

UCUENCA

Universidad de Cuenca

Facultad de Ciencias Médicas

Carrera de Medicina

**Uso de cannabinoides en el tratamiento de la epilepsia refractaria.
Revisión bibliográfica**

Trabajo de titulación previo a la
obtención del título de Médico


Autores:

Manuel Antonio Maldonado Armijos

Ivan Sebastian Peñafiel Zamora

Director:

Rene Fernando Estévez Abad

ORCID:  0000-0002-8285-3394

Cuenca, Ecuador

2024-06-03

Resumen

Antecedentes: la epilepsia es una enfermedad frecuente a nivel mundial, en Ecuador es de 7 - 12 casos por 1000 habitantes, con recurrencia del 43% y hasta 20% de las epilepsias se tornan refractarias. El abordaje terapéutico incluye múltiples esquemas terapéuticos, entre las opciones emergentes encontramos a los cannabinoides (CBD). Objetivo: describir el uso de cannabinoides en el tratamiento de pacientes con epilepsia refractaria. Metodología: se realizó una revisión bibliográfica sobre el uso de CBD para tratar de epilepsia refractaria, en bases científicas como PubMed, Cochrane Library y SpringerLink, en donde mediante el uso de palabras clave y términos mesh (en el caso de PubMed). Se cribó en una base de datos en excel para eliminar duplicados y aquellos que no presentaban relación con el tema o presentaban criterios de exclusión. Resultados: se usaron 50 artículos. El mecanismo de acción del CBD tiene objetivos/dianas propias como receptores cannabinoides, modula receptores como 5-HT y además, disminuye el metabolismo hepático de otros antiepilépticos por inhibición del complejo P450, está indicado en pacientes mayores de 1 año, en encefalopatías epilépticas junto a otro antiepiléptico, presenta reacciones adversas (leves/moderadas: hiporexia, somnolencia, náusea, vómito y diarrea) y algunas se pueden atribuir a otros antiepilépticos concomitante. Conclusiones: el uso de cannabinoides está indicado en el tratamiento de epilepsia refractaria relacionadas con encefalopatía epiléptica, como adyuvante a otros antiepilépticos, no ha mostrado mayores beneficios en otras epilepsias. Se debe hacer análisis en cada caso para evaluar el beneficio terapéutico individual.

Palabras clave del autor: epilepsia refractaria, cannabinoides, mecanismo, eficacia



El contenido de esta obra corresponde al derecho de expresión de los autores y no compromete el pensamiento institucional de la Universidad de Cuenca ni desata su responsabilidad frente a terceros. Los autores asumen la responsabilidad por la propiedad intelectual y los derechos de autor.

Repositorio Institucional: <https://dspace.ucuenca.edu.ec/>

Manuel Antonio Maldonado Armijos - Ivan Sebastian Peñafiel Zamora

Abstract

Background: epilepsy is a frequent disease worldwide. In Ecuador, the incidence is 7 - 12 cases per 1000 inhabitants; 43% of them suffer a recurrence, and up to 20% of epilepsy cases develop refractory epilepsy. Therapeutic approach includes multiple therapeutic schemes; cannabinoids (CBD) are one of the emerging options. Objective: to describe the use of cannabinoids in the treatment of patients with refractory epilepsy. Methodology: a bibliographic review on the use of CBD to treat refractory epilepsy was carried out in scientific databases like PubMed, Cochrane Library and SpringerLink. Using keywords and mesh terms (in PubMed), an Excel database was created to remove duplicates and those that were not related to the topic or showed exclusion criteria. Results: 50 articles were used. CBD mechanism of action has its own objectives/targets like cannabinoid receptors; it modulates receptors like 5-HT and also decreases the hepatic metabolism of other antiepileptics by inhibition of cytochrome P450. It is indicated in patients over 1 year of age, in epileptic encephalopathies and another antiepileptic drug. CBD causes side effects (mild/moderate: hyporexia, somnolence, nausea, vomiting, and diarrhea) and some can be attributed to other concomitant antiepileptic drugs. Conclusions: the use of cannabinoids is indicated for the treatment of refractory epilepsy related to epileptic encephalopathy, as an adjuvant in other antiepileptic drugs. CBD has not shown significant benefits in other types of epilepsy. Each case should be analyzed individually to assess therapeutic benefits.

Author Keywords: refractory epilepsy, cannabinoids, mechanism, efficacy



The content of this work corresponds to the right of expression of the authors and does not compromise the institutional thinking of the University of Cuenca, nor does it release its responsibility before third parties. The authors assume responsibility for the intellectual property and copyrights.

Institutional Repository: <https://dspace.ucuenca.edu.ec/>

Índice de contenido

Capítulo I.....	10
1.1 Introducción	10
1.2 Planteamiento del problema.....	10
1.3 Justificación	11
Capítulo II.....	13
2.1 Fundamento teórico.....	13
2.1.1 Definición de epilepsia refractaria al tratamiento	13
2.1.2 Factores determinantes en el desarrollo de epilepsia refractaria al tratamiento	14
2.1.3 Hipótesis de los mecanismos de farmacorresistencia.....	14
2.1.4 Cannabis.....	16
2.1.5 El sistema endocannabinoide	17
2.1.6 Cannabinoides	19
Capítulo III.....	22
3.1 Objetivo general.....	22
3.2 Objetivos específicos.....	22
Capítulo IV	23
4.1 Tipo de estudio	23
4.2 Área de estudio.....	23
4.3 Universo y muestra.....	23
4.4 Criterios de inclusión y exclusión	23
4.5 Variables	24
4.6 Métodos, técnicas e instrumentos para la recolección de datos.....	24
4.6.1 Proceso de revisión:	24
4.6.2 Estrategias de búsqueda:.....	24
4.7 Tabulación y análisis	25
4.7.1 Organización de la información:	25
4.7.2 Datos obtenidos:.....	25
4.8 Aspectos éticos.....	27
Capítulo V	28

5. Resultados	28
Capítulo VI	79
6. Discusión.....	79
6.1 Mecanismo de acción	79
6.2 Indicaciones	79
6.3 Interacciones, efectos adversos, eficacia, seguridad y aporte al personal de salud.....	80
Capítulo VII	82
7. Conclusiones y recomendaciones.....	82
Referencias.....	84
Anexos	93

Índice de figuras

Figura 1: Síntesis y vías metabólicas relacionadas a endocannabinoides.	18
Figura 2: Fases del proceso de revisión.....	24
Figura 3: Proceso de selección de artículos.	27

Índice de tablas

Tabla 1: Principales resultados de artículos analizados	29
Tabla 2: Matriz de base de artículos analizados.	94

Agradecimiento y dedicatoria

Al concluir este trabajo de investigación agradezco en primer lugar a mi familia, en especial a mis padres, Bertha Zamora e Ivan Peñafiel, quienes a lo largo de mi vida han sido un pilar fundamental que me ha consolado, animado e inculcado el amor por el prójimo y la necesidad imperante de ayudar a los demás. Agradezco también a mis compañeros y docentes por las enseñanzas que han podido dejar en mi persona a lo largo de los años, especialmente a Esteban Rodas y Elian Orbe, que han sido el par de amigos que han sabido estar siempre para sacar una sonrisa y se han mantenido como los mejores amigos desde los inicios de la carrera. A todos los queridos pacientes de mis profesores que me han colaborado y me han brindado con calidez la oportunidad de practicar y desarrollar poco a poco habilidades médicas necesarias como la amabilidad, la curiosidad, entre otras. Y finalmente al Dr. Rene Fernando Estevez Abad por dedicar su paciencia, tiempo y conocimiento en la guía de este proyecto.

Ivan Sebastian Peñafiel Zamora

Agradecimiento y dedicatoria

Agradezco a mis padres, Edwin Maldonado y Emilsa Armijos, y hermanos, Bryan Maldonado y Evelyn Maldonado, por ser el apoyo necesario para superar las adversidades que se han presentado y que puedan presentarse en un futuro. También a la Universidad de Cuenca por acogerme, para obtener las habilidades y conocimientos necesarios para ejercer esta carrera. Así mismo a todo el personal docente de la Universidad que mediante sus clases impartidas permitieron una correcta formación en el ámbito académico y ético. En especial al Dr. Rene Fernando Estevez Abad por haberme dedicado su tiempo y conocimiento para el desarrollo del presente trabajo de investigación.

Manuel Antonio Maldonado Armijos

Capítulo I

1.1 Introducción

La epilepsia es una enfermedad prevalente en la población ecuatoriana, afecta a todos los grupos etarios, pero en mayor proporción a la población infantil y adolescente, tal es así que está dentro de las 10 principales causas de muerte entre los 10 a 19 años en el país; además constituyen cerca del 1% de todas las consultas en urgencias. En nuestro país las tasas de incidencia y prevalencia son 2 a 3 veces mayores que en países desarrollados (1,2). Ya que las complicaciones como internación hospitalaria por estatus epiléptico, traumatismo, disfunción familiar, efectos adversos multiorgánicos por el uso de polifarmacia antiepiléptica son importantes para el Estado, la familia y el profesional médico, debido a que representa costos significativos para el sistema de salud, implica la necesidad de un mayor conocimiento en el médico tratante y un esfuerzo familiar elevado (3).

Por ello, es adecuado recabar información sobre la inclusión de alternativas útiles como el uso de cannabinoides (que son compuestos terpeno fenólicos de la planta *Cannabis sativa* con actividad biológica) (4), en el manejo de las crisis refractarias, con el fin de definir su valor en la inclusión de esquemas terapéuticos actuales, para mejorar la eficacia en el tratamiento, la mejora en la calidad de vida global del paciente y evitar complicaciones. Actualmente el cannabidiol purificado ha mostrado buenos resultados, con la reducción del 50% de la frecuencia de convulsiones en casos refractarios en estudios en otros países como Canadá (5) e incluso existen medicamentos aprobados para su uso como el Epidiolex y el Sativex, que fueron aprobados en 2018 por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) (6).

1.2 Planteamiento del problema

Actualmente no se cuenta con suficiente información disponible acerca del uso de cannabinoides en nuestro país como una opción terapéutica para la epilepsia refractaria. Por ello, es difícil comparar su beneficio con respecto a otras terapias antiepilépticas.

Por otro lado, según el informe de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) sobre la epilepsia en América Latina, la mayoría de los países latinoamericanos se ve en la necesidad de emplear fármacos tradicionales como el caso del fenobarbital, fenitoína, valproato y carbamazepina, en el sector público. Debido a los problemas con la dotación de medicamentos, este informe menciona que los agentes de primera elección son

carbamazepina y fenitoína para epilepsias focales y valproato para generalizadas. Además, se menciona que existe un control de crisis de aproximadamente 65% en monoterapia, sin embargo, no existen estudios de biodisponibilidad de fármacos genéricos, siendo un gran problema al menos en el sector público debido a que este tipo de medicamentos son los más empleados (7).

Ahora bien, entendiendo que por distintas condiciones se emplea en general el tratamiento farmacológico, se debe tomar en cuenta que a largo plazo representa un coste económico elevado al Estado e incluso al propio individuo, por otro lado, debe considerarse que los efectos adversos y repercusiones orgánicas del uso prolongado de polifármacos pueden afectar en la calidad de vida de los pacientes, en especial los pediátricos y geriátricos. Además, según la Organización Mundial de la Salud (OMS) las tres cuartas partes de pacientes que habitan en países no desarrollados no reciben el tratamiento adecuado. Entonces, a lo largo de las últimas décadas se han planteado soluciones al problema del uso de amplios esquemas con fármacos antiepilépticos, entre estos el cannabidiol purificado o extractos de cannabis enriquecidos con cannabidiol que en múltiples estudios ha sugerido una reducción de entre 50 - 85% de reducción en la frecuencia de convulsiones específicamente en casos de epilepsia refractaria relacionada con el síndrome de Dravet, Lennox - Gastaut y esclerosis tuberosa, en comparación con el 40 – 50% de reducción de crisis con el uso de múltiples fármacos (5,8,9). Por ello se plantearon las siguientes preguntas de investigación: ¿qué papel desempeñan los cannabinoides en el tratamiento de la epilepsia refractaria? y ¿en qué pacientes funcionan?

1.3 Justificación

La epilepsia representa una causa de morbimortalidad importante a nivel mundial, se ha estimado que 3 de 1000 habitantes presentan esta patología en países desarrollados, presentando con más frecuencia en países en vías de desarrollo (10). Según la OMS, en todo el mundo, son diagnosticados aproximadamente 5 millones de casos nuevos de epilepsia cada año (11). En América Latina, se ha reportado alrededor de 1 - 4% de prevalencia, la causa más frecuentemente observada ha sido un origen idiopático-genético con aproximadamente el 60% de los casos, de estas, 40% son generalizadas y 60% epilepsias focales, la mayor parte de ellas circunscrita al lóbulo temporal, en este contexto cabe recalcar que la mitad de todos los casos se resuelve con el uso de mono o polifármacos (hasta un 56,5 %) (12). El grupo faltante (43.5%) no responde de una manera adecuada al tratamiento y puede requerirse adicionar medidas como la administración de nuevos fármacos, cirugía, entre otras. Finalmente, hasta un 20% presentaría epilepsia refractaria, de estos, gran parte

se beneficia de alternativas no farmacológicas de tratamiento, por ejemplo, estudios anteriores han establecido que hasta la mitad de los pacientes restantes responden de forma adecuada a la administración de cannabinoides (5).

Las tasas de mortalidad son alrededor de seis veces mayores en la población con epilepsia, en comparación con el resto de la población sana (1). El pronóstico en los pacientes con resistencia farmacológica es desalentador, puesto que la muerte súbita tiene mayor incidencia en esta población, representando una tasa de mortalidad de hasta 4,1 (niños 1 – 14 años)– 32,1 (55 – 72 años) defunciones por cada 1000 habitantes por año (13). Además, es una de las 20 primeras causas discapacidad, además, a nivel de Latinoamérica ha representado un gasto de alrededor de \$1.700 millones de dólares por país anualmente (7).

En Ecuador la prevalencia de epilepsia activa es de 7 – 12 por cada 1000 habitantes, similar a cifras reportadas en países industrializados, además, tiene una incidencia 120 – 172 casos por cada 100.000 habitantes, que representa los valores de países desarrollados multiplicado por 3, la mayor proporción de casos se encuentra en etapas tempranas de la vida (entre 15 – 40 años), la recurrencia de las crisis tiene una probabilidad del 43% (30% en el primer año hasta un 75% a los 45 meses) y hasta el 20% presenta finalmente crisis refractarias según la OMS (7,14).

Por otro lado, el estudio de alternativas como los cannabinoides es de gran utilidad, en especial, para los médicos de atención primaria de salud (APS), ya que se pueden hacer recomendaciones y regular el uso de cannabinoides en el tratamiento cotidiano de la epilepsia. Por ello, el estudio de la epilepsia es una de las prioridades de investigación en salud del Ministerio de Salud Pública, encontrándose dentro de la décimo séptima línea de investigación que incluye afecciones neurológicas y décimo novena línea en cuanto a medicamentos, insumos, conocimientos y uso de plantas medicinales, entonces, es imperativo reconocer la función del uso de cannabinoides en estos pacientes (15). Además, se encuentra dentro de la cuarta línea de investigación de la Facultad de Ciencias Médicas, que incluye neurología clínica: problemas prevalentes (epilepsia, cefaleas, evento cerebrovascular, enfermedades neurodegenerativas). Conociendo lo anteriormente mencionado sería imprescindible describir el beneficio del uso de cannabinoides en la inclusión de los esquemas de tratamiento.

