

Uso del cannabis en la Epilepsia. Situación actual a nivel internacional y en nuestro país

Silvia Kochen

*Jefa Sección de Epilepsia, División Neurología, Hospital "Ramos Mejía"
Profesora de Neurología, Facultad de Medicina, UBA
Investigadora CONICET*

*Directora de la Unidad Ejecutora de Estudios en Neurociencias y Sistemas Complejos (ENYS), CONICET - Hospital El Cruce Néstor Kirchner
- Universidad Nacional A. Jauretche
E-mail: skochen@gmail.com*

La epilepsia es una de las enfermedades más frecuentes de las patologías neurológicas (1, 2). Alrededor del 60 a 70% de los pacientes con diagnóstico de epilepsia tienen buen pronóstico, es decir no vuelven a presentar crisis y no necesitan de ningún tratamiento y recuperan el estado de salud (3). A pesar de que en la actualidad contamos con más de 20 diferentes tipos de fármacos para la epilepsia, el 30 a 40% de los pacientes continúan teniendo crisis. Incluso la aparición en las últimas dos décadas

de nuevos fármacos no ha logrado una sustancial reducción de la proporción de enfermos con epilepsia resistente al tratamiento (4, 5). Más aún, a pesar de que hay una mejoría en la seguridad y la presencia de los efectos adversos de las nuevas moléculas, los efectos adversos relacionados al sistema nervioso central son frecuentes y afectan la calidad de vida (6). El tratamiento quirúrgico resulta efectivo para aproximadamente la mitad de los pacientes con epilepsia resistente a la medicación. O sea,

Resumen

A pesar de que en la actualidad contamos con más de 20 diferentes tipos de fármacos para la epilepsia, el 30 a 40 % de los pacientes continúan teniendo crisis. Los datos preliminares de los estudios en humanos sugieren que el cannabis, en especial el cannabidiol, es efectivo en el tratamiento de algunos pacientes con epilepsia. Sin embargo, los datos disponibles son limitados y no permiten sacar conclusiones definitivas. Únicamente ensayos clínicos randomizados con estudios doble-ciego, placebo controlados, utilizando preparaciones confiables y controladas de uno o mas cannabinoides, nos brindarán información completa sobre la eficacia y seguridad de su uso. Para poder realizar estos ensayos resulta necesario contar con legislación que autorice el uso de cannabis en epilepsia.

Palabras clave: Cannabis - Epilepsia - Tratamiento - Legislación - Ensayos Clínicos

CANNABIS USE IN EPILEPSY. CURRENT SITUATION IN ARGENTINA AND ABROAD

Abstract

Although at present we have over 20 different types of drugs for epilepsy, 30 to 40% of patients continue to have seizures. Preliminary data from human studies suggest that cannabis, cannabidiol in particular, is effective in the treatment of some patients with epilepsy. However, the available data are limited and do not allow definitive conclusions. Only randomized clinical trials with controlled double-blind, placebo-controlled utilizing secure preparations and one or more cannabinoids, will provide comprehensive information on the efficacy and safety of use. In order to perform these trials it is necessary to have legislation authorizing the use of cannabis on epilepsy.

Keywords: Cannabis - Epilepsy - Treatment - Legislation - Clinical Trial

no está resuelto para el conjunto de los pacientes con epilepsia un tratamiento adecuado. Esta situación lleva a que investigadores, pacientes y sus familiares busquen alternativas terapéuticas.

A partir de que en los últimos años apareció en los medios y en las redes sociales el uso de tratamientos basados en cannabis refiriendo muy buenos resultados -en especial en niños con formas de epilepsia severas-, algunos países incluyeron leyes que legalizaron el uso de cannabis para el tratamiento de la epilepsia y otras enfermedades en adultos y niños, no así aún en nuestro país. Esta nueva situación nos obliga a todos aquellos que trabajamos relacionados con la salud, tanto a nivel asistencial como en la investigación, a iniciar o profundizar nuestros conocimientos en su uso, indicaciones, posología, eficacia, seguridad, etc., como ocurre con cualquier otra molécula.

