

# Cannabidiol como terapia alternativa en el tratamiento de epilepsia refractaria en pacientes pediátricos

## ARTÍCULO DE REVISIÓN AR

### *Cannabidiol as an alternative therapy in the treatment of refractory epilepsy in pediatric patients*

Diego Leonardo Calucho Aguilar<sup>1</sup>, Patricia Lorena Paredes Lascano<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Facultad de Medicina, Universidad Técnica de Ambato. Ambato, Ecuador.

<sup>2</sup> Hospital General Docente Ambato. Ambato, Ecuador.

## Resumen

**Introducción:** La epilepsia refractaria, presente en el 30% de los pacientes pediátricos, representa un desafío clínico significativo. El cannabidiol (CBD) se propone como una alternativa terapéutica prometedora. **Objetivo:** Analizar la evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad del CBD en el tratamiento de la epilepsia refractaria en pacientes pediátricos mediante una revisión sistemática de la literatura. **Metodología:** Se realizó una revisión sistemática siguiendo las directrices PRISMA. Se consultaron las bases de datos PubMed/MEDLINE y Scopus para identificar estudios publicados entre enero 2020 y septiembre 2024. Se incluyeron ensayos clínicos controlados aleatorizados y estudios observacionales que evaluaran la eficacia y/o seguridad del CBD en pacientes pediátricos con epilepsia refractaria. **Resultados:** Se incluyeron 9 estudios que cumplieron los criterios de selección. Los hallazgos indican una reducción significativa en la frecuencia de crisis epilépticas en 56-78% de los pacientes tratados con CBD, con algunos estudios reportando reducciones superiores al 50% en la frecuencia de convulsiones. La eficacia se mantuvo en seguimientos de hasta 156 semanas. El CBD mostró un perfil de seguridad favorable, con eventos adversos generalmente leves a moderados, incluyendo somnolencia, disminución del apetito y diarrea. Varios estudios reportaron mejoras en la calidad de vida y funcionamiento cognitivo de los pacientes, evaluadas mediante herramientas estandarizadas. **Conclusiones:** La evidencia actual sugiere que el CBD podría ser una opción terapéutica eficaz y segura para el tratamiento de la epilepsia refractaria en pacientes pediátricos. Se requieren estudios adicionales para establecer protocolos de dosificación óptimos y evaluar los efectos a largo plazo.

**Palabras clave:** Cannabidiol, Epilepsia Refractaria, Pediatría, Anticonvulsivantes, Revisión Sistemática (Fuente: DeCS BIREME).

## Abstract

**Introduction:** Refractory epilepsy, present in 30% of pediatric patients, represents a significant clinical challenge. Cannabidiol (CBD) has been proposed as a promising therapeutic alternative. **Objective:** To analyze the available evidence on the efficacy and safety of CBD in the treatment of refractory epilepsy in pediatric patients through a systematic literature review. **Methods:** A systematic review was conducted following PRISMA guidelines. PubMed/MEDLINE and Scopus databases were searched to identify studies published between January 2020 and September 2024. Randomized controlled trials and observational studies evaluating the efficacy and/or safety of CBD in pediatric patients with refractory epilepsy were included. **Results:** Nine studies meeting the selection criteria were included. The findings indicate a significant reduction in seizure frequency in 56–78% of patients treated with CBD, with some studies reporting seizure frequency reductions exceeding 50%. Efficacy was sustained over follow-up periods of up to 156 weeks. CBD demonstrated a favorable safety profile, with adverse events generally mild to moderate, including drowsiness, decreased appetite, and diarrhea. Several studies reported improvements in patients' quality of life and cognitive functioning, assessed using standardized tools. **Conclusions:** Current evidence suggests that CBD may be an effective and safe therapeutic option for the treatment of refractory epilepsy in pediatric patients. Further studies are needed to establish optimal dosing protocols and evaluate long-term effects.

**Keywords:** Cannabidiol, Drug Resistant Epilepsy, Pediatrics, Anticonvulsants, Systematic Review (Source: MeSH NLM).

DOI: [10.26722/rpmi.2024.v9n4.811](https://doi.org/10.26722/rpmi.2024.v9n4.811)

## Información del artículo

### Fecha de recibido

20 de octubre del 2024

### Fecha de aprobado

15 de diciembre del 2024

### Correspondencia

Diego Leonardo Calucho Aguilar  
[diegocalucho@gmail.com](mailto:diegocalucho@gmail.com)

### Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

### Contribuciones de autoría

DLC: Conceptualización, investigación, análisis formal, metodología, redacción-borrador original y redacción - revisión y edición. PLPL: Conceptualización, investigación, análisis formal, metodología, supervisión y redacción- revisión y edición. Ambos autores aprobaron la versión final a publicar.

### Financiamiento

Autofinanciado.

### Citar como

Calucho Aguilar DL, Paredes Lascano PL. Cannabidiol como terapia alternativa en el tratamiento de epilepsia refractaria en pacientes pediátricos. Rev Per Med Integr. 2024;9(4):x-x. doi:[10.26722/rpmi.2024.v9n4.811](https://doi.org/10.26722/rpmi.2024.v9n4.811)

## Introducción

La epilepsia es uno de los trastornos neurológicos más comunes en la población pediátrica, afectando aproximadamente a 50 millones de personas en todo el mundo, de las cuales cerca del 30% son niños [1]. A pesar de los avances en el tratamiento farmacológico de la epilepsia, se estima que alrededor del 30% de los pacientes desarrollan epilepsia refractaria, también conocida como epilepsia farmacorresistente o intratable [2]. Esta condición se caracteriza por la persistencia de crisis epilépticas a pesar del uso adecuado de al menos dos fármacos antiepilépticos, lo que plantea un desafío significativo para los pacientes, sus familias y los profesionales de la salud.

En los últimos años, el cannabidiol (CBD), un compuesto no psicoactivo derivado de la planta *Cannabis sativa*, ha surgido como una prometedora opción terapéutica para el tratamiento de la epilepsia refractaria en pacientes pediátricos. El interés en el CBD se ha incrementado sustancialmente debido a su perfil de seguridad favorable y su potencial eficacia en la reducción de la frecuencia de las crisis epilépticas [3]. Estudios preclínicos han demostrado que el CBD posee propiedades anticonvulsivantes, neuroprotectoras y antiinflamatorias, lo que sugiere un mecanismo de acción múltiple en el control de las crisis epilépticas [4].

La aprobación por parte de la FDA en 2018 del Epidiolex®, una formulación oral purificada de CBD, para el tratamiento de las crisis asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut y el síndrome de Dravet en pacientes a partir de los 2 años de edad, marcó un hito significativo en el campo de la epileptología pediátrica [5]. Esta aprobación se basó en los resultados de ensayos clínicos que demostraron una reducción significativa en la frecuencia de las crisis en comparación con el placebo, así como un perfil de seguridad aceptable [6].

A pesar de estos avances prometedores, el uso de CBD en el tratamiento de la epilepsia refractaria en pacientes pediátricos sigue siendo un tema de debate y continua investigación. Cuestiones como la dosificación óptima, las interacciones farmacológicas, los efectos a largo plazo y la eficacia en diferentes tipos de epilepsia aún requieren una evaluación más exhaustiva [7]. Además, la variabilidad en la calidad y composición de los productos de CBD disponibles en el mercado plantea desafíos adicionales para su uso clínico y la interpretación de los resultados de investigación [8].

El impacto de la epilepsia refractaria en la calidad de vida de los pacientes pediátricos y sus familias es considerable, afectando el desarrollo cognitivo, el rendimiento académico, las relaciones sociales y la salud mental [9]. En este contexto, la búsqueda de terapias alternativas eficaces y seguras como el CBD adquiere una importancia crucial. La posibilidad de reducir la frecuencia y severidad de las crisis, así como de disminuir la carga de medicamentos antiepilépticos convencionales, podría tener un impacto significativo en el bienestar general de estos pacientes [10].

Es por ello que, la exploración del cannabidiol como terapia alternativa para la epilepsia refractaria en pacientes pediátricos representa un área de investigación prometedora y en rápida evolución. La presente revisión bibliográfica tiene como objetivo analizar la evidencia científica más reciente sobre la eficacia y seguridad del CBD en este contexto, con el fin de proporcionar una visión integral que pueda sustentar la práctica clínica y orientar futuras investigaciones en este campo crucial de la neurología pediátrica.

## Metodología

### Diseño de estudio

Se realizó una revisión bibliográfica sistemática de la literatura científica publicada entre enero de 2020 y septiembre de 2024. Para garantizar la calidad y transparencia de la revisión, se siguieron las directrices PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) [11].

### Fuentes de información

Para la recopilación de información, se consultaron las bases de datos electrónicas PubMed/MEDLINE y Scopus. Adicionalmente, se llevó a cabo una revisión de las referencias de los artículos seleccionados para identificar estudios adicionales que pudieran ser pertinentes para la investigación.

La estrategia de búsqueda se basó en la utilización de palabras clave y términos MeSH específicos, combinados mediante operadores booleanos. Los términos principales incluyeron "cannabidiol", "CBD", "epilepsia", "convulsiones", "refractaria", "resistente a fármacos", "intratable", "pediátrico", "niños" y "adolescentes". La estrategia utilizada se puede visualizar en la Tabla 1.

Tabla 1. Estrategia de búsqueda

| Estrategia de búsqueda en PUBMED |                                                                                                                                                                                                         |
|----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| #1                               | "Cannabidiol"[Mesh] OR "cannabidiol"[tiab] OR "CBD"[tiab]) AND ("Epilepsy"[Mesh] OR "epilepsy"[tiab] OR "seizures"[tiab] OR "convulsions"[tiab]                                                         |
| #2                               | "Drug Resistant Epilepsy"[Mesh] OR "refractory"[tiab] OR "drug-resistant"[tiab] OR "intractable"[tiab] OR "pharmacoresistant"[tiab]                                                                     |
| #3                               | "Pediatrics"[Mesh] OR "Child"[Mesh] OR "Adolescent"[Mesh] OR "pediatric"[tiab] OR "paediatric"[tiab] OR "child"[tiab] OR "children"[tiab] OR "adolescent"[tiab] OR "adolescents"[tiab] OR "youth"[tiab] |
| #4                               | "2020/01/01"[Date- Publication] : "2024/09/30"[Date- Publication]                                                                                                                                       |
| #5                               | English[lang] OR Spanish[lang]                                                                                                                                                                          |
| #6                               | #1 AND #2 AND #3 AND #4 AND #5                                                                                                                                                                          |
| Estrategia de búsqueda en Scopus |                                                                                                                                                                                                         |
| #1                               | TITLE-ABS-KEY (cannabidiol OR cbd)                                                                                                                                                                      |
| #2                               | TITLE-ABS-KEY (epilepsy OR seizures OR convulsions)                                                                                                                                                     |
| #3                               | TITLE-ABS-KEY (refractory OR "drug-resistant" OR intractable OR pharmacoresistant)                                                                                                                      |
| #4                               | TITLE-ABS-KEY (pediatric OR paediatric OR child OR children OR adolescent OR adolescents OR youth)                                                                                                      |
| #5                               | PUBYEAR > 2019 AND PUBYEAR < 2025                                                                                                                                                                       |
| #6                               | LIMIT-TO (DOCTYPE , "ar") OR LIMIT-TO ( DOCTYPE , "re" ) )                                                                                                                                              |
| #7                               | LIMIT-TO (LANGUAGE , "English") OR LIMIT-TO (LANGUAGE , "Spanish")                                                                                                                                      |
| #8                               | #1 AND #2 AND #3 AND #4 AND #5 AND #6 AND #7                                                                                                                                                            |

Criterios de selección

Los criterios de inclusión para la selección de estudios comprendieron: publicaciones en inglés o español entre enero de 2020 y septiembre de 2024, ensayos clínicos controlados aleatorizados, estudios observacionales prospectivos y retrospectivos. Se incluyeron estudios que evalúen la eficacia y/o seguridad del cannabidiol en el tratamiento de la epilepsia en pacientes pediátricos (hasta los 17 años de edad) con epilepsia refractaria.

Por otro lado, se excluyeron estudios in vitro o en modelos animales, reportes de casos o series de casos con menos de 10 pacientes, artículos de opinión, editoriales o cartas al editor, así como estudios que no proporcionen datos originales o análisis cuantitativos.

Definición de términos clave

Para asegurar la claridad en la interpretación de los resultados, es importante establecer las definiciones operativas utilizadas en esta revisión. El término CBD farmacéutico hace referencia al cannabidiol altamente

purificado (>98% de pureza) producido bajo estándares farmacéuticos controlados, como Epidiolex®, que ha sido aprobado por agencias reguladoras como la FDA. Por otro lado, el término CBD enriquecido se utiliza para describir extractos de cannabis que han sido procesados para aumentar su concentración de cannabidiol mientras mantienen cantidades mínimas de otros cannabinoides; estos productos típicamente contienen más del 60% de CBD pero pueden incluir trazas de otros compuestos de la planta. Estas definiciones son fundamentales para contextualizar adecuadamente los hallazgos reportados en los diferentes estudios incluidos en esta revisión.

Extracción de datos

Para la extracción de datos, se diseñó un formulario estandarizado que permitirá recopilar información crucial de cada estudio, incluyendo características del estudio y de la población, detalles de la intervención, resultados primarios y secundarios, y conclusiones principales.

Tabla 2. Resumen de los estudios encontrados

| Au-<br>tor/año                 | Resumen                                                                                                                                                                                                            | Diseño del estudio                                                                    | Metodología                                                                              | Intervención                                                                                                                                                          | Resultado medido                                                                                                              | Principales hallazgos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|--------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| U. Raucci<br>et al.,<br>2020   | Revisión integral sobre el uso del cannabidiol (CBD) para el tratamiento de epilepsias refractarias en pediatría.                                                                                                  | Artículo de revisión de la evidencia existente.                                       | No se menciona una metodología específica ya que es un artículo de revisión.             | 1. Preparación de CBD de grado farmacéutico<br>2. Extracto herbal de cannabis enriquecido con CBD<br>3. CBD purificado (Epidiolex) a 20 mg/kg/día o 10 mg/kg/día      | 1. Reducción de la frecuencia de convulsiones<br>2. Mejora de la calidad de vida<br>3. Seguridad y tolerabilidad              | - El CBD ha demostrado beneficios en la reducción de la frecuencia de convulsiones en niños con epilepsia resistente.<br>- Ensayos clínicos controlados mostraron buenos resultados en los síndromes de Lennox-Gastaut y Dravet.<br>- El CBD ha sido aprobado por la FDA y EMA como tratamiento complementario para estos síndromes. |
| V. M. Golub<br>et al.,<br>2020 | Descripción general sobre el uso del cannabidiol para tratar la epilepsia refractaria y los trastornos convulsivos, incluyendo los mecanismos de acción y la utilidad clínica de los tratamientos con base de CBD. | No se menciona un diseño específico (revisión).                                       | No se menciona una metodología.                                                          | Productos enriquecidos con cannabidiol como Epidiolex, utilizados como terapia complementaria.                                                                        | 1. Eficacia y seguridad del CBD<br>2. Eficacia a largo plazo en el tratamiento de la epilepsia y convulsiones en adultos.     | - Epidiolex fue aprobado por la FDA en 2018 para los síndromes de Lennox-Gastaut y Dravet.<br>- El CBD ha demostrado ser seguro y eficaz para las convulsiones resistentes en niños.                                                                                                                                                 |
| A. Herlopian<br>et al., 2020   | Estudio sobre el uso de CBD purificado para espasmos epileptícticos refractarios de inicio en la infancia.                                                                                                         | Estudio abierto, no controlado, de un solo brazo.                                     | Inscripción de 9 pacientes, administración de CBD y mediciones durante 12 meses.         | CBD farmacéutico purificado como tratamiento complementario para espasmos epileptícticos refractarios. Dosis inicial de 5 mg/kg/día, incrementada hasta 25 mg/kg/día. | 1. Frecuencia de convulsiones<br>2. Eventos adversos<br>3. Cambios cognitivos y conductuales informados por los padres.       | - El 56-78% de los pacientes experimentó una reducción significativa en los espasmos.<br>- El 33% se volvió libre de convulsiones después de 2 meses.                                                                                                                                                                                |
| R. Caraballo<br>et al., 2022   | Estudio sobre el uso a largo plazo de cannabis medicinal enriquecido con CBD como terapia complementaria para epilepsias refractarias.                                                                             | Estudio de cohorte prospectivo sin aleatorización ni grupo control.                   | Inscripción de 59 niños, duración media del tratamiento de 20 meses.                     | Uso de cannabis medicinal enriquecido con CBD como terapia complementaria a los medicamentos anticonvulsivos.                                                         | 1. Eficacia del cannabis medicinal enriquecido con CBD<br>2. Seguridad y tolerabilidad                                        | - El 78% de los niños experimentó una reducción $\geq 50\%$ en la frecuencia de convulsiones.<br>- El 47.5% tuvo una disminución $>75\%$ .<br>- El 11.9% de los niños quedó libre de convulsiones.                                                                                                                                   |
| Y. D. Park<br>et al.,<br>2020  | Evaluación de la eficacia y seguridad a largo plazo del CBD en epilepsia resistente al tratamiento en un programa de acceso expandido.                                                                             | Programa de acceso expandido, no aleatorizado, no controlado.                         | Registro diario de convulsiones, frecuencia y eventos adversos durante 36 meses.         | CBD purificado de origen vegetal (Epidiolex), con dosis de hasta 50 mg/kg/día.                                                                                        | 1. Seguridad del tratamiento con CBD<br>2. Cambios en la frecuencia y tipo de convulsiones<br>3. Días sin convulsiones        | - Reducción significativa de convulsiones mayores (54-72%) y totales (61-70%) en 36 meses.<br>- Aumento de los días libres de convulsiones.                                                                                                                                                                                          |
| D. Reddy,<br>2022              | Revisión de las bases terapéuticas y clínicas del CBD para convulsiones difíciles de tratar en niños y adultos.                                                                                                    | Ensayos clínicos aleatorizados con limitaciones en farmacodinámica y farmacocinética. | No se menciona una metodología específica.                                               | CBD altamente purificado para formas raras y refractarias de epilepsia.                                                                                               | 1. Reducción de convulsiones<br>2. Perfil de seguridad y tolerabilidad                                                        | - El CBD tiene un espectro amplio de eficacia en convulsiones difíciles de tratar.<br>- Problemas no resueltos: interacciones medicamentosas y falta de pautas claras.                                                                                                                                                               |
| A. D. Patel<br>et al., 2021    | Análisis de seguridad y eficacia a largo plazo del tratamiento complementario con CBD en el síndrome de Lennox-Gastaut.                                                                                            | Extensión de etiqueta abierta (OLE) de ensayos clínicos previos.                      | Evaluación de la seguridad y eficacia a largo plazo del CBD en 53 sitios.                | CBD purificado, titulado de 2.5 a 30 mg/kg/día.                                                                                                                       | 1. Seguridad a largo plazo<br>2. Reducción de convulsiones<br>3. Impresión global del cambio por parte de pacientes/cuidador. | - Reducción sostenida de convulsiones hasta 156 semanas.<br>- El 87% de los pacientes reportó mejoras en su condición.                                                                                                                                                                                                               |
| M. Tzadok<br>et al.,<br>2022   | Estudio retrospectivo sobre la efectividad y seguridad del aceite de cannabis enriquecido con CBD en niños con epilepsia refractaria.                                                                              | Estudio retrospectivo, no controlado.                                                 | Análisis retrospectivo de 114 niños tratados con aceite de cannabis enriquecido con CBD. | Aceite de cannabis artesanal enriquecido con CBD como tratamiento a largo plazo para epilepsia refractaria.                                                           | Frecuencia de convulsiones en niños con epilepsia refractaria.                                                                | - El 73.3% de los pacientes experimentó mejora en la frecuencia de convulsiones.<br>- El 59% tuvo una reducción $>50\%$ tras un año de tratamiento.                                                                                                                                                                                  |