Capítulo II

2.1 Fundamento teórico

Según la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE), la epilepsia es un trastorno neurológico que se caracteriza por presentar 2 o más convulsiones que no sean provocadas (en ausencia de factores precipitantes) y que ocurren con al menos 24 horas de intervalo de separación entre ellas (16). En la actualidad, se estima que aproximadamente 50 millones de personas alrededor de todo el mundo están afectadas por esta enfermedad (17).

Los ataques epilépticos se desencadenan a partir de focos de conducción eléctrica anormales en el cerebro, causando circuitos hiperexcitables crónicos para descargas sincrónicas y convulsiones repetidas, las mismas que pueden ser focales o generalizadas (18).

La etiología de la epilepsia varía de acuerdo con la edad, siendo las más comunes:

- Niños: predisposición genética, malformaciones congénitas o accidentes cerebrovasculares.
- Adultos jóvenes: lesiones cerebrales traumáticas, las infecciones, tumores.
- Adultos mayores: Ictus, enfermedades neurodegenerativas y enfermedades cerebrovasculares (19).

2.1.1 Definición de epilepsia refractaria al tratamiento

Según menciona la ILAE, la epilepsia refractaria, también conocida como epilepsia resistente al uso de medicamentos (20) se ha definido como “la falla en el uso de dos esquemas terapéuticos antiepilépticos, elegidos de forma apropiada para el paciente, que serían bien tolerados, sean utilizados en monoterapia o combinados, para lograr una ausencia sostenida en el tiempo de las convulsiones” (20,21). Se considera a esta ausencia sostenida de convulsiones a la ausencia de crisis en un lapso de 1 año o en caso de convulsiones muy esporádicas, un período como mínimo el triple al intervalo más largo entre crisis (22).

Cerca de un tercio de los pacientes restantes con epilepsia desarrollan cierta resistencia al tratamiento con los medicamentos anticonvulsivos actuales, en ocasiones causan un mayor riesgo de lesiones o daño del sistema nervioso central e incluso la muerte. El control efectuado de manera inadecuada de las convulsiones que se presentan, es muy preocupante debido a que las crisis frecuentes se constituyen como un factor de riesgo para la presencia de muerte súbita en los pacientes con epilepsia, además del hecho de que los mismos tienen una alta susceptibilidad a desarrollar ciertas lesiones físicas (18).

2.1.2 Factores determinantes en el desarrollo de epilepsia refractaria al tratamiento

Existen varios factores que incrementan el riesgo para el desarrollo de epilepsia refractaria al tratamiento, dentro de los cuales se pueden mencionar:

- Inicio mucho más temprano de la epilepsia.
- Si el paciente presenta epilepsia de origen no demostrado o de tipo sintomática.
- La presencia de un número muy elevado de crisis acontecidas antes del inicio del tratamiento.
- Convulsiones acompañadas de crisis febriles complejas o estatus epiléptico febril.
- Evidencia de daños imagenológicos, en resonancia magnética cerebral, que pueda llevar a focos epileptogénicos.
- En la electroencefalografía: presencia de actividad epileptiforme de forma generalizada (2,23).

2.1.3 Hipótesis de los mecanismos de farmacoresistencia

En el proceso de desarrollo de resistencia a medicamentos antiepilépticos se han implicado varios mecanismos, los cuales pueden interactuar entre sí en un mismo paciente, constituyendo un gran problema en la resolución de la misma. La resistencia intrínseca o adquirida es un fenómeno que encierra muchos factores, sin embargo, es importante describir aquellos mecanismos a los que se les atribuye la responsabilidad de esta resistencia, con la finalidad de predecir una respuesta deficiente a ciertos fármacos antiepilépticos, y plantear la posibilidad del uso de otros enfoques terapéuticos.

Las hipótesis acerca de los mecanismos responsables de la resistencia a los medicamentos en la epilepsia refractaria se dividen en general dentro de tres grupos: aquellos relacionados con enfermedades, los relacionados con el propio fármaco y mecanismos de origen genético (24).

1. La hipótesis del objetivo plantea que el sitio de acción de los fármacos antiepilépticos sufre alteraciones inducidas por la epilepsia (modificaciones en la estructura y función cerebral), ocasionando así una disminución en la sensibilidad al tratamiento (24).
2. La hipótesis del transportador postula que la resistencia se desarrolla por la poca penetración de los fármacos a través de la barrera hematoencefálica, causada por la mayor expresión de transportadores de salida que sirven para bombear fuera de las células endoteliales de los capilares cerebrales sustancias potencialmente tóxicas como es el caso de los fármacos (24).

3. La hipótesis farmacocinética propone que la sobreexpresión de transportadores de salida en órganos periféricos como el riñón, hígado e intestino reducen las concentraciones plasmáticas de los fármacos antiepilépticos disponibles para cruzar la barrera hematoencefálica (24).
4. La hipótesis de la red neuronal considera que la epilepsia genera alteraciones estructurales como la neurodegeneración, reorganización sináptica y la gliosis teniendo como consecuencia una red neuronal anormal que limita la eficacia de los fármacos antiepilépticos (24).
5. La hipótesis de la gravedad intrínseca sugiere que la resistencia se relaciona con la gravedad de la enfermedad y no con factores específicos de farmacoresistencia (24).
6. La hipótesis de variante genética menciona que las variaciones en el genoma pueden crear susceptibilidad a una mala respuesta con el tratamiento farmacológico (24). Entre las variaciones genéticas más comunes se incluyen alteraciones sobre IRF 2 BPL, ST3GAL3 y GPAA 1 (25,26).
7. Por último, también se considera que la neuroinflamación y la disfunción de la barrera hematoencefálica desempeñan un papel en la resistencia.

Se pueden advertir tres patrones clínicos de farmacoresistencia (24):

1. Resistencia a fármacos antiepilépticos de novo: el paciente nunca entra en periodo de ausencia de convulsiones desde el inicio de la epilepsia.
2. Resistencia tardía: el paciente inicialmente no tiene convulsiones, pero las convulsiones reaparecen y se vuelven incontrolables.
3. Patrón creciente y menguante: el paciente alterna en periodos de epilepsia controlada y no controlada.

Actualmente, debido a que las crisis epilépticas se caracterizan por una hiperexcitación neuronal descontrolada, la atención se ha centrado en un grupo de compuestos químicos provenientes del cannabis, estos compuestos, denominados cannabinoides se componen de más de 100 variantes moleculares (Fito cannabinoides), los mismos que tienen afinidad biológica con los receptores endocannabinoides, regulando la excitabilidad cortical, por ello, son excelentes en el manejo de epilepsias refractarias (27).

2.1.4 Cannabis

También conocida como marihuana, weed, entre otros términos coloquiales, incluye una mezcla de las partes vegetales de una planta cannabis sativa. Puede consumirse de formas muy variadas, las más comunes son fumadas en cigarrillos caseros con el nombre coloquial de “porros”, quemado en ciertos instrumentos denominados pipas, en infusiones con agua como té, o mezclado con ciertos alimentos. Esta última es la forma más interesante, debido a que es la forma en la que se utiliza frecuentemente con fines medicinales (28). El cannabis sativa se utiliza dentro del ámbito medicinal, incluyendo el tratamiento de la epilepsia refractaria. Contiene varias sustancias dentro de las que destacan dos: cannabidiol (CBD) un compuesto sin propiedades psicoactivas, que se ha utilizado con fines terapéuticos y tetrahidrocannabinol (THC) el componente con características psicoactivas (5).

La planta Cannabis sativa de la cual se obtienen los purificados y derivados cannabinoides, originaria de Asia, lleva acompañando al ser humano por más de una decena de miles de años y los usos que se le han dado a lo largo de la historia incluyen usos recreativos y medicinales, tanto así que los primeros usos fueron descritos en China e India alrededor del año 2737 a.C, en un principio descrita como una planta para curar el dolor corporal en la “farmacopea” del emperador Shen Nung, quien fue considerado patriarca de la medicina china (29).

Para 1964 Gaoni y Mechoulam describen la estructura del delta-9-tetrahidrocannabinol, el compuesto más activo de la planta, lo que detonó el inicio de la investigación de los compuestos denominados cannabinoides, los cuales pueden ser naturales (fitocannabinoides provenientes de plantas o endocannabinoides producidos por el ser humano) o sintéticos (fabricados artificialmente) (30). Entre los primeros autores que dieron a conocer los efectos de los cannabinoides, destaca Moreau, que describió fenómenos como la felicidad, excitación, disociación de ideas, errores espaciotemporales, mejora en la audición e impulsos irresistibles. Para inicio de 1990, se despertó una gran curiosidad científica por el uso terapéutico de los cannabinoides (31).

Los cannabinoides pueden ser obtenidos de 2 formas principalmente, la extracción directa desde la planta y la síntesis en laboratorio, aunque se menciona que estos dos procesos son económicamente inviables, se han propuesto la modificación de microorganismos como en el caso de *Pichia pastoris*, que es una levadura, mediante la introducción de genes provenientes de la planta de Cannabis (31,32).

De los compuestos anteriormente mencionados, el responsable de la mayor parte de los efectos adversos, interacciones y propiedades alucinógenas y embriagantes es el delta-9-

tetrahidrocannabinol, el resto de compuestos, que en su conjunto son alrededor de 100 compuestos relacionados con el THC, se conocen como cannabinoides (28).

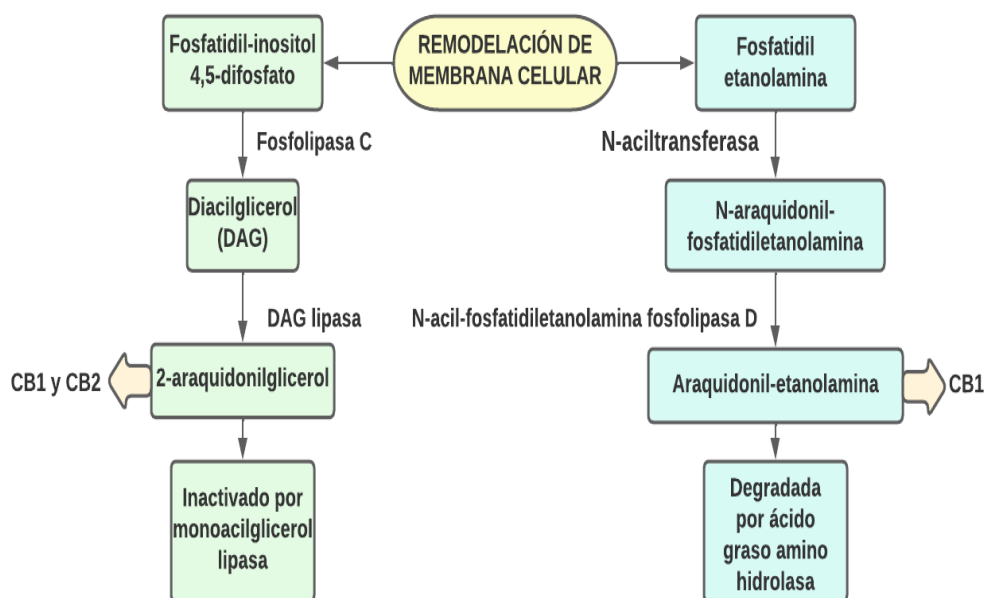
2.1.5 El sistema endocannabinoide

El sistema endocannabinoide es un medio de comunicación intercelular que se compone de cannabinoides endógenos, producidos por el propio organismo, entre los cuales encontramos principalmente a L-araquidonil etanolamina o anandamida y 2-araquidonilglicerol; receptores cannabinoides que comprenden un gran grupo, dentro de los cuales destacan el receptor cannabinoide 1 y el receptor cannabinoide 2; y las enzimas que se encargan de la síntesis y degradación de estos compuestos (30), desde el descubrimiento del sistema endocannabinoide, este ha sido objeto de muchos estudios que tienen el fin de describir el funcionamiento endógeno de este sistema de intercomunicación y modulación neuronal, y el cómo el mismo se relaciona con enfermedades neurológicas como en el caso de la epilepsia, también se ha visto envuelto en muchas otras patologías como metabólicas, aunque ese no es el objetivo de este estudio.

Los endocannabinoides son derivados del ácido araquidónico, los principales son anandamida (**ADA**) o L-araquidonil etanolamina y 2-araquidonilglicerol (**2-AG**), que son liberados directamente sin almacenarse y al unirse a los receptores transmembrana, producen la subida del calcio intracelular o la activación de receptores metabotrópicos, de esta forma el objetivo es regular la plasticidad, transmisión y desarrollo cerebral, otras funciones que podrían decirse menores son la regulación de la ansiedad, el apetito, inflamación y el dolor (30).

Se ha planteado que los endocannabinoides y cannabinoides en general no se almacenan en vesículas, sino que una vez liberados se unen a la membrana celular y permanecen allí gracias a la gran afinidad por lípidos de la misma, y su síntesis es promovida por la concentración del calcio dentro de la célula, la biosíntesis se da a base de fosfolípidos de la membrana, posterior a su formación ADA se une ávidamente a CB1 y menor a CB2, en tanto que 2-AG se une con igual afinidad a ambos receptores, ejercen su acción y posterior a ello, ADA se degrada por la acción de una enzima llamada ácido graso amidohidrolasa (**AGAH**) y 2-AG se inactivan por medio de aminoacilglicerol lipasa (**MAGL**) (33).

Figura 1: Síntesis y vías metabólicas relacionadas a endocannabinoides.



Modificado por: Maldonado Manuel y Peñafiel Sebastian.

Fuente: Moran et al. Efficacy of Medical Cannabis for Treating Refractory Epilepsy in Children and Adolescents, with Emphasis on the Israel Experience. Volume 19, Number 2, February 2017; Soria et al. Síntesis y metabolismo de los principales endocannabinoides [Gráfico]. México: Rev. biomédica, 2019.(30,33).

Los receptores cannabinoides (**CB**) son activados vía proliferador de peroxisoma alfa y gamma y los receptores N-araquidonil glicina y del potencial transitorio tipo V1, CB1 y CB2. Los fitocannabinoides como lo son el THC, CBD y ácido ajulémico, se ligan a los receptores CB1 y CB2 tanto en el sistema nervioso central como en órganos que presentan innervación periférica. CB1 se encuentra en cerebro, especialmente hipotálamo, corteza hipocámpal, frontal y amigdalina, además del hígado, tejido graso, músculo, riñón, corazón, piel y células beta pancreáticas, por otro lado, CB2 se encuentra en mayor proporción en el tejido glial, tejido hemático, hígado y osteoblastos. En general son receptores transmembrana acoplados a proteína G, con 7 dominios con una homología de estructura cercana al 45%, dependiendo de la célula en la que actúa, puede producir inhibición de adenil ciclasa o activación de proteínas quinasas activadas por mitógenos, cinasas A y C, o la modulación de canales de calcio y potasio (32,33).

