

Caso 4. Secuelas de encefalopatía hipóxico isquémica perinatal, uso de CBD en el tratamiento de la epilepsia refractaria

DOI: <https://doi.org/10.52501/cc.332.04>

En el expediente clínico encontré los siguientes datos de importancia: 11 años de edad, con fecha de nacimiento 26 marzo del 2008, haber sido obtenido por desproporción cefalopélvica, pero sin detectar hipoxia prenatal, peso al nacer 3.300 g, negados antecedentes de hipoxia en la etapa de recién nacido. Cursa con un desarrollo psicomotor, es decir, neurológico normal hasta los seis años, de hecho, se mencionó que su aprovechamiento era sobresaliente. Pero inicia su padecimiento en septiembre del 2014, al presentar crisis focales de acuerdo a la clasificación vigente caracterizada por desconexión con el medio externo y risas espontáneas con una duración de cinco minutos, iniciando tratamiento con ácido valproico con una dosis de 20 mg/kg/día, pero recurrencia de las crisis a los ocho días, decidiendo adicionar levetiracetam con una dosis de 350 mg cada 12 horas, valproato de magnesio 600 mg cada 12 horas, fenitoína 120 mg cada 12 horas y topiramato 60 mg cada 12 horas, indicada la dosis el 29 de noviembre del 2014. Le realizan, por prescripción de un médico tratante, electroencefalograma el 7 de noviembre del 2014 presentando disfunción parieto-occipital generalizado y periodos de actividad normal reportado como con daño focal (descripción incompleta porque se requiere evaluar ritmo de fondo, gradiente, grafoelementos de sueño y fenómenos paroxísticos en reposo, hiperventilación y foto estimulación) y tomografía reportada normal, y la resonancia magnética descrita como ventrículos laterales asimétricos e imagen hiperintensa periventriculares y dicho hallazgo en ningún momento se consideró, teniendo la obligación de investigar patologías asociadas a dicha

lesión como es el caso de esclerosis tuberosa, cuya patología se caracteriza por manchas hipocrómicas distribuidas en diversas partes del cuerpo, retraso en el desarrollo neurológico variable y crisis epilépticas de patrones diversos y que en muchos casos se puede asociar a Síndrome de Lennox Gastaut. Para 2015, con otra valoración en una sola ocasión por otro neurólogo pediatra, le indica etosuximida y propone uso de canabidiol, pero no lo prescribió. Finalmente, consiguen los familiares canabidiol de preparación artesanal que muestra concentraciones mayores de 20 % de tetrahidrocanabidiol, con el que se logra control de la crisis y se reporta más alerta, no fue valorado en este inter por ningún neurólogo pediatra, de manera que no se cumplió por los padres o tutores con el nivel esencial del derecho a la salud configurando en consecuencia al artículo 4º constitucional, fracción tercera, que a la letra establece: “Toda persona tiene derecho a la protección de la salud”.

Para 2017, el ISSSTE establece diagnóstico de discapacidad y retraso psicomotor (términos incompletos porque no menciona qué tipo de discapacidad corresponde y el retraso psicomotor, tampoco se menciona en qué consiste dicho retraso, es acaso motor, cerebeloso, de la marcha, movimientos anormales, es decir, extrapiramidales, piramidales, hemisféricos, difusos, con alteraciones en funciones mentales superiores). El tratamiento que recibe desde diciembre de 2016 hasta julio de 2017 son topiramato 100 mg cada 12 horas, lamotrigina 100 mg cada 12 horas, no obstante, desconocemos la evolución de los patrones de crisis incluyendo frecuencia, duración, factores desencadenantes y asociados que favorecen recurrencia de crisis. Con los elementos anteriores no es factible conocer etiología de las crisis, no se puede considerar el diagnóstico de Síndrome de Dosse debido a que, por tratarse de síndrome epiléptico de la infancia caracterizado por crisis de inicio antes de los tres años de patrones astáticas y mioclónicas cuyo pronóstico en la mayoría de los casos es bueno, el control de las crisis y reintegración a su desarrollo neurológico con mínimo daño asociado a electroencefalograma, caracterizado por ritmo de fondo normal y paroxismos generalizados de polipuntas y complejos de punta-onda lenta de duración menor a dos ciclos por segundo presentes en preescolares entre tres a cinco años, en este caso no reúne criterios de este caso que nos interesa.

Se procedió a realizar las siguientes preguntas que se contestaron de la siguiente manera.

¿Qué es la epilepsia refractaria?

La epilepsia refractaria, también conocida epilepsia farmacorresistente, se refiere a aquellos casos en los que las crisis epilépticas son tan frecuentes que limitan al paciente en su desarrollo mental y físico. La International League Against Epilepsy (ILAE) ha definido al paciente con epilepsia resistente a fármacos como aquel en el que no se han controlado las crisis tras el tratamiento adecuado con fármacos antiepilépticos tolerados, adecuadamente elegidos y pautados (bien en monoterapia o en combinación), entendiendo como falta de control cuando aparezcan crisis a lo largo de un año o las sufra en un tiempo inferior a tres veces el intervalo entre crisis que mostraba antes de iniciar el tratamiento.

No obstante, la refractariedad terapéutica de los pacientes con epilepsia está motivada por muchos factores conocidos, pero es evidente que están siendo obviados o menospreciados numerosos factores que también contribuyen a dicha farmacorresistencia, así mismo, la resistencia farmacodinámica se produce por alteraciones en los lugares diana o lugares de acción en los que deben actuar los FAE, que se hacen menos sensibles a ellos. Y así poder conceptualizar la epilepsia resistente a fármacos para facilitar la búsqueda de factores implicados, la optimización del diagnóstico y el tratamiento, la oferta precoz de soluciones como los diferentes esquemas de tratamiento farmacológico e inclusive de cirugía y contar con una uniformidad de criterios de inclusión en los protocolos para desarrollar ensayos clínicos homogéneos y bien realizados.