La marihuana o cannabis es mencionada en el uso medicinal ya desde 1800 AC en Sumeria (7); en la era victoriana los neurólogos la utilizaban en forma frecuente en los pacientes con epilepsia, aunque los reportes son limitados y anecdóticos. Disminuye su uso a partir de 1912, con el uso del fenobarbital y en 1937 con la hidantoína, sumado a la imposición en EEUU de la «Marihuana Tax Act» (1937), que impone impuestos a la producción del cáñamo, a su uso, e incluso a los especialistas e investigadores. En la década de los 90 (8), el descubrimiento del sistema denominado endocannabinoide renueva el interés en su uso como tratamiento para la epilepsia y otras patologías neurológicas.

Aspectos farmacológicos

Más de 545 componentes fueron aislados del cannabis. Los más numerosos son los cannabinoides, una familia de moléculas que contienen 21 átomos de carbono y se clasifican como compuestos terpenofenólicos (9). Los mejores estudiados de estos cannabinoides (denominados «fitocannabinoides» si son derivados de la planta) son el Δ^9 -tetrahidrocannabinol (Δ^9 -THC) y el cannabidiol y sus metabolitos. La mayoría de los efectos psicoactivos del cannabis son mediados por el Δ^9 -THC. El mayor receptor de cannabinoides en el sistema nervioso central es el cannabinoide 1 (CB1 R), a nivel pre-sináptico, receptor acoplado a la proteína G que activa los canales voltaje-calcio y aumenta la conducción de los canales-potasio a en las terminales presinápticas. Como moduladores de la excitabilidad de las neuronas, los cannabinoides endógenos estarían implicados en la iniciación y propagación de la crisis, y jugarían un rol en la inhibición de las crisis de epilepsia en humanos (10). En estudios pre-clínicos se han descrito evidencias del efecto anti-epiléptico en diferentes modelos animales; en la mayoría de los estudios, los agonistas de CB1R reducen las crisis, en otros no se observaron efectos, y en cuatro estudios se asoció a un efecto convulsivante (11).

En estudios realizados en humanos sobre la eficacia del cannabis en epilepsia, contamos con reportes anecdóticos de epileptólogos (12-15). En una revisión de Cochrane plantea en la conclusión "no se pueden esta-

blecer conclusiones de la eficacia de los cannabinoides como tratamiento de la epilepsia" (16).

El estudio que a continuación se describe con detalle es el primero que a pesar de ser abierto, tiene un número importante de pacientes y es prospectivo, por lo mismo sus resultados son relevantes. Desde 2013, un consorcio de 10 centros de epilepsia en EEUU registran en forma prospectiva los datos de niños y adultos jóvenes con epilepsia severa que reciben Epidiolex®, extracto de cannabis purificado conteniendo 99% de cannabidiol y menos de 0.10% Δ^9 -THC (producido por la empresa «GW Pharmaceuticals», Inglaterra), a través de un programa autorizado para realizar este estudio abierto por el organismo regulatorio de EEUU, la FDA (*Food and Drug Administration*). En un reporte preliminar en relación a la seguridad y dosis del cannabidiol, plantea que sobre 137 pacientes quienes habían recibido un mínimo de 12 semanas de tratamiento, la reducción media en el número de crisis fue de 54 % (17). En una publicación posterior (18), el mismo grupo de autores reporta que en 11 centros reclutaron pacientes de 1 a 30 años con diagnóstico de epilepsia severa resistente al tratamiento. Incluyeron 214 pacientes (de enero 2014 a enero 2015) que recibieron además de la medicación antiepiléptica, cannabidiol oral desde 2-5 mg/kg por día, y se aumentó la dosis hasta intolerancia o hasta una dosis máxima de 25 mg/kg o 50 mg/kg por día, como mínimo durante 12 semanas. Se analizó la seguridad, tolerancia y eficacia. Alrededor del 40% de los enfermos tenían Síndrome de Dravet y Síndrome de Lennox-Gastaut; el resto de los pacientes presentaba epilepsias refractarias de distintos tipos y causas. Se describieron efectos adversos en 79% de los pacientes, los más frecuentes fueron somnolencia, disminución del apetito, diarrea, fatiga y convulsión. De este grupo sólo el 3% de los sujetos debió suspender el tratamiento por el efecto adverso. En 12% de los pacientes se reportaron efectos adversos serios relacionados al uso del cannabidiol; el más frecuente fue el estatus epiléptico (6%). Los autores cuantificaron la eficacia a través de la frecuencia de crisis durante las últimas 4 semanas a partir de las dificultades encontradas en relación a la titulación y amplitud de rango de la dosis utilizada, observaron: 15 pacientes (11%) sin ninguna crisis motoras y 9 pacientes (7%) libre de crisis. En las crisis motoras, 54 pacientes (39%) presentaron una reducción de 50% o más; 29 pacientes (21%) presentaron una reducción de 70% o más y 12 pacientes (9%) presentaron una reducción de 90% o más. En las crisis atónicas, 18 pacientes (56%) presentaron una reducción de 50% o más; 5 pacientes (16%) libres de crisis. En las crisis tónicas (65 pacientes), 26 pacientes (40%) presentaron una reducción de 50% o más; 7 pacientes (11%) libres de crisis. Y en las crisis tónico-clónicas (89 pacientes), 30 pacientes (34%) presentaron una reducción de 50% o más; 8 pacientes (9%) libre de crisis. Los autores concluyen que el cannabidiol puede reducir la frecuencia de crisis y tiene un adecuado perfil de seguridad en la población estudiada. Aunque como lo refieren los mismos autores, al ser abierto, no pueden controlar el efecto placebo.