2.1.6 Cannabinoides

Según el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica, los cannabinoides pertenecen a la clase II, lo que quiere decir que presentan baja solubilidad, hidrofobia, alta permeabilidad, con perfil de absorción, concentraciones plasmáticas y efectos no deseados variables (34). A diferencia del THC, el cannabidiol no induce efectos psicotrópicos, ni la tétada de los cannabinoides (hipomotilidad, catalepsia, hipotermia y antinocicepción), Pérez et al. sustentados en el estudio de El-Alfy et al., mencionan que el cannabidiol mitiga los efectos catalépticos del THC, en estudios clínicos y preclínicos se han señalado el beneficio del cannabidiol sobre enfermedades del sistema nervioso central como la distonía, enfermedad de Parkinson, Alzheimer, discinesia tardía o epilepsia con resultados alentadores (35).

Se ha documentado evidencia en ciertos estudios a cerca de las propiedades anticonvulsivas, ansiolíticas, antipsicóticas, neuroprotectoras y antiinflamatorias de algunos cannabinoides (27), pero hacen falta más estudios para confirmar si la evidencia actual está respaldada con evidencia científica sólida, es evidencia basada en sesgos o factores de confusión que intervinieron al momento de realizar los estudios. Además, el mecanismo mediante el cual los cannabinoides actúan como antiepilépticos aún no se ha aclarado completamente, aunque se considera que está asociado a los receptores cannabinoides (receptor cannabinoide tipo 1 y receptor cannabinoide tipo 2). Se ha planteado que el receptor cannabinoide tipo 1 actúa en la inhibición neuronal a través de la disminución de la entrada de calcio intracelular y el aumento de la salida de potasio en las terminales presinápticas neuronales, alterando así la actividad epileptiforme mediante la inhibición de la neurotransmisión glutamatérgica excitatoria (36).

La eficacia, que se entiende como la capacidad para obtener un resultado esperado dentro de un proceso o intervención, del uso de cannabinoides en el tratamiento de epilepsia refractaria ha sido demostrada en algunos estudios. Por ejemplo, en el estudio realizado por Patel et al. 2021 se evidenció que con dosis de CBD diarias de 5 mg/kg/día incrementadas 5 mg/kg/día como mínimo cada 7 días hasta una dosis de 50mg/kg/día, aproximadamente el 41.7% tuvieron una reducción superior al 50% en la frecuencia global de crisis epilépticas y un 12,5% tuvieron una reducción superior al 90% de la frecuencia de crisis tras el primer año de tratamiento. Posterior a esto con una mediana de tiempo transcurrido de 45,5 meses, el 42.6% tuvieron una reducción superior al 50% en la frecuencia general de las crisis y el 13% tuvieron una reducción superior al 90% en la frecuencia de las crisis (37).

El mecanismo de acción exacto del cannabidiol (CBD) aún no se ha dilucidado, pero existen muchas hipótesis que podrían explicarlo y actualmente están siendo estudiados, el primero

de ellos es la activación mediante ligando de los receptores vaniloides TRPV1 (por lo que la administración conjunta de un antagonista TRPV1 bloquea muchos de los efectos del CBD), además, la evidencia apunta a la acción del CBD para modular de manera alostérica de forma negativa no competitiva de los receptores cannabinoides CB1 y CB2, esta es una forma de explicar por qué el CBD inhibe las propiedades psicotrópicas del THC inhibiendo su metabolismo, existen además otras hipótesis mencionan que el CBD actúa como agonista de receptores serotoninérgicos (5HT_{1A}), pero estudios posteriores han propuesto alostérica o un mecanismo indirecto, y el antagonismo del receptor 55 acoplado a proteína G (GPR55), mediante los mencionados se podrían explicar los efectos ansiolíticos, antidepresivos y neuroprotector del CBD (34,35).

Por otro lado, el CBD inhibe la hidrólisis de anandamida (agonista de los receptores CB1, CB2 y TRPV1), se ha planteado que mediante este aumento en los niveles de anandamida se producen algunos de los efectos del CBD, por lo que se ha estudiado la administración de inhibidores del metabolismo de anandamida, obteniendo resultados similares a la administración de CBD (35).

En cuanto a los posibles efectos antiinflamatorios, se menciona que el CBD puede activar el receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR γ : implicado en el metabolismo de glúcidos y almacenamiento de grasas), estudios en ratones con esclerosis múltiple, el CBD regula al alza estos receptores y esto se ha tomado como mecanismo base para postular los efectos antiinflamatorios, también varios estudios muestran elevaciones de citocinas antiinflamatorias (IL- 4 e IL-10), disminuye las citocinas inflamatorias (IFN- β , IFN- γ , TNF- α , IL-1 β , IL-17 e IL-6), inhibe iNOS y COX-2, y afecta genes relacionados con el control de los niveles de zinc. (34,35).

Recientemente se ha implicado al CBD como ligando de los receptores huérfanos acoplados a proteína G (GPR3, GPR6 y GPR12) implicados en la supervivencia celular y el crecimiento neuronal (neuritas). Además, se informa que el CBD actúa sobre las mitocondrias del cerebro de roedores aumentando sus complejos mitocondriales I – IV y de creatin quinasa (35).

Los eventos adversos observados en algunos ensayos controlados fueron: fatiga, disminución del apetito, somnolencia, vómitos, diarrea y convulsiones (38). Los efectos secundarios a largo plazo del uso de cannabinoides son: disminución de la motivación, adicción, deterioro cognitivo leve y esquizofrenia, los cuales están relacionados directamente con las concentraciones de THC y CBD, a mayores concentraciones mayor riesgo (39).

Dado que el uso de cannabis a largo plazo ha demostrado producir distorsión de la percepción y un deterioro progresivo de la memoria y la capacidad de juicio de un individuo, se ha

relacionado con un aumento de las tasas de deserción y disminución del desempeño escolar, la capacidad cognitiva y el razonamiento (28).

Por ello se han desarrollado un conjunto de compuestos purificados o sintéticos denominados cannabinoides con el objetivo de integrarlos en la terapia de la epilepsia refractaria al tratamiento. Ya que existen cannabinoides endógenos y receptores para los mismos, se ha planteado que estos actúan como neurotransmisores, actúan sobre áreas cerebrales involucradas en el placer, la memoria, razonamiento, concentración, coordinación y percepción espaciotemporal, esta red cerebral usada por los cannabinoides se denomina endocannabinoide y es crucial en el correcto funcionamiento del sistema nervioso en general. Ejemplo de ello es el efecto del THC sobre la corteza hipocampal y prefrontal, tiene efectos sobre la capacidad para crear nuevos recuerdos y focalización de la atención, disminuyendo la capacidad de pensar, aprender y coordinar actividades (28,32).

Capítulo III

3.1 Objetivo general

Describir el uso de cannabinoides en el tratamiento de pacientes con epilepsia refractaria.

3.2 Objetivos específicos

- Describir el mecanismo de acción de los cannabinoides en pacientes con epilepsia refractaria.
- Describir las indicaciones del uso de cannabinoides en pacientes con epilepsia refractaria.
- Conocer las ventajas, desventajas y efectos adversos del uso de cannabinoides.
- Describir la eficacia del uso de cannabinoides.
- Aportar a los profesionales de la salud conocimientos sobre cannabinoides, de modo que les permita implementar estrategias de uso de los mismos en su práctica diaria.

Capítulo IV

4.1 Tipo de estudio

El estudio actual se enmarca en los estudios cualitativos, de tipo descriptivo. Mediante el uso de la estrategia PICO para la construcción de la pregunta de investigación y la búsqueda de evidencias se planteó una revisión bibliográfica que defina las propiedades y utilidades del uso de cannabinoides en el tratamiento de la epilepsia refractaria.

4.2 Área de estudio

No aplica para el presente estudio. Se realizó una revisión a nivel mundial de la plataforma PubMed, Cochrane Library y SpringerLink.

4.3 Universo y muestra

No aplica a este tipo de estudio. La información que se recolectó fue de bases de datos mundiales en salud, sobre el uso de cannabinoides en pacientes con epilepsia refractaria, pertenecientes a la especie humana.

4.4 Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión:

- Tipo de publicaciones: artículos publicados en revistas médicas indexadas.
- Bases de datos: PubMed, BVS, SpringerLink y Cochrane Library.
- Periodo: 2018 – 2023.
- Idiomas: inglés y español.
- Artículos completos.

Criterios de exclusión:

- Estudios retractados.
- Artículos que no presentaron un diseño metodológico adecuado.
- Artículos que no presentaron resultados claros.
- Artículos con bajo nivel de evidencia en el caso de los estudios experimentales.

4.5 Variables

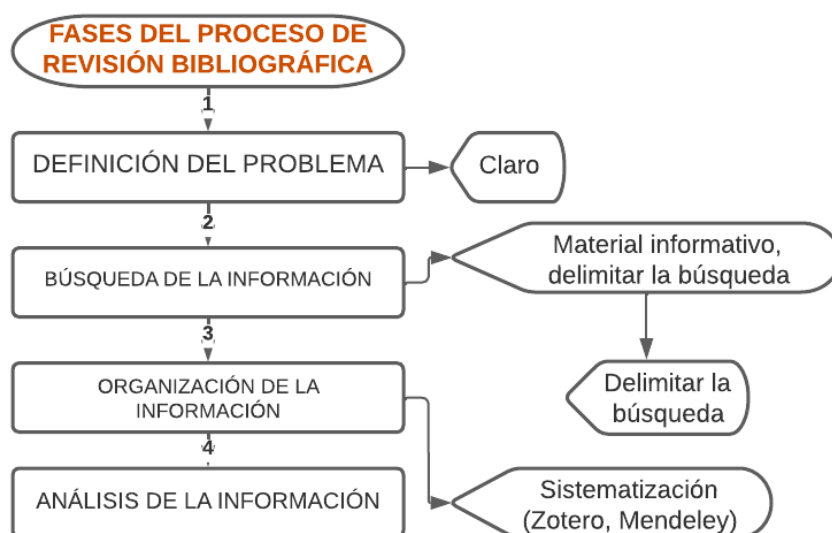
No aplica para el tipo de estudio realizado.

4.6 Métodos, técnicas e instrumentos para la recolección de datos

4.6.1 Proceso de revisión:

Para el proceso de revisión se tomó en cuenta el modelo planteado por Gómez-Luna, Fernando-Navas, Aponte-Mayor, y Betancourt-Buitrago, que establece 4 fases: definición del problema, la búsqueda de la información, organización de la información y el análisis de la misma (40). (Gráfico 2)

Figura 2: Fases del proceso de revisión.



Se realizó una búsqueda en las bases de datos clínico – médicas, tales como PubMed, SpringerLink y Cochrane, que tiene por objetivo el análisis, síntesis, comparación y contraste de la información actual del conocimiento de las alternativas al tratamiento farmacológico de los pacientes que presentan epilepsia refractaria, que eventualmente permitirán expandir y estudiar de manera detallada estas pautas dentro de la población ecuatoriana.

4.6.2 Estrategias de búsqueda:

La búsqueda de información se realizó a través de las bases de datos PubMed, SpringerLink y Cochrane Library, empleando la búsqueda Mesh con los siguientes comandos: para la

plataforma PubMed: (((("Drug Resistant Epilepsy/therapy"[Mesh]) OR ("Drug Resistant Epilepsy/pathology"[Mesh] OR)) AND "Cannabinoids/adverse effects"[Mesh]) OR "Cannabinoids/toxicity"[Mesh]) AND "Cannabinoids"[Mesh]); para la para SpringerLink: "refractory epilepsy AND cannabinoids"; y para la plataforma Cochrane: Drug Resistant Epilepsy "AND" Cannabinoids.

Los filtros que se utilizaron fueron estudios en todas las edades, ambos sexos, idiomas inglés y español, con fecha de publicación durante el periodo enero 2018 – enero 2023, y relacionados con la especie humana. Además, establecer criterios de calidad en base a SCImago Journal.

4.7 Tabulación y análisis

4.7.1 Organización de la información:

Para fines prácticos se utilizó el gestor bibliográfico Zotero con el fin de organizar la información recolectada, evitar repetición de la información y realizar las citas correspondientes. Se empleó una matriz de datos en "Excel", en donde se clasificó a los artículos según si tenían relación con el tema en estudio mediante el análisis del título, el abstract y en algunos casos la lectura rápida del artículo, la calidad metodológica, los resultados y la coherencia con los objetivos de sus respectivos estudios, la fecha de publicación, si estos tuvieron que ver con la especie humana y los autores, esto último con el fin de evitar la repetición de los artículos consultados en las distintas bases de datos, de esta base de datos se descartaron aquellos artículos que tenían que ver con el uso de cannabinoides pero estuvieron orientados a otras patologías o campos de estudio y que el diseño metodológico no sea adecuado.

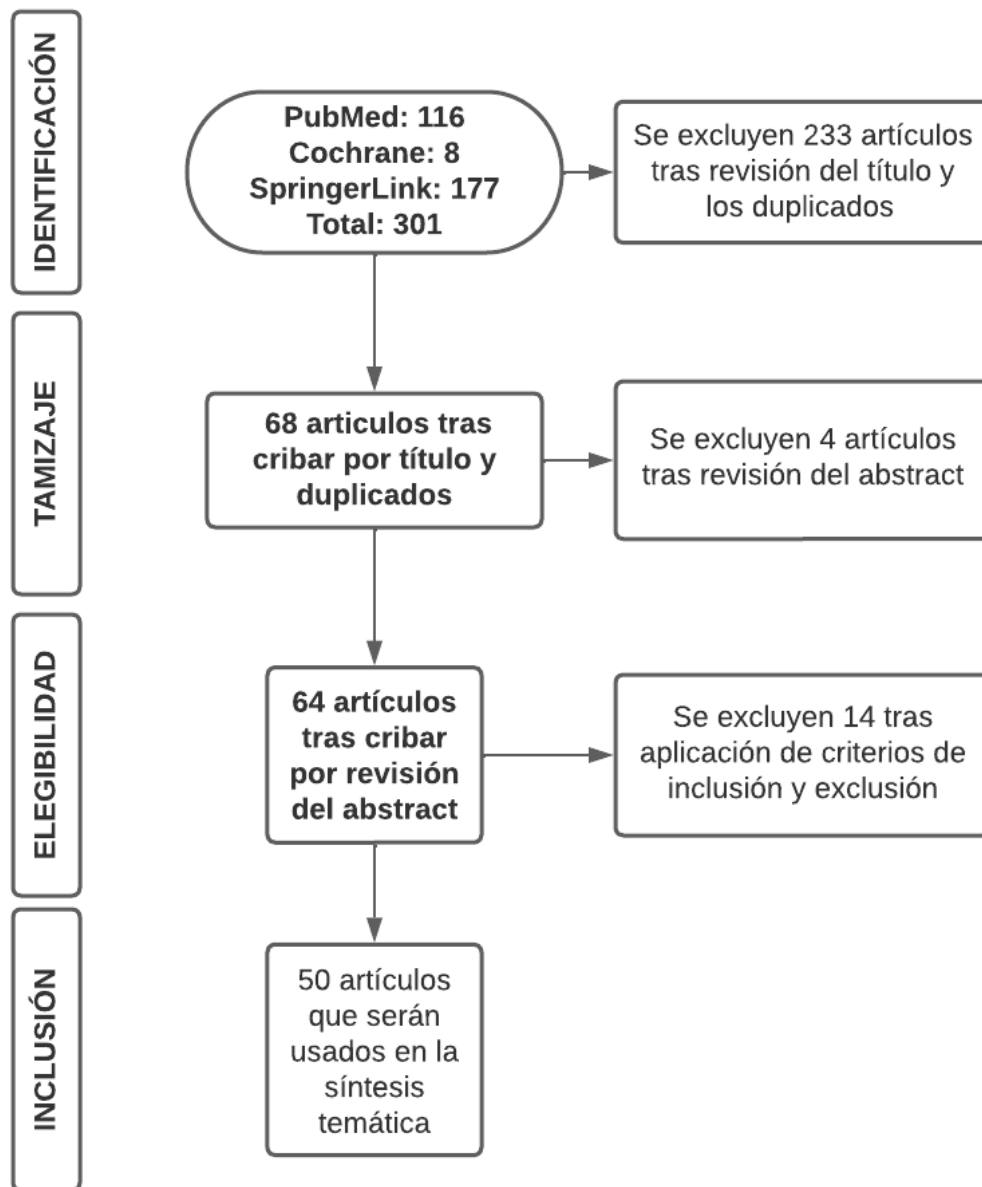
En cuanto al análisis, se realizó una lectura detallada de los hallazgos de cada estudio consultado, se propuso una matriz en Excel de aquellos que presentaban resultados favorables y aquellos que presentaban controversia o resultados desfavorables, posterior a ello, los autores realizaron una discusión fundamentada en los hallazgos científicos encontrados para contrastar la información y emitir un compilado de información relevante.

4.7.2 Datos obtenidos:

Al final de la búsqueda con las ecuaciones anteriormente descritas y aplicando los filtros en las distintas plataformas, se obtuvieron un total de 301 artículos (8 de Cochrane, 116 de PubMed, y 177 de SpringerLink), de los cuales se descartaron de la plataforma PubMed 107

artículos, 2 de Cochrane y de la plataforma SpringerLink 142, que no se relacionaban con el tema de estudio, fueron artículos duplicados o no cumplían con los criterios de inclusión - exclusión, fueron hechos en especies diferentes a la humana o se relacionaban a patologías distintas a epilepsia (especialmente ginecológicas y complicaciones pulmonares por inhalación de cannabinoides), por lo tanto se usarán los 6 artículos de Cochrane, 9 artículos de PubMed y 35 artículos de SpringerLink. El flujograma se puede evidenciar en la siguiente imagen (Gráfico 3).

Figura 3: Proceso de selección de artículos.



4.8 Aspectos éticos

Los autores declaramos no tener ningún conflicto de interés. El financiamiento para el proyecto de investigación ha sido autofinanciado, por lo que la información propuesta no está sujeta a sesgo.

Se recopiló y generó conocimiento científico válido del uso de cannabinoides en el tratamiento de la epilepsia refractaria, lo que permitirá mejorar la calidad de vida de los pacientes candidatos

Capítulo V

5. Resultados

Tabla 1: Principales resultados de artículos analizados

Nº	Título	Tipo de estudio	Autores	Doi	Principales criterios de elección	Hallazgos destacados
1	Cannabidio I Adverse Effects and Toxicity (41)	Revisión	Huestis M, Solimini R, Pichini S, Pacifci R, Carlier J, Busardò F	https://doi.org/10.2174%2F1570159X17666190603171901	Revisión de los efectos adversos producidos por el CBD	<p>El CBD se ha relacionado con efectos adversos en varios órganos y sistemas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neurológicos: pensamientos suicidas, intentos de suicidio, agitación, depresión, agresión y ataques de pánico. • Cambios en comportamiento: somnolencia, sedación, letargo, insomnio, trastornos de sueño, sueño de mala calidad, fatiga, malestar general y astenia. • Hepáticos: elevación de las transaminasas (especialmente con valproato concomitante), también puede causar lesiones hepáticas, generalmente leves, pero pueden ocurrir lesiones más graves con síntomas relacionados, como ictericia, aunque en raras ocasiones. • Gastrointestinales: disminución del apetito, diarrea, náuseas, vómitos y dolor abdominal.

						<ul style="list-style-type: none"> Respiratorios: infecciones del tracto respiratorio superior, neumonía poco frecuente.
2	Long-term safety and efficacy of cannabidiol in children and adults with treatment resistant Lennox-Gastaut syndrome or Dravet syndrome: Expanded access program results (42)	Ensayo Clínico	Laux LC, Bebin EM, Checketts D, Chez M, Flamini R, Marsh ED, Miller I, Nichol K, Park Y, Segal E, Seltzer L, Szaflarski JP, Thiele EA, Weinstock A.	https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2019.03.015	Ensayo clínico para determinar la eficacia y la tolerabilidad a largo plazo en pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut (LGS) o síndrome de Dravet (SD) que recibieron tratamiento con CBD.	En pacientes con Síndrome de Lennox-Gastaut/Síndrome de Dravet después de 12 semanas de terapia adicional con CBD (Epidiolex), se observaron reducciones medias del 50% en la frecuencia de convulsiones motoras importantes mensuales y del 44% en la frecuencia de convulsiones mensuales, que se mantuvieron durante 96 semanas de seguimiento. Las convulsiones totales incluyen convulsiones motoras importantes (convulsiones tónicas, clónicas, tónico-clónicas, atónicas o focales que evolucionaron a componentes tónicos, clónicos o tónico-clónicos generalizados) y convulsivas no convulsivas (mioclónicas, de ausencia, mioclónicas-ausencia, focal con y sin alteración de la conciencia). El porcentaje de pacientes con Síndrome de Lennox-Gastaut/Síndrome de Dravet con $\geq 50\%$, $\geq 75\%$

						<p>% y 100 % de reducción de las convulsiones en comparación con el valor inicial fue del 53 %, 23 % y 6 % para las convulsiones motoras mayores y 46%, 26% y 5% para crisis totales. Las tasas de respuesta persistieron entre las semanas 12 y 96. En la otra cohorte de epilepsia resistente al tratamiento, las reducciones medias en la frecuencia de convulsiones y las tasas de respuesta fueron similares a las observadas para la cohorte LGS/DS. El 91 % de todos los pacientes LGS/DS experimentaron efectos adversos y el 41 % experimentaron efectos graves. Los más frecuentes fueron somnolencia (30 %), convulsiones (24 %) y diarrea (24 %). Los efectos graves más frecuentes fueron convulsiones (14 %), estado epiléptico (9 %), neumonía (5 %) y pirexia (4 %). Se registraron niveles de enzimas hepáticas anormales (alanina aminotransferasa/aspartato aminotransferasa >3 veces el límite superior</p>
--	--	--	--	--	--	--

						de lo normal) en el 15 % de los pacientes; de los cuales el 82% tomaban ácido valproico asociado. El 38% de los pacientes que tomaron clobazam concomitante experimentó somnolencia. De los que no tomaron clobazam, el 18% experimentó somnolencia.
3	Efficacy and adverse event profile of cannabidiol and medicinal cannabis for treatment-resistant epilepsy: Systematic review and meta-	Revisión sistemática y Metaanálisis	de Carvalho Reis R, Almeida KJ, da Silva Lopes L, de Melo Mendes CM, Bor-Seng-Shu E.	DOI: 10.1016/j.yebeh. 2019.106635	Revisión sistemática sobre la eficacia y los efectos adversos del cannabidiol	Se encontraron resultados variables para la reducción de la frecuencia de las convulsiones entre los estudios, aunque se informó una reducción más significativa en los estudios aleatorios de: +Devinsky et al.: El grupo que usó CBD tuvo una frecuencia de convulsiones reducida, en promedio de 12,9 frecuencia de convulsiones/mes a 5,9 durante el tratamiento. +Devinsky et al.: Se observó una reducción de las convulsiones del 50 % en relación con el período de pretratamiento en el 39 % del grupo CBD 20 mg, 36 % del grupo CBD 10 mg y 14 % del grupo placebo. Respectivamente, 5, 3 y 1 pacientes estaban libres de convulsiones al final del estudio.

	analysis (43)					<p>+Thiele et al.: El promedio de reducción total de la frecuencia de las convulsiones fue del 57 % al final del estudio; 59% experimentaron $\geq 50\%$ de reducción de convulsiones. En relación a los estudios observacionales, la reducción de la frecuencia de crisis epilépticas respecto al inicio del tratamiento fue más significativa en los estudios de:</p> <p>+Rosenberg et al.: El promedio de frecuencia de las convulsiones se redujo de 27,5 a 13,9.</p> <p>+Devinsky et al.: 50% experimentaron una reducción $>50\%$ en la semana 12; 57 % experimentaron una reducción de la frecuencia de las convulsiones $>50\%$ en la semana 48.</p> <p>+McCoy et al.: Hubo una reducción de las convulsiones del 70,6%. El promedio de frecuencia de convulsiones se redujo de 17 a 5. Doce pacientes tuvieron una reducción de la frecuencia de las convulsiones de $>50\%$; de estos, tres experimentaron reducción de $>90\%$</p> <p>+Szaflarski et al.: 47% experimentó reducción $\geq 50\%$ de la frecuencia de las convulsiones, el</p>
--	------------------	--	--	--	--	---

						<p>5% mostró reducción del 100%. Resultado del metanálisis: El tratamiento con CBD fue eficaz en la reducción de la frecuencia de convulsiones en comparación con el placebo. No se encontró una diferencia significativa entre los efectos adversos (disminución del apetito, diarrea, incremento de convulsiones, irritabilidad, somnolencia, estado epiléptico, pérdida de peso) en el tratamiento a corto plazo con cannabidiol y el tratamiento a corto plazo con extractos derivados del cannabis (CBN). Se identificó una mayor aparición de efectos adversos en el tratamiento a largo plazo con CBD en comparación al tratamiento a corto plazo con CBD. El extracto de CNB tiene una eficacia notoria a niveles bajos de THC, con efectos adversos menores. La seguridad del CNB medicinal es similar a la del CBD puro.</p>
4	Drug-drug interactions between	Revisión	Miziak B, Walczak A, Szponar J,	10.1080/17425255.2019.1605355.	Revisión sobre las interacciones entre cannabinoides y	El CBD como fármaco complementario es eficaz en la epilepsia resistente al tratamiento en niños y pacientes adultos, reduciendo la

	antiepileptics and cannabinoids (44)		Pluta R, Czuczwar SJ.		fármacos antiepilépticos donde se mencionan los efectos adversos ocasionados en su administración	frecuencia de las convulsiones, incluso en algunos casos con remisión total de las crisis. La gravedad de efectos adversos es leve a moderado, incluyen somnolencia, diarrea, falta de apetito. La tasa de retención fue del 35%, aunque esto se observó en un grupo de estudio pequeño.
5	Toxicological properties of Δ^9 -tetrahydrocannabinol and cannabidiol (45)	Revisión	Černe K.	doi: 10.2478/aiht-2020-71-3301.	Revisión sobre las propiedades toxicológicas del cannabidiol donde se mencionan los efectos adversos encontrados en algunos ensayos clínicos	La Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (US FDA) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) aprobaron Epidiolex para el tratamiento de las convulsiones asociadas con Lennox-Gastaut (LGS) y el síndrome de Dravet (DS) en pacientes de dos años o más. Datos de seguridad se obtuvieron de cuatro ensayos multicéntricos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo con exposición a dosis de CBD de 5, 10 y 20 mg/kg/día. Estos estudios de fase II se realizaron en pacientes de 2 a 55 años con LGS y SD durante 14 semanas. Los efectos adversos más comunes fueron: SNC (somnolencia, sedación), tracto

						<p>gastrointestinal (menor apetito, diarrea), hígado (transaminasas más altas) y pulmones (neumonía). La gravedad de estos eventos fue leve o moderada. Se asociaron con la dosis: diarrea, pérdida de peso, aumento de ALT y somnolencia/sedación/letargo. Se describieron dos casos graves de elevación de transaminasas, dos eventos graves de erupción cutánea y tres casos graves de pérdida de apetito. El tratamiento con CBD está relacionado con un mayor riesgo de hepatotoxicidad. Dosis altas de CBD y uso concomitante de valproato aumentan el riesgo de elevación de las transaminasas. Dos pacientes que tomaban valproato experimentaron lesión tóxica hepatocelular, acidosis metabólica y encefalopatía. No se ha identificado interacción farmacocinética entre el CBD y el valproato, aunque actualmente se está investigando una interacción farmacodinámica.</p>
--	--	--	--	--	--	---

6	Investigational cannabinoids in seizure disorders, what have we learned thus far? (4)	Revisión	Ružić Zečević D, Folić M, Tantoush Z, Radovanović M, Babić G, Janković SM.	doi: 10.1080/13543784.2018.1482275.	Revisión que menciona los ensayos clínicos realizados para la aceptación por la FDA del Epidiolex	El primer ensayo clínico de calidad aceptable con cannabidiol: fue un estudio abierto y de acceso ampliado en pacientes con epilepsia resistente al tratamiento. La frecuencia de convulsiones motoras por mes disminuyó de 30 a 15,8 (reducción media 36,5%), y el 39% de los pacientes tuvo una disminución de 50% o más en frecuencia de convulsiones motoras. Los pacientes con síndrome de Dravet tuvieron mejor respuesta (reducción media de las convulsiones motoras por mes fue del 49,8 %, y el 50 % de los pacientes tuvo una disminución del 50 % o más en la frecuencia de las convulsiones) en comparación con aquellos con el síndrome de Lennox-Gastaut (reducción media de 36,8% de la frecuencia de las convulsiones y el 37% de los pacientes tuvieron una disminución del 50% o más en tasa de convulsiones). Los efectos adversos más frecuentes fueron moderados: somnolencia (25%), disminución del apetito (19%), diarrea (19%), fatiga (13%) y
---	---	----------	--	-------------------------------------	---	---

						convulsiones (11%), mientras que el único evento adverso grave fue el estado epiléptico en el 6% de los pacientes. Posteriormente se realizaron más ensayos clínicos que lograron a finales de 2017 la aceptación por la Administración de Drogas y Alimentos de los EE. UU. (FDA) del fármaco Epidiolex.
7	Cannabidio I for Epilepsy: New Hope on the Horizon?(1 7)	Revisión	Sanmartin PE, Detyniecki K.	doi: 10.1016/j.clinther a.2018.07.020.	Revisión que menciona los resultados de los primeros estudios controlados aleatorios de alta calidad que utilizaron una forma purificada de CBD de grado farmacéutico.	En diciembre de 2015, Devinsky et al., presentó el primer estudio multicéntrico prospectivo a gran escala que examina el uso de CBD en la epilepsia. Se les administró por vía oral un extracto de CBD a base de aceite purificado al 98 %, y la dosis se tituló según la tolerancia. Se evidenció una reducción media de las convulsiones mensuales del 36,5 %. Los efectos adversos se presentaron en el 79%, la mayoría leves. El CBD es un potente inhibidor del citocromo P450 3A4 y del citocromo P450 2C1; lo que aumenta las concentraciones séricas de los fármacos antiepilépticos de base y sus metabolitos activos.

8	New therapeutic approach in Dravet syndrome and Lennox-Gastaut syndrome with cannabidiol (46)	Revisión	Villanueva V, Carreño-Martínez M, Gil Nagel-Rein A, López-González FJ.	doi: 10.33588/rn.72S 01.2021017.	Revisión sobre las indicaciones y estudios realizados para determinar la eficacia del CBD en el tratamiento de LGS y SD.	CBD en forma de solución oral de 100 mg/ml, está indicado como terapia adyuvante a clobazam en el tratamiento de crisis epilépticas asociadas a síndrome de Dravet y Lennox - Gastaut luego de los 2 años. La administración de CBD concomitante con clobazam, eleva las concentraciones en al menos 3 veces. En cuanto a los pacientes con síndrome de Dravet, el ensayo clínico GWPCARE1 evidenció una reducción de crisis en un 38,9% a dosis de 20 mg/kg/día con respecto al período pretratamiento, con una reducción total de crisis del 5%; el ensayo clínico GWPCARE2 evidenció una disminución de crisis en 47,8% (10 mg/kg/día) y 45,7% (20mg/kg/día). Para los pacientes con síndrome de Lennox -Gastaut el ensayo clínico GWPCARE3 evidenció una reducción de crisis en el 41,9% (20 mg/kg/día), 37,2% (10 mg/kg/día), y en el estudio GWPCARE4 una reducción del 43,9% en la frecuencia de convulsiones. En pacientes con síndrome de
---	---	----------	--	----------------------------------	--	--

						Dravet hubo una reducción de la frecuencia de crisis del 38% (semana 1-12), 43% (13-36) y 44% para el cuarto año. En síndrome de Lennox - Gastaut hubo una reducción de 48% (primer año), 56% (segundo y tercer año) y 60% para el cuarto año. Los efectos adversos más comunes fueron somnolencia, diarrea, hiporexia, vómitos y pirexia. Existió elevación de enzimas hepáticas en dos casos asociados al uso de ácido valproico.
9	The safety, tolerability, and effectiveness of PTL-101, an oral cannabidiol formulation, in pediatric intractable epilepsy: A phase II,	Ensayo Clínico	Mittelpunkt A, Kramer U, Hausman Kedem M, Zilbershot Fink E, Orbach R, Chernuha V, Fattal-Valevski A, Deutsch L, Heffetz D, Sacks H.	doi: 10.1016/j.yebeh. 2019.07.007	Ensayo clínico para determinar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de una formulación oral de cannabidiol para tratamiento de epilepsia refractaria	Dieciséis pacientes (edad: $9,1 \pm 3,4$) incluidos en el estudio; 11 completaron el programa de tratamiento. La dosis media de mantenimiento fue de $13,6 \pm 4,2$ mg/kg. La adherencia de los pacientes a los regímenes de tratamiento fue del $96,3 \pm 9,9\%$. Al final del tratamiento, se evidenciaron reducciones del 81,9 % y del $73,4 \pm 24,6$ % con respecto a la media inicial del recuento de convulsiones y la frecuencia mensual de convulsiones, respectivamente. El 56% presentó una reducción $\geq 50\%$ en la frecuencia de convulsiones; dos pacientes

	open-label, single-center study(47)					quedaron completamente libres de convulsiones. Al final del estudio, 73 % de los cuidadores informaron una condición mejorada/muy mejorada, y 82 % informaron una reducción/mucha reducción de la gravedad de las convulsiones. Los efectos adversos fueron trastornos del sueño/insomnio (25,0%), somnolencia, aumento de la frecuencia de las convulsiones e inquietud (18,8% cada uno). Ninguno fue severo, y todos se resolvieron.
10	The role of cannabinoids in epilepsy treatment: a critical review of efficacy results from clinical trials (48)	Revisión	Nabbout R, Thiele E.	https://doi.org/10.1684/epd.2019.1124	Revisión de los ensayos clínicos que mostraron la eficacia del CBD en el tratamiento de epilepsias refractarias como Síndrome de Dravet y Síndrome de Lennox-Gastaut	El CBD es eficaz, seguro y bien tolerado como tratamiento para Síndrome de Dravet y Síndrome de Lennox-Gastaut. El CBD (20 mg/kg/día) como complemento de los FAE existentes resultó en reducciones significativas en la frecuencia total de las convulsiones. Los efectos adversos más frecuentes fueron somnolencia, diarrea y disminución del apetito. Se identificaron niveles anormales de aminotransferasa hepática predominantemente en pacientes que

						tomaban valproato concomitante. (Devinsky et al., 2016) sugiere que el CBD puede tener un espectro más amplio de eficacia más allá de DS y LGS. Los resultados de un ensayo controlado aleatorizado de CBD en epilepsia refractaria en el complejo de esclerosis tuberosa mostraron una eficacia y tolerabilidad similares.
11	Cannabis for pediatric epilepsy: challenges and conundrums (49)	Revisión	Chen KA, Farrar MA, Cardamone M, Lawson JA	https://doi.org/10.5694/mja17.00699	Revisión que menciona evidencia clínica actual para el uso de cannabidiol para la epilepsia	En mayo de 2017, se publicó un único ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de cannabidiol para la epilepsia resistente a los medicamentos en niños con síndrome de Dravet. En este estudio multicéntrico, la disminución media en la frecuencia de las crisis convulsivas por mes fue de 12,4 a 5,9 con cannabidiol en comparación con 14,9 a 14,1 con placebo.
12	Medical Cannabis for Intractable	Revisión	Ben-Zeev B	https://doi.org/10.5041%2FRMMJ.10387	Revisión sobre la experiencia clínica del uso de CBD en	La actividad anticonvulsiva del CBD probablemente sea multifactorial y se relacione con: la inhibición de las neuronas glutamatérgicas del prosencéfalo mediada por

	Epilepsy in Childhood: A Review (38)				tratamiento de epilepsia refractaria	el ácido gamma aminobutírico (GABA); modulación de la corriente de calcio intracelular a través de un efecto sobre varios canales de potencial receptor transitorios del subtipo vaniloide; su efecto directo sobre el receptor acoplado a proteína G GPR55; y la inhibición de la recaptación de adenosina y la modulación de la liberación del factor de necrosis tumoral (TNF)-alfa, que afecta a los componentes relacionados con la inflamación de la actividad epileptiforme. El primer estudio publicado que usó Epidiolex como tratamiento adicional para niños con epilepsia intratable fue el de Devinsky et al., estudio abierto multicéntrico de eficacia y seguridad, en donde se encontró una media de reducción del 36,5% en las convulsiones motoras mensuales. Los eventos adversos en los ensayos controlados del uso artesanal de cannabis y Epidiolex fueron cualitativamente similares e
--	--	--	--	--	--------------------------------------	---

						incluyen fatiga, disminución del apetito, somnolencia, vómitos y diarrea.
13	Emerging Use of Epidiolex (Cannabidiol) in Epilepsy (50)	Revisión	Abu-Sawwa R, Scutt B, Park Y	doi: 10.5863/1551-6776-25.6.485	Revisión del uso de epidiolex en donde se mencionan los principales ensayos clínicos realizados para demostrar la eficacia del CBD en LGS y DS.	<p>Síndrome de Dravet: En el ensayo GWPCARE1, se observó una reducción en la media del número de ataques por mes de -22,8 (-41,1 a -5,4) puntos porcentuales. El 42,5 % obtuvo una reducción del 50 % en la frecuencia de crisis convulsivas. Los efectos adversos más comunes (≥ 10 %) incluyen somnolencia (20 %-38 %), fatiga (11 %-20 %), erupción maculopapular o eritema (11%-13%), disminución del apetito (13%-44%), diarrea (10%-31%), insomnio (5%-11%), infección (11%-40%) y transaminasas elevadas (5 %-22 %), con menos del 1 % de los pacientes que experimentan valores de aminotransferasa o alanina transaminasa superiores a 20 veces el límite superior normal.</p> <p>Síndrome de Lennox-Gastaut: GWPCARE3 demostró que el 39 % en el grupo de tratamiento experimentó una reducción del 50</p>

						<p>% en la frecuencia de las convulsiones en comparación con sólo el 14 % en el grupo placebo. Los eventos dependientes de la dosis incluyeron somnolencia (21 %–30 %), diarrea (10 %–15 %), pirexia (9 %–12 %), disminución del apetito (16 %–26 %), infección del tracto (13% a 16%), nasofaringitis (4% a 11%) y vómitos (6% a 12%). El 9 % experimentó transaminasas hepáticas elevadas. El ensayo GWPCARE4 se observó una disminución del 17,21 % en las crisis epilépticas y una disminución del 21,13 % en las crisis totales durante todo el período de estudio. Los eventos más comunes incluyeron diarrea (13 %), somnolencia (14 %), disminución del apetito (9 %) y vómitos (7 %). El 23% del grupo que recibió CBD experimentó transaminasas hepáticas elevadas (ya sea AST o ALT).</p>
14	Cannabinoids in the Treatment	Revisión	Zhou D, Dennis E, Snehal I,	https://doi.org/10.33590/emj/21-000951	Revisión que resume los ensayos clínicos y los efectos	La activación de los receptores CB1 evita la excitación neuronal excesiva en el sistema nervioso central mediante la modulación de la

	of Epilepsy: A Review (51)		Swaminathan A		adversos del tratamiento con CBD en epilepsia refractaria.	liberación de neurotransmisores, como el ácido γ-aminobutírico (GABA), la noradrenalina, la acetilcolina, la dopamina, la serotonina y el glutamato. De los ECA, dos evaluaron la eficacia, comparando dosis de CBD de 10 mg/kg/día y 20 mg/kg/día para DS y LGS y encontraron que ambos grupos de dosificación demostraron una eficacia significativamente mayor en la reducción de las convulsiones en comparación con el placebo. En los cinco ECA de fase III, los eventos adversos más comunes atribuidos al CBD incluyeron somnolencia, pirexia, infección del tracto respiratorio superior, vómitos, disminución del apetito y diarrea. Tres de los ECA mencionaron que entre el 3,5% y el 12,0% de los pacientes del grupo de tratamiento con CBD que tenían niveles de transaminasas hepáticas 3 veces superiores al límite superior normal, resultaron en la retirada del ensayo. Los otros dos ECA observaron
--	----------------------------------	--	------------------	--	---	--

						entre el 13,4 y el 18,9 % de los pacientes con niveles elevados de transaminasas hepáticas, la mayoría de los cuales también tomaba ácido valproico. Los tres ECA que compararon diferentes dosis de CBD también demostraron una mayor prevalencia de eventos adversos con los grupos de dosis más altas (alrededor del 90 % de los pacientes con al menos 20 mg/kg/día y el 100 % de los pacientes en los grupos de 50 mg/kg/día) sin mejorar la eficacia clínica.
15	Efficacy of cannabinoids in pharmacoresistant epilepsy: A narrative review of the literature (52)	Revisión	Ferreiros, A et al.	https://doi.org/10.17533/udea.iatreia.42	Revisión que menciona el probable mecanismo por el cual los cannabinoides son antiepilépticos y también los estudios realizados sobre la eficacia del uso de CBD en epilepsia refractaria	Los cannabinoides ejercen su función a través de la interacción con los receptores CB que se encuentran en el SNC y en la periferia. Se han identificado dos receptores CB principales, ambos receptores pertenecen a la clase de receptores acoplados a proteína G que actúan sobre el sistema de segundos mensajeros y provocan efectos intracelulares: inhibición de la enzima adenilil ciclasa que provoca una disminución de los niveles de AMPc, estimulación de los canales de potasio que

						<p>provoca un aumento del flujo de salida de potasio, y la inhibición de los canales de calcio controlados por voltaje, lo que disminuye la entrada de calcio. Durante un ataque epiléptico donde hay grandes cambios en el voltaje transmembrana, aumenta el calcio intracelular y se liberan neurotransmisores como acetilcolina y glutamato, se desencadena una liberación de endocannabinoides. Hay evidencia en muchos estudios de que los cannabinoides exógenos pueden ser neuroprotectores y que la activación de CB1 por la liberación de endocannabinoides inducida por las convulsiones también es neuroprotectora. En estudios clínicos se demostró que los pacientes que padecían el síndrome de Lennox Gastaut o el Síndrome de Dravet tenían una reducción en la frecuencia de las convulsiones tras el uso de CBD en comparación con el placebo.</p>
--	--	--	--	--	--	--

16	Successful treatment of cannabinoi d administrati on against refractory epilepsy in Batten disease: a case report (53)	Caso clínico	Georgiou, F., Maghsoudlou, P., Loukaidis.	https://doi.org/10.1007/s10072-020-04763-1	Reporte de un caso de epilepsia refractaria que presenta la eficacia del uso de cannabinoides	Paciente con epilepsia refractaria en la enfermedad de Batten confirma la eficacia de los cannabinoides en la epilepsia refractaria. Se utilizó Tilray Canada© que contenía 25 mg/mlΔ9-tetrahidrocannabinol (THC) y 0,5 mg/ml de cannabidiol (CBD). Tres semanas después del inicio de la administración de cannabinoides, el paciente permaneció libre de convulsiones por primera vez. El día 73 fue dado de alta completamente libre de convulsiones. Tres meses después del alta, el paciente no presentaba actividad convulsiva importante con sacudidas mioclónicas esporádicas en las palmas de las manos.
17	Cannabinoi ds for the Treatment of Epilepsy: a Review (54)	Revisión	Galan, F.N., Miller, I.	https://doi.org/10.1007/s11940-020-00621-9	Revisión que menciona los ensayos clínicos realizados sobre la eficacia del CBD en el tratamiento de la epilepsia refractaria, LGS y SD.	El mecanismo exacto por el cual el CBD ejerce sus propiedades anticonvulsivas no se ha dilucidado por completo. El CBD tiene una amplia gama de efectos que se cree que reducen el exceso de actividad neuronal. A diferencia del THC, el CBD tiene una afinidad relativamente baja por los receptores de cannabinoides tipo 1 y 2 (CB1R y CB2R) y en

						<p>realidad puede funcionar como antagonista, o en el caso del CB1R, como agonista inverso, en estos receptores. GWPCARE1 evaluó la eficacia del CBD en 120 niños y adultos jóvenes con síndrome de Dravet durante un período de tratamiento de 14 semanas. Las crisis convulsivas disminuyeron significativamente de 12,4 a 5,9 por mes (disminución media de 38,9 %) en el grupo de tratamiento en comparación con una caída de 14,9 a 14,1 en el grupo de placebo. La frecuencia de las convulsiones totales de todos los tipos también se redujo significativamente en el grupo de CBD (-19,2 %). Se informaron eventos adversos en el 10 % de los pacientes que recibieron CBD: incluyeron diarrea (31 %), vómitos (15 %), fatiga (20 %), pirexia (15 %), disminución del apetito (28 %), convulsiones (11 %), letargo (13 %), y somnolencia (36%). GWPCARE3 se centró en la eficacia y seguridad del CBD como tratamiento para las</p>
--	--	--	--	--	--	--

						<p>convulsiones en pacientes con LGS. Se observó una disminución en la frecuencia de las convulsiones del 41,9% (CBD 20mg/kg/día), 37,2% (10 mg/kg/día) y 17,2% (placebo). Se observó que las dosis más altas tenían eventos adversos más frecuentes. El 10% de los pacientes presentó efectos adversos que incluyeron: somnolencia (21 a 30 %), disminución del apetito (16 a 26 %), diarrea (10 a 15 %) y vómitos (6 a 12 %). En el 9% se presentaron concentraciones elevadas de aminotransferasa hepática (3 veces el límite superior de lo normal), la mayoría de los cuales estaban en el grupo de 20 mg/kg/día y recibían valproato concomitante. GWPCARE4 observó una reducción del 43,9 % en las convulsiones mensuales en el grupo de tratamiento frente al 21,8 % en el grupo de placebo. Se observaron eventos adversos similares, como diarrea, somnolencia, disminución del apetito y vómitos.</p>
--	--	--	--	--	--	--

18	Cannabinoid-Based Therapies and Brain Development: Potential Harmful Effect of Early Modulation of the Endocannabinoid System (55)	Revisión	Schönhofen, P., Bristot, I. J., Crippa, J. A., Hallak, J. E. C., Zuardi, A. W., Parsons, R. B., & Klamt, F.	https://doi.org/10.1007/s40263-018-0550-4	Revisión que menciona el daño potencial en la modulación del sistema endocannabinoide inducido por la administración de extractos de cannabis	Los extractos de cannabis contienen Δ^9 -THC, que tiene efectos psicoactivos y es un CB1 agonista y puede alterar potencialmente los procesos del Sistema Endocannabinoide durante el desarrollo del cerebro, el CBD es probablemente una opción más segura para su uso en pacientes pediátricos y juveniles.
19	Cannabinoids, TRPV and nitric oxide: the three ring circus of neuronal	Revisión	Gambino, G., Rizzo, V., Giglia, G. et al.	https://doi.org/10.1007/s00429-019-01992-9	Revisión que destaca el impacto de los cannabinoides en la hiperexcitabilidad neuronal	Óxido nítrico sintasa neuronal surge como un objetivo común de los cannabinoides y TRPV1 en el que convergen sus acciones opuestas para regular la hiperexcitabilidad sostenida por calcio. Los datos examinados apoyan la teoría de que un desequilibrio fisiopatológico de CB1R/TRPV1 y los sistemas de señalización

	excitability (56)					nitrérgicos podrían estar asociados con alteraciones bioeléctricas de los procesos sinápticos, lo que influye en las condiciones epilépticas experimentales.
20	Nature brings new avenues to the therapy of central nervous system diseases— An overview of possible treatments derived from natural products (57)	Revisión	Zhang, J., He, Y., Jiang, X. et al.	https://doi.org/10.1007/s11427-019-9587-y	Revisión que menciona los tratamientos de patología del sistema nervioso con productos naturales, abordando el CBD en la epilepsia refractaria.	En ensayos clínicos controlados aleatorios, el CBD demostró una reducción significativa de convulsiones en pacientes con epilepsia, especialmente aquellas personas que padecían el síndrome de Lennox-Gastaut y el síndrome de Dravet.

21	Efficacy and Safety of Cannabidio l in Epilepsy: A Systematic Review and Meta-Analysis (58)	Revisión sistemática y metaanálisis	Lattanzi S, Brigo F, Trinka, Zaccara G, Cagnetti C, Cinzia Del Giovane, Mauro Silvestrini	https://doi.org/10.1007/s40265-018-0992-5	Metaanálisis que menciona las eficacia y seguridad del CBD en epilepsia refractaria al tratamiento	El CBD como fármaco complementario (10 o 20 mg/kg/día), redujo la frecuencia de convulsiones en pacientes con epilepsia refractaria al tratamiento. En el 37,2% de pacientes con dosis de CBD de 20 mg/kg/día, se consiguió una reducción ≥ 50 % en la frecuencia de convulsiones. El RR para lograr una reducción ≥ 50 en la frecuencia de crisis convulsivas y no convulsivas fue 1,75 y 1,42 respectivamente. Se evidenciaron efectos adversos en el 87,9 % fueron somnolencia, disminución del apetito, diarrea y aumento de los niveles de transaminasas.
22	Efficacy and safety of medical cannabinoids in children: a systematic review and meta-	Revisión sistemática y metaanálisis	Treves N, Bassalov H, Berkovitch M, Stolar O.	https://doi.org/10.1038/s41598-021-02770-6	Se menciona la eficacia y seguridad mediante datos obtenidos por el metaanálisis	Cinco estudios han informado sobre los resultados relacionados con el control de las convulsiones: tres de ellos evaluaron el tratamiento con CBD en el síndrome de Dravet, mientras que las intervenciones en los dos estudios restantes incluyeron extractos mixtos de CBD-THC que evaluaron su eficacia para el tratamiento de la espasticidad y el Trastorno del Espectro Autista. El RR fue de

	analysis (59)					<p>1,69 para una reducción del 50 % en la tasa de convulsiones. Se ha evidenciado que el CBD disminuye los eventos de convulsiones, mientras que productos mixtos de THC:CBD (nabiximols utilizado en el estudio realizado por Fairhurst et al., y el extracto CBD:THC 20:1 utilizada en el estudio realizado por Aran et al.) no se asocian a esta disminución. Una dosis alta de CBD (20 mg/kg/d) se asoció con una disminución del apetito. Se encontró una tendencia similar para otros eventos GI (diarrea, malestar estomacal, náuseas, arcadas y vómitos) en el metaanálisis que incluye tres estudios de CBD, un estudio con un producto de CBD enriquecido y un estudio con nabiximols, aunque sin alcanzar significancia estadística. El análisis de subgrupos evidenció la asociación del CBD con hiperactividad gastrointestinal. Cuatro estudios informaron resultados de infecciones y pirexia durante los ensayos: tres</p>
--	------------------	--	--	--	--	--

						de ellos involucraron CBD y un estudio involucró nabiximol
23	Adjunctive Cannabidio I in Patients with Dravet Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Efficacy and Safety (60)	Revisión sistemática y metaanálisis	Lattanzi S, Brigo F, Trinka E, Zaccara G, Striano P, Giovane C, Silvestrini M	https://doi.org/10.1007/s40263-020-00708-6	Revisión del tratamiento de epilepsia en pacientes con epilepsia (Síndrome de Dravet) con CBD purificado, efectos adversos. Comparación con grupo placebo.	El RR fue de 1,68 para una respuesta de 50% en la reducción de las crisis convulsivas, a dosis de CBD de 10 mg/kg/día, y de 1,73 para una dosis de 20 mg/kg/día. Los efectos adversos aunque en baja proporción, fueron somnolencia, disminución del apetito, diarrea, aumento de la temperatura, vómitos, infección respiratoria alta, aumentos TGO y TGP.
24	A Phase I, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled,	ECA doble ciego, controlado con placebo	Taylor L, Blakey G, Tayo B, Morrison G	https://doi.org/10.1007/s40263-018-0578-5	Ensayo clínico para determinar la seguridad y tolerabilidad de CBD. Efecto de los	Dosis de hasta 1500 mg fueron bien toleradas, se informó la existencia de efectos adversos como diarrea, malestar abdominal, náuseas, somnolencia, dolor de cabeza y mareo, mismos que aparecieron en mayor proporción con dosis progresivamente superiores a 3000

	Single Ascending Dose, Multiple Dose, and Food Effect Trial of the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Highly Purified Cannabidiol in Healthy Subjects (61)				alimentos sobre el CDB.	mg, aunque también estuvieron presentes en el grupo placebo. No existieron efectos adversos graves, ni muertes. El CBD mostró una vida media de 14 - 17 horas. La concentración plasmática de CBD aumentó drásticamente al ser administrado después de un desayuno rico en grasas (4,85 veces).
25	Efficacy and Safety of Adjunctive	Revisión sistemática y metaanálisis	Lattanzi S, Brigo F, Cagnetti C,	https://doi.org/10.1007/s40263-018-0558-9	Revisión del tratamiento de pacientes con epilepsia refractaria	El RR fue de 2,46 para una respuesta de 50% en la reducción de las crisis convulsivas, a dosis de CBD de 10 mg/kg/día, y de 2,14 para una dosis de 20 mg/kg/día, en comparación

	Cannabidiol in Patients with Lennox–Gastaut Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis (62)		Trinka E, Silvestrino M		por síndrome de Lennox - Gastaut con CBD purificado y sus efectos adversos. Comparación con grupo placebo.	con el grupo placebo. Se mostró una reducción de la frecuencia de crisis de al menos 50% en 40% del grupo con CBD. Los efectos adversos enunciados fueron somnolencia, disminución del apetito, diarrea, pirexia, infección del tracto urinario superior, vómitos y aumento de TGO y TGP.
26	Cannabis and the Developing Adolescent Brain (63)	Revisión	Fischer A, Tapert S, Lee D, Schatzberg A, Singh M	https://doi.org/10.1007/s40501-020-00202-2	Revisión de la intervención con CBD en pacientes adolescentes con trastornos neurológicos (pacientes con epilepsia refractaria: Síndrome de Lennox - Gastaut y Síndrome	Se encontraron residuos de THC en el 21% de extractos de CBD purificado. De entre las formas de epilepsia refractaria, el síndrome de Lennox - Gastaut y el síndrome de Dravet son formas en las que el uso de CBD tiene mayor eficacia, sin embargo no se han estudiado los efectos a largo plazo sobre la fisiología cerebral. Los efectos secundarios incluyen diarrea, vómito, fatiga, pirexia, anorexia, infecciones del tracto respiratorio superior,

					de Dravet), efectos adversos. Efectos neurobiológicos del consumo de cannabis.	convulsiones, letargo, somnolencia y función hepática anormal.
27	A Phase 1, Randomised, Placebo-Controlled, Dose Escalation Study to Investigate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Cannabidiol in Fed Healthy	ECA doble ciego, controlado con placebo	Perkins D, Butler J, Ong K, Nguyen T, Cox S, Francis B, McIntosh M, Lilley B	https://doi.org/10.1007/s13318-020-00624-6	Ensayo clínico para determinar la seguridad, tolerabilidad y la farmacocinética de preparaciones con CBD.	El CBD fue bien tolerado en dosis de 5, 10 y 15 mg/kg de peso corporal. Se informó al menos 1 reacción adversa en 42% de los pacientes, siendo el 85% leves y 15% moderados. Los efectos adversos informados fueron infección del tracto respiratorio superior, cefalea, diarrea, 1 paciente desarrolló erupción medicamentosa y fue tratado con loratadina. El CBD se detecta en plasma a los 15 min, y alcanza su pico máximo 2 - 4 horas y una vida media de 6,5 - 7 horas.

	Volunteers (64)					
28	A Practical Guide to the Treatment of Dravet Syndrome with Anti-Seizure Medication (65)	Guía de práctica clínica	Strzalczyk A, Schubert S	https://doi.org/10.1007/s40263-022-00898-1	Intervención en pacientes polimedicados síndrome de Dravet (epilepsia refractaria), que incluye terapia con cannabidiol purificado. Reacciones adversas documentadas. Esquema terapéutico (criterios de elegibilidad de CBD).	El CBD ha sido bien tolerado en pacientes con síndrome de Dravet y síndrome de Lennox - Gastaut. Las tasas de respuesta fueron mayores (42,6 - 49,3%) en comparación con el placebo (26,2 - 27,1%). El CBD está indicado (EEUU y la UE) como tratamiento a convulsiones asociadas a Síndrome de Dravet y Síndrome de Lennox - Gastaut para pacientes con edad mayor a 2 años en la UE y a partir de 1 año en EEUU. El CBD está disponible en solución oral de 100 mg/ml, con dosis inicial de 5 mg/kg/día (en dos dosis) por 1 semana, seguida de aumentos sucesivos de 5 mg/kg/día hasta una dosis máxima de 20 mg/kg/día. Debe tomarse con alimentos (aumento de la biodisponibilidad). La interacción con clobazam, estiripentol y topiramato resulta en el aumento de la actividad de CBD, aunque incrementan la

						probabilidad de efectos adversos como somnolencia y sedación.
29	Therapeutic Efficacy of Cannabidiol (CBD): a Review of the Evidence From Clinical Trials and Human Laboratory Studies (66)	Revisión	Sholler D, Schoene L, Spindle T	https://doi.org/10.1007/s40429-020-00326-8	Uso de CBD en pacientes con epilepsia refractaria (Síndrome de Dravet, Síndrome de Lennox - Gastaut y complejo de la esclerosis tuberosa). Evaluación del estado general de pacientes mediante la escala de impresión global del cambio del cuidador (CGI).	Mediante aplicación de CGI, se documenta mejoría con respecto al placebo. En ensayo abierto con dosis de CBD de 2 - 5 mg/kg/día, con aumentos progresivos hasta dosis máxima de 25 - 50 mg/kg/día, se redujo la frecuencia mensual de crisis en un 36,5% en pacientes con epilepsia refractaria o grave. En un ECA controlado a doble ciego con dosis de CBD de 10 - 20 mg/kg/día se redujo considerablemente la frecuencia de crisis asociada a síndrome de Lennox - Gastaut y síndrome de Dravet. En un ensayo clínico de pacientes con esclerosis tuberosa entre 2 - 31 años, la dosis inicial de 5 mg/kg/día, con aumentos hasta dosis máxima de 50 mg/kg/día se redujo sustancialmente la frecuencia de crisis.
30	The use of medical cannabis in	Serie de casos	Divisic A, Avagnina I, Tommasi V,	https://doi.org/10.1186/s13052-021-01179-1	Uso de extractos purificados de cannabis. Efectos	Con dosis de extracto purificado de 0,1 - 1,2 mg/kg/día con reducción de frecuencia de crisis (hasta el 90%) y la intensidad de las

	pediatric palliative care: a case series (67)		Santini A, Brogelli L, Giacomelli L, Benini F		adversos. Serie de casos de pacientes con epilepsia refractaria.	mismas, en los demás casos se obtuvieron reducciones importantes de crisis, aunque muy variables.. Se informaron efectos adversos leves y transitorios (somnolencia, euforia, inquietud y taquicardia), cuya resolución fue espontánea o modificando el horario de dosis.
31	Recent Advances in the Drug Treatment of Dravet Syndrome (68)	Revisión	Wirrell E, Nabbout R	https://doi.org/10.1007/s40263-019-00666-8	Uso de CBD en pacientes con epilepsia refractaria, biodisponibilidad, interacción y efectos adversos medicamentosos (Epidiolex).	En los pacientes con síndrome de Dravet se documenta una reducción del 69,2 - 46,7% de las crisis tónico - clónicas. La biodisponibilidad de CBD fue del 6% debido a su metabolismo por primer paso hepático por las enzimas CYP3A y CYP2C. El CBD produce un incremento en las concentraciones de clobazam y norclobazam, debido a la inhibición de las enzimas hepáticas. Se informó somnolencia, disminución del apetito, diarrea y fatiga en orden de frecuencia, como efectos adversos.

32	Cannabidiol for the Treatment of Brain Disorders: Therapeutic Potential and Routes of Administration (69)	Revisión	Yau G, Tai W, Carl J, Chan H, Lip P	https://doi.org/10.1007/s11095-023-03469-1	Análisis de ensayos clínicos en pacientes con Síndrome de Dravet, Síndrome de Lennox - Gastaut y complejo de esclerosis tuberosa (epilepsia refractaria).	En pacientes con epilepsia refractaria secundaria a síndrome de Dravet y Lennox - Gastaut a dosis de 10 mg/kg/día de CBD, se documentó una reducción de frecuencia de crisis en un 37 - 42% en comparación con el placebo (17,2%). Además, se documentó una mejora del estado general en el 50% de los pacientes. El uso a largo plazo a dosis de 20 - 30 mg/kg/día mostró una disminución de crisis entre 45 - 84%. Así mismo, dosis entre 27 - 50 mg/kg/día en el complejo de la esclerosis tuberosa mostró una reducción de 48,8 - 68% en la frecuencia semanal de crisis, y más del 50% percibió una mejora del estado general.
33	Purified Cannabidiol for Treatment of Refractory Epilepsies in Pediatric	Estudio de cohorte prospectivo	Pietrafusa N, Ferreti A, Trivisano M, Palma L, Calabrese C, Carfi G, Tondo I, Capelletti S,	https://doi.org/10.1007/s40272-019-00341-x	Estudio de cohorte con tratamiento de CBD purificado, evaluación de la seguridad y eficacia en pacientes con epilepsia refractaria.	El estudio en niños de 1 - 18 años, con duración del tratamiento de 6 - 25 meses, y una dosis de CBD de 5 - 25 mg/kg/día. El 37,9% tuvo una reducción de más del 50% en la frecuencia de crisis, en el 27,6% no se documentó una reducción de la frecuencia, pero sí de la intensidad y la duración. Los efectos adversos documentados fueron

	Patients with Developmental and Epileptic Encephalopathy (70)		Vigevano F, Specchio N			somnolencia, disminución del apetito y diarrea, mismos que fueron leves o transitorios. Los cuidadores mencionan mejoría en comportamiento, el sueño, motora, cognitiva y contacto con el entorno.
34	Cannabidiol: pharmacology and therapeutic targets (71)	Revisión	Britch S, Babalonis S, Walsh S	https://doi.org/10.1007/s00213-020-05712-8	Análisis de artículos sobre la farmacocinética, seguridad y efectos terapéuticos del uso de CBD sobre patología neurológica (entre ellas epilepsia refractaria)	La principal vía de administración es oral, alcanzando una concentración máxima de 3 - 5 horas. La concentración máxima luego de una dosis de 1500 - 6000 mg fue de 292 - 782 ng/ml. Se ha informado que la vida media es de 21,6 - 33,5 horas para niños con epilepsia refractaria. La presencia de alimentos aumenta hasta 4 veces la biodisponibilidad de CBD en comparación con el ayuno. El CBD actúa como inhibidor o inductor de isoformas del citocromo P450, como consecuencia potencia la acción de otros antiepilépticos como el clobazam, en el cual produce un incremento del 60% de su concentración sérica y un incremento del 500% de

						<p>norclobazam. La OMS concluyó que el CBD posee un buen perfil de seguridad en el tratamiento de epilepsia refractaria, y se recalca que no se presentaron señales de un posible abuso.</p>
35	<p>Cannabidio l in the Treatment of Epilepsy (72)</p>	Revisión	<p>Wrede R, Helmstaedter C, Surges R</p>	<p>https://doi.org/10.1007/s40261-021-01003-y</p>	<p>Análisis de artículos sobre el tratamiento del síndrome de Dravet y Síndrome de Lennox - Gastaut mediante el uso de cannabidiol, informe de eventos adversos y dosis implementadas</p>	<p>Para el síndrome de Dravet. Primer estudio: a dosis de 20 mg/kg/día la reducción media de crisis fue del 38,8% respecto al placebo. Los efectos adversos ocurrieron tanto en el grupo de placebo como en el grupo tratado con CBD, con diferencias muy pequeñas e incluían somnolencia, hiporexia. dosis de 10 - 20 mg/kg. En un segundo estudio a dosis de 10 - 20 mg/kg/día la media de reducción de crisis fue del 48,7% y 45,7% respectivamente. Todos los efectos adversos se consideraron leves o moderados (diarrea, hiporexia, somnolencia, fatiga y pirexia.. Para el síndrome de Lennox - Gastaut: y el complejo de la esclerosis tuberosa con uso de clobazam adyuvante, las tasas de reducción de crisis fueron similares al síndrome de Dravet.</p>

36	Current Treatment Strategies and Future Treatment Options for Dravet Syndrome (73)	Revisión	Ziobro J, Eschbach K, Sullivan J, Knupp K	https://doi.org/10.1007/s11940-018-0537-y	Análisis de las estrategias actuales para el tratamiento de epilepsia refractaria asociada a síndrome de Dravet	El CBD como tratamiento complementario de epilepsia refractaria asociada a síndrome de Dravet, muestra una reducción cercana al 40% en la frecuencia de crisis en comparación con el 13,3% en relación a placebo. El 43% mostró una reducción de la mitad de crisis en 3 meses de tratamiento, aunque la mayoría tomaba un anticonvulsivo extra, entonces el CBD actuaría aumentando la biodisponibilidad de los mismos. Los efectos adversos incluyen somnolencia, pirexia, hiporexia, sedación, diarrea, vómitos e infección de vía aérea superior.
37	Treatment Strategies for Dravet Syndrome (74)	Revisión	Knupp K, Wirrell E	https://doi.org/10.1007/s40263-018-0511-y	Abordaje de los tratamientos para el síndrome de Dravet. Uso de cannabidiol y efectos adversos	En el tratamiento del síndrome de Dravet con CBD purificado a dosis de 20 mg/kg/día luego de 36 semanas de tratamiento el 60% tuvo efectos adversos leves a moderados, con una reducción de crisis mensuales del 37 - 57% sostenidas a lo largo del tiempo. En el análisis de seguridad se incrementó la dosis hasta 50 mg/kg/día, 79% presentó efectos adversos leves a moderados, y graves en un 30%. Se

						redujo un 37% de convulsiones motoras y 5 pacientes no tuvieron convulsiones. Aunque todos los tipos de epilepsia presentan mejoría, las focales lo hicieron en mayor proporción.
38	Survey of local cannabidiol use in parents of children with epilepsy in Thailand: the prevalence, perceptions, and knowledge (75)	Revisión	Ngampoopun M, Nabangchang C, Suwanpakdee P	https://doi.org/10.1186/s42238-022-00155-8	Percepción de cuidadores en pacientes epilépticos refractarios tratados con CBD, formas de obtención y efectos adversos	De los pacientes encuestados cuyos hijos usaban CBD, el 56,25% informó reducción en la frecuencia de crisis, los medios por los que se obtuvo CBD fue mediante curanderos (31,25%) y productos extranjeros (25%). Los efectos adversos reportados en 1/3 de los pacientes fueron cefalea y náuseas. El producto más común es aceite de CBD a dosis de 1 - 4 gotas 1 - 2 veces al día.

39	Drug Treatment of Progressive Myoclonic Epilepsy (76)	Revisión	Holmes G	https://doi.org/10.1007/s40272-019-00378-y	Análisis del abordaje de epilepsia mioclónica progresiva y epilepsia refractaria, pacientes con síndromes epilépticos refractarios y conclusiones resistentes, dosis y efectos adversos	El uso de CBD en solución oral de 20 mg/kg/día, la frecuencia media de crisis disminuyó de 12,4 - 5,9 con respecto al grupo placebo que fue de 14,9 - 14,1. El porcentaje de reducción de crisis del 50% ocurrió en el 43% de los pacientes, en comparación con el 27% del grupo placebo. Y de entre los grupos de pacientes, el grupo con síndrome de Dravet obtuvo una mayor mejoría.
40	Pharmacological and Therapeutic Properties of Cannabidiol for Epilepsy (77)	Revisión	Franco V, Perucca E	https://doi.org/10.1007/s40265-019-01171-4	Análisis de las propiedades farmacológicas del CBD en el tratamiento de pacientes con los distintos tipos de epilepsia (incluida la epilepsia refractaria)	La biodisponibilidad oral de CBD se estimó en un 6%. Es metabolizado en hígado e intestino por enzimas del complejo citocromo P450 y UGT, los cuales producen metabolitos activos (hidroxi-CBD) e inactivos (7-carboxi-CBD), parte se excreta de forma inalterada vía fecal. El uso concomitante de otros antiepilépticos incrementa la biodisponibilidad de ambos medicamentos. Estudios no aleatorizados mostraron ausencia de crisis en 1 - 20%, y una

						reducción del 50% de crisis en el 24 - 100%, pero con gran riesgo de sesgo. En cambio, en estudios aleatorizados se evidenció una reducción de crisis en el 41,9% (20 mg/kg/día) y de 37,2% (10 mg/kg/día). Entre 3,5 - 7% no sufrieron crisis en 3 meses de seguimiento.
41	Long-Term Safety, Tolerability, and Efficacy of Cannabidiol in Children with Refractory Epilepsy: Results from an Expanded Access Program in the US (78)	Estudio de cohorte prospectivo	Sands T, Rahdari S, Oldham M, Nunes E, Tilton N, Cilio M	https://doi.org/10.1007/s40263-018-0589-2	Análisis de la seguridad, tolerabilidad y eficacia a largo plazo de CBD en pacientes con epilepsia refractaria, asociación con condiciones genéticas.	Los pacientes presentaron epilepsia refractaria asociada a síndromes genéticos, tratados con CBD como terapia complementaria. El 80% de los pacientes presentó eventos adversos (reducción del apetito 38,4%, diarrea 34,6%, pérdida de peso 30,7%). El CBD produjo un aumento en las concentraciones plasmáticas de antiepilépticos administrados concomitantemente. Se presentaron reacciones adversas graves como estatus epiléptico, pérdida de peso severa, psicosis catatónica e hipoalbuminemia que llevaron a la suspensión del CBD. La reducción del 50% de crisis en los 6 primeros meses fue de 56,7% y se redujo a un 26,9% a los 3 años y se mantuvieron así hasta el final del seguimiento.

						La respuesta se asoció a dosis entre 9 - 25 mg/kg/día.
42	Effect of Cannabidiol on Interictal Epileptiform Activity and Sleep Architecture in Children with Intractable Epilepsy: A Prospective Open-Label Study (79)	Estudio de cohorte prospectivo	Klotz K, Grob D, Schönberger J, Nakamura L, Metternich B, Schulze A, Jacobs J	https://doi.org/10.1007/s40263-021-00867-0	Estudio de cohorte del tratamiento de CBD en niños con epilepsia refractaria a dosis de 20 mg/kg/día - 50 mg/kg/día y medicación concomitante estable.	En pacientes con epilepsia refractaria y uso de medicación antiepiléptica concomitante, La reducción de la frecuencia de convulsiones fue del $54,7 \pm 26,1$ % a los 3 meses, 1 de los pacientes estuvo libre de convulsiones. El 68,57% de los pacientes mostró una reducción del 50% en la reducción de la frecuencia de crisis. La dosis media usada fue de $23,8 \pm 9,6$ mg/kg/día.
43	A Phase II Randomized Trial to	ECA doble ciego,	Ben E, Gunning B, Arenas C, Van	https://doi.org/10.1007/s40263-020-00726-4	Ensayo clínico aleatorizado sobre interacciones	Los efectos adversos de los pacientes que recibieron cannabidiol concomitantemente con valproato o estiripentol experimentaron más

	Explore the Potential for Pharmacokinetic Drug-Drug Interactions with Stiripentol or Valproate when Combined with Cannabidiol in Patients with Epilepsy (80)	controlado con placebo	K, Crockett J, Critchley D, Wray L, Tayo B, Morrison G, Toledo M		farmacológicas de CBD con antiepilépticos, su perfil de seguridad y efectos adversos	efectos adversos en comparación con el grupo placebo y valproato o estiripentol. Algunos de los pacientes que recibían valproato y cannabidiol experimentaron aumento en el nivel de ALT. El uso de cannabidiol incrementó en un 28% la biodisponibilidad de estiripentol mediante la inhibición del CYP2C19 o UGT por parte de CBD. Pero no se produjeron cambios significativos en la farmacocinética del valproato, sin embargo la administración conjunta de CBD y valproato se relaciona con elevaciones de enzimas hepáticas. El uso de CBD es seguro en dosis menores a 20 mg/kg/día en pacientes con síndrome de Dravet y síndrome de Lennox - Gastaut. El efecto adverso más común fue diarrea.
44	Cannabis for the Treatment	Revisión	Gaston T, Szaflarski J	https://doi.org/10.1007/s11910-018-0882-y	Análisis del mecanismo de acción de CBD, las	Aunque el CBD tiene cierta afinidad sobre los receptores CB1 y CB2, se ha planteado que su mecanismo antiepiléptico es la inhibición y

	of Epilepsy: an Update (81)				fuentes, estudios y eficacia en el tratamiento de la epilepsia (refractaria)	regulación indirecta (por el bloqueo en la absorción e hidrólisis de anandamida) de estos mismos receptores, además de activar el receptor de potencial vaniloide tipo 1, antagonismo del receptor acoplado a proteína G (GPR55). Se ha planteado que en anomalías genéticas como el síndrome de Dravet, el CBD actuaría sobre los canales de sodio mutantes. • Sulak et al. informó una reducción de la frecuencia de crisis en el 61% de pacientes. • Hussain et al. informaron una mejoría en 85% de los niños tratados. • Suraev et al. informaron una mejoría del 90% en adultos y 71% de niños. La tasa global de respuesta que se calculó fue de aproximadamente 54%.
45	Disposition of Oral Cannabidio l-Rich Cannabis Extracts in	Estudio de cohorte prospectivo	Sam G, Bourne D, Klawitter J, Sempio C, Chapman K, Knupp K,	https://doi.org/10.1007/s40262-020-00869-z	Análisis de extractos de cannabis ricos en CBD en pacientes con epilepsia, encontrándose vida media,	En cuanto a los extractos de cannabis ricos en cannabidiol, las concentraciones máximas tras ingesta oral se observaron en una media de 2 horas, la dosis varió entre 0,13 - 5 mg/kg/día. La vida media de eliminación aguda fue de 6,2 horas. No se encontró evidencia de la

	Children with Epilepsy (82)		Wempe M, Borgelt L, Christians U, Leonard J, Heard K, Bajaj L		concentración máxima y comparándolas con Epidiolex	interacción en parámetros farmacocinéticos del CBD con medicamentos anticonvulsivos, pero puede deberse a la pequeña dosis administrada. En cambio Epidiolex presenta concentración máxima en 2,5 - 5 horas, con un aumento de la biodisponibilidad del 10 - 50%.
46	Time to onset of cannabidiol treatment effects in Dravet syndrome: Analysis from two randomized controlled trials (83)	Análisis post hoc ECA	Madan J, Checketts D, Dunayevich E, Gunning B, Hyslop A, Madhavan D, Villanueva V, Zolnowska M, Zuberi S	https://doi.org/10.1111/epi.16974	Análisis de ECA de pacientes con síndrome de Dravet, documentación de efectos adversos, interacciones medicamentosas, eficacia y seguridad de pacientes tratados con CBD (Epidiolex).	La reducción de la frecuencia de crisis a dosis de 10 mg/kg/día fue de 41,2% y 45,4% para el grupo de dosis de 20 mg/kg/día y 21,7% para el grupo placebo. Los efectos de CBD sobre la reducción de la frecuencia de crisis comenzaron a evidenciarse en los días 12-13 de tratamiento. Las dosis de mantenimiento se alcanzaron a los 7 días (10 mg/kg/día) y 11 días (20 mg/kg/día). La reducción de al menos el 50% de las crisis se observó en 43,9% (10 mg/kg/día), 46,1% (20 mg/kg/día) y 26,6% para placebo. Una reducción de al menos 75% de crisis se observó en 30,3% (10 mg/kg/día), 20,3 % (20 mg/kg/día) y 8,9% (placebo). Se informaron efectos adversos emergentes en más del 80% de todos los grupos, y los más

						frecuente fueron somnolencia, hiporexia y diarrea, estos aparecieron en su mayoría las 4 primeras semanas del estudio. La mayor frecuencia de somnolencia se podría asociar al uso conjunto de clobazam. Se informaron efectos adversos graves en 16,7% de los pacientes, pero no hubo muertes. Los retiros de pacientes se debieron a EA como somnolencia, fatiga e hiporexia a dosis de 20 mg/kg/día. Algunos pacientes experimentaron elevación de transaminasas, en su mayoría por consumo de valproato.
47	Current application of cannabidiol (CBD) in the management and treatment of	Revisión	Fiani B, Sarhadi K, Soula M, Zafar A, Quadri S	https://doi.org/10.1007/s10072-020-04514-2	Principios, mecanismos de acción, aplicaciones, rol en epilepsia y detalles en el uso de CBD en población pediátrica.	El CBD es un ciclohexano con diversas propiedades, entre ellas se plantea su papel antiinflamatorio por acción de receptores que disminuyen la migración celular de leucocitos y la expresión de COX1 Y COX2. Además de tener receptores propios en el sistema nervioso los cuales son CB1 y CB2, en dosis bajas CBD funciona como agonista y antagonista de CB2 pudiendo disminuir la respuesta celular y por ende la inflamación. El

	neurological disorders (84)					CBD por otra parte, es un análogo de la capsaicina y se comporta como agonista del receptor de potencial vanilloide T1. El índice de toxicidad de CBD es muy bajo y posee una vida media de alrededor de 9 horas. Se documenta que Thiele et al. en un estudio en 2018 evidenciaron una reducción media de crisis mensual del 43,9% en comparación con placebo (21,8%). Tzadok et al. informaron que 89% de pacientes experimentaron reducción en la frecuencia de crisis y 52% tuvo al menos la reducción del 50% de crisis. Se debe prestar cuidado en pacientes pediátricos en la administración de dosis muy altas de CBD por la gravedad de los efectos adversos y el potencial de inducir convulsiones en dosis mayores.
48	Highly Purified Cannabidiol for Epilepsy	Revisión sistemática	Lattanzi S, Trinka E, Striano P, Rocchi C, Salvemini S,	https://doi.org/10.1007/s40263-021-00807-y	Revisión sistemática sobre el uso de CBD en pacientes con epilepsia refractaria asociada a síndrome	En todos los ensayos clínicos se usó CBD como tratamiento complementario en dosis ascendentes de hasta 50 mg/kg/día. Geffrey et al. evidenció una reducción de la frecuencia de crisis en 51% y una disminución de al menos

	Treatment: A Systematic Review of Epileptic Conditions Beyond Dravet Syndrome and Lennox– Gastaut Syndrome (85)		Silvestrini M, Brigo F		de Dravet y síndrome de Lennox - Gastaut	50% de crisis en 69,2% a la semana 8, los efectos adversos se produjeron en 76,9% de los pacientes predominaron somnolencia, ataxia, irritabilidad, inquietud, retención urinaria, temblor e hiporexia. Szaflarski et al. evidenciaron una reducción de la frecuencia de crisis de 46 - 53%, tasa libre de convulsiones de 6 - 8%, aumento de la frecuencia 19 - 25%, efectos adversos en 88,3% con somnolencia, convulsión, hiporexia, infección, vómito, y fatiga. El resto de los estudios mostraron características similares de respuesta al tratamiento y presencia de efectos adversos.
49	Intractable Generalized Epilepsy: Therapeutic Approaches (86)	Revisión	Hwang S, Stevens S, Fu A, Proteasa S	https://doi.org/10.1007/s11910-019-0933-z	Revisión que menciona los tratamientos para la epilepsia refractaria, se expone la eficacia y efectos adversos del uso de CBD	Una revisión sistemática mostró que el CBD es efectivo para reducir la carga de convulsiones en niños con LGS resistente a los medicamentos y síndrome de Dravet. Se evaluaron 21 ensayos clínicos (4 aleatorizados y 17 no aleatorizados), de los cuales el 71,43% informaron algunos casos de ausencia de crisis. La respuesta al tratamiento con

						reducción de al menos el 50% de la frecuencia de crisis fue de 37% para el grupo de CBD y 21% para el grupo placebo. Los efectos adversos mayormente documentados fueron somnolencia, hiporexia, diarrea, cambios en los patrones de sueño y elevación de las transaminasas. Se evidenció además que el uso de CBD en conjunto con clobazam puede incrementar la concentración plasmática de este último, debido a que CBD inhibe su metabolismo..
50	Cannabidio I in Pediatric Epilepsy (87)	Revisión	Armstrong D, Marsh E	https://doi.org/10.1007/s40124-018-0152-0	Revisión acerca del papel del cannabidiol en el tratamiento de la epilepsia refractaria, eficacia.	Los modelos con ratones revelan que el CBD tiene dos acciones sobre las corrientes neuronales de calcio: en condiciones de control, aumenta el calcio; pero bajo corrientes de calcio oscilantes similares a convulsiones, el CBD reduce el calcio y, por lo tanto, disminuye la actividad epileptiforme a través de la acción sobre las reservas de calcio mitocondrial. Un ensayo clínico doble ciego controlado con placebo en Lancet investigó la seguridad y la

						eficacia del CBD como terapia complementaria en pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut. Los pacientes que recibieron CBD mostraron una reducción porcentual mediana en la frecuencia de las convulsiones del 44 % en comparación con el 22 % en el grupo de placebo ($p = 0,0135$). Los eventos adversos en ambos grupos fueron de leves-moderados (hiporexia, vómitos, somnolencia, diarrea y pirexia). Estos fueron experimentados por el 86% de los pacientes que recibieron CBD y el 69% de los inscritos en el grupo placebo.
--	--	--	--	--	--	--

Los artículos obtenidos tras la búsqueda y filtración de información fueron 50, de los cuales se procedió a una lectura extensa y se recopilaron los hallazgos más relevantes en la siguiente tabla:

Tabla 1: Principales resultados de artículos analizados.

Capítulo VI

6. Discusión

6.1 Mecanismo de acción

El cannabidiol (CBD) es un cannabinoide ciclohexano derivado de la planta cannabis sativa al igual que el tetrahidrocannabinol (THC), ambos ejercen acción sobre el sistema nervioso central, mientras el THC posee en su mayoría efectos psicotrópicos, el CBD carece de dichas propiedades y presenta una tolerancia sumamente baja (52,84).

Su papel se ve explicado en parte por la estimulación de sus receptores propios o receptores de cannabinoides (CB1R y CB2R), de los cuales se han documentado 2 tipos, CB1R de localización en el sistema nervioso central y CB2R en el sistema nervioso periférico, ambos son receptores acoplados a proteína G, que tras activación producen bloqueo de la enzima adenilil ciclasa, lo que a su vez disminuye los niveles de AMPc circundante; estimulación de los canales iónicos de potasio y su consecuente salida de la célula; bloqueo de los canales de sodio voltaje dependientes (esto explica su mayor eficacia en las encefalopatías epilépticas, que incluyen síndrome de Dravet y Lennox - Gastaut, debido a que los mismos se encuentran mutados en algunos casos) y la inhibición de los canales iónicos de calcio controlados por voltaje (actuando como agonista del receptor del canal iónico del potencial vanilloide tipo 1 o TRPV1) y su consecuente disminución de la entrada de calcio al medio intracelular, aunque el CBD presenta afinidad por sus receptores, la misma es baja, y en realidad se puede mencionar que actúa como antagonista o agonista inverso en el caso de CB1R (52,54).

Por otro lado, CBD ha mostrado la capacidad de modulación de receptores adicionales, tales como el receptor de 5-HT, proteína 55 del receptor acoplado a proteínas G, receptores de adenosina tipo 1 y 2; factor de necrosis tumoral alfa, inhibición de las vías COX1 y COX2, con la consecuente disminución de producción de citocinas proinflamatorias y la migración celular inmunitaria (54,84). Su mecanismo como un antiepiléptico complementario pudiera verse explicado mediante la inhibición de enzimas del complejo del citocromo P450 (CYP3A4 y CYP2C19) que disminuye el metabolismo hepático de otros antiepilépticos como el caso de clobazam y valproato (17,71,77,87).

6.2 Indicaciones

El CBD se encuentra aprobado como extracto altamente purificado (Epidiolex®) para el tratamiento de epilepsia intratable en pacientes ≥ 2 años con encefalopatías epilépticas, tanto en la Unión Europea como en Estados Unidos, a una dosis inicial de 2,5 mg/kg dos veces al día, que se puede incrementar luego de la primera semana a 5 mg/kg dos veces al día, con una dosis máxima recomendada de 10 mg/kg dos veces al día, y se recomienda incrementos lentos y progresivos (77,80).

En base a los artículos revisados, el CBD está indicado como terapia concomitante o complementario a otros antiepilépticos, tales como clobazam, en el tratamiento de la epilepsia refractaria asociada a encefalopatías epilépticas como el síndrome de Dravet, síndrome de Lennox - Gastaut y el complejo de la esclerosis tuberosa, casos en los que se ha demostrado una mejoría sustancial en la calidad de vida, la apreciación del cuidador y sobre todo una reducción en la frecuencia de crisis (45,46,65).

A pesar de que estos dos síndromes son las indicaciones principales, se ha presentado en un Programa de Acceso Ampliado que las reducciones en la frecuencia de convulsiones en pacientes con epilepsia resistente al tratamiento no asociadas a LGS/SD son similares a las obtenidas en estos síndromes, planteado la posibilidad de que el CBD puede tener un espectro de mayor acción en su actividad anticonvulsivante (42). Así mismo, en un ensayo clínico se ha documentado una reducción de la frecuencia de convulsiones semanales cercana al 50% en el complejo esclerosis tuberosa, con una percepción de mejora del estado general en más de la mitad de los pacientes (69).

6.3 Interacciones, efectos adversos, eficacia, seguridad y aporte al personal de salud

La administración de CBD en conjunto o luego de los alimentos ricos en grasas aumenta sustancialmente la biodisponibilidad en sangre (4 - 4,5 veces) (65,71,82,84). Se ha reportado una vida media variable entre 6,2 (extractos ricos en cannabidiol) - 33,5 horas (CBD altamente purificado), alcanza concentraciones detectables en plasma a los 15 minutos y su concentración plasmática máxima a las 2 - 5 horas (61,64,71,82,84). Se documentó una biodisponibilidad del 6% por vía oral (Wirrel et al.) y aumenta a 10 - 50% en el caso de Epidiolex (82). La concentración máxima luego de una dosis oral de 1500 - 6000 mg fue de 292 - 782 ng/ml (71).

Existe evidencia por parte de varios Ensayos Clínicos sobre la reducción considerable en la frecuencia de crisis en pacientes con epilepsia resistente al tratamiento asociados a Síndrome de Lennox-Gastaut o Síndrome de Dravet tras la administración de CBD como terapia adyuvante.

Así lo demuestra el estudio realizado por Thiele et al, en donde se evidenció un promedio de reducción total de la frecuencia de convulsiones equivalente al 57% al final del estudio, y una reducción de convulsiones $\geq 50\%$ en el 59% de los pacientes. Una eficacia un poco menor se obtuvo del primer ensayo clínico de calidad aceptable con cannabidiol realizado por Devinsky et al., donde se observó una reducción de las convulsiones del 50 % en relación con el período de pretratamiento en 39 % de los pacientes del grupo de CBD 20 mg, y en 36 % de los pacientes del grupo de CBD 10 mg (43). Se debe plantear la posibilidad de que estas diferencias se atribuyen al tiempo de tratamiento, a los fármacos antiepilépticos concomitantes, e incluso a las diferencias en la dosis inicial de administración.

Consideramos importante mencionar que el CBD puro es la presentación más adecuada para lograr buenos resultados, ya que los productos mixtos de CBD:THC no se han asociado con la disminución de convulsiones (59).

Con respecto a los efectos adversos tras el uso de CBD, se ha evidenciado que se presentan en un gran porcentaje, alrededor del 91%, no obstante, estos eventos predominan en forma leve. En los estudios revisados, se mencionan como los más comunes: somnolencia (más frecuente), diarrea, pérdida de apetito. La somnolencia se observa en el 38% de pacientes que toman clobazam concomitantemente (42).

Los efectos adversos graves se presentan en un porcentaje mínimo de pacientes y corresponden a: convulsiones, estado epiléptico, neumonía y pirexia (42).

El tratamiento con CBD está asociado con riesgo de hepatotoxicidad, y aún en mayor medida cuando se utilizan dosis altas o valproato concomitante. La elevación de transaminasas (es decir, alanina aminotransferasa/aspartato aminotransferasa >3 veces el límite superior de lo normal) se ve con mayor frecuencia en personas que usan ácido valproico, razón por la cual se está investigando una interacción farmacodinámica (45).

Capítulo VII

7. Conclusiones y recomendaciones

1. El CBD y los cannabinoides, en general, actúan por medio de dos mecanismos básicos. Un directo mediante la estimulación de los receptores de cannabinoides y uno por modulación de receptores adicionales en distintas vías como la activación del receptor vanilloide tipo 1, el receptor de 5-HT, proteína 55 acoplada a proteína G, receptor de adenosina de los tipos 1 y 2, modulación de la respuesta inflamatoria mediante acción sobre factor de necrosis tumoral alfa e inhibición de vías ciclooxigenasa (COX1 y COX2), estos mecanismos tienen como resultado la disminución de la excitabilidad neuronal por estimulación de canales de potasio e inhibición de los de sodio voltaje dependientes. Además del bloqueo de enzimas que se encargan del metabolismo de otros antiepilépticos como el clobazam.
2. De manera especial, se ha investigado la utilización del extracto puro de cannabidiol (Epidiolex). Contrario a la creencia creciente de que el CBD es útil en el tratamiento de todo tipo de epilepsia, hemos llegado a la conclusión de que si presenta una utilidad fuerte administrado en conjunto con otro antiepiléptico, como en el caso de clobazam. Además, ha mostrado importante utilidad en epilepsias refractarias asociadas a encefalopatías como el síndrome de Dