



Estudio de vida real con cannabidiol farmacéutico en epilepsia resistente

Real-life study with pharmaceutical cannabidiol in refractory epilepsy

Estudo de vida real com canabidiol farmacêutico em epilepsia refratária

 Luis Angel Di Giuseppe¹, Juan Ignacio Appendino¹,
María del Carmen García¹, Karina Elena Alvarez¹,
Gabriela Buela¹, Mariana Andrea Burgos^{1,2}, María
Lourdes Posadas-Martínez¹, María Celeste Puga¹

DATOS DE AUTORES

1. Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

2. Mail de contacto: mariana.burgos@hspitalitaliano.org.ar

Recibido: 2024-06-18 **Aceptado:** 2024-08-09

 **DOI:** <http://dx.doi.org/10.31053/1853.0605.v82.n1.45350>

 <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

©Universidad Nacional de Córdoba



Estudio de vida real con cannabidiol farmacéutico en epilepsia resistente

CONCEPTOS CLAVES

¿Qué se sabe sobre el tema?

El cannabidiol farmacéutico es una opción disponible aprobada en Argentina para la Epilepsia Resistente

¿Qué aporta este trabajo?

En pacientes con Epilepsia resistente la sustitución o inicio con una nueva presentación comercial de cannabidiol farmacéutico es una opción segura y válida de tratamiento.

Divulgación

En este estudio se evaluaron los resultados clínicos del cambio o inicio de tratamiento con una nueva presentación comercial de cannabidiol farmacéutico en pacientes con epilepsia resistente a fármacos. Los resultados mostraron que la mayoría de los pacientes experimentaron estabilidad y/o reducción en la frecuencia de crisis epilépticas al sustituir o iniciar con el nuevo producto de cannabidiol farmacéutico. Hubo un paciente que discontinuó por falta de respuesta. La experiencia de los pacientes que continuaron tratamiento valorados a través de una escala de percepción global de cambio fue de mejoría o estabilidad. Los efectos secundarios fueron leves y transitorios. Nuestro trabajo aporta evidencia con datos del mundo real sobre el uso de una nueva marca comercial de cannabidiol farmacéutico.



Estudio de vida real con cannabidiol farmacéutico en epilepsia resistente

Resumen

Palabras clave:

epilepsia refractaria;
cannabidiol resultado
del tratamiento;
sustitución de
medicamentos

Resumen: El cannabidiol (CBD) de grado farmacéutico es una alternativa de tratamiento para pacientes con epilepsia resistente a fármacos (ER). En 2022, el Hospital Italiano de Buenos Aires implementó un cambio no médico (CNM) de tratamiento, sustituyendo un producto comercial de CBD farmacéutico por otro, siendo este último también la opción inicial para pacientes nuevos. Nuestro objetivo fue evaluar los resultados clínicos del cambio de producto comercial en esta población. **Métodos:** Cohorte retrospectiva de pacientes con ER que incluyó pacientes que cambiaron de marca comercial de CBD farmacéutico o iniciaron tratamiento con el nuevo producto. Se evaluó la respuesta clínica como modificación en la frecuencia de crisis, percepción de cambio con la escala de Impresión Global de Cambio (PGIC) y seguridad considerando discontinuación y/o presencia de efectos adversos. **Resultados:** Se incluyeron 19 pacientes, 12 en el grupo de cambio y 7 de nuevo inicio (7 pediátricos y 12 adultos). Un paciente discontinuó tratamiento por falta de respuesta. De quienes completaron seguimiento, 8 (44%) redujeron la frecuencia de crisis, 6 (33%) no presentaron cambios y 4 (22%) la incrementaron. Según escala PGIC, 9 (50%) se mantuvieron sin cambios, 5 (28%) presentaron cambios apenas perceptibles y 4 (22%) informaron mejoría. Los eventos adversos fueron leves y transitorios. **Conclusión:** El nuevo producto comercial con CBD de grado farmacéutico es una opción segura y válida tanto en la sustitución como en el tratamiento de inicio en pacientes con ER. Durante el tiempo de tratamiento, los pacientes percibieron estabilidad o mejoría según escala PGIC.



Real-life study with pharmaceutical cannabidiol in refractory epilepsy

Abstract

Keywords:

drug resistant
epilepsy;
cannabidiol
treatment outcome;
drug substitution

Summary: Pharmaceutical-grade cannabidiol (CBD) is an alternative treatment for patients with drug-resistant epilepsy (DRE). In 2022, the Italian Hospital of Buenos Aires implemented a non-medical change (NMC) of treatment, replacing one commercial pharmaceutical-grade CBD product with another, the latter also being the initial option for new patients. Our objective was to evaluate the clinical outcomes of the commercial product change in this population. Methods: Retrospective cohort of DRE patients who either switched from one commercial pharmaceutical-grade CBD product to another or started treatment with the new product. The clinical response was evaluated by changes in seizure frequency, perception of change with the Patient Global Impression of Change (PGIC) scale, and safety considering discontinuation and/or the presence of adverse effects. Results: Nineteen patients were included, 12 in the change group and 7 in the new start group (7 pediatric and 12 adults). One patient discontinued treatment due to lack of response. Among those who completed follow-up, 8 (44%) reduced seizure frequency, 6 (33%) showed no change, and 4 (22%) increased seizure frequency. According to the PGIC scale, 9 (50%) remained unchanged, 5 (28%) reported barely noticeable changes, and 4 (22%) reported improvement. Adverse events were mild and transient. Conclusion: The new commercial pharmaceutical-grade CBD product is a safe and valid option both for substitution and initial treatment in patients with DRE. During the treatment period, patients perceived stability or improvement according to the PGIC scale.