En otro estudio en niños con epilepsia realizado en el estado de Colorado, los padres refirieron una tasa de respuesta al cannabinoide de casi el doble en el grupo de pacientes en el que sus familias se habían trasladado al estado, comparado con los hallazgos de los pacientes que ya vivían allí (18). Estos resultados sugieren que la creencia de que la molécula resultará beneficiosa y el

mayor sacrificio para obtenerla redundarán en mayor beneficio. Por eso resulta esencial realizar estudios en los que se pueda poner en evidencia la eficacia de los cannabinoide excluyendo el efecto placebo.

En la Tabla 1 se presenta un resumen de la evidencia clínica que se tiene hasta la fecha con el uso del cannabis, y sus diferentes componentes, en el tratamiento de la epilepsia.

Tabla 1. Selección de los estudios farmacológicos con el uso de cannabinoide en pacientes con Epilepsia (Adaptado de 18).

Componentes y Tipo de Estudio	Dosis	Número de Participantes	Resultados	Citas
Canabinoides Aislados Oral				
THC Isomeros				
Serie de casos de chicos institucionalizados con discapacidad y epilepsia tratada 3-7 semanas		5	1 paciente sin crisis y 1 paciente casi sin crisis	Davis y Ramsey (1949) (20)
Cannabidiol				
Prospectivo, placebo-controlado, 3 meses ensayo, paciente adultos con epilepsia refractaria	200 mg/día	Tratamiento: 4 Placebo: 5	2 pacientes sin crisis, 1 mejoró. No hay informes de la frec de crisis basal	Mechoulan y Carlini (1978) (21)
Prospectivo, placebo-controlado, 8-18 semanas ensayo, pacientes adolescentes y adultos con epilepsia refractaria, crisis al menos 1 por semana	200-300 mg/día	Tratamiento: 8 Placebo: 7	4 pacientes sin crisis del grupo tratado y 1 paciente del grupo placebo. Somnolencia como efecto adverso	Cunha et al (1980) (22)
Prospectivo, placebo-controlado, 3 semanas ensayo, pacientes adultos institucionalizados con discapacidad y epilepsia refractaria	200-300 mg/día	Tratamiento: 6 Placebo: 6	No encontraron diferencias significativas entre los grupos. Somnolencia como efecto adverso	Ames y Cridland (1986) (23)
Prospectivo randomizado, doble ciego placebo-controlado, 6 meses cruzado ensayo, pacientes adultos con epilepsia refractaria	300 mg/día	12	No encontraron diferencias significativas entre los grupos. Somnolencia como efecto adverso	Tremblay y Sherman (1990) (24)
Extracto de Cannabidiol purificado oral				
Prospectivo, abierto, 12 semanas ensayo, pacientes chicos y adultos jóvenes con inicio de epilepsia severa en la niñez		137	Prospectivo, abierto, 12 semanas ensayo, pacientes chicos y adultos jóvenes con inicio de epilepsia severa en la niñez	Devinsky et al. (2015) (17)
Extracto de Cannabis oral				
Extracto de Cannabis Índica				

Reporte de un caso hombre de 40 años, epilepsia focal resistente a brómidos.	32 mg/día	1	Sin crisis 6 meses, al interrumpir el cannabis reaparecieron las crisis y luego se controlaron cuando volvió a tomar cannabis	Gowers (1881) (25)
Cannabidiol-Δ9-THC- con extractos de composición variada				
Encuesta a los participantes en Facebook a un grupo de padres de chicos con epilepsia severa	Cannabidiol: más de 28 mg/kg masa corporal/día - Δ 9-THC-: Mas de 0.8 mg/kg peso corporal/día	19	Mejoría con Cannabidiol- Δ 9-THC- 16 pac. (84%); 2 pac (11%) sin crisis	Porter y Jacobson (2013) (26)
Extracto de cannabis oral con alto ratio de Cannabidiol-Δ9-THC				
Reporte de un caso, un niño de 5 años con Síndrome de Dravet		1	Reducción de >90% de la frecuencia de crisis tónico-clónicas generalizadas, se pudo reducir otras drogas para la epilepsia	Maa y Figi (2014) (14)
Extracto de cannabis oral				
Retrospectivo, serie de de casos de chicos con epilepsia refractaria en un centro en Colorado		75	Reducción de >50% en la frec. de crisis en 25 pac. (33%)	Press et al. (2015) (15)
Cannabis cigarrillo				
Reporte de un caso de un hombre de 20 años con crisis tónico-clónicas generalizadas refractarias que fueron controladas		1	Crisis aumentaron luego de fumar marihuana	Keeler y Reifler (1967) (27)
Reporte de un caso de un hombre de 24 años con epilepsia generalizada refractaria		1	Reporte de un caso de un hombre de 24 años con epilepsia generalizada refractaria	Consroe et al. (1975) (28)
Reporte de un caso de un hombre de 29 años con epilepsia focal refractaria		1	Supresión de las crisis parciales complejas, y exacerbación al suspender el cannabis	Ellison et al. (1990) (12)
Reporte de un caso de un hombre de 45 años con parálisis cerebral y epilepsia focal refractaria		1	Reducción de >90% de las crisis nocturnas y de las crisis tónico-clónicas	Mortati et al. (2007) (13)
Encuesta de usuarios activos en un centro para pacientes con epilepsia secundaria		28	Reducción en la severidad de las crisis referido por 19 pacientes (68%); 15 pacientes (54%) refirieron reducción de la frecuencia de crisis	Gross et al. (2004) (29)
Encuesta de usuarios de cannabis en un centro para pacientes con epilepsia secundaria		Usuarios activos: 13 Ex usuarios: 297	Reducción en la frecuencia de las crisis referido por 2 usuarios activos (15%); aumento en la frecuencia y severidad de las crisis 7 ex usuarios (0.2%)	Hamerle et al. (2014) (30)

Situación en América Latina

En América Latina, además de las experiencias ya referidas en la Tabla 1, hay cuatro países que cuentan con la aprobación legislativa para el uso de cannabis medicinal, Chile, Puerto Rico, Uruguay y Colombia. En Chile una ley del 2014 legalizó el uso terapéutico de la marihuana, y en abril del 2016, cosechó la primera plantación de cannabis con fines medicinales autorizada por el gobierno nacional. En Puerto Rico, el uso medicinal fue legalizado por medio de una orden ejecutiva. Mientras que en Uruguay, quizás el país más revolucionario en la materia, fue aprobada la ley -sancionada el 10 de diciembre del 2013- que regula el mercado de esta planta, la producción (controlada por el Estado), la comercialización, la tenencia y los usos recreativos y medicinales, así como también su utilización con fines industriales. Uruguay se convirtió en el primer país del mundo en legalizar la venta y el cultivo de marihuana plenamente.

Situación en nuestro país

En Argentina existen diferentes legislaturas provinciales y de localidades, encabezadas por General Lamadrid, las cuales en 2015 y durante 2016, han votado la legalización del uso del cannabis medicinal. Por otra parte, la Comisión de Salud de la Cámara de Diputados de la Nación se ha mostrado muy activa y con una actitud positiva; hasta la fecha hay varios proyectos de leyes presentados por parte de diferentes diputados de las distintas bancadas políticas para legalizar el uso del cannabis medicinal. El organismo regulador de medicamentos (ANMAT) ha autorizado la importación del aceite de cannabis para los pacientes que presenten la indicación realizada por un profesional; el producto entra al país por la vía de "suplemento dietario". En septiembre de 2016, la provincia de Chubut ha establecido a través de una ley que se incorpore al vademécum de Salud Pública de la provincia el "*Charlotte Web*" (aceite de cannabis), para el tratamiento del síndrome de Dravet (epilepsia) y otras patologías que crea conveniente el ministro de Salud". De esta forma se permite que el aceite sea entregado en los hospitales públicos de la provincia, y también establece la incorporación dentro de la obra social provincial.

En nuestro país existe una ONG, CAMEDA¹, que nuclea pacientes, familiares, profesionales, investigadores y cannabis-cultivadores, que se dedica a diversos aspectos del uso de cannabis medicinal.

A partir de inicios del 2016, hemos comenzado un Estudio Observacional Abierto, del cual participan hasta la fecha aproximadamente 9 centros con alrededor de

50 pacientes incluidos, de diferentes edades, todos con epilepsia severa resistente a los fármacos para la epilepsia, excluida la posibilidad de tratamiento quirúrgico; alrededor del 60-70% han además experimentado dieta cetogénica y/o estimulador vagal. Alrededor de la mitad del grupo de pacientes utilizan el "aceite de Charlotte" y el resto obtiene el cannabis a partir de productos locales. El seguimiento se realiza en la consulta que habitualmente tienen estos pacientes con sus médicos de cabecera, y se les solicita llenar unas planillas para que completen la información sobre la frecuencia de crisis, la presencia de efectos adversos, y la calidad de vida, durante un mínimo de 12 semanas desde el inicio del tratamiento con cannabis; en todos los casos es agregado a la medicación que vienen recibiendo. Aún no fueron analizados los resultados. Estimamos se completará un primer análisis en diciembre de 2016.

Conclusiones

Sigue habiendo una gran resistencia entre los neurólogos en nuestro país en el uso del cannabis. Aunque no lo hemos cuantificado, parecería ser similar a lo observado en una encuesta realizada por la Liga Internacional de Epilepsia (19), en la que se observó que pocos especialistas acuerdan con el tratamiento de cannabis en la epilepsia, a diferencia de lo reportado por médicos generales, pacientes y público en general. Probablemente esto obedezca a la falta de legalidad en su uso, y por otra parte a la falta de evidencia segura.

Los datos preliminares de los estudios en humanos sugieren que el cannabis, en especial el cannabidiol, es efectivo en el tratamiento de algunos pacientes con epilepsia. Sin embargo, los datos disponibles son limitados y no permiten sacar conclusiones definitivas.

Únicamente ensayos clínicos randomizados con estudios doble-ciego, placebo controlados, utilizando preparaciones confiables y controladas de uno o más cannabinoides, nos brindarán información completa sobre la eficacia y seguridad de su uso.

Para poder realizar estos ensayos resulta necesario contar con legislación que autorice el uso de cannabis en epilepsia.

Conflicto de intereses

La autora manifiesta no tener conflictos de intereses ■

¹ Ver: www.cameda.org.ar.

Referencias bibliográficas

1. Organización Mundial de la Salud. «Plan de acción sobre Salud Mental 2013-2020». Catalogación por la Biblioteca de la OMS, 2013.
2. Melcon MO, Kochen S, Vergara RH. Prevalence and clinical features of epilepsy in Argentina. A community-based study. *Neuroepidemiology*. 2007; 28(1):8-15. Epub 2006 Dec 8.
3. Kochen S, Melcon MO. Prognosis of epilepsy in a community-based study: 8 years of follow-up in an Argentine community. *Acta Neurol Scand*. 2005 Dec; 112(6):370-4.
4. Brodie MJ, Barry SJ, Bamagous GA, Norrie JD, Kwan P. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. *Neurology* 2012; 78:1548-54.
5. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000; 342:314-9.
6. Perucca P, Gilliam FG. Adverse effects of antiepileptic drugs. *Lancet Neurol* 2012; 11: 792-802.
7. Schultes RE. Man and marihuana. *Nat Hist* 1973; 82:59.
8. Devane WA, Hanus L, Breuer A, et al. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science* 1992; 258:1946-9.
9. ElSohly M, Gul W. Constituents of cannabis sativa. In: Per-twee R, ed. Handbook of cannabis. Oxford, United Kingdom: Oxford University Press, 2014:3-22.
10. Ludányi A, Eross L, Czirják S, et al. Downregulation of the CB1 cannabinoid receptor and related molecular element-of the endocannabinoid system in epileptic human hippocampus. *J Neurosci* 2008; 28:2976-90.
11. Hill AJ, Hill TDM, Whalley BJ. The development of cannabinoid based therapies for epilepsy. In: Murillo-Rodriguez E, Onaivi ES, Darmani NA, Wagner E, eds. Endocannabinoids: molecular, pharmacological, behavioral and clinical features. Sharjah, United Arab Emirates: Bentham Science, 2013:164-204.
12. Ellison JM, Gelwan E, Ogletree J. Complex partial seizure symptoms affected by marijuana abuse. *J Clin Psychiatry* 1990; 51:439-40.
13. Mortati K, Dworetzky B, Devinsky O. Marijuana: an effective antiepileptic treatment in partial epilepsy? A case report and review of the literature. *Rev Neurol Dis* 2007; 4:103-6.
14. Maa E, Figi P. The case for medical marijuana in epilepsy. *Epilepsia* 2014; 55:783-6.
15. Press CA, Knupp KG, Chapman KE. Parental reporting of response to oral cannabis extracts for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsy Behav* 2015; 45:49-52.
16. Gloss D, Vickrey B. Cannabinoids for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 3: CD009270.
17. D. Friedman, O. Devinsky Cannabinoids in the Treatment of Epilepsy. *N Engl J Med* 2015; 373:1048-58.
18. O. Devinsky, E. Marsh, D. Friedman, E. Thiele, L. Laux, J. Sullivan, et al. Cannabidiol in patients with treatment resistant epilepsy: an open-label interventional trial. *The Lancet Neurology*, December 2015.
19. G. Mathern, L. Beninsig, A. Nehlig From the Editors: Fewer specialists support using medical marijuana and CBD in treating epilepsy patients compared with other medical professionals and patients: Result of Epilepsia's survey. *Epilepsia*, 56(1):1-6, 2015.
20. Davis JP, Ramsey HH. Anti-epileptic action of marijuana-active substances. *Fed Proc, Am Soc Exp Biol* 1949; 8:284.
21. Mechoulam R, Carlini EA. Toward drugs derived from cannabis. *Naturwissenschaften* 1978; 65:174-9.
22. Cunha JM, Carlini EA, Pereira AE, et al. Chronic administration of cannabidiol to healthy volunteers and epileptic patients. *Pharmacology* 1980; 21:175-85.
23. Ames FR, Cridland S. Anticonvulsant effect of cannabidiol. *S Afr Med J* 1986; 69: 14.
24. Tremblay B, Sherman M. Double-blind clinical study of cannabidiol as a secondary anticonvulsant. Presented at the Marijuana '90 International Conference on Cannabis and Cannabinoids, Kolymari, Crete, July 8-11, 1990. Abstract.
25. Gowers WR. Epilepsy and other chronic convulsive disorders. London: Churchill, 1881.
26. Porter BE, Jacobson C. Report of aparent survey of cannabidiol-enriched cannabis use in pediatric treatment-resistant epilepsy. *Epilepsy Behav* 2013; 29: 574-7.
27. Keeler MH, Reifler CB. Grand mal convulsions subsequent to marijuana use: case report. *Dis Nerv Syst* 1967; 28 474-5.
28. Consroe PF, Wood GC, Buchsbaum H. Anticonvulsant nature of marihuana smoking. *JAMA* 1975; 234:306-7.
29. Gross DW, Hamm J, Ashworth NL, Quigley D. Marijuana use and epilepsy: prevalence in patients of a tertiary care epilepsy center. *Neurology* 2004; 62:2095-7.
30. Hamerle M, Ghaeni L, Kowski A, Weissinger F, Holtkamp M. Cannabis and other illicit drug use in epilepsy patients. *Eur J Neurol* 2014; 21:167-70.