¿Cuál es el tratamiento integral para el padecimiento de O. M. D.?

En principio hace un resumen del caso de acuerdo a la información vertida en el expediente: se trata de un paciente masculino nacido el 26 de marzo del 2008, producto de un primer embarazo, obtenido por cesárea por des-

proporción céfalo-pélvica; hace cinco años inició con crisis que se repitieron, lo cual fue el motivo de su internamiento; en la actualidad cuenta con once años cuatro meses, siendo catalogado por los familiares con desarrollo neurológico normal, no obstante, presentaba trastornos de lenguaje sin especificar tipo y de coordinación (tampoco se informa si era fina o gruesa), de hecho manifiesta la madre desarrollo normal hasta los seis años e inicia su padecimiento en septiembre del 2014, presenta una crisis sin mencionarse patrón clínico, es decir, cómo empezó y terminó, pero mencionan una duración aproximada de cinco minutos, acudiendo a unidad médica donde, después de haberse realizado electroencefalograma y tomografía, se egresa con tratamiento farmacológico del tipo valproato de magnesio y durante quince días permaneció sin crisis, pero posteriormente se adicionó otro patrón de crisis mencionando parciales, pero no se describen las mismas para poder confirmarlo. De manera que los patrones clínicos de crisis detectadas entonces fueron generalizadas, tónico-clónicas, crisis de patrón espasmos tónicos y caída brusca de cabeza, que fueron catalogadas como crisis astáticas y mioclónicas y, desde mi punto de vista, parecerían tónico axiales y atónicas, con lo que el diagnóstico establecido de Síndrome de Dosse es equivocado y por ende el abordaje médico se modifica. Es de notarse que en tres meses lo manejaron con tres antiepilépticos sin modificar la dosis inicial, de hecho, durante toda su evolución le han adicionado fármacos antiepilépticos diversos incluidos topiramato, fenitoína (difenilhidantoinato sódico), lamotrigina, levetiracetam y diazepam en caso de crisis para yugular la crisis (sin embargo, si la duración es menor de dos minutos y en este caso se reportan cinco minutos, que pudiera corresponder a fenómenos postictales y sin duda desde la preparación del diazepam rectal o parenteral puede durar dos minutos y canalizar al menor un minuto por lo menos esto es ya término de la etapa ictal, por lo que resulta innecesaria la aplicación del diazepam).

En cuanto a los estudios realizados, llama la atención el reporte de resonancia magnética nuclear de cráneo que reportó imágenes hiperintensas periventriculares y electroencefalograma con paroxismos de punta-onda generalizados, sin describir por supuesto como establecen las Normas Internacionales en Neurofisiología, que son gradiente antero-posterior, ritmo de fondo, amplitud, respuestas a mecanismos de activación como foto esti-

mulación e hiperventilación, así como sólo describe fenómenos paroxísticos, pero sí existió incremento de actividad eléctrica anormal con la foto estimulación o hiperventilación. Y con estos elementos han decidido en consultas únicas modificaciones de tratamientos, incluyendo la propuesta de indicación de cannabis que se administró la madre del tipo artesanal. De manera que en este caso se puede concluir:

Primero: no existe un diagnóstico correcto y por lo tanto el tratamiento establecido no se puede determinar en forma puntual.

Segundo: La duración de los tratamientos establecidos nunca se realizó de acuerdo a las reglas en materia de prescripción de antiepilepticos, es decir, llegar a dosis máximas durante un periodo mínimo de tres a seis meses cada uno de ellos, pero monitorizando el calendario de crisis que debe llevar a efecto el familiar y que en ningún documento se menciona su aplicación, y solo en caso de falta de respuesta o descontrol adicionar otros fármacos, pero atendiendo al patrón clínico, de las crisis situación que no se ha llevado a efecto por dos razones: en primer término, no existe continuidad del abordaje médico, muestra de ello son los diferentes especialistas que han atendido al menor en máximo dos ocasiones cada uno de ellos, los estudios de seguimiento no tienen justificación lógica y técnica como es el caso de modificación de los patrones de crisis o falta de respuesta al tratamiento farmacológico establecido. Y es el caso que los hallazgos en el reporte de resonancia obligan a investigar patologías asociadas a epilepsias que permiten determinar si son o no candidatos a otros procedimientos, como tratamientos del tipo dietético como la dieta cecogénica o aún cirugía de epilepsia, donde se incluye estimulador vagal, que nunca se administró antes de llegar al uso de cannabidiol.

Aunque me faltan elementos por revisiones clínicas incompletas, debemos hacer diagnóstico diferencial con una enfermedad incluida en el grupo de facomatosis del tipo esclerosis tuberosa dados los hallazgos identificados en la resonancia y los patrones clínicos de crisis, así como regresión de habilidades adquiridas, cuyo pronóstico se modifica y la selección para el uso de cannabidiol en el menor no sería de utilidad.

En el caso de Síndrome de Dosse o Epilepsia Astática Mioclónica, se reporta incidencia de 1/1 000 nacimientos vivos y en el 94 % de los casos, el inicio puede ocurrir en los primeros cinco años de vida, más común

entre los tres y cuatro años. Los niños tienen un desarrollo psicomotor normal previo, aunque en algunos casos se ha descrito un retraso primario del desarrollo. Las características de la epilepsia astático-mioclónica son las crisis mioclónicas-atónicas o mioclónicas-astáticas, consistentes en movimientos bruscos rápidos (axiales o trúncales), seguidos de una pérdida de tono muscular que puede provocar caídas y lesiones. También se pueden presentar crisis astáticas sin el componente mioclónico. Se deberá hacer diagnóstico diferencial con el síndrome de Lennox-Gastaut, el síndrome de Dravet, la epilepsia mioclónica benigna de la infancia situación que no se excluyó en el presente caso. Por otra parte, en cuanto la etiología a investigarse, debe ser en este caso la esclerosis tuberosa.

Finalmente, nunca existió un seguimiento médico correcto del caso por haber contado con diversos médicos en valoraciones de una cantidad de consultas que no permitieron llevar un seguimiento óptimo para conocer la respuesta terapéutica y evolución clínica que permitiera identificar causas que desencadenaron las crisis epilépticas, y tampoco fue posible integrar diagnóstico sindromático que consiste en conocer los signos, síntomas presentes dentro de ellos, incluir las modificaciones en los patrones de crisis epilépticas, hallazgos electroencefalográficos y, por ende, integrar correctamente un diagnóstico preciso.

¿Existe evidencia de que un tratamiento con cannabis es útil para el padecimiento de O. M. D., basada en la información vertida previamente?

Categoricamente no, basado en que si bien el uso de cannabis está indicado en ciertas epilepsias refractarias como es el caso de Síndrome de Dravet y Síndrome de Lennox Gastaut que no han respondido a terapias antiepilépticas e incluso neuroquirúrgicas, no existen reportes en la literatura sobre el uso de cannabidiol en el caso de Esclerosis tuberosa del adolescente. Si bien es cierto que en algunos casos de Síndrome de Dosse podría ser de utilidad, este paciente en mi opinión no es portador de Síndrome de Dosse, pero tampoco tenemos el elemento fundamental en el manejo sugerido por la Liga Internacional Contra la Epilepsia, que menciona debe ser manejado inicialmente con monoterapia con un tiempo mínimo de tres a seis meses

e incrementos graduales hasta llegar a la dosis máxima para confirmar la falta de respuesta, y, hasta entonces, poder adicionar dos u hasta tres anti-epilépticos a dosis terapéuticas y que no tengan interacciones que favorezcan inactividad o falta de respuesta al tratamiento, que permita considerar su real respuesta refractaria. Tampoco ha existido un seguimiento neurológico continuo y vigilancia de evolución en frecuencia y duración de las crisis e inclusive remisión de estas, debido a que no existe una historia clínica de un solo médico, sino de varios y con evaluaciones incompletas o fraccionadas por falta de ese seguimiento indispensable en este grupo de pacientes.

¿Se puede ver una diferencia en el estado de salud de Óscar Maza Díaz antes y después de haber utilizado el tratamiento a base de cannabis?

Si el reporte de retardo mental y pérdida de habilidades adquiridas en el desarrollo neurológico que se sustentan en la evaluación neuropsicológica que se tiene en el expediente después de la administración del cannabidiol artesanal, que en este caso la relación cannabidiol/tetrahidrocannabidiol es de 80/20, los posibles efectos adversos de las drogas que contienen tetrahidrocannabinol en los adolescentes incluyen alteraciones psiquiátricas crónicas y deterioro cognitivo. Los posibles efectos tóxicos del tetrahidrocannabinol y de otros componentes de cannabis todavía no han sido estudiados en niños menores de 12 años, quienes podrían ser más vulnerables que los adolescentes a estos y a otros potenciales efectos adversos, por lo tanto, debido al daño generado disminuyeron las crisis, de manera que hay que considerar que, dado el daño irreversible a nivel de sistema nervioso central, pudo haber sido la causa de disminución de las crisis, pero generó deterioro cognitivo fundamentado en estudios realizados en abuso.

No podría determinar si la deficiencia mental es consecuencia de la recurrencia de las crisis, que es factible que no porque se reportan duración máxima de tres a cinco min y control posterior que nunca lo llevó a estado epiléptico, evento que sí se relaciona con daño neuronal irreversible pero, lo que si conocemos, es el daño causado por cannabis de forma irreversible en el sistema nervioso central.

Considerando el electroencefalograma (EEG), ¿existe evidencia de cambios en la actividad eléctrica cerebral de O. M. D.?

Solo se contó con un estudio de electroencefalograma que reportó actividad focal normal, no obstante, refieren presencia de complejos de punta-onda lenta generalizados y actividad frontal. Cuando los hallazgos del electroencefalograma de un caso de Síndrome de Dosse tienen ritmo de fondo anormal con ritmo de fondo theta de cinco a seis ciclos por segundo, entremezclado polipuntas y complejos de punta onda lenta de uno a tres ciclos por segundo y periodos de atenuación de voltaje hallazgo totalmente diferente del electroencefalograma realizado en Óscar.

Considerando que la cepa usualmente conocida como AC/DC tiene fenotipo dominante de sativa, que tiene una relación THC: CBD de 1:20 y existen pruebas que han puesto el contenido de cannabis de un 19%, ¿es una cepa que puede beneficiar a O. M. D.?

Primero hay que introducir los siguientes antecedentes históricos, que mencionan que un cannabinoide es un compuesto químico y que activa los receptores cannabinoides en el organismo humano. Entre los usos terapéuticos de los cannabinoides se mencionan el tratamiento del glaucoma, de los vómitos inducidos por quimioterapia y como analgésico en el tratamiento del cáncer y de la esclerosis múltiple. Se estima que existen más de 1 000 compuestos en el cannabis, se han llegado a aislar más de 400 compuestos diferentes y al menos 60 de ellos son terapéuticos y se han aislado un total de 66 cannabinoides procedentes de la planta de cannabis. Tetrahidrocannabinol (THC), cannabidiol (CBD) y cannabinal (CBN) son los cannabinoides más frecuentes y los que han sido objetivo de más estudios.

En las flores del cannabis se concentran cientos de diferentes compuestos químicos, de los cuales más de 100 son compuestos exclusivos de la planta y se llaman cannabinoides. Por ello la dificultad de producir de manera artesanal el CBD, porque requiere procesos químicos específicos y que exista la seguridad de concentraciones menores de 1 % de THC para ser prescritos en pacientes con algunas enfermedades neurológicas. En este caso

no podemos conocer si alguna cepa específica sea de utilidad en uno u otro caso de epilepsia refractaria, debido a que se han utilizado tipos de cepas específicos (solo dos de ellos) sin relación directa con un control óptimo dependiendo del tipo de crisis y la etiología que es más importante: no existen estudios que validen este tópico, por lo que es difícil determinarlo en la actualidad.

¿Por qué los medicamentos que contienen solo CBD no son benéficos para todos los pacientes?

Existen criterios para abordaje en los problemas de epilepsia, por ello se trata en la utilidad de uso de cannabidiol como terapia de adición. El uso de cannabinoides en la epilepsia se remonta a la antigüedad, aunque los primeros registros disponibles datan de 1840, cuando W. O'Shaughnessy trató a un niño con tintura de cannabis. En un estudio experimental de 2004 se demostró que frente a un exceso de actividad neuronal el organismo produce endocannabinoides que se unen a los receptores CB1 y se encontró que las neuronas excitatorias glutamatérgicas facilitan la actividad anticonvulsivante de los endocannabinoides. Como ya se ha visto, el THC activa receptores CB1, pero dado que estos receptores se encuentran tanto en neuronas inhibitorias como excitatorias es posible el efecto anticonvulsivante, pero también pro-convulsivante. El CBD en cambio, en dosis adecuadas que se han considerado de dos a cuatro mg/kg/día, se demuestra con actividad antiepiléptica en casos específicos de epilepsia refractaria siguiendo los lineamientos internacionales en abordaje terapéutico de epilepsias refractarias.

¿Existen países en los que se tenga experiencia con los tratamientos a base de cannabis y cuáles son?

Está comercializado para el tratamiento de la esclerosis múltiple y está pendiente de autorizar para otras indicaciones. GW Pharmaceuticals también ha desarrollado un producto en base a CBD purificado en base oleosa, llamado Epidiolex para el tratamiento de algunas epilepsias infantiles. Y en

Holanda existe una empresa llamada Bedrocan, que cultiva diferentes variedades de marihuana para su venta en farmacias dentro del programa de cannabis medicinal Holandés. Son variedades de diferentes proporciones de THC y CBD, estandarizada, libre de contaminantes y cumpliendo normativa europea de GMP (Buenas Prácticas de Manufactura) para obtener cannabis de grado médico (MGC sus siglas en inglés, por medical grade cannabis). Bedrocan tiene actualmente sedes en Canadá y República Checa y exporta a diferentes países de la Unión Europea como Italia o Alemania. En Estados Unidos de Norteamérica en California se produce el aceite de cáñamo con cultivos de CBD para uso médico que es comercializado como RH-oil XR. Y En el caso de Cannabis sativa, se viene utilizando como medicina desde hace miles de años por diferentes sociedades.

¿Por qué los medicamentos disponibles en el mercado como RH oil5 no le sirven a O. M. D.?

En principio, la falta de respuesta a los tratamientos establecidos se debe principalmente a la falta de apego a los tratamientos y modificación de diferentes esquemas de tratamiento existentes, que no cumplieron con los lineamientos establecidos para utilizar cada uno de ellos a dosis máximas y control, por supuesto, de identificar efectos secundarios tempranos y tardíos.

Un extenso número de fármacos antiepilépticos se encuentran disponibles en la actualidad en el mercado mundial. Sin embargo, no todos son satisfactorios en relación con su eficacia clínica, tolerancia, toxicidad y a sus propiedades farmacocinéticas, por ello se encuentra en etapa de grandes investigaciones el uso de cannabidiol, pero bajo criterios normativos en materia de investigación adecuados y no en forma empírica, porque se incrementa el riesgo de seguridad y eficacia de estos. Se han abierto puertas alternativas de tratamiento por el incremento de la incidencia de la epilepsia refractaria y se ha continuado entre el 30 y el 40 %, a pesar de la introducción de varios antiepilépticos de segunda generación a partir del decenio de 1990 a la fecha. Entonces concluyo que primero debemos conocer en forma puntual el tipo de epilepsia, clasificarla y de acuerdo a la experiencia

existente en el manejo de estas epilepsias utilizar primero monoterapia y después no más de tres antiepilépticos, debido a que existen reportes en la literatura que mencionan respuesta semejante con tres o más antiepilépticos.

¿Cuáles son los efectos secundarios que el valproato de magnesio puede generar a O. M. D.?

El ácido valproico (VPA) es un ácido graso ramificado con una estructura muy simple que fue usado como disolvente hasta principios de 1960, cuando, accidentalmente, se descubrieron sus propiedades antiepilépticas. Existen dos grupos de fármacos indicados como son: valproato de magnesio y valproato semisódico, en cuanto a su mecanismo de acción tenemos la elevación del ácido gammaaminobutírico (GABA) en el sistema nervioso central (SNC). Y sabemos que inhibe las crisis inducidas por bicuculina y picrotoxina, ambas potentes antagonistas GABAérgicos. Se encuentra indicado como fármaco de primera elección para tratar todos los tipos de crisis en epilepsias generalizadas primarias o idiopáticas, y debido a la variabilidad y el carácter imprevisible de la absorción del VPA, tanto inter como intraindividual, una formulación no higroscópica permitirá niveles séricos más estables, impidiendo que el paciente que recibe VPA pueda alternar periodos en los cuales presente signos de intoxicación con otros en que presente niveles subterapéuticos a lo largo del mismo día, hecho frecuentemente visto con las formulaciones de ácido valproico y valproato de sodio.

Otros medicamentos antiepilépticos tradicionales como fenobarbital, fenitoína y carbamazepina, por inducir el sistema microsomal, disminuyen considerablemente los niveles séricos de ciclosporina. El VPA no altera las concentraciones de este agente, siendo considerado una alternativa para pacientes que necesitan inmunosupresión. Existen dos tipos de reacciones secundarias: los efectos adversos relacionados a la dosis y las reacciones idiosincráticas, es decir, reacciones individuales mediadas por la formación de metabolitos o respuestas anormales de determinados órganos debido a características genéticas, por ello, la respuesta se puede presentar en forma inmediata o tardía dependiendo de la idiosincrasia, es decir, susceptibilidad de cada paciente. Pero sí son evidentes las respuestas de he-

patotoxicidad, pancreatitis, anemias, mastopatía fibroquistica, teratogenicidad en el uso en dosis variables.

¿Cuáles son los efectos secundarios que el levetiracetam puede generar a O. M. D.?

Se conocen sus mecanismos de acción que pueden afectar los niveles intraneuronales de Ca^{2+} mediante inhibición parcial de las corrientes de Ca^{2+} tipo N, y reducen la liberación de Ca^{2+} de la reserva intraneuronal e invierte parcialmente la reducción de corrientes dependientes de GABA y glicinas inducidas por zinc y β -carbolinas, así como receptores SV_2 .

Sus indicaciones se tienen en monoterapia para crisis focales, con o sin generalización secundaria en pacientes en mayores de seis años; además de tratamiento de adición en crisis focales con o sin generalización secundaria en pacientes recién nacidos, para crisis mioclónicas en adultos y adolescentes y crisis primariamente TCG en adultos y adolescentes mayores 12 años en epilepsias idiopáticas generalizadas.

Los efectos adversos han sido reportados por familiares cercanos, cerca del 50 % se reportan dentro de las primeras cuatro semanas, pero son reversibles con la discontinuación del fármaco dentro de una a dos semanas. Se asocian como factores de riesgo para desarrollar trastornos conductuales: pacientes con historia personal o familiar de trastornos conductuales y psiquiátricos, retardo mental.

¿Cuáles son los efectos secundarios que el topiramato puede generar a O. M. D.?

Los efectos antiepilépticos del Topiramato (TPM) se atribuyen varios mecanismos de acción que incluyen: modulación de los canales de Na^+ voltajes dependientes, la potencialización de corrientes GABAA y bloqueo del receptor del glutamato subtipo AMPA/cainato. En cuanto a sus interacciones farmacológicas, se observa que la presencia de antiepilépticos inductores enzimáticos y sus concentraciones plasmáticas de TPM, presentaron una

reducción del 40 % o más comparadas a las observadas con la administración de TMP en monoterapia, lo que sugiere la necesidad de ajustar la dosis. Entre sus indicaciones se utiliza como monoterapia para las crisis focales o generalizadas primarias en pacientes con más de diez años de edad y con intolerabilidad o refractariedad a otros fármacos de primera línea, como terapia coadyuvante para crisis focales, primariamente generalizadas o crisis asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut en pacientes mayores de dos años de edad. En otras indicaciones útiles, aunque solo existe presentación oral, se recomienda que en el estado de mal epiléptico refractario y superrefractario siempre se debe asociar un FAE, para cuando se suspenda el anestésico o tratamiento instituido para la condición crítica presentada.

Entre los efectos secundarios se tiene a la parestesia, queja común de los pacientes en tratamiento con TMP que se produce en hasta el 48 % de estos. Aunque es común, este efecto es considerado poco relevante, no obstante, otro que se presenta con mayor frecuencia es trastornos cognitivos, particularmente, dificultad de las funciones verbales, cálculos renales, reducción de peso por pérdida del apetito y de peso en consecuencia y en el campo de trastornos psiquiátricos como afectivos: comportamiento agresivo, trastornos psicóticos, del comportamiento y finalmente en pacientes embarazadas puede presentar malformaciones congénitas.

¿Cuáles son los efectos secundarios que la fenitoina puede generar a O. M. D.?

La capacidad de la Fenitoína (PHT) de interferir en el transporte de sodio a través de la membrana neuronal es el mecanismo de acción más importante, que ciertamente representa la base de los efectos clínicos en las crisis epilépticas. Es eficaz en las crisis focales pero está contraindicada en crisis de ausencia y crisis mioclónicas y también en las epilepsias mioclónicas progresivas, en el síndrome de Lennox-Gastaut y en otras encefalopatías epilépticas infantiles, aunque puede ser efectiva en crisis tónicas; pueden provocar intoxicación medicamentosa. PB y PHT son fuertes inductores del metabolismo hepático y, asociados, pueden presentar niveles séricos bajos, así diversos medicamentos disminuyen sus niveles cuando se asocian a la

PHT, como anticoagulantes orales (warfarina), ciclosporina, fármacos anti-retrovirales, ácido fólico, dexametasona, losartan, sinvastatina y anticonceptivos orales, pues la PHT, por mecanismo de inducción enzimática, aumenta el metabolismo de estos medicamentos y, respecto a las reacciones adversas de la mayoría de los antiepilépticos, estos pueden ser divididos en dos grupos: efectos dosis-relacionados, que son relativamente benignos y frecuentes, y efectos idiosincrásicos, que son de aparición variable, pero grave y no dosis-relacionados, por ello, inclusive puede poner en peligro la vida del paciente, pero no se puede determinar previamente dada la sensibilidad del paciente a la administración de los medicamentos. Otros de los efectos secundarios son: hipertrofia gingival, hipertrichosis (es decir pelo excesivo en cara y cuerpo), se ha reportado atrofia cerebelosa (esto es reducción de tamaño del cerebelo) y malformaciones congénitas del sistema nervioso central.

¿Cuáles son los efectos secundarios que la oxcarbazepina puede generar a O. M. D.?

Las propiedades antiepilépticas de la oxcarbazepina (oxc) y de su metabolito DMH se basan en el bloqueo de los canales de sodio voltaje dependiente, resultando en la estabilización de membranas neurales hiperexcitadas, inhibición de descargas neuronales repetitivas y disminución de la propagación de impulsos sinápticos e, inhibe las corrientes de Ca^{++} , activadas por voltaje y antagoniza la actividad inducida por canales de K. Su indicación en diversos estudios muestra que oxc es eficaz en monoterapia para pacientes con crisis parciales y los principales eventos adversos asociados a oxc se relacionan a efectos sobre el sistema nervioso central (snc), síntomas gastrointestinales y reacciones idiosincráticas. Los efectos adversos más comunes son: somnolencia, cefalea, mareo, diplopía, fatiga, náuseas, vómitos, ataxia, alteración visual, dolor abdominal, temblor, dispepsia, alteración de la marcha y rash cutáneo ocasional, hiponatremia y dentro de los fármacos con que interacciona son los estrógenos.

Examinando las contraindicaciones de estos medicamentos, ¿considera que los fármacos elaborados en laboratorios se sometan al mismo escrutinio que el cannabis?

Se deben someter a dicho escrutinio por tratarse de un posible fármaco antiepiléptico con indicaciones precisas y puntuales para poder conocer sus mecanismos de acción, la farmacocinética y farmacodinamia y, por supuesto, identificar cuales casos serán de utilidad confirmado con investigaciones en todas sus etapas en materia de investigación farmacológica (que solo existen fase III, faltando aún dos etapas más). De manera que los actuales medicamentos antiepilépticos, primarios, secundarios y terciarios, cumplen estas fases en materia de investigación farmacológica que hasta el momento no se han completado para el cannabidiol, pero sin duda esta sustancia se está sometiendo al control de calidad estricto de los fármacos alópatas.

¿Cuáles son las contraindicaciones y efectos secundarios del uso de cannabis como tratamiento que puede tener O. M. D.?

Una de las presentaciones existentes en el mercado en spray oromucoso, que contiene cannabidiol y tetrahidrocannabinol en una proporción 1:1, no mostró efectos adversos graves a corto plazo, pero desconocemos a largo plazo su efecto potencial nocivo. Los eventos adversos leves o moderados más frecuentes incluyeron dolor oral, mareos, diarrea, náuseas, trastornos de la mucosa oral, alteraciones del gusto, boca seca, fatiga y somnolencia. Debido a que estos compuestos contienen tetrahidrocannabinol, que es responsable de muchos de estos efectos, se esperan menos efectos adversos del cannabidiol solo, y aquellos que se produzcan (como la somnolencia) se espera que sean menos severos. Sin embargo, esta hipótesis continúa sin definirse en la población pediátrica con epilepsia.

En este caso se intentó administrar el aceite de cáñamo, que es la única presentación de distribución farmacológica distribuida en México con relación de pureza del 99 % sin tener respuesta terapéutica del caso de Óscar, lo que sustenta, sin temor a equivocarse, que el diagnóstico establecido al menor es erróneo, por lo tanto, aún como terapia de adición no está justificado.

¿Por qué los médicos dicen no recomendar el tratamiento con productos de cannabis de manufactura artesanal?

Si entendemos que el contenido en cannabinoides de cada planta depende de variaciones en la luz, temperatura, humedad, el tipo de tierra en la cultivación y factores genéticos de la propia planta. Por otra parte, el método de administración y la manera en la que se consume la sustancia pueden modificar la biodisponibilidad y la respuesta del organismo a su consumo, en consecuencia, los efectos varían grandemente según los preparados y el modo de administración y, si conocemos que el cannabidiol artesanal contiene 20 % de tetrahidrocannabidiol, existe gran afinidad por los CB1R que se encuentran en áreas de alta densidad de terminales neuronales de diferentes estructuras cerebrales encargadas de la actividad motora, la coordinación, la memoria a corto plazo, funciones de ejecución, el apetito y la sedación, de ahí los efectos secundarios irreversibles y gran riesgo de adicción. Inclusive tenemos rutas críticas de abordaje terapéutico médico y quirúrgico en el control de las epilepsias. Aún no se encuentra considerado como tratamiento de primera elección o terapia de adicción, de manera que, si no tenemos estudios suficientes en población abierta y comparado con tratamientos considerados *gold standard*, aún no se aprueban en forma absoluta solo alternativa y por lo tanto hay que ser cuidadosos en su prescripción. Por otro lado, existe aún la limitación en su prescripción desde el punto de vista normativo jurídico y reglamentario en nuestro país.

¿Cuáles son los principios bioéticos de beneficencia y no maleficencia?

Los principios fundamentales, universalmente reconocidos de la bioética y planteados por Beauchamp y Childress, son cuatro incluidos los referidos previamente e incluyen:

- *Principio de beneficencia:* Se refiere a la obligación de prevenir o aliviar el daño, hacer el bien u otorgar beneficios, el deber de ayudar al prójimo por encima de los intereses particulares y obrar en función del mayor beneficio posible para el paciente, se debe procurar el bienestar de la persona enferma. Los elementos que se inclu-

yen en este principio son todos los que implican acciones de beneficio que hagan o fomenten el bien, prevengan o contrarresten el mal o daño y, adicionalmente, todos los que implican la omisión o la ausencia de actos que pudiesen ocasionar un daño o perjuicio. Este principio se vincula con la norma moral, siempre debe promoverse el bien y tiene como obligaciones derivadas el brindar un servicio de calidad, con atención respetuosa, evitar el exceso de terapéutica y respetar condiciones, credos o ideologías.

- *Principio de no maleficencia:* Este principio es uno de los más antiguos en la medicina hipocrática: *Primum non nocere*, es decir, no hacer daño al paciente, es la formulación negativa del principio de beneficencia que nos obliga a promover el bien. Los preceptos morales provenientes de este principio son: no matar, no inducir sufrimiento, no causar dolor, no privar de placer ni discapacidades evitables. Las obligaciones derivadas consisten en realizar un análisis riesgo/beneficio ante la toma de decisiones, específicamente en el área de la salud y evitar la prolongación innecesaria del proceso de muerte.
- *Principio de autonomía:* Consiste en que cada persona es autodeterminante para optar por las propias escogencias en función de las razones del mismo, es decir, que, al hacer uso de la autonomía, cada quien conduce su vida en concordancia con sus intereses, deseos y creencias. Este principio tiene su contraparte legal en el principio de autodeterminación “la libertad personal es inviolable”. La autonomía tiene su valor al ser una reafirmación de uno de los rasgos fundamentales de la persona y, por principio, porque tiende a promover el bienestar del sujeto al permitirle seleccionar lo que considere que es mejor para él.
- *Principio de justicia:* Para analizar este principio comenzaremos definiendo la justicia que para muchos griegos y filósofos constituye el elemento fundamental de la sociedad, consideran que algo es justo cuando su existencia no interfiere con el orden al cual pertenece, el que cada cosa ocupe su lugar. Cuando no sucede así y una cosa usurpa el lugar de otra o cuando existe alguna demasía, se origina una injusticia y se cumple con la justicia al restaurar el or-

den de origen, cuando se corrige y sanciona la desmesura. En los aspectos sociales de la justicia se destaca el equilibrio en el intercambio entre dos o más miembros de la sociedad.

Conforme a lo anterior, si una persona utiliza productos de cannabis de manufactura artesanal y presenta signos de mejoría, ¿sería ético recomendar que deje de utilizarlos?

Si tomamos en consideración lo anteriormente mencionado, es viable suspender el tratamiento, debido a que en el manejo indicado no se cumplen los principios bioéticos de atención y prescripción médica y, por otra parte, tampoco se han cubierto las normas fundamentales en materia de Investigación farmacológica y son bien conocidos los efectos secundarios irreversibles que presenta el paciente al que se le administra este tipo de “fármacos” que, por supuesto, no cumplen con el control de calidad y la validación de Cofepriss necesaria para su comercialización. El uso médico potencial de los extractos de la planta entera de cannabis, particularmente en niños con un cerebro en desarrollo, está limitado por las propiedades psicoactivas y los efectos adversos asociados con el uso del tetrahidrocannabinidiol a largo plazo. Por lo tanto, no se cumplen con los principios bioéticos en la atención médica y no existe cumplimiento de otorgar el máximo beneficio a su derecho a la salud de Óscar.

¿Cuáles serían los beneficios del cannabis en el tratamiento de la enfermedad de O. M. D.?

En este caso, de acuerdo a la revisión realizada para este propósito, tenemos elementos para comentar que no es el tratamiento de elección y lo más importante es contar con apego a un tratamiento de acuerdo al tipo de epilepsia de la que Óscar sea portador y que hasta el momento no se ha estudiado en forma integral, antes de pensar en alternativas en fase de experimentación aún no autorizadas de forma absoluta, y mientras no contemos con una normativa jurídica congruente y apegada a los principios bio-

éticos de atención y prescripción médica, así como del tópico sobre su reglamentación, debemos considerar las líneas y abordaje terapéutico aceptados de forma nacional e internacional con los lineamientos de abordaje médico o quirúrgico de epilepsias refractarias propuestos por la Liga Internacional Contra la Epilepsia.

¿Para qué sirven los medicamentos a base de cannabis para el tratamiento de O. M. D.?

Esta pregunta es repetitiva a la anterior, de manera que existen datos preclínicos y clínicos insuficientes, además de los informes anecdóticos de los últimos años, que se han cruzado con la necesidad de terapias más eficaces para la epilepsia resistente al tratamiento, creando una demanda de los pacientes y sus familias para el acceso a tratamientos basados en cannabidiol. Muchos estados de los Estados Unidos han aprobado el uso medicinal de la marihuana para niños y adultos con epilepsia. Desafortunadamente, se han realizado pocos estudios bien diseñados o conducidos sobre la seguridad o la eficacia del cannabidiol en humanos, por lo tanto, en este caso esta es la razón por la que no es de utilidad.

Se han encontrado claramente los efectos secundarios de toxicidad y pueden aparecer alucinaciones auditivas, visuales o táctiles, así como alteraciones en la coordinación.

Conclusiones

Es cierto que el cannabis es una sustancia que ha sido utilizada durante miles de años tanto para uso médico como para uso recreativo. En 1854, el *Dispensatory* de Estados Unidos (equivalente a nuestro actual Vademecum) refería los beneficios del cannabis en el tratamiento de la neuralgia, la depresión, el dolor, los espasmos musculares, el insomnio y otras enfermedades, e históricamente el cannabis ha sido valorado como analgésico, antiinflamatorio, estimulador del apetito, ansiolítico, benéfico en el tratamiento para la epilepsia, el cáncer, patologías por hongos e infecciones bacterianas por su efecto inmunoestimulante.

Como mencioné previamente, el cannabis contiene más de 80 fitocannabinoides y, aunque poco se sabe sobre los efectos terapéuticos potenciales de la mayoría de estas moléculas, dos compuestos (el tetrahidrocannabinol y el cannabidiol) han obtenido la mayor atención en base a su abundancia en la planta; estas situaciones e investigaciones aisladas han abierto un campo de investigación amplio, pero desafortunadamente los diferentes planteamientos existentes generan polémica por no contar con estudios en materia de investigación farmacológica en fases IV y V, de manera que requerimos ser cautos en las normas que deben regular la producción, distribución, comercialización e investigación en campos específicos, porque se ha abierto el campo a muchas áreas en donde el manejo sin duda es paliativo, es decir, para disminuir síntomas pero no la causa principal condicionante. De hecho, existen indicaciones puntuales como serían:

- a) Su uso para el tratamiento de náuseas y vómitos es la única indicación terapéutica de los cannabinoides y para la que han sido comercializados en la mayor parte de los países, pero en caso de que su origen sea oncológico o efectos secundarios causados por el uso de quimioterapia.
- b) La evidencia muestra un campo en la espasticidad de casos de pacientes portadores de esclerosis múltiple, pero conocemos que en la actualidad se apoya el uso de baclofeno, tizanidina y gabapentina como opciones de primera línea.

- c) El uso de analgésicos que provienen del cannabis podría contribuir a limitar la toxicidad derivada del uso de los fármacos utilizados para el dolor crónico, los opioides y los antiinflamatorios no esteroideos.
- e) En el campo de las epilepsias refractarias, en particular, existen metaanálisis que muestran una baja calidad en los ensayos clínicos que se han realizado. Es posible que el CBD pueda tener algún efecto positivo en la epilepsia, pues parece que no ocasiona especiales efectos adversos, pero el tiempo la colocara en el lugar que le corresponde.

En México debemos ser cautos en las autorizaciones de la producción de cannabidiol artesanal, que definitivamente no debe hacerse dadas las diferentes opiniones vertidas en la contestación de las preguntas propuestas y más aún reajustar el reglamento relacionado con la producción, distribución y comercialización en el cannabidiol para uso médico. Y finalmente, para el caso de uso lúdico hay que determinar modo, tiempo y lugar apropiado que permitan existir respeto mutuo entre los que desean ingerirlo y aquellos (que son muchos) que no queremos estar en contacto con esta droga muy nociva para la salud.

Respecto a las indicaciones y abordaje terapéutico en el tratamiento de las epilepsias, a continuación procedo a resumir brevemente los criterios internacionales al respecto, pero antes quiero hacer una introducción al respecto:

La epilepsia es uno de los trastornos neurológicos crónicos más frecuentes, pues afecta a más de 60 millones de personas en el mundo. Corresponde a una de las principales causas de atención neurológica, situándose inmediatamente después de las demencias neurodegenerativas, la enfermedad vascular cerebral y la migraña. En nuestro país, estudios epidemiológicos han encontrado tasas de prevalencia e incidencia similares a las de otros países en vías de desarrollo, con un número total de sujetos que oscila entre 1.5 y 2 millones.

La epilepsia corresponde a un desorden que afecta a sujetos de todas las edades, con mayor prevalencia en la infancia y después de los 60 años de edad: La posibilidad de controlar efectivamente a pacientes con epilepsia usando fármacos antiepilépticos se reporta del 60 al 80 %, mientras que el resto continúa presentando crisis con duración y frecuencia variables.

A pesar de la existencia de múltiples fármacos no ha tenido modificaciones trascendentales en las últimas décadas. El tratamiento farmacológico es un gran reto, porque debe elegirse después de realizar una historia clínica completa y enfocada a diagnosticar y clasificar los diferentes tipos de crisis epilépticas, porque de ello depende el tratamiento más adecuado.

Comentarios

El presente caso fue un dictamen emitido al Tribunal Superior de Justicia del Centro de Justicia Administrativa, debido a una queja en contra del Gobierno de la ciudad por no autorizar la compra del CBD, en este caso no se sustentó de manera absoluta su administración, al no contar con atención continua por médicos especializados en epilepsia en niños y, más aún, por conseguir la presentación artesanal sin control y vigilancia correcta, pues es necesario un control de calidad debe ser prescrito por experto en el área, lo cual nunca se llevó a cabo en este caso.

Por otra parte, se debe considerar que los avances en el estudio de CBD han sido satisfactorios, de manera que lo que necesitamos en México es revisar la Ley de Cannabis para uso médico y determinar origen del producto, como se distribuirá y comercializara en materia de farmacología, lo que aún no se ha realizado.