ventura, en el año 2014 en el artículo *Cannabis sativa L.*, una planta singular, relatan una breve historia del cannabis, mencionando que esta es originaria de Asia y se utilizaba para producir fibras y confeccionar diversos productos textiles, data del 4000 a.C., mientras que el uso en la medicina tradicional data de 2700 a.C.

De acuerdo con el conocimiento popular, se le atribuyeron diferentes propiedades como; analgésicas, relajante muscular, antidepresivas, hipnóticas, inmunosupresoras, antiinflamatorias, ansiolíticas, broncodilatadoras entre otras. Se ha determinado que es una de las plantas más antiguas que producen efectos psicotrópicos. En los textos de la medicina Ayurvédica se describen tres preparaciones del Cannabis: el “bhang”, preparado con las hojas secas; el “ganja”, preparado con flores femeninas secas; y, el “charas”, que es la resina que se encuentra en las hojas.

Antecedentes internacionales.

Se presenta un caso descrito por Maa y Figi en el 2014, en el artículo “The case for medical marijuana in epilepsy”, los autores por medio de una recopilación de datos, donde una niña con Síndrome de Dravet que presenta crisis epilépticas desde los 3 meses de edad, donde el objetivo era reducir la crisis convulsivas con terapia de CBD y THC en altas concentraciones, como resultados de la información obtenida, destacan que con el uso del Cannabis como medicamento se le retiró con éxito el uso de algunas drogas antiepilépticas, ya que se disminuyó en gran porcentaje las crisis epilépticas.

De acuerdo con Gloss y Vickrey (2014), en artículo Cannabinoids for epilepsy, donde se realiza una recopilación de información de ensayos controlados aleatorios (ECA) con ocultamiento de la asignación cegado (simple o doble ciego) o ECA que no fueran cegados, el artículo tenía como objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de los cannabinoides cuando se usan como monoterapia o tratamiento adicional para personas con epilepsia. En los resultados se encontraron informes de ensayo en los que incluía 48 pacientes, donde cada uno usaba CBD como agente de tratamiento y los FAE continuaron en los ensayos. Sin embargo, los autores mencionan que no se pueden determinar conclusiones confiables sobre la eficacia de los cannabinoides como tratamiento de la epilepsia.

De la Cruz, Zapata, Delgado y Mija en el 2014, en su artículo “Estado epiléptico convulsivo en adultos atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas de Lima, Perú 2011- 2013, se realizó un estudio prospectivo de una serie de casos, en donde describieron las características clínicas y la evolución del estado epiléptico convulsivo (EEC) en pacientes adultos admitidos en el servicio de emergencia del Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas de Lima, Perú entre los años 2011 y 2013. En el estudio se incluyeron 28 pacientes mayores de 17 años, el 57% fueron hombres y el 89% tenían antecedentes de epilepsia. Ellos concluyeron que los pacientes fueron mayoritariamente varones con antecedentes de epilepsia que presentaban un EEC debido al incumplimiento de medicación antiepiléptica.

En un estudio realizado por González (2017), en su artículo “¿Es útil el cannabis en la epilepsia refractaria?”, por medio de una revisión bibliográfica de artículos relacionados a la investigación hace mención de que se han desarrollado más de 20 fármacos antiepilépticos, y una gran parte de la población, más del 25 a 30% de los pacientes epilépticos parecen ser refractarios a estos medicamentos. El fracaso terapéutico y los efectos adversos ocasionados, determina que los padres busquen nuevas alternativas terapéuticas. A partir del mejor conocimiento de la composición de los cannabinoides y del sistema endocannabinoide, se realizan estudios preclínicos y clínicos que en su mayoría muestran resultados favorables con buen margen de seguridad especialmente de los productos con mayor concentración de cannabidiol (CBD).

De acuerdo con el estudio “¿Los pacientes peruanos usan cannabidiol para epilepsia refractaria? A propósito de la indicación basada en evidencia de productos derivados de marihuana”, realizado por Custodio en el año 2018, describe por medio de una revisión sistemática de casos clínicos de donde se ha estudiado los efectos del CBD en pacientes epilépticos, la cual tenían como objetivos determinar la efectividad del compuesto en esta patología. Los autores con los resultados obtenidos llegan a la conclusión que los productos que no muestran las proporciones de CBD/THC no son considerados para el tratamiento de la epilepsia; pues sólo CBD ha demostrado disminuir la frecuencia de crisis.

En el artículo “Epilepsia en niño atendidos en el hospital Nacional Cayetano Heredia de Lima, Perú, 2010- 2016”, realizado por Alvarado, et al. (2018), los autores como objetivo

presentaron las características clínicas de los niños epilépticos atendidos en el Hospital Cayetano Heredia, entre los años 2010 y 2016. En el artículo se realizó un estudio observacional descriptivo, retrospectivo, tipo serie de casos, basado en las historias en las historias clínicas en niños menores de 14 años con diagnósticos de epilepsia, seguimiento clínico, registro electroencefalográfico y neuro-imágenes. Los autores obtuvieron 193 pacientes y el 47,2 % de los pacientes presentaron la primera crisis epiléptica antes del primer año. Los autores concluyeron que en los niños mayores fue prevalente la etiología primaria, y la mayoría fueron controlados con monoterapia.

Morgado y Khenti en el 2019, en el artículo “Percepción de daño y beneficios asociados al uso de marihuana en adolescentes, Viña del Mar, Chile”, por medio de un estudio cuantitativo, exploratorio, transversal, aplicando un cuestionario a 268 estudiantes de nivel secundario, tenían como objetivos analizar la percepción de daño y beneficios, y su asociación con el uso de marihuana en estudiantes de secundaria. En cuanto a los resultados obtenidos muestran que existe una baja percepción de riesgo asociados al consumo e inseguridad respecto a los beneficios, sin embargo, es relevante dirigir esfuerzos con el fin de detener el aumento en el consumo que se ha observado en el país, en los últimos años.

De acuerdo con González, Galean, Morel, Díaz y González (2019), en el artículo que se titula como “Epilepsia y Variables. Departamento de Neurología, Hospital de Clínicas del año 2016 al 2018”, donde los autores se proponen como objetivo determinar las características epidemiológicas de esta población. El método utilizado para realizar el estudio fue un diseño descriptivo, observacional y retrospectivo; se analizaron 281 fichas de pacientes con epilepsia, en un periodo de dos años, comprendidos entre 16 y 91 años. Los autores concluyen que la epilepsia tiene una alta prevalencia dentro de los desórdenes neurológicos, y afecta al sexo masculino de forma importante.

En el artículo “Percepción de daños y beneficios de la marihuana y su relación con la intención de uso y consumo en adolescentes colombianos” elaborado por los autores Reyes y Khenti (2019). Ellos propusieron analizar la relación entre la percepción de daños y beneficios asociados al consumo de la marihuana y su relación con el actual consumo, así como con la intención de uso en un contexto de cambios regulatorios, en jóvenes entre los 15 y 17 años estudiantes de un colegio público en Bogotá, Colombia, es un estudio

cuantitativo, transversal tipo encuesta, donde participaron 268 estudiantes. Los resultados del estudio demostraron que existe una asociación entre la percepción de beneficios y el consumo de marihuana.

Antecedentes nacionales.

Sanabria, Henríquez, Lara, Monge y Sittenfeld, en el 2016, en el artículo “caracterización de los pacientes con epilepsia refractaria de un hospital de tercer nivel en Costa Rica”. Su objetivo consistió en caracterizar sociodemográfica y clínicamente la población de pacientes diagnosticados con epilepsia refractaria, mediante un análisis de los registros médicos de epilepsia refractaria valorados en el Hospital San Juan de Dios de la Caja Costarricense del Seguro social desde agosto del 2012 a octubre del 2014; en el análisis se identificaron 91 registros que cumplen con la definición de epilepsia refractaria; con respecto a los resultados lo cual les permitió concluir que las características sociodemográficas, el manejo de los pacientes con los diferentes fármacos antiepilépticos utilizados y las diferencias encontradas son similares a las descritas en otras latitudes.

En el estudio realizado por Ceciliano en el 2017, describe las “ventajas y desventajas del uso de productos derivados del cannabis como tratamiento médico en pacientes con dolor”, por medio de una revisión de artículos científicos el autor busca determinar las ventajas y desventajas que tienen los productos derivados del cannabis en diferentes patologías, por lo tanto obtiene como resultados, el uso que tienen los productos para distintas dolores ocasionados por el cáncer y sus síntomas, y que además se ha utilizado para otras patologías crónicas como dolores neuropáticos, crisis epilépticas, glaucoma, demencia, esclerosis múltiple y fibromialgia. El autor llegó a la conclusión que el cannabis es muy efectivo para tratar las distintas patologías, pero también esta puede ocasionar efectos adversos, por lo tanto, su utilización queda a disposición del médico.

Según Chaves en el 2018, en su trabajo de graduación “Comparación sobre la efectividad de las guías de tratamiento farmacológico y el uso del cannabis para la enfermedad del Parkinson”, la autora propone como objetivo la comparación de la efectividad de las guías de tratamiento y el uso de cannabis para la enfermedad del Parkinson, esto por medio de una revisión bibliográfica de ambos grupos farmacológicos, y al hacer un análisis para obtener los resultados, indica que al usar el tratamiento tradicional se ve una

disminución en los síntomas y las complicaciones motoras a largo plazo, sin embargo, esta terapia nos es la mejor, por lo que se opta por un tratamiento natural de *Cannabis*, haciendo que se dé una mejor transmisión dopaminérgica. Por último, concluye que se convierte en una mejor opción segura y bien tolerada para estos pacientes.

De acuerdo con el trabajo de graduación “efectos beneficiosos del cannabis medicinal en pacientes oncológicos, epilépticos y ansiosos” realizado por Rodríguez y Alfaro en el 2018. Se hizo una recopilación de evidencia científica de los últimos 6 años que mencionen los beneficios que contiene al utilizar estos medicamentos de cannabis como principio activo, con el fin de que la población pueda optar por dichos medicamentos terapéuticos para sus patologías. Por último, menciona que el cannabis a través de su historia ha sido utilizado para tratar muchos padecimientos durante milenios por sus propiedades curativas, sin embargo, su uso ha sido tema de controversia ya que es considerada una droga adictiva.

CAPÍTULO II: MARCO REFERENCIAL

Sistema nervioso

Si el cuerpo ha de mantener la homeostasis y su función con efectividad, sus billones de células tienen que funcionar en conjunto y de manera coordinada. Si cada célula se comportara sin importar lo que las demás hacen, el resultado sería el caos fisiológico y la muerte. Existen dos sistemas de órganos dedicados a mantener la coordinación interna: el Sistema Endocrino (SE), que se comunica mediante múltiples mensajeros químicos (hormonas) secretados en la sangre, y el Sistema Nervioso (SN), que emplea medios eléctricos y químicos para enviar mensajes con gran rapidez, de célula a célula (Saladin, 2013).

El SN generalmente proporciona respuestas relativamente rápidas pero breves a los estímulos mediante la modificación temporal de la actividad de otros sistemas orgánicos. La respuesta puede aparecer casi inmediatamente (en unos pocos milisegundos), pero los efectos desaparecen casi igual de rápidamente después de cesar la actividad nerviosa. En cambio, las respuestas endocrinas típicamente son más lentas en su desarrollo que las respuestas nerviosas, pero con frecuencia duran mucho más tiempo, incluso horas, días o años (Martíni, Timmons y Tallitsch, 2009).

El SN, se encuentra entre los sistemas orgánicos más pequeños en términos de peso corporal, a pesar de lo cual es con mucho el más complejo. Aunque con frecuencia se le compara con un ordenador, el sistema nervioso es mucho más complicado y versátil que cualquier dispositivo electrónico. Igual que en los ordenadores, el rápido flujo de información y la elevada velocidad de procesamiento dependen de la actividad eléctrica. Sin embargo, al contrario que en el ordenador, ciertas porciones del cerebro pueden reprocesar sus conexiones eléctricas a medida que llega nueva información, lo que forma parte del proceso de aprendizaje (Martíni, Timmons y Tallitsch, 2009).

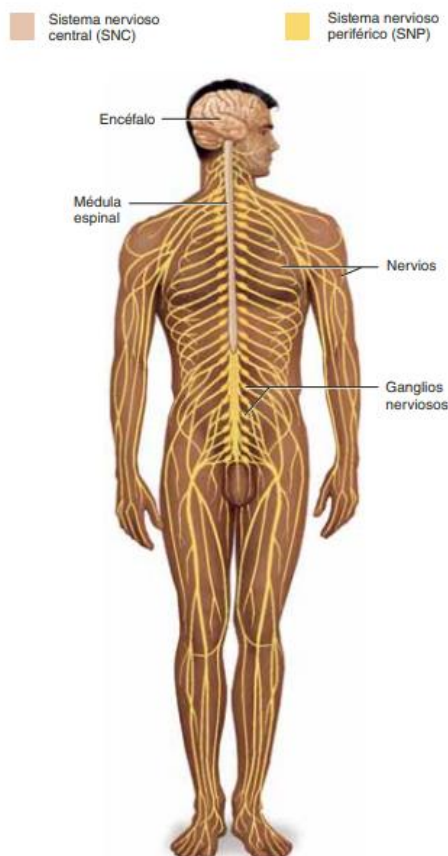
Además, el SN ejecuta su tarea de coordinación en tres pasos básicos: 1) mediante los órganos de los sentidos y las terminaciones nerviosas sensitivas simples, recibe información acerca de los cambios en el cuerpo y el entorno externo y transmite mensajes codificados al sistema nervioso central (SNC). 2) El SNC procesa esta información, la relaciona con experiencias pasadas y determina cuál respuesta, si la hay, es apropiada según las

circunstancias. 3) El SNC emite órdenes a células musculares y glandulares para que apliquen las respuestas (Saladin, 2013).

El SN es de los sistemas más complejos del cuerpo humano, está formado por una red altamente organizada de neuronas y de células gliales que conforman el encéfalo, los nervios craneales y espinales con sus ramas, la médula espinal, los ganglios nerviosos, los plexos entéricos y los receptores sensitivos; su principal función es la comunicación entre las distintas regiones del organismo, la cual depende de las propiedades físicas, químicas y morfológicas de las neuronas (Herrera, 2015).

Estructuralmente el SN está dividido por dos partes, el SNC que está integrado por cerebro, cerebelo, istmo del encéfalo y bulbo, que en conjunto se denominan encéfalo, y por la médula espinal o raquis y el sistema nervioso periférico (SNP), es decir, el resto del sistema nervioso que no pertenece al SNC, el cual comprende el sistema nervioso somático (SNS) y sistema nervioso autónomo (SNA) (Moore, Dailey y Agur, 2013).

Ilustración 1. Estructura del Sistema Nervioso



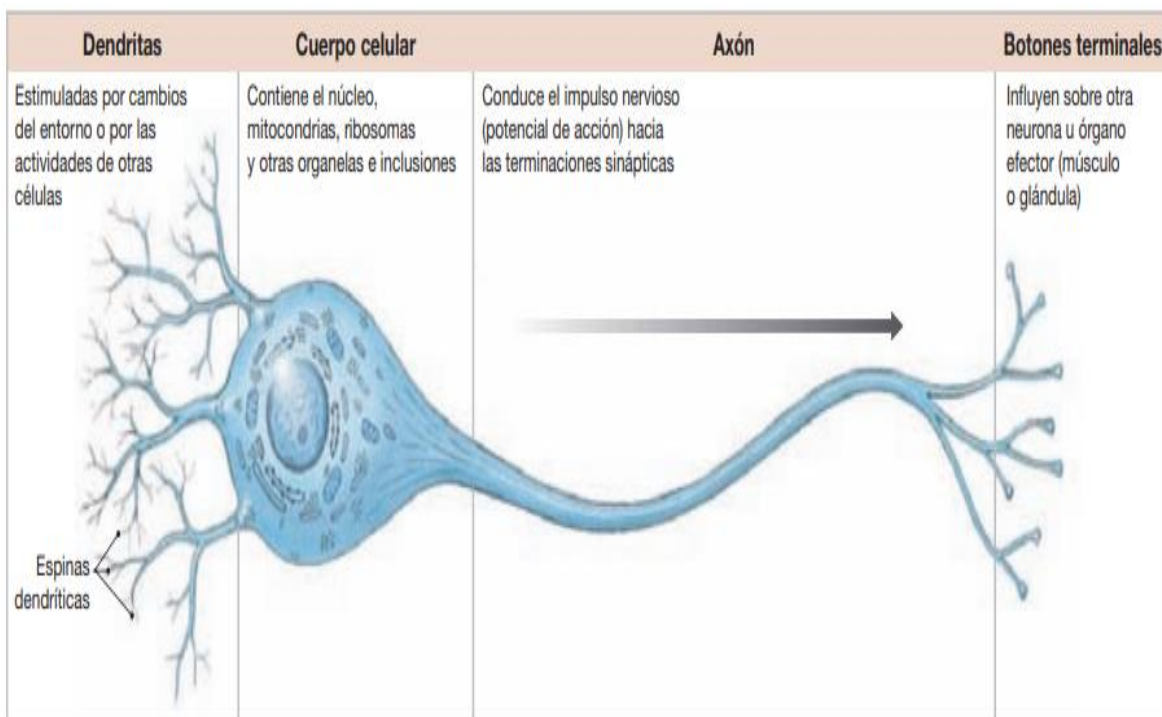
Nota: Martíni, Timmons y Tallitsch, (2009)

Asimismo, el SNC es responsable de la integración, procesamiento y coordinación de los impulsos sensitivos entrantes y motores salientes. También es la sede de las funciones superiores como la inteligencia, la memoria, el aprendizaje y las emociones. A medida que continúa el desarrollo, la cavidad central disminuye de tamaño relativo, pero el grosor de las paredes y el diámetro del espacio que delimitan varían de una región a otra. La estrecha cavidad central que persiste en el interior de la médula espinal se denomina conducto central; los ventrículos son cámaras expandidas que se continúan con el conducto central y se encuentran en regiones específicas del cerebro. El líquido cefalorraquídeo (LCR) llena el conducto central y los ventrículos y rodea el SNC (Martíni, Timmons y Tallitsch, 2009).

En cuanto al SNP incluye todo el tejido nervioso en el exterior del SNC. El SNP proporciona al SNC información sensitiva y este conduce las órdenes motoras desde el SNC hasta los tejidos y sistemas periféricos. El SNP se subdivide en dos divisiones en la aferente y la división eferente. Asimismo, la división eferente incluye el SNS que controla las contracciones del músculo estriado y el SNA, o sistema motor visceral, que regula el músculo liso, el músculo cardíaco y la actividad glandular (Martíni, Timmons y Tallitsch, 2009).

El tejido nervioso consta de dos tipos de células: las neuronas y la neuroglia o glia, las neuronas son las células responsables de las funciones atribuidas al sistema nervioso: pensar, razonar, control de la actividad muscular, sentir, etc. Son células excitables que conducen los impulsos que hacen posibles todas las funciones del sistema nervioso, representan la unidad básica funcional y estructural del sistema nervioso. El encéfalo humano contiene alrededor de 100.000 millones de neuronas las mismas que tienen una estructura básica y constan de 3 partes esenciales: cuerpo neuronal, dendritas y axones; las neuronas están sostenidas por un grupo de células no excitables que en conjunto se denominan neuroglia y son: astrocitos, oligodendrocitos, células ependimarias, células de Schwann, y células satélites (Rouviere, 2011).

Ilustración 2. Revisión de la estructura neuronal.

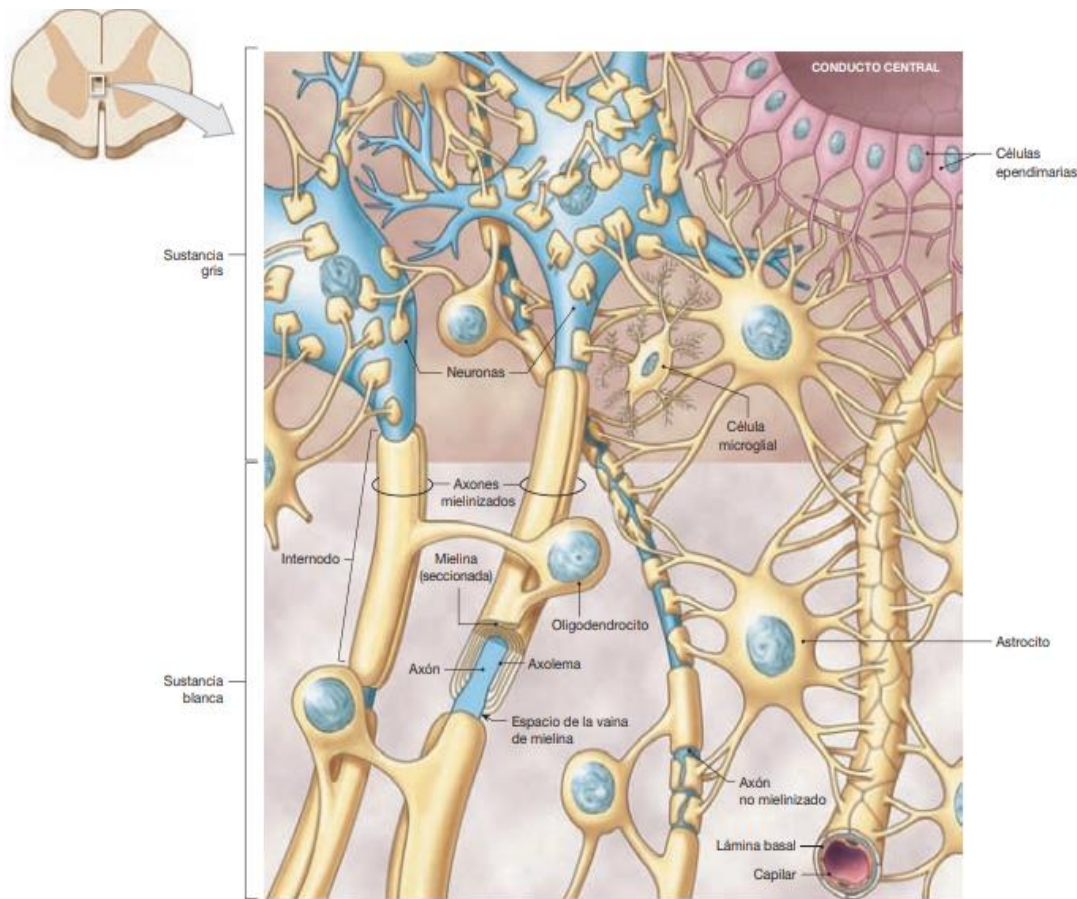


Nota: Martíni, Timmons y Tallitsch (2009)

Las neuronas (neuro, nervio) son responsables de la transferencia y procesamiento de la información en el sistema nervioso. Una neurona representativa tiene un cuerpo celular o soma. La región alrededor del núcleo se denomina pericarion (karyon, núcleo). El cuerpo celular generalmente tiene varias dendritas ramificadas. Las dendritas típicas están muy ramificadas, y cada rama tiene finas prolongaciones denominadas espinas dendríticas. En el SNC, una neurona recibe información de otras neuronas principalmente en las espinas dendríticas que representan un 80% - 90% de su superficie total (Martíni, Timmons y Tallitsch, 2009).

Las células de soporte, o neuroglia (glia, pegamento), aíslan las neuronas proporcionando una estructura de soporte para el tejido nervioso, ayudan a mantener el entorno intercelular y actúan como fagocitos. Las células gliales son más pequeñas que las neuronas y conservan la capacidad de dividirse, una capacidad que han perdido la mayoría de las neuronas. En conjunto, la neuroglia supone aproximadamente la mitad del volumen del sistema nervioso. Existen diferencias significativas de organización entre el tejido nervioso del SNC y el del SNP, fundamentalmente debido a diferencias en las poblaciones de células gliales (Martíni, Timmons y Tallitsch, 2009).

Ilustración 3. Histología del tejido nervioso del SNC



Nota: Martíni, Timmons y Tallitsch, (2009)

Impulso nervioso.

Las señales nerviosas se transmiten por los potenciales de acción, que son cambios abruptos, y por pulsos en el potencial de la membrana. Las membranas celulares del tejido excitable, incluyendo las de las células nerviosas y musculares, contienen canales de iones que son responsables de generar estos potenciales de acción. Los controles dependientes del voltaje, que se abren y cierran cuando el potencial de la membrana cambia, controlan los canales de iones de la membrana (Grossman y Mattson, 2014).

La excitabilidad de una neurona es la capacidad de un plasmalema para conducir impulsos eléctricos. El plasmalema de las fibras musculares estriadas, de las células musculares cardíacas y de algunas células ganglionares y el axolema de la mayor parte de las

neuronas (incluyendo todas las neuronas multipolares y pseudounipolares) son ejemplos de membranas excitables (Martini, Timmons y Tallitsch, 2009).

Además, existen canales dependientes del voltaje separados para los iones de sodio, potasio y calcio. Cada tipo del canal de iones tiene un potencial de membrana característico que abre y cierra sus canales. También hay canales ligando dependientes que responden a mensajeros químicos como los neurotransmisores; canales controlados mecánicamente que responden a cambios físicos en la membrana y canales dependientes de la luz que responden a las fluctuaciones en los niveles de luz (Grossman y Mattson, 2014).

Un impulso eléctrico, o potencial de acción, es desarrollado después de que el plasmalema es estimulado hasta un nivel conocido como umbral. Después de haberse alcanzado el nivel umbral, cambia la permeabilidad de la membrana a los iones sodio y potasio. Los movimientos iónicos resultantes producen un cambio súbito en la potencial trans-membrana, y este cambio constituye un potencial de acción. Los cambios de permeabilidad son transitorios e inicialmente limitados al punto de estimulación. Sin embargo, el cambio en la distribución de los iones desencadena casi inmediatamente cambios en la permeabilidad de las porciones adyacentes del plasmalema. De esta forma, el potencial de acción se conduce a lo largo de la superficie de la membrana (Martini, Timmons y Tallitsch, 2009).

Sistema Gabaergico

El principal neurotransmisor inhibitorio del SN es el GABA, este se sintetiza a partir de la descarboxilación del glutamato por la glutamato descaboxilasa. Los receptores para GABA son ionotrópicos (GABA A) con localización post-sináptica y metabotrópicos (GABA B) en membrana pre-sináptica. Los receptores GABA A son permeables al ion Cl^- y su activación produce hiper-polarización de la membrana neuronal e inhibe el potencial de acción, los agonista GABA A como barbitúricos y benzodiazepinas suprimen actividad epiléptica y sus antagonistas como el muncitol y la bicuculina la exacerban (Dudek, 2009).

Los receptores GABA B están acoplados al sistema de segundo mensajero, por su localización pre-sináptica inducen reducción en la liberación de neurotransmisores. Los sistemas de segundos mensajeros con frecuencia causan apertura de canales de potasio induciendo una corriente hiperpolarizante, los antagonistas de receptores GABA B como el

baclofen exagera la hiper-excitabilidad y las convulsiones. Todas estas acciones terminan por producir un aumento de la diferencia del potencial de acción entre el espacio interno y externo de la neurona post-sináptica y así la célula se vuelve menos propensa a la excitación (Cope, Belelli, Harrison, Mac-Donald, Maguire y Walker, 2009).

Sistema glutamatérgico

La síntesis de glutamato depende de la interacción entre neuronas y astrocitos, siendo sus principales precursores la glucosa y la glutamina. Además, éste ejerce su función al unirse a diferentes tipos de receptores que se han clasificado en ionotrópicos y metabotrópicos, los primeros tienen su principal acción sobre canales iónicos y los segundos están acoplados en su funcionamiento a la proteína G, activando mecanismos de segundo mensajero (Dudek, 2010).

Por otro lado, Torres, Bustos y granados (2011), mencionando a Maldrum nos indican que los receptores ionotrópicos son los más conocidos y se clasifican en tres grupos: los α -amino-2,3- dihidro-5-metil-3-oxo-4-ácido isoxazolepropanoico (AMPA), los receptores a kainato, y los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA). Su activación implica apertura de canales para ciertos iones, el NMDA es permeable para calcio (Ca^{2+}), sodio (Na^+) y potasio (K^+). Los receptores AMPA tienen como agonistas el AMPA y el ácido quisquálico y los receptores de kainato tienen como agonistas el kainato y ácido domoico, la activación de estos receptores media la transmisión excitadora rápida.

Sin embargo, los receptores de NMDA tienen mayor afinidad por el glutamato tardan más en abrirse y lo hacen por más tiempo, presentan cierta complejidad funcional, son bloqueados por el magnesio (Mg^{2+}) en condiciones de potencial de reposo y solamente muestran permeabilidad al Ca^{2+} cuando la membrana esta previamente despolarizada, este influjo de Ca^{2+} es un factor que parece contribuir al daño neuronal durante la activación neuronal excesiva (Eje: EE, isquemia cerebral) (Torres, Bustos y granados, 2011).

Epidemiología

El EE ha mostrado una mayor incidencia en los primeros años de vida en el humano siendo este (14,3 / 100.000 personas-año) y después de los 60 años (28,4 / 100.000 personas-año), reduciéndose en gran cantidad en otras edades (5-8 / personas-año) y su frecuencia de padecimiento suele ser ligeramente más elevada en hombres. Además, se ha descrito una

mayor frecuencia del EE en países en vías de desarrollo, esto debido por mayor probabilidad de causas infecciosas (Gustavo, *et al.*, 2017).

En la literatura médica se han descrito varios factores de riesgo para el desarrollo del EE. Uno de esos factores de riesgo reconocido, y más importante para el desarrollo del EE, es la interrupción brusca de los medicamentos antiepilépticos y un tratamiento irregular. En un estudio prospectivo se evaluó la adherencia terapéutica de los pacientes, encontrando que alrededor del 40% de ellos no se adhiere adecuadamente al tratamiento y uno de los principales factores asociados a la baja adherencia que poseen los pacientes, es el pobre control que muestran los medicamentos a las crisis convulsivas (35% de los pacientes) (Gustavo, *et al.*, 2017).

Por otra parte, el EE produce también elevados costos de atención en los pacientes. En los Estados Unidos se ha estimado que la atención por años del EE supone costos elevados de alrededor de 4 billones de dólares. El curso clínico del EE, y si éste es refractario o no, genera una importante carga económica para los sistemas de salud y produce secuelas en el paciente, que también causa que haya un incremento en la carga de la enfermedad (Gustavo, *et al.*, 2017).

Epilepsia

La epilepsia es una complicación que ocurre a nivel neurológico, es un problema muy común y ampliamente reconocido, pero tiende a ser pobremente comprendida, mal diagnosticada y tratada inadecuadamente con FAE. En la última década con ayuda de la tecnología se han efectuado grandes avances para el diagnóstico y manejo médico de la epilepsia para la disminución de los síntomas y crisis convulsivas que tienden a padecer estos pacientes (Rodríguez, 2015).

El conocimiento de esta enfermedad data de más de 3 000 años. Su historia puede ser trazada a la par de la historia del hombre, ya que ha dejado su huella grabada en cada una de las diferentes civilizaciones. Fue conocida por el nombre “Morbo Sacro” o “Enfermedad Sagrada” y los “ataques” o crisis epilépticas con el término epilambaneim que significa “ataque”, “sorpresa”, “apoderarse de”, o “caer sobre sí mismo” (por lo cual sus manifestaciones provocaban miedo), de donde deriva el término a través del cual es conocida actualmente esta enfermedad: Epilepsia (Bender y Hernández, 2017).

En el año 1981 la ILAE, definió el EE como la crisis con duración prolongada o que se repiten con una frecuencia que impide la recuperación de la conciencia entre ellas. Luego de doce años la ILAE decidió darle un límite de tiempo con duración de actividad epiléptica continua mayor de 30 minutos. La definición de EE ha cambiado, las duraciones de las crisis consideradas de riesgo se han ido reduciendo y actualmente incluye todas las crisis que duran más de cinco minutos, o crisis discretas con recuperación incompleta de la conciencia. La definición excluye a los menores de 5 años, ya que en este grupo las crisis pueden ser más prolongadas. Con esta actitud, se desea que no se demoren las medidas terapéuticas urgentes que permitirían disminuir la morbi-mortalidad asociada al EE (Villafuerte, Enrique y Guillermo, 2012).

La definición vigente de epilepsia que ha propuesto la ILAE y la OMS, es: «Afección crónica y recurrente de crisis paroxísticas (crisis epilépticas), desencadenadas por descargas eléctricas anormales que tienen manifestaciones clínicas variadas, de origen multifactorial, que se asocian a trastornos paraclínicos (anormalidades en el EEG) y que se presentan de manera no provocada» (Reséndiz y Aguirre, 2011).

Por otra parte, la ILAE ha sugerido que se empleen cuatro ejes en la clasificación del EE: semiología, etiología, hallazgos electroencefalográficos y edad de presentación. En los años recientes se han producido avances importantes en la comprensión del EE. La realización de estudios epidemiológicos en todo el mundo, el desarrollo de modelos animales, estudios en neurofisiología y el reporte de la experiencia clínica han permitido la evolución de los conceptos en este tema (Gustavo, *et al.*, 2017).

La epilepsia es uno de los trastornos del SNC más frecuente, para algunos la segunda enfermedad neurológica, la cual se ve más (72.5%) en la atención primaria de salud a nivel mundial, después de la cefalea (73.5%). Constituye, a su vez, la cuarta causa de discapacidad neurológica (7,9%), después de la migraña (8,3%), las demencias (12.0%) y la enfermedad cerebrovascular (55%) (Bender y Hernández, 2017).

Las crisis epilépticas son un problema frecuente en la práctica clínica, son responsables de alrededor de 1% de las hospitalizaciones y de 3% de las visitas a urgencias. Una crisis epiléptica es un evento transitorio de signos o síntomas debido a la actividad neuronal cerebral anormalmente excesiva o sincrónica. En contraste, una convulsión

constituye la manifestación motora de esta actividad anormal de la neurona. Una primera crisis epiléptica se define como una o múltiples crisis con recuperación del estado de conciencia entre ellas en un periodo ≤ 24 horas (Vidal, 2018).

El EE puede producir en los niños y adolescentes limitaciones personales, escolares y sociales, que condicionan negativamente su calidad de vida. Por otra parte, cuanto más se demora el comienzo del tratamiento, más difícil resulta el control de las crisis. Por esto, cuando es seguro el diagnóstico de epilepsia, se debe iniciar inmediatamente el tratamiento crónico. En la mitad de los casos se controlan las crisis con el primer fármaco, y en otro 20% con el segundo, siempre en monoterapia. De ahí la importancia de seleccionar el antiepiléptico más eficaz y mejor tolerado (Herranz, 2011).

Etiología.

La etiología del EE es muy diversa y varía de acuerdo con la edad del paciente. Las causas más comunes y fácilmente reconocibles del EE son: enfermedad cerebrovascular, trauma craneoencefálico, infecciones y niveles sub-terapéuticos de los medicamentos antiepilépticos. Por los tanto, dentro de las causas menos frecuentes se encuentran los errores innatos del metabolismo y la encefalitis. Los gatillos más comunes de este evento son: de privación del sueño, abandono de los medicamentos, tratamiento inadecuado para las crisis y consumo del alcohol por los pacientes (Genton, Thomas, Kasteleijn-Nolst, Medina y Salas, 2013).

En el paciente adulto sin historia previa de epilepsia el EE puede surgir como consecuencia de una enfermedad cerebrovascular, intoxicación exógena (alcohol, anfetaminas, insecticidas organofosforados), intoxicación por medicamentos (antidepresivos, teofilina, antidiabéticos orales, litio y neurolépticos), síndrome de abstinencia por alcohol, infecciones del sistema nervioso central, trauma craneoencefálico, eclampsia y tumor primario o metastásico del sistema nervioso central (Davis y Dalmau, 2013).

En niños es muy importante la identificación de infecciones sistémicas las cuales pueden causar hasta el 50 % de los casos de EE, trastornos metabólicos (anoxia, hipoglucemia, hipocalcemia), traumatismo craneoencefálico, infecciones del sistema nervioso central o una lesión crónica cerebral (malformaciones, lesión neuro-cutánea). En

los pacientes con epilepsia la causa más común es el abandono del tratamiento (Khoujah y Abraham, 2016).

Clasificación según el tipo de etiología.

Etiología estructural.

Por etiología estructural se hace referencia a anomalías visibles en la neuroimagenología estructural, en la que la evaluación electro-clínica y los resultados de los estudios de diagnóstico por imágenes conducen a una presunción razonable de que la anomalía en las imágenes es la causa probable de las crisis del paciente. Además, este tipo de etiología pueden ser adquiridas (por ejemplo, accidentes cerebrovasculares, traumatismos e infecciones) o genéticas (como muchas malformaciones relacionadas con el desarrollo cortical). Si bien existe una base genética relacionada con dichas malformaciones, la correlación estructural sustenta el diagnóstico de epilepsia. La identificación de una lesión estructural sutil requiere estudios de resonancia magnética apropiados que sigan protocolos específicos para la epilepsia (Chiron, *et al.*, 2009).

Etiología genética.

La epilepsia genética se da debido a la consecuencia directa de una mutación genética conocida o presunta en la que las crisis son uno de los principales síntomas del trastorno. Las epilepsias relacionadas con una etiología genética son muy diversas y, en la mayoría de los casos, aún se desconocen los genes subyacentes. Sin embargo, la inferencia de una etiología genética puede basarse únicamente en los antecedentes familiares de un trastorno autosómico dominante. Por ejemplo, en el síndrome de epilepsia neonatal familiar benigna, la mayoría de las familias presentan mutaciones de uno de los genes del canal de Ka^+ , KCNQ2 o KCNQ3. Por el contrario, en el síndrome de epilepsia nocturna del lóbulo frontal autosómica dominante, actualmente solo se conoce la mutación subyacente en una pequeña proporción de personas (Tinuper, Bisulli, Cross, *et al.*, 2016).

Etiología infecciosa.

La etiología más común en todo el mundo es el caso en que se produce la epilepsia como resultado de una infección. Esta etiología remite al resultado directo de una infección conocida en la que las crisis son uno de los principales síntomas del trastorno. Por lo tanto, la etiología infecciosa hace referencia a un paciente que tiene epilepsia en lugar de un

paciente que tiene crisis que se producen en el contexto de una infección aguda como la meningitis o la encefalitis. Algunos ejemplos comunes en regiones específicas del mundo incluyen neuro-cisticercosis, tuberculosis, VIH, malaria cerebral, panencefalitis esclerosante subaguda, toxoplasmosis cerebral e infecciones congénitas como el virus del Zika y el citomegalovirus. Una etiología infecciosa también puede referir al desarrollo pos-infeccioso de la epilepsia, como la encefalitis viral que provoca crisis después de la infección aguda (Vezzani, Fujimani, White, *et al.*, 2016).

Etiología metabólica.

Diversos trastornos metabólicos se asocian con la epilepsia. El concepto del tipo de epilepsia metabólica se utiliza para designar el resultado directo de un trastorno metabólico conocido o presunto en el que las crisis son uno de los principales síntomas del trastorno. Las causas metabólicas hacen referencia a un defecto metabólico bien definido con manifestaciones o cambios bioquímicos en todo el organismo como porfiria, uremia, aminoacidopatías o crisis dependientes de piridoxina. Por lo tanto, es probable que la mayoría de las epilepsias metabólicas tengan una base genética, pero algunas pueden ser adquiridas, como la deficiencia cerebral de folato. La identificación de las causas metabólicas específicas de la epilepsia es de suma importancia debido a las implicaciones para tratamientos específicos y para la potencial prevención del deterioro intelectual (Berkovic, *et al.*, 2017).

Etiología inmunitaria.

Epilepsia autoinmune se refiere al resultado directo de un trastorno inmunitario en el que las crisis son uno de los principales síntomas del trastorno. Recientemente se ha reconocido una gama de epilepsias autoinmunes con presentaciones características tanto en adultos como en niños. Sin embargo, puede conceptualizarse una etiología inmunitaria en los casos en que hay evidencia de inflamación del sistema nervioso central mediada por anticuerpos (Vezzani, Fujimani, White, *et al.*, 2016).

El diagnóstico de estas encefalitis autoinmunes está aumentando rápidamente, en especial con un mayor acceso a las pruebas de anticuerpos. Entre los ejemplos se incluyen la encefalitis por anticuerpos contra el receptor de NMDA y la encefalitis por anticuerpos contra la proteína LGI1. Con el surgimiento de estas entidades, este subgrupo etiológico merece una

categoría específica, en particular dadas las implicaciones del tratamiento con inmunoterapias dirigidas (Lancaster y Dalmau, 2012).

Etiología desconocida.

Sigue habiendo muchos pacientes con epilepsia cuya causa aún se desconoce. En esta categoría, no es posible establecer un diagnóstico específico aparte de la semiología electroclínica, básica como la epilepsia del lóbulo frontal. El grado en que se puede determinar una causa depende del grado de evaluación disponible para el paciente. Esto difiere según los diferentes países y contextos de atención médica, y es de esperar que la situación mejore con el tiempo en los países de escasos recursos (Berkovic, *et al.*, 2017).

Clasificación de epilepsias.

Estado de mal epiléptico tónico-clónico. Buompadre (2018) citando a Lowenstein y Aminoff (1992), los autores indican que este EE tiene mayor incidencia en edades extremas de la vida. Se asocia con mayor gravedad debido a las complicaciones sistémicas, dependiendo de la duración. Además, la morbilidad publicada es muy amplia, desde alteraciones cognitivas y neurológicas hasta epilepsia. Son crisis tónico-clónicas generalizadas o bien de inicio parcial con generalización secundaria. Si se deja evolucionar, desaparecen las convulsiones, el paciente entra en coma y el diagnóstico solo puede efectuarse con la ayuda del EEG.

Estado de mal epiléptico convulsivo tónico. Es menos frecuente que el EE tónico-clónico o clónico y se presenta casi exclusivamente en los pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut. Además, este EE puede ser desencadenado por la administración de benzodiazepinas endovenosas como el diazepam y clonazepam o por la administración vía oral de clonazepam. Los episodios de EE tónico pueden ser prolongados y a medida que los episodios se repiten, el fenómeno tónico es menos manifiesto, pero se agregan crisis autonómicas (aumento de la frecuencia cardíaca, de las secreciones o de la frecuencia respiratoria). También pueden asociarse crisis de ausencias o periodos confusionales (Caraballo y Fejerman, 2009).

Estado de mal epiléptico convulsivo mioclónico. Se caracteriza por la repetición de crisis mioclónicas masivas. Este EE ocurre en pacientes con epilepsia mioclónica juvenil, epilepsias mioclónicas en niños, epilepsia con mioclonías palpebrales con ausencias o sin

ellas y en otras epilepsias generalizadas idiopáticas con crisis de ausencias y tónico-clónicas. Sin embargo, el paciente puede conservar la conciencia. Además, también puede presentarse en las epilepsias mioclónicas progresivas, SD, epilepsia mioclónica-astática y SLG (Caraballo y Fejerman, 2009).

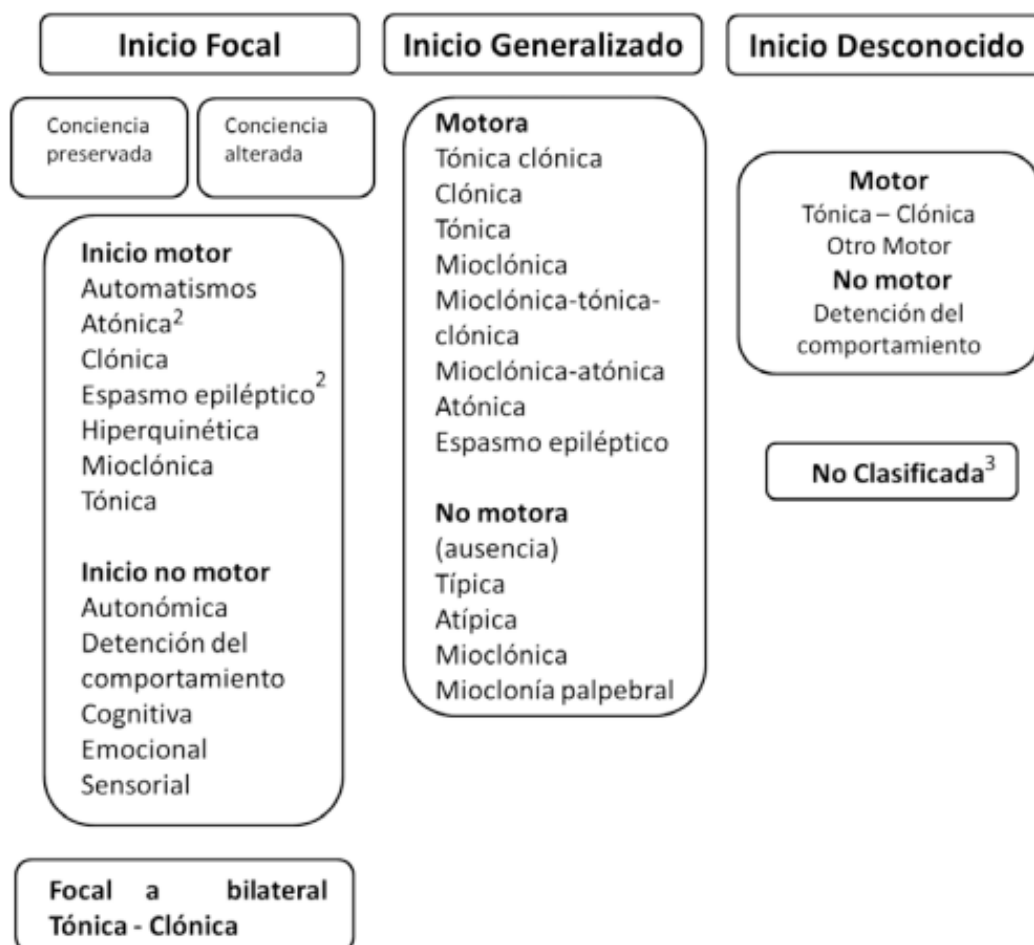
El EE asociado a mioclonías negativas se documentó en pacientes con epilepsias focales y bisincronías bilaterales secundarias, en especial en las formas idiopáticas y en las secundarias por polimicrogiria unilateral o multilobular. Se presentan con caídas frecuentes, marcha inestable, menor iniciativa motora o cambio de lateralidad. El EEG, especialmente con poligrafía, es de suma importancia (Caraballo y Fejerman, 2009).

Estado de mal epiléptico convulsivo focal. El EE convulsivo focal motor puede presentarse en una encefalopatía aguda o en una epilepsia. En los EE puramente focales puede existir compromiso de la conciencia y síntomas autonómicos. Cuando las mioclonías focales o segmentarias combinadas con convulsiones focales persisten durante varios días o meses, corresponden a crisis parciales continuas, manifestación distintiva del síndrome de Kojewnikow, que puede asociarse con lesiones no progresivas (Buompadre, 2018).

Estado de mal epiléptico no convulsivo generalizado. Está definido por el compromiso de la conciencia, que va desde un simple enlentecimiento hasta la pérdida total de la misma, asociado a descargas bilaterales de complejos de punta-onda. La forma de EE no convulsivo de ausencias atípicas en el contexto de SLG o de epilepsias generalizadas secundarias, es más frecuente que el EE no convulsivo de ausencias típicas asociadas con epilepsia-ausencia de la niñez. Sin embargo, los síntomas pueden ser solo un compromiso mínimo de la conciencia, por lo cual el paciente puede continuar con actividades automáticas de la vida diaria. Puede haber automatismos complejos y episodios de fuga. En el 50% de los casos se presentan manifestaciones motoras asociadas, como mioclonías o crisis atónicas (Caraballo, Reyes y Carpio. 2015).

Estado de mal epiléptico no convulsivo focal. De acuerdo con Buompadre (2018), menciona que este EE es la forma más común en los adultos. El compromiso de la conciencia diferencia al EE no convulsivo focal complejo del simple. Pueden ocurrir situaciones intermedias, desde un cuadro confusional grave hasta una mínima confusión o episodios prolongados de crisis parciales (miedo, pérdida de visión, conductas psicóticas, manifestaciones autonómicas, etc.). El EE no convulsivo autonómico es más frecuente en los niños con síndrome de Panayiotopoulos. Alrededor del 50% de los niños con este síndrome pueden presentarlo y debe diferenciarse de encefalopatías agudas secundarias a tóxicos, encefalitis o accidente cerebrovascular, entre otros. La identificación de esta forma de estado de mal es crucial para evitar estudios y tratamiento agresivos.

Ilustración 4. Clasificación de los tipos de crisis, Versión extendida ILAE 2017



Nota: Fisher, Cross, French, Higurashi, Hirsch, Jansen, Lagae, Moshe, Peltola, Roulet, Scheffer y Zuberi, (2017)

Fisiopatología.

La comprensión de la fisiopatología del EE es incompleta en la actualidad y un único mecanismo como causa es poco probable. A pesar de encontrar una extensa cantidad de publicaciones acerca de los mecanismos fisiopatológicos a partir de una crisis única no hay clara evidencia que explique la secuencia de eventos que lo producen. Los elementos claves del desarrollo del EE incluyen un desequilibrio entre la excitabilidad e inhibición neuronal con alteración de la comunicación que da lugar a hiper-sincronía de poblaciones neuronales (Rajasekaran, Zanelli y Goodkin, 2010).

Las convulsiones son el resultado de una alteración entre el balance normal de los procesos excitatorios e inhibitorios. Las descargas hiper-sincrónicas neuronales son mediadas principalmente por glutamato y los canales voltaje-dependientes de sodio y de calcio. La terminación de una convulsión depende de los efectos inhibitorios de los receptores de GABA activados y de los canales voltaje-dependiente de potasio. Luego del comienzo, el fracaso de los mecanismos intrínsecos o la disrupción de la inhibición por factores extrínsecos conducirá a una actividad epiléptica prolongada (Poblete y Sung, 2017).

La fase mantenida del estatus epiléptico medicamentoso (EME) se caracteriza por internalización sináptica de los receptores GABA y expresión de los receptores de NMDA y AMPA provocando convulsiones refractarias a los fármacos antiepilépticos. En el período posterior, el EME continúa debido al aumento de la expresión de neuro-péptidos proconvulsivos y disminución de los inhibitorios. Poco se conoce de los cambios bioquímicos asociados con las etapas refractarias y súper-refractarias del EME. En un período de horas a semanas, los cambios a largo plazo en la expresión de genes pueden ocurrir de forma secundaria, provocando reorganización neuronal (Poblete y Sung, 2017).

Síntomas típicos de las crisis epilépticas.

Aunque la semiología de las crisis epilépticas es muy diversa, en un paciente concreto es generalmente uniforme. La semiología depende esencialmente de la propagación de la actividad epiléptica en el cerebro. En particular, las crisis focales frecuentemente inician con un cambio subjetivo en la propagación, llamado aura, que generalmente dura de unos segundos a aproximadamente un minuto. Las auras olfativas, gustativas o psíquicas (por ejemplo, el *déjà-vú*) son muy específicas de las crisis focales y, por lo tanto, bastante

diferenciadoras de otros episodios, como los síncope. Las auras epigástricas se asocian típicamente con las crisis del lóbulo temporal medial, pero pueden confundirse con los síntomas vegetativos asociados a un síncope o pre-síncope (Hampel, Garcés, Gómez, Palanca y Villanueva, 2019).

Sin embargo, en estos casos no se percibe una sensación ascendente centro torácica. Las auras visuales simples (típicas de la crisis del lóbulo occipital) y sensoriales (típicas del lóbulo parietal) pueden confundirse con aura del tipo migrañosa. No obstante, estas suelen ir creciendo en intensidad con el paso de los minutos y suelen durar más de cinco minutos, mientras que las auras epilépticas aparecen de forma repentina y son de corta duración. Por otro lado, los pacientes no siempre informan de forma espontánea sus síntomas de aura, por lo que los médicos deben preguntar por ellos específicamente en las anamnesis (Hampel *et al.*, 2019).

Signos clínicos típicos de las crisis epilépticas.

Al comienzo o en el transcurso de las crisis epilépticas, en muchos casos existe una alteración de la conciencia más o menos pronunciada (con la excepción de las crisis focales simples o algunas crisis generalizadas, como las mioclonías). Un signo inicial que es muy típico para las crisis tonicoclónicas es el llamado ‘grito epiléptico’. Este grito ocurre debido a una contracción tónica de la laringe que coincide muchas veces con el inicio de la fase tónica. Por otro lado, ayuda a distinguir una crisis tonicoclónicas de crisis no epilépticas. También puede ser útil para distinguir una crisis tonicoclónica de un síncope, aunque no se ha investigado en ese contexto de forma sistemática (Hampel *et al.*, 2019).

También, otros síntomas claves son los fenómenos motores simples y complejos. Los fenómenos motores simples incluyen mioclonías (movimientos musculares breves), clonías (movimientos musculares alternos de agonistas y antagonistas) y movimientos tónicos (contracción muscular sostenida). Típicamente, los movimientos tienen una distribución en las regiones corporales al activarse el área de la corteza cerebral donde están representadas esas regiones, en el hemisferio contralateral (Hampel *et al.*, 2019).

Síntomas postictales.

De acuerdo con Hampel *et al.*, (2019), menciona que estas crisis epilépticas usualmente duran desde pocos segundos hasta alrededor de tres minutos, y no exceden más

de cinco minutos (excepto el estado epiléptico). Sin embargo, especialmente después de las crisis tonicoclónicas (crisis generalizadas tonicoclónicas o crisis secundariamente generalizadas), hay una duración variable de la fase postictal (generalmente de unos minutos a media hora, pero también, puede durar más tiempo en situaciones especiales, como después de un cluster de crisis (2 o más convulsiones en un período de 5 a 12 horas), un estado epiléptico o en personas ancianas). Esta fase frecuentemente se caracteriza por la desorientación y una mayor necesidad de sueño o inquietud motora.

Después de una crisis de inicio focal, los pacientes también pueden tener déficits neurológicos, como por ejemplo una afasia o una hemiparesia, que pueden durar hasta 48-72 horas, lo que puede llegar a confundirse con un ictus. Durante las crisis tonicoclónicas pueden producirse mordeduras laterales de la lengua, lo cual, como signo clínico, permite una diferenciación relativamente clara del síncope (mordedura de la punta) y los eventos no epilépticos de origen psicógeno (Hampel *et al.*, 2019).

Diagnóstico.

Las personas que consultan por primera vez a médico por una posible crisis de epilepsia requieren que la evaluación inicial sea completa. El médico que los evalúa debe referir a un especialista si hay razones para sospechar crisis epiléptica o si existe duda diagnóstica. El error diagnóstico es frecuente y en él incurren todos los profesionales en un 26,1%, pero la mayoría de ellos lo cometen los médicos generales (MINSAL Chile, 2014).

Diferenciar las convulsiones de las mímicas solo mediante un examen clínico puede ser difícil. En pacientes hospitalizados con encefalopatía desproporcionada a los hallazgos conocidos de laboratorio y de imagen, las convulsiones no convulsivas pueden detectarse mediante EEG continuo (EEGc) en hasta 18%. Sin embargo, los movimientos motores inespecíficos, como la postura, la rigidez, los temblores, el mioclono y la desviación espontánea de la mirada, pueden interpretarse erróneamente como convulsiones. Las sacudidas faciales se asocian con una mayor incidencia de ataques electrográficos en comparación con otros signos sutiles (Schmitt, 2017).

Por otro lado, cada vez se ha ido progresando más en la determinación de genes que participan en la epilepsia. En la actualidad ha sido determinado un grupo de genes que se relacionan con tipos específicos de epilepsia y aunque no son estudios que se realizan de

rutina en la práctica médica, indudablemente en un futuro no lejano probablemente formen parte importante en la clasificación de cada caso y en el asesoramiento genético de familias, con lo cual potencialmente puede disminuirse la incidencia de epilepsia (Ávila, *et al.*, 2007).

En cuanto al estudio del líquido cefalorraquídeo, este sólo es útil después de una primera convulsión o si se sospecha de infección del sistema nervioso central. Lamentablemente observamos pacientes epilépticos conocidos, que al llegar al cuerpo de guardia son sometidos a dicho estudio, sin tener indicación precisa. También los estudios metabólicos deben realizarse en los casos en que se sospechen los errores innatos del metabolismo, o sea, en aquellos niños en que las crisis de difícil control se asocien con la pérdida de habilidades previamente adquiridas, olor característico en la orina, retraso pondoestatural injustificado, rasgos faciales inusuales, hepatoesplenomegalia o episodios repetidos de acidosis metabólica sin causa aparente (Ávila, *et al.*, 2007).

Diagnósticos diferenciales de las crisis epilépticas.

Por otro lado, los médicos emplean métodos de diagnósticos diferenciales de las crisis epilépticas, los cuales son los síncope y los eventos no epilépticos de origen psicógeno. En conjunto, estas dos categorías representan casi el 90% de los episodios que se confunden con las crisis epilépticas. Otros, como ataques isquémicos transitorios, trastornos del sueño, migraña, trastornos del movimiento, etc., se confunden con mucha menos frecuencia con las crisis epilépticas (Anderson, *et al.*, 2016).

Síncope.

Hampel et al (2019), indica que el síncope es una pérdida temporal de la conciencia que ha sido causada por la hipoperfusión global del cerebro, estas causas de hipoperfusión son múltiples. Además, el síncope se divide en tres categorías diferentes según el mecanismo subyacente, pueden ser: síncope reflejos (por ejemplo, síncope vasovagales), síncope ortostáticos y síncope de origen cardiógeno. Clínicamente, estos pueden ser similares a las crisis tonicoclónicas generalizadas y, por lo tanto, frecuentemente se confunden con ellas. Sin embargo, el síncope, generalmente, comienza con un aura vegetativa o somato-sensorial en forma de náuseas, sensación de calor, sensación de vacío en la cabeza, sudoración o mareos inespecíficos.

Además, en el transcurso se observan síntomas visuales (destellos de luz, amaurosis) o auditivos (zumbidos en el oído). Esto puede tener una duración entre unos segundos y varios minutos, seguidos después por una pérdida de conciencia, que generalmente dura unos 30 segundos. Por lo tanto, el paciente presenta habitualmente palidez y sudoración fría desde los síntomas prodrómicos hasta incluso unos minutos después de la recuperación de la conciencia. Los pacientes caen de forma atónica o flácida en la mayoría de los casos (si están de pie o sentados). Los movimientos espontáneos ocurren en el 70-90% de los síncope, lo que se conoce como síncope convulsivo (Hampel *et al.* 2019).

Sin embargo, los síncope a diferencia de las crisis epilépticas, las contracciones musculares son: cortas, arrítmicas, asincrónicas, y normalmente, ocurren varios segundos después del inicio de los síntomas, habitualmente tras la caída de la persona. Además, los elementos tónicos bilaterales, como la flexión o la extensión de los brazos, el tronco o las piernas, son extremadamente raros, a diferencia de las crisis epilépticas. Después del síncope, los pacientes en general se recuperan rápidamente en el lapso de unos segundos tras el episodio (Hampel *et al.*, 2019).

Eventos no epilépticos de origen psicógeno.

De acuerdo con Hampel *et al.*, en el 2019, explica que los eventos no epilépticos de origen psicógeno se definen como cambios transitorios en el comportamiento o la conciencia que clínicamente intentan remedar crisis epilépticas, pero sin que correlacionen con cambios en la actividad cortical cerebral típicos de las crisis epilépticas. Al contrario de éstas, los eventos no epilépticos de origen psicógeno son síntomas de un trastorno psiquiátrico del espectro de los trastornos de conversión. En consecuencia, no responden a medicamentos antiepilépticos. Por el contrario, esos intentos de terapia farmacológica pueden retrasar el diagnóstico correcto y, por lo tanto, contribuir a la cronificación de la enfermedad.

Aunque la semiología suele ser muy variable, generalmente adquieren cierta estereotipia en un mismo paciente. Existen características clínicas que pueden ayudar a distinguir estos eventos de las crisis epilépticas. En primer lugar, los ojos generalmente están cerrados durante todo el evento clínico. En segundo lugar, algunas manifestaciones motoras son mucho más prevalentes que en las crisis epilépticas: sacudir la cabeza de un lado al otro, movimientos asincrónicos de las extremidades, extensión excesiva y forzada del tronco

(opistótonos), y rotación alrededor del propio eje del cuerpo. En tercer lugar, estos eventos duran mucho más tiempo que las crisis epilépticas. Una duración mayor de cinco minutos aumenta en 24 veces las probabilidades de que sea un evento no epiléptico psicógeno (Hampel *et al.*, 2019).

Tabla 1. Diferencias entre las crisis tónico-clónicas, síncope y eventos no epilépticos.

	Crisis tonicoclónica ^a	Eventos epilépticos de origen psicógeno	Síncope no de
Desencadenante	Escaso	Frecuente, situacional	Frecuente, en caso de síncope reflejos (tos, ortostatismo prolongado) y síncope ortostáticos (al levantarse)
Durante el sueño	Dependiendo del tipo de epilepsia, frecuente (epilepsia frontal)	No ^b	Escasa (sólo síncope cardíacos)
Caídas	Frecuentes (tónico, rígida como un tronco)	Escasas	Frecuentes (atónico, flojo como un saco)
Color de piel	A veces, cianótico	Rosado	Frecuentemente pálido
Ojos	Abiertos, mirada pérdida, desviación ocular	Cerrados, resistencia al intentar abrir los ojos de forma pasiva	Abiertos, girados hacia arriba
Duración	0,5-3 minutos	A menudo >5 minutos	1-30 segundos

Sonidos	Frecuentes (´gritos epiléptico´)	Frecuentes (llorar, resoplido, gemido, toser)	Escasos (gruñidos, ronquidos)
Movimientos	Bilaterales tónico-clónicos, usualmente antes de la caída	Asincrónicos, movimientos de la cabeza de lado a lado, opistótonos	Bilaterales, breves, asincrónicos, usualmente después de la caída
Enuresis	Frecuente	Escasa	Escasa
Mordedura lingual	Frecuente, lateral	Escasa	Escasa, punta
Recuperación	Lenta (varios minutos, primer recuerdo después del episodio en la ambulancia o el hospital)	Rápida, fatiga postictal	Rápida (varios segundos, primer recuerdo después del episodio en la escena)

^a Crisis generalizada tónico-clónica o crisis secundariamente generalizada; ^b En ocasiones parece como si el paciente estuviera dormido.

Nota: Hampel *et al.*, (2019)

Fármacos antiepilépticos.

A partir de 1909, que fue en el año de la fundación de la ILAE, los enfoques modernos de la terapia medicinal de la epilepsia se formularon y muchos medicamentos antiepilépticos nuevos se introdujeron. Para el tratamiento de la epilepsia se debe tener presente en este tema que la terapia usada en esta enfermedad es todavía supresora, sintomática y más no curativa (Bender y Hernández, 2017).

La decisión terapéutica requiere de una perspectiva separada del diagnóstico y debe de ser individualizada acorde a los deseos del paciente, la razón riesgo-beneficio individual, las características de la enfermedad (tipo de crisis epiléptica que tenga el paciente, síndrome epiléptico, comedicación y comorbilidad) y las opciones que se encuentren disponibles. El diagnóstico y la decisión del tratamiento para la epilepsia son dos aspectos relacionados, pero con alta diferencia. Una persona puede padecer de epilepsia, pero la decisión puede ser no indicar la terapia antiepiléptica al paciente, porque las crisis epilépticas que refiere son muy

leves o el efecto adverso del tratamiento es peor en comparación con el riesgo de otras crisis epilépticas para el paciente (Rodríguez, 2015).

Ilustración 5. Selección de FAE según características del paciente

Característica	Recomendación
Anciano	Se prefiere: lamotrigina, levetiracetam, gabapentina, y topiramato. Evitar la polifarmacia y los fármacos con múltiples interacciones con medicamentos. Es mayor la susceptibilidad a los efectos adversos de la carbamazepina y la fenitoína. Aumentar lentamente la dosis y usar dosis de mantenimiento conservadoras
Niño	Evitar: fenobarbital (por inducir depresión y afectar el aprendizaje) y fenitoína (por efectos adversos cosméticos y absorción errática)
Mujer con potencial reproductivo	Se prefiere: lamotrigina, topiramato, levetiracetam, y oxcarbazepina. Evitar el valproato a altas dosis (teratogeno), e inductores enzimáticos (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital) cuando se requieran los contraceptivos orales
Deterioro cognitivo	Evitar: fenobarbital, benzodiazepinas y topiramato si es inaceptable el riesgo de deterioro cognitivo
Depresión	Se prefiere: lamotrigina y topiramato
Ataques de pánico	Se prefiere: clonacepam
Trastorno bipolar	Se prefiere: valproato, carbamazepina, lamotrigina, y topiramato
Migraña	Se prefiere: valproato y topiramato
Dolor neuropático	Se prefiere: gabapentina (neuralgia postherpética), carbamazepina (neuralgia del trigémino), pregabalina (neuropatía diabética, neuralgia postherpética)
Enfermedad mitocondrial	Evitar el valproato
Insuficiencia renal severa	Se prefiere: valproato, carbamazepina, clonacepam, fenitoína, tiagabina. Reducir la dosis de los fármacos con excreción renal primaria (gabapentina, pregabalina, levetiracetam, topiramato, oxcarbazepina). Contraindicado: piracetam
Hepatopatía activa	Se prefiere: gabapentina, levetiracetam, oxcarbazepina, y topiramato. Precaución con: carbamazepina, clonacepam, fenobarbital, fenitoína, lamotrigina, y tiagabina. Evitar: valproato por riesgo de encefalopatía hepática. Contraindicado: piracetam
Cardiopatía	Se prefiere: valproato, gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, tiagabina, topiramato. Precaución con: carbamazepina y fenitoína
Porfiria	Se prefiere: gabapentina y oxcarbazepina. Precaución con: clonacepam. No indicar: carbamazepina, valproato, fenobarbital, fenitoína, lamotrigina, tiagabina, primidona, y topiramato.
Obesidad	Se prefiere: topiramato. Evitar: valproato y pregabalina

Nota: Rodríguez, (2015)

El objetivo del tratamiento antiepiléptico es detener la crisis convulsiva de los pacientes, ya sean clínicas o electrográficas, y prevenir su recurrencia. Los diferentes protocolos que han sido mencionados en la literatura médica para el tratamiento de EE, lo han dividido en 3 estadios: EE temprano, EE establecidos y EE refractario. En muchos de los pacientes que se encuentran con este régimen de tratamiento es suficiente para controlar las crisis, pero también en algunos otros casos el EE puede continuar o recurrir por más de 24 horas después del inicio de la terapia anestésica; llamándole así a este otro estadio EE epiléptico súper-refractario (Villafuerte, Enrique y Guillermo, 2012).

Por otro lado, según Velásquez (2016), indica que los mecanismos de acción de los anticonvulsivantes son muy variados. Sin embargo, los más aceptados en la literatura son:

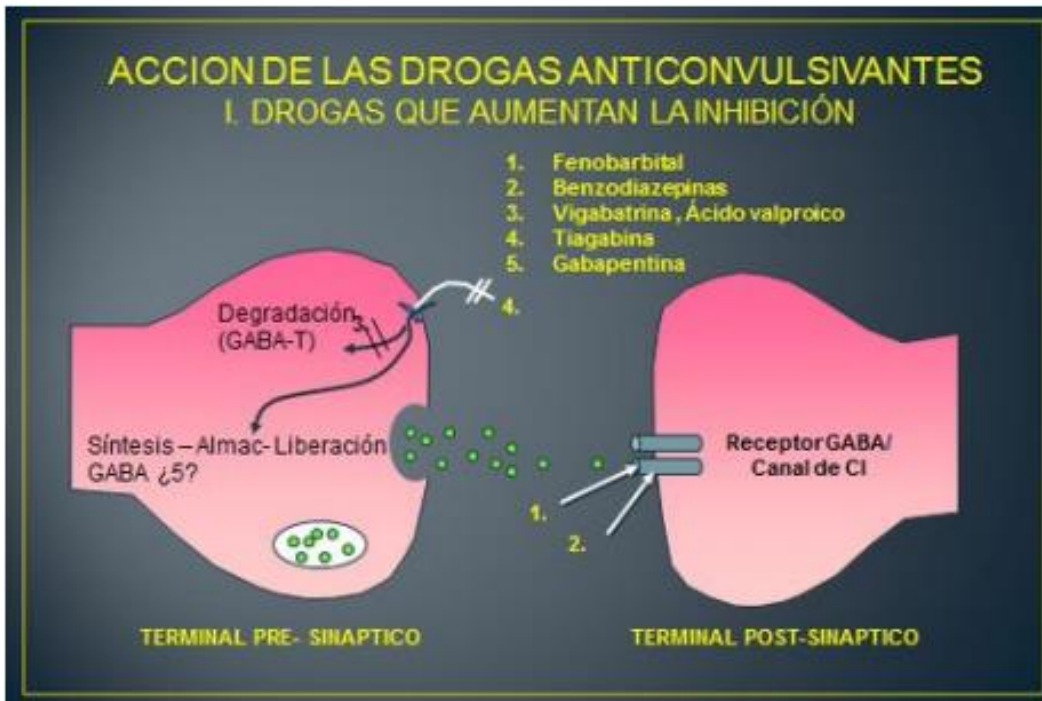
- a) Limitación de la descarga repetitiva, promoviendo el estado inactivo del canal del Na^+
- b) Aumento de la inhibición por el ácido gammaaminobutírico (GABA)
- c) Limitación de la actividad del canal del Ca^{2+} activado por voltaje (corriente T)
- d) Antagonismo del glutamato

Tabla 2. Mecanismo de acción más conocido para los anticonvulsivantes

Fármacos	Mecanismo de acción más conocido			
	Bloqueo canales de Na^+	Potenciación GABA	Antagonismo del glutamato	Bloqueo canales de Ca^{++}
fenobarbital		+	+	
Ácido valproico	+	+		+
Carbamazepina	+			
Fenitoína	+			
Etosuximida				+
Lamotrigina	+		+	
Topiramato	+	+	+	
Felbamato	+	+	+	
Gabapentina		+	+	

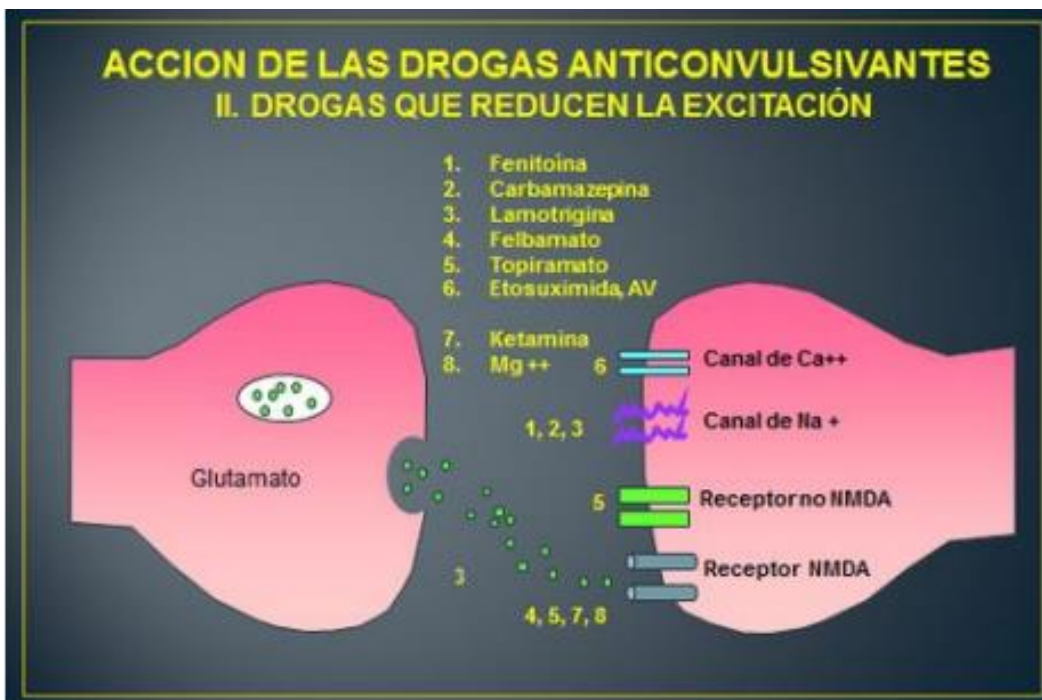
Nota: Velásquez, (2016)

Ilustración 6. Acción de las Drogas Anticonvulsivantes. Drogas que Aumentan la Inhibición Neurona



Nota: Velásquez, (2016)

Ilustración 7. Acción de las Drogas Anticonvulsivantes. Drogas que Inhiben la Excitación Neuronal



Nota: Velásquez, (2016)

Además, según Velásquez en el 2016, hace mención que los fármacos anticonvulsivantes se pueden dividir en los siguientes grupos.

