



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

**ESTADO ACTUAL DEL
CANNABIDIOL EN EL
TRATAMIENTO DE LA EPILEPSIA
REFRACTARIA EN NIÑOS**

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2023

Autor: Arabia Lema Rey
Modalidad: Revisión bibliográfica
Tutor/es: M^a Salud García Gutiérrez

ÍNDICE

RESUMEN	2
ABSTRACT	3
LISTADO DE ABREVIATURAS	4
1 INTRODUCCIÓN	5
1.1 Definición de epilepsia	5
1.2 Clasificación de las epilepsias.....	6
1.3 Tratamiento farmacológico de la epilepsia	8
1.4 Alternativas terapéuticas anticonvulsivantes.....	10
1.5 Cannabidiol	11
1.6 Antecedentes	13
2 OBJETIVOS.....	14
2.1 Objetivo general	14
2.2 Objetivos específicos	14
3 MÉTODOS.....	15
3.1 Estrategia de búsqueda	15
3.2 Selección de estudios	16
4 RESULTADOS Y DISCUSIÓN	18
4.1 Ensayos pivotaes del Epidiolex® (GWPCARE1 - 4)	18
4.2 Estudios de extensión del Epidiolex® (GWPCARE5 y 6).....	24
4.3 Formulaciones altamente purificadas en CBD	26
4.4 Productos artesanales enriquecidos en CBD.....	31
5 CONCLUSIONES	34
BIBLIOGRAFÍA	36

RESUMEN

Contexto: La epilepsia es uno de los trastornos neurológicos crónicos más comunes. A pesar de la pluralidad de fármacos antiepilépticos y terapias adicionales, cerca de un tercio de los pacientes presenta epilepsia refractaria. La importancia de abordarla con éxito radica en el empeoramiento y los déficits neurocognitivos, especialmente en síndromes severos de inicio pediátrico. En este contexto, la investigación de nuevos anticonvulsivantes ha crecido durante la última década, de entre los que destaca el cannabidiol, un fitocanabinoide sin propiedades psicotrópicas, como tratamiento coadyuvante al establecido.

Objetivo: El objetivo de este estudio es realizar una revisión bibliográfica sobre la eficacia y seguridad del CBD en epilepsias de carácter refractario y en población pediátrica.

Metodología: La búsqueda se realizó mediante la base de datos bibliográfica MEDLINE (vía PubMed) desde el 16 de febrero de 2023 hasta el 4 de abril del mismo año, empleando los términos MeSH "Cannabidiol" y "Epilepsy".

Resultados: La estrategia de búsqueda aplicada permitió recuperar 119 referencias. Para el desarrollo de esta revisión, fueron seleccionados un total de 49 artículos. Los resultados muestran el potencial del CBD en la reducción de las crisis en pacientes pediátricos refractarios, con efectos adversos leves y transitorios, sin afectación de la cognición.

Conclusión: El CBD constituye una potente línea de investigación debido a su eficacia en el control de las crisis y perfil de seguridad aceptable. Se justifica la necesidad de estudios mejor diseñados para establecer su potencial terapéutico en otras epilepsias refractarias, así como las interacciones con fármacos antiepilépticos, y sus efectos en aspectos como la cognición o el sueño.

Palabras clave: cannabidiol, epilepsia farmacorresistente, síndrome, crisis, edad pediátrica.

ABSTRACT

Background: Epilepsy is one of the most common chronic neurological disorders. Despite the plurality of antiepileptic drugs and additional therapies, around one third of the patients have refractory epilepsy. The importance of successfully addressing it lies in the worsening and neurocognitive deficits, especially in severe pediatric-onset syndromes. In this context, research into new anticonvulsant molecules has grown over the last decade, proposing the use of cannabidiol, a cannabinoid without psychotropic properties, as an adjuvant treatment to the established one.

Objective: The aim of this study is to carry out a systematic review of the available bibliographic evidence on the therapeutic use of cannabidiol in refractory epilepsy and in the pediatric population.

Methodology: The search was conducted using the MEDLINE bibliographic database (via PubMed) from February 16th, 2023 to April 4th of the same year.

Results: The search strategy applied allowed the retrieval of 119 references. For the development of this review, 49 articles were selected, including the clinical trials of the only approved pharmaceutical grade cannabidiol. The outcomes show the potential of CBD in reducing seizures in refractory pediatric patients, with mild and transient adverse effects, without affecting cognition.

Conclusions: CBD constitutes a powerful line of research due to its efficacy in seizure control and acceptable safety profile. There is still a need for better designed studies to establish its therapeutic potential in other forms of refractory epilepsies, as well as its interactions with antiepileptic drugs, and its effects on aspects such as cognition or sleep.

Keywords: Cannabidiol, drug-resistant epilepsy, syndrome, crisis, pediatric age.

LISTADO DE ABREVIATURAS

AEMPS: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios
ALT: Alanina aminotransferasa
AST: Aspartato aminotransferasa
CBD: Cannabidiol
CBCL: *Child Behavior Checklist*
CDKL5: *Cycling-Dependent Kinase-Like 5*
CET: Complejo de esclerosis tuberosa
CGIC: *Caregiver Global Impression of Change*
CLB: Clobazam
DeCS/MeSH: Descriptores en Ciencias de la Salud/*Medical Subject Headings*
DEI: Descarga epiléptica interictal
EA: Efecto adverso
EAP: *Expanded Access Program*
ECA: Ensayos clínicos aleatorizados
EE: Encefalopatía epiléptica
EEG: Electroencefalograma
EFR: Epilepsia fármaco resistente
EMA: *European Medicines Agency*
FAEs: Fármacos antiepilépticos
FDA: *Food and Drugs Administration*
GABA: Ácido γ -aminobutírico
GPR55: Receptor 55 acoplado a proteína G
ILAE: *International League Against Epilepsy*
LEV: Levetiracetam
LSN: Límite superior del rango normal
LTG: Lamotrigina
OLE: *Open-Label extension*
OR: *Odds ratio*
PHT: Fenitoína
SD: Síndrome de Dravet
SEC: Sistema endocanabinoide
SLG: Síndrome de Lennox-Gastaut
TCM: Triglicéridos de cadena media
THC: Tetrahidrocannabinol
TPM: Topiramato
TRPV1: Receptor transitorio de canales vaniloideos tipo 1
VPA: Valproato

1 INTRODUCCIÓN

1.1 Definición de epilepsia

La epilepsia es uno de los trastornos neurológicos crónicos más comunes, afectando a alrededor de 65 millones de personas en el mundo. Su prevalencia varía ampliamente, situándose entre 4 y 10 casos por cada 1.000 personas ⁽¹⁾. En España, el estudio EPIBERIA estima una prevalencia de 5,79 casos por cada 1.000 habitantes, siguiendo la metodología propuesta por la Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE de sus siglas en inglés, *International League Against Epilepsy*), y se calcula que hay 400.000 pacientes con epilepsia ^(2,3).

La epilepsia es un conjunto de trastornos neurológicos caracterizados principalmente por la aparición de crisis epilépticas recurrentes e impredecibles. Los pacientes presentan una predisposición duradera de padecer estas crisis, acarreando problemas cognitivos, fisiológicos y sociales.

Según la ILAE ⁽⁴⁾, la definición clínica de epilepsia se determina por: 1) *Al menos dos crisis no provocadas con >24 h de separación*, 2) *Una crisis no provocada y una probabilidad de presentar nuevas crisis durante los 10 años siguientes similar al riesgo general de recurrencia (al menos el 60 %) tras la aparición de dos crisis no provocadas*, y 3) *un diagnóstico de un síndrome de epilepsia*.

Una crisis epiléptica es un evento clínico transitorio de signos y/o síntomas derivados de la interrupción de la función cerebral normal, debido a una actividad neuronal excesiva o síncrona. Definir de manera unívoca cómo se manifiesta una crisis es complicado, debido al amplio rango de posibles fenómenos clínicos. Esto es consecuencia de la multitud de factores que influyen en su presentación: la región del cerebro donde tiene inicio la crisis y la forma de propagarse, la madurez del cerebro y el ciclo de sueño-vigilia, entre otros. A grandes rasgos, se puede ver afectada la función sensorial, motora o autonómica; y también la memoria, el estado emocional, el comportamiento o la cognición.

Asimismo, destaca por ser un acontecimiento demarcado en el tiempo, aunque a menudo el final no se distingue con claridad debido al estado postictal o postcrítico. Cuando los mecanismos responsables de terminar las crisis fallan,

éstas se prolongan anormalmente en el tiempo, acarreando consecuencias a largo plazo, como el daño neuronal o la muerte, evento conocido como *estatus epilepticus* ⁽⁵⁾.

1.2 Clasificación de las epilepsias

La clasificación más reciente de las epilepsias, esquematizada en la Figura 1, está diseñada para facilitar la clasificación en diferentes entornos clínicos. Se divide en tres niveles: tipo de crisis epiléptica, tipo de epilepsia y síndrome epiléptico. Siempre que sea posible, se deberían diagnosticar los tres niveles, así como determinar la etiología de la epilepsia ⁽⁶⁾.

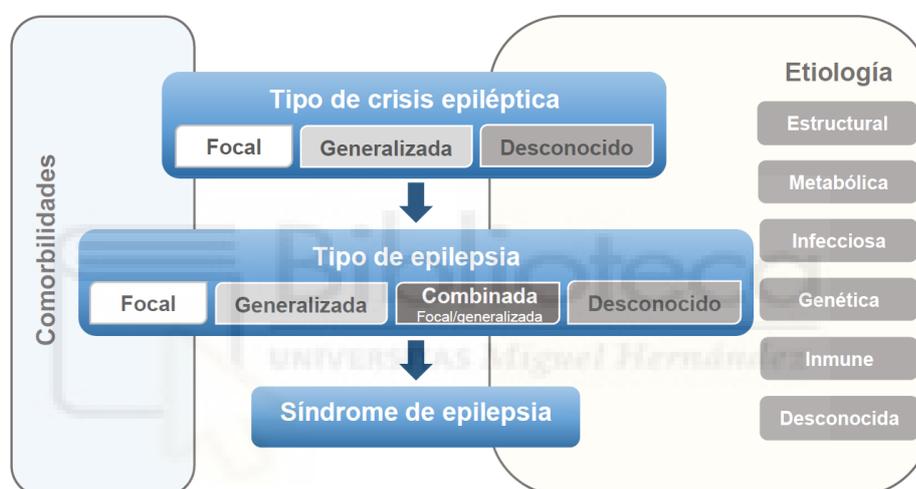


Figura 1. Marco de clasificación de la epilepsia, ILAE 2017 ⁽⁶⁾.

La clasificación del tipo de crisis viene determinada por la nomenclatura más recientemente empleada por la ILAE, plasmada en la Figura 2 ⁽⁷⁾, diferenciándose tres grupos en función de su inicio: focal, generalizado o desconocido. El origen de las crisis focales se limita a un hemisferio, mientras que, en las generalizadas, la crisis se difunde mediante circuitos en los dos hemisferios. Más allá de esta clasificación básica, se pueden describir más detalladamente en función de si existe o no afectación de la conciencia y motora, con diferenciación entre subtipos (i.e. crisis tónicas, cognitiva, etc.).

La clasificación del tipo de epilepsia usa los mismos términos que la clasificación previa (focal, generalizada o desconocida), dependiendo del tipo de

crisis que predomine. Adicionalmente, la epilepsia puede definirse como combinada si se dan tanto crisis de tipo focal, como generalizadas.

El diagnóstico por síndrome epiléptico involucra una serie de características particulares de cada tipo, que se dan en el paciente simultáneamente. Generalmente, estas son: edad de inicio, epilepsia asociada, comorbilidades y características electrográficas. En ocasiones, un síndrome puede implicar asociaciones etiológicas (aunque no es una correlación rígida), así pronósticas y de tratamiento. Dos ejemplos de síndromes bien caracterizados son la epilepsia de ausencia infantil y el Síndrome de Dravet (SD) ^(6,8).