Este enfoque sistemático facilitó la comparación y análisis de los datos extraídos de los diferentes estudios.

## Análisis de datos

La síntesis de los datos se realizó de forma narrativa, empleando un enfoque de análisis cualitativo. Este método permitió una revisión exhaustiva y una interpretación detallada de los hallazgos de los estudios incluidos. La información se organizó por temas clave, incluyendo la eficacia del cannabidiol en la reducción de crisis epilépticas, su perfil de seguridad, y su impacto en la calidad de vida de los pacientes pediátricos con epilepsia refractaria. Este enfoque cualitativo facilitó la identificación de patrones, tendencias y discrepancias entre los diferentes estudios, proporcionando una visión integral de la evidencia actual.

Es importante destacar que, debido a la naturaleza heterogénea de los estudios y la decisión de no realizar un metaanálisis, los resultados se presentaron de manera descriptiva, resaltando los hallazgos más relevantes y consistentes en la literatura revisada.

## Resultados

Inicialmente, se identificaron 385 registros: 267 de Scopus y 118 de Pubmed. Tras eliminar duplicados, se cribaron 251 registros únicos, de los cuales 230 fueron excluidos basándose en títulos y resúmenes. Se evaluaron 21 artículos de texto completo para elegibilidad, excluyendo 12 por no cumplir con los criterios específicos. Finalmente, 9 estudios fueron incluidos en la síntesis cualitativa [12–19] (Figura 1 y Tabla 2).

En términos de eficacia, múltiples estudios reportan una reducción significativa en la frecuencia de las crisis epilépticas. Raucci et al (2020) [12] y Golub et al (2020) [13] en sus revisiones, destacan que el CBD, ya sea en forma pura o como extracto de cannabis, ha demostrado efectos beneficiosos en la reducción de la frecuencia de convulsiones en niños con epilepsia resistente a fármacos. Estudios más específicos, como el de Herlopian (2020) [19], reportaron que entre el 56% y el 78% de los pacientes experimentaron una reducción de más del 50% en la frecuencia de los espasmos epilépticos. De manera similar, Caraballo et al (2022) [14] encontraron que el 78% de los niños tratados con CBD enriquecido lograron una reducción del 50% o más en la frecuencia de las convulsiones.

La investigación de Park et al (2020) [15] sobre la eficacia a largo plazo del CBD mostró resultados particularmente alentadores, con una reducción del 54-72% en las convulsiones mayores durante un período de 36 meses. Estos hallazgos son respaldados por el estudio de Patel et al (2021) [17], que observó una reducción sostenida de las convulsiones hasta por 156 semanas de tratamiento con CBD.