Estudo de vida real com canabidiol farmacêutico em epilepsia refratária

Resumo

Palavras-chave:

epilepsia resistente a medicamentos; cannabidiol. resultado do tratamento; substituição de medicamentos

Resumo: O canabidiol (CBD) de grau farmacêutico é uma alternativa de tratamento para pacientes com epilepsia resistente a medicamentos (ERM). Em 2022, o Hospital Italiano de Buenos Aires implementou uma mudança não médica (CNM) de tratamento, substituindo um produto comercial de CBD farmacêutico por outro, sendo este último também a opção inicial para novos pacientes. Nosso objetivo foi avaliar os resultados clínicos da mudança de produto comercial nesta população. Métodos: Coorte retrospectiva de pacientes com ERM que incluíram pacientes que trocaram de marca comercial de CBD farmacêutico ou iniciaram tratamento com o novo produto. A resposta clínica foi avaliada por meio de mudanças na frequência das crises, percepção de mudança com a escala de Impressão Global de Mudança (PGIC) e segurança considerando descontinuação e/ou presença de efeitos adversos. Resultados: Foram incluídos 19 pacientes, 12 no grupo de mudança e 7 no grupo de novo início (7 pediátricos e 12 adultos). Um paciente descontinuou o tratamento devido à falta de resposta. Entre os que completaram o acompanhamento, 8 (44%) reduziram a frequência das crises, 6 (33%) não apresentaram mudanças e 4 (22%) aumentaram a frequência das crises. De acordo com a escala PGIC, 9 (50%) permaneceram inalterados, 5 (28%) relataram mudanças pouco perceptíveis e 4 (22%) relataram melhora. Os eventos adversos foram leves e transitórios. Conclusão: O novo produto comercial com CBD de grau farmacêutico é uma opção segura e válida tanto para substituição quanto para tratamento inicial em pacientes com ERM. Durante o período de tratamento, os pacientes perceberam estabilidade ou melhora de acordo com a escala PGIC.



Introducción

El aceite de cannabis se utiliza desde la antigüedad para tratar diferentes patologías, entre ellas la epilepsia⁽¹⁾. En el año 2014 se informó el caso de una niña con síndrome de Dravet que luego de la administración de un aceite de cannabis con alto contenido de cannabidiol (CBD) llamado Charlotte's Web Oil, redujo el número de crisis epilépticas⁽²⁾. En el 2017 se publicó el primer ensayo clínico aleatorizado y controlado con aceite de CBD en pacientes con síndrome de Dravet y en el 2018 para pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut, evidenciando en ambos estudios la reducción en el número de crisis y la mejoría en aspectos conductuales^(3,4).

En Argentina, en el 2016, la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) autorizó el ingreso de CBD importado, para Epilepsia Resistente a fármacos (ER) secundaria a síndrome de Lennox-Gastaut (SLG) y Dravet (SD)⁽⁵⁾. En marzo del 2017 se legalizó en Argentina el uso de cannabinoides con fines medicinales (Ley 27.350/17)⁽⁶⁾ y en 2020-2021 se aprobó la comercialización de CBD de grado farmacéutico de fabricación nacional solo para estos síndromes⁽⁷⁾. En concordancia con este marco regulatorio en el país, el Hospital Italiano de Buenos Aires (HIBA), en 2018, importó el producto Charlotte's Web Oil para el tratamiento de pacientes con ER. Posteriormente, con la aprobación de ANMAT de dos especialidades con cannabidiol de grado farmacéutico en solución oral (CONVUPIDIOL[®] en 2020 y KANBIS[®] en 2021), el HIBA las incorporó como opciones de tratamiento.

A partir del año 2022, el Plan de Salud del HIBA, en forma consensuada con los servicios de neurología de adultos y pediatría decidió autorizar y financiar una nueva marca comercial de cannabidiol de grado farmacéutico, definiendo así un cambio no médico (CNM) de tratamiento. Los CNM de tratamiento se caracterizan por que las modificaciones en la medicación no se relacionan con la falta de efectividad clínica, seguridad o adherencia. La sustitución tiene

como objetivo mejorar la accesibilidad de los pacientes a la droga, reduciendo costos, favoreciendo la continuidad y sostenibilidad del tratamiento. El CNM se realizó bajo la supervisión del médico prescriptor a todos los afiliados del Plan de Salud del HIBA que se encontraban bajo tratamiento con CONVUPIDIOL[®] a la opción KANBIS[®]. También fue la indicación de inicio para aquellos pacientes que requerían el uso de este tratamiento.

La ER a fármacos es una forma severa de epilepsia que compromete la calidad de vida de quienes la padecen. Supone una carga considerable para los pacientes, sus familias y cuidadores, por lo que es un punto crucial evaluar la respuesta al tratamiento cuantificando no sólo la modificación en la frecuencia de las crisis sino también la impresión global de cambio percibida por los responsables de su cuidado⁽⁸⁾.

Existen pocos estudios de vida real que evalúen las respuestas al cambio de marca comercial en medicamentos anticrisis (MACs)⁽⁹⁾ y la percepción global de cambio experimentada por los pacientes. Nuestro objetivo primario fue evaluar el número de crisis antes y después del cambio de tratamiento a otra presentación comercial de CBD o luego de iniciar el mismo y describir la percepción global de cambio a través de la escala de Impresión Global de Cambio (PGIC) en una población de pacientes ambulatorios con ER. Como objetivos secundarios describimos la seguridad y efectos adversos a las 12 semanas de la sustitución o del inicio del tratamiento.



Materiales y métodos

Diseño

Estudio observacional descriptivo, de una cohorte retrospectiva de pacientes ambulatorios con ER a fármacos.

Población

Pacientes pediátricos y adultos ambulatorios con diagnóstico de ER a fármacos afiliados a la prepaga Plan de Salud del HIBA (PS-HIBA) que hubieran recibido CBD de grado farmacéutico o tuvieran indicación de recibirlo. Los pacientes fueron incluidos si habían recibido CONVUPIDIOL[®] al menos durante 12 semanas previas al cambio, o KANBIS[®] desde el inicio. La fecha de ingreso al estudio fue la fecha de CNM o la fecha de inicio de la nueva presentación comercial. El seguimiento se realizó hasta la fecha de último contacto, desafiliación o discontinuación del tratamiento.

Ámbito

Servicios de Neurología Infantil y de adultos de un hospital de tercer nivel. La prepaga Plan de Salud del Hospital Italiano funciona como una aseguradora de salud y ofrece servicios médicos integrales a una población de aproximadamente 183.000 beneficiarios. La atención médica de todos los beneficiarios se realiza en la red integrada de salud compuesta por dos hospitales centrales y centros de atención primaria y dentro de la red de prestadores, y toda la atención médica se registra de forma centralizada en una historia clínica electrónica única (HCE).

Definiciones

Se utilizó la definición de ER a fármacos de la International League Against Epilepsy (ILAE), que considera resistente aquella epilepsia en la que “se produjo el fracaso a 2 ensayos de MACs, en monoterapia o en combinación, tolerados, apropiadamente elegidos y empleados de forma adecuada, para conseguir la ausencia mantenida de crisis”⁽¹⁰⁾.

En relación a la intervención evaluada, la nueva marca comercial de aceite de cannabis (KANBIS[®]) es una especialidad medicinal administrada en forma

de solución para administración oral⁽¹¹⁾ que contiene CBD de grado farmacéutico con más de 99% de pureza (cannabidiol 100 mg/ml). La dosis inicial recomendada fue 2,5 mg/kg administrado dos veces al día (5 mg/kg/día) durante una semana. En función

de la tolerabilidad y la respuesta clínica de cada persona, cada dosis podía aumentarse en incrementos semanales de 2,5 mg/kg administrados dos veces al día (5 mg/kg/día) hasta alcanzar una dosis recomendada máxima de 10 mg/kg dos veces al día (20 mg/kg/día).

La respuesta al CNM o al inicio de tratamiento se evaluó a través del porcentaje de cambio de la frecuencia de crisis antes y después del cambio o nuevo inicio con el nuevo producto comercial. Se evaluó la frecuencia basal por mes (previo al inicio de la nueva especialidad medicinal) y a las 12 semanas del cambio o inicio (según grupo correspondiente). Definimos la variable “cambio” como la modificación en la frecuencia de crisis epilépticas por mes, ya sea un aumento o una disminución, en relación al valor basal de cada paciente. Para identificar un “cambio significativo”, consideramos como mejoría una disminución de al menos el 50% en la frecuencia de crisis epilépticas por mes. Los pacientes se clasificaron en dos grupos: aquellos que lograron una disminución del 50% en comparación con su valor basal y aquellos que no alcanzaron esta reducción.

La percepción global de cambio se valoró a través de la escala PGIC, una herramienta que facilita una evaluación rápida y práctica. La misma se llevó a cabo al menos luego de 12 semanas de haber realizado el cambio o inicio del tratamiento. La escala está constituida por una única pregunta dirigida a alguno de los cuidadores o al paciente: “Desde que comenzó el tratamiento, ¿cómo describiría el cambio (si lo hubo) en las limitaciones de actividad, síntomas, emociones y calidad de vida en general?”. La respuesta tiene siete opciones posibles, desde 1 (sin cambios) a 7 (grandes mejoras con el tratamiento)⁽¹²⁾. A los fines de este trabajo los resultados de la escala se agruparon en tres categorías: Ningún cambio (categoría 1 y 2), cambios mínimos (categoría 3 y 4) y cambios considerables (puntaje 5, 6 y 7).



La seguridad se evaluó considerando la discontinuación o presencia de efectos adversos, número de internaciones atribuidas a eventos adversos y status epiléptico durante el periodo de seguimiento.

Los datos demográficos (edad, sexo, antecedentes), forma de presentación clínica, tratamiento farmacológico concomitante, variables de laboratorio, frecuencia y periodicidad de las crisis, así como resultado de la escala PGIC, se obtuvieron mediante la revisión manual por parte de los investigadores de la HCE y se volcaron en la base de datos Research Electronic Data Capture (REDCap)⁽¹³⁾. Este registro permite preservar la confidencialidad y anonimización de los datos a través de la asignación de una clave por paciente. El

protocolo de investigación fué aprobado por el Comité de Ética en Protocolos de Investigación (CEPI) del HIBA con número 6594.

Análisis estadístico

El muestreo fue consecutivo no probabilístico, y se incluyó a la totalidad de los pacientes con ER a fármacos que cumplieran criterios de inclusión. Las variables categóricas se describieron como frecuencia absoluta y relativa (porcentaje), y las variables continuas con media y desvío estándar, o mediana y rango intercuartil acorde a distribución. Las proporciones se presentan con su frecuencia e intervalo de confianza del 95%. Se utilizó el software STATA 16.

Resultados

En el periodo de estudio se incluyeron 19 pacientes con diagnóstico de ER a fármacos. De los 19 pacientes incluidos, 12 recibían previamente CONVUPIDIOL[®] y 7 iniciaron con KANBIS[®] como primera marca comercial. Un paciente del grupo previamente tratado con CBD de grado farmacéutico discontinuó tratamiento. Esta información puede observarse en la **Figura 1**.

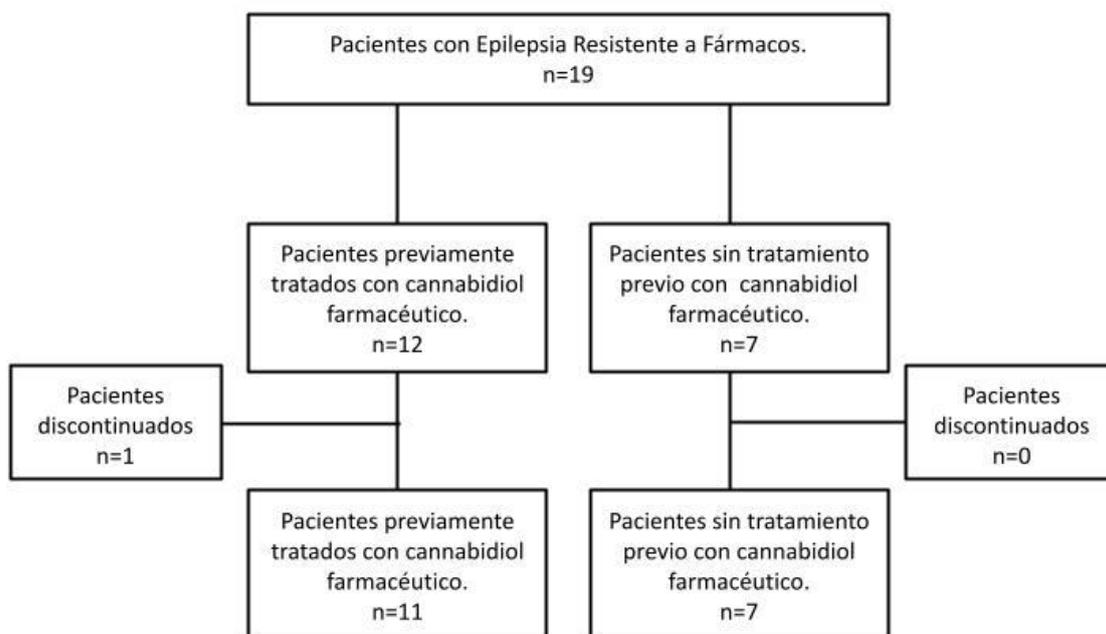


Figura 1. Diagrama de flujo de los pacientes incluidos



En cuanto a las características demográficas de los 19 pacientes incluidos, 7/19 (37%) eran pediátricos. De los pacientes pediátricos, 4/7 (57%) eran de sexo femenino, mientras que, entre los pacientes adultos, 7/12 (58%) eran de sexo femenino.

La mediana de tiempo de tratamiento en toda la cohorte fue de 38,3 meses (RIC 23,5-46,25).

En relación al número de crisis, se evaluó este resultado en 18 pacientes (por una discontinuación de tratamiento en un paciente del grupo de cambio de marca comercial, que no tuvo respuesta al tratamiento y aumentó el número de crisis epilépticas). Redujeron un 50% la frecuencia de las crisis 7/18 (39%) pacientes de los cuales 6/7 (86%) eran del grupo de cambio de marca comercial y 1/7 (14%) era del grupo de inicio con la nueva presentación. No redujeron el número de crisis previas 11(61%) pacientes, de los cuales 5/11 (46%) pertenecían al grupo de cambio y 6/11(56%) al grupo de inicio. De los 11 pacientes que no redujeron las crisis epilépticas, 6 (33%) no presentaron cambios, 4 (22%) incrementaron la frecuencia de las crisis y 1 (5,5%) la redujo en un 25%.

Según escala PGIC, 9 (50%) se mantuvieron sin cambios, 5 (28%) presentaron cambios apenas perceptibles y 4 (22%) informaron mejoría. Las características basales de los pacientes, sus respectivos tratamientos, frecuencia de crisis epilépticas mensuales pre y pos cambio o inicio con la nueva marca comercial pueden observarse en la **Tabla**

Tabla 1 Características de los pacientes incluidos, sus tratamientos y escala PGIC.

| Paciente | Edad al inicio de CBD (años) | Diagnóstico | Tratamiento o anti crisis (actual) | Dosis actual de CBD (total en mg/día y mg/kg/día) | Tiempo de uso KANBIS® (meses) | Número de crisis por mes (pre-KANBIS®) | Número de crisis por mes (pos-KANBIS®) | Reducción > 50% en número de crisis por mes | Estado | Uso previo de CBD farmacéutico | Escala PGIC |
|----------|------------------------------|-------------|------------------------------------|---|-------------------------------|--|--|---|------------------------|--------------------------------|-------------|
| 1 | 4 | DCF | LCM/ LEV/ VPA | 180 8.5 | 18 .1 | 210 | 0 | Si | Libre de crisis (↓↓↓↓) | Si | 1 |
| 2 | 5 | NE | CLB/ TPM / VNS | 180 7.6 | 16.8 | 20 | 0 | Si | Libre de crisis (↓↓↓↓) | Si | 1 |
| 3 | 6 | SCN1a | VPA | 300 12.5 | 13 .5 | 2 | 2 | No | Sin cambios (----) | Si | 5 |
| 4 | 10 | CACNA1A | CLB/ CZP/ LTG/ TPM/ VPA/ DC | 600 13 | 15.3 | 60 | 120 | No | Aumentó (↑↑↑↑) | No | 4 |
| 5 | 15 | NE | CLB/ LEV | 60 1.7 | 5.6 | 450 | 60 | Si | Disminuyó (↓↓↓) | No | 5 |
| 6 | 16 | NE | LEV/ VPA | 150 1.9 | 12.7 | 0 | 0 | No | Sin cambios (----) | Si | 3 |
| 7 | 18 | NE | VPA/ LTG/ LEV/ DC | 300 4.8 | 19.5 | 16 | 12 | No | Disminuyó (↓) | Si | 1 |
| 8 | 16 | DCX | CLB/ OXC/ DFH/ VNS | 1300 13 | 18.2 | 30 | 8 | Si | Disminuyó (↓↓↓) | Si | 3 |
| 9 | 20 | MECP2 | ZNM | 100 1.1 | 11.6 | 0 | 0 | No | Sin cambios (----) | No | 3 |
| 10 | 26 | NE | LTG / TPM | 100 1.5 | 9.3 | 0.33 | 0 | Si | Libre de crisis(↓↓↓↓) | Si | 1 |



| | | | | | | | | | | | |
|----|----|------------------|-----------------------------|------------|------|----|-----|-----------------|-----------------------|----|---|
| 11 | 30 | Síndrome de Down | LTG/ VPA/ LZP | 450 10 | 0.5 | | | Discontinuación | | Si | - |
| 12 | 34 | Estructural | CBZ | 400 13 | 3.6 | 0 | 0 | No | Sin cambios (----) | No | 5 |
| 13 | 40 | Síndrome de Down | BRV/ CZP/ LTG/ LZP | 400 6.7 | 8.2 | 90 | 90 | No | Sin cambios (----) | No | 1 |
| 14 | 41 | NE | LCM/ CZP/ DC | 900 11 | 3.9 | 1 | 2 | No | Aumentó (↑↑↑↑) | Si | 1 |
| 15 | 43 | Estructural | LCM/ TPM | 500 6 | 19.7 | 2 | 0.5 | Si | Disminuyó (↓↓↓) | Si | 1 |
| 16 | 50 | Estructural | DFH/ LCM/ VPA | 300 4 | 19.3 | 1 | 12 | No | Aumentó (↑↑↑↑) | Si | 1 |
| 17 | 56 | Estructural | OXC/ TPM/ CLB/ ESC | 300 3.5 | 21.5 | 1 | 2 | No | Aumentó (↑↑↑↑) | No | 6 |
| 18 | 64 | Estructural | CZP/ LTG/ VPA/ OXC | 350 5.9 | 10.9 | 30 | 30 | No | Sin cambios (----) | No | 4 |
| 19 | 69 | NE | CZP/ LZP/ LTG | 650 9.5 | 16 | 12 | 4 | Si | Disminuyó (↓↓↓) | Si | 1 |