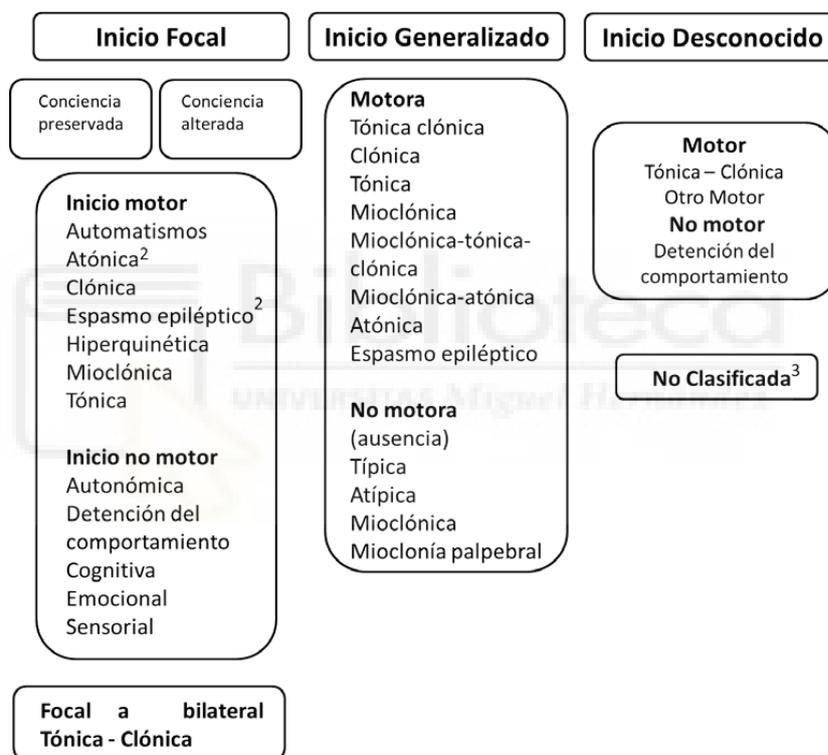


Figura 2. Clasificación extendida de los tipos de crisis, ILAE 2017 ⁽⁷⁾.

Las epilepsias que no encajan en un criterio concreto para diagnosticar un síndrome epiléptico, se pueden clasificar dependiendo sólo del tipo de epilepsia o de crisis epiléptica, aunque no es un diagnóstico preciso. También se puede acompañar de la clasificación por etiología. Esto ocurre cuando la información es insuficiente debido a que el paciente sólo ha sufrido una única crisis o hay falta de medios diagnósticos, o por la imposibilidad del clínico debido a la complejidad o especialidad del caso ⁽⁶⁾.

Es conveniente señalar que la epilepsia se considera resuelta en aquellos sujetos que han sobrepasado la edad de remisión correspondiente a un síndrome epiléptico dependiente de la edad, o que no han sufrido crisis durante los 10 últimos años y no están tratados durante al menos los 5 últimos años ⁽⁴⁾.

1.3 Tratamiento farmacológico de la epilepsia

La terapia farmacológica con antiepilépticos (FAEs), constituye la base del tratamiento de la epilepsia ⁽⁹⁾. Además, se emplean para tratar convulsiones no asociadas a la epilepsia, como las producidas por el síndrome convulsivo febril o por una cirugía cerebral, por lo que también se denominan anticonvulsivantes. El tratamiento con un FAE se debe iniciar cuando se confirma un diagnóstico de epilepsia, y se debe de valorar tras una única crisis no provocada en las siguientes circunstancias: presencia de signos de déficit neurológico, detección de anomalías estructurales, inequívoca actividad epiléptica en el EEG o riesgo de recurrencia de crisis tras una o varias no tratadas ⁽¹⁰⁾.

El conjunto de FAEs constituye un arsenal farmacoterapéutico muy amplio cambiante a lo largo del tiempo. Comúnmente se refiere a ellos según el momento cronológico en el que surgieron, existiendo tres generaciones. La primera generación comprende los FAEs comercializados cerca de los años 60, como la fenitoína (PHT); la segunda se conforma de aquellos desarrollados entre los 60 y 80, como el valproato (VPA) y el clobazam (CLB); y después de los años 80, se comercializó la tercera generación, con FAEs como la lamotrigina (LTG), el topiramato (TPM) y el levetiracetam (LEV). Esta evolución se ha dirigido a intentar mejorar el perfil de seguridad y las propiedades farmacocinéticas. Es por esto que muchos resultan de modificaciones moleculares de compuestos ya conocidos, como es el caso de la fosfenitoína a partir de la PHT ⁽¹¹⁾.

El desarrollo de estas moléculas se basa en los mecanismos fisiopatogénicos implicados en la hiperexcitabilidad neuronal de las crisis. Con esta premisa, la clasificación farmacológica se divide en tres grupos según su mecanismo de acción. En primer lugar, aquellos que facilitan la transmisión del neurotransmisor inhibitorio ácido γ -aminobutírico (GABA), reduciendo la actividad neuronal. Para ello, fármacos como el fenobarbital y el CLB, modulan

los canales de cloro del receptor GABA_A, aumentando la frecuencia o la duración de su apertura. Esto permite un mayor flujo que hiperpolariza la neurona postsináptica, conllevando a una tasa neuronal de disparo mayor, y con ello, una liberación aumentada de GABA. Otros fármacos como la vigabatrina, reducen la degradación de GABA bloqueando la GABA-transaminasa. También pueden inhibir su recaptación en la terminal presináptica, aumentando los niveles en el espacio sináptico, como lo hace la tiagabina.

El siguiente grupo farmacológico comprende aquellos que reducen la transmisión excitatoria, mediante el bloqueo de canales iónicos de sodio dependientes de voltaje. Esto evita que se genere un potencial de acción y la consecutiva liberación de neurotransmisores excitatorios como el glutamato, siendo el caso de la LTG. Otros ejercen acción sobre los canales de calcio, inhibiendo la acción de la calmodulina como la PHT, o bloquean el receptor del glutamato subtipo AMPA/cainato, como es el caso del TPM.

Por último, se agrupan aquellos FAEs cuyo mecanismo de acción continúa sin esclarecerse. Aquí se incluyen el LEV y el VPA, con mecanismos de acción múltiple, entre los cuales destacan la reducción de la fusión de vesículas de exocitosis y el aumento de la síntesis de GABA, respectivamente ^(12,13).

La elección de un FAE se basa en el tipo de crisis predominante o síndrome a manejar, el perfil de seguridad, las comorbilidades existentes y las características del paciente. Por ejemplo, para una mujer en edad fértil se excluyen aquellos con efectos teratógenos, es decir, que ocasionen malformaciones prenatales, como es el caso del VPA. Por regla general, cuando la monoterapia con un FAE de primera línea falla, se prueba monoterapia con otro FAE distinto, tomando precauciones durante el intercambio. Si no fuese exitoso, entonces se seguiría con la terapia combinada añadiendo un segundo. En muchos casos, cuando aun así no se consigue obtener un control óptimo de la epilepsia, se opta por elegir el régimen que proporciona el mejor equilibrio entre efectividad y tolerabilidad ⁽¹¹⁾.

1.4 Alternativas terapéuticas anticonvulsivantes

A pesar de la pluralidad de FAEs y sus regímenes combinados, cerca de un 30% de los pacientes presentan una forma de epilepsia refractaria ^(14,15,16). Según la propuesta de definición de la ILAE en 2010, la epilepsia fármaco-resistente (EFR) es aquella donde han fallado dos regímenes de FAEs bien tolerados y elegidos adecuadamente (ya sea monoterapia o en combinación) en conseguir la ausencia mantenida de crisis ⁽¹⁷⁾.

Los pacientes con EFR pueden ser candidatos a un tratamiento quirúrgico, como la resección quirúrgica o la cirugía desconectiva, y a la estimulación vagal, cuando la primera no es posible ⁽¹⁸⁾. Para aquellos casos sin indicación quirúrgica, se contemplan las terapias adicionales. Entre estas, es destacable la dieta cetogénica, que ha mostrado eficacia en un amplio espectro de tipos de epilepsia, etiologías y edades ⁽¹⁹⁾. La hormona adenocorticotrópica, en cambio, es una alternativa restringida a un grupo de encefalopatías epilépticas (EEs) severas, principalmente los espasmos infantiles del Síndrome de West ⁽²⁰⁾. Por último, en ocasiones se incluyen al régimen FAEs no estándar como el piracetam, un derivado del neurotransmisor GABA empleado en epilepsias mioclónicas de difícil control ⁽¹¹⁾.

Como consecuencia de esta incapacidad de controlar la epilepsia en un porcentaje relevante de los casos, en la última década se ha conducido notablemente la investigación hacia el estudio de nuevas moléculas con actividad anticonvulsivante. Recientemente, múltiples fármacos han sido aprobados, o están en camino, para el tratamiento de EFRs en edad pediátrica mayoritariamente, como las EEs. Estas últimas son trastornos cerebrales severos de la edad temprana caracterizados por la presencia de crisis multiformes, donde la actividad epiléptica en sí causa un deterioro cognitivo y comportamental mayor que el esperado de la encefalopatía en sí. La importancia de abordarlas con éxito radica en el empeoramiento que sufren con el tiempo y los déficits neurocognitivos ^(21,22).

Muchos síndromes para los que se estudian las nuevas alternativas antiepilépticas se definen como EEs, entre ellos: Síndrome de West, de Doose,

de Lennox-Gastaut (SLG), y SD; siendo estos dos últimos severos. El SD también se conoce como enfermedad mioclónica severa de la infancia y se manifiesta dentro del primer año de vida, causado por una mutación de pérdida de función del gen SCN1A ⁽²³⁾, que es clave en su diagnóstico. El inicio del SLG es más tardío, pudiendo manifestarse hasta los 8 años, con patrones electroencefalográficos de punta-onda lenta, deterioro cognitivo y múltiples tipos de crisis que conllevan a la caída repentina ⁽²⁴⁾. Actualmente, entre las últimas novedades terapéuticas, se encuentra el único cannabidiol (CBD) de grado farmacéutico, indicado para estos dos síndromes.

1.5 Cannabidiol

El CBD es uno de los 120 fitocannabinoides de la planta *Cannabis sativa*. Los fitocannabinoides son moléculas activas con efectos terapéuticos en diversas afecciones como las náuseas, el dolor crónico o la esclerosis múltiple, siendo los más estudiados el delta-9-tetrahidrocannabinol (Δ^9 -THC) y el CBD ⁽²⁵⁾.

La actividad de estas moléculas tiene lugar en el humano a través del sistema endocanabinoide (SEC), compuesto por los receptores canabinoides de tipo 1 y 2 (rCB1 y rCB2); los ligandos endógenos lipídicos, siendo la anandamida y el 2-araquidonilglicerol los principales; y las enzimas responsables de su síntesis (N-acetiltransferasa, fosfolipasas A, etc.) y su degradación (amidohidrolasa de ácidos grasos y monoglicerolipasa) ⁽¹³⁾.

Los fitocannabinoides tienen una estructura molecular similar a la de nuestros propios endocannabinoides, por lo que se pueden unir a estos receptores simulando distintas respuestas fisiológicas. En el sistema nervioso central (SNC), los rCB1 están mayoritariamente en el neocórtex, núcleos basales, amígdalas e interneuronas de la espina dorsal e hipocampo (principalmente en neuronas GABAérgicas). Los receptores CB2 se encuentran principalmente en neuronas, microglía y astrogliá en diferentes regiones cerebrales ⁽²⁶⁾.

El Δ^9 -THC o THC es un agonista parcial del rCB1 y se le atribuye las propiedades como droga de abuso del cannabis. El CBD actúa como modulador

alostérico negativo del mismo receptor y, cuando se administran conjuntamente, modifica la activación por el THC, regulando su actividad psicotrópica ⁽²⁵⁾. El efecto anticonvulsivante del CBD se ha confirmado en múltiples modelos animales, mientras que para el THC se ha observado actividad variable anti- o proconvulsivante. El hecho de que el THC pueda exacerbar la actividad epiléptica, junto con sus efectos como droga de abuso, limita su aplicación terapéutica ⁽²⁷⁾. Por ello, durante la última década, el interés por estudiar la eficacia y seguridad del CBD en el tratamiento de la epilepsia, se ha acrecentado.