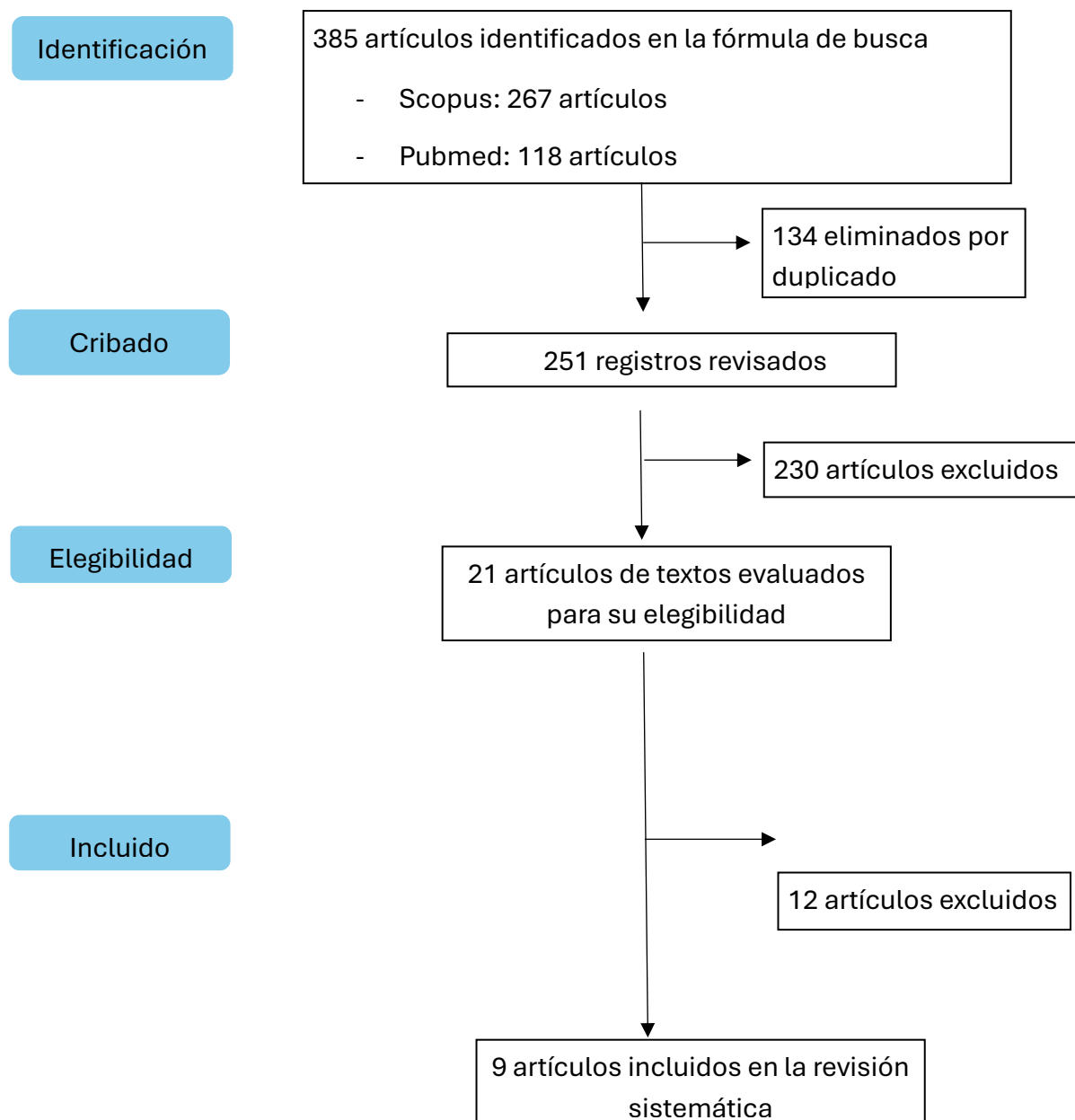
En cuanto a la seguridad y tolerabilidad, los estudios revisados indican que el CBD es generalmente bien tolerado en pacientes pediátricos. Golub et al (2020) [13] señalaron que el CBD como terapia adicional ha demostrado ser seguro para el tratamiento de convulsiones resistentes en niños. El estudio de Patel et al (2021) [17] sobre el uso a largo plazo de CBD como terapia adicional mostró un perfil de seguridad similar al observado en los ensayos controlados originales.

Es importante destacar que estos beneficios se han observado en diversos tipos de epilepsia refractaria. Reddy (2022) [16] señala en su revisión que el CBD ha demostrado ser un medicamento anticonvulsivo seguro y eficaz con un amplio espectro de eficacia en múltiples tipos de convulsiones, incluyendo aquellas asociadas con epilepsias graves de inicio en la infancia. Esto sugiere que el CBD podría ser una opción terapéutica valiosa para una amplia gama de pacientes pediátricos con epilepsia refractaria.

Los estudios incluidos utilizaron diversas herramientas estandarizadas para evaluar la calidad de vida y el funcionamiento de los pacientes.

Patel et al. (2021) [17] emplearon la Escala de Impresión Global de Cambio del Cuidador (Caregiver Global Impression of Change, CGIC) y la Escala de Impresión Global de Cambio del Sujeto (Subject Global Impression of Change, SGIC) para evaluar los cambios en el estado general de los pacientes. Park et al. (2020) [15] utilizaron el Cuestionario de Calidad de Vida en Epilepsia Pediátrica (Quality of Life in Childhood Epilepsy Questionnaire, QOLCE-55) para medir aspectos específicos como la función cognitiva, el bienestar emocional y la participación social.

Tzadok et al. (2022) [18] implementaron la Escala de Comportamiento Adaptativo de Vineland (Vineland Adaptive Behavior Scale) para evaluar cambios en el funcionamiento adaptativo de los pacientes. Herlopian et al. (2020) [19] utilizaron registros diarios de los cuidadores y la Escala de Evaluación del Comportamiento Infantil (Child Behavior Checklist, CBCL) para documentar



**Figura 1.** Diagrama de flujo

cambios en el comportamiento y funcionamiento cognitivo.

Estas herramientas validadas proporcionaron medidas objetivas para evaluar el impacto del tratamiento más allá del control de las crisis epilépticas.

Finalmente, además de la reducción en la frecuencia de las convulsiones, algunos estudios reportaron mejoras adicionales. Por ejemplo, Tzadok et al (2022) [18] encontraron que el 73.3% de los pacientes experimentaron alguna mejora en la frecuencia de las convulsiones en el tratamiento con aceite de cannabis enriquecido con CBD. Además, varios estudios mencionaron mejoras en

la calidad de vida y en el funcionamiento cognitivo y conductual de los pacientes, aunque estos resultados requieren una investigación más detallada.

## Discusión

### Eficacia del CBD en la reducción de crisis epilépticas

La evidencia acumulada en los últimos años respalda firmemente la eficacia del CBD en la reducción de la frecuencia de crisis epilépticas en pacientes pediátricos con epilepsia refractaria. Los estudios revisados muestran consistentemente que una proporción significativa de

pacientes experimenta una reducción sustancial en la frecuencia de las convulsiones tras el inicio del tratamiento con CBD. Por ejemplo, Caraballo et al. (2022) [14] reportaron que el 78% de los niños tratados con CBD-enriquecido como terapia adyuvante lograron una reducción del 50% o más en la frecuencia de las convulsiones, con un 47.5% alcanzando una reducción superior al 75%. Estos resultados son particularmente alentadores considerando la naturaleza refractaria de la epilepsia en estos pacientes.

La eficacia del CBD parece mantenerse a largo plazo, como lo demuestra el estudio de Park et al. (2020) [15], que observaron una reducción estadísticamente significativa del 54-72% en las convulsiones mayores durante un período de seguimiento de 36 meses. Esta persistencia del efecto terapéutico es crucial en el manejo de condiciones crónicas como la epilepsia refractaria. Además, Patel et al. (2021) [17] corroboraron estos hallazgos en su estudio de extensión a largo plazo, observando reducciones sostenidas en las crisis de caída y en las convulsiones totales por hasta 156 semanas de tratamiento con CBD.

Es importante destacar que la eficacia del CBD se ha demostrado en diversos síndromes epilépticos pediátricos. Raucci et al. (2020) [12] señalaron en su revisión que los ensayos controlados con placebo de CBD puro han mostrado buenos resultados en pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut y síndrome de Dravet, proporcionando evidencia de Clase I. Esta amplitud de eficacia sugiere que el CBD podría tener un mecanismo de acción que aborda aspectos fundamentales de la epileptogénesis común a diversos síndromes.

Sin embargo, es necesario reconocer que la respuesta al tratamiento con CBD no es uniforme en todos los pacientes. Herlopian et al. (2020) [19], en su estudio abierto sobre espasmos epilépticos refractarios, encontraron que entre el 56% y el 78% de los pacientes experimentaron una reducción significativa (>50%) en la frecuencia de los espasmos. Aunque estos resultados son alentadores, también indican que una proporción de pacientes puede no responder al tratamiento con CBD. Esta variabilidad en la respuesta subraya la necesidad de identificar factores predictivos de eficacia y de personalizar el tratamiento según las características individuales del paciente.

A pesar de la heterogeneidad en las formulaciones de CBD utilizadas en los diferentes estudios, desde CBD puro farmacéutico hasta extractos de cannabis enriquecidos con CBD, la consistencia en los resultados positivos es notable. Tzadok et al. (2022) [18], utilizando aceite de cannabis artesanal enriquecido con CBD, reportaron que el 73.3% de los pacientes experimentaron alguna mejora en la frecuencia de las convulsiones. Esta coherencia en los resultados a través de diferentes preparaciones de CBD sugiere un efecto robusto del compuesto, aunque también plantea cuestiones sobre la estandarización y la comparabilidad entre estudios.

## Seguridad y tolerabilidad a largo plazo

La seguridad y tolerabilidad a largo plazo del CBD en el tratamiento de la epilepsia refractaria pediátrica es un aspecto crucial que ha sido abordado en varios de los estudios analizados. En general, la evidencia sugiere que el CBD es bien tolerado y tiene un perfil de seguridad favorable, incluso en tratamientos prolongados. Golub et al. (2020) [13] señalaron en su revisión que el CBD como terapia adyuvante ha demostrado ser generalmente seguro para el tratamiento de convulsiones resistentes en niños con epilepsia de inicio temprano severa. Esta observación es particularmente relevante dado que los pacientes con epilepsia refractaria requieren tratamientos a largo plazo.

El estudio de extensión a largo plazo realizado por Patel et al. (2021) [17] proporciona datos valiosos sobre la seguridad del CBD en períodos prolongados. Los autores reportaron que el perfil de seguridad del CBD como tratamiento adyuvante a largo plazo fue similar al observado en los ensayos controlados aleatorizados originales. Este hallazgo es tranquilizador, ya que sugiere que no surgen nuevos problemas de seguridad significativos con el uso prolongado de CBD. Además, la mayoría de los eventos adversos reportados fueron de intensidad leve a moderada, lo que respalda aún más la tolerabilidad del CBD en esta población vulnerable.

Sin embargo, es importante señalar que se han observado algunos eventos adversos asociados con el uso de CBD. Park et al. (2020) [15] informaron que todos los pacientes en su estudio experimentaron al menos un evento adverso durante el período de tratamiento de 36 meses. Interesantemente, encontraron que los pacientes que pasaron a una dosis más alta de CBD (>25 mg/kg/día) inicialmente reportaron más eventos adversos, pero la tasa promedio de eventos adversos fue significativamente menor después de pasar a la dosis más alta. Esto sugiere que puede haber un período de

adaptación al aumentar la dosis de CBD, tras el cual la tolerabilidad mejora.

En cuanto a los eventos adversos específicos, los estudios revisados generalmente reportan efectos secundarios leves y transitorios. Caraballo et al. (2022) [14] encontraron que el tratamiento a largo plazo con CBD enriquecido como terapia adyuvante fue bien tolerado, con pocos eventos adversos graves. Es importante destacar que la mayoría de los estudios no reportaron problemas de seguridad que llevaran a una alta tasa de suspensión del tratamiento, lo que sugiere que los beneficios percibidos del CBD generalmente superan los potenciales efectos secundarios. No obstante, se necesita más investigación para comprender completamente los efectos a largo plazo del CBD en el desarrollo neurológico de los pacientes pediátricos.

Los estudios revisados reportaron eventos adversos específicos que fueron generalmente de intensidad leve a moderada. Los más comunes incluyeron somnolencia (15-25% de los pacientes), disminución del apetito (13-20%), diarrea (9-15%), y fatiga (11-17%). Park et al. [15] observaron que estos efectos secundarios tendían a resolverse espontáneamente o con ajustes menores de la dosis. Caraballo et al. [14] reportaron que solo el 5% de los pacientes discontinuaron el tratamiento debido a eventos adversos, principalmente por elevación de enzimas hepáticas, que se normalizaron tras la suspensión del CBD. Patel et al. [17] encontraron que la incidencia de eventos adversos disminuyó significativamente después de los primeros tres meses de tratamiento, sugiriendo el desarrollo de tolerancia. En cuanto a las interacciones medicamentosas, se observó que el CBD puede aumentar los niveles séricos de clobazam y su metabolito activo N-desmetilclobazam, requiriendo en algunos casos ajustes de dosis de este antiepiléptico.

### **Impacto en la calidad de vida y funcionamiento cognitivo**

Además de su efecto sobre la frecuencia de las crisis epilépticas, el impacto del CBD en la calidad de vida y el funcionamiento cognitivo de los pacientes pediátricos con epilepsia refractaria es un aspecto crucial que merece atención. Varios estudios incluidos en esta revisión han reportado mejoras en estos ámbitos, aunque la evidencia es más limitada y variable en comparación con los datos sobre la reducción de convulsiones. Herlopian et al. (2020) [19] observaron mejoras en el funcionamiento cognitivo y conductual de los pacientes tratados con CBD, según lo informado por los padres. Aunque estas observaciones son subjetivas, sugieren un potencial beneficio del CBD más allá del control de las crisis.

El estudio de Patel et al. (2021) [17] proporciona información valiosa sobre la percepción de mejoría general en los pacientes tratados con CBD a largo plazo. Los autores reportaron que la mayoría de los pacientes o cuidadores ( $\geq 87\%$ ) informaron un avance positivo en la condición general a lo largo del estudio, que duró hasta 156 semanas. Esta percepción sostenida de mejora podría reflejar no solo una reducción en la frecuencia de las crisis, sino también una mejor calidad de vida general, aunque se necesitan medidas más objetivas y estandarizadas para confirmar estos hallazgos.

Es importante señalar que la relación entre la reducción de las crisis y el progreso en la calidad de vida no siempre es directa. Algunos pacientes pueden experimentar cambios significativos en su funcionamiento diario incluso con reducciones modestas en la frecuencia de las crisis. Por ejemplo, Tzadok et al. (2022) [18] encontraron que el 73.3% de los pacientes experimentaron disminución en la frecuencia de las convulsiones con el tratamiento de aceite de cannabis enriquecido con CBD, pero no proporcionaron datos específicos sobre cambios en la calidad de vida. Esto subraya la necesidad de incluir medidas estandarizadas de calidad de vida y funcionamiento cognitivo en futuros estudios sobre el uso de CBD en epilepsia pediátrica.

Sin embargo, es crucial reconocer que la variabilidad en las formulaciones de CBD utilizadas en los diferentes estudios, así como la heterogeneidad de los síndromes epilépticos tratados, dificultan la generalización de los hallazgos sobre calidad de vida y funcionamiento cognitivo. Además, factores como la edad de inicio del tratamiento, la duración de la epilepsia antes del inicio del CBD, y las comorbilidades asociadas pueden influir significativamente en estos resultados. Por lo tanto, se necesitan estudios más amplios y a largo plazo, con medidas estandarizadas de calidad de vida y función cognitiva, para comprender completamente el impacto del CBD en estos aspectos cruciales del bienestar del paciente [20].

### **Conclusiones y recomendaciones**

La evidencia acumulada en los estudios revisados sugiere que el CBD es una opción terapéutica prometedora para el tratamiento de la epilepsia refractaria en pacientes pediátricos. Los resultados muestran consistentemente una reducción significativa en la frecuencia de las crisis epilépticas, con un perfil de seguridad generalmente favorable a largo plazo. Además, se han observado mejoras en la calidad de vida y el funcionamiento cognitivo de los pacientes, aunque estos hallazgos

requieren una investigación más detallada. La eficacia del CBD se ha demostrado en diversos síndromes epilépticos, incluyendo el síndrome de Lennox-Gastaut y el síndrome de Dravet, lo que sugiere un amplio espectro de aplicación. Sin embargo, la variabilidad en las formulaciones de CBD utilizadas y la heterogeneidad de los diseños de estudio limitan en cierta medida la generalización de los resultados.

Basándose en los hallazgos de esta revisión, se podría comenzar a considerar el CBD como una opción terapéutica adicional en el manejo de la epilepsia refractaria en pacientes pediátricos, especialmente en casos donde los tratamientos convencionales han fallado. Sin embargo, es crucial que su uso sea supervisado de cerca por especialistas en epilepsia pediátrica. Se recomienda realizar más investigaciones, incluyendo estudios controlados aleatorizados a largo plazo, para establecer protocolos de dosificación óptimos, evaluar la eficacia comparativa con otros tratamientos antiepilépticos, y examinar más a fondo los efectos del CBD en la calidad de vida y el desarrollo cognitivo. Además, es importante estandarizar las formulaciones de CBD utilizadas en la investigación y la práctica clínica para mejorar la comparabilidad de los resultados entre estudios. Finalmente, se recomienda desarrollar guías clínicas específicas para el uso de CBD en epilepsia pediátrica, basadas en la evidencia acumulada hasta la fecha.