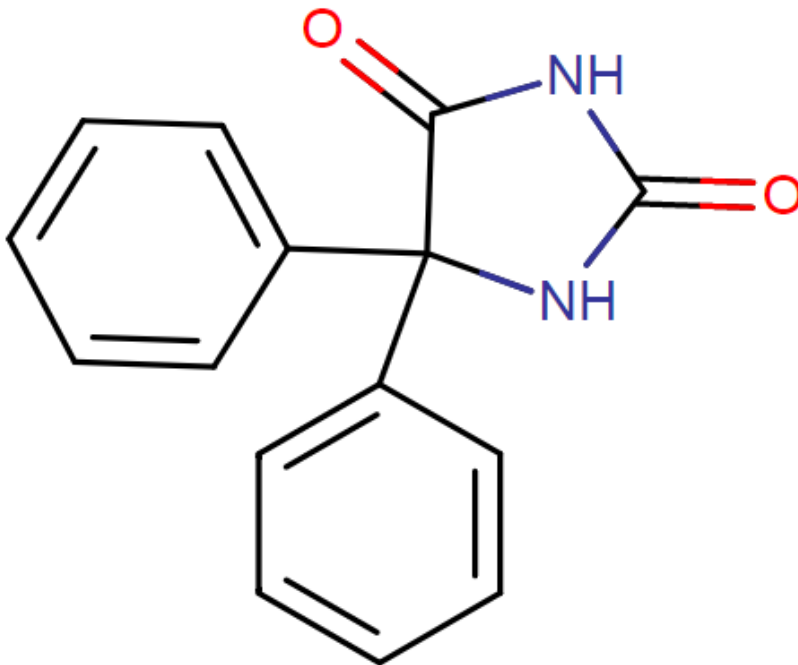
Grupo 1: Fármacos que aumentan la inhibición neuronal: Tenemos aquí fundamentalmente las benzodiazepinas, el fenobarbital y el ácido valproico.

Grupo 2: Fármacos que inhiben los mecanismos excitatorios, representados fundamentalmente por la lamotrigina, topiramato y felbamato. El fenobarbital también inhibe la acción del glutamato.

Grupo 3: Fármacos que actúan sobre canales iónicos: Se mencionan en este grupo al ácido valproico, carbamazepina, fenitoína, lamotrigina y felbamato. Además, ácido valproico con relación al canal de Ca^{2+} .

Fenitoína.

Ilustración 8. Estructura química de Fenitoína



Nota: Drugbank, (2020)

Dobrin (2014) indica que el mecanismo de acción de este fármaco consiste en la inhibición de los canales de sodio dependientes de voltaje. Es un FAE ampliamente usado con un índice terapéutico estrecho y una variabilidad amplia entre pacientes, parcialmente debida a las variaciones en los genes codificadores de la citocromo P450 (CYP2C9). Muestra

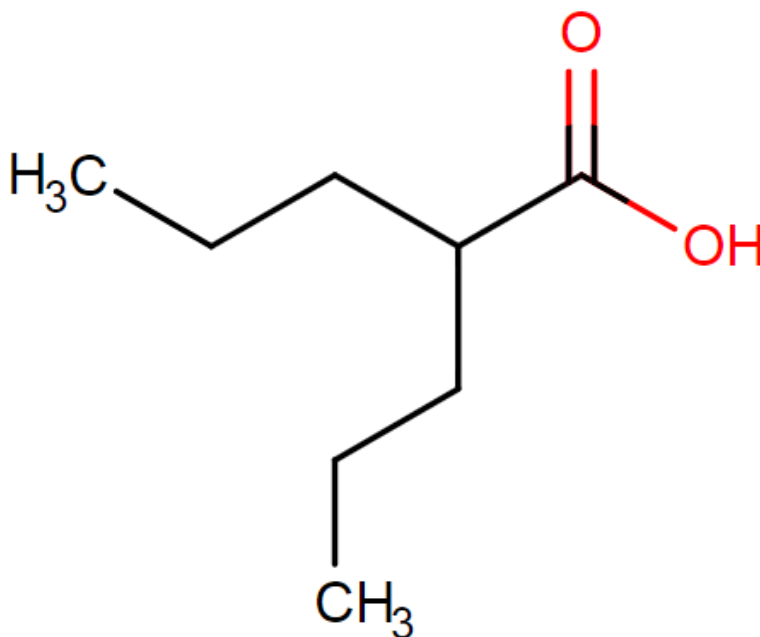
una cinética no lineal una vez que la concentración sérica alcanza 10 mg/ml, como resultado de saturación de la capacidad enzimática del hígado. Además, según Caudle, Rettie, Whirl, Smith, Mintzer, Lee, Klein y Callaghan (2014) mencionan que, así ocurren grandes variaciones en los niveles séricos con toxicidad con el incremento típico de la dosis desde 300 hasta 400 mg/día. Los ancianos tienden a metabolizar el fármaco de manera más lenta incrementando la posibilidad de alcanzar las concentraciones séricas tóxicas.

Las cápsulas de liberación prolongada de fenitoína como (Epamin, Dilantin, Epanutin, Dantoinal, Fenitenk) se ingieren enteras, y estas pueden tomarse en una o varias dosis diarias, y tienen valores plasmáticos equivalentes a las de liberación rápida que se administran 3 o 4 veces al día. No debe indicarse cuando con la terapia aparecen reacciones cutáneas severas. El fármaco produce osteoporosis al inducir el metabolismo de la vitamina D por lo que se indica suplementos de calcio y vitamina D. No debe utilizarse fenitoína aunada a disulfiram, cloranfenicol, sulfametizol, fenilbutazona o ciclofosfamida. Tampoco es aconsejable asociarla con Warfarina (MINSA, Cuba, 2014).

De acuerdo con el MINSA (2014) indica que este disminuye la efectividad de los contraceptivos orales al aumentar su aclaramiento. En los hijos de las madres que usan fenitoína se reporta la aparición de labio y paladar hendido, malformaciones cardíacas, microcefalia y retraso mental. Por su efecto antifolato en sangre e interferencia con el metabolismo de la vitamina K debe administrarse esta última antes del parto a mujeres embarazadas que reciben fenitoína y también al recién nacido por el riesgo de hemorragia. Es compatible con la lactancia materna, pero se vigilarán los efectos adversos en el lactante (cianosis, metahemoglobinemia).

Ácido valproico o Valproato.

Ilustración 9. Estructura química de ácido valproico



Nota: Drugbank, (2020)

Es el fármaco de elección para las crisis de ausencia benignas que se acompañan de foto-sensibilidad, mioclono y crisis clónico-tónico-clónicas (incluso epilepsia mioclónica juvenil). Tiene utilidad particular en niños con crisis de ausencia y tónico-clónicas generalizadas porque la administración exclusiva de este fármaco suele permitir el control de ambos tipos de crisis. Usualmente se dosifica cada 8 horas debido a su vida media corta, pero existe un preparado de liberación prolongada (Depakote ER) que es muy útil en dos dosis al día para tratar la epilepsia (Dobrin, 2014).

Por otro lado, los efectos adversos gastrointestinales pueden minimizarse administrando el fármaco con alimentos y con ajustes de dosis muy lentos. El divalproato de sodio (Valcote, Depakine, Divalprex) se presenta en comprimidos por vía oral y tiene mejor tolerancia gastrointestinal. La insuficiencia hepática y pancreatitis fatal puede ocurrir por el uso del valproato o sus derivados (Rodríguez, 2015).

De acuerdo con Samuels, Ropper, Adams y Víctor. (2011), sugieren que el riesgo de hepatotoxicidad es mucho mayor en los niños menores de dos años, especialmente en

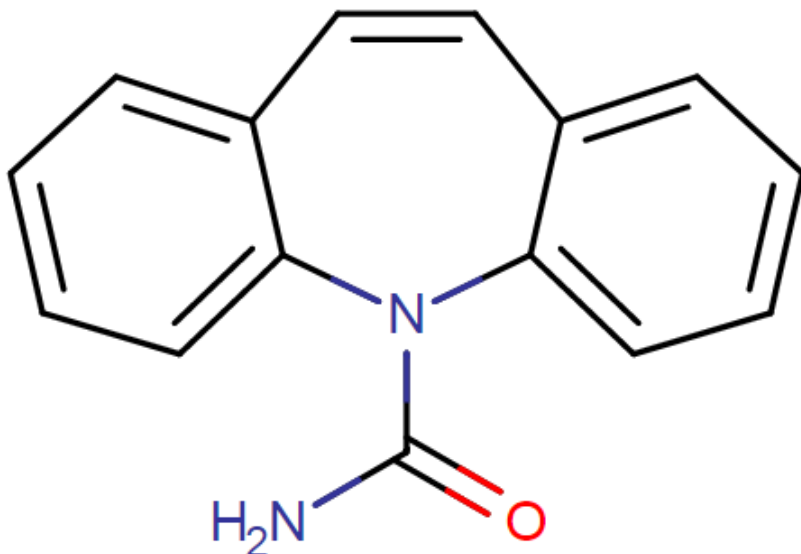
aquellos que reciben múltiples FAE, sufren de trastornos metabólicos congénitos, retraso mental o enfermedad cerebral orgánica. Por lo tanto, su uso en este grupo de edad requiere de precaución extrema y preferiblemente como monoterapia. El uso de VPA con fármacos inductores de enzimas hepáticas aumenta el riesgo de hepato-toxicidad. Los síntomas de hepato-toxicidad se preceden de decaimiento, confusión mental, edema facial, anorexia, vómitos, y pérdida del control de la epilepsia.

La asociación con anticoagulantes orales, heparina, inhibidores de la agregación plaquetaria y los agentes trombolíticos aumentan el riesgo de hemorragias por hipoprotrombinemia. La combinación con carbapenemos disminuye la eficacia del valproato. Frecuentemente se asocia con defectos del tubo neural (espina bífida, anencefalia, meningomielocelo), especialmente cuando se consume en el primer trimestre del embarazo (Rodríguez, 2015).

El suplemento de 5 mg/día de ácido fólico se recomienda para reducir el riesgo de defectos del tubo neural en la mujer embarazada. En mujeres jóvenes que toman el medicamento pueden presentarse irregularidades menstruales y síndrome de ovario poliquístico. Por todo esto, es un FAE no recomendable como terapia inicial de la mujer con epilepsia y potencial de embarazo. Se debe de valorar el riesgo–beneficio y preferir las dosis bajas al indicar el valproato en la mujer con epilepsia y potencial de embarazo (Andrade, *et al.*, 2013).

Carbamazepina.

Ilustración 10. Estructura química de carbamazepina



Nota: Drugbank, (2020)

Su mecanismo de acción consiste en la inhibición de los canales de sodio dependientes de voltaje. Este fármaco es metabolizado en el hígado e induce el metabolismo hepático. Asimismo, induce su propio metabolismo al inicio del tratamiento de manera que las dosis adecuadas para controlar las crisis al inicio del tratamiento no son eficaces cuando transcurren varias semanas. Tiene una ventana terapéutica relativamente estrecha. Comúnmente se produce la toxicidad aguda con ligeros incrementos de las dosis en pocos días (National Center for Biotechnology information, s.f.).

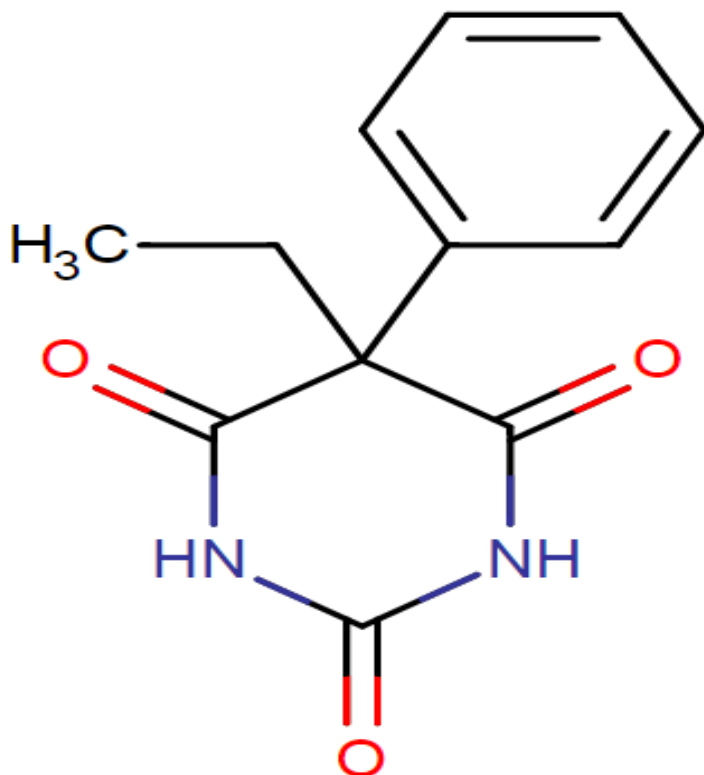
Las preparaciones de liberación prolongada (Carbactol R, Tegretol LC, Tegretal CR, Eposal, Neugeron, Conformal 400 AP) que se administran cada 12 horas tienden a asociarse con menos efectos adversos en comparación con la formulación intermitentes que se prescriben cada 8 horas. Un cambio hacia la formulación con efecto prolongado es una estrategia en pacientes con aceptable control epiléptico o cuando ocurren eventos adversos inaceptables. No debe de indicarse para las crisis de ausencia, mioclónicas o atónicas (National Center for Biotechnology information, s.f.).

La carbamazepina raramente causa hiponatremia. Dicho efecto adverso debe sospecharse cuando ocurre somnolencia o aumenta la frecuencia de las crisis convulsivas. El riesgo de hiponatremia aumenta cuando se asocia a diuréticos. Otro efecto adverso severo es

la reacción a las drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) como fiebre, erupción cutánea y afectación hepática–hemática. La leucopenia ligera es común y no precisa de manejo (excepto si los leucocitos son $<3000/\text{mm}^3$). Por lo tanto, antes de instituir el tratamiento se indica una biometría hemática completa y se debe revisar con regularidad el leucograma (Elomari, Abourazzak, Chaouki, Atmani y Hida, 2014).

Fenobarbital.

Ilustración 11. Estructura química de fenobarbital



Nota: Drugbank, (2020)

El fenobarbital inhibe las crisis inducidas por electroshock máximo y por pentilentetrazol, además eleva el umbral de estímulo y limita la propagación de la actividad del foco epileptógeno. Su mecanismo de acción anticonvulsivo se intenta explicar teniendo en cuenta que aparece en dosis más bajas que las sedantes y que no se desarrolla tolerancia para este efecto. El fenobarbital facilita la inhibición GABAérgica actuando sobre el sitio aceptor para barbitúricos en el canal de Cl⁻ del receptor GABA-A. Los barbitúricos aumentan las probabilidades de apertura del canal de Cl⁻ y el tiempo de permanencia de abierto. Otros

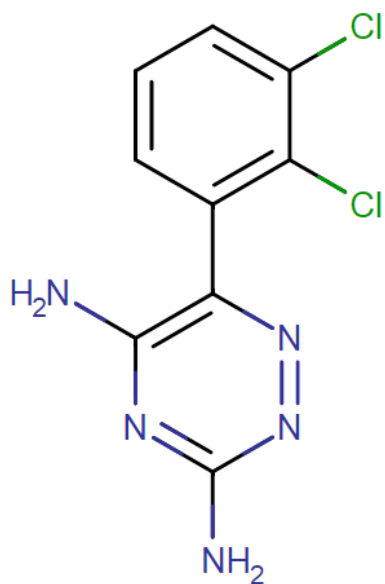
efectos sobre canales de K^+ y Ca^{2+} (tipo N) podrían ser importantes, pero aún no se aclara su rol (Rodríguez, 2015).

Además, el fenobarbital también disminuye la excitación producida por el glutamato, pero este efecto se produce por unión a los receptores no-NMDA y no explicaría su efecto anticonvulsivo, porque los fármacos bloqueantes de los receptores de NMDA son los que poseen efecto anticonvulsivo (podría ser que algunos receptores de aminoácidos excitatorios no-NMDA y AMPA, estén implicados en epilepsia). También se deberían considerar razones farmacocinéticas como sería la posible importancia del pH más ácido que presenta el cerebro epiléptico, por lo que fármacos con el pKa más bajo (como el fenobarbital) tendrían más formas no ionizadas, que difundirían mejor al cerebro que otros barbitúricos con el pKa más alto (Rodríguez, 2015).

Desde la introducción del fenobarbital, se han sintetizado miles de compuestos asociados. Solo unos pocos son anti-convulsionantes útiles a dosis sub-anestésicas. El fenobarbital, es un metabolito tanto del mefobarbital como de la primidona. Estos barbitúricos son efectivos para las convulsiones tonico-clónicas generalizadas y para estados epilépticos. Son menos útiles para convulsiones parciales, mioclónicas, o akinéticas. Sin embargo, a pesar de los años de uso existen relativamente pocos estudios rigurosos o comparativos de eficacia o toxicidad (Rodríguez, 2015).

Lamotrigina.

Ilustración 12. Estructura química de lamotrigina



Nota: Drugbank, (2020)

Lamotrigina es un FAE que actúa al bloquear en forma selectiva el canal del sodio lento y así previene la liberación de los transmisores excitadores glutamato y aspartato. Es eficaz como un medicamento de primera línea y coadyuvante para crisis convulsivas generalizadas y focales en pacientes adultos y niños mayores de 2 años (incluyendo el síndrome de Lennox–Gastaut). Se ha sugerido que puede ser beneficioso en ciertos pacientes con síndrome de Dravet (Rodríguez, 2015).

Asimismo, Rodríguez en el 2015, indica que el nivel sérico se ve marcadamente afectado por enzimas inductoras o inhibidoras de manera que su dosis varía en dependencia de los medicamentos asociados. En monoterapia tiene una vida media de 25 horas, combinado con un inductor enzimático (como fenitoína, fenobarbital, primidona, carbamazepina u los contraceptivos orales) la vida media se reduce a 12 horas, y se prolonga a casi 60 horas cuando se toma con un inhibidor enzimático (como el valproato).

Efectos adversos de los FAE.

Un efecto adverso es cualquier respuesta a una intervención que sea anormal, no intencional, y ocurre cuando la intervención se aplica con las modalidades normalmente usadas para el tratamiento de la epilepsia. Su valoración es difícil porque ciertos elementos de subjetividad son inevitables. Sin embargo, usualmente, los médicos pueden hacer juicios subjetivos razonables basados en el examen médico y la entrevista al paciente y acompañantes para categorizar la presencia o ausencia de efectos adversos en respuesta a la intervención (Rodríguez, 2015).

De acuerdo con Rodríguez (2015), indica que la ocurrencia de los efectos adversos es común con los FAE y esto puede llegar a afectar la calidad de vida del paciente. Así, los patrones de efectos adversos difieren según el tipo de FAE. Así mismo, se incluyen síntomas del SNC (sedación, somnolencia, deterioro cognitivo y ataxia), efectos gastrointestinales, efectos metabólicos, reacciones idiosincráticas, interacciones con otros fármacos, efectos teratogénicos y demás efectos.

Muchos tratamientos anticonvulsivos poseen un índice terapéutico muy estrecho y variaciones significativas entre los pacientes en sus dosis requeridas. Asimismo, si se requiere un ajuste de dosis, se debe realizar con mucho cuidado con la ayuda de la monitorización terapéutica de medicamentos para minimizar los potentes efectos adversos. Si las convulsiones no pueden ser controlados con las dosis objetivos, las dosis se aumentan gradualmente hasta que se alcanza la libertad de las convulsiones o se producen efectos adversos insoportables (Lee, 2014).

Además, si el medicamento que se recetó inicialmente no puede controlar las convulsiones, la mayoría de los médicos puede sustituir el tratamiento de monoterapia con un tratamiento anticonvulsivo alternativo. Sin embargo, cabe señalar que la reducción de las dosis de los FAE puede desencadenar una respuesta de abstinencia, grupos de convulsiones o estado epiléptico. Por lo tanto, la reducción o eliminación de las dosis debe realizarse gradualmente, a menudo durante muchas semanas (Lee, 2014).

Tabla 3. Efectos adversos relevantes y contraindicaciones de los fármacos antiepilépticos orales

Nombre genérico (Siglas)	Efectos adversos relevantes	Contraindicaciones
Valproato (VPA) †	Ganancia de peso, temblor, hemáticos (tiempo de hemorragia prolongado, hemorragia, leucopenia y trombocitopenia), digestivos (dispepsia, náusea, vómitos, dolor abdominal, anorexia), insuficiencia hepática y pancreatitis fatal	Hipersensibilidad, enfermedad hepática activa, antecedentes familiares de insuficiencia hepática severa, porfiria, trastorno mitocondrial y trastorno del ciclo de la urea
Carbamazepina (CBZ) †	Toxicidad aguda (ataxia, diplopía, nistagmo, reducción del campo visual, confusión mental) erupción cutánea, discrasias sanguíneas, hepatitis, hiponatremia, diabetes insípida, depresión de la médula ósea, (anemia aplásica o pancitopenia), DRESS, bloqueo auriculoventricular	Hipersensibilidad, profiria, antecedentes familiares de depresión de la médula ósea, trastornos de la conducción auriculoventricular
Fenitoína (PHT) †	Cutáneas severas (lupus eritematoso, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis tóxica epidérmica o DRESS), hepatitis, discrasias sanguíneas, por uso crónico (hirsutismo, hipertrofia gingival, tosquedad de los rasgos faciales en niños, ataxia por degeneración cerebelosa y neuropatía periférica), anemia megaloblástica por deficiencia de ácido fólico, toxicidad aguda (ataxia, diplopía, visión borrosa, nistagmo, confusión mental, estupor coma, y depresión respiratoria), digestivos (náusea, vómitos, constipación, dolor epigástrico, disfagia, pérdida del gusto, anorexia y pérdida de peso), bradicardia sintomática	Hipersensibilidad, (exantema morbiliforme o escarlatiniforme, fiebre, linfadenopatía, eosinofilia, discrasias sanguínea, poliarteritis), porfiria

Fenobarbital (PB) y primidona (PRM) †	Toxicidad aguda (somnolencia o excitación, dificultad en el aprendizaje, depresión, nistagmo y ataxia), digestivos (náuseas, vómitos, diarrea, constipación), tegumentarios (estomatitis, conjuntivitis, rinitis, uretritis, balanitis, dermatitis exfoliativa, rash morbiliforme y DRESS), hemáticos (diátesis hemorrágica y tendencia a infección), prolongación del intervalo QT	Hipersensibilidad (incluye a otros barbitúricos), porfiria, bronconeumonía u otra insuficiencia respiratoria severa. Evitar o usar con precaución en nefritis o insuficiencia renal
Etosuximida (ESM)*	Náuseas, vómitos, anorexia, malestar gástrico, dolor abdominal, cefalea, diátesis hemorrágica, aplasia medular, erupción acneiforme, eritema multiforme	Hipersensibilidad, porfiria. Evitar la lactancia materna si es posible
Clonacepam (CZP), clobazam (CLB) y nitrazepam (NZP) †	Mentales (sedación, somnolencia, olvidos, trastornos conductuales en niños, incrementos de las ideas o conductas suicidas), ataxia, nistagmo, diarrea, hipersecreción salival y bronquial, pruebas funcionales hepáticas alteradas, discrasias sanguíneas	Hipersensibilidad, glaucoma, insuficiencia pulmonar aguda, depresión respiratoria o insuficiencia hepática severa
Acetazolamida*	Parestesias en la cara y las extremidades, somnolencia, náusea, vómito, diarrea, disgeusia, pérdida de peso, sed, poliuria, reducción de la libido, cefalea, depresión, fatiga	Hipersensibilidad (también a las sulfonamidas y tiazidas), insuficiencia hepática e insuficiencia renal severa, y la insuficiencia suprarrenal
Lamotrigina (LTG) *	Exantema (síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, angioedema, necrólisis tóxica epidérmica y síndrome de hipersensibilidad [exantema, fiebre, edema facial, disfunción hepática o hemolinfática]), neurológicos (vértigo, ataxia, cefalea, visión borrosa, diplopía y confusión mental, incremento de parkinsonismo, tics), náuseas y vómitos	Hipersensibilidad, lactancia materna

Topiramato (TPM)*	Nerviosismo (dificultad para la concentración y la memoria, somnolencia, fatiga, parestesias, hipoestesis, cefalea, agitación, labilidad emocional, vértigo, ansiedad, depresión), anorexia, pérdida de peso, cutáneos, miopía aguda, glaucoma secundario de ángulo estrecho, litiasis renal y acidosis metabólica hiperclorémica	Hipersensibilidad, lactancia materna
Vigabatrina (VIG)*	Somnolencia, fatiga, excitación, agitación, déficit del campo visual periférico, alucinaciones	Hipersensibilidad, defectos del campo visual. Evitar la lactancia materna
Gabapentina (GBP)*	inestabilidad, ataxia, cefalea, diplopía, fatiga, somnolencia, edema periférico, astenia, anorexia, leucopenia, neumonía	Hipersensibilidad. Evitar la lactancia materna
Piracetam (PRC)	Aumento de peso, nerviosismo, hiperquinesia, somnolencia, depresión, astenia, dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarreas, cefalea, ansiedad, confusión, alucinaciones, agitación psicomotora, vértigo, ataxia, insomnio, erupción cutánea	Hipersensibilidad, insuficiencia renal severa, insuficiencia hepática, embarazo, lactancia materna
*Categoría de riesgo C en el embarazo (No usar excepto si el beneficio para la madre es claramente superior al riesgo potencial para el feto). † Categoría de riesgo D en el embarazo (su uso puede aceptarse a pesar del riesgo). DRESS: eosinofilia con síndrome sistémicos		

Nota: Rodríguez, (2015)

Interacciones con las drogas.

A menudo existe un riesgo de interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas cuando se combinan varios medicamentos. Asimismo, cuando los medicamentos anticonvulsivos y otros medicamentos se toman al mismo tiempo, se introducen o se retiran, se pueden producir efectos adversos y cambios en la eficacia debidos a las interacciones farmacocinéticas entre fármacos que alteran las concentraciones séricas. La interferencia con las enzimas hepáticas que metabolizan los medicamentos puede continuar mientras el paciente esté tomando un medicamento anticonvulsivo, lo que puede afectar los medicamentos posteriores que se le recetan, la monoterapia secuencial con estos fármacos es

altamente preferida por esta razón, ya que los efectos adversos pueden ocurrir cuando se combinan muchos de estos agentes (Lee, 2014).

De acuerdo con Lee (2014), indica que los FAE más nuevos no causan tantos efectos adversos como los de primera generación cuando se utilizan en combinación. Por lo tanto, ahora no es raro que los pacientes refractarios a los medicamentos se mantengan con dos, tres o incluso cuatro agentes de segunda generación. Es decir, cuando se usa cualquier medicamento para el tratamiento de las convulsiones en la poli-terapia, se deben considerar las interacciones farmacocinéticas, se debe de alterar las dosis de manera apropiada y se debe evitar las combinaciones que se sabe que producen los efectos adversos. Los medicamentos que no alcancen los efectos deseados deben eliminarse del régimen para evitar interacciones, reducir los efectos adversos, permitir la adición de otros medicamentos y disminuir la carga general de medicamentos en el cuerpo de un paciente.

Tabla 4. Interacciones farmacológicas observadas con FAE más nuevos y viejos

Fármaco	Interacciones clínicamente relevante cuando se agregan a otras drogas, incluidas las drogas antiepilépticas	Interacciones clínicamente relevantes cuando se agregan otras drogas
Carbamazepina	Reduce las concentraciones plasmáticas de lamotrigina, tiagabina y ácido valproico; disminuye la eficacia de los medicamentos para otros trastornos*	La concentración plasmática aumenta con una variedad de medicamentos, que incluyen, eritromicina, propoxifeno, isoniazida, cimetidina, verapamilo, diltiazem y fluoxetina.
Clobazam	Sin cambios relevantes	Sin cambios relevantes
Eslicarbazepina	Reduce las concentraciones plasmáticas y disminuye la eficacia de otras drogas*	Concentración plasmática reducida por inductores enzimáticos

Etosuxamida	Incierto	Concentración plasmática reducida por inductores enzimáticos
Felbamato	Aumenta las concentraciones plasmáticas de ácido valproico, fenitoína, fenobarbital y epóxido de carbamazepina	Concentración plasmática reducida por inductores enzimáticos
Gabapentina	Sin cambios relevantes	Sin cambios relevantes
Lacosamida	Sin cambios relevantes	Concentración plasmática reducida por inductores enzimáticos
Lamotrigina	Sin cambios relevantes	Concentración plasmática aumentada por ácido valproico, y reducida por inductores enzimáticos
Levetiracetam	Sin cambios relevantes	Sin cambios relevantes
Oxcarbazepina	Reduce las concentraciones plasmáticas de lamotrigina, fenitoína, tiagabina y ácido valproico; disminuye la eficacia de los medicamentos para otros trastornos * a dosis de >900 mg de oxcarbamazepina	Concentración plasmática reducida por inductores enzimáticos
Perampanel	Sin cambios relevantes	Concentración plasmática reducida por inductores enzimáticos
Fenobarbital	Reduce las concentraciones plasmáticas de lamotrigina, oxcarbamazepina, fenitoína, tiagabina y ácido valproico; disminuye la	Concentración plasmática aumentada por ácido valproico y felbamato

	eficacia de los medicamentos para otros trastornos*	
Fenitoína †	Reduce las concentraciones plasmáticas de lamotrigina, tiagabina y ácido valproico; disminuye la eficacia de los medicamentos para otros trastornos*	Ácido valproico compite por la unión a proteínas
Pregabalina	Sin cambios relevantes	Sin cambios relevantes
Primidona	Reduce las concentraciones plasmáticas de lamotrigina, oxcarbamazepina, fenitoína, tiagabina, ácido valproico y otros; disminuye la eficacia de los medicamentos para otros trastornos*	Concentración plasmática reducida por inductores enzimáticos
Retigabina	Sin cambios relevantes	Sin cambios relevantes
Topiramato	Sin cambios relevantes	Concentración plasmática reducida por inductores enzimáticos
Ácido valproico	Mayor toxicidad de fenitoína, fenobarbital y primidona (que se metaboliza principalmente a fenobarbital)	Concentración plasmática reducida por inductores enzimáticos
Vigabatrina	Sin cambios relevantes	Sin cambios relevantes
Zonisamida	Sin cambios relevantes	Concentración plasmática reducida por inductores enzimáticos

*Inductores del sistema citocromo P450

+Necesidad de controlar las concentraciones séricas

Nota: Lee, (2014)

Epilepsia Refractaria.

El término epilepsia refractaria es preferible al término epilepsia intratable. Por intratable se entiende la condición imposible de ser tratada de cualquier naturaleza o modalidad, mientras que refractariedad se refiere a los casos de epilepsia en que no hay respuesta adecuada al tratamiento medicamentoso. ¿Cómo definir refractariedad al tratamiento clínico? Refractariedad podría ser definido como ausencia de una respuesta adecuada a todos los fármacos que se encuentran disponibles para el tratamiento de una epilepsia determinada. Sin embargo, este concepto más amplio trae dificultades en la manera de tratar a los pacientes con epilepsia cuando es necesario un periodo muy largo de tiempo para demostrar que ninguno de los FAE puede controlar las crisis de un determinado paciente (Targas, *et al.*, 2014).

Las crisis refractarias afectan la calidad de vida del paciente con epilepsia. El mal control de las crisis se asocia a la ocurrencia de accidentes, lesiones físicas, trastornos psiquiátricos, deterioro cognitivo progresivos, estigma y exclusión social. Además, la mortalidad de los pacientes con epilepsia refractaria (ER) aumenta cuando es comparada con la población en general, en parte debido a la ocurrencia de muerte súbita e inexplicada. Por lo tanto, existe una búsqueda constante para poder comprender los mecanismos responsables de la refractariedad a los FAEs y también encontrar terapias alternativas para controlar el problema clínica. Las crisis refractarias se dividen en tres tipos que se encuentran asociados a la epilepsia: la biológica, la farmacológica y la psicológica y social (Targas, *et al.*, 2014).

La refractariedad biológica es el tipo con mal pronóstico en cuanto al control de las crisis, el desarrollo cognitivo y las habilidades sociales; su pronóstico está dado fundamentalmente por el tipo de síndrome epiléptico. Los ejemplos de este tipo de refractariedad son, entre otros, los síndromes de West, Lennox Gastaut, la epilepsia mioclónica severa del lactante, la epilepsia asociada a la esclerosis mesial del hipocampo y la displasia cortical, producen todas epilepsias fármaco-resistentes con refractariedad biológica (Díaz, Chan, Saldaña, Valencia y Ramos, 2015).

La refractariedad farmacológica implica conocer los síndromes epilépticos, los tipos de crisis epilépticas y necesariamente los fármacos apropiados para cada tipo de síndrome y de crisis. Por tanto, hace referencia a la respuesta que presenta determinado síndrome

epiléptico/crisis epiléptica ante un fármaco en particular. Diferentes guías de tratamiento farmacológico de la epilepsia sugieren que se usen en forma prudente los medicamentos para el tipo de epilepsia en cuestión, en rangos de dosificación seguros, con controles seriados de los niveles séricos, se procure utilizar dos o tres monoterapias y al menos una combinación adecuada de fármacos por un tiempo prudencial para determinar en forma objetiva el efecto del medicamento (Díaz, *et al.*, 2015).

La refractariedad psicológica y social demuestra como la persistencia de crisis o incluso la persistencia de los efectos secundarios de los medicamentos, así no haya crisis, interfiere en la vida diaria social y psicológica de la persona con epilepsia. La frecuencia, la severidad y el tipo de crisis dan la magnitud de interferencia en la vida diaria de un individuo; algunos autores consideran que una epilepsia es refractara si las crisis ocurren al menos una vez cada dos meses y otros proponen que al menos haya una crisis por semana. El paciente y su familia, u observadores de sus actividades cotidianas como el colegio o el trabajo, así como la experiencia del médico tratante, definen la magnitud de la refractariedad (Díaz, *et al.*, 2015).

Cierta parte de los pacientes que presentan crisis consideradas refractarias son en realidad una condición que se denomina pseudorefractariedad. Esta condición consiste en un control inadecuado de las crisis debido a factores no directamente relacionados a la refractariedad, o sea, a la resistencia al tratamiento con los FAEs. Los factores que pueden determinar la pseudorefractariedad son:

- Crisis psicogénicas no epilépticas (o crisis pseudoepilépticas): son eventos de naturaleza no epiléptica, frecuentemente confundidos o diagnosticados como crisis epilépticas. Estos eventos presentan características clínicas muy semejantes a las crisis epilépticas, lo que dificulta el diagnóstico diferencial en pacientes con las crisis epilépticas.
- Diagnóstico sindromático erróneo: el diagnóstico equivocado del tipo de crisis y síndrome epiléptico puede llevar a una clasificación inadecuada de una epilepsia, por consiguiente, a un tratamiento antiepiléptico inadecuado.
- Interacción medicamentosa: pacientes con epilepsia de difícil control son comúnmente tratados con asociaciones de dos o más FAEs. Estos fármacos pueden

reducir la efectividad de ellos y dificultar el control de las crisis. De esta forma, a pesar del tratamiento con dosis habitualmente adecuadas de FAEs, pacientes en politerapia pueden presentar crisis refractarias debidas al bajo nivel sérico de los fármacos usados.

- Tolerancia a los FAEs: a lo largo del tratamiento algunos FAEs pueden introducir tolerancia, particularmente las benzidazepínicos. Es decir, que evidencian inicialmente una buena respuesta, hasta perderse con uso crónico.
- Mala adhesión: evidentemente una mala adhesión al tratamiento también puede derivar en crisis aparentemente intratables.
- Hábitos de vida inadecuados: determinadas epilepsias presentan crisis desencadenante por factores muy bien definidos. En este caso aún con tratamiento medicamentoso y dosis adecuada, un hábito de vida inapropiado como mala higiene del sueño, acaba por llevar a un control insatisfactorio de las crisis.

En resumen, el tratamiento AE puede ser ineficaz si es usado un fármaco de forma inapropiada, si un FAE apropiado es utilizado en dosis insuficiente para controlar la crisis o administrado de forma inapropiada, o si producen interacciones con otro FAE o el organismo, también si el paciente desarrolla tolerancia al fármaco que se esté utilizando (Targas, *et al.*, 2014).

Síndrome de Dravet

Es una encefalopatía severa epiléptica que tienen un comienzo en el primer año de vida con crisis habitualmente desencadenadas por fiebres, a la que le sigue una epilepsia fármaco resistente. También es conocida como epilepsia o enfermedad mioclónica severa de la infancia o epilepsia polimorfa. Esta encefalopatía fue identificada por primera vez por Charlotte Dravet en 1978 como una condición bien caracterizada, donde la existencia con formas límites con características clínicas similares, pero sin mioclonías marcadas. Por otro la ILAE lo reconoció como un síndrome epiléptico en 1985 (Beatriz y Moreno, 2015).

Este SD se considera una enfermedad rara cuya incidencia es de 1/20,000 a 1/40,000 nacidos vivos y cuya prevalencia es del 7% de las epilepsias en menores de 3 años. Esta patología afecta a varones y mujeres por igual y se da todo el mundo. Existen más de 500 tipos diferentes de mutaciones descritas. Existen mutaciones en el gen de SCN1A, localizado

en el cromosoma 2, dicho gen codifica la subunidad alfa 1 de los canales de sodio dependientes de los voltajes, y cuyo correcto funcionamiento es imprescindible para la transmisión del impulso nervioso entre las neuronas (Mingarro, Carmona, Latre y Aras, 2014).

La enfermedad se caracteriza por convulsiones tónicas, clónicas o tónicas-clónicas generalizadas, inicialmente, son incluidas por fiebre con un comienzo en el primer año de vida. Posteriormente los pacientes presentan otro tipo de convulsiones como ausencias, mioclonías y convulsiones parciales simples o complejas que inician en la cabeza y cara, también involucran otros grupos musculares de forma bilateral y posterior que además incluye pérdida de la conciencia que pueden incidir en el desarrollo cognitivo del niño (Beatriz y Moreno, 2015).

Síndrome de Lennox-Gastaut

El SLG es una encefalopatía epiléptica grave que se da en la niñez, se caracteriza por múltiples tipos de convulsiones (principalmente tónicas, atónicas y ausencias atípicas) EEG con una onda lenta generalizada en vigilia y paroxismo de ritmos rápidos generalizados durante el sueño y retraso mental. Este síndrome tiene una incidencia de 2,8 por 10,000 nacidos vivos. Además, los niños se afectan más que las niñas. Por otra parte, representa el 3-4% de todas las epilepsias, 10% de las epilepsias refractarias y entre 4% y 8% de las epilepsias en niños menores de 10 años (Arzimanoglou, *et al.*, 2009).

En cuanto a la etiología que presenta este síndrome puede ser sintomática o criptogénico. Las formas sintomáticas suelen deberse a trastornos cerebrales, y la mayoría de ellas corresponde a malformaciones o displasias corticales. Las otras causas son la hipoxia-isquemia cerebral, las anomalías cromosómicas o genéticas como el síndrome de Down, infecciones congénitas o adquiridas, trauma craneoencefálicos, hidrocefalia, radioterapia y tumores cerebrales, hemorragia intracraneal, esclerosis tuberosa y errores innatos del metabolismo (Camfield, 2011).

El SLG se caracteriza por presentar diversos tipos de crisis; las más características son las tónicas, las ausencias atípicas y las convulsiones atónicas. Además, se pueden presentar en menor medida otro tipo de crisis como las mioclónicas, las tónico-clónicas generalizadas y las focales. En el EEG interictal, la actividad basal es anormal; se encuentra

un ritmo alfa lento y fragmentado, un exceso de ondas lentas difusas y desorganización electroencefalográfica. El deterioro cognoscitivo es directamente proporcional al grado de identificación (Bermúdez y Moreno, 2009).

Cannabis Sativa

Ilustración 13. Planta de Cannabis Sativa



Nota: Connell, (2016)

Terminología.

La *Cannabis sativa* es una planta herbácea, anual, generalmente dioica, de la familia *Cannabaceae*, que crece libremente en las regiones tropicales y subtropicales. Su tallo proporciona una fibra textil, mientras que sus semillas oleaginosas producen un aceite y las glándulas de las inflorescencias femeninas (cigollos) una resina. Además, debido a sus propiedades psicoactivas el cultivo de la planta *Cannabis sativa* está prohibido o restringido en muchos países (Grotenherman, 2003).

El termino marihuana describe al preparado que ha sido elaborado a partir de las flores, hojas y tallos pequeños provenientes de la *Cannabis sativa*. El otro producto es el hachís, término que describe a una pasta hecha con la resina prensada. Por otro lado, el

termino cannabinoides se aplicó, originalmente, a los productos químicos derivados de la planta, que contiene una estructura típica de C₂₁. Ahora como producto de los estudios más recientes, el término cannabinoides se refiere a todas las moléculas que se unen a receptores cannabinoides, incluidos los ligandos endógenos (endocannabinoides) y los análogos sintéticos (Grotenherman, 2003).

Química.

La composición química de la planta *Cannabis sativa* es muy compleja, ya que esta contiene más de 400 productos químicos (mono y sesquiterpenos, azúcares, hidrocarburos, esteroides, flavonoides, compuestos nitrogenados y aminoácidos), y un total de 66 cannabinoides, siendo el THC el psicoestimulante más abundante y poderoso de la planta. La concentración de THC varía ampliamente entre plantas de distinto origen. La *Cannabis sativa* silvestre contiene THC en una concentración que varía del 0.5% al 5%; el hachís contiene de 2 a 20% (Hall y Degenhardt, 2010).

Estas variaciones de las plantas dependerán de los diferentes tipos de cultivo, que van desde el cultivo natural o en huerta pasando por el cultivo en macetas (luz natural o artificial), hasta el cultivo hidropónico. En los últimos 30 años el cultivo complejo de la planta y las técnicas de mezclado han aumentado considerablemente la concentración de THC. En los años 1960 y 1970 el contenido de THC de un cigarrillo de marihuana era del orden de 10 mg. Actualmente, uno producido por técnicas especiales puede contener de 150 a 300 mg de THC; por esta razón el fumador actual de marihuana tiene mayor riesgo de intoxicación que el usuario de hace 30 ó 40 años y los efectos de las dosis altas sobre la salud de los usuarios tiene que revisarse y actualizarse (Ashton, 2001).

Clasificación y descripción botánica.

En la actualidad, para fines forenses y legislativos, la clasificación más importante que se le da a los tipos de cannabis, son el que da lugar a la droga y al que produce la fibra (cáñamo). Sin embargo, la principal diferencia entre estos dos se encuentra en el contenido del componente psicotrópico THC: ya que, si se encuentra un alto contenido de este, el cannabis se clasificará como tipo droga, mientras que si posee un bajo contenido de THC sería del tipo fibra (máximo de 0,2 – 0,3 % de THC de materia seca de la parte superior

reproductora de las plantas), que también puede ser cultivada por sus semillas para el consumo humano o animal (Erkelens y Hazekamp, 2014).

Cannabis sativa L. es una planta anual que pertenece a la familia Cannabaceae, fue clasificada botánicamente por primera vez en 1753 por Carl Linnaeus. Posteriormente, en 1785, Jean Baptiste Lamarck descubre otra especie a la cual denomina *C. indica*. Actualmente, el Jardín Botánico de Missouri reconoce trece especies, incluidas *C. sativa* y *C. indica*: *C. americana*, *C. chinensis*, *C. erratica*, *C. faetens*, *C. generalis*, *C. gigantea*, *C. intersita*, *C. kafiristanica*, *C. lupulus*, *C. macrosperma* y *C. ruderalis*; además de una serie de variedades para las especies *C. sativa* y *C. indica* (Ángeles, Brindis, Cristians y Ventura, 2014).

Por otra parte, *C. sativa* es una planta herbácea anual de hasta 4 m de alto, dioica, de tallo erecto y hojas palmadas estipuladas, las inferiores opuestas y las superiores alternas. Las hojas se encuentran sobre pecíolos de hasta 7 cm de largo. Cada hoja se compone de entre 3 a 9 folíolos angostos, de ápice agudo, con márgenes serrados y tricomas glandulares recostados sobre el haz y el envés de un color más claro. Los tricomas glandulares producen una resina como una forma de proteger a la planta contra las agresiones externas (Ángeles, *et al.*, 2014).

Además, tiene inflorescencias en las axilas de las hojas superiores o al terminar las ramas, con brácteas herbáceas y glandulosas. Las inflorescencias masculinas son ramificadas, laxas y con muchas flores; mientras que, las femeninas son densas, pero con pocas flores (de 5 a 8). Las flores masculinas son pediceladas, con perianto de 5 tépalos; y las femeninas son sésiles, con perianto entero, membranáceo y pegado al ovario, persistente en el fruto, ovario con un sólo óvulo y 2 estigmas. El fruto es un aquenio, con una sola semilla, ovoide, algo comprimida, blanco o verdoso teñido de púrpura, encerrado en el perianto (Ángeles, *et al.*, 2014).

Ilustración 14. a) Rama masculina en flor, b) Fruta de la rama femenina, c) Grupo de flores masculinas, d) Fruta rodeada de bráctea perigonal, e) Vista del lado ancho (plano) del aquenio, f) Vista del lado estrecho del aquenio, g) Pistilo, mostrando ovario y dos ramas



Nota: Small, (2015)

Sistema Endocanabinoide.

Los endocannabinoides (eCB) y sus receptores se encuentran en todo el cuerpo humano como en el sistema nervioso, órganos internos, tejidos conectivos, glándulas y células inmunes. El sistema eCB tiene un papel homeostático, ya que se ha caracterizado por "comer, dormir, relajarse, olvidar y proteger". Además, se sabe que los eCB tienen un papel en la patología de muchos trastornos, al tiempo que cumplen una función protectora en ciertas afecciones médicas. Se ha propuesto que la migraña, la fibromialgia, el síndrome del intestino irritable y las afecciones relacionadas representan síndromes clínicos de deficiencia de

eCB. Las deficiencias en la señalización de eCB también podrían estar involucradas en la patogénesis de la depresión (McPartland, Guy y Di Marzo, 2014).

El sistema eCB consta de receptores, ligandos endógenos y enzimas metabólicas de ligandos. Metafóricamente, el sistema eCB representa un microcosmos de psiconeuroinmunología o medicina mente-cuerpo. El receptor 1 de los cannabinoides (CB₁) es el receptor acoplado a proteínas G más abundante expresado en el cerebro, con una expresión particularmente densa en (orden de clasificación): la sustancia negra, globo pálido, hipocampo, corteza cerebral, putamen, caudado, cerebelo y amígdala. Con respecto al CB₁ también se expresa en células no neuronales, como adipocitos y hepatocitos, y en tejidos musculoesqueléticos. Por otro lado, el receptor 2 cannabinoides (CB₂) se asocia principalmente con las células que gobiernan la función inmune, aunque también puede expresarse en el sistema nervioso central (Onavi, 2011).

Los ligandos de eCB por excelencia son la *N*-araquidiletanolamida (anandamida, AEA) y el *sn*-2-araquidonoilglicerol (2-AG). La AEA y 2-AG se liberan a pedido de precursores de fosfolípidos embebidos en la membrana celular. La enzima bio-sintética primaria de AEA es la *N*-acil-fosfatidiletanolamina fosfolipasa D (NAPE-PLD). El 2-AG está bio-sintetizado por dos isoformas de diacilglicerol lipasa, DAGL α y DAGL β . AEA y 2-AG funcionan de manera homeostática, por lo que se desglosan después de activar CB₁ o CB₂. AEA se cataboliza principalmente por la amida hidrolasa de ácido graso 1 (FAAH1), y 2-AG se cataboliza por la monoacilglicerol lipasa (MAGL) y, en menor medida, α , β -hidrolasa-6 (ABHD-6), ciclooxigenasa 2 y FAAH1 (McPartland, *et al.*, 2014).

Este "sistema clásico de eCB" se ha expandido con el descubrimiento de receptores secundarios, ligandos y enzimas metabólicas de ligando. Por ejemplo, AEA, 2-AG, *N*-arachidonoyl glicina (NAGly) y los fitocannabinoides THC y CBD también pueden servir, en diferentes grados, como ligandos en GPR55, GPR18, GPR119, y varios canales de iones potenciales de receptor transitorio (por ejemplo, TRPV1, TRPV2, TRPA1, TRPM8). Los efectos de AEA y 2-AG pueden potenciarse mediante "compuestos de séquito" que inhiben su hidrólisis a través de la competencia del sustrato y, por lo tanto, prolongan su acción. Los compuestos del entorno incluyen *N*-palmitylethanolamide (PEA), *N*-oleoylethanolamide (SEA) y *cis*-9-octadecenoamida (OEA, oleamida) (De Petrocellis y Di Marzo, 2010).

El sistema eCB constituye un complejo sistema de regulación, probablemente el más complejo que poseemos, por eso es necesario estudiar en profundidad esta compleja red de receptores, que determina múltiples dianas sobre las que podemos actuar con los fitocannabinoides, para poder controlar y tratar muchas patologías o enfermedades que comparten síntomas comunes. Los fitocannabinoides son moléculas muy poco tóxicas, y además conocemos sus efectos secundarios, que podemos prever y solucionar fácilmente (García, 2019).

Probablemente no son los analgésicos o anti-inflamatorios más potentes comparados con otros fármacos, tampoco son los antiepilépticos más efectivos, ni su efecto ansiolítico es el más potente, pero nos ofrecen la posibilidad de tratar con resultados muy interesantes a pacientes que ya no tienen opciones terapéuticas o quieren reducir la toxicidad de algunos tratamientos prescritos, por la aparición de efectos secundarios que contraindican el tratamiento. Es aquí donde los fitocannabinoides son muy útiles para muchos pacientes, mejoran su calidad de vida con el uso seguro y controlado de cannabinoides (García, 2019).

Ilustración 15. Acciones fisiológicas del sistema endocannabinoide



Nota: Reguero, (2012)

Receptores cannabinoides.

Los receptores CB₁ y CB₂ pertenecen a la familia de receptores acoplados a proteínas Gi/o. A través de estos receptores se consigue modular la actividad del adenilato ciclasa, proteína quinasa y los canales de calcio (Ca²⁺) activados por voltaje, para los receptores CB₁. Ambos receptores CB presentan una selectividad relativa de distribución en el cuerpo. Así, los receptores CB₁ se encuentran en su mayoría localizados en el SNC. Una distribución detallada de este tipo de receptor se ha propuesto en el cerebro humano y también en el cerebro de los animales (Mayorga y Torres, 2014).

Por otro lado, la localización de estos receptores explica, el por qué los cannabinoides producen efectos sobre la cognición y la memoria; en la corteza cerebral y el hipocampo abundan especialmente los sitios de unión de cannabinoides CB₁; estas regiones también pueden mediar los efectos de los cannabinoides en la percepción del tiempo, sonido, color y sabor. Los efectos del cannabis sobre la actividad motora y el control postural posiblemente puedan ser explicados por la presencia de receptores CB₁ en los ganglios basales y el cerebelo, porque estas áreas están densamente pobladas por dichos receptores (Mayorga y Torres, 2014).

Por otra parte, existen algunas áreas del SNC que poseen menor población de receptores CB₁. Por ejemplo, algunas de estas regiones incluyen aquellas en las cuales los cannabinoides pueden producir hipotermia (hipotálamo) o antinocicepción (médula espinal). Los endocannabinoides pueden actuar sobre el tronco cerebral para suprimir las náuseas y el vómito, aunque esta región contiene relativamente pocos sitios de unión de los cannabinoides (Mayorga y Torres, 2014).

Sin embargo, hay algunas áreas periféricas que contienen receptores CB₁, tales como el corazón, la próstata, los ovarios, el útero, el bazo y las terminaciones nerviosas pre-sinápticas. El principal mecanismo intracelular en el cual los receptores CB₁, están implicados, incluye la inhibición de adenilato ciclasa, la regulación de los canales iónicos y la activación de la MAP quinasa (proteína quinasa activada por mitógeno). La estimulación de los receptores cannabinoides induce la inhibición de los canales de calcio y el incremento de la conductancia de potasio. Los efectos combinados de ambos tipos de canales,

posiblemente pueden ser la base de la inhibición de la liberación de neuro-transmisores (Mayorga y Torres, 2014).

Los receptores CB₂ están localizados principalmente en la periferia. Por lo tanto, el bazo, amígdala y otros órganos del sistema inmunológico son ricos en esos sitios de unión de cannabinoides. Los efectos inmunosupresores de la marihuana pueden ser explicados debido a la presencia de estos receptores en el sistema inmune. A pesar de que no pertenecen a los receptores cannabinoides, el receptor vanilloide, también conocido como TRPV1 (por sus siglas en inglés: transient receptor potential cation channel), muestra parcialmente acciones medicinales superpuestas (Mayorga y Torres, 2014).

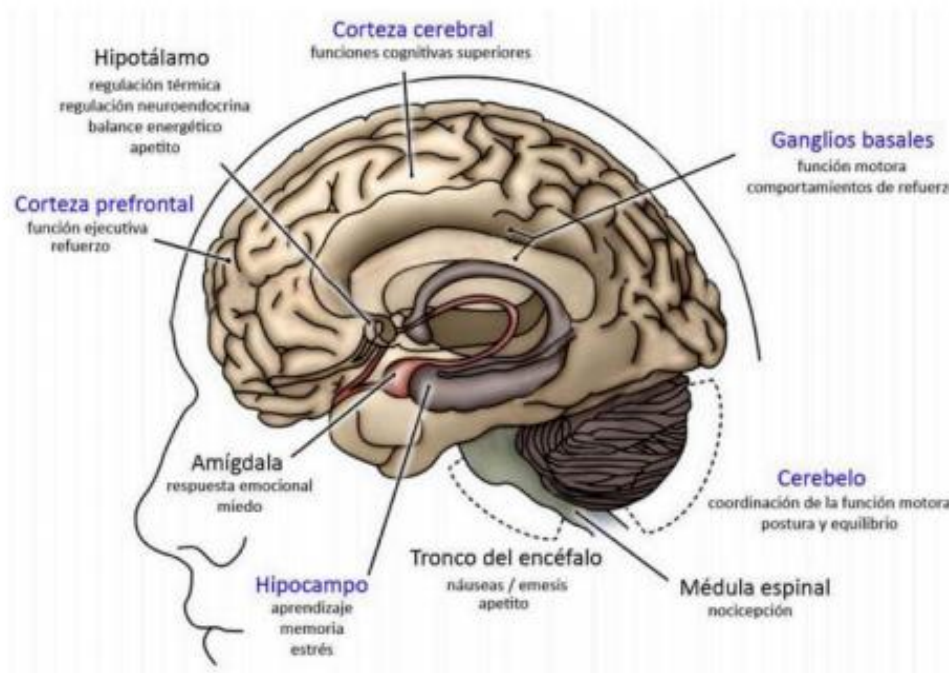
Asimismo, ambos tipos de receptores, CB₁ y CB₂, intervienen en las diferentes acciones fisiológicas del sistema eCB y, en consecuencia, en varias condiciones patológicas, tales como neurológicas, psiquiátricas, desórdenes alimentarios, desórdenes cardiovasculares, gastrointestinales y reproductivos, entre otros. Por otra parte, la epilepsia es una enfermedad crónica en la que puede ser convenientemente controlada por los cannabinoides o endocannabinoides o sus análogos derivados a través de estos receptores (Mayorga y Torres, 2014).

Tabla 5. Localización de los receptores cannabinoides en los distintos órganos y sistemas

Receptor CB ₁	Receptor CB ₂	Receptor CB ₁ y CB ₂
Cerebro	Bazo	Sistema inmune
Pulmones	Huesos	Hígado
Sistema Vascular	Piel	Médula ósea
Músculo		Páncreas
Tracto gastrointestinal		
Órganos reproductivos		

Nota: Serra, *et al.* (2015)

Ilustración 16. Regiones que expresan el receptor CB 1, y funciones en las que interviene.



Nota: Casadiego y Lastra, (2015)

Clasificación de las sustancias cannabinoides.

Según el origen, se reconocen tres tipos generales de cannabinoides: los fitocannabinoides que son sintetizados de forma natural por la planta del cannabis; los cannabinoides endógenos o endocannabinoides, los cuales son producidos de forma natural por animales y humanos; y los cannabinoides sintéticos, compuestos similares que han sido generados en el laboratorio. La estructura principal fitocanabinoide fue identificada como un anillo tricíclico constituido a partir de un anillo fenol, un anillo de pirano central, y un anillo de ciclohexilo monoinsaturado. La estructura está compuesta por 21 carbonos en total (Suero, Martín y Ángeles, 2015).

Fitocannabinoides o cannabinoides naturales.

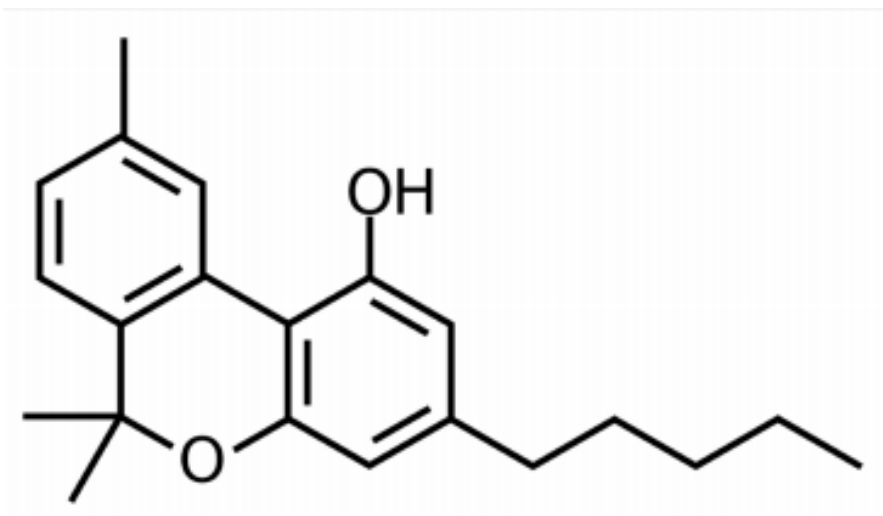
Algunos de los 400 compuestos que han sido descrito en la planta de la marihuana *cannabis*, entre los cuales el THC, que actúa sobre los receptores CB₁ y CB₂. Otros, como el cannabinoil (CBN), tienen una mayor afinidad con los receptores CB₂, o con ninguno de ellos, como en el caso del CBD, por lo que sus efectos psicoactivos son hasta 10 veces menores a los que produce el THC. Así pues, son sustancias que se encuentran sólo en esta planta y que

son capaces de estimular los receptores del sistema endocannabinoide. Estos fitocannabinoides recién nombrados, han sido algunos de los más estudiados, debido a que han contribuido a comprender el funcionamiento de los cannabinoides exógenos en el sistema endocannabinoide y sus posibles usos terapéuticos (Casadiego y Lastra, 2015).

Casadiego y Lastra (2015) mencionando Pertwee (2008), afirma que con respecto al THC, posee una afinidad natural tanto con los receptores CB₁ y CB₂, lo que en parte explica los efectos asociados a este compuesto, como por ejemplo la disminución de la actividad motora, la hipotermia, la reducción del dolor y las acciones psicoactivas del *cannabis*. Por otra parte, Pertwee también afirma que, si bien el CBD posee menor afinidad con los receptores endocannabinoide, actúa indirectamente sobre ellos. Esto podría traer a su vez grandes beneficios terapéuticos, entre los que nombra las acciones antiinflamatorias, posibles efectos anticonvulsivos, antipsicóticos, ansiolíticos y antieméticos.

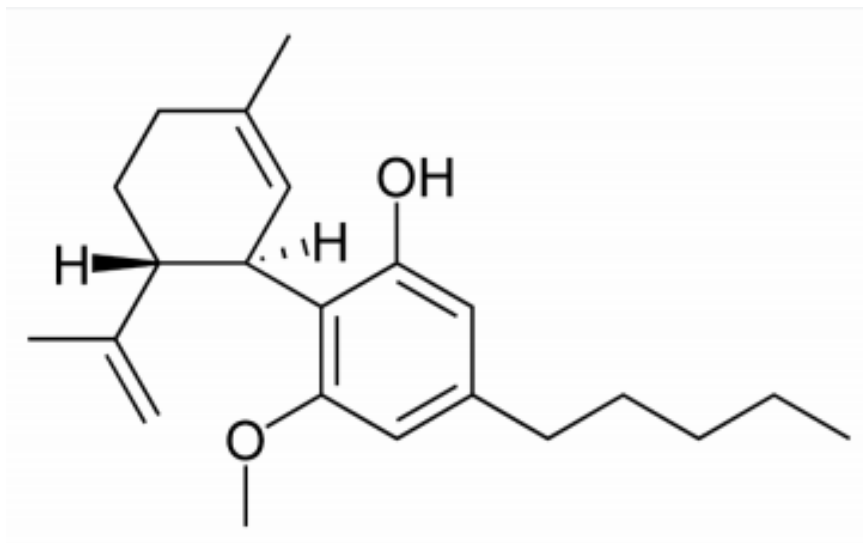
También, Casadiego y Lastra (2015) citando a González y colaboradores (2009), en el cual los autores sugieren que el CBN, al tener mayor afinidad con el receptor CB₂ que con el mismo CB₁, actúa reduciendo la actividad de la proteína quinasa A, lo que podría explicar el papel en la regulación inmunológica de este compuesto, ya que dicha proteína participa en la regulación de la actividad inmune.

Ilustración 17. Estructura química del THC



Nota: Suero, Martín y Ángeles, (2015)

Ilustración 18. Estructura química del CBD



Nota: Suero, Martín y Ángeles, (2015)

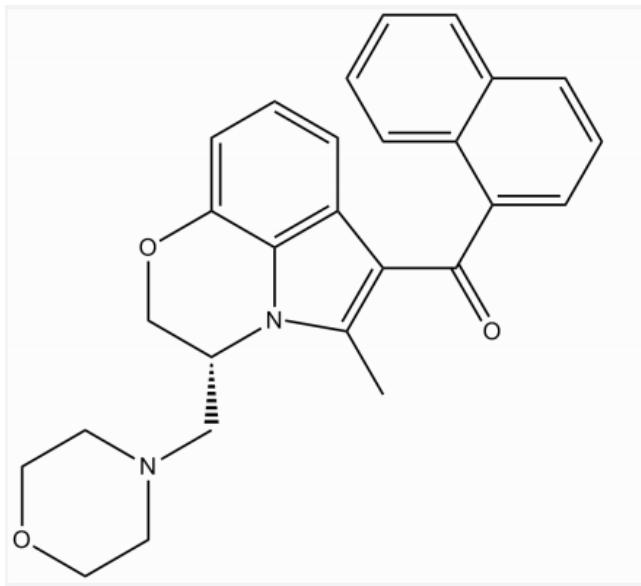
Cannabinoides sintéticos.

Con relación a los cannabinoides sintéticos se encuentran: los agonistas clásicos, que mantienen la estructura de los cannabinoides naturales, como el HY-210, DHM-cannabidiol, nabilona, dronabinol y ácido ajulémico; los agonistas no clásicos, que son análogos bicíclicos y tricíclicos del THC, como el CP-55244, CP-47497 y levonantradol; los aminoalquilindoles, que difieren bastantes de los anteriores y cuyo principal representante es WIN-55212 y los eicosanoides, que son derivados principalmente de la estructura AEA, pero más estables a la hidrólisis enzimática. Como antagonistas se encuentran las selectivos CB₁, AM251, AM281 y SR 141716A, también conocido como Rimonobant, y los antagonistas selectivos CB₂ como el SR144528, AM630 y JTE907 (Benito, 2010).

Por otro lado, es de gran importancia resaltar la acción neuro-moduladora que llevan a cabo estos receptores ya que se realiza de forma pre-sináptica. Esto es, que cuando se activan los receptores de la membrana post-sináptica, ésta sintetiza precursores endocannabinoides y los libera en la hendidura sináptica. Así, éstos se acoplan a los receptores en las membranas pre-sináptica, bloqueando la entrada de iones Ca²⁺, facilitando la salida de iones K⁺ e impidiendo la despolarización de la célula y, por tanto, la liberación

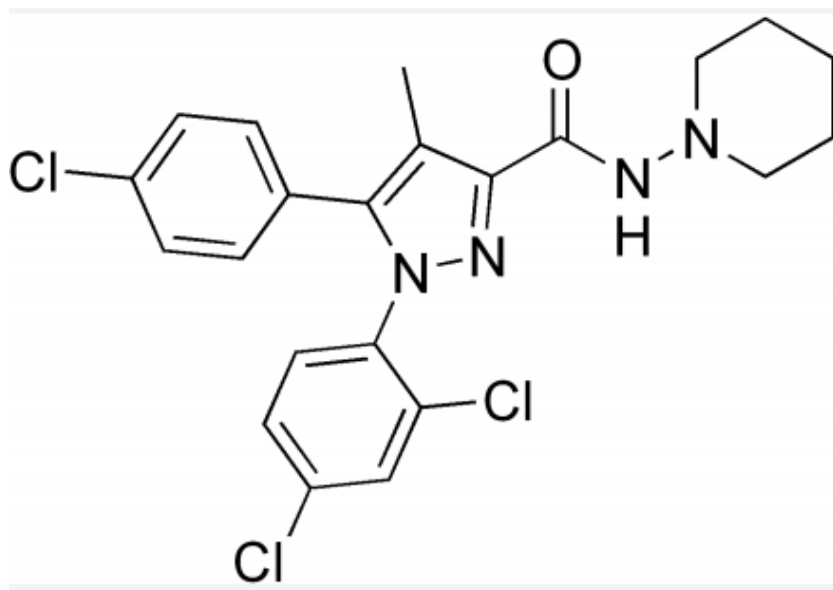
de neurotransmisores como el GABA o el Glutamato, efectos que son mimetizados por algunos de estos fitocannabinoides y cannabinoides sintéticos (Casadiego y Lastra, 2015).

Ilustración 19. Estructura química del WIN-55212



Nota: Suero, Martín y Ángeles, (2015)

Ilustración 20. Estructura química del SR 141716 A o rimonabant

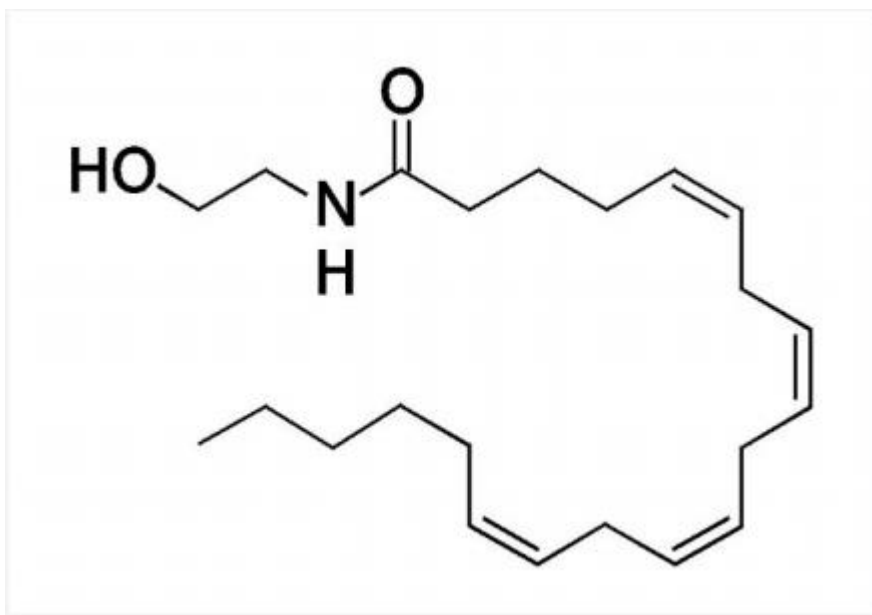


Nota: Suero, Martín y Ángeles, (2015)

Cannabinoides endógenos.

El primer compuesto identificado de este grupo fue la amida lipídica, que fue aislada del cerebro porcino, la anandamida o AEA. Estudios posteriores han revelado que la AEA se genera in vitro a partir de precursores de fosfolípidos de membrana. Un segundo endocannabinoide, aislado hace 3 años más tarde en el intestino y cerebro, era un éster de glicerol, 2- AG, que se metaboliza preferentemente por la monoacilglicerol lipasa, con la participación adicional de la AB-hidrolasa. Otros ligandos cannabinoides endógenos identificados incluyen amidas, (dopamina N-araquidonoil). Ésteres (virodamina y N-dihomo-g-linolenolletanolamina) y algunos éteres, (noladin-éter) (Suero, *et al.* 2015).

Ilustración 21. Estructura química del endocannabinoide anandamida o AEA



Nota: Suero, Martín y Ángeles, (2015)

Efecto de los cannabinoides en el organismo.

El mecanismo de acción del cannabis para generar su efecto aún es desconocido, pero se plantea que sería alterando el sistema eCB que actúa en generación y perpetuación de convulsiones. EL CBD actúa en canales iónicos (TRPV), receptores de glicina, 5 hidroxitriptamina y receptor acoplado a proteína G que antagoniza CB₁. El CBD evita los efectos psicoactivos del sistema endocannabinoide, contrarrestando la activación CB₁ del THC, con buena tolerancia y con propiedades anticonvulsivantes. El cannabis de la planta entera con alto contenido de CBD y bajo THC también podría disminuir las convulsiones. Especialistas en medicina cannábica afirman que la planta de cannabis contiene una mezcla

compleja de cannabinoides que determinaría una sinergia positiva llamada “efecto entourage” superior a los medicamentos sintetizados (González, 2017).

Así, THC se une a los receptores del SNC inhibiendo la liberación de neurotransmisores inhibidores y excitadores (GABA y Glutamato). El CBD tiene baja afinidad por dichos receptores e interactúa con otros sistemas no endocannabinoides disminuyendo la excitabilidad neuronal. Los endocannabinoides AEA y 2-AG que sufren desequilibrios en la hiperexcitabilidad crónica. Varios trabajos constatan un descenso de AEA en LCR en pacientes epilépticos, lo que sugiere un efecto del sistema eCB en la inhibición de las convulsiones (González, 2017).

El THC y todos sus derivados sintéticos alteran el equilibrio natural de los endocannabinoides dando lugar a una serie de respuesta en el organismo. Además, a nivel cognitivo se ha demostrado que provoca una disminución en la coordinación motora, el procedimiento de las operaciones temporales y el aprendizaje asociativo. También provoca alteraciones en la percepción cognitiva y auditiva. Esto ocurre debido a la presencia de receptores en el cerebelo y la consecuencia alteración de sus funciones (Stella, 2013).

Por otro lado, a nivel psicológico, existen numerosos estudios contradictorios, ya que algunos afirman que el consumo crónico de cannabis puede aumentar el riesgo y disminuir la edad de padecer un brote psicótico y aumentar la ansiedad, mientras que otros estudios lo desmienten. También, a nivel inmunológico estudios recientes afirman el hecho de que el THC y CBD tienen un efecto anti-carcinogénico. El mecanismo de acción antitumoral se basa en la capacidad de estos compuestos para: promover la muerte apoptótica de las células cancerosas, inhibir la angiogénesis del tumor y reducir la migración de las células cancerosas. Se ha propuesto que la apoptosis inducida por éste se basa en un aumento de la producción de especies reactivas de oxígeno, un mecanismo que parece funcionar también en las células de glioma (Aberturas, *et al.*, 2013).

También se están realizando estudios del uso de cannabis sobre el SIDA, en los que hay evidencia que demuestran que el uso de sustancias cannabinoides puede mejorar las capacidades del huésped para controlar la carga viral y prolongar la supervivencia. Por otro parte, estas sustancias causan efectos cardiovasculares como taquicardia, aumento en la presión arterial y, con dosis más altas, hipotensión y vasodilatación de las arterias coronarias.

Los cannabinoides pueden inhibir también la función motora gástrica y proporcionan protección de la mucosa. Del mismo modo los agonistas de cannabinoides inhiben el tránsito gastrointestinal (Suero, *et al.*, 2015).

A nivel endocrino, producen una disminución de la adrenalina y noradrenalina en la médula adrenal que desaparece con la administración repetida de cannabinoides. El cannabis altera el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (HHA) así como las hormonas y la maduración sexual. Y a nivel respiratorio se ha descrito un efecto broncodilatador tras el consumo agudo de cannabis. En el consumo crónico por vía respiratoria se observan alteraciones en la función pulmonar tales como un aumento de la prevalencia de bronquitis aguda y crónica, hallazgos endoscópicos de daño de las vías aéreas (eritema, edema, aumento de las secreciones), crecimiento irregular del epitelio bronquial asociado con una expresión alterada de las proteínas que intervienen en la patogénesis del carcinoma de bronquios, anomalías ultraestructurales en los macrófagos alveolares, etc. (Suero, *et al.*, 2015).

Aplicaciones clínicas de los cannabinoides.

1. Dolor agudo
2. Dolor crónico
 - a. Dolor neuropático
 - b. Dolor músculo esquelético
 - c. Dolor por cáncer
3. Náusea y vómito
4. Lesión de médula espinal
5. Esclerosis múltiple (Serra, *et al.*, 2015).

Ilustración 22. Medicamentos de cannabis sintético, y naturales e indicaciones aprobadas.

Producto genérico (marca comercial)	Cannabinoide	Administración y posología	Aprobación por FDA para niños	Indicación	Países que lo aprueban
Dronabinol (Marinol®, Syndros®)	9- THC sintético	Oral (cápsulas o solución) 5-15 mg/m ² /dosis hasta 6 dosis día.	Sí	Vómitos inducidos por quimioterapia	Estados Unidos, Australia, Alemania, Nueva Zelanda, Sud áfrica.
Nabilone (Cesamet®)	9-THC sintético	Oral (cápsulas) 1-2 mg/día hasta 6 mg/día (adultos)	Sí	Vómitos inducidos por quimioterapia	Estados Unidos, Canadá, Irlanda, México, Reino Unido
Nabiximols (Sativex®)	Derivado natural de 9-THC 2,7 mgr y CBD 2,5 mgr	Oral (spray) 1 disparo oro-mucoso/día hasta 12 disparos días (adultos)	No. Fase III	Dolor crónico de tipo neuropático. Espasticidad	Canadá, República Checa, Reino Unido, Dinamarca, Alemania, Polonia, España, Suecia.
Canabidiol (Epidiolex®)	CBD derivado de la planta	Oral (solución) 2-50 mgr/kg/dosis	Sí	Epilepsia refractaria.	Estados Unidos
Epifráctán 2%; 5%	CBD 2 gramos/5 gramos y THC + THCA (menos 0,1%)	Solución oral (gotas)	No	Epilepsia refractaria en niños y adolescentes	Uruguay
Productos de la planta cannabis (marihuana y extractos orales)	Variable concentración de derivados de planta de THC y CBD	Fumada Extractos orales	No	No aprobadas	

Nota: Bernada, *et al.*, (2018)

Interacciones de los cannabinoides con medicamentos.

Debido a la metabolización del cannabis en el sistema citocromo P450 hepático es posible que presente interacciones con otros medicamentos y productos naturales que puedan inhibir u inducir dicho complejo enzimático. El CBD puede ser un potente inhibidor de isoenzimas de CYP, pudiendo modificar los niveles plasmáticos de varios de los antiepilépticos como ácido valproico, clobazam, topiramato, carbamazepina, y fenitoína. Se han registrado aumentos de los niveles plasmáticos de topiramato y disminución de clobazam durante el uso concomitante con CBD (Bernada, *et al.*, 2018).

Además, son también esperables interacciones con inductores potentes de las enzimas CYP como carbamazepina, fenobarbital, difenilhidantoina, rifampicina y con inhibidores como ácido valproico, oxcarbamazepina, claritromicina, sulfadiazina, sulfametoxazol, ketoconazol, fluconazol, voriconazol, metronidazol, lopinavir, ritonavir, efavirenz, verapamilo, fluoxetina, omeprazol y esomeprazol. Otras interacciones farmacológicas posibles son de tipo fármaco-dinámico: con fármacos depresores del SNC (antiepilépticos, opioides, alcohol), anticolinérgicos y estimulantes del SNC (Bernada, *et al.*, 2018).

Aspectos legales del cannabis en Costa Rica.

En los últimos años el gobierno costarricense, se ha manifestado a favor de la necesidad de crear una Ley para aprobar el uso de cannabis o cáñamo medicinal. En el 2015 en la asamblea se debate el proyecto “LEY PARA LA INVESTIGACIÓN, REGULACIÓN Y CONTROL DE LAS PLANTAS CANNABIS Y CÁÑAMO PARA USO MEDICINAL, ALIMENTARIO E INDUSTRIAL”.

Asimismo, en el artículo 5 de la regulación estatal, indica que el Estado asumirá el control y la regulación de las actividades de importación de semillas, exportación, plantación, cultivo, reproducción de semillas, cosechas, y uso y consumo de cannabis y cáñamo para fines terapéuticos, medicinales, alimentarios e industriales, según los parámetros y rasgos autorizados por la presente Ley.

Las medidas tendientes al control y regulación del cannabis psicoactivo y sus derivados se excedan o transgreden los parámetros y rasgos autorizados quedan excluidas de la presente ley y serán reguladas en la forma y por las autoridades competentes de conformidad con la Ley Orgánica del Ministerio de salud, Ley No. 5412, la ley General de Salud, No. 5395 y la Ley sobre Estupefacientes, Sustancias Psicotrópicas, Drogas de Uso No Autorizado, Actividades Conexas, Legitimación de Capitales y Financiamiento al Terrorismo, Ley No. 8204.

Además, a todo paciente se le otorgara una tarjeta de identificación de registro y cualquier otro documento de identidad y deberá de presentarlo cuando se lo solicite un oficial del orden público estatal o local con el fin de verificar si está legalmente en posesión de dicha tarjeta y de los medicamentos cannabinoides y los extractos del cáñamo para dicha patología que este indicado.

Así según la Ley indica que los medicamentos elaborados con cannabis y cáñamo se pueden vender bajo prescripción médica, realizada principalmente por aquellos profesionales en medicina que atienden cáncer como medicina paliativa y del dolor, oncólogos, médicos, neurólogos, hematólogos y los que tratan pacientes con enfermedades como SIDA. Esta se realizará utilizando las recetas especiales con un color distintivo que deberá emitir el Ministerio de Salud para los medicamentos que lo requieran debido a sus compuestos activos y efectos terapéuticos.

También el profesional de la salud deberá aconsejar al paciente que se le ha indicado el medicamento sobre los riesgos y beneficios del uso medicinal del cannabis y o cáñamo, así también se le debe entregar al paciente una certificación médica donde se haga constar el diagnóstico clínico que le permita beneficiarse de la utilización del tratamiento. No obstante, los médicos podrán realizar procedimientos alternativos terapéuticos utilizando la técnica de las inhalaciones por vaporización de cannabis, dentro de centros de salud que cuenten con las instalaciones adecuadas y el personal de apoyo capacitado. Además, todo personal que labore para la CCSS o que ejerza como regente de los dispensarios autorizados, deben contar con conocimientos apropiados sobre este tipo de medicamentos.

Epidemiología del cannabis

Los productos de Cannabis sativa se han usado desde hace más de 4000 años con propósitos religiosos, médicos y recreativos, y a lo largo del tiempo su consumo había mantenido un perfil relativamente bajo; este panorama cambió a partir de los años 1960, época en la que los estudios epidemiológicos revelaron que el consumo de marihuana con fines recreativos estaba muy extendido y que se había constituido en un grave problema social y de salud pública, en especial entre adolescentes y adultos jóvenes. Ahora se sabe que el consumo de marihuana es un problema global, que abarca tanto a países con ingresos económicos altos como a aquellos con ingresos bajos e intermedios; asimismo, que su consumo es más alto en las personas con trastornos mentales (Rodríguez, 2012).

Además, Rodríguez en el 2012, menciona los datos generados por la oficina correspondiente de las Naciones Unidas en donde estiman que en 2006 los productos de Cannabis sativa estaban siendo usados por más de 160 millones de personas, cifra que se refiere a un 3.9% de la población mundial, con edades entre 15 y 64 años. Según este reporte, el consumo de marihuana es significativamente mayor en Estados Unidos, Australia y Nueva Zelanda, seguidos por varios países de Europa Occidental. Otros estudios de la misma época advierten que hasta un 15% de la población adulta del Continente Americano y de Europa Occidental había experimentado alguna vez con marihuana; la proporción llega al 50% entre adolescentes y adultos jóvenes.

Por otro lado, Guxens, Nebota, Arizaa y Ochoa en el 2007, indican los factores de riesgo que se encuentran asociados al inicio en el consumo de marihuana, lo cual se pueden resumir de la siguiente manera:

a) individuales: Incluyen edad, género, pobre desempeño académico, uso de drogas legales, conducta antisocial.

b) familiares: Bajo nivel de comunicación entre padres e hijos, problemas familiares, familia con sólo padre o madre, disciplina familiar estricta.

c) ambientales: Influencia de amigos, consumo de marihuana en la familia o en el círculo social, disponibilidad de la droga.

CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO

Enfoque de la investigación

El enfoque cualitativo se guía por áreas o temas significativos de investigación. Además, intenta describir sistemáticamente las características de las variables y fenómenos, así como el descubrimiento de relaciones causales. Sin embargo, los estudios cualitativos pueden desarrollar preguntas e hipótesis antes, durante o después de la recolección y el análisis de los datos. Con frecuencia, estas actividades sirven, primero, para descubrir cuáles son las preguntas de investigación más importantes; y después, para perfeccionarlas y responderlas. La acción indagatoria se mueve de manera dinámica en ambos sentidos: entre los hechos y su interpretación, y resulta un proceso más bien “circular” en el que la secuencia no siempre es la misma, pues varía con cada estudio (Hernández, Fernández y Baptista, 2014).

La metodología aplicada a esta investigación tiene un enfoque cualitativo, ya que primeramente se hizo una recopilación de información por medio de artículos científicos acerca los medicamentos tradicionales y medicamentos con cannabis y sus mecanismos de acción y cómo estos actúan en la epilepsia, ya que en esta metodología se describen las variables o cualquier otro fenómeno que se desee investigar.

Diseño de la investigación

En el diseño descriptivo, es un tipo de metodología donde se busca especificar las propiedades, características y perfiles de personas o un grupo de personas o cualquier otro fenómeno que se someta a un análisis sin influir sobre el de ninguna manera. Es decir, únicamente se pretende medir o recoger datos de manera independiente o de manera conjunta sobre los conceptos o las variables a las que se refieren, su objetivo no es indicar como se relacionan (Hernández, Fernández y Baptista, 2014).

Con relación al tema se busca describir las definiciones y características de cada uno de los medicamentos que se quiere comparar, mediante la recopilación de datos de mayor importancia como lo son también el sistema endocannabinoide, en donde el cannabis puede estimular los receptores para ocasionar los efectos terapéuticos deseados. Asimismo, describir la fisiopatología de la epilepsia.

El diseño correlacional es un tipo de investigación no experimental, en el cual tiene como finalidad conocer la relación o comparación que existe entre dos o más variables, categorías o conceptos en una muestra o contexto en particular. En ocasiones sólo se analiza la relación entre dos variables, pero con frecuencia se ubican en el estudio vínculos entre tres o más variables. Esto significa analizar si un aumento o disminución en una variable puede o no coincidir con la otra variable (Hernández, Fernández y Baptista, 2014).

En el trabajo de investigación tiene como objetivo comparar las variables (tipos de medicamentos), ya que el diseño correlacional tiene como finalidad explicar las diferencias o similitudes que tienen entre ella sin influir de ninguna manera en ellas. Las variables del trabajo tienen como principal objetivo disminuir las crisis convulsivas, sin embargo, cada medicamento ejerce sus efectos de formas diferentes.

Fuentes de investigación

Referencia del artículo	Resumen del artículo
<p>Serra, S., Palomares, P., Pinto, M., y Almeida, E. (2015). Cannabinoides: utilidad actual en la práctica clínica, ACTA MÉDICA GRUPO ÁNGELES. (13), No. 4.</p>	<p>El avance de las ciencias médicas en el último siglo ha sido a pasos agigantados. Cada día contamos con más recursos farmacológicos para curar y controlar distintas patologías, y paliar su sintomatología con mayor eficacia y seguridad para el paciente. Dentro de este gran arsenal farmacológico, existe un grupo aún entre sombras que parece prometedor para el manejo del dolor y algunos otros síntomas asociados a patologías específicas: los cannabinoides. Existen miedos y tabús alrededor de los cannabinoides debido a la reputación de la planta Cannabis sativa, conocida comúnmente</p>

	<p>como “marihuana”, como droga recreativa. A pesar de esto, entre sus aproximadamente 70 cannabinoides endógenos o fitocannabinoides, se encuentran algunos que resultan útiles en la práctica clínica al actuar de manera selectiva en receptores del sistema endocannabinoide humano, brindando alivio tanto al dolor como a otros síntomas refractarios al tratamiento convencional. Aún hay necesidad de estudios adicionales para demostrar la eficacia de este grupo farmacológico; sin embargo, los ensayos clínicos que existen hasta el momento parecen prometedores en su potencial terapéutico.</p>
<p>Ángeles, G., Brindis, F., Cristians, S., Ventura, R (2014). Cannabis sativa., unna planta singular. Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas. (45).</p>	<p>Cannabis sativa se ha cultivado casi desde los inicios de la civilización y ha sido utilizada en la generación de una gran variedad de productos que van desde los textiles hasta los medicamentos, recientemente, han desatado un inusitado interés debido al descubrimiento del sistema canabinoide endógeno. En México, su estatus de planta prohibida genera el desconocimiento de varios aspectos botánicos y químicos de</p>

	<p>las especies, así como de las variedades más cultivadas.</p>
<p>Maa, E. & Figi, P. (2014). The case for medical marijuana in epilepsy. 55(6):783–786.</p>	<p>Charlotte una niña con síndrome de Dravet, inició terapia con cannabis en una sede en Colorado, para disminuir las crisis convulsivas; la cual se vio una reducción de más del 50% de las frecuencias, con esta terapia se le suspendió el tratamiento antiepiléptico tradicional.</p>
<p>Villafuerte, M., Enrique, J. y Guillermo, J. (2012). Actualización en el manejo del estado epiléptico. Rev Neuropsiquiatr 75 (4).</p>	<p>El EE es una emergencia médica, que requiere intervención de forma inmediata para disminuir la morbimortalidad asociada. Esta incluye el uso de medidas de soporte vital, y un tratamiento específico cuyo objetivo es detener todas las crisis ya sean clínicas o electrográficas y prevenir su recurrencia. En este artículo se realizó revisión de lo más relevante del tratamiento farmacológico en cada estadio del EE y las medidas generales concomitantes, para un manejo adecuado.</p>
<p>Bender, J., Hernández L. (2017). Consideraciones en el tratamiento del paciente con epilepsia. Artículo de revisión. Revista Habanera de Ciencias Médicas. (16). pp. 912, 926.</p>	<p>Se expuso sobre el uso de las drogas antiepilépticas descritas hasta el momento, las que están en investigación y las tendencias futuras de desarrollo. Además, se describió la importancia del diagnóstico positivo de la</p>

	epilepsia para un correcto manejo del paciente. Por lo cual, menciona que la terapia actual es sintomática y no curativa.
<p>Gustavo, R., Barrios, E., Suárez, j., Nariño, D. (2017). Enfoque del estatus epiléptico en adultos: consideraciones sobre la fisiopatología y tratamiento. Acta Neurológica Colombiana. 33(3): pp. 199, 210.</p>	<p>La ILAE propone un cambio para definir EE, en donde dice que se considera crisis convulsiva en un tiempo definido menor a 30 minutos, tiempo en el cual el paciente no se recupera. También clasifica el tipo de EE dependiendo de la etiología, semiología y tipos de encefalograma. Además, hace mención de que si el paciente es fármaco refractario hay que hacer uso de anestésicos.</p>
<p>Rodríguez, P. 2015. Diagnóstico y tratamiento médico de la epilepsia. Revista Cubana Neurología y Neurocirugía.5 (2):164–85.</p>	<p>En su presente trabajo los autores proponen unas guías prácticas basadas en la mejor evidencia científicas y clínicas disponibles para el manejo diagnóstico y tratamiento médico para los pacientes epilépticos. Además, dividen el trabajo en dos partes, en la cual la primera parte es donde se mencionan conceptos de las crisis epilépticas y en la segunda parte se hace un abordaje del manejo médico de la epilepsia</p>
<p>Sanabria, A., Henríquez, F., Lara, S., Monge, C. y Sittenfeld, M. (2016). Caracterización de los pacientes con epilepsia refractaria de un hospital de</p>	<p>En su trabajo caracterizaron demográficamente la población que fueron diagnosticados con</p>

<p>tercer nivel en Costa Rica. Revista de Neurología, 63 (2): 58-64</p>	<p>epilepsia refractaria en un hospital de terceras clases en Costa Rica, donde analizaron cada expediente de la población para saber que medicamentos habían usado en esta población, de los medicamentos usados fueron lamotrigina, carbamacepina, ácido valproico y fenitoína.</p>
<p>Ministerio de Salud. (2017). Canabinoide y epilepsia. Programa evaluación de tecnología sanitaria – anmat.</p>	<p>Los autores en su trabajo mencionan los cannabinoideos y epilepsias, ellos refieren que la epilepsia afecta a una gran cantidad de personas y estas son tratadas con fármacos antiepilépticos y estos no disminuyen las crisis por lo tanto son pacientes fármacos refractarios; además indican que el uso de cannabis en estos pacientes ha tenido buenas respuestas al disminuir las crisis.</p>
<p>Galzerano, J., Orellana, C., Ríos, M., Coitiño, A. y Velázquez, P. (2019). Cannabis medicinal como recurso terapéutico: estudio preliminar. Rev. Méd. Uruguay; 35(4):289-297.</p>	<p>Se describe la experiencia clínica terapéutica del uso de cannabis medicinal con alto contenido de CB, donde 355 pacientes recurrieron a una clínica a informarse sobre el consumo de este medicamento, por lo cual una de sus conclusiones fue que si tienen buenos efectos deseados donde los pacientes</p>

	describieron mejoría al utilizar esta terapia.
<p>González, G. (2017). ¿Es útil el cannabis en la epilepsia refractaria? <i>Pediatría Panamá</i>, (2), 132-137</p>	<p>A pesar del desarrollo en las últimas décadas de más de 20 drogas antiepilépticas (DAE), el 25 a 30% de los epilépticos siguen siendo refractarios a los fármacos. El fracaso terapéutico y los efectos adversos de la politerapia determinan que los padres busquen nuevas alternativas terapéuticas, sin esperar los tiempos muchas veces prolongados de la evidencia científica. Las propiedades antiepilépticas del cannabis se conocen hace más de 4 milenios, persistiendo su uso hasta inicios del siglo pasado en el cual la aparición de nuevas DAE y su prohibición legal provocan su retiro medicinal. A partir del mejor conocimiento de la composición de los cannabinoides y del sistema endocannabinoide, se realizan estudios preclínicos y clínicos que en su mayoría muestran resultados favorables con buen margen de seguridad especialmente de los productos con mayor concentración de cannabidiol (CBD). Si bien pensamos que no será la solución</p>

	<p>milagrosa y definitiva de estos niños, en la actualidad es una alternativa que puede mejorar la calidad de vida en epilepsias fármaco resistentes (EFR), no quirúrgicas, que no responden a dieta cetogénica. El desafío futuro será develar cual es la composición, dosis más eficaz y segura de cannabinoides, así como seleccionar los síndromes epilépticos candidatos para dicho tratamiento.</p>
<p>Reyes, M. y Khenti, A. (2019). Percepción de daños y beneficios de la marihuana y su relación con la intención de uso y consumo en adolescentes colombianos. <i>Texto & Contexto Enfermagem</i>, 28(Spe): e158.</p>	<p>En su trabajo analizaron la relación entre percepción de daños y beneficios asociados al consumo de marihuana y su relación con el actual consumo en estudiantes adolescentes, todo esto mediante unas encuestas donde participaron 268 estudiantes, en lo que indican según los resultados que estos estudiantes mostraron que existe una percepción de beneficios.</p>
<p>Chaves, M. (2018). Comparación sobre la efectividad de las guías de tratamiento farmacológico y el uso del cannabis para la enfermedad del Parkinson. (Tesis Doctoral. Universidad Internacional de las Américas, Costa Rica.</p>	<p>En el presente trabajo la autora hizo una comparación de la efectividad de la guía para el tratamiento de la epilepsia y el uso de cannabis para los pacientes con enfermedad de Parkinson, la autora menciona que a pesar de los medicamentos tradicionales y la combinación de</p>

	ellos reducen la sintomatología, sin embargo, la utilización de cannabis tiene sus buenos efectos terapéuticos.
Ceciliano, H. (2017). Ventajas y desventajas del uso de productos derivados del cannabis como tratamiento médico en pacientes con dolor. (Tesis para optar por el grado de licenciatura). Universidad Internacional de las Américas, Costa Rica.	En su trabajo de investigación menciona las ventajas y desventajas que puede tener el uso de cannabis en aquellos pacientes con dolor, que después del reconocimiento del sistema endocannabinoides se han hecho estudios clínicos para saber los beneficios y los efectos adversos a los que son expuestos los pacientes en esta nueva terapia
Rodríguez, J., Alfaro, J. (2018). Efectos beneficiosos del cannabis medicinal en pacientes oncológicos, epilépticos y ansiosos. (Modalidad de tesis para optar por el grado de licenciatura en medicina y cirugía). Universidad Internacional de las Américas, Costa Rica.	Los autores en el trabajo de investigación describen los efectos beneficiosos del cannabis medicinal en pacientes oncológicos, epilépticos y ansiosos, los autores hacen mención de que estos medicamentos ayudan a disminuir el umbral del dolor en los pacientes, en los pacientes epilépticos disminuyen las crisis convulsivas y los pacientes que padecen de ansiedad estos ejercen un efecto relajante en dosis moderadas.
Rodríguez, R. (2012). Los productos de Cannabis sativa: situación actual y perspectivas en medicina, Salud Mental, 2;35: pp:247, 256	Los productos psicoactivos de la Cannabis sativa, como marihuana y hachís, se han usado desde hace varios siglos

con fines medicinales, religiosos y recreativos. Ahora, la marihuana es la droga ilegal de mayor consumo en el mundo, particularmente por adolescentes y adultos jóvenes. La adolescencia es una etapa crítica en el desarrollo y maduración del Sistema Nervioso Central. La marihuana está constituida por un gran número y variedad de sustancias químicas que pueden interactuar entre sí. Sus efectos agudos se caracterizan por euforia, relajación e intensificación de las experiencias sensoriales ordinarias. Su consumo crónico induce tolerancia, dependencia, síndrome de carencia, déficit cognitivo y aumenta el riesgo de enfermedades psiquiátricas. El descubrimiento de un sistema cannabinoide endógeno renovó el interés médico por la marihuana y los datos de los últimos 20 años indican que el sistema endocannabinoide regula la función de diversos tipos de sinapsis y juega un papel importante en el desarrollo cerebral extrauterino. Recientemente el interés sobre la marihuana se centró en sus

	<p>propiedades medicinales y existe un buen número de ensayos clínicos controlados que apoyan su uso en ciertas condiciones médicas; sin embargo, su eficacia y seguridad siguen siendo motivo de controversia. En este artículo se analizan los conocimientos farmacológicos sobre la marihuana, se establecen los riesgos de su consumo, la información sobre sus propiedades medicinales y, con base en la evidencia disponible, se opina contra su legalización. Finalmente, aquí se postula que la marihuana en su forma herbaria, por vía enteral, puede ser de gran valor para mitigar el sufrimiento de pacientes con enfermedad terminal.</p>
<p>García, E., Gil, M., Lorente, M., Molpeceres, J., Pérez, D., Rosario, M., Torres, A., Torres, S. y Velasco, G. (2013). Local Delivery of Cannabinoid-Loaded Micro-particles Inhibits Tumor Growth in a Murine Xenograft Model of Glioblastoma Multiforme, Plos One. (8), Issue 1, e54795, pp: 1-8. Obtenido de: doi:10.1371/journal.pone.0054795</p>	<p>Los cannabinoides, los componentes activos de la marihuana y sus derivados se investigan actualmente debido a su posible aplicación terapéutica para el manejo de muchas enfermedades diferentes, incluyendo el cáncer. Específicamente, D9-Tetrahidrocannabinol (THC) y Cannabidiol (CBD) los dos ingredientes principales de la marihuana han demostrado</p>

inhibir el crecimiento tumoral en una serie de modelos animales de cáncer, incluyendo el glioma. Aunque hay varias preparaciones farmacéuticas que permiten la administración oral de THC o su nabilona analógica o la entrega oromucosa de un extracto de cannabis enriquecido con THC y CBD, la administración sistémica de cannabinoides tiene varias limitaciones en parte derivadas de la alta lipofilicidad exhibida por estos compuestos. En este trabajo analizamos micro-partículas de poli-e-caprolactona cargadas de CBD y THC como un sistema de administración alternativo para la administración de cannabinoides a largo plazo en un modelo de xenoinjerto murino de glioma. La caracterización in vitro de micro-partículas cargadas de THC y CBD demostró que este método de micro-encapsulación facilita una liberación sostenida de los dos cannabinoides durante varios días. La administración local de THC-, CBD- o una mezcla (1:1) de micro-partículas cargadas de THC y CBD cada 5 días a ratones portadores de glioma xenoinjertos redujo el crecimiento tumoral con

	<p>la misma eficacia que una administración local diaria de la cantidad equivalente de esos cannabinoides en solución. Además, el tratamiento con micro-partículas cargadas de cannabinoides mejoró la apoptosis y disminuyó la proliferación celular y la angiogénesis en estos tumores. Nuestros hallazgos apoyan que las micro-partículas cargadas de THC y CBD podrían utilizarse como un método alternativo de administración de cannabinoides en terapias contra el cáncer.</p>
<p>Oreja, C. (2012). Tratamiento de la espasticidad en la esclerosis múltiple: nuevas perspectivas con el uso de cannabinoides, Revista de Neurología. 55 (7), pp. 421, 430. Obtenido de: https://www.researchgate.net/publication/231211591</p>	<p>La espasticidad continúa siendo un síntoma prevalente de la esclerosis múltiple, y causa una importante discapacidad y un gran deterioro de la calidad de vida de los pacientes. Se han producido importantes avances en el tratamiento destinado a reducir los brotes de la esclerosis múltiple y modificar la evolución de la enfermedad, pero los tratamientos tradicionales sintomáticos en general y, en concreto, para la espasticidad tienen importantes limitaciones y su utilización real es inferior a la que sería de esperar. La vía de los cannabinoides abre un nuevo</p>

	<p>camino en este tratamiento. La combinación de delta-9-tetrahidrocannabinol y cannabidiol en proporción de 1 a 1, administrada mediante pulverizaciones bucales, y que ha sido autorizada ya en varios países, entre ellos España, permite actuar sobre los receptores CB1 y CB2 minimizando los efectos psicotrópicos tradicionales del cannabis. Los ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo, así como los estudios de extensión en diseño abierto a más largo plazo, han mostrado una clara eficacia en la reducción de la espasticidad y de los síntomas relacionados con la espasticidad (espasmos, rigidez, dolor, alteraciones del sueño...) en pacientes resistentes a otros tratamientos, con un buen perfil de tolerabilidad y seguridad, sin evidenciarse problemas de tolerancia, abuso o adicción. Será preciso seguir profundizando en la investigación de las múltiples posibilidades que brinda la vía de los cannabinoides.</p>
<p>Small, E. (2015). Evolution and Classification of Cannabis sativa (Marijuana, Hemp) in Relation to</p>	<p>Cannabis sativa ha sido empleado durante miles de años, principalmente como una fuente</p>

Human Utilization, Revista Botánica, pp.1, 106.

Obtenido de: DOI 10.1007/s12229-015-9157-3

de una fibra de tallo (tanto la planta y la fibra conocida como "cáñamo") y un intoxicante resinoso (la planta y sus preparaciones de drogas comúnmente llamado "marihuana"). Los estudios de las relaciones entre varios grupos de formas domesticadas de la especie y las plantas silvestres han llevado a interpretaciones evolutivas contradictorias y diferentes clasificaciones, incluyendo la división de *C. sativa* en varias especies alegadas. Esta revisión examina las formas cambiantes en que el cannabis se ha utilizado desde tiempos antiguos hasta el presente, y cómo la selección humana ha alterado la morfología, química, distribución y ecología de las formas domesticadas en comparación con las plantas silvestres relacionadas. Se presta especial atención a la clasificación, ya que esto ha sido extremadamente polémico, y es una clave para entender, explotar y controlar la planta. Las diferencias que se han utilizado para reconocer grupos cultivados dentro del cannabis son los resultados de la selección

	<p>disruptiva para las características seleccionadas por los seres humanos. Las plantas de cultivo silvestre, en la medida en que se ha determinado, son escapes de formas domesticadas o los resultados de miles de años de intercambio genético generalizado con plantas domesticadas, lo que hace imposible determinar si todavía existen poblaciones primitivas o ancestrales inalteradas. Se examinan los enfoques contradictorios para clasificar y nombrar plantas con tales formas domesticadas y silvestres que interactúan. Se recomienda que <i>Cannabis sativa</i> sea reconocida como una sola especie, dentro de la cual hay una subespecie estupefaciente con variedades domesticadas y ruderal, y de manera similar una subespecie no narcótica con variedades domesticadas y ruderal. Se propone un enfoque alternativo coherente con el código internacional de nomenclatura para plantas cultivadas, reconociendo seis grupos: dos compuestos esencialmente de cultivares de fibra y semillas oleatadoras esencialmente no</p>
--	---

	narcóticos, así como un grupo adicional compuesto por sus híbridos; y dos compuestos de esceptas narcóticas, así como un grupo adicional compuesto por sus híbridos.
--	--

Unidades de análisis

Objetivos	Unidad de análisis	Referencia conceptual	Instrumento
Identificar las terapias de los fármacos tradicionales (fenitoína, ácido valproico, carbamazepina, fenobarbital y lamotrigina) y medicamentos con cannabis para tratar las crisis convulsivas en la epilepsia	Terapia	Tratamiento de una enfermedad o de cualquier otra disfunción. (RAE, 2020)	Revisión bibliográfica
Comparar la seguridad y la eficacia del uso de cannabis y medicamentos tradicionales como tratamiento en los pacientes epilépticos	Seguridad	Proteger a las personas expuestas a amenazas y a ciertas situaciones robusteciendo su fortaleza y aspiraciones. Rojas, F. (2012). Seguridad humana, nuevos enfoques. – 1ª. ed. – San José, C.R.: FLACSO. ISBN 978-9977-68-238-9	Revisión bibliográfica

	Eficacia	Capacidad de lograr el efecto que se desea o se espera (RAE. 2020).	Revisión bibliográfica
Justificar las ventajas y desventajas del uso de los medicamentos con cannabis en comparación con los fármacos tradicionales	Ventajas	Superioridad o mejoría de alguien o algo respecto de otra persona o cosa (RAE. 2020).	Revisión bibliográfica
	Desventajas	Mengua o perjuicio que se nota por comparación de dos cosas, personas o situaciones (RAE. 2020).	Revisión bibliográfica

Criterios de inclusión y exclusión

Para la presente revisión bibliográfica, se seleccionaron un total de 15 artículos científicos de los cuales 14 son en español y 1 en inglés, estos fueron tomados de las principales fuentes de información y bases de datos importantes, como, Scielo, Pubmed, Redalyc, Google Académico y Biblioteca Nacional de salud y Seguridad Social (BINASS). Los temas de los artículos están relacionados sobre la Epilepsia, el tratamiento farmacológico actual, y la nueva terapia farmacológica con cannabis y la seguridad y eficacia que tiene su uso. Se excluyeron todos los artículos que trataran de otras patologías, además que sean mayores de 15 años.

CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

Terapia de los fármacos tradicionales (fenitoína, ácido valproico, carbamazepina, fenobarbital y lamotrigina) y medicamentos con cannabis para el tratamiento de las crisis convulsivas en la epilepsia.

Según Mercadé, Sancho, Mauri, López y Salas. (2012) mencionan que las guías de práctica clínica son documentos desarrollados sistemáticamente con el objeto de ayudar al clínico y a los pacientes en la toma de decisiones en situaciones concretas. Para así poder conseguir dicho objetivo, cada documento debe compendiar las evidencias científicas actuales y extraer las recomendaciones para la práctica clínica habitual derivadas de las mismas. Una de las principales funciones de las guías de práctica clínica es disminuir la variabilidad de la práctica clínica a través de la homogeneización de la práctica médica. Desde la Sociedad Española de Neurología se establece la realización de una nueva guía, en la cual se fundamenta en las mejores evidencias científicas sobre los aspectos diagnósticos, clasificación terapéutica y pronósticos concretos relacionados con la epilepsia.

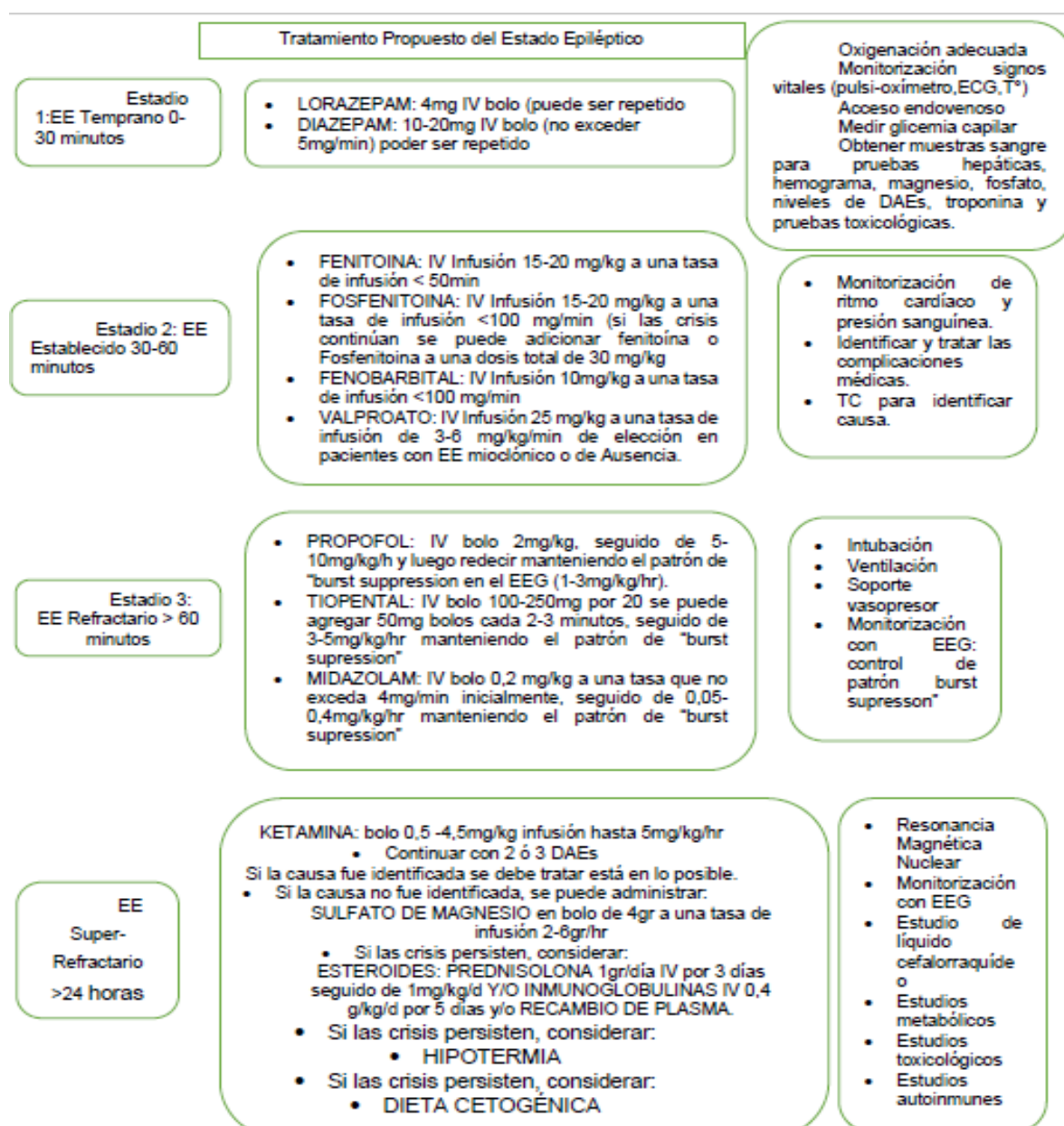
Po otra parte, para determinar el mejor medicamento en un paciente con EE se debe de considerar una serie de factores para seleccionar el FAE, las cuales son los siguientes: Factores relacionados con el paciente (edad, sexo, peso corporal, toma simultanea de otros fármacos, estilo de vida y cumplimiento del tratamiento), factores relacionados con la enfermedad epiléptica (tipo de epilepsia o de síndrome epiléptico, tipo de crisis epilépticas que presenta y frecuencia de crisis) y factores relacionados con las características farmacocinética y fármaco-dinámicas del medicamento (Herranz, 2011).

En primer lugar, se debe de seleccionar un solo FAE que sea acorde al síndrome epiléptico de presentación. Cuando no se pueda definir un síndrome epiléptico, la selección del fármaco se realizará acorde al tipo de crisis epiléptica que presente el paciente. Cuando el tipo de crisis es desconocido se recomienda usar un FAE de amplio espectro que sea efectivo contra las crisis generalizadas y focales, entre esos fármacos están: lamotrigina, topiramato, zonisamida o levetiracetan (Rodríguez, 2015).

El segundo principio para tomar en cuenta la selección del FAE es analizar el perfil de efectos adversos y las características del paciente. Los efectos adversos más frecuentes que presentan los pacientes están relacionados con las dosis, son ligeros y reversibles. Debe

informársele a los pacientes que el riesgo de eventos adversos producidos por los FAE puede oscilar entre 7 a 31% y que estos eventos adversos predominantemente son ligeros y reversibles. La toxicidad comprobada y relacionada con determinado FAE es una razón para suspenderlo. Cuando la terapia es eficaz y sin efectos adversos no se justifican las modificaciones. Para detectar algunas alteraciones se debe monitorear fármacos como: carbamazepina, etosuximida, valproato y felbamato, y con transaminasas hepáticas (al usar carbamazepina, valproato, pirimidona y fenobarbital) (Rodríguez, 2015).

Ilustración 23. Tratamiento propuesto del Estado epiléptico



Nota: Villafuerte, *et al.*, (2012)

Terapia del estado Epiléptico.

Manejo pre-hospitalario.

Gustavo y colaboradores (2017), menciona que existe evidencia y que ha evaluado las diferentes alternativas terapéuticas pre-hospitalarias para el control del EE. Según las investigaciones sugieren que se recomienda la administración de benzodicepinas, como es el caso de Lorazepam intravenoso como manejo de primera línea en todos los pacientes, en caso de que no se disponga de la vía intravenosa se recomienda la administración oral de midazolam. El midazolam por vía oral muestra un perfil de seguridad y eficacia, muy similar al diazepam por vía rectal en el ambiente pre-hospitalario

También Gustavo, *et al.* (2017), hace mención del ensayo clínico donde se demostró que el midazolam por vía intramuscular es más seguro e igualmente eficaz que la vía intravenosa en el manejo pre-hospitalario, resultados similares fueron también documentados en el manejo del EE en niños. Esto tiene importantes implicaciones para el trabajo clínico teniendo en cuenta que es necesario reducir la tasa de eventos adversos con la administración del medicamento.

Tratamiento en el primer estadio: estado epiléptico temprano.

García (2010), indica en los últimos años, se ha dado mayor interés al tratamiento antes de que el paciente arribe al hospital, ya que así el tratamiento podría ser instituido más rápidamente, con menores riesgos de complicaciones y con mejor éxito. El manejo inicial del paciente con el EE debe considerar medidas de soporte vital, como oxigenación adecuada, manteniendo permeable la vida aérea, tomando medidas para evitar la aspiración de secreciones, así como colocar un oxímetro de pulso, asegurar acceso endovenoso, monitorización con electrocardiograma, medición de glicemia y obtención de muestras sanguíneas para pruebas hepáticas, hemograma, calcio, magnesio, fosfato, niveles de drogas antiepilépticas, troponinas y pruebas toxicológicas, cuando estas últimas sean necesarias.

Cañadillas, Galán, Mercadé, Moreno, Sánchez y Serrano en el 2010, sugieren que las benzodiazepinas cumplen un papel importante en este estadio, ya que por su rapidez de acción consiguen controlar 60-80% de los casos. Las vías de aplicación a nivel rectal o por mucosas son fáciles de usar por personal no médico, el diazepam a nivel rectal puede ser

usado a dosis de 10 a 30 mg y el midazolam por vía intranasal o bucal a dosis de 5 a 10 mg. La efectividad del midazolam bucal es de 56% y del diazepam por vía rectal de 27%. Además, el midazolam bucal está siendo ampliamente utilizado por el personal paramédico, particularmente en Norteamérica, como tratamiento pre-hospitalario, sobre todo cuando no se dispone de un acceso intravenoso.

En cuanto al diazepam, este fármaco se usa a dosis única de 10 a 20 mg. Esta droga atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica debido a su alta solubilidad, pero sus efectos clínicos disminuyen por su rápida distribución sistémica. Por otro lado, el lorazepam tiene una larga duración de acción (12 -24 h) y un bajo riesgo de crisis recurrentes, y es el preferido por su eficacia (Waterhouse, 2010).

De acuerdo con Villafuerte et, al, haciendo mención a Treiman, Meyers, Walton, Collins, Colling y Rowan en 1998, mencionan que en un estudio randomizado, doble ciego, con 384 pacientes se evidenció que el tratamiento con lorazepam fue eficaz en 65% de los pacientes, comparado con la eficacia del fenobarbital (58%), del diazepam con la administración adicional de fenitoína (56%) y la administración única de fenitoína (44%); concluyendo, que el lorazepam es más eficaz que fenitoína ($p=0,002$), pero no es más eficaz que el fenobarbital o diazepam más fenitoína. Sin embargo, a pesar de la evidencia del estudio que tiene el lorazepam, este fármaco no se encuentra disponible para el tratamiento del EE en muchos países.

Tratamiento en el segundo estadio: Estado epiléptico establecido.

Para empezar, si las benzodiazepinas no llegan a controlar las crisis en los pacientes, se debe agregar otro fármaco de diferente mecanismo de acción, pues así se mejora la respuesta y el pronóstico de las crisis. En cuanto, el fármaco de elección en general y salvo algunas excepciones es la PHT, y la fosfenitoína en los lugares en los que se dispone de ella (García, 2010).

Fenitoína.

De acuerdo con Villafuerte et al, menciona a Tejeiro y Gómez en el 2003, los autores indican que la fenitoína es un fármaco muy efectivo en el tratamiento del EE, pero no puede administrarse con la suficiente rapidez como para constituir una terapia inicial. Penetra fácilmente la barrera hemato-encefálica ya que es liposoluble. Inicia su efecto a los 10

minutos de la administración IV, y es máximo a los 20 minutos, es por ello necesario utilizar mientras tanto, las benzodiazepinas que son de acción más rápida. La fenitoína se administra por vía IV, disuelta en solución salina, a una dosis de 15 a 20 mg/kg y a una tasa de infusión < 50 mg/min en adultos y 1 mg/kg/min en los niños. No es compatible con soluciones glucosadas ya que precipitaría y formaría micro-cristales.

Ácido valproico.

Según Shorvon (2011) indica que el valproato tiene un amplio espectro de eficacia y la administración rápida no produce complicaciones cardiovasculares, a pesar de ello la experiencia con valproato por vía IV en el EE es limitada. Además, este fármaco puede ser usado en pacientes con EE mioclónico o de ausencia en vista de su acción fármaco-dinámica. En los últimos 10 años se ha mostrado que el valproato parece ser tan efectivo como la fenitoína o fosfenitoína en quienes no respondieron a las benzodiazepinas. La dosis usual efectiva es un bolo de 25 mg/kg a una tasa de infusión de 3-6 mg/kg/min en solución que contenga dextrosa, siendo los efectos adversos más comunes hipotensión y trombocitopenia, que no depende de la tasa de infusión.

Fenobarbital.

Villafuerte et al, mencionando a Treiman y colaboradores en 1998, que se ha estado utilizando por muchos años en el tratamiento del EE establecido, como fármaco de tercera línea (después de las benzodiazepinas y la PHT) o en algunas condiciones, antes de la administración de fenitoína en pacientes con alteración de la conducción cardiaca o con hipersensibilidad a PHT. Esto, debido a que en un estudio no encontró diferencias entre PB, lorazepam, y la combinación de diazepam con fenitoína.

Por otra parte, es lamentable, la administración de un tercer fármaco en el tratamiento del EE, ya que según Villafuerte et al, mencionando a Tejeiro y colaboradores, los autores indican que esta administración ofrece escasos resultados con las posibles consecuencias de una prolongación del EE. Es por ello por lo que se plantea evitar la administración de un tercer antiepiléptico y empezar con fármacos para el EE refractario como midazolam, propofol y pentobarbital.

Lamotrigina.

Mulatinho, Araújo y Evaristo (2011), indican que este fármaco posee un amplio espectro de actividad y se muestra efectivo cuando se usa aisladamente o en combinación, en pacientes adultos que presentan epilepsia generalizada o parcial y en niños con el SLG. Su nivel sérico se ve afectado marcadamente por enzimas inductoras o inhibidoras de manera que su dosis varía en dependencia de los medicamentos asociados. Este fármaco en como tratamiento en monoterapia tiene una vida media de 25 horas, combinado con un inductor enzimático (como fenitoína, fenobarbital, primidona, carbamazepina u los otros FAE) la vida media se reduce a 12 horas, y se prolonga a casi 60 horas cuando este se administra combinado con un inhibidor enzimático (como el ácido valproico).

De acuerdo con Rodríguez (2015), indica que como tratamiento con valproato la dosis inicial es de 25 mg en días alternos por 14 días, después 25 mg/día por otros 14 días, y seguidamente se incrementa hasta un máximo de 25-50 mg cada 7-14 días. La dosis usual de mantenimiento es 100–200 mg/día en una o dos dosis. Para igual esquema en los niños de 2–12 años la dosis inicial es 150 µg/kg/día por 14 días (si peso entre 17–33 kg se puede indicar 5 mg en días alternos los primeros 14 días), después 300 µg/kg/día por otros 14 días, y después incrementar en 300 µg/kg cada 7–14 días hasta alcanzar la dosis de mantenimiento. La dosis usual de mantenimiento es 1–5 mg/kg/día en 1–2 dosis.

En tratamiento adyuvante con inductores enzimáticos sin valproato, su dosis inicial es de 50 mg/día por 14 días, luego se administra 50 mg cada 12 horas cada día por otros 24 días, y se puede incrementar hasta un máximo de 100 mg cada 7-14 días hasta alcanzar su dosis de mantenimiento que es de 200- 400 mg/día en dos dosis divididas. La dosis máxima es 700 mg/día. Para dicha pauta en los niños de 2–12 años la dosis inicial es 600 µg/kg/día en 2 dosis durante 14 días, después 1,2 mg/kg/día por otros 14 días dividida en 2 dosis, luego se incrementa 1,2 mg/kg cada 7–14 días. La dosis usual de mantenimiento es de 5–15 mg/kg/día dividida en 2 dosis.

Carbamazepina.

De acuerdo con el Ministerio de Salud (2017), indica que en la medida de lo posible Tegretol debe prescribirse en monoterapia. El tratamiento ha de iniciarse con una dosis diaria reducida, que debe aumentarse gradualmente hasta lograr el efecto óptimo. La dosis de

carbamazepina debe adaptarse a las necesidades de cada paciente para lograr un control satisfactorio de las convulsiones. La determinación de las concentraciones plasmáticas puede ayudar a establecer la posología óptima. En el tratamiento de la epilepsia, la dosis de carbamazepina requiere, normalmente, una concentración total de carbamazepina en plasma de entre 4 y 12 $\mu\text{g/ml}$ (17–50 $\mu\text{mol/l}$).

Tratamiento en el tercer estadio: estado epiléptico refractario.

Se define como el EER como el EE que es refractario después de la administración de drogas de primera y segunda línea luego de los 60 minutos de iniciado el EE. Ocurre en cerca del 30% al 44% de todos los pacientes con EE con una mortalidad entre 16 a 23%, los cuales deben ser trasladados a Cuidados Intensivos para intubación, ventilación y soporte vasopresor, ya que las drogas que se usarán en este estadio producen depresión respiratoria e hipotensión (Waterhouse, 2010).

De acuerdo con Rossetti y Lowenstein (2011), sugieren que el EER se asocia con causas agudas, severas como encefalitis, accidentes cerebrovasculares masivos, tumores primarios progresivos cerebrales y últimamente ciertos procesos autoinmunes. Está típicamente acompañado por trastorno de conciencia y el riesgo de epilepsia después de un EE especialmente si es refractario es 3 veces mayor que después de una primera crisis epiléptica sintomática.

Igualmente, Rossetti (2010), indica que es necesario la monitorización continua con EEG para evaluar la respuesta al tratamiento, la cual se da durante la terapia intravenosa continua para controlar las crisis y para titular la dosis del medicamento hasta conseguir el patrón de “burst suppression” (un nivel de anestesia al cual la actividad epiléptica es usualmente controlada) y durante la retirada del medicamento. Sin embargo, el factor limitante, es la falta de equipo de EEG portátil en muchas unidades de cuidados intensivos. En los pacientes que se han tratado hasta conseguir el patrón de burst suppression del ritmo de fondo en el EEG la oportunidad de sobrevivencia es mayor.

Gustavo, et al., (2017). Sugiere que los cannabinoides han mostrado, en estudios experimentales, tener utilidad en el manejo de la epilepsia, especialmente en casos refractarios dado que regulan la excitabilidad neuronal.

Terapia de mantenimiento.

En cuanto a la terapia de mantenimiento, según Villafuerte et al, mencionando a Murthy, indica que es necesario la monitorización continua con EEG para evaluar la respuesta al tratamiento, la cual se da durante la terapia intravenosa continua para controlar las crisis y para titular la dosis del medicamento hasta conseguir el patrón de “burst suppression” (un nivel de anestesia al cual la actividad epiléptica es usualmente controlada) y durante la retirada del medicamento. Sin embargo, el factor limitante, es la falta de equipo de EEG portátil en muchas unidades de cuidados intensivos. En los pacientes que se han tratado hasta conseguir el patrón de burst suppression del ritmo de fondo en el EEG la oportunidad de sobrevivencia es mayor.

Tratamiento en el estado epiléptico súper refractario.

Según Villafuerte, et al. (2012), el EE súper refractario es en el que continúa o recurre por más de 224 horas, esto después del inicio de la terapia anestésica, incluyéndose los casos que recurre cuando se está reduciendo o retirando el anestésico. Se estima que un 15% de todos los casos con EE admitidos al hospital llegan a un EE súper-refractario, este estado alcanza una mortalidad de 30 a 50%; es por ello por lo que, siendo esta una condición seria, se recomienda identificar la causa. Se debe empezar obteniéndose una historia detallada; los exámenes auxiliares deben realizarse en la medida de lo posible, y deben incluir una resonancia magnética nuclear, EEG, estudio de líquido cefalorraquídeo, estudios metabólicos, toxicológicos y autoinmunes.

Ilustración 24. Línea de FAEs

Tipo de crisis epiléptica	Primera línea	Segunda línea	Tercera línea	No indicado
Focal	Carbamazepina, fenitoína	Valproato*†, gabapentina	Lamotrigina‡, vigabatrina, topiramato	
Tónico-clónica generalizada	Valproato‡	Carbamazepina, clobazam‡, lamotrigina‡, topiramato	Fenitoína, fenobarbital, primidona, clonacepam‡	Etosuximida
Ausencias	Valproato	Etosuximida§, topiramato	Lamotrigina, clobazam‡, clonacepam‡	Carbamazepina, fenitoína, gabapentina
Mioclónicas	Valproato	Clobazam‡, clonacepam‡, piracetam‡, topiramato	Fenobarbital, clobazam‡, lamotrigina	Carbamazepina, fenitoína, gabapentina¶
Tónica	Valproato**	Lamotrigina‡, clobazam‡, clonacepam‡, topiramato	Primidona, fenobarbital, fenitoína	Carbamazepina
Atónica			Primidona, fenobarbital	Carbamazepina, fenitoína
Espasmos infantiles	Vigabatrina, ACTH o corticoesteroides (prednisona o hidrocortisona)	Valproato	Nitrapepam‡†¶ , topiramato, lamotrigina‡, piridoxina‡	

*Asociarla a la carbamazepina en las crisis focales complejas refractarias. †Evitar el valproato en la mujer con potencial de embarazo, pero si no es posible seleccionar un método contraceptivo adecuado y tomar ácido fólico. ‡Asociarla al valproato en las crisis refractarias. §Es de elección en la ausencia típica; puede ser eficaz en las crisis mioclónicas; asociar al valproato en la ausencia generalizada refractaria. ||Ocasionalmente la lamotrigina exacerba las mioclonías. ¶Todos pueden precipitar o agravar las ausencias y crisis mioclónicas. **El valproato y la lamotrigina son de elección para las crisis donde exista duda sobre su tipo o clasificación sindrómica. ††Otras benzodiacepinas (clonacepam, clobazam) tienen menos efectividad en estas crisis.

Nota: Rodríguez, (2015)

Medicamentos de Cannabis.

Cross, et al., (2014), a finales del siglo XIX, importantes neurólogos ingleses, incluidos Reynolds y Gowers usaban cannabis para tratar pacientes con epilepsia. Sin embargo, Devinsky menciona que el uso del cannabis para la epilepsia siguió siendo muy limitado y a pesar de los éxitos anecdóticos que se produjeron, el cannabis recibió poca o ninguna mención en los libros sobre la epilepsia a finales del siglo XIX, sino hasta mediados del siglo XX.

Según el MINSA en el 2017, mencionan que en la actualidad existen múltiples tratamientos antiepilépticos que son eficaces para disminuir las crisis convulsivas, pero sin embargo ninguno de ellos es curativo. Asimismo, un 30% de los pacientes son resistentes a los tratamientos antiepilépticos convencionales y presentan cuadros graves con mal pronóstico; de estos, los más vulnerables son los niños y jóvenes. Esto lleva a una creciente presión por parte de los pacientes y sus familiares a buscar alternativas terapéuticas para este tipo de cuadros.

Así, los derivados naturales de la planta del cannabis, llamados cannabinoides, han sido ensayados en muchos de estudios desde hace muchos años para tratar la epilepsia y otras

condiciones médicas. MINSA menciona que los principales cannabinoides biológicamente activos son el THC y el CBD. El THC es el compuesto psicoactivo más abundante en la planta, siendo el responsable de los cambios cognitivos y en la senso-percepción, comúnmente asociados con el consumo de marihuana, por eso el THC tiene muchas limitaciones para su uso clínico.

Por otro lado, el CBD no posee efectos psicoactivos y presenta efecto anticonvulsivante, antiinflamatorio y antitumorigénico. Debido a su buen perfil de seguridad en humanos, así como su eficacia anticonvulsivante, se decidió analizar la evidencia científica disponible para evaluar la eficacia y la seguridad de los cannabinoides en el tratamiento de la epilepsia.

Los cannabinoides se usan en muchos campos de la medicina; algunos ejemplos en el cual se han utilizado son en la espasticidad, dolor crónico que son resistentes a los corticosteroides u opioide, náuseas, vómitos, en pacientes con cáncer o SIDA, glaucomas resistentes a las terapias convencionales, movimientos faciales y corporales asociados con el síndrome de Gilles de la Tourette y muchas otras afecciones clínicas. Sativex es una opción terapéutica complementaria, aprobada para la espasticidad que no responde en pacientes con EM. Varios estudios sugieren que el CBD también puede ser efectivo para los trastornos neuro-psiquiátricos, como en la ansiedad y la esquizofrenia (Specchio, Pietrafusa y Cross, 2020).

Nabbout y Thiele en el 2020, mencionan que el interés clínico de extractos de cannabis enriquecidos con CBD en el tratamiento de epilepsias fármaco-resistentes, fue motivado por informes de los medios de eficacia en niños con síndrome de Dravet (SD) y encuestas de evaluación parenteral de la eficacia del CBD de Colorado, EE. UU. Los autores indican que el primer ensayo de Fase 1 fue en el 2013 para una forma purificada de CBD (Epidiolex; >99% CBD), desarrollado en GW Pharma. Posteriormente, se inició un programa integral sobre la eficacia y la tolerabilidad de este compuesto para el tratamiento de epilepsias fármaco-resistentes, los resultados que demostraron este estudio llevaron a la aprobación de la FDA de esta formulación de CBD purificado el 25 de junio de 2018.

El medicamento Epidiolex está indicado para el tratamiento de las convulsiones asociadas con el SLG o SD, en pacientes de 2 años y mayores. Por lo tanto, el CBD se

convirtió en el primer fármaco aprobado por la agencia FDA para el tratamiento de las convulsiones en el síndrome de Down. Además, recientemente fue aprobado por la Agencia Europea de Medicamentos como tratamiento para SD y SLG en combinación con el tratamiento de clobazam (Nabbout y Thiele, 2020).

Maa y Figi en el 2014, presentan un caso en donde un niña de 5 años llamada Charlotte, donde la niña presentaba SD confirmado, la paciente contaba con FAE, pero sin embargo estos no podían disminuir las crisis convulsivas, los autores mencionan que la niña presentaba más de 50 convulsiones tónico-clónicas generalizadas diariamente, la niña estuvo con terapia por más de tres meses de extractos de cannabis con un alto contenido de CBD, los resultados que mostraron los autores muestran que hubo una reducción del 90% en sus convulsiones.

Ventajas y desventajas del uso de los medicamentos con cannabis en comparación con los fármacos tradicionales

Medicamentos con cannabis.

Tabla 6. Ventajas y desventajas del consumo de medicamentos con cannabis

Ventajas	Desventajas
Efecto neuro-protector en las enfermedades neurodegenerativas	Posibles efectos a corto y largo plazo en el cerebro
Efectos antieméticos en quimioterapia al ser antagonista del 5-HT ₃	Adición y dependencia física
Efecto broncodilatador	Aumento de la prevalencia de problemas respiratorios
Efecto anticarcinógeno por apoptosis de las células cancerosas	Efectos cardiovasculares
Efecto analgésico en dolor neuropático	
Propiedades antiinflamatorias	

Nota: Elaboración propia, (2020)

Ventajas de medicamentos con cannabis.

En los últimos años, las estructuras endocannabinoides han sido de especial interés de estudio debido a los potenciales efectos terapéuticos beneficiosos que tiene en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas. Las características principales de las enfermedades es la lenta y progresiva pérdida de neurona en áreas específicas del cerebro; además, pueden causar disfunciones cognitivas, motoras o comportamentales. Por lo tanto, según estudio el cannabis además de lograr enlentecer el progreso de la enfermedad, también alivian los síntomas en mayor rango en comparación con los fármacos actuales (Suero, Martín y Ángeles, 2015).

Por otra parte, hasta las tres cuartas partes de los pacientes que reciben quimioterapia presentan náuseas y vómitos que muchos de estos pacientes encuentran angustiantes. Aunque se han creado fármacos muy eficaces, estos no funcionan en todos los pacientes. El nabilone y dronabinol bloquean de forma rápida los receptores 5-HT₃ que se encuentran en el tracto gastrointestinal, y no permite que sea liberada la serotonina y estimule el centro del vómito y por lo tanto no produce vómito. Además, de la unión 5-HT₃ se une a los receptores CB₁ para disminuir los efectos.

A nivel respiratorio han ejercido un efecto broncodilatador muy eficaz, semejante al de salbutamol. Estudios realizados descubrieron que el cannabis fumado y oral dieron buenos resultados significativos con un tiempo de duración de 2 horas y medias, estos resultados se debieron a efectos antiinflamatorios y antialérgicos, el cannabis al estimular los receptores CB₁ que se encuentran en los músculos lisos del pulmón produce la relajación de estos y por ende la broncodilatación de las vías respiratorias (Rodríguez, Pérez, 2013).

Estudios realizados recientemente con animales han demostrado que los extractos de marihuana pueden ayudar a destruir ciertas células cancerosas y reducir el tamaño de otras. Los resultados de un estudio de cultivos celulares de roedores sugieren que los extractos purificados de cannabis pueden generar un progreso retardado en el crecimiento de las células cancerosas de uno de los tipos de tumores cerebrales más graves. También los resultados indican que cuando se usan en conjunto con radioterapia, aumenta la efectividad de la destrucción de las células cancerígenas (Mayorga y Torres, 2014).

También, las agencias han creado un spray bucal (Nabiximol) que se absorbe a través de la mucosa oral para el dolor neuropático crónico y también utilizado para la espasticidad de la EM. Este medicamento actúa por la unión de los receptores CB₁ el sistema nervioso y CB₂ localizados en el bazo, produciendo una inhibición de los impulsos nerviosos que originan los espasmos musculares. Según los estudios presenta buena seguridad y es muy tolerable para los pacientes (Avello, Pastene, Fernández y Córdova, 2017).

Por la variada ubicación que tienen los receptores CB, según estudios en cultivos de células humanas y modelos animales, se cree que los cannabinoides suprimen la producción de una variedad de citoquinas pro-inflamatorias es un efecto que es mediado por el receptor CB₂. Además, a través de estos receptores, los cannabinoides pueden inhibir la producción de factor de necrosis tumoral (TNF)- alfa, e interleucinas por las microglías y los macrófagos. Como el THC y otros cannabinoides, la anandamida es efectiva contra el dolor mecánico agudo y el dolor crónico. Se ha postulado que la anandamida presenta una actividad analgésica interesante, debido a su acción inhibitoria sobre los receptores CB₂.

Desventajas de medicamentos de cannabis.

Aunque se han realizado estudios de seguridad a largo plazo esto no confirman los posibles efectos que se puedan tener con el uso de cannabis medicinal, el uso continuo de cannabis puede afectar también la atención, la memoria y las habilidades cognitivas complejas como la resolución de problemas y la flexibilidad mental. Sin embargo, según los cannabinoides que posee la planta y los receptores donde se encuentran ubicados se puede generar efectos psicóticos por el uso de THC que tiene mayor afinidad por los receptores CB₁ y que están relacionados mayormente a estos efectos que los receptores CB₂ y el uso de CBD o CBN (Corté, Bernal y Orellana, 2019).

Por otra parte, se ha constatado la aparición de un síndrome de abstinencia asociado al consumo de estos cannabis, que resulta ser sintomatología y de características similares al uso de opioides, pero con una menor intensidad. Sin embargo, en estudios clínicos y controlados, no se ha presentado, este efecto de abstinencia se ha presentado en aquellas personas que han fumado marihuana de manera crónica.

A nivel respiratorio también se ha visto una serie de factores por el fumado crónico de la marihuana, ya que el humo del cannabis contiene muchos de los productos de

combustión incluyendo el material particulado que se encuentra en el humo del tabaco y a veces en mayores cantidades como es el caso del alquitrán y de varios carcinógenos. Sin embargo, estos problemas únicamente se han visto en pacientes que fuman marihuana y no como efecto de los medicamentos con cannabis como principio activo.

A nivel cardiovascular tiene una amplia gama de efectos, entre ellos: un aumento de la frecuencia cardíaca en reposo, un ligero aumento de la presión arterial en bipedestación, hipotensión ortostática (mareo o aturdimiento que resulta de una caída repentina de la presión arterial tras ponerse en pie). También se produce una dilatación de los vasos sanguíneos pequeños, se manifiesta como enrojecimiento de los ojos (Hall y Degenhardt, 2010).

Medicamentos tradicionales.

Tabla 7. Ventajas y desventajas de los medicamentos tradicionales

Ventajas	Desventajas
Espectro terapéutico amplio	Presentan muchas interacciones
Seguros y tolerables	Efectos adversos frecuentes
	Son fármacos en categoría C y D en embarazo

Nota: Elaboración propia, (2020)

Ventajas.

Todos los fármacos utilizados para controlar la epilepsia poseen un espectro terapéutico limitado al ejercer su efecto en los pacientes con crisis parciales y tónico-clónicas generalizadas. Sin embargo, hay unos cuantos fármacos que sobre salen por poseer un amplio espectro, entre estos se encuentran valproato y lamotrigina (Herranz, 2008).

Aunque estos fármacos producen muchas reacciones adversas en los pacientes, y tienden a interactuar entre ellos mismos; pero son muy seguros y tolerables, según los artículos citados anteriormente se evidenció que cuando se presentaba algún efecto este desaparece cuando se interrumpe la administración

Desventajas.

Los antiepilépticos presentan muchas interacciones al ser usado, ellos pueden interaccionar con el organismo o entre ellos mismos al utilizarse como politerapia, por ejemplo, fenobarbital cuando se usa en conjunto con otros fármacos como LMT, oxcarbamazepina, PHT, tiagabina y VPA reduce las concentraciones plasmáticas de estos, además, disminuye la eficacia de los medicamentos para otros trastornos; y cuando a fenobarbital se le agrega otro fármaco como valproato y felbamato este tendrá una concentración plasmática aumentada (Lee, 2014).

Por otra parte, los antiepilépticos producen muchas reacciones adversas al inicio del tratamiento o cuando ya es mucho el tiempo de la terapia, entre los efectos más comunes que pueden ocasionar son, trastornos en el SNC como somnolencia, trastornos gastro-intestinales al inicio del tratamiento y que desaparece al ser interrumpidos, daños hepáticos, algunos de ellos pueden producir trombocitopenia.

Además, estos fármacos poseen efectos marcados en los fetos, como se sabe la mayoría de ellos son categoría D, se sabe que existe una evidencia positiva de riesgo fetal en humanos. Sin embargo, el uso de estos medicamentos puede ser aceptable a pesar del riesgo que se presente al feto.

Comparar la seguridad y la eficacia del uso de medicamentos con cannabis y medicamentos tradicionales como tratamiento en los pacientes epilépticos

Seguridad y eficacia de medicamentos con cannabis.

Cross, *et al.*, (2014), menciona que se realizaron cuatro estudios controlados, principalmente en la década de 1970, en el cual se examinaron el efecto del CBD sobre las convulsiones. Sin embargo, aunque dos de los estudios encontraron mejoras en el uso de cannabis en pacientes con epilepsia, los cuatro sufrieron defectos metodológicos, incluido un tamaño de muestra pequeño y, en algunos casos, un cegamiento inadecuado.

Ilustración 25. Estudios de la eficacia de cannabis

Study	Treatments (subjects per group)	Duration	Outcome	Toxicity	Limitations
Mechoulam and Carlini, (1978) ⁷²	TRE- CBD 200 mg/day (4) TRE- Placebo (5)	3 months	CBD: 2 seizure free; 1 partial improvement; 1 no change	None	No baseline seizure frequency, no definition of improvement; unclear if AEDs were changed; small N/limited power; not truly randomized-blinded; unknown if groups were matched
Cunha et al. (1980) ⁷³	TRE-TLE CBD (7) ^a TRE-TLE Placebo (8) ^{a,b}	200–300 mg/day for 3–18 weeks	Last visit: 4 CBD, 1 placebo	Somnolence	Not clearly blinded, since one patient transferred groups and doses were adjusted in CBD, but no mention of this in placebo group and CBD group received had longer average treatment
Ames and Cridland (1986) ⁷⁴	IDD-TRE CBD (?6) ^c IDT-TRE Placebo (?6) ^c × 4 weeks	CBD 300/day × 1 week; 200/day × 3 weeks	No difference between CBD v. Placebo	Somnolence	This was a letter to the editor and details are lacking
Trembly and Sherman (1990) ⁷⁵	TRE (?10 or 12) ^d	3 months baseline; 6 months placebo: Randomized to either 6 months placebo v. CBD 100 t.i.d.; then crossover for 6 months on alternative treatment	No change in seizure frequency or cognitive/behavioral tests	None	Only truly double blind study. Unclear why sample size differed in two reports. Data reported is incomplete

TRE, treatment-resistant epilepsy; TLE, temporal lobe epilepsy; IDD, intellectual/developmental disability.
^aFrequent convulsions for ≥ 1 year; – 1 GTCSz per week.
^bOne patient transferred from placebo to treatment after 1 month.
^c12 subjects were divided into two groups, but distribution uncertain.
^dAbstract and subsequent book chapter have different N's (10 and 12).

Nota: Cross, *et al.*, (2014)

La figura 25 se refiere a estudios de los efectos de los cannabinoides CBD y THC en terapias. Se realizó en modelos preclínicos y más tarde se centraron en los fármacos agonistas sintéticos del receptor CB₁. Los resultados demostraron eficacia mixta en modelos de varias especies donde presentaban convulsiones agudas. En algunos modelos el THC redujo la frecuencia de las crisis y severidad de las convulsiones, mientras que en otros estudios no hubo efecto en el control. Además, los agonistas del receptor CB₁ han mostrado efectos variables en los modelos. Los autores sugieren que el THC no es el único cannabinoides responsable de los efectos anticonvulsivos, y por lo tanto estos pueden producir efectos terapéuticos beneficiosos para los pacientes con epilepsia.

La seguridad del CBD en los humanos se ha realizado en múltiples estudios, los ensayos controlados con placebo y abiertos han demostrado que el CBD es bien tolerado en un amplio rango de dosis. Además, no se han encontrado efectos secundarios significativos en el SNC debido a que el CBD no posee efectos psicóticos a como lo posee el THC, o efectos

sobre los signos vitales o el estado de ánimo en dosis de 1500 g/día por vía oral o 30 mg intravenoso en la administración aguda o crónica (Cross, *et al.*, 2014).

Por otro lado, Bluvstein y demás colaboradores en el 2015; en el ensayo de intervención abierta en pacientes de 1 a 30 años con epilepsia severa, intratable, que haya tenido un inicio en la infancia y resistente al tratamiento. Los autores tenían como objetivo principal establecer la seguridad y la tolerabilidad del CBD, el criterio que utilizaron para la valoración principal de eficacia fue la mediana del cambio porcentual en la frecuencia media mensual de las convulsiones motoras. En el ensayo se inscribieron 214 pacientes a los cuales se les administró CBD por vía oral a dosis de 2-5mg/kg por día, hasta la intolerancia o hasta una dosis de 25 o 50 mg/kg por día.

Ilustración 26. Porcentaje de la seguridad y eficacia del cannabis

	Safety analysis group (n=162)	Efficacy analysis group (n=137)
Sex		
Female	82 (51%)	70 (51%)
Male	80 (49%)	67 (49%)
Age (years)	10.5 (0.9-26.2)	10.5 (1-22.2)
Background antiepileptic drugs	3 (0-7)	3 (0-7)
Total daily treatments	3 (1-7)	3 (1-7)
Receiving vagal nerve stimulation	17 (10%)	14 (10%)
On a ketogenic diet (%)	13 (8%)	12 (9%)
Receiving clobazam (%)	85 (52%)	69 (50%)
Receiving valproate (%)	48 (30%)	41 (30%)
Seizure types		
Focal	60 (36%)	42 (31%)
Monthly frequency	16.3 (4.0-55.5)	14.0 (3.0-53.0)
Tonic	66 (41%)	65 (47%)
Monthly frequency	36.0 (5.0-88)	40.0 (5.0-88.0)
Atonic	32 (20%)	32 (23%)
Monthly frequency	14.5 (7-39.0)	14.5 (7.0-39.0)
Tonic-clonic	92 (57%)	89 (65%)
Monthly frequency	10.0 (3.5-22.5)	10.0 (4.0-25.0)
Motor	138 (85%)	137 (100%)
Monthly frequency	29.5 (11.0-96.0)	30.0 (11.0-96.0)
Total seizures	162 (100%)	137 (100%)
Monthly frequency	60.5 (19.6-151)	60.0 (22.0-131.8)

Data are n (%), median (range), or median (IQR).

Table 1: Baseline characteristics

Nota: Bluvstein, *et al.*, (2015)

De los pacientes que se inscribieron en el programa, 162 de ellos tuvieron al menos 12 semanas de seguimiento, después de la primera dosis de CBD fueron incluidos en el análisis de seguridad y tolerabilidad. Además, 33 de los pacientes tenían SD y 31 tenían SLG. La dosis media de CBD a las 12 semanas fue de 22,9 mg/kg; en la figura 27 se puede observar los eventos adversos (EA) informados en más del 5% de los pacientes, siendo somnolencia, disminución del apetito y diarrea los que más se presentaron en los pacientes. La somnolencia pudo ser debida al N-desmetilclobazam que es el metabolito de clobazam que posee efectos anticonvulsivantes y tóxicos (somnolencia).

Sin embargo, la mayoría de los EA fueron leves o moderados y transitorios; además los EA graves considerados posiblemente relacionados con el uso de CBD se registraron en 20 pacientes e incluyeron estado epiléptico, diarrea, pérdida de peso y neumonía, los pacientes que informaron anomalías hepáticas o plaquetarias presentaron una disminución cuando se interrumpió la administración de ácido valproico. Por otro lado, es sorprendente que los pacientes hayan presentado un estado epiléptico, ya que se ha demostrado que el CBD nos es convulsivo en comparación con el THC

Ilustración 27. Efectos adversos presentados por el grupo de seguridad

Safety analysis group (n=162)	
Adverse events (reported in >5% of patients)	
Somnolence	41 (25%)
Decreased appetite	31 (19%)
Diarrhoea	31 (19%)
Fatigue	21 (13%)
Convulsion	18 (11%)
Increased appetite	14 (9%)
Status epilepticus	13 (8%)
Lethargy	12 (7%)
Weight increased	12 (7%)
Weight decreased	10 (6%)
Drug concentration increased	9 (6%)
Treatment-emergent serious adverse events*	
Status epilepticus	9 (6%)
Diarrhoea	3 (2%)
Weight decreased	2 (1%)
Convulsion	1 (<1%)
Decreased appetite	1 (<1%)
Drug concentration increased	1 (<1%)
Hepatotoxicity	1 (<1%)
Hyperammonaemia	1 (<1%)
Lethargy	1 (<1%)
Unspecified pneumonia	1 (<1%)
Aspiration pneumonia	1 (<1%)
Bacterial pneumonia	1 (<1%)
Thrombocytopenia	1 (<1%)
Data are n (%). One patient might have had more than one serious adverse event. *Reported by the investigator to be possibly related to cannabidiol use.	
Table 3: Adverse events and treatment-emergent serious adverse events	

Nota: Bluvstein, *et al.*, (2015)

Por otro lado, en el grupo de eficacia 137 pacientes cumplieron con los criterios para el análisis de eficacia, incluidos 10 pacientes que interrumpieron el tratamiento durante el periodo de observación, a estos pacientes se le administró una dosis de 22,7 mg/kg. De los 51 pacientes que presentaron otro tipo de convulsiones, tuvieron una efectividad del 37% en la reducción de las convulsiones, de los 32 pacientes que presentaron SD la reducción media de las convulsiones motoras mensuales fue de 49,8% y para los 30 pacientes de SLG la reducción media fue de 36,8%. Además, 70 pacientes recibieron clobazam y el 51% tuvieron una reducción del 50% o más de las convulsiones motoras, del mismo modo de los pacientes que tomaron valproato, debido a que según otros estudios que demuestran que el CBD como una terapia adyuvante disminuye en gran porcentaje las convulsiones.

Ilustración 28. Porcentajes alcanzados en el grupo de eficacia y seguridad

	Safety analysis group (n=162)	Efficacy analysis group (n=137)
Dravet syndrome	33 (20%)	32 (23%)
Lennox-Gastaut syndrome	31 (19%)	30 (22%)
Other	27 (17%)	24 (18%)
Unknown	14 (9%)	8 (6%)
Minimal brain dysfunction	13 (8%)	10 (7%)
CDKL5 mutation	8 (5%)	8 (6%)
Tuberous sclerosis complex	6 (4%)	3 (2%)
Aicardi syndrome	6 (4%)	5 (4%)
Epilepsy with myoclonic absences	5 (3%)	3 (2%)
Myoclonic-astatic epilepsy (Doose syndrome)	5 (3%)	5 (4%)
Febrile infection-related epilepsy syndrome	3 (2%)	1 (<1%)
dup15q disorders	3 (2%)	3 (2%)
Ohtahara syndrome	2 (1%)	2 (<1%)
Neuronal ceroid lipofucinosi	2 (1%)	0
Jeavons syndrome	2 (1%)	1 (<1%)
Down syndrome	1 (<1%)	1 (<1%)
Autoimmune	1 (<1%)	1 (<1%)

Data are n (%).

Table 2: Epilepsy syndromes and underlying causes

Nota: Bluvstein, *et al.*, (2015)

En el ensayo el tratamiento complementario de CBD para controlar las crisis convulsivas demostró una reducción favorable en muchos pacientes, además presento un

perfil de seguridad y tolerabilidad adecuado en la población. Por otro lado, la eficacia parece ser prometedora como una terapia en conjunta con los FAE, ya que según el estudio se da un control importante de las crisis en pacientes que presentan resistencia a las terapias antiepilépticas.

Devinsky, *et al.*, (2017), en un ensayo doble ciego, controlado con placebo, en 120 niños y adultos jóvenes que padecían del SD y convulsiones resistentes a los medicamentos antiepilépticos, indican que estos pacientes recibieron una solución oral de CBD en una dosis de 20 mg por kilogramo de peso corporal por día y placebo además de tratamiento antiepiléptico estándar. El punto final primario fue el cambio en las frecuencias de las convulsiones durante un periodo de tratamiento de 14 semanas, en comparación con un periodo de referencia que era de 4 semanas

Ilustración 29. Cambio en las frecuencias convulsivas en cada grupo de terapia

Variable	Cannabidiol	Placebo	Adjusted Median Difference (95% CI) <i>percentage points</i>	P Value†
No. of convulsive seizures per mo — median (range)				
Baseline	12.4 (3.9 to 1717)	14.9 (3.7 to 718)		
Treatment period	5.9 (0.0 to 2159)	14.1 (0.9 to 709)		
Percentage change in seizure frequency — median (range)	-38.9 (-100 to 337)	-13.3 (-91.5 to 230)	-22.8 (-41.1 to -5.4)	0.01

* CI denotes confidence interval.

† The P value was calculated with the use of a Wilcoxon rank-sum test with the Hodges-Lehmann approach.

Nota: Devinsky, *et al.*, (2017)

En la figura 29, se demuestra que en el grupo de CBD, el punto final de la frecuencia de las convulsiones disminuyó en una mediana de 12,4 convulsiones por mes, y en el inicio del estudio a 5,9. Durante todo el período de tratamiento representa un cambio medio de -38,9% desde el inicio; en el grupo de paciente que recibieron placebo, la frecuencia media mensual de convulsiones disminuyó de 14,9 a 14,1 lo que representa un cambio de -13%. La diferencia media ajustada de convulsiones entre el grupo de pacientes que recibieron CBD y el grupo de placebo fue de -22,8 % (intervalo de confianza [IC] del 95%, -41.1 a -5.4; P = 0.01) (Devinsky, *et al.*, 2017).

Ilustración 30. Eventos adversos ocurridos en cada grupo de terapia

System Organ Class and Preferred Term	Cannabidiol (N=61)	Placebo (N=59)
	<i>no. of patients (%)</i>	
Gastrointestinal		
Diarrhea	19 (31)	6 (10)
Vomiting	9 (15)	3 (5)
General		
Fatigue	12 (20)	2 (3)
Pyrexia	9 (15)	5 (8)
Infections: upper respiratory tract infection	7 (11)	5 (8)
Metabolism: decreased appetite	17 (28)	3 (5)
Nervous system		
Convulsion	7 (11)	3 (5)
Lethargy	8 (13)	3 (5)
Somnolence	22 (36)	6 (10)

* Events were classified according to the *Medical Dictionary for Regulatory Activities*, version 17.0.

Nota: Devinsky, *et al.*, (2017)

Por otro lado, los EA que se determinaron durante el periodo de tratamiento fue de 93% de los pacientes en el grupo de CBD y un 75% en el grupo de placebo. Entre los pacientes con EA, el 89% tuvo eventos de gravedad, leve o moderada. En el grupo de CBD el 75% de estos estuvo relacionado con el agente del ensayo, en comparación con el 36% en el grupo de placebo. La primera aparición de estos EA se informó con mayor frecuencia durante los 14 días de aumento de la dosis, esto debido a que su dosis administrada inicialmente era de <20 mg, y entre mayor es la dosis mayor es la probabilidad de EA.

Los EA comunes en el grupo de CBD se presentaron >10% de frecuencia, en el grupo de CBD 8 pacientes se retiraron del ensayo debido a los EA, en comparación en el grupo placebo que solo se retiró un paciente. El EA más común que presentó el grupo placebo fue la somnolencia en 22 pacientes en el grupo de CBD y 6 pacientes en el placebo, de los 22 pacientes de CBD se informaron que 18 de ellos estaban tomando clobazam, en comparación del grupo contrario con 5 de 6 de ellos. Los EA condujeron a una reducción de la dosis, y

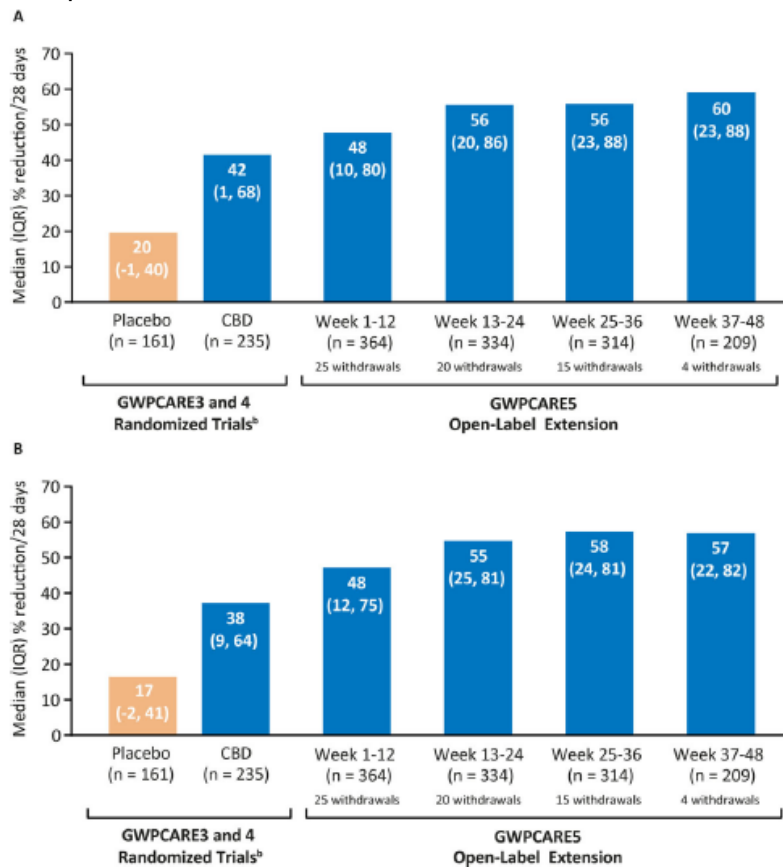
estos se resolvieron completamente en 8 pacientes y parcialmente en 1 paciente. Este ensayo aleatorizado y controlado mostró que el CBD resultó en una mayor reducción en la frecuencia de convulsiones que el grupo placebo en niños y adultos jóvenes con el SD resistente a los medicamentos.

En el estudio clínico Cannabidiol en pacientes con Síndrome de Lennox-Gastaut: análisis intermedio de un estudio de extensión abierto, elaborado por Checketts, et al. (2019). Los autores se propusieron evaluar la eficacia y seguridad del cannabis en 366 pacientes que habían completado ensayos aleatorios, doble ciego, controlados con placebo de CBD adicional. A los pacientes se le administró una dosis de 2,5 a 20 mg/kg/día de CBD y esta se podía reducir si el paciente no toleraba o aumentar hasta 30 mg, además de los medicamentos que los pacientes ya mantenían como uso diario.

El tratamiento estaba en curso en 299 pacientes, la duración media fue de 2632 días. Sin embargo, 208 pacientes habían completado 48 semanas de tratamiento; dos pacientes recibieron tratamiento durante <14 días, ninguno de estos pacientes informó datos de convulsiones. La dosis promedio fue de 22,8 mg/kg/ día para todos los pacientes y se mantuvo estable para cada intervalo de informe. Por otro lado, la mayoría de los EA más comunes reportados fueron diarrea, somnolencia y convulsiones; los pacientes que presentaron somnolencia fueron debido a que recibieron clobazam concomitante, de los EA más frecuente y graves que se informaron fue estado epiléptico y convulsión. Además, se observó un aumento en alanina transaminasa en aquellos pacientes que recibían ácido valproico concomitante.

La efectividad que obtuvieron los pacientes fue de una disminución de 48, 2% a 55,0% de las crisis en las primeras 1 a 12 semanas y se mantuvo en 48 semanas más y 23 pacientes estuvieron libres de las crisis durante las últimas semanas de tratamiento. Aunque pocos pacientes experimentaron una completa libertad de los ataques, los resultados de este ensayo indican que la mayoría de los pacientes y sus familiares percibieron un beneficio clínicamente significativo con el tratamiento a largo plazo con CBD.

Ilustración 31. Reducción de las frecuencias de convulsiones al pasar las semanas de terapia



Nota: Checketts, *et al.*, (2019)

También Devinsky, *et al.*, (2018), en el ensayo clínico “Tratamiento de cannabidiol a largo plazo en pacientes con síndrome de Dravet: un ensayo de extensión abierto”, en donde los autores se propusieron como objetivo determinar la seguridad, tolerabilidad y eficacia del CBD a largo plazo en pacientes con SD que habían completados otros ensayos aleatorizados, doble ciego y con placebo. A los 264 integrantes del ensayo se les administró una dosis pura de CBD de 2,5 a 20 mg/kg día y que se podía extender hasta una máxima de 30 mg/kg día, además de sus FAE actuales. Por lo tanto, la población de seguridad incluyó 264 pacientes, y la población de eficacia incluyó 104 pacientes.

Ilustración 32. Eventos presentados en las dosis de Cannabis

	CBD modal dose		CBD (N = 264)
	≤20 mg/kg/d (n = 190)	>20 mg/kg/d (n = 74)	
All-causality treatment-emergent AEs, n (%)	173 (91.1)	73 (98.6)	246 (93.2)
AEs leading to withdrawal, ^a n (%)	17 (8.9)	2 (2.7)	19 (7.2)
Serious AEs, n (%)	57 (30.0)	20 (27.0)	77 (29.2)
AEs reported in >10% of patients, n (%)			
Diarhea	60 (31.6)	31 (41.9)	91 (34.5)
Pyrexia	49 (25.8)	23 (31.1)	72 (27.3)
Decreased appetite	46 (24.2)	21 (28.4)	67 (25.4)
Somnolence	48 (25.3)	17 (23.0)	65 (24.6)
Nasopharyngitis	25 (13.2)	16 (21.6)	41 (15.5)
Convulsion	25 (13.2)	15 (20.3)	40 (15.2)
Vomiting	24 (12.6)	13 (17.6)	37 (14.0)
Upper respiratory tract infection	25 (13.2)	11 (14.9)	36 (13.6)
Status epilepticus	17 (8.9)	12 (16.2)	29 (11.0)
Fatigue	20 (10.5)	7 (9.5)	27 (10.2)
Serious AEs reported in >1% of patients, n (%)			
Status epilepticus	17 (8.9)	12 (16.2)	29 (11.0)
Convulsion	8 (4.2)	5 (6.8)	13 (4.9)
Pyrexia	8 (4.2)	2 (2.7)	10 (3.8)
Pneumonia	4 (2.1)	3 (4.1)	7 (2.7)
AST increased	4 (2.1)	1 (1.4)	5 (1.9)
Dehydration	3 (1.6)	1 (1.4)	4 (1.5)
Influenza	3 (1.6)	1 (1.4)	4 (1.5)
Generalized tonic-clonic seizure	3 (1.6)	1 (1.4)	4 (1.5)
Diarhea	2 (1.1)	1 (1.4)	3 (1.1)

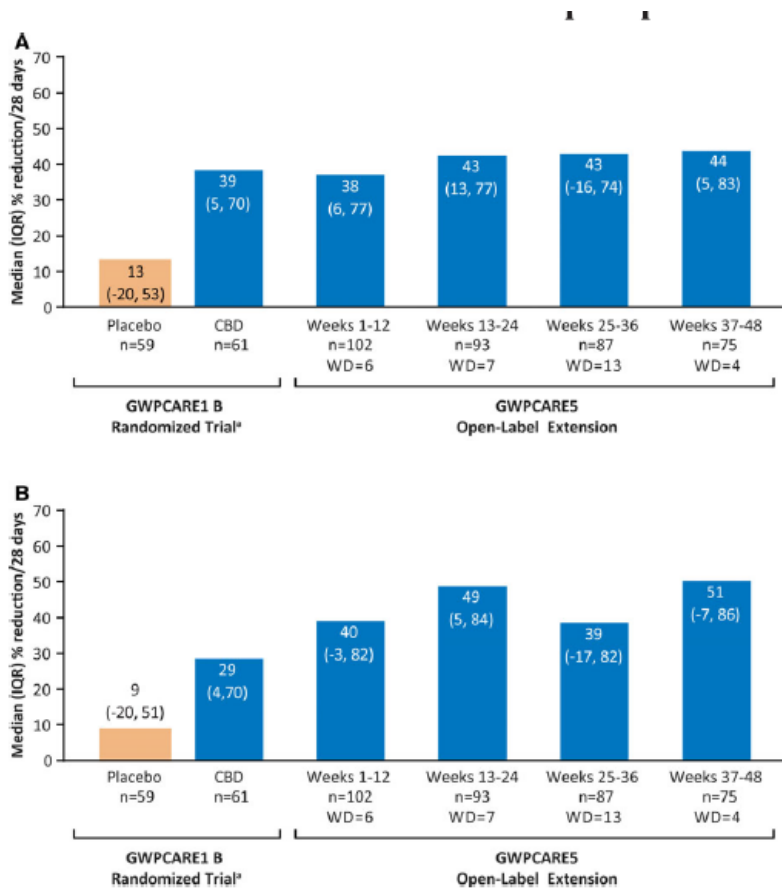
AE, adverse event; AST, aspartate aminotransferase; CBD, cannabidiol.

^aIncludes all patients with an AE listed as one of the reasons for withdrawal.

Nota: Devinsky, *et al.*, (2018)

Los EA se presentaron en 246 (93,2%) pacientes con una incidencia mayor en aquellos que recibieron una dosis menos o igual a 20 mg/kg/ día. Los autores indican que la presencia de estos eventos fue de leve a moderada, de ellos la diarrea, la pirexia, la disminución del apetito y la somnolencia fueron los que más se presentaron en los pacientes; además, 77 pacientes presentaron estado epiléptico, convulsión y la pirexia en 77 pacientes siendo estos los más EA graves.

Ilustración 33. Disminución de las crisis de convulsiones en las semanas de tratamiento



Nota: Devinsky, *et al.*, (2018)

Por otro lado, se evaluó la eficacia en 104 pacientes que se inscribieron en el programa, esos resultados se tomaron hasta la semana 48 del tratamiento. En la figura 33A se puede observar que en las primeras 12 semanas la reducción media de las convulsiones fue de 38% en 102 pacientes, y después en las semanas 13-24, 25-36 y 37-48 se mantuvo constantes en las reducciones de las crisis. Además, se informaron que se obtuvo que 3% de los pacientes estuvieran libres de crisis en las últimas 12 semanas de tratamiento.

El ensayo demuestra que a nivel seguridad y tolerabilidad a largo plazo con el tratamiento adicional de CBD en pacientes con SD tiene un perfil aceptable, aunque se presentan EA que son debido a una interacción con algún otro medicamento o enzima, por ejemplo, con el clobazam que va a producir somnolencia en el momento que el CBD inhibe la enzima P450 2C19 y eso hace que aumentes sus reacciones adversas, al igual que con el ácido valproico hace que haya un aumento de aspartato transaminasa. La eficacia del CBD es confirmada, ya que disminuye las crisis hasta en 48 semanas de tratamiento, ya que

estudios afirman y demuestran que el CBD es anticonvulsivo de amplio espectro al estimular el receptor CBD₂.

Seguridad y eficacia de medicamentos tradicionales.

Los autores Agarwal, *et al.*, en 2007 hacen un estudio aleatorizado de VPA intravenoso y PHT en estado epiléptico, el estudio se realizó en pacientes resistentes a la administración de benzodiazepinas en la terapia de primer estadio. El estudio tuvo una duración de 2 años desde el 2004 al 2006 ingresados a emergencia o a cuidados intensivos. Estos pacientes se dividieron en 2 grupos, el grupo A para la administración de valproato en dosis de 20 mg/min y el grupo B con fenitoína en dosis de 20 mg/min.

Ilustración 34. Respuesta en el control de las convulsiones

Respuesta	Grupo A (n = 50)		Grupo B (n = 50)	
	No. de casos	Porcentaje (%)	No. de casos	Porcentaje (%)
SE controlado	44 (n = 50)	88 *	42 (n = 50)	84 *
No controlado	6 (n = 50)	12	8 (n = 50)	dieciséis
SE <2 h	30 (n = 30)	100 **	25 (n = 26)	96 †
SE > 2 h	14 (n = 20)	70 **	17 (n = 24)	71 †
Tratado con ambas drogas	4 (n = 7) ‡	57	2 (n = 5) ‡	40

Nota: Agarwal, *et al.*, (2007)

En la figura 34 se presentan los datos de cada grupo y su porcentaje del control de las crisis, el VPA controla las crisis en un 88% y se tiene menos acción en los pacientes que presentan EE mayor a las 2 horas y la fenitoína presenta un control muy similar al grupo A. Sin embargo, no hay significancia en la diferencia del control de las crisis; en pacientes que se trató el EE con ambas drogas se observa una disminución en el control de las crisis, la PHT al ser combinada con VPA hace que haya una disminución en las concentraciones plasmática y afecta en el control de las crisis; y el VPA cuando se combina con PHT compite por la unión a proteínas y esto ocasiona una mayor concentración de esta y puede ser muy tóxico.

En el estudio la administración valproato fue bien tolerada en los pacientes en comparación con PHT, pero ambos son fármacos seguros para la administración según los resultados de estudios clínicos y sus prospectos, entre los EA del VPA se puede mencionar: somnolencia, trastornos gastrointestinales, aumento de peso y tremor; en la fenitoína ataxia, falta de coordinación, náusea y vómito. Sin embargo, el uso de PHT con VPA es de sumo cuidado debido al aumento de la concentración plasmática y puede ocasionar toxicidad.

En el 2009 los autores Bolaños, Sierra, Marulanda y Uscátegui, en el artículo “Lamotrigina en epilepsia idiopática generalizadas”, propusieron como objetivo determinar un perfil de seguridad aceptable con eficacia en el control de las crisis cuando es utilizado en monoterapia o como un tratamiento adyuvante, mediante una revisión bibliográfica de ensayos clínicos que se hayan hecho de este fármaco. Lamotrigina es un fármaco anticonvulsivante indicado como coadyuvante en el tratamiento de la epilepsia contra accesos parciales, o generalizadas, incluyendo tonico-clónicos y para el SLG.

Lamotrigina es un fármaco de tercera generación, posee una eficacia del 65% en la reducción de las crisis. Sin embargo, muchos de los estudios que se han realizado en comparación con placebo confirman variaciones en el porcentaje de la reducción de estas. Por lo tanto, es un fármaco que se debería usar en segunda línea en conjunto con otro FAE de mayor eficacia como ácido valproico que inhibe la enzima uroglucuronidil transferasa (UGT) y hace que haya un aumento en su concentración. Además, su interacción con carbamazepina, fenobarbital, fenitoína y primidona disminuye la concentración plasmática debido a la inducción de la enzima UGT que metaboliza al fármaco para eliminarlo rápidamente.

En la figura 35 se puede observar los EA más comunes en los pacientes, estos eventos se pueden presentar en una cantidad pequeña de la población, según estudios se informan en 1 a 10 por 10, 000 de los usuarios de estos medicamentos, es una población pequeña comparada a otros FAE. A pesar de los EA presentados en los pacientes se confirma que es un fármaco muy seguro y con buena tolerabilidad en los pacientes, ya que no se observan eventos graves.

Ilustración 35. Eventos adversos más comunes de la lamotrigina

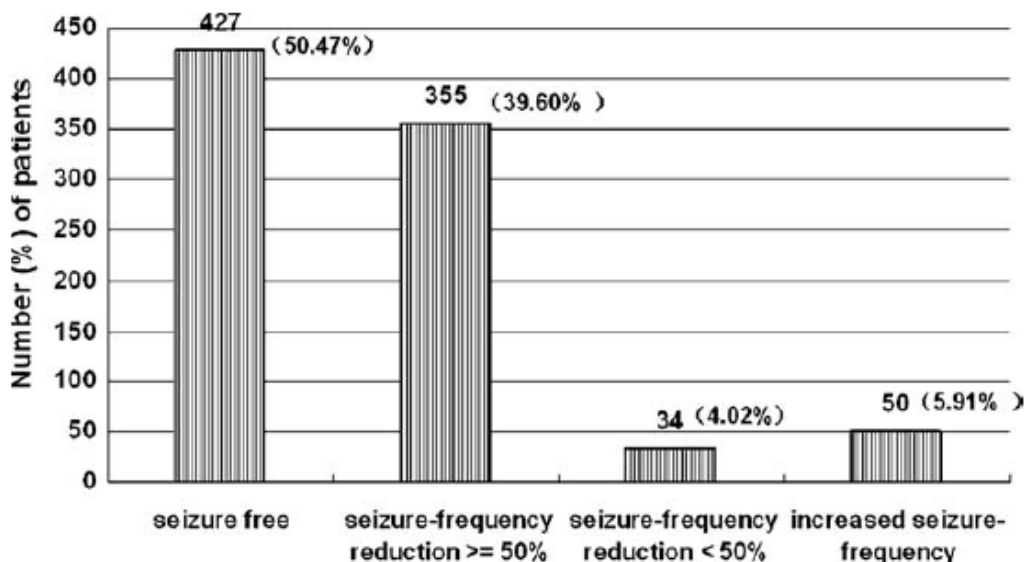
Efectos adversos	No. de pacientes (%)
Salpullido	5 (6)
Gritos	4 (5)
Ataxia	3 (4)
Vértigo	2 (2)
Cambios emocionales	2 (2)
Dolor de cabeza	1 (1)
Náuseas	1 (1)
Insomnio	1 (1)
Problemas de la conducta	1 (1)
Pérdida del apetito	1 (1)
Irritabilidad	1 (1)
Temblor	1 (1)

Tomado de Barron TF, Hunt SL, Hoban TF, Price ML. Lamotrigine monotherapy in Children. *Pediatr Neurol* 2000; 23: 160-163

Nota: Bolaños, Sierra, Marulanda y Uscátegui, (2009)

De acuerdo con Hong, *et al* en el 2011, en el estudio prospectivo de 6 meses sobre seguridad de eficacia y perfiles de calidad de vida de la formulación de VPA de liberación prolongada en pacientes con epilepsia. Fueron inscrito 958 pacientes que recibieron una dosis de 500 mg/ día de liberación prolongada de ácido valproico como monoterapia inicial o complementaria para controlar las crisis y si no había un control se aumentaba a 750 mg/día. El estudio tuvo una duración de 6 meses y a los pacientes no se les permitió ajustar o agregar algún otro FAE para el control de las crisis.

Ilustración 36. Porcentaje de reducción de las crisis convulsivas con valproato



Nota: Hong, *et al.*, (2011)

La figura 36 demuestra la disminución de las frecuencias de las convulsiones, en 112 pacientes se tuvo que suspender el tratamiento debido a que este no pudo controlar las crisis, por lo tanto, se puede observar que la mitad estuvo libre de convulsiones. Por otro lado, en general el 90 % de los pacientes presento una reducción del 50% de las convulsiones en los 6 meses de tratamiento y se puede decir que el medicamento respondió o disminuyo en gran rango las crisis.

En cuanto al análisis de seguridad del VPA, los EA ocurridos se dio en una pequeña cantidad de los pacientes, entre los eventos dados se encuentran: aumento del apetito, mareos y vómitos que estos suelen aparecer al inicio del tratamiento, aunque desaparecen al interrumpir el uso, entre los EA graves que se puede mencionar es, la pérdida del cabello, tremor y somnolencia que es muy rara que se presente en los pacientes según en el prospecto del medicamento.

Por otra parte, el ácido valproico es un fármaco de amplio espectro considerado por la agencia FDA como uno de los mejores en el tratamiento de la epilepsia, debido a que muchos estudios demuestran una eficacia alrededor del 61% en la reducción o control de las crisis en convulsiones generalizadas. Este fármaco en comparación con la CBZ es muy similar en su seguridad y eficacia ya que estudios demuestran la igualdad en la eficacia independientemente en el tipo de crisis. Además, se confirma que en seguridad es aceptable ya que posee una baja toxicidad y una vida media muy corta, sus EA a nivel gastro- intestinal son transitorios y no se ve la necesidad de interrumpir el tratamiento para eliminar estos efectos, y en el SNC es muy raro que pueda ocasionar EA.

En el 2013 los autores Boer, et al, realiza un estudio de cohorte prospectivo a largo plazo del tratamiento con PB para la epilepsia en zonas rurales en China, en el estudio participaron 2455 pacientes para un tratamiento desde el 2001 hasta el 2004. A estos pacientes se les administro PB como primera opción en dosis de 60 mg en adultos y 15 mg en niños, una vez al día por la noche y sus dosis podía aumentar o disminuir según el control de la crisis.

La ILAE ha considerado a este medicamento como opción de primera línea para el tratamiento de la epilepsia de segundo estadio, es un fármaco que se administra después de 30 minutos de no haber respuesta, tiene un porcentaje de eficacia muy alto ya que su rango de disminución de frecuencia es de 75 a 95%, y un índice de confianza del 99%. Sin embargo, es un fármaco de mucho cuidado al ser utilizado con otros, ya que su concentración puede ser aumentada por felbamato y ácido valproico.

El fenobarbital es uno de los FAE más recetado en el mundo por su eficacia, pero sus EA son preocupantes ya que puede producir dificultad en el aprendizaje, somnolencia y trastornos gastrointestinales en las primeras semanas de tratamiento. Sin embargo, es un fármaco que presenta alto grado de seguridad y tolerabilidad en los pacientes con EE.

Por otro lado, los autores Hassan, Chakraborty, Virupakshaiah y Kumar en el 2015, hacen un estudio aleatorizado, prospectivo, abierto y comparativo para determinar la eficacia y seguridad de levetiracetam y CBZ como monoterapia en convulsiones parciales, con una duración de estudio de un año. En el estudio se inscribieron 60 pacientes entre los 18 y 60 años, donde fueron divididos en un grupo que recibía levetiracetam en dosis de 500 mg dos veces al día y se podía aumentar a dosis máxima de 3000 mg/día y el otro grupo que recibía una dosis de 200 mg dos veces al día y aumentar a dosis máxima de 1200 mg día.

En la figura 37 se observa el porcentaje de eficacia que obtuvieron los fármacos levetiracetam y CBZ, para las primeras cuatro semanas de estudio se ve una igualdad en ambos fármacos del 85%, y al pasar el tiempo el levetiracetam aumenta su eficacia en el control de las convulsiones focales y a los 6 meses de estudio el levetiracetam llega al 100% eficacia al tener a los pacientes libres de los ataques. Sin embargo, esta diferencia que se obtiene no es significativa.

Ilustración 37. Porcentaje de disminución de las crisis con levetiracetam y carbamazepina

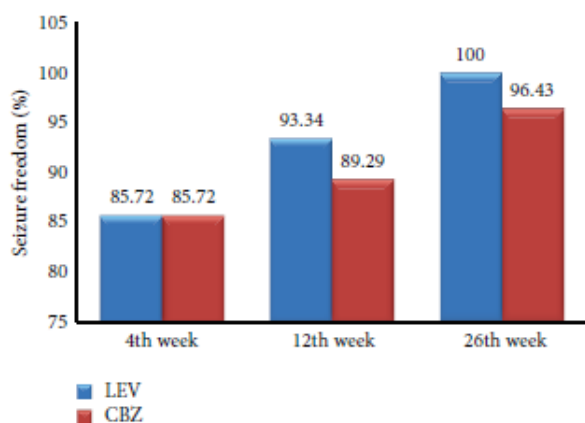
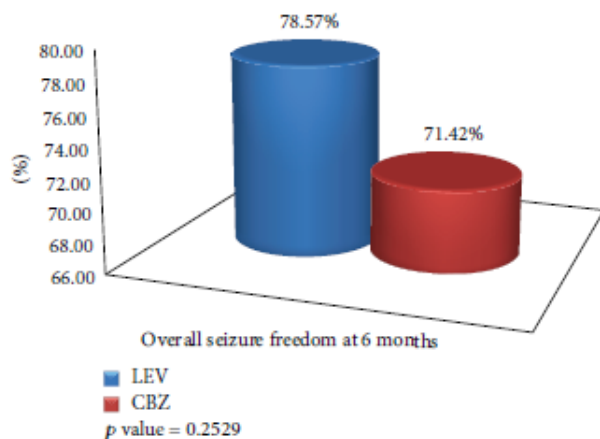


FIGURE 2: Seizure freedom at 4th, 12th, and 26th weeks.



Nota: Hassan, Chakraborty, Virupakshaiah y Kumar, (2015)

En el análisis de seguridad ambos fármacos demostraron EA, el levetiracetam dio como resultado un 40% entre ellos fueron mareos, vómitos, tendencia al suicidio, ansiedad, aumento del sueño y de peso, en cambio CBZ un 36%, y son eventos reportados fueron estreñimiento y somnolencia, pero ninguno de los pacientes con este medicamento informó EA graves. Por lo tanto, la comparación de la seguridad de ambos no es significativa.

La carbamazepina en uno de los fármacos que la ILAE ha considerado de oro para el tratamiento como monoterapia en pacientes con convulsiones focales y parciales debido a que puede reducir las crisis de estos pacientes en 70%. Es un fármaco que se administra en dosis 100 mg dos veces al día y se puede aumentar de 200 hasta 1600 mg dos veces al día. Por otra parte, la CBZ es un fármaco seguro para los pacientes, ya que según el estudio presenta estreñimiento y somnolencia siendo este un EA común y se encuentra en el prospecto del medicamento.

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Conclusiones

Del primer objetivo se concluye que:

Para la selección de FAE se tiene que seguir una serie de pruebas para así determinar cuál fármaco seleccionado es el mejor en disminuir las convulsiones en estos pacientes

Los FAE son utilizados dependiendo el estadio en el que se encuentre el paciente, por ejemplo, el fenobarbital tiene mayor control en la epilepsia antes de los 30 minutos de haber iniciado las crisis

Los medicamentos con cannabis para tratar la epilepsia deber ser utilizada en tratamiento adyuvante, ya que como monoterapia no reducen en gran porcentaje las crisis epilépticas

Se concluye que en el segundo objetivo:

Los medicamentos antiepilépticos son fármacos que poseen amplio espectro como tratamiento de la epilepsia, sin embargo, su efectividad puede verse afectada por las interacciones que presentan

Los antiepilépticos poseen mayores efectos adversos que los medicamentos con cannabis, por lo tanto, no son tan seguros y tolerables

Se determina que los medicamentos con cannabis poseen mayores ventajas que desventajas, ya que las desventajas descritas anteriormente son para el cannabis fumado según los estudios realizados

Del tercer objetivo se concluye que:

Los medicamentos que contienen CBD tienen mayor seguridad tolerabilidad que el cannabinoide THC, debido a que el CBD no produce eventos psicóticos como el THC al estimular el receptor CB₁.

Los medicamentos antiepilépticos poseen mayor eficacia que los medicamentos con cannabis, ya que son fármacos de amplio espectro y disminuyen en gran porcentaje las crisis

EL CBD tiene mayor efectividad en controlar las crisis que el THC, ya que el THC además de ser anticonvulsivo es también pro-convulsivo

El medicamento con cannabis para tratar las crisis convulsivas en pacientes con epilepsia es seguro y eficaz. Sin embargo, según los estudios su eficacia no supera al tratamiento tradicional, pero si resulta ser eficientes en pacientes que presentan resistencia a los antiepilépticos; además, su eficacia aumenta cuando es utilizada en conjunto con los medicamentos tradicionales.

RECOMENDACIONES

A los diputados de la Asamblea Legislativa de Costa Rica, se recomienda trabajar y aprobar el uso de cannabis o cáñamo para la investigación y medicinal, debido a que los estudios demuestran la efectividad de esta planta en diversas enfermedades resistentes a las terapias tradicionales

Recomendarle al Colegio de Farmacéuticos de Costa Rica, que los farmacéuticos brinden información sobre el uso de medicamentos con cannabis como una opción en la terapia para los pacientes que presentan epilepsia

A los profesionales de salud en farmacia y médicos que se informen sobre el uso de terapia de cannabis, para así obtener un mayor conocimiento sobre los efectos beneficiosos que posee el cannabis en la terapia para pacientes con epilepsia

Recomendarle a la CCSS, específicamente, a los especialistas en neurología de proponer la terapia de cannabis como una opción para los pacientes epilépticos que son refractarios a los medicamentos tradicionales utilizados para disminuir las crisis convulsivas, ya que los estudios demuestran que presenta eficacia y seguridad en la salud de estos pacientes

Se le recomienda a la Universidad Internacional de las Américas que realice más simposios o charlas sobre el uso de la planta de cannabis medicinal para aumentar el conocimiento de los estudiantes del beneficio que se obtiene de esta planta para el tratamiento de diferentes patologías crónicas

A los estudiantes de la Universidad Internacional de las Américas, se les recomienda que realicen más investigaciones acerca el cannabis medicinal en distintas patologías, ya que artículos demuestran la eficacia y beneficios que se obtienen de esta planta medicinal en diversas patologías crónicas

A estudiantes de la carrera de farmacia, se les recomienda realizar investigaciones de estudios in sílico del THC donde se realicen análogos con función antagonista del receptor CB₁ para que este no tenga efectos psicóticos, debido a que artículos demuestran que el THC es pro-convulsivo al estimular este receptor

A futuros investigadores de la ciencia de la salud, se les sugiere indagar sobre nuevas propuestas de terapias para la epilepsia como es el uso de la inmunoterapia para disminuir las crisis epilépticas en los pacientes, ya que esta enfermedad ha generado resistencia a los fármacos antiepilépticos

BIBLIOGRAFÍA

García, E., Gil, M., Lorente, M., Molpeceres, J., Pérez, D., Rosario, M., Torres, A., Torres, S. y Velasco, G. (2013). Local Delivery of Cannabinoid-Loaded Micro-particles Inhibits Tumor Growth in a Murine Xenograft Model of Glioblastoma Multiforme, Plos One. (8), Issue 1, e54795, pp. 1, 8. Obtenido de: doi:10.1371/journal.pone.0054795

Alvarado, R., Espinoza, I., Espíritu, E., González, C., Guevara, J., Guille, D., Juárez, T., Milla, L., Samalvides, S., Samaniego, C., Santibáñez, C., Vidal, W. y Vila, J. (2018). Epilepsia en niños atendidos en el Hospital Nacional Cayetano Heredia de Lima, Perú, 2010-2016, Revista Neuropsiquiatra. 81(4), pp. 217, 225. Obtenido de: DOI: <https://doi.org/10.20453/rmp.v81i4.3436>

Anderson, C., Carcel, C., Hackett, M., Kutlubae, M., Li, Q., Mohamed, A., Nguyen, D. y Xu, Y. (2016). Frequency of a false positive diagnosis of epilepsy: A systematic review of observational studies, British Epilepsy Association. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved. 41; pp. 167, 174. <http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2016.08.005>

Andrade, R. Fernández, Z., García, A., Garnier, T., Goicoechea, A., Riol, J., Rodríguez, P., Santos, A. y de la Torre, M. (2013). Guías de prácticas clínicas para la atención y el manejo de los problemas médicos de las mujeres con epilepsia. Revista Cubana Neurología y Neurocirugía;3(2):172–95. Disponible en: <http://www.revneuro.sld.cu/index.php/neu/article/view/163>

Ángeles, G., Brindis, F., Cristians, S., Ventura, R (2014). Cannabis sativa., una planta singular. Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas. (45). <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=57940028004>

Agarwal, P., Arun, A., Chandra, R., Garg, N., Gupta, G. y Kumar, N. (2007). Randomized study of intravenous valproate and phenytoin in status epilepticus, Elsevier. (16), pp: 527-532. Obtenido de: <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2007.04.012>

Arzimanoglou, A., Blume, W., Cross, H., Feucht, M., French, J., Genton, P., Guerrini, R., Kluger, G., Pellock, J., Percca, E., Peter, J y Wheless, J. (2009). Lennox-Gastaut syndrome: a consensus approach on diagnosis, assessment, management, and trial

methodology, *The Lancet Neurology*. 8 (1), pp: 82-93. Obtenido de: DOI: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70292-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70292-8)

Ashton, H. (2001). Pharmacology and effects of cannabis: a brief review. *British Journal of Psychiatry*; 178: pp. 101, 106

Ávila, A., Cabrera, E., Correa, M., Cleger, M., Martínez, M., Martínez, Y, Ortega, S. y Ruiz, Y. (2007). ACTUALIZACION SOBRE EPILEPSIA. *Revista Información Científica*. (55). <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=551757328012>

Avello, M., Pastene, E., Fernández, P. y Córdova, P. (2017). Potencial uso terapéutico de cannabis, *Revista Médica Chilena*. 145, pp. 360, 367

Beatriz, A. y Moreno, N. (2015). Síndrome de Dravet, *Salus revista de la facultad de Ciencias de la Salud*. (19), No 3, pp. 27, 30. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=375944211006>

Belelli, D., Harrison, N., Maguire, J., Macdonald, R., Walker, M., Cope, D. (2009) Extrasynaptic GABAA Receptors: Form, Pharmacology, and Function. *J Neurosci*; 29:12757–63.

Bender, J., Hernández L. (2017). Consideraciones en el tratamiento del paciente con epilepsia. Artículo de revisión. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*. (16). pp. 912, 926. <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=180454489008>

Bender, J., Hernández, L., Rodríguez, L. y Menéndez, K. (2016). Trastornos psiquiátricos asociados a las epilepsias. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*; 15(6):890-905. <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=180449695005>

Benjumea, V., Castro, C., Espinosa, C., Forero, E., Gaona, I., Gómez, B., Guio, L., Ladino, L., Lizcano, A., Martínez, A., Martínez, P., Mayor, C., Moreno, J., Nariño, D., Ramírez, S., Suárez, F., Tolosa, C., Vargas, J. y Vergara, J. (2019). Tratamiento del estado epiléptico, consenso de expertos. *Asociación Colombiana de Neurología, Comité de Epilepsia*. *Acta Neurol Colomb*; 35(2): 74-88. <https://doi.org/10.22379/24224022237>

Benito, C. (2010). Estudio neuropatológico y funcional del sistema endocannabinoide glial en procesos neuro-inflamatorios, Tesis doctoral. Universidad Complutense de Madrid, España. Obtenido de: <https://eprints.ucm.es/10761/1/T31821.pdf>

Berkovic, S., Capovilla, G., Connolly, M., French, J., Guilhoto, L., Hirsch, E., Jain, S., Mathern G., Moshe, S., Nordi, D., Perucca, E., Scheffer, I., Tomson, T., Wiebe, S., Zhang, Y. y Zuberi, S. (2017). Clasificación de las epilepsias de la ILAE: Documento de posición de la Comisión de Clasificación y Terminología de la ILAE, 58(4):512–521, doi: 10.1111/epi.13709

Bermúdez, L. y Moreno, A. (2009). Síndrome de Lennox-Gastaut, medigraphic. (IV) Número 2, pp. 56, 66. Obtenido de: <https://www.medigraphic.com/pdfs/residente/rr-2009/rr092e.pdf>

Bernarda, M., Giachetto, G., Gonzales, G., Notejane, M., Rodríguez, A., Speranza, N. & Zunino, C. (2018). Derivados cannábicos para uso medicinal en niños y adolescentes: aporte para un uso responsable y seguro. Archivos de Pediatría de Uruguay, 187-193.

Bluvstein, J., Bruno, P., Cilio, R., Devinsky, O., Filloux, F., Flamini, R., Friedman, D., Hedlund, J., Kamens, R., Laux, L., Maclean, J., Marsh, E., Miller, I., Nangia, S., Patel, A., Shah, N., Sullivan, J., Thiele, E., Tilton, N., Wilfong, A., Wilson, C. y Wong, M. (2015). Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial, *The Lancet Neurology*. 15 (3), pp. 1, 9. Obtenido de: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00379-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00379-8)

Boer, H., Dai, X., Ding, D., Hong, Z., Kwan, P, Li, S., Ma, G., Sander, J., Wang, T, Wang, W., Wu, J., Yang, B., Yang, H. y Yuan, H. (2013). Long-term outcome of phenobarbital treatment for epilepsy in rural China: A prospective cohort study, *Official journal of the International League Against Epilepsy*. 54(3), pp: 537–542. Obtenido de: <https://doi.org/10.1111/epi.12022>

Bolaños, C., Sierra, A., Marulanda, H. y Uscátegui, A. (2009). Lamotrigina en epilepsias idiopáticas generalizadas, *Acta de Neurología Colombiana*. (25) 3, pp. 130, 136.

Buompadre, M. (2018). Estado de mal epiléptico, *MEDICINA (Buenos Aires)*; Vol. 78 (Supl. II): 12-17

Camfield, P. (2011). Definition and natural history of Lennox-Gastaut Síndrome, PubMed. (52) Suppl 5, pp: 3-9. Obtenido de: DOI: 10.1111 / j.1528-1167.2011.03177.x

Campbell, G., Degenhardt, L., Farrell, M., Hall, W., Herkes, G, Nielsen, S., Stockings, E., Weier, M. y Zagic, D. (2018). Evidence for cannabis and cannabinoids for epilepsy: a systematic review of controlled and observational evidence. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 89:741–753. Doi:10.1136/jnnp-2017-317168

Casadiegos, A. y Lastra, S. (2015). Cannabis sintético: aspectos toxicológicos, usos clínicos y droga de diseño, *Revista Farmacología Médica*. (63) No. 3, pp. 501, 510. Obtenida: DOI: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v63n3.47460>

Caraballo, R. y Fejerman, N. (2009). Tratamiento de las epilepsias, Editorial Panamericana.

Caraballo, R., Reyes, G. y Carpio, A. (2015). Estado de mal epiléptico no convulsivo, *Revista Chilena Epilepsia*. (1), pp. 5, 11

Caudle KE, Rettie AE, Whirl–Carrillo M, Smith LH, Mintzer S, Lee MT, Klein TE, Callaghan JT. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guidelines for CYP2C9 and HLA– B genotypes and phenytoin dosing. *Clin Pharmacol Ther*. 2014 nov;96(5):542–8. doi: 10.1038/clpt.2014.159.

Ceciliano, H. (2017). Ventajas y desventajas del uso de productos derivados del cannabis como tratamiento médico en pacientes con dolor. (Tesis para optar por el grado de licenciatura). Universidad Internacional de las Américas, Costa Rica.

Chaves, M. (2018). Comparación sobre la efectividad de las guías de tratamiento farmacológico y el uso del cannabis para la enfermedad del Parkinson. (Tesis Doctoral. Universidad Internacional de las Américas, Costa Rica.

Checketts, D., Devinsky, O., Gunning, B., Halford, J., Marsh, E., Mazurkiewicz, M., Roberts, C. y Thiele, E. (2019). Cannabidiol in patients with Lennox-Gastaut syndrome: Interim analysis of an open-label extension study, *Official Journal Of the International Against Epilepsy*. 60, pp:419–428. Obtenida de: <https://doi.org/10.1111/epi.14670>

Chiron, C. Cross, J., Gaillard, W., Harvey, A., Hertz-Pannier, L., Kuzniecky, R y Vezina, L. (2009). Pautas para la obtención de imágenes de bebés y niños con epilepsia de

inicio reciente, Departamento de neurociencia, 50 (9): 2147-53. doi: 10.1111 / j.1528-1167.2009.02075. x.

Cortés, M., Bernal, Y. y Orellana, R. (2019). Cannabis and the teenager's brain, *Revista Medica Chilena*. 147, pp. 530, 536.

Cross, H., Consultant, I., Devinsky, O., Di Marzo, V., Fernández, J., French, J., Friedman, D., George, W., Hill, C., Jutras, D., Katz, R., Martínez, J., Roberta, M., Robson, P., Rohrback, B., Thiele, E y Whalley, B. (2014). Cannabidiol: Pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders, *CRITICAL REVIEW AND INVITED COMMENTARY*. 55(6), pp. 791, 802, obtenido de: doi: 10.1111/epi.12631

Custodio, N. (2019). ¿Los pacientes peruanos usan cannabidiol para epilepsia refractaria? A propósito de la indicación basada en evidencia de productos derivados de marihuana. *Revista Neuropsiquiatría*. 82(2) pp. 101, 103. DOI: <https://doi.org/10.20453/rnp.v82i2.3535>

Cuba/Ministerio de Salud Pública. (2014). Formulario nacional de medicamento. 4 ed. Editorial Ciencias Médicas.

Davis, R. y Dalmau, J. (20139). Autoimmunity, seizures, and status epilepticus, *Official Journal of the Internacional League Against Epilepsy*. 54(Suppl. 6), pp, 46, 4. Obtenido de: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/epi.12276>

De la Cruz, W., Zapata, W., Delgado, J. y Mija, L. (2014). Estado epiléptico convulsivo en adultos atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas de Lima, Perú 2011-2013, *Revista Neuro-psiquiátrica*. 77, (4), pp. 236, 241.

De Petrocellis, L. y Di Marzo, V. (2010). Receptores no CB 1, no CB 2 para endocannabinoides, cannabinoides vegetales y cannabimiméticos sintéticos: enfoque en receptores acoplados a proteínas G y canales potenciales de receptores transitorios, *Journal Of Neuroimmune Pharmacology*_ 5; pp. 103, 121.

Devinsky, O., Cross, H., Laux, L., Marsh, E., Miller, I., Nabbout, R., Scheffer, I., Thiele, E. y Wright, S. (2017). Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet

Syndrome, *The New England Journal of Medicine*. (376), No 21, pp. 2011, 2020. Obtenido de: DOI: 10.1056/NEJMoa1611618

Devinsky, O., Laux, L., Miller, I., Nabbout, R., Roberts, C., Wright, S. y Zolnowska, M. (2018). Long-term cannabidiol treatment in patients with Dravet syndrome: An open-label extension trial, *Biblioteca en línea de Wiley*. 60, pp. 294, 302. Obtenida de: DOI: 10.1111/epi.14628

Díaz, J., Chan, L., Saldaña, J, Valencia, M. y Ramos, G. (2015). Eficacia de la Lamotrigina en pacientes epilépticos fármaco resistentes a tratamientos en un centro neurológico de referencia en la ciudad de Cali, *Acta Neurológica Colombiana*; 31(2), pp. 127, 133

Dobrin, S. (2012). *Seizures and Epilepsy in Adolescents and Adults*, Elsevier. (58), Issue 12: pp. 708, 729. Obtenido de: <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2012.08.011>

Dobrin S. (2014). *Seizures and epilepsy in adolescents and adults*. Conn's current therapy. Bope E, eds. Elsevier Health Sciences, pp. 658, 666.

Dudek, F. (2009). A New Twist on the Balance of Excitation and Inhibition, *PubMed*. 9 (6), pp. 174, 176. Obtenido de: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19936137/>

Omairi, N., Abourazzak, S., Chaouki, S., Atmani1, S. y Hida, M. (2014). Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptom (DRESS) induced by carbamazepine: a case report and literature review, *Pan African Medical Journal*. 2; 18:9 pp. 1, 4. Obtenido de: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25360193/>

Erkelens, J. y Hazekamp, A. (2014). Eso que llamamos Indica, con ningún otro nombre olería tan dulce, Un ensayo sobre la historia del término Indica y el conflicto taxonómico entre los puntos de vista monotípico y politépico del Cannabis; *Asociación Internacional por los Medicamentos Cannabinoides*. *Cannabinoids*; 9(1) pp. 9, 16

Fisher, R., Cross, H., French, J., Higurashi, N., Hirsch, E., Jansen, J., Lagae, L., Moshe, S., Peltola, J., Roulet, E., Scheffer, E. y Zuberi, S. (2017). Clasificación operacional de los tipos de crisis por la Liga Internacional contra la Epilepsia: Documento - Posición de

la Comisión para Clasificación y Terminología de la ILAE. *Epilepsia*, 58(4), pp. 522, 530. doi: 10.1111/epi.13670

García, I. (2009). Tratamiento del estado de mal epiléptico. *Revista del grupo de epilepsia de la SEN*. (3), pp: 30-36.

Galzerano, J., Orellana, C., Ríos, M., Coitiño, A. y Velázquez, P. (2019). Cannabis medicinal como recurso terapéutico: estudio preliminar. *Rev Méd Urug*; 35(4):289-297. doi: 10.29193/RMU.35.4.5

Genton, P., Thomas, P., Kasteleijn-Nolst, D., Medina, M. y Salas, J. (2013). Clinical aspects of juvenile myoclonic epilepsy, Elsevier. 28(Suppl 1), pp. 8, 14. Obtenido de: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2012.10.034>

Gloss, D. y Vickrey, B. (2014). Cannabinoids for epilepsy (Review), y. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 4. Art. No.: CD009270. Obtenido de: DOI: 10.1002/14651858.CD009270.pub3.

González, G. (2017). ¿Es útil el cannabis en la epilepsia refractaria? *Pediatría Panamá*, (2), 132-137.

González, S., Galean, M., Morel, M., Díaz y González, R. (2019). Epilepsia y Variables. Departamento de Neurología, Hospital de Clínicas del año 2016 al 2018, *Anales de la Facultad de Ciencias Médicas*. (52) - N° 3; pp. 47, 52. Obtenido de: <http://dx.doi.org/10.18004/anales/2019.052.03.47-052>

Grotenherman, F. (2003). Farmacocinética y farmacodinámica de los cannabinoides. *Clin Pharmacokinet*, 2, pp. 327, 360. Obtenido de: <https://doi.org/10.2165/00003088-200342040-00003>

Gustavo, R., Barrios, E., Suárez, j., Nariño, D. (2017). Enfoque del estatus epiléptico en adultos: consideraciones sobre la fisiopatología y tratamiento. *Acta Neurológica Colombiana*. 33(3): pp. 199, 210. Obtenido de: <https://doi.org/10.22379/24224022157>

Guxens, M., Nebota, M., Ariza, C. y Ochoa, D. (2007). Factores asociados al inicio del consumo de cannabis: una revisión sistemática de estudios de cohortes, *Gac Sanit*; 19(3): pp. 1, 9. Obtenido de: <http://scielo.isciii.es/pdf/gs/v21n3/revision.pdf>

Hall, W. y Degenhardt, L. (2010). Efectos adversos para la salud del consumo no medicinal de cannabis. *Lancet*; 374 (9698): 1383-91. Obtenido de: DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60087-6 · Source: PubMed

Hampel, K., Garcés, M., Gómez, A., Palanca, M. y Villanueva, V. (2019). Desafíos diagnósticos en epilepsia, *Revista de Neurología*; 68 (6), pp. 255, 263. doi: 10.33588/rn.6806.

Hassan, S., Chakraborty, A., Virupakshaiah, A. y Kumar, N. (2015). Efficacy and Safety of Levetiracetam and Carbamazepine as Monotherapy in Partial Seizures, Hindawi Publishing Corporation, pp. 1, 6. Obtenido de: <https://doi.org/10.1155/2015/415082>

Hong, Z., Li, T., Wang, B., Wu, X., Yu, P., Yue, L., Xu, L y Zhu, G. (2011). A 6-month prospective study on efficacy safety and QOL profiles of extended-release formulation of valproate in patients with epilepsy, Elsevier. (20), pp. 23, 26. Obtenido de: <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2010.09.014>

Hernández, Fernández y Baptista. (2014). Metodología de la investigación. McGraw-Hill Education

Herrera, L.E. (2015). Efectos secundarios, al consumo de sustancias y Medicamentos para prolongar la vigilia, en los estudiantes del tercer ciclo de la carrera de medicina de la universidad nacional de Loja, en el período marzo- julio 2014. Loja, Ecuador, pp. 2-4

Khoujah, D. y Abraham, M. (2016). Status Epilepticus: What's New? *Emerg Med Clin North Am.* 34 (4), pp. 759, 76. Obtenido de: <http://dx.doi.org/10.1016/j.emc.2016.06.012>

Lancaster E, Dalmau J. (2012). Neuronal autoantigens–pathogenesis, associated disorders and antibody testing. *Nat Rev Neurol*; 8:380–390.

Lee, C. (2014). Epilepsy Management: Newer Agents, Unmet Needs, and Future Treatment Strategies, *Pharmacy and Therapeutics.* (39) No. 11, pp. 776, 792 obtenido de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4218673/>

Maa, E. & Figi, P. (2014). The case for medical marijuana in epilepsy. *55(6):783–786.* doi: 10.1111/epi.12610

McPartland, J., Guy, G. y Di Marzo, V. (2014). Cuidado y alimentación del sistema endocannabinoide: una revisión sistemática de posibles intervenciones clínicas que regulan el sistema endocannabinoide, Biblioteca Nacional de Medicina de EE. UU.; 9 (3). doi: [10.1371 / journal.pone.0089566](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0089566)

Mingarro, M., Carmona, J., Latre, P. y Aras, L. (2014). Síndrome de Dravet, Revista Clínica de Medicina de Familia. 7(2), pp. 134, 136. Obtenido de: <http://scielo.isciii.es/pdf/albacete/v7n2/paciente2.pdf>

Ministerio de Salud. (2017). Canabinoide y epilepsia. Programa evaluación de tecnología sanitaria – anmat.

Mayorga, F. y Torres, G. (2014). Los endocannabinoides como una futura herramienta para el tratamiento de cáncer, Revista Venezolana de Oncología, vol. 26, núm. 3, pp. 158, 174. <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=375633970002>

Morgado, M. y Khenti, A. (2019) percepción de daño y beneficios asociados al uso de marihuana en adolescentes, Viña del Mar, Chile. Texto & Contexto Enfermagem, v. 28 (Spe): e135. ISSN 1980-265X DOI <http://dx.doi.org/10.1590/1980-265X-TCE-CICAD-13-5>

Mulatinho, M., Araújo, E. y Evaristo, p. (2011). Epilepsia y Anestesia, Revista Brasileña Anesthesiol. 61: (2): pp. 124, 136. Obtenido de: https://www.scielo.br/pdf/rba/v61n2/es_v61n2a13.pdf

National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=2554 [citado 3.3.2015]. Disponible en: <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2554>

Nabbout, R, y Thiele, E. (2020). The role of cannabinoids in epilepsy treatment: a critical review of efficacy results from clinical trials, Epileptic Disord; 22 (Suppl. 1): pp. 23, 28. Obtenido de: https://www.jle.com/en/revues/epd/e-docs/the_role_of_cannabinoids_in_epilepsy_treatment_a_critical_review_of_efficiency_results_from_clinical_trials_316030/article.phtml?tab=texte

Onaivi, E. (2011). Comentario: receptores cannabinoides CB2 neuronales funcionales en el SNC, *Current Neurofarmacología actual*. (9), No 1; pp. 205, 208. Obtenido de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3137183/>

Oreja, C. (2012). Tratamiento de la espasticidad en la esclerosis múltiple: nuevas perspectivas con el uso de cannabinoides, *Revista de Neurología*. 55 (7), pp. 421, 430. Obtenido de: <https://www.researchgate.net/publication/231211591>

Poblete, R. Sung, G. (2017). Status epilepticus and beyond: a clinical review of status epilepticus and an update on current management strategies in super-refractory status epilepticus. *Korean J Crit Care Medicine*. (32), pp. 89, 105. Obtenido de: <https://www.accjournal.org/journal/view.php?doi=10.4266/kjccm.2017.00252>

Rajasekaran, K., Zanelli, S. y Goodkin, H. (2010). Lessons from the laboratory: the pathophysiology and consequences of status epilepticus. *Seminari Pediatric Neurology*. (17); pp. 136, 143. Obtenido de: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20727481/>

Reguero, L. (2012). Arquitectura subcelular del sistema endocannabinoide en el núcleo ventromedial del hipotálamo de ratón, Tesis doctoral. Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea, España. Obtenida de: <https://pdfs.semanticscholar.org/6401/4c5117622ca5331916b68ca5fbe3c4ca9992.pdf>

Reyes, M. y Khenti, A. (2019). Percepción de daños y beneficios de la marihuana y su relación con la intención de uso y consumo en adolescentes colombianos. *Texto & Contexto Enfermagem*, 28(Spe): e158. DOI <http://dx.doi.org/10.1590/1980-265X-TCE-CICAD-15-8>

Reséndiz, J. y Aguirre, E. (2011). Epilepsia infantil, diez puntos básicos para el psiquiatra. *Salud Mental Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz*. Distrito Federal, México, vol. 34, núm. 5, pp. 451, 457. <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=58221288009>

Rodríguez, P. 2015. Diagnóstico y tratamiento médico de la epilepsia. *Revista Cubana Neurología y Neurocirugía*.5 (2):164–85. <http://www.revneuro.sld.cu/index.php/neu/article/view/206>

Rodríguez, J., Alfaro, J. (2018). Efectos beneficiosos del cannabis medicinal en pacientes oncológicos, epilépticos y ansiosos. (Modalidad de tesis para optar por el grado de licenciatura en medicina y cirugía). Universidad Internacional de las Américas, Costa Rica.

Rodríguez, R. (2012). Los productos de Cannabis sativa: situación actual y perspectivas en medicina, *Salud Mental*, 2; 35: pp. 247, 256

Rodríguez, Y. y Pérez, R. (2013). Efectos de la marihuana en el sistema respiratorio, *Neumol Cir Torax*, (72), No. 3 pp. 194, 196.

Rojas, F. (2012). Seguridad humana, nuevos enfoques. – 1ª. ed. – San José, C.R.: FLACSO. ISBN 978-9977-68-238-9

Rouviere, D. (2011). Anatomía de la cabeza. En R. H., Anatomía humana (págs. 210-260; 347-415). Barcelona- España: MASSON

Samuels M, Ropper A. Adams y Víctor, Principios de Neurología. 9 ed. McGraw–Hill Education; 2011.

Sanabria, A., Henríquez, F., Lara, S., Monge, C. y Sittenfeld, M. (2016). Caracterización de los pacientes con epilepsia refractaria de un hospital de tercer nivel en Costa Rica. *Revista de Neurología*, 63 (2): 58-64. www.neurologia.com

Sánchez, P. y Zapata, J. (2019). Telesalud y Telemedicina para el Manejo de la Epilepsia. *Revista Ecuatoriana de Neurología*. (28): pp. 63, 69.

Serra, S., Palomares, P., Pinto, M., y Almeida, E. (2015). Cannabinoides: utilidad actual en la práctica clínica, *ACTA MÉDICA GRUPO ÁNGELES*. Volumen 13, No. 4. <http://www.medigraphic.com/actamedica>

Shorvon, S. (2011). The treatment of status epilepticus, *Current Opinion in Neurology*. 24 (2); pp. 165, 170. Obtenido de: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21378567/>

Schmitt, S. (2017). Utilidad de las características clínicas para el diagnóstico de convulsiones en la unidad de cuidados intensivos, *J Clin Neurophysiol*. (34), pp. 158, 61.

Small, E. (2015). Evolution and Classification of Cannabis sativa (Marijuana, Hemp) in Relation to Human Utilization, *Revista Botánica*, pp.1, 106. Obtenido de: DOI 10.1007/s12229-015-9157-3

Stella, N. (2013). Chronic THC intake modifies fundamental cerebellar functions, *The Journal of Clinical Investigation*. 123 (8): pp: 3208–3210. Obtenido de: doi: [10.1172 / JCI70226](https://doi.org/10.1172/JCI70226)

Suero, C., Martín, L. y Ángeles, M. (2015). Efecto neuroprotector de los cannabinoides en las enfermedades neurodegenerativas, *Ars Pharm*. 56(2), pp. 77, 87.

Targas, E., Contreras, G. y Ríos, L. (2014). Tratamiento Farmacológico de las epilepsias. ISBN 978-85-61125-98-1

Bassetti, C., Berkovic, S., Bisulli, F., Cirignotta, F., Cross, J., Derry, C., Gambardella, A., Guerrini, R., Halasz, P., Hesdorffer, D., Kahane, P., Licchetta, L., Mahowald, M., Manni, R., Mostacci, B., Naldi, I., Nobili, L., Ottman, R., Parrino, L., Picard, F., Provini, F., Pugliatti, M., Ryvlin, P., Scheffer, I., Tassi, L., Tinuper, P., Vigeveno, F. y Zucconi, M. (2016). Definition and diagnostic criteria of sleep-related hypermotor epilepsy, *American Academy of Neurology*. (86), pp. 1834, 1842. Obtenido de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4862248/pdf/NEUROLOGY2015683854.pdf>

Torres, M., Bustos, J. y Granados, F. (2011). Fisiopatología del estatus epiléptico, *Acta Neurología Colombiana*, Vol. 27 No. 1: 11-20

Velásquez, O. (2016). Anticonvulsivantes: una aproximación a la farmacología clínica de estos medicamentos, *Academia Biomédica Digital*. (66). ISSN 1317987X

Vermersch, P. (2011). Sativex (®) (tetrahydrocannabinol + cannabidiol), un modulador del sistema endocannabinoide: características básicas y datos clínicos principales. *Experto Rev Neurother*. 11 (4 Supl.): 15-9. Obtenido de: DOI: 10.1586 / ern.11.27

Blümcke, I., Fujinami, R., Löscher, W., Marie, P., Sander, J., Vezzani, A. y White, H. (2016). Infections, inflammation and epilepsy, *Acta Neuropathol*. 131, pp. 211, 234. Obtenido de: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00401-015-1481-5>

Vidal, J. (2018). Primera crisis epiléptica en pacientes adultos. *Medicina Interna de México*. 34(5):746-761. DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v34i5.2039>

Villafuerte, M., Enrique, J. y Guillermo, J. (2012). Actualización en el manejo del estado epiléptico. *Rev Neuropsiquiatr* 75 (4).
<http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=372036942004>

Waterhouse E. Status epilepticus. *Continuum Lifelong Learning Neurol*. 2010; 16(3):199-227.