El SEC tiene un papel importante en la regulación de la transmisión sináptica durante una crisis epiléptica: las neuronas presinápticas excitatorias liberan glutamato en exceso, hiperactivando los rCB1 presinápticos que, mediante *feedback* negativo, reducen la liberación de más glutamato y con ello, se evita la intensificación de la excitabilidad neuronal ⁽²⁶⁾. El mecanismo subyacente al efecto anticonvulsivante del CBD, continua sin esclarecerse, pues los hallazgos son contradictorios. Sin embargo, la evidencia indica que su actividad anticonvulsivante no es mediada por la acción directa sobre los receptores CB, en parte porque presenta baja afinidad por ambos e interactuaría escasamente a concentraciones terapéuticas. Aun así, se conoce que el CBD puede proteger frente a esta neurotoxicidad modulando indirectamente los receptores CB a través de la potenciación de los mecanismos del SEC: el CBD inhibe la recaptación de la anandamida, así como su degradación, lo que prologa su actividad sobre los rCB1, resultando en efectos anticonvulsivantes ^(27,28).

Asimismo, el CBD tiene alta afinidad por canales iónicos dependientes de voltaje, como ocurre con la mayoría de FAEs. En este caso, el CBD es agonista del receptor transitorio de canales vaniloides tipo 1 (TRPV1), conllevando a su desensibilización y con ello, a la reducción de la entrada de calcio extracelular y, consecuentemente, de la hiperactividad neuronal. Por otro lado, se sugiere que el CBD inhibe la movilización de calcio intracelular mediante el antagonismo del receptor 55 acoplado a proteína G (GPR55) e igualmente, disminuye la hiperexcitabilidad neuronal del tejido epiléptico ⁽²⁷⁾. El tercer mecanismo considerado es la inhibición del transportador de nucleósidos de equilibrio de tipo 1 (ENT1), encargado de la recaptación de adenosina, un compuesto

neuroprotector en el SNC. El aumento de adenosina activa el receptor de adenosina A1, abriendo los canales de potasio e hiperpolarizando las neuronas, reduciendo su excitabilidad. Mediante la activación del mismo receptor, también inhibe los canales de calcio de tipo N y evita la liberación de glutamato ⁽²⁸⁾.

Otras dianas implicadas en el efecto anticonvulsivante del CBD que se contemplan en la literatura son los canales de calcio de tipo T, algunos canales de sodio dependientes de voltaje y los receptores 5-HT_{1A} ⁽²⁷⁾.

1.6 Antecedentes

El interés en el uso terapéutico de cannabinoides no psicoactivos se acentuó tras la introducción en 2010 de Sativex[®], el primer preparado farmacéutico derivado del cannabis aprobado en Europa, cuya indicación es el tratamiento de la espasticidad en la esclerosis múltiple. Contiene una mezcla de THC y CBD (2,7 mg y 2,5 mg, respectivamente).

En aquel momento, se estaba generando evidencia sobre la posible eficacia del CBD como antiepiléptico en estudios preclínicos *in vitro* y mediante modelos animales de crisis *in vivo*, gran parte de ella proveniente de la Universidad de Reading, en Reino Unido ⁽²⁹⁾. De forma paralela a esta investigación científica, muchas familias con niños que presentaban EFR comenzaron a interesarse por las cepas de cannabis con alto contenido en CBD que cultivaban productores locales, debido a los casos reportados en los medios sociales. Muchas de estas familias buscaron acceso a través de estas publicaciones científicas y la farmacéutica *GW Pharmaceuticals*, desarrolladora del ya conocido Sativex[®]. El tratamiento de CBD facilitado por la farmacéutica mostró eficacia y, seguidamente, la FDA permitió su uso compasivo en un programa específico en California. Gracias a su éxito, se plantearon estudios mayores. En 2013, la FDA asignó al CBD la condición de fármaco huérfano ⁽³⁰⁾.

En 2016, se publicaron los resultados del primer estudio prospectivo con CBD en pacientes con distintas EFR, incluyendo el SD y SLG, reportando una reducción del 36,5% en la mediana de crisis motoras mensuales ⁽³¹⁾. Los ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) de fase III, que se llevaron a cabo posteriormente,

se enfocaron en estos dos síndromes y en el complejo de esclerosis tuberosa (CET) y sus resultados motivaron la aprobación del primer CBD de grado farmacéutico, al que se denominó Epidiolex® (32-36). Estos estudios se detallan en la sección de resultados.

Actualmente, el Epidiolex® (*Greenwich Biosciences, Inc.*) se presenta como una solución oral de CBD altamente purificada (100 mg/mL) en aceite de semillas de sésamo. Está aprobado por la FDA en Estados Unidos desde 2018 para el tratamiento coadyuvante de las crisis asociadas al SD y SLG en pacientes con 2 años o más. En la Unión Europea se aprobó por la EMA en 2019 bajo el nombre de Epydiolex® (*GW Pharma*) para el uso conjunto con clobazam (CLB) en SD y LGS en pacientes desde los 2 años. A posteriori, en 2020, la FDA aprobó su uso para el tratamiento coadyuvante de las crisis asociadas al CET (36).

El Epidiolex® constituye una reciente alternativa terapéutica para aquellas crisis no controladas asociadas al CET y a los SD y SLG, siendo estos dos últimos de las encefalopatías epilépticas con inicio pediátrico más difíciles de tratar, y por ello, devastadoras. Sin embargo, su contribución al total de formas de epilepsia refractaria es mínima, por lo que continúa existiendo interés en el estudio de CBD para el tratamiento de otros tipos de epilepsia y poblaciones.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo general

Revisar la evidencia bibliográfica sobre el uso terapéutico del CBD en epilepsias de carácter refractario y en población pediátrica.

2.2 Objetivos específicos

- Describir los resultados sobre eficacia y seguridad del Epidiolex®, que concedieron su aprobación en epilepsias infantiles refractarias.
- Revisar los hallazgos más recientes sobre la eficacia y seguridad del CBD (Epidiolex®, otras formulaciones purificadas y productos enriquecidos) empleado en el tratamiento de epilepsias infantiles refractarias.

3 MÉTODOS

Para desarrollar el presente trabajo, se ha seguido el procedimiento de una revisión bibliográfica. La búsqueda bibliográfica comenzó el 16 de febrero de 2023 y finalizó el 4 de abril del mismo año. Ésta se llevó a cabo a través de la base de datos internacional del campo de ciencias de la salud *MEDLINE* (vía *PubMed*), y el registro de ensayos clínicos [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov). Para ello, se empleó la estrategia de búsqueda que se detalla en el subapartado 3.1. Una vez identificados los estudios, se evaluaron atendiendo a unos criterios de inclusión y exclusión.

Además, para recuperar posibles publicaciones no incluidas en los resultados obtenidos en la base de datos, se realizó una búsqueda manual inversa a partir del listado de referencias de los estudios finalmente seleccionados.

De modo independiente, se consultaron tres páginas web institucionales especializadas en el medicamento, para conocer el estado de aprobación de aquellos basados en CBD, la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios ([AEMPS](https://www.aemps.gob.es)), la agencia europea: *European Medicines Agency* ([EMA](https://www.ema.europa.eu)); y la americana: *Food and Drug Administration* ([FDA](https://www.fda.gov)). También se recogió información de la web oficial de la Liga Internacional contra la Epilepsia ([ILAE](https://www.ilae.org)).

3.1 Estrategia de búsqueda

Con el fin de expresar en la búsqueda de *MEDLINE* las palabras clave en una terminología común, se consultó el tesoro DeCS – Descriptores en Ciencias de la Salud, creado por la Biblioteca Regional de Medicina (BIREME). De esta forma, se identificaron los descriptores pertinentes y se obtuvieron sus términos equivalentes en inglés, denominados *Medical Subject Headings* (*MeSH*).

En un principio, los descriptores definidos para la intervención y población fueron “Cannabidiol” y “Epilepsia Refractaria”, siendo sus términos *MeSH*: “*Cannabidiol*” y “*Drug Resistant Epilepsy*”. Sin embargo, la búsqueda realizada con estos términos era poco exhaustiva, excluyendo artículos de interés como los referentes a los ensayos pivotaes del Epidiolex®, debido a que estos no

contienen el descriptor general de epilepsia refractaria, sino el correspondiente al síndrome epiléptico refractario de estudio.

Consultando la estructura jerárquica de los términos referentes a la epilepsia, se puede observar que el *MeSH* “*Drug Resistant Epilepsy*” no recoge ningún subordinado referente a los tipos de epilepsias que pueden ser refractarias, sino que es independiente. Por ende, para que se abarquen adecuadamente los resultados que se refieran a un tipo de epilepsia que, además, sea refractaria, los artículos deberían estar definidos por el *MeSH* “*Drug Resistant Epilepsy*” de forma adicional a aquel que clasifica la epilepsia, cosa que no siempre ocurre, como en el ejemplo mencionado.

Para recuperar los artículos que se refieran a todos los tipos de epilepsias que puedan ser refractarias, la estrategia debe integrar el operador booleano *OR* con el descriptor “*Drug Resistant Epilepsy*” y los correspondientes a estos tipos de epilepsia para abarcar aquellos artículos donde no se ha indicado el primero. Sin embargo, volviendo a la estructura jerárquica, el *MeSH* “*Epilepsy*” engloba únicamente estos descriptores, permitiendo una búsqueda específica con tan sólo dos términos y el operador booleano *AND*: “*Epilepsy*”[*Mesh Terms*] *AND* “*Cannabidiol*”[*Mesh*]. Tras aplicar esta fórmula se obtuvieron 323 resultados.

Sobre esta búsqueda básica se aplicaron una serie de filtros para identificar los estudios que cumplieran con los siguientes criterios de inclusión: redactados en idioma inglés o español, centrados en humanos y que comprendiesen la edad pediátrica. Por último, que hayan sido publicados en los últimos cinco años, pues desde un principio la revisión se centra en analizar el estado actual del CBD como tratamiento de la epilepsia. La ecuación final de la búsqueda fue: (“*Epilepsy*”[*MeSH Terms*] *AND* “*Cannabidiol*”[*MeSH Terms*]) *AND* ((*y_5*[*Filter*]) *AND* (*humans*[*Filter*]) *AND* (*english*[*Filter*] *OR* *spanish*[*Filter*]) *AND* (*allchild*[*Filter*])). Con ésta, se restringió el número de resultados a 109.

3.2 Selección de estudios

Inicialmente se identificaron 119 resultados de *MEDLINE* y *ClinicalTrials.gov*. Una vez descartados los duplicados, los estudios restantes

fueron cribados según su título o resumen, desestimando aquellos no relacionados con el objetivo principal de la revisión, o que prescindían de un resumen. Tras ello, 64 fueron candidatos para la lectura íntegra, de los cuales 20 se desestimaron por no contar con el texto completo o tras aplicar los siguientes criterios de exclusión: guías clínicas, comentarios, casos reportados, revisiones y/o metaanálisis, estudios con menos de 20 participantes y estudios no acordes a los objetivos de esta revisión.

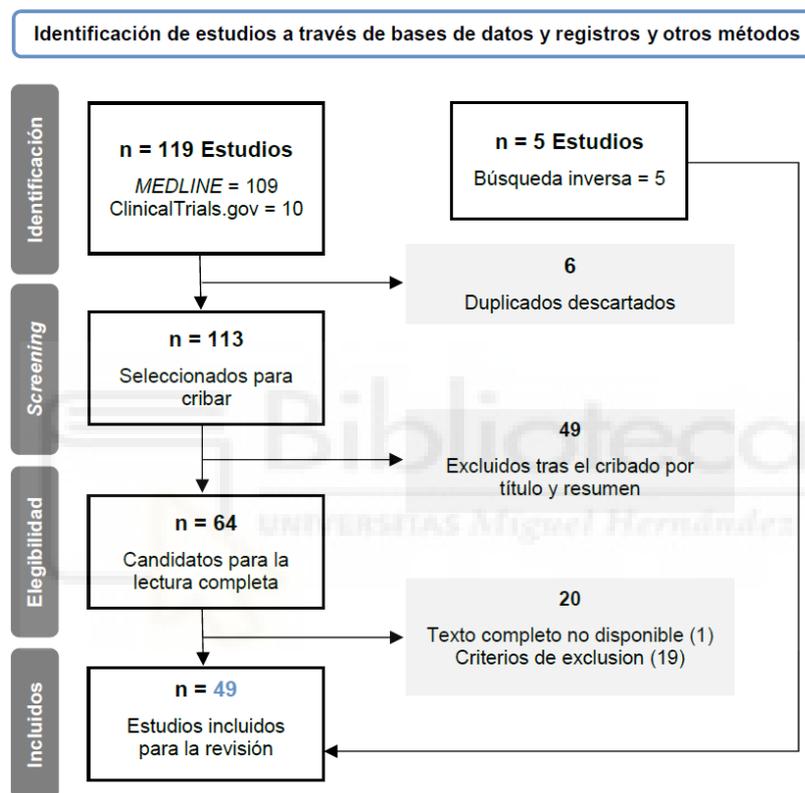


Figura 2. Diagrama PRISMA para la selección de estudios.