Abreviaturas: BRV (brivaracetam), CBD. farm: Cannabidiol farmacéutico, CACNA1A (gen CACNA1A - subunidad 1a del canal de calcio) CBZ (carbamazepina), CLB (clobazam), CZP (clonazepam), DC (Dieta cetogénica), DCX (gen DCX - doblecortina), DFH (difenilhidantoína), F (femenino), LTG (lamotrigina), LZP (lorazepam), LCM (lacosamida), LEV (levetiracetam), LZP (lorazepam), M (masculino), MECP2 (gen MECP2), NE (no especificada), OXC (oxcarbazepina), SCN1a (gen SCN1a - subunidad alfa de la proteína del canal de sodio tipo 1), TPM (topiramato), VNS (Vagal Nerve Stimulator), VPA (ácido valproico), ZNM (Zonisamida). ↓↓↓↓: Disminuyó un 100%, ↓↓↓ Disminuyó un 75%, ↓↓ Disminuyó un 50%, ↓ Disminuyó un 25%. ↑↑↑↑: Aumentó un 100%, ↑↑↑ Aumentó un 75%, ↑↑ Aumentó un 50%, ↑ Aumentó un 25% . ----: Sin cambios



La percepción global de cambio según la escala PGIC pudo ser relevada en 18 pacientes que completaron seguimiento.

Los resultados de la escala de PGIC pueden verse en la **Tabla 2**.

| Tabla 2: Percepción Mejora Global en los pacientes incluidos | | |
|---|---|--|
| Percepción Mejoría Global | Pacientes previamente tratados con cannabidiol farmacéutico | Pacientes no previamente tratados con cannabidiol farmacéutico |
| | n=11 | n=7 |
| Ningún cambio / Casi igual, casi ningún cambio | 8/11 (73%) | 1/7 (14%) |
| Un poco mejor, pero ningún cambio perceptible / Algo mejor, pero el cambio no ha hecho ninguna diferencia real | 2/11 (17%) | 3/7 (43%) |
| Moderadamente mejor y un cambio ligero pero notable / Mejor, con una mejora definitiva que generó una diferencia real y valiosa/Mucho mejor y una mejora considerable que ha hecho toda la diferencia | 1/11 (10%) | 3/7 (43%) |

En lo que respecta a seguridad no se registraron episodios de ingresos hospitalarios por status epiléptico durante el periodo de seguimiento. Los eventos adversos identificados en la HCE se pueden observar en la **Tabla 3**.

| Tabla 3 Eventos adversos. | |
|--|-------------------------|
| Eventos adversos | Número de pacientes =18 |
| Infección respiratoria de vía aérea superior n (%) | 4/18 (21.05) |
| Somnolencia n (%) | 2/18 (11.1) |
| Inestabilidad n (%) | 2 /18 (11.1) |
| Bradipsiquia n (%) | 1/18 (5.5) |
| Infección respiratoria de vía aérea inferior n (%) | 1/18 (5.5) |

Se identificaron determinaciones de laboratorio de función hepática (enzimas hepáticas y bilirrubina) basales y a las 12 semanas del inicio de la nueva marca comercial en 12 de los 19 pacientes de la muestra, así como registros de creatinina en 10 de los 19 pacientes. En relación a los resultados de función hepática, un paciente presentó una elevación transitoria de las transaminasas, con retorno a valores normales durante el seguimiento posterior. Respecto a la función renal, evaluada mediante el valor de creatinina, no se observaron alteración en los valores durante el periodo de observación. En los pacientes que no contaban con resultados de laboratorio disponibles, la revisión manual de la evolución en la historia clínica electrónica no identificó datos de toxicidad renal o hepática informados por el equipo tratante.



Discusión y/o Conclusión

La ER es una condición crónica con una elevada morbimortalidad en comparación con la población general y compromete la calidad de vida de los pacientes. El CBD de grado farmacéutico es una opción de terapia complementaria para esta población.

En nuestro estudio observamos que 39% de los pacientes con ER redujeron la frecuencia de las crisis valoradas desde el inicio del tratamiento con las formulaciones de CBD, manteniendo los resultados con el CNM. En este grupo de pacientes, la evaluación subjetiva de cambio utilizando la escala PGIC mostró que la mayoría percibieron estabilidad o mejora de la enfermedad coincidente con el cambio de marca comercial.

Un 61% de los pacientes no experimentaron modificaciones en la frecuencia de las crisis, de los cuales la mitad pertenecían al grupo de cambio. Considerando la percepción subjetiva de cambio, observamos que (exceptuando un paciente) todos referían mejoría leve o considerable en la escala PGIC lo que no coincidía con la estimación cuantitativa de la no reducción del número de crisis. Esta apreciación, aunque subjetiva, permite una aproximación real a la experiencia del paciente con el tratamiento, que no siempre es coincidente con la medición objetiva del número de crisis.

De toda la muestra, un 22% aumentaron el número de crisis, de los cuales la mitad pertenecían al grupo de cambio. Sin embargo, en la escala PGIC no manifestaron cambio ni empeoramiento.

Esta falta de concordancia entre la frecuencia de las crisis y la mejoría informada por los familiares o cuidadores de los pacientes podría atribuirse a que los pacientes con ER padecen una enfermedad compleja con compromiso de las funciones cognitivas, emocionales y sociales^(8,14), en donde el número de crisis representa parcialmente la realidad observable en la práctica cotidiana. La gravedad de la enfermedad compromete severamente la calidad de vida a nivel individual y familiar, por lo que la percepción global de cambio (medida por la escala PGIC) podría reflejar estos componentes difíciles de evaluar por otros medios. Este resultado es similar al informado por otros estudios que si bien evaluaron diferentes formas de cannabidiol con otro tipo de escalas mostraron mejoría en la calidad de vida^(8,14).

Nuestro estudio encontró que, al analizar la percepción global de cambio en toda la cohorte, 78% de los pacientes que realizaron cambio o iniciaron con la nueva presentación de CBD experimentaron mejoras discretas o se mantuvieron sin cambios y ninguno de ellos empeoró su condición. No hemos identificado hasta el momento literatura que evalúe esta esfera con el mismo instrumento utilizado en nuestro trabajo empleando cannabidiol farmacéutico, sin embargo, esta información nos permite visibilizar la necesidad de analizar aspectos difíciles de cuantificar como a la calidad de vida de los pacientes

En relación a la seguridad de la sustitución o inicio con la nueva marca comercial, el tratamiento mostró seguridad y tolerancia por un tiempo prolongado



(exceptuando un caso que discontinuó tratamiento por falta de respuesta al fármaco, ninguno de los 18 pacientes que completaron seguimiento debió suspender el tratamiento por eventos secundarios severos y los observados fueron transitorios). Estos resultados fueron comparables a otros estudios de mundo real como los realizados por Kühne et al.⁽¹⁵⁾ y Espinosa-Jovel et al.⁽¹⁶⁾. De manera similar, en un trabajo de investigación sobre una cohorte de pacientes pediátricos con ER realizado en nuestro país, se describe buena tolerancia y baja frecuencia de eventos adversos⁽¹⁷⁾.

El presente estudio presenta como limitación ser un estudio unicéntrico con un número limitado de pacientes muy seleccionados asistidos en un centro de alta complejidad, motivo por el cual sería de importancia realizar una investigación multicéntrica que confirme estos resultados.

Como fortalezas, es un trabajo donde se incluyeron pacientes pediátricos y adultos, a diferencia de otros trabajos que se centran en uno de estos grupos

etarios. El tiempo de seguimiento fue prolongado en relación a otros estudios, con datos tomados de una HCE de alta calidad y seguimiento de los pacientes en forma completa asistidos por un equipo especializado en esta patología. Nuestro trabajo se basó en datos de la práctica clínica habitual de consultorio, fuera del contexto controlado de los ensayos clínicos tradicionales, lo que aporta información valiosa en condiciones del mundo real y proporciona información aplicable a la toma de decisiones clínicas.

Los resultados obtenidos en este estudio sugieren que la sustitución o inicio con un nuevo producto comercial de CBD de grado farmacéutico, KANBIS® , se presenta como una opción segura y válida en el tratamiento de pacientes con ER. La percepción global de cambio informada mostró que los pacientes se mantuvieron estables, sin cambios o bien percibieron mejoría de su condición basal. Sin embargo, se necesitan investigaciones adicionales para poder confirmar y ampliar estos hallazgos.

Bibliografía

1. Galarza Friedman D, Sirven JI. Historical perspective on the medical use of cannabis for epilepsy: Ancient times to the 1980s. *Epilepsy Behav.* 2017 May 1;70:298–301. doi: 10.1016/j.yebeh.2016.11.033.
2. Maa E, Figi P. The case for medical marijuana in epilepsy. *Epilepsia.* 2014 Jun;55(6):783–6. doi: 10.1111/epi.12610.
3. Devinsky O, Cross JH, Laux L, Marsh E, Miller I, Nabbout R, Scheffer IE, Thiele EA, Wright

- S; Cannabidiol in Dravet Syndrome Study Group. Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *N Engl J Med.* 2017 May 25;376(21):2011–2020. doi: 10.1056/NEJMoa1611618.
4. Thiele EA, Marsh ED, French JA, Mazurkiewicz-Beldzinska M, Benbadis SR, Joshi C, Lyons PD, Taylor A, Roberts C, Sommerville K; GWPCARE4 Study Group. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut



syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2018 Mar 17;391(10125):1085-1096. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30136-3.

5. Programa ETS. Informe ultrarrápido de evaluación de tecnología sanitaria [Internet]. Ministerio de Salud Presidencia de la Nación ; 2016. Disponible en:

https://www.anmat.gob.ar/ets/ETS_Cannabinoides.pdf

6. Ministerio de Justicia de la Nación. Argentina. Ley 27350. Uso Medicinal de la Planta de Cannabis y sus derivados [Internet]. 2017 Disponible en:

<https://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/270000-274999/273801/norma.htm>

7. Hasdeu S, Álvarez J, Milone C, Sanguine V, Lamfre L, Venturini NI. Cannabidiol para la epilepsia resistente a fármacos en Argentina: evaluación de tecnología sanitaria. *Rev Argent Salud Pública*. 2022 Jun 30;14:e80–e80.

8. Porter BE, Jacobson C. Report of a parent survey of cannabidiol-enriched cannabis use in pediatric treatment-resistant epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2013 Dec;29(3):574–7. doi: 10.1016/j.yebeh.2013.08.037.

9. Lessing C, Ashton T, Davis P. The impact on health outcomes and healthcare utilization of switching to generic medicines consequent to reference pricing: the case of lamotrigine in New Zealand. *Appl Health Econ Health Policy*. 2014 Oct;12(5):537–46. doi: 10.1007/s40258-014-0110-0.

10. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, Moshé SL, Perucca E, Wiebe S, French J. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010 Jun;51(6):1069-77. doi:

10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x. Epub 2009 Nov 3. Erratum in: *Epilepsia*. 2010 Sep;51(9):1922

11. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Vademécum Nacional de Medicamentos. Disponible en: <https://servicios.pami.org.ar/vademecum/views/conultaPublica/presentacion.zul>

12. Hurst H, Bolton J. Assessing the clinical significance of change scores recorded on subjective outcome measures. *J Manipulative Physiol Ther*. 2004 Jan 1;27(1):26–35. doi: 10.1016/j.jmpt.2003.11.003.

13. Harris PA, Taylor R, Minor BL, Elliott V, Fernandez M, O'Neal L, McLeod L, Delacqua G, Delacqua F, Kirby J, Duda SN; REDCap Consortium. The REDCap consortium: Building an international community of software platform partners. *J Biomed Inform*. 2019 Jul;95:103208. doi: 10.1016/j.jbi.2019.103208

14. Pesantez-Rios G, Armijos-Acurio L, Jimbo-Sotomayor R, Pascual-Pascual SI, Pesantez-Cuesta G. Cannabidiol: uso en epilepsias refractarias [Cannabidiol: its use in refractory epilepsies]. *Rev Neurol*. 2017 Aug 16;65(4):157-160.

15. Kühne F, Becker LL, Bast T, Bertsche A, Borggraefe I, Boßelmann CM, Fahrbach J, Hertzberg C, Herz NA, Hirsch M, Holtkamp M, Janello C, Kluger GJ, Kurlmann G, Lerche H, Makridis KL, von Podewils F, Pringsheim M, Schubert-Bast S, Schulz J, Schulze-Bonhage A, Steinbart D, Steinhoff BJ, Strzelczyk A, Syrbe S, De Vries H, Wagner C, Wagner J, Wilken B, Prager C, Klotz KA, Kaindl AM. Real-world data on cannabidiol treatment of various epilepsy subtypes: A retrospective, multicenter study. *Epilepsia Open*. 2023 Jun;8(2):360-370. doi: 10.1002/epi4.12699.



16. Espinosa-Jovel C, Riveros S, Bolaños-Almeida C, Salazar MR, Inga LC, Guío L. Real-world evidence on the use of cannabidiol for the treatment of drug resistant epilepsy not related to Lennox-Gastaut syndrome, Dravet syndrome or Tuberous Sclerosis Complex. *Seizure - European Journal of Epilepsy*. 2023 Nov 1;112:72–6. doi: 10.1016/j.seizure.2023.09.015.
17. Caraballo R, Demirdjian G, Reyes G, Huaman M, Gutierrez R. Effectiveness of cannabidiol in a prospective cohort of children with drug-resistant epileptic encephalopathy in Argentina. *Seizure*. 2020 Aug;80:75-80. doi: 10.1016/j.seizure.2020.06.005. Epub 2020 Jun 6. Erratum in: *Seizure*. 2020 Aug;80:283. doi: 10.1016/j.seizure.2020.06.030.



Conflicto de interés:

Ninguno.

Limitaciones de responsabilidad

La responsabilidad de esta publicación es de los autores.

Fuentes de apoyo

Financiamiento parcial del laboratorio ELEA.

Conflicto de interés

Los autores declaran que el estudio recibió financiamiento parcial del laboratorio ELEA. Sin embargo, ELEA no participó en ninguna de las etapas del estudio, incluyendo el diseño, la recopilación de datos, el análisis de resultados, la redacción del manuscrito o la decisión de enviarlo para su publicación. No se identifican otros conflictos de interés relacionados con este trabajo

Originalidad

Este artículo es original y no ha sido enviado para su publicación a otro medio de difusión científica en forma completa ni parcialmente.

Cesión de derechos

Quienes participaron en la elaboración de este artículo, ceden los derechos de autor a la Universidad Nacional de Córdoba para publicar en la Revista de la Facultad de Ciencias Médicas de Córdoba y realizar las traducciones necesarias al idioma inglés.

Contribución de los autores

Quienes participaron en la elaboración de este artículo, han trabajado en la concepción del diseño, recolección de la información y elaboración del manuscrito, haciéndose públicamente responsables de su contenido y aprobando su versión final.