## Referencias Bibliográficas

- World Health Organization. Epilepsy [Internet]. Fact sheets. 2024 [citado el 22 de septiembre de 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>
- Thiele EA, Marsh ED, French JA, Mazurkiewicz-Beldzinska M, Benbadis SR, Joshi C, et al. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*. 2018;391(10125):1085–96. doi:[10.1016/S0140-6736\(18\)30136-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30136-3)
- Lattanzi S, Trinka E, Striano P, Zaccara G, Del Giovane C, Nardone R, et al. Cannabidiol efficacy and clobazam status: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*. 2020;61(6):1090–8. doi:[10.1111/epi.16546](https://doi.org/10.1111/epi.16546)
- Morano A, Fanella M, Albini M, Cifelli P, Palma E, Giallonardo AT, et al. Cannabinoids in the Treatment of Epilepsy: Current Status and Future Prospects. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2020;16:381–96. doi:[10.2147/NDT.S203782](https://doi.org/10.2147/NDT.S203782)
- Office of the Commissioner. FDA Approves New Indication for Drug Containing an Active Ingredient Derived from Cannabis to Treat Seizures in Rare Genetic Disease [Internet]. FDA. FDA; 2020 [citado el 22 de setiembre de 2024]. Disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-indication-drug-containing-active-ingredient-derived-cannabis-treat-seizures-rare>
- Devinsky O, Patel AD, Thiele EA, Wong MH, Appleton R, Harden CL, et al. Randomized, dose-ranging safety trial of cannabidiol in Dravet syndrome. *Neurology*. 2018;90(14):e1204–11. doi:[10.1212/WNL.0000000000005254](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000005254)
- Specchio N, Pietrafusa N, Cross HJ. Source of cannabinoids: what is available, what is used, and where does it come from? *Epileptic Disord Int Epilepsy J Videotape*. 2020;22(S1):1–9. doi:[10.1684/epd.2019.1121](https://doi.org/10.1684/epd.2019.1121)
- Bonn-Miller MO, Loflin MJE, Thomas BF, Marcu JP, Hyke T, Vandrey R. Labeling Accuracy of Cannabidiol Extracts Sold Online. *JAMA*. 2017;318(17):1708–9. doi:[10.1001/jama.2017.11909](https://doi.org/10.1001/jama.2017.11909)
- Gao C, Pielas M, Jiao F, Mei D, Wang X, Kotulska K, et al. Epilepsy in Dravet Syndrome—Current and Future Therapeutic Opportunities. *J Clin Med*. 2023;12(7):2532. doi:[10.3390/jcm12072532](https://doi.org/10.3390/jcm12072532)
- Madan Cohen J, Checketts D, Dunayevich E, Gunning B, Hyslop A, Madhavan D, et al. Time to onset of cannabidiol treatment effects in Dravet syndrome: Analysis from two randomized controlled trials. *Epilepsia*. 2021;62(9):2218–27. doi:[10.1111/epi.16974](https://doi.org/10.1111/epi.16974)
- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;n71. doi:[10.1136/bmj.n71](https://doi.org/10.1136/bmj.n71)

12. Raucci U, Pietrafusa N, Paolino MC, Di Nardo G, Villa MP, Pavone P, et al. Cannabidiol Treatment for Refractory Epilepsies in Pediatrics. *Front Pharmacol*. 2020;11:586110. doi:[10.3389/fphar.2020.586110](https://doi.org/10.3389/fphar.2020.586110)
13. Golub V, Reddy DS. Cannabidiol Therapy for Refractory Epilepsy and Seizure Disorders. *Adv Exp Med Biol*. 2021;1264:93–110. doi:[10.1007/978-3-030-57369-0\\_7](https://doi.org/10.1007/978-3-030-57369-0_7)
14. Caraballo R, Reyes G, Demirdjian G, Huaman M, Gutierrez R. Long-term use of cannabidiol-enriched medical cannabis in a prospective cohort of children with drug-resistant developmental and epileptic encephalopathy. *Seizure*. 2022;95:56–63. doi:[10.1016/j.seizure.2022.01.001](https://doi.org/10.1016/j.seizure.2022.01.001)
15. Park YD, Linder DF, Pope J, Flamini JR, Moretz K, Diamond MP, et al. Long-term efficacy and safety of cannabidiol (CBD) in children with treatment-resistant epilepsy: Results from a state-based expanded access program. *Epilepsy Behav EB*. 2020;112:107474. doi:[10.1016/j.yebeh.2020.107474](https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.107474)
16. Reddy DS. Therapeutic and clinical foundations of cannabidiol therapy for difficult-to-treat seizures in children and adults with refractory epilepsies. *Exp Neurol*. 2023;359:114237. doi:[10.1016/j.expneurol.2022.114237](https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2022.114237)
17. Patel AD, Mazurkiewicz-Będzzińska M, Chin RF, Gil-Nagel A, Gunning B, Halford JJ, et al. Long-term safety and efficacy of add-on cannabidiol in patients with Lennox-Gastaut syndrome: Results of a long-term open-label extension trial. *Epilepsia*. 2021;62(9):2228–39. doi:[10.1111/epi.17000](https://doi.org/10.1111/epi.17000)
18. Tzadok M, Hamed N, Heimer G, Zohar-Dayana E, Rabinowicz S, Ben Zeev B. The Long-Term Effectiveness and Safety of Cannabidiol-Enriched Oil in Children With Drug-Resistant Epilepsy. *Pediatr Neurol*. 2022;136:15–9. doi:[10.1016j.pediatr-neurol.2022.06.016](https://doi.org/10.1016/j.pediatr-neurol.2022.06.016)
19. Herlopian A, Hess EJ, Barnett J, Geffrey AL, Pollack SF, Skirvin L, et al. Cannabidiol in treatment of refractory epileptic spasms: An open-label study. *Epilepsy Behav EB*. 2020;106:106988. doi:[10.1016/j.yebeh.2020.106988](https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.106988)
20. Custodio N. ¿Los pacientes peruanos usan cannabidiol para epilepsia refractaria? A propósito de la indicación basada en evidencia de productos derivados de marihuana. *Rev Neuro-Psiquiatr*. 2019;82(2):101–3. doi:[10.20453/rnp.v82i2.3535](https://doi.org/10.20453/rnp.v82i2.3535)