Al margen de los 44 artículos que provienen de la base de datos y el registro, se añadieron 5 artículos a través de una búsqueda manual inversa desde las referencias de los seleccionados. Finalmente, para el desarrollo de esta revisión se contó con un total de 49 artículos.

4 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 Ensayos pivotaes del Epidiolex® (GWPCARE1-4)

La aprobación del Epidiolex® como tratamiento coadyuvante en los SD y SLG tuvo lugar tras los hallazgos de 4 ECAs: 2 para el SD, denominados GWPCARE1B ⁽³²⁾ y GWPCARE2 ⁽³³⁾; y otros 2 para el SLG, el GWPCARE3 ⁽³⁴⁾, y el GWPCARE4 ⁽³⁵⁾. Sucesivamente, se desarrolló el único ensayo pivotal por el que se aprobó su indicación como tratamiento complementario de las crisis asociadas a CET (GWPCARE6) ⁽³⁶⁾. Los 5 ECAs con sus NTC y sus características principales, vienen recogidos en la Tabla 1.

En las cohortes de estos ensayos pivotaes, se comprende la edad pediátrica a partir de los 2 años hasta la edad adulta (55-65 años), excepto los propios del SD, cuyo rango se detiene en los 18 años, aunque la edad media en los 5 ECAs fue similar. Todos los participantes del estudio cumplían la definición de EFR según la ILAE. La media de FAEs concomitantes fue 3 (rango: 1-5), siendo los más comunes: CLB, VPA, LEV, TPM y, en particular, estiripentol en los ensayos del SD y LTG para los ensayos del SLG.

El periodo de tratamiento en los 4 GWPCARE para el SD y SLG fue de 14 semanas, englobando 2 semanas de escalado de dosis y 12 de mantenimiento. En el caso del GWPCARE6 para el CET, el escalado se extendió dos semanas más debido a que las dosis de estudio fueron mayores. En los GWPCARE1B y 4, se estudió un único grupo de tratamiento con una dosis de 20 mg/kg/día, frente a un grupo control que recibía placebo. Esta dosis fue identificada como la dosis diana por un comité independiente que revisó los resultados del ensayo de evaluación de seguridad y farmacocinética preliminar (parte A del GWPCARE1 ⁽⁴⁰⁾). De forma adicional, en los GWPCARE2, 3 y 6, los participantes fueron divididos de manera aleatoria en tres grupos: control que recibió placebo, y dos grupos de tratamiento que recibieron CBD en distintas dosis: 20 mg/kg/día frente a 10 mg/kg/día para SD y SLG, y 50 mg/kg/día frente a 25 mg/kg/día para CET.

EVALUACIÓN DE LA EFICACIA

En la Tabla 1 se detallan los valores del resultado primario y dos de los tres resultados secundarios clave. El resultado primario medido fue el cambio porcentual en la mediana de crisis mensuales primarias asociadas al síndrome (i.e. crisis convulsivas para el SD, de caída para el SLG y varios tipos asociados a CET) durante el periodo de tratamiento, respecto al periodo basal. La reducción observada en los grupos CBD, una vez ajustada al placebo, se sitúa entre un 17% y 30%, siendo todas estas medidas estadísticamente significativas ($p < 0,05$). El efecto del CBD sobre la medida primaria se estableció durante las primeras 4 semanas de tratamiento, y se sostuvo durante el periodo completo.

Respecto a los resultados secundarios, el primero expresado en la Tabla 1 es la tasa de respuesta, definida como el porcentaje de pacientes que presentó una reducción \geq al 50% en sus crisis primarias respecto al periodo basal. La fuerza de asociación de esta variable con el tratamiento de CBD se presentó mediante el *Odds ratio* (OR), mostrando asociación positiva y estadísticamente significativa en todos los valores. Para todos los ECAs, se obtuvo una tasa de respuesta mayor en los grupos CBD (36–49%) frente a placebo (14–27%). Estos porcentajes obtenidos en el grupo de CBD son los referentes en los estudios observacionales realizados posteriormente, comentados en los siguientes apartados, ya que no se cuenta con grupo control.

El siguiente resultado secundario fue la reducción en la frecuencia de todos los tipos de crisis, no solo las primarias, observándose reducciones ajustadas al placebo de entre un 19% y 38%, que fueron estadísticamente significativas.

El último resultado secundario fue la relevancia clínica de esa reducción en las crisis, que se determinó mediante la escala de impresión clínica global de cambio de sujeto/cuidador (CGIC, de sus siglas en inglés *Caregiver Global Impression of Change*). Es una medida subjetiva estandarizada basada en una escala de 7 puntos, que usa 3 categorías de mejora (poca, media, alta), 3 de empeoramiento (poco, medio, alto) y 1 correspondiente a “sin cambios”. Los sujetos tratados con CBD presentaron una mejora de la condición global en

Tabla 1. Ensayos de fase III de Epidiolex® multicéntricos, aleatorizados, controlados con placebo y con doble ciego.

Referencia	Muestra	Intervención	Resultado primario	Resultados secundarios
Devinsky et al. ³² GWPCARE1B NCT02091375	n=120 pacientes con SD Rango de edad: 2-18 años	20 mg/kg/día o placebo durante 14 semanas	Diferencia en la frecuencia de crisis convulsivas: -38.9% Ajustada al placebo: -22,8%	CBD _{≥50%} : 43% pacientes OR=2,00 Diferencia en la frecuencia de crisis totales y ajuste al placebo: -28.6% / -19,2%
Miller et al. ³³ GWPCARE2 NCT02224703	n=198 pacientes con SD Rango de edad: 2-18 años	10 ó 20 mg/kg/día o placebo durante 14 semanas	Diferencia en la frecuencia de crisis convulsivas: CBD ₁₀ : -48.7% CBD ₂₀ : -45.7% Ajustada al placebo: CBD ₁₀ : -29,8% CBD ₂₀ : -25,7%	CBD ₁₀ ≥50%: 44% pacientes OR=2,21 CBD ₂₀ ≥50%: 49% pacientes OR=2,74 Diferencia en la frecuencia de crisis totales y ajuste al placebo: CBD ₁₀ : -56.4% / -38,0% CBD ₂₀ : -47.3% / -25,1%
Devinsky et al. ³⁴ GWPCARE3 NCT02224560	n=225 pacientes con SLG Rango de edad: 2-55 años	10 ó 20 mg/kg/día o placebo durante 14 semanas	Diferencia en la frecuencia de crisis de caída: CBD ₁₀ : -37.2% CBD ₂₀ : -41.9% Ajustada a placebo: CBD ₁₀ : -19,2% CBD ₂₀ : -21,6%	CBD ₁₀ ≥50%: 36% pacientes OR=3,27 CBD ₂₀ ≥50%: 39% pacientes OR=3,85 Diferencia en la frecuencia de crisis totales y ajuste al placebo: CBD ₁₀ : -36.4% / -19,5% CBD ₂₀ : -38.4% / -18,8%
Thiele et al. ³⁵ GWPCARE4 NCT02224690	n=171 pacientes con SLG Rango de edad: 2-55 años	20 mg/kg/día o placebo durante 14 semanas	Diferencia en la frecuencia de crisis de caída: -43.9% Ajustada al placebo: -17,2%	CBD _{≥50%} : 44% participantes OR=2,57 Diferencia en la frecuencia de crisis totales y ajuste al placebo: -41.2% / -21,1%
Thiele et al. ³⁶ GWPCARE6 NCT02544763	n=224 pacientes con CET Rango de edad: 1-65 años	25 ó 50 mg/kg/día o placebo durante 16 semanas	Diferencia en la frecuencia de crisis asociadas a CET: CBD ₂₅ : -48.6% CBD ₅₀ : -47.5% Ajustada al placebo: CBD ₂₅ : -30,1% CBD ₅₀ : -28,5%	CBD ₂₅ ≥50%: 36% pacientes OR=2,26 CBD ₅₀ ≥50%: 40% pacientes OR=3,47 Diferencia en la frecuencia de crisis totales y ajuste al placebo: CBD ₂₅ : -48.1% / -29,1% CBD ₅₀ : -47.6% / -28,4%

OR: *odds ratio*. Todos los resultados descritos en la tabla ajustados al placebo y los OR, mostraban un valor de $p < 0.05$.

mayor medida (57–69%), que los pertenecientes al grupo placebo (34–44%). Particularmente, una proporción de hasta tres veces mayor en el grupo con CBD, categorizó la mejora en el CGIC como “alta” (18% vs. 6% placebo) ⁽³⁵⁾.

Adicionalmente, se definieron otros resultados secundarios, como el cambio porcentual de crisis mensuales distintas a las primarias. Para el SLG, la reducción de las crisis de caída fue comparable a la reducción observada para el resto de tipos de crisis, por lo que se ha sugerido que el CBD podría tener un amplio espectro antiepiléptico ⁽³⁵⁾. El hecho de que dentro de las crisis primarias del CET predominen las focales a diferencia de los SD y SLG, y que el CBD induzca reducciones similares, corroboraría esta última noción ⁽³⁶⁾. En contraste, para el SD, no se halló significancia estadística ($p = 0.88$) en la reducción del conjunto de crisis no-convulsivas, planteando que el efecto antiepiléptico del CBD podría presentar especificidad sobre las crisis convulsivas, o que el registro de las crisis no-convulsivas por parte de los cuidadores en niños con retraso del desarrollo (considerado severo en hasta el 48% de la cohorte) no es fiable ⁽³²⁾.

Por último, se evaluó la interrupción del sueño mediante una escala numérica del 0 al 10, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de CBD y placebo, sugiriendo que el CBD no ejerce un efecto negativo en el sueño a ninguna de las dosis estudiadas ⁽³²⁻³⁵⁾. Por otro lado, aunque no pudo llevarse a cabo un análisis estadístico, todos los estudios destacan el porcentaje de participantes que mostró una reducción del 100% en las crisis primarias debido a su relevancia clínica, con más casos de remisión completa en el grupo de CBD respecto del placebo (3–8 casos, frente a 0–1).

EVALUACIÓN DEL PERFIL DE SEGURIDAD

Se evaluó el perfil de seguridad basándose en el tipo de efecto adverso (EA), el número, y la severidad. Se midieron también parámetros clínicos de laboratorio en las visitas clínicas de las semanas 2, 4, 8 y 14.

En todos los estudios, un elevado porcentaje de los participantes presentaron algún EA de cualquier severidad, siendo la mayoría leves o moderados. La primera ocurrencia de un EA fue registrada durante los primeros

14 días de ajuste de dosis en aproximadamente la mitad de los casos. Dentro de todos los EAs, la proporción que se consideró relacionada con el tratamiento fue mayor en el grupo de CBD que en el placebo (62–81% vs. 34–48%). Los EAs más comunes (frecuencia >10%) fueron diarrea, vómitos, pirexia y pérdida de apetito, cuyos porcentajes para el grupo de CBD en cada ECA, y para cada dosis, se describen en la Tabla 2.

Tabla 2. Principales efectos adversos reportados en los estudios GWPCARE en los grupos CBD.

Estudio	GWPCARE1	GWPCARE2	GWPCARE3	GWPCARE4	GWPCARE6			
Dosis	20	10	20	10	20	25	50	
Diarrea (%)*	31	17	26	10	15	19	31	56
Vómitos	15	6	16	6	12	10	17	18
Pirexia	15	23	22	9	12	13	19	16
Pérdida de apetito	28	17	29	16	26	13	20	23
Somnolencia	36	25	23	21	30	15	13	26
Fatiga	20	8	22	-	-	-	-	-
Status epilepticus	3	8	10	10	5	1	-	-
Enzimas hepáticas 3xLSN	20	7	28	4	14	23	12	26

*EAs expresados en porcentajes.

En cuanto a los EAs considerados como severos, el más común fue el aumento de los niveles de enzimas hepáticas (alanina aminotransferasa, ALT; y aspartato aminotransferasa, AST). La incidencia del aumento de aminotransferasas de 3 veces el límite superior del rango normal (3xLSN) se situó en torno al 20%, mientras que la incidencia en el grupo placebo fue del 0–2%. Al margen de lo comentado, no hubo otros cambios clínicamente significativos en los parámetros de laboratorio de seguridad.

Dentro de los EAs severos, también se comprende el *status epilepticus*, sin embargo, los casos fueron ínfimos, se dieron en ambos grupos sin diferencias significativas y no se relacionó con el tratamiento. El resto se reportaron individualmente de forma anecdótica.

El perfil de seguridad de la dosis de 25 mg/kg/día en el GWPCARE6 es consistente con la dosis de 20 mg/kg/día del resto de ECAs. Para la mitad de pacientes del grupo de 50 mg/kg/día, fue imposible mantener esta dosis debido a la mayor incidencia de ciertos EAs (i.e. diarrea). Este aumento dosis-

dependiente de la ocurrencia de EAs se observó también entre las dosis de 10 y 20 mg/kg/día, aunque en este caso no fue limitante. Por el contrario, no se hallaron diferencias significativas en cuanto a la eficacia entre las diversas dosis. Esto sugiere, que los incrementos por encima de 10 mg/kg/día, deben ajustarse según el balance eficacia/seguridad individual ^(33,34,36).

En último lugar, el manejo de la dosis conllevó a la resolución completa o parcial de los EAs, especialmente diarrea, vómitos o somnolencia, en casi la totalidad de los casos. El resto de casos no se relacionan con el tratamiento (i.e. *status epilepticus*) y/o se consideran severos que suelen llevar a abandonos, tras lo cual desaparecen. La tasa de abandono en todos los ECAs se sitúa en torno al 10%, y en su mayoría es debido a EAs.

INTERACCIONES DE RELEVANCIA CLÍNICA

La significancia clínica de potenciales interacciones con otros FAEs continua sin ser clara, siendo la interacción farmacocinética entre el CBD y el CLB la más documentada ⁽³⁷⁾. Se trata de una posible inhibición bidireccional sobre el citocromo P450 subtipo 2C9, responsable de metabolizar el clobazam en su metabolito activo: *N*-desmetilclobazam (*N*-CLB), con el consecuente aumento de sus niveles plasmáticos cerca de 3 veces mayor, aproximadamente. En la evaluación preliminar de la seguridad de los ensayos CARE, este incremento fue similar en cualquier dosis de CBD (5, 10, 20 mg/kg/día) ^(38,39).

Clínicamente, esto podría contribuir al efecto antiepiléptico del CBD, sobreestimando su eficacia. Teniendo en cuenta esta posibilidad, Thiele E. et al ⁽³⁶⁾ compararon la reducción de crisis dentro del grupo de CBD entre los pacientes que recibían simultáneamente CLB, y los que no. En ambos grupos, la diferencia respecto al placebo fue significativa, sugiriendo que el CBD ejerce un efecto antiepiléptico independiente al incremento en los niveles del *N*-CLB. No obstante, los valores son algo mayores para el grupo con la combinación, una tendencia observada en estudios posteriores destinados específicamente a evaluar este aspecto ^(38,40). Por ende, queda en duda si parte de la eficacia observada del CBD se explica por la potenciación del metabolismo del CLB.

Asimismo, esta interacción también podría potenciar los EAs característicos del CLB, como la somnolencia ⁽³⁹⁾. En un estudio farmacocinético posterior, Klein P. et al ⁽⁴¹⁾ hallaron mayor probabilidad de sufrir somnolencia con mayores concentraciones plasmáticas del metabolito *N*-CLB. En todos los ECAs, la incidencia de este EA fue más marcada dentro del grupo de CBD en el subgrupo de pacientes que recibían CLB, frente a los que no (22–36% vs. 9–10%) ⁽³²⁻³⁶⁾. También es destacable el mayor número de casos de neumonía en el subgrupo CBD + CLB, que es otro EA común del CLB ^(33,35).

Por otra parte, en estos estudios se ha asociado la alta incidencia de aminotransferasas elevadas con el uso concomitante de VPA y CBD ya que, la mayoría de casos, o incluso la totalidad (74–100%), tomaban alguna forma de este FAE. A diferencia de la interacción previamente comentada, esta no parece ser farmacocinética, ya que la coadministración de CBD no afecta a la exposición sistémica del VPA o de su metabolito (4-ene-VPA) ^(41,42). La mayoría de casos volvieron a niveles normales durante el ensayo, ya sea espontáneamente o por ajuste de dosis, por lo que se plantea el estrés metabólico transitorio del hígado como posible explicación ⁽³²⁾.

4.2 Estudios de extensión del Epidiolex® (GWPCARE5 y 6)

Los ECAs ya revisados presentan la evidencia de mejor calidad sobre la eficacia y seguridad a corto plazo del Epidiolex® para SD, SLG y CET. En consecuencia, se desarrollaron las siguientes extensiones abiertas (OLE de sus siglas en inglés, *Open-Label Extension*) para evaluar estos aspectos más allá de las 14–16 semanas. El periodo de seguimiento sobre el que se pudo hacer una interpretación de datos correcta fue 48 semanas (1 año).

Cerca del 95% de los participantes que finalizaron los ECAs, continuaron con estas extensiones, siendo una alta tasa de reclutamiento. Por un lado, se desarrolló el OLE nombrado como GWPCARE5 ([NCT02224573](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02224573)), dividido a su vez en dos líneas: una recoge a aquellos participantes con SD que completaron el GWPCARE1B o el 2 (n = 264) ⁽⁴³⁾, y otra a aquellos con SLG que completaron el GWPCARE3 o el 4 (n = 366) ⁽⁴⁴⁾. Por otro lado, el OLE del GWPCARE6 ([NCT02544750](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02544750)) sobre participantes con CET (n = 199) ⁽⁴⁵⁾.

En líneas generales, los resultados de estudios OLE confirman y extienden los hallazgos a corto plazo, demostrando que el tratamiento complementario de CBD, mantiene el perfil de seguridad y eficacia. La dosis se mantuvo estable durante el año en cada intervalo de evaluación de 12 semanas. La mediana fue de 21.2–22.8 mg/kg/día para los OLE de SD y SLG, y 27 mg/kg/día para el OLE de CET. Asimismo, la reducción en la frecuencia de crisis se mantuvo sin necesidad de aumentar la dosis, indicando que podría no haber desarrollo de tolerancia.

Respecto a la eficacia, los tres estudios OLE presentan una reducción mediana de las crisis convulsivas mensuales ligeramente mayor que las observadas en los ECAs, sobre todo en el último intervalo de evaluación (rango: 38–44% SD; 48–55% SLG; 54–68% CET). De forma similar ocurre para las crisis totales, con rangos mayores en estas extensiones (39–51% SD; 48–57% SLG; 51–67% CET).

Asimismo, la tasa de respondedores se mantuvo durante el año ligeramente por encima (40–60%) de la obtenida en los ECAs. Se dieron casos libres de crisis primarias durante periodos de 12 semanas y, únicamente para el SLG, se registraron 8 casos (2,2%) durante todo el periodo de seguimiento. Para las crisis totales, el número de casos libres fue menor, y en ninguna condición hubo remisiones durante el periodo completo.

Durante las extensiones, más del 80% de sujetos/cuidadores que completaron el cuestionario reportó una mejora global de la condición del paciente, lo que sugiere que las frecuencias de crisis reducidas son clínicamente relevantes para muchos participantes.

Respecto al perfil de seguridad, los EAs más comunes fueron los mismos registrados en los ECAs, con incidencia semejante. En consonancia con la mayor incidencia de EAs a dosis mayores, en los estudios OLE para SD y SLG hubo una mayor incidencia de EAs en los pacientes que sobrepasaron la dosis de 20 mg/kg/día, respecto al subgrupo con dosis <20 mg/kg/día. En la extensión para CET también se refleja en el bajo porcentaje (22%) de pacientes que alcanzó una dosis ≥ 25 mg/kg/día con un balance eficacia/seguridad aceptable. La

elevación de enzimas hepáticas 3xLSN se registró igualmente como el EA severo más común. De forma coherente con las conclusiones de los ECAs, los hallazgos sostienen que los pacientes que toman VPA y CBD (especialmente a dosis en torno a 20 mg/kg/día) tienen un riesgo mayor de experimentar este EA, así como de experimentar somnolencia en combinación con CLB.

No se identificaron nuevas preocupaciones respecto a la seguridad, excepto una proporción ligeramente mayor de casos severos, especialmente de convulsión, relacionados posiblemente con la mayor exposición al CBD.

La eficacia y seguridad a largo plazo reportada en las extensiones debe interpretarse con precaución. En primer lugar, por el diseño abierto sin grupo control, seguido de la ausencia de un periodo basal. El cambio en las medidas se determinó respecto al periodo basal de los ECAs previos, siendo un potencial factor confusor debido a la distinta exposición según la aleatorización ⁽⁴³⁻⁴⁵⁾.

Otros factores limitantes son comunes en los ECAs y en sus extensiones, como la falta de control sobre las comidas, pues el CBD se administra en dos tomas diarias, las cuales probablemente coincidan con las comidas de medio día y noche ⁽⁴³⁾. Asimismo, los regímenes variados de FAEs y sus cambios, pueden haber influido en los resultados obtenidos ⁽⁴⁵⁾. Además, la percepción subjetiva de mejora puede deberse en parte por la sensación de atención y monitorización continua. Al margen, se requieren estudios sobre otras etnicidades distintas a la caucásica predominante en estos estudios ⁽⁴⁴⁾. Tan solo Moo koo C. et al ⁽⁴⁶⁾ evaluaron la eficacia y seguridad del Epidiolex[®] (10mg/kg/día) en población pediátrica coreana con SD y SLG, obteniendo tasas de respuestas a los tres meses en torno al 30% para ambos síndromes, que disminuyeron al 20% aproximadamente a los 6 meses, por debajo de lo obtenido en los ECAs y OLE. Es conveniente una futura investigación para corroborar estos hallazgos.

4.3 Formulaciones altamente purificadas en CBD

Recientemente se han publicado los resultados de programas de acceso expandido (EAPs), así como diversos estudios longitudinales, tanto del Epidiolex[®] como de otras formulaciones de CBD altamente purificadas. Los

hallazgos de estos estudios indican que la eficacia del CBD se mantuvo consistente durante 2 años de seguimiento, sin aumentos en la dosis ⁽⁴⁷⁻⁵¹⁾, hasta incluso tras 4 años. Este indicio de ausencia de tolerancia a su efecto anticonvulsivo, sugiere que la eficacia del CBD va más allá del fenómeno “luna de miel” comúnmente visto en la introducción de nuevos FAEs, donde hay respuesta tras un periodo inicial, pero no se mantiene a largo plazo ⁽⁵²⁾. Sin embargo, sí se observa pérdida de eficacia evidente en el estudio con Epidiolex[®] de Sands T. et al ⁽⁵³⁾, donde las tasas de respuesta fueron similares durante el primer año y medio (38–57%), acorde a las extensiones de los ECAs, pero decrecieron tras los 2 años, hasta tomar el valor de 26.9% a los 3 años, planteando disparidad.

El perfil de seguridad del Epidiolex[®] en estos estudios posteriores no muestra diferencias relevantes respecto a los presentados en los ECAs, de igual forma que para una formulación 99.5% pura en CBD sintético ⁽⁵³⁻⁵⁵⁾. El único EA emergente remarcable es la alta incidencia de trombocitopenia (10%) reportada por McNamara N. et al ⁽⁵⁶⁾ en 87 niños prescritos conjuntamente con CBD y VPA. Este EA es conocido para el VPA, pero no se conoce que lo cause el CBD. La incidencia en el resto de estudios es nula, excepto en un EAP español, donde sí se registra ⁽⁵⁵⁾. En este mismo EAP, es remarcable que los casos de niveles elevados de AST y ALT bajo el uso de VPA y CBD, se normalizaron en una mediana de 47 días, explicando así la resolución de la mayoría de casos durante el periodo de tratamiento en los estudios revisados.

El EAP multicéntrico de mayor envergadura se desarrolló simultáneamente con los ensayos clínicos y las extensiones del Epidiolex[®] y permitió el acceso al medicamento antes de su comercialización, así como aportar información de la práctica clínica real a largo plazo ⁽⁵⁷⁾. Sobre él se realizó un análisis que desglosa la cohorte en el grupo SD/SLG (n = 152) y en otro gran grupo que presenta otras EFRs (n = 455), los resultados de eficacia y seguridad destacan por la ausencia de diferencias significativas entre ambos grupos (tasa de respuesta al año del 43% para SD/SLG, y 50% para EFRs) ⁽⁴⁷⁾.

Entre los resultados revisados, son escasos los estudios que establecen conclusiones robustas sobre la eficacia del CBD en síndromes o tipos de epilepsia diferentes y concretos, pues son generalmente casos reportados. Devinsky O. et al ⁽⁵⁸⁾ estudiaron los resultados de este mismo EAP sobre las etiologías más comunes del grupo de EFRs distintas a SD/SLG: trastorno de deficiencia de quinasa tipo 5 dependiente de ciclina (CDKL5), síndrome de Aicardi, Doose, y Dup15q. Excepto el Síndrome de Aicardi, que alcanzó una tasa de respuesta del 70%, todas se situaron en torno al 40% para la semana 12, que se conservó o aumentó para la semana 48. Estos análisis soportan el posible amplio espectro del CBD, pero no permiten establecer conclusiones sobre cada trastorno con potencia estadística debido a la pluralidad y rareza y, por ende, la reducida muestra de cada uno (n = 8-20).

La mayoría de estudios realiza un desglose por tipos de crisis específicos, pero en muchos casos no hay una demarcación clara y la cuantificación es compleja, siendo menos fiable que el conteo total de crisis. Entre ellos, Patel S. et al ⁽⁴⁹⁾ remarcaron los favorables resultados del Epidiolex[®] en la reducción de los espasmos epilépticos y las crisis de ausencia. En concordancia, Pietrafusa N. et al ⁽⁵⁰⁾ evaluaron la eficacia y seguridad de una preparación oleosa de polvo cristalino puro en CBD, y pareció ser más eficaz en pacientes con espasmos epilépticos, corroborando este potencial terapéutico en una distinta formulación.

Respecto al perfil de seguridad, son destacables las diferencias encontradas por Scheffer I. et al ⁽⁵⁹⁾ en la evaluación de un gel transdérmico en niños y adolescentes con diversas EFRs. Se obtuvieron resultados de eficacia similares a las soluciones orales, pero se registró una baja incidencia de EAs gastrointestinales (un único caso de diarrea) y ninguna elevación de AST y ALT 3xLSN. El 92.5% de las evaluaciones indicaban ausencia o eritema mínimo en la zona de aplicación, aunque un 25% notificó dificultad en la aplicación, siendo necesario estudiar el posible efecto negativo a largo plazo en la adherencia.

Los resultados de los estudios observacionales presentes, reafirman la demostrada eficacia y seguridad del CBD en los ECAs. Es mencionable que el seguimiento de algunos estudios es continuo, estructurado y detallado, así como

las evaluaciones, pero no permiten hacer conclusiones robustas por su naturaleza tanto retrospectiva, como prospectiva, acompañada de diversos sesgos. En primer lugar, la falta de cegamiento y de un control con placebo, que podría sobreestimar la eficacia del CBD, ya que es imposible conocer la contribución del efecto placebo.

Seguidamente, y en contraposición a los ECAs y sus extensiones que se han limitado a una población restringida y homogénea (i.e. SD, SLG, CET), algunos estudios observacionales se desarrollan en una población demasiado heterogénea (múltiples EFRs). Esto dificulta obtener conclusiones específicas sobre determinados grupos. Sin embargo, teniendo en cuenta el uso expandido del CBD, son representativos del contexto actual.

Por último, otro aspecto a considerar en la interpretación de resultados son los diversos criterios para establecer una EFR entre estudios, y aunque son similares, puede influir en la resistencia de cada cohorte y con ello, los resultados bajo tratamiento.

CAMBIOS COMPORTAMENTALES Y COGNITIVOS

Ciertos estudios se han enfocado en evaluar aspectos distintos al cambio en la frecuencia de crisis, donde el CBD también podría influir, mejorando la calidad de vida (i.e. comportamiento, funciones cognitivas). En el estudio de Metternich B. et al ⁽⁶⁰⁾, un 89% de los test neuropsicológicos individuales fueron estables tras el tratamiento de 3 meses, independientemente de si recibieron Epidiolex[®] o una solución sintética de igual concentración. Ningún individuo mostró un empeoramiento significativo en la mayoría de las medidas que completó. Se obtuvo un sutil cambio positivo global en la atención selectiva. Esta ausencia de cambios significantes en la función cognitiva se ha reportado hasta al año de tratamiento con CBD por Thompson M. et al ⁽⁶¹⁾.

De forma contradictoria a los ensayos CARE, donde no se reportaron diferencias significativas en el aspecto comportamental reportado por cuidadores, sí se ha observado una leve mejoría en estos estudios evaluada con

la misma escala CBCL (de sus siglas en inglés, *Child Behavior Checklist*) ^(60,62), por lo que no debe excluirse el efecto del placebo.

CAMBIOS EN EL EEG Y ESTRUCTURA DEL SUEÑO

Otros estudios se han centrado en reportar los posibles cambios en el EEG inducidos por el tratamiento con CBD en la EFR. De forma congruente, las soluciones orales parecen mostrar una mejora electrográfica principalmente en las descargas epilépticas interictales (DEIs). Estas descargas no forman parte de la propia crisis, pero su supresión podría ser beneficiosa al impactar éstas de forma adversa en el desempeño funcional. En menor grado, se ha detectado mejora en las anomalías de fondo, aunque el resto de parámetros se mantienen invariables ⁽⁶²⁻⁶⁵⁾. Herlopian A. et al ⁽⁶³⁾, hallaron mejoras en un 70% de pacientes de diferentes edades recibiendo Epidiolex[®], frente a un 7% de casos empeorados. En una cohorte únicamente pediátrica con EFR que recibió Epidiolex[®] o una solución sintética de igual concentración, la tasa de DEIs también disminuyó significativamente. Además, se estableció una correlación moderada negativa entre la reducción de DEIs y la carga de DEIs inicial ⁽⁶²⁾.

Sin embargo, parece no existir relación sustancial entre estos cambios electrográficos y la respuesta al CBD, pues no se han observado diferencias significativas al comparar la reducción media de DEIs entre el grupo de respondedores, y el de no ⁽⁶²⁾. Esta misma ausencia de relación la hallaron Neubauer D. et al ⁽⁶⁵⁾, donde se describen casos en los que, tras introducir una preparación en polvo sintética, la reducción de crisis sí se acompañó de una mejora en los hallazgos del EEG; y otros, donde se mantuvo severamente anormal. En el estudio de Herlopian A. et al ⁽⁶³⁾, tampoco se encontró asociación entre ningún cambio específico y el resultado clínico, a pesar de la gran proporción de pacientes (88%) que mostró reducción en la frecuencia de la crisis predominante y que, a su vez, presentó cambios en el EEG.

Ciertos estudios detectaron mejoras en la estructura del sueño en los casos que inicialmente eran anormales, aunque en un porcentaje dispar (15%–85%) ^(62,63). La disrupción de la micro y macroestructura del sueño en pacientes con epilepsia, puede contribuir a agravar la función cognitiva al ser relevante en

procesos cognitivos, como la consolidación de la memoria. Por ello, sería interesante indagar en si la mejora de la arquitectura del sueño inducida por el CBD, contribuye a mejorar la función cognitiva ⁽⁶³⁾.

4.4 Productos artesanales enriquecidos en CBD

De forma concurrente al desarrollo y estudio de formulaciones altamente purificadas de CBD, el uso de cepas de cannabis artesanal con un alto ratio CBD:THC, ha ganado atención generalizada para tratar la EFR en edad pediátrica, debido a la expectación por nuevas alternativas y su accesibilidad.

Numerosos estudios plasman la experiencia práctica y plantean futuras cuestiones de estudio sobre el uso de productos artesanales. Sin embargo, la interpretación de los resultados se limita por la notable variabilidad metodológica respecto al extracto de cannabis empleado. En el estudio retrospectivo de Porcari G. et al ⁽⁶⁶⁾, se hace uso de hasta 10 proveedores. Además, la elección está condicionada por la opinión de los cuidadores y la disponibilidad del producto, por lo que su uso puede ser cambiante incluso en un mismo paciente.

Adicionalmente, la información proporcionada sobre la concentración de CBD, otros cannabinoides y componentes (i.e. terpenos y flavonoides), puede ser incompleta y/o inexacta en algunos productos, debido a la limitada regulación. Por esta razón, en el estudio previo no se pudo determinar la dosis exacta de CBD hasta en un 15% de pacientes. Por añadidura, podrían existir variaciones entre extractos con el mismos ratio CBD:THC, pero de diferentes proveedores, o incluso dentro del mismo producto y proveedor según la cepa.

Esta variabilidad en la posología, tanto por desconocimiento, como por inexactitud, podría complicar la interpretación de la dosis-respuesta y aumentar el riesgo de un mal control de las crisis. Tzadok M. et al ⁽⁶⁷⁾ no encontraron asociación entre la respuesta y el tipo de producto empleado, implicando que podría ofrecerse un diverso surtido para las epilepsias refractarias, dado que no existen contraindicaciones respecto a las pequeñas cantidades de THC (exceptuando casos con enfermedades psiquiátricas subyacentes o dificultades

previas comportamentales). Sin embargo, este hallazgo no excluye que el manejo clínico sea más complicado debido al peor control sobre la posología.

Aunque estos productos artesanales muestren resultados favorecedores, no puede considerarse una alternativa igual de segura y eficaz que un producto de grado farmacéutico estandarizado, y entre estos, particularmente el Epidiolex® que se ha evaluado mediante ECAs.

EVALUACIÓN DE LA EFICACIA

De igual modo que ocurre con las formulaciones altamente purificadas, la forma más estudiada en los siguientes estudios es la solución oral en aceite, siendo escasas otras formas de presentación: comprimidos ⁽⁶⁸⁾ y aceites de administración sublingual ⁽⁶⁹⁾. Las proporciones CBD:THC de los productos artesanales estudiados son 20:1 o 25:1.

Respecto al uso de soluciones orales artesanales en cohortes pediátricas con EFRs, en los estudios se reportan tasas de respuesta acordes a aquellas vistas para el Epidiolex® tras 1 año de tratamiento (49–59% vs. 50%), con dosis medianas menores (cerca de 5 mg/kg/día) ^(47,66,67). Estos resultados son congruentes con el Meta análisis de Pamplona F. et al ⁽⁷⁰⁾ donde, en los estudios con formulaciones artesanales, se usó una dosis promedio de 6 mg/kg/día, frente a 27 mg/kg/día en aquellos de formulaciones purificadas. Igualmente se observó en un estudio comparativo entre el grupo que recibió extractos ricos en CBD y el que recibió Epidiolex® (4 vs. 25 mg/kg/día) ⁽⁷¹⁾.

Tanto en el metaanálisis, como en el estudio comparativo, no hubo diferencias en la tasa de respuesta entre ambas formulaciones. Sin embargo, el metaanálisis obtuvo una reducción media de las crisis del 71% en los estudios de CBD artesanal, y del 46% para los estudios de CBD farmacéutico. En vista de estos resultados, se ha propuesto que el efecto neto de estos productos artesanales pueda deberse a una sinergia entre el CBD, el THC u otros componentes, conocido como efecto *entourage*. Asimismo, esto podría explicar la variabilidad de resultados debido la inconsistencia en la composición.

En cuanto a otras formas de presentación, Marchese F. et al ⁽⁶⁹⁾ evaluaron la efectividad y tolerabilidad de un aceite sublingual, obteniendo una tasa de respuesta al año comparable a la presentada en el estudio de Caraballo R. et al ⁽⁷²⁾ (73% y 78%) en el que se emplea una solución oral, ambos en niños y adolescentes con EEs. Sin embargo, la dosis mediana de CBD en el estudio del aceite sublingual se situó muy por debajo (4.2 mg/kg/día vs. 18 mg/kg/día), siendo necesario conocer con detalle la implicación de la diferente biodisponibilidad por esta vía de administración en la similar eficacia

Esta diferencia de dosis no fue tan evidente en el estudio de Sibony S. et al ⁽⁷³⁾, donde también se empleó un aceite sublingual. En este caso la dosis media reportada fue superior (11.3mg/kg/día vs. 4.2 mg/kg/día), mientras que la tasa de respuesta fue inferior (54% vs. 73%), presentando discrepancia.

Los extractos enriquecidos en CBD también se han evaluado en forma de comprimidos por Devinsky O. et al ⁽⁶⁸⁾, sin encontrar mejora estadísticamente relevante en la reducción de crisis u otros parámetros, empleando dosis similares a las consumidas en los dispensarios (dosis mediana de 2.3mg/kg/día).

Al igual que se reportó para las formulaciones purificadas, dos estudios referentes a productos artesanales, enfocados en analizar el posible desarrollo de tolerancia al efecto antiepiléptico del CBD, observaron pérdida de eficacia en el 36% y 25% de pacientes tras casi un año de tratamiento, respectivamente. Sin embargo, tras un aumento de dosis, se recuperó la respuesta antiepiléptica en el 19% de pacientes y de forma satisfactoria, aunque algo menor en aproximadamente el 50% ^(67,73). Finalmente, es recalable que se ha reportado la retirada de al menos un FAE entorno al 25% de los pacientes, coincidiendo con los que experimentaron una reducción $\geq 50\%$ en la frecuencia de crisis ^(66,69). Esta tendencia hacia más retiradas de FAEs que adiciones, también se ha observado en estudios con el Epidiolex[®] ⁽²²⁾.

EVALUACIÓN DEL PERFIL DE SEGURIDAD

Algunos estudios señalan una menor incidencia de efectos adversos que la reportada en los estudios de formulaciones puras (25–51% vs. 90%

aproximadamente) ^(68,69,73), posiblemente relacionado con las menores dosis. La levedad y transitoriedad de estos EAs es común, de igual forma que la reversibilidad de los mismos con el ajuste de dosis. A pesar de que en el estudio de Caraballo R. et al ⁽⁷²⁾, las dosis de CBD eran mayores al resto de estudios de productos artesanales, los efectos adversos no fueron más severos.

La somnolencia, pérdida de apetito y diarrea continúan siendo los más frecuentes ^(69,72). Los participantes de estos estudios no han mostrado alteraciones asociadas al THC, a excepción un posible caso que experimentó comportamientos desadaptativos en el estudio de Devinsky O. et al ⁽⁶⁸⁾, donde recibía la máxima dosis protocolaria de 6 mg, junto a una baja dosis de CBD (120 mg), que raramente se ha asociado a estos efectos en dosis mucho más altas.

En cuanto a interacciones derivadas del uso concomitante de FAEs u otras terapias, en uno de los estudios, se registraron vómitos, anorexia y cetosis en 3 pacientes bajo dieta cetogénica basada en triglicéridos de cadena media (TCM), que se resolvieron al disminuir la proporción de TCM del aceite artesanal ⁽⁷²⁾. En la línea de lo reportado para las formulaciones purificadas, 19 de los casos que sufrieron somnolencia persistente, tomaban CLB y se resolvió al disminuir la dosis del FAE. Respecto a los exámenes de laboratorio y a diferencia de lo reportado con el Epidiolex[®] ⁽⁴⁹⁾, no se detectaron cambios significantes en las enzimas hepáticas en cohortes donde había casos con VPA en sus regímenes, probablemente debido al lento escalado y la baja dosis final ^(67,69).

5 CONCLUSIONES

Tras la revisión de los estudios clínicos sobre el potencial terapéutico del Epidiolex[®], a grandes rasgos se puede concluir que el CBD ejerce un claro efecto antiepiléptico frente al placebo sobre las convulsiones asociadas al CET, y a los SD y SLG. La eficacia a largo plazo parece sostenerse en periodos superiores al año, hasta incluso 3 años. No obstante, se requiere futura investigación para establecer de forma robusta la posibilidad de desarrollar tolerancia al tratamiento, el mecanismo subyacente y cuán manejable es.

El efecto del CBD parece no limitarse a estas tres etiologías, ni a sus crisis dominantes, considerando los resultados positivos de estudios observacionales de linde analítica sobre variedad de EFRs y diversas formulaciones altamente purificadas, entre ellas Epidiolex®. Actualmente, están pendientes de ser publicados los resultados de un ECA ([NCT02953548](#)) donde se evalúa la eficacia del CBD en los espasmos infantiles, pudiendo ampliar sus indicaciones.

De forma paralela, otros productos artesanales de CBD parecen tener potencial utilidad en poblaciones similares, aunque su inexactitud en la dosis de CBD se acompaña de incertidumbres adicionales que pueden complicar el manejo clínico de las crisis. En definitiva, se requiere estandarización respecto a su composición, uso y eficacia.

El perfil de seguridad del CBD se caracteriza por EAs leves y transitorios. Dado que su indicación es como medicación adjunta, es necesario un conocimiento riguroso sobre las posibles interacciones, así como del beneficio potencial de la retirada de FAEs en los pacientes polimedcados. Actualmente, la única recomendación es monitorizar la función hepática para controlar el aumento de aminotransferasas asociado al uso conjunto de VPA y CBD. Los efectos en la eficacia y seguridad de la co-administración del CLB y CBD, deben definirse en condiciones más controladas. El manejo de la dosis logra resolver la somnolencia asociada, que parece ser el principal efecto clínico de la interacción.

En lo referente a la cognición, el CBD parece ser neutro, sin contribuir al empeoramiento cognitivo asociado al mal control de las crisis en pacientes con EFR, sobretudo en edades tempranas donde interfiere en el desarrollo. Se requieren estudios con mejor metodología para corroborar la capacidad del CBD de mejorar las características electrográficas (i.e. DEIs, microestructura del sueño) y su relación con los resultados cognitivos y clínicos.

Actualmente, el tratamiento con Epidiolex® es la única alternativa basada en CBD eficaz y segura para pacientes pediátricos con SD, SLG o CET, según evidencia de calidad mediante ECAs. El CBD en otras formulaciones, igualmente puras o en forma de productos artesanales, parece seguir la línea de estos

estudios referentes, sin embargo, su diseño limita las interpretaciones, lo que justifica la necesidad de consenso y un mayor número de ensayos clínicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hirtz D, Thurman DJ, Gwinn-Hardy K, Mohamed M, Chaudhuri AR, Zalutsky R. How common are the "common" neurologic disorders? *Neurology*. 2007;68(5):326-37. DOI: 10.1212/01.wnl.0000252807.38124.a3
2. García-Ramos R, García Pastor A, Masjuan J, Sánchez C, Gil A. FEEN: Informe sociosantario FEEN sobre la epilepsia en España. *Neurología*. 2011;26(9):548-55. DOI: 10.1016/j.nrl.2011.04.002
3. Serrano-Castro PJ, Mauri-Llerda JA, Hernández-Ramos FJ, Sánchez-Alvarez JC, Parejo-Carbonell B, Quiroga-Subirana P, et al. Adult Prevalence of Epilepsy in Spain: EPIBERIA, a Population-Based Study. *Sci. World J*. 2015;2015:602710. DOI: 10.1155/2015/602710
4. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, Engel J Jr, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4):475-82. DOI: 10.1111/epi.12550
5. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*. 2005;46(4):470-2. DOI: 10.1111/j.0013-9580.2005.66104.x
6. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):512-21. DOI: 10.1111/epi.13709
7. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):522-30. DOI: 10.1111/epi.13670
8. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, Engel J, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*. 2010;51(4):676-85. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2010.02522.x
9. Goldenberg MM. Overview of drugs used for epilepsy and seizures: etiology, diagnosis, and treatment. *P T*. 2010;35(7):392-415. PMID: 20689626
10. Epilepsies in children, young people and adults. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2022. [consultado a 15 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK581165/><https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK581165/>
11. Márcia E. Evolución de la terapéutica medicamentosa de las epilepsias. En: Marcia E., Contreras-Caicedo G, Ríos-Pohl L., Tratamiento Farmacológico de las Epilepsias. Sao Paulo: Leitura Médica Ltda.; 2014. 51-56.
12. Davies JA. Mechanisms of action of antiepileptic drugs. *Seizure*. 1995;4(4):267-71. doi: 10.1016/s1059-1311(95)80003-4
13. White HS, Smith MD, Wilcox KS. Mechanisms of action of antiepileptic drugs. *Int Rev Neurobiol*. 2007;81:85-110. doi: 10.1016/S0074-7742(06)81006-8
14. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N. Engl. J. Med*. 2000;342(5):314-9. DOI: 10.1056/NEJM200002033420503

15. Arhan E, Serdaroglu A, Kurt AN, Aslanyavrusu M. Drug treatment failures and effectivity in children with newly diagnosed epilepsy. *Seizure*. 2010;19(9):553-7. DOI: 10.1016/j.seizure.2010.07.017
16. Guberman A. Monotherapy or polytherapy for epilepsy? *Can. J. Neurol. Sci.* 1998;25(4):S3-8. DOI: 10.1017/s0317167100034892
17. Kwan P, Arzimanoglu A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010;51(6):1069-77. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x
18. European Federation of Neurological Societies Task Force, Pre-surgical evaluation for epilepsy surgery – European Standards. *Eur. Neurol.* 2001;7:119-22. DOI: 10.1046/j.1468-1331.2000.00004.x
19. Henderson CB, Filloux FM, Alder SC, Lyon JL, Caplin DA. Efficacy of the ketogenic diet as a treatment option for epilepsy: meta-analysis. *J. Child. Neurol.* 2006;21:193-8. DOI: 10.2310/7010.2006.00044
20. Pavone P, Striano P, Falsaperla R, Pavone L, Ruggieri M. Infantile spasms syndrome, West syndrome and related phenotypes: what we know in 2013. *Brain. Dev.* 2014;36(9):739-51. DOI: 10.1016/j.braindev.2013.10.008
21. 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;80:75-80. DOI: 10.1016/j.seizure.2020.06.005
22. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*. 2010;51(4):676-85. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2010.02522.x
23. Cáceres Guido P, Riva N, Caraballo R, Reyes G, Huaman M, Gutierrez R, et al. Pharmacokinetics of cannabidiol in children with refractory epileptic encephalopathy. *Epilepsia*. 2021;62(1):e7-e12. DOI: 10.1111/epi.16781
24. 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.* 2020;112:107474. DOI: 10.1016/j.yebeh.2020.107474
25. Cheung KAK, Peiris H, Wallace G, Holland OJ, Mitchell MD. The Interplay between the Endocannabinoid System, Epilepsy and Cannabinoids. *Int J Mol Sci.* 2019;20(23):6079. DOI: 10.3390/ijms20236079.
26. Moreira GA, Moraes Neto R, Ribeiro RG, Crippa ACS. Cannabidiol for the treatment of refractory epilepsy in children: a critical review of the literature. *Rev Paul Pediatr.* 2022;41:2021197. DOI: 10.1590/1984-0462/2023/41/2021197
27. Franco V, Perucca E. Pharmacological and Therapeutic Properties of Cannabidiol for Epilepsy. *Drugs.* 2019;79(13):1435-54. DOI: 10.1007/s40265-019-01171-4.
28. Hay L. Understanding the basics of cannabidiol from cannabis to apply to therapeutics in epilepsy. *S Afr Med J.* 2020;110(2):102-5. DOI: 10.7196/SAMJ.2020.v110i2.14410.
29. Jones NA, Hill AJ, Smith I, Bevan SA, Williams CM, Whalley BJ, et al. Cannabidiol displays antiepileptiform and antiseizure properties in vitro and in vivo. *J Pharmacol Exp Ther.* 2010;332(2):569-77. DOI: 10.1124/jpet.109.159145.
30. Williams CM, Stephens GJ. Development of cannabidiol as a treatment for severe childhood epilepsies. *Br J Pharmacol.* 2020;177(24):5509-17. DOI: 10.1111/bph.15274

31. Devinsky O, Marsh E, Friedman D, Thiele E, Laux L, Sullivan J, et al. Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. *Lancet Neurol.* 2016;15(3):270-8. DOI: 10.1016/S1474-4422(15)00379-8
32. Devinsky O, Cross JH, Laux L, Marsh E, Miller I, Nabbout R et al. Cannabidiol in Dravet Syndrome Study Group. Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *N Engl J Med.* 2017;376(21):2011-20. DOI: 10.1056/NEJMoa1611618.
33. Miller I, Scheffer IE, Gunning B, Sanchez-Carpintero R, Gil-Nagel A, Perry MS, et al; GWPCARE2 Study Group. Dose-Ranging Effect of Adjunctive Oral Cannabidiol vs Placebo on Convulsive Seizure Frequency in Dravet Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2020;77(5):613-21. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.0073.
34. Devinsky O, Patel AD, Cross JH, Villanueva V, Wirrell EC, Privitera M, et al; GWPCARE3 Study Group. Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox-Gastaut Syndrome. *N Engl J Med.* 2018;378(20):1888-97. DOI: 10.1056/NEJMoa1714631.
35. Thiele EA, Marsh ED, French JA, Mazurkiewicz-Beldzinska M, Benbadis SR, Joshi C, et al; 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;391(10125):1085-96. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30136-3
36. Thiele EA, Bebin EM, Bhathal H, Jansen FE, Kotulska K, Lawson JA, et al; GWPCARE6 Study Group. Add-on Cannabidiol Treatment for Drug-Resistant Seizures in Tuberous Sclerosis Complex: A Placebo-Controlled Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2021;78(3):285-92. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.4607.
37. Devinsky O, Patel AD, Thiele EA, Wong MH, Appleton R, Harden CL, et al; GWPCARE1 Part A Study Group. Randomized, dose-ranging safety trial of cannabidiol in Dravet syndrome. *Neurology.* 2018;90(14):1204-11. DOI: 10.1212/WNL.0000000000005254
38. Gaston TE, Bebin EM, Cutter GR, Ampah SB, Liu Y, Grayson LP, et al.; UAB CBD Program. Drug-drug interactions with cannabidiol (CBD) appear to have no effect on treatment response in an open-label Expanded Access Program. *Epilepsy Behav.* 2019;98(Pt A):201-206. DOI: 10.1016/j.yebeh.2019.07.008
39. Morrison G, Crockett J, Blakey G, Sommerville K. A Phase 1, Open-Label, Pharmacokinetic Trial to Investigate Possible Drug-Drug Interactions Between Clobazam, Stiripentol, or Valproate and Cannabidiol in Healthy Subjects. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2019;8(8):1009-31. DOI: 10.1002/cpdd.665
40. Savage TE, Sourbron J, Bruno PL, Skirvin LA, Wolper ES, Anagnos CJ, et al. Efficacy of cannabidiol in subjects with refractory epilepsy relative to concomitant use of clobazam. *Epilepsy Res.* 2020;160:106263. DOI:10.1016/j.eplesyres.2019.106263
41. Klein P, Tolbert D, Gidal BE. Drug-drug interactions and pharmacodynamics of concomitant clobazam and cannabidiol or stiripentol in refractory seizures. *Epilepsy Behav.* 2019;99:106459. DOI: 10.1016/j.yebeh.2019.106459
42. Ben-Menachem E, Gunning B, Arenas Cabrera CM, VanLandingham K, Crockett J, Critchley D, et al. A Phase II Randomized Trial to Explore the Potential for Pharmacokinetic Drug-Drug Interactions with Stiripentol or Valproate when Combined with Cannabidiol in Patients with Epilepsy. *CNS Drugs.* 2020;34(6):661-672. DOI: 10.1007/s40263-020-00726-4

43. Devinsky O, Nabbout R, Miller I, Laux L, Zolnowska M, Wright S, et al. Long-term cannabidiol treatment in patients with Dravet syndrome: An open-label extension trial. *Epilepsia*. 2019;60(2):294-302. DOI: 10.1111/epi.14628
44. Thiele E, Marsh E, Mazurkiewicz-Beldzinska M, Halford JJ, Gunning B, Devinsky O, et al. Cannabidiol in patients with Lennox-Gastaut syndrome: Interim analysis of an open-label extension study. *Epilepsia*. 2019;60(3):419-428. DOI: 10.1111/epi.14670
45. Thiele EA, Bebin EM, Filloux F, Kwan P, Loftus R, Sahebkar F, et al. Long-term cannabidiol treatment for seizures in patients with tuberous sclerosis complex: An open-label extension trial. *Epilepsia*. 2022;63(2):426-439. DOI: 10.1111/epi.17150
46. Koo CM, Kim SH, Lee JS, Park BJ, Lee HK, Kim HD, et al. Cannabidiol for Treating Lennox-Gastaut Syndrome and Dravet Syndrome in Korea. *J Korean Med Sci*. 2020;35(50):e427. DOI: 10.3346/jkms.2020.35.e427
47. Laux LC, Bebin EM, Checketts D, Chez M, Flamini R, Marsh ED, et al; CBD EAP study group. Long-term safety and efficacy of cannabidiol in children and adults with treatment resistant Lennox-Gastaut syndrome or Dravet syndrome: Expanded access program results. *Epilepsy Res*. 2019;154:13-20. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2019.03.015
48. Gaston TE, Ampah SB, Martina Bebin E, Grayson LP, Cutter GR, Hernando K, et al; UAB CBD Program. Long-term safety and efficacy of highly purified cannabidiol for treatment refractory epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2021;117:107862. DOI:10.1016/j.yebeh.2021.107862
49. Patel S, Grinspoon R, Fleming B, Skirvin LA, Wade C, Wolper E, et al. The long-term efficacy of cannabidiol in the treatment of refractory epilepsy. *Epilepsia*. 2021;62(7):1594-1603. DOI: 10.1111/epi.16936
50. Pietrafusa N, Ferretti A, Trivisano M, de Palma L, Calabrese C, Carfi Pavia G, et al. Purified Cannabidiol for Treatment of Refractory Epilepsies in Pediatric Patients with Developmental and Epileptic Encephalopathy. *Paediatr Drugs*. 2019;21(4):283-290. DOI: 10.1007/s40272-019-00341-x
51. Szaflarski JP, Devinsky O, Lopez M, Park YD, Zentil PP, Patel AD, et al. Long-term efficacy and safety of cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsies: Four-year results from the expanded access program. *Epilepsia*. 2023 Mar;64(3):619-629. DOI: 10.1111/epi.17496
52. Löscher W, Schmidt D. Experimental and clinical evidence for loss of effect (tolerance) during prolonged treatment with antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 2006;47(8):1253-84. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2006.00607.x
53. Sands TT, Rahdari S, Oldham MS, Caminha Nunes E, Tilton N, Cilio MR. Long-Term Safety, Tolerability, and Efficacy of Cannabidiol in Children with Refractory Epilepsy: Results from an Expanded Access Program in the US. *CNS Drugs*. 2019;33(1):47-60. DOI: 10.1007/s40263-018-0589-2
54. Wheless JW, Dlugos D, Miller I, Oh DA, Parikh N, Phillips S et al. Pharmacokinetics and Tolerability of Multiple Doses of Pharmaceutical-Grade Synthetic Cannabidiol in Pediatric Patients with Treatment-Resistant Epilepsy. *CNS Drugs*. 2019;33(6):593-604. DOI: 10.1007/s40263-019-00624-4
55. Villanueva V, García-Ron A, Smeyers P, Arias E, Soto V, García-Peñas JJ, et al. Outcomes from a Spanish Expanded Access Program on cannabidiol treatment in pediatric and adult patients with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2022;137(Pt A):108958. DOI: 10.1016/j.yebeh.2022.108958
56. McNamara NA, Dang LT, Sturza J, Ziobro JM, Fedak Romanowski EM, Smith GC, et al. Thrombocytopenia in pediatric patients on concurrent cannabidiol and valproic acid. *Epilepsia*. 2020;61(8):e85-e89. DOI: 10.1111/epi.16596

57. Szaflarski JP, Bebin EM, Comi AM, Patel AD, Joshi C, Checketts D, et al; CBD EAP study group. Long-term safety and treatment effects of cannabidiol in children and adults with treatment-resistant epilepsies: Expanded access program results. *Epilepsia*. 2018;59(8):1540-1548. DOI: 10.1111/epi.14477
58. Devinsky O, Verducci C, Thiele EA, Laux LC, Patel AD, Filloux F, et al. Open-label use of highly purified CBD (Epidiolex®) in patients with CDKL5 deficiency disorder and Aicardi, Dup15q, and Doose syndromes. *Epilepsy Behav*. 2018;86:131-137. DOI: 10.1016/j.yebeh.2018.05.013
59. Scheffer IE, Hulihan J, Messenheimer J, Ali S, Keenan N, Griesser J, et al. Safety and Tolerability of Transdermal Cannabidiol Gel in Children With Developmental and Epileptic Encephalopathies: A Nonrandomized Controlled Trial. *JAMA Netw Open*. 2021;4(9):e2123930. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.23930
60. Metternich B, Wagner K, Geiger MJ, Hirsch M, Schulze-Bonhage A, Klotz KA. Cognitive and behavioral effects of cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2021;114(Pt A):107558. DOI: 10.1016/j.yebeh.2020.107558
61. Thompson MD, Martin RC, Grayson LP, Ampah SB, Cutter G, Szaflarski JP, et al. Cognitive function and adaptive skills after a one-year trial of cannabidiol (CBD) in a pediatric sample with treatment-resistant epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2020;111:107299. DOI: 10.1016/j.yebeh.2020.107299
62. Klotz KA, Grob D, Schönberger J, Nakamura L, Metternich B, Schulze-Bonhage A, et al. Effect of Cannabidiol on Interictal Epileptiform Activity and Sleep Architecture in Children with Intractable Epilepsy: A Prospective Open-Label Study. *CNS Drugs*. 2021;35(11):1207-1215. DOI: 10.1007/s40263-021-00867-0
63. Herlopian A, Barnett JR, Nascimento FA, Lee H, Thiele EA. Electroencephalographic changes in purified pharmaceutical cannabidiol therapy. *Epilepsy Behav*. 2022;128:108558. DOI: 10.1016/j.yebeh.2022.108558
64. Grayson L, Ampah S, Hernando K, Kankirawatana P, Gaston T, Cutter G, et al; UAB CBD Program. Longitudinal impact of cannabidiol on EEG measures in subjects with treatment-resistant epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2021;122:108190. DOI: 10.1016/j.yebeh.2021.108190
65. Neubauer D, Perković Benedik M, Osredkar D. Cannabidiol for treatment of refractory childhood epilepsies: Experience from a single tertiary epilepsy center in Slovenia. *Epilepsy Behav*. 2018;81:79-85. DOI: 10.1016/j.yebeh.2018.02.009
66. Porcari GS, Fu C, Doll ED, Carter EG, Carson RP. Efficacy of artisanal preparations of cannabidiol for the treatment of epilepsy: Practical experiences in a tertiary medical center. *Epilepsy Behav*. 2018;80:240-246. DOI: 10.1016/j.yebeh.2018.01.026
67. 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;136:15-19. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2022.06.016
68. Devinsky O, Marmanillo A, Hamlin T, Wilken P, Ryan D, Anderson C, et al. Observational study of medical marijuana as a treatment for treatment-resistant epilepsies. *Ann Clin Transl Neurol*. 2022;9(4):497-505. DOI: 10.1002/acn3.51537
69. Marchese F, Vari MS, Balagura G, Riva A, Salpietro V, Verrotti A, et al. An Open Retrospective Study of a Standardized Cannabidiol Based-Oil in Treatment-Resistant Epilepsy. *Cannabis Cannabinoid Res*. 2022;7(2):199-206. DOI: 10.1089/can.2019.0082

70. Pamplona FA, da Silva LR, Coan AC. Potential Clinical Benefits of CBD-Rich Cannabis Extracts Over Purified CBD in Treatment-Resistant Epilepsy: Observational Data Meta-analysis. *Front Neurol.* 2018;9:759. doi: 10.3389/fneur.2018.00759
71. Cohen NT, Bahar B, Conry JA, Schreiber JM. Variability in Serum Concentrations and Clinical Response in Artisanal Versus Pharmaceutical Cannabidiol Treatment of Pediatric Pharmacoresistant Epilepsy. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2022;27(6):558-563. DOI: 10.5863/1551-6776-27.6.558
72. 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
73. Uliel-Sibony S, Hausman-Kedem M, Fattal-Valevski A, Kramer U. Cannabidiol-enriched oil in children and adults with treatment-resistant epilepsy-does tolerance exist? *Brain Dev.* 2021;43(1):89-96. DOI: 10.1016/j.braindev.2020.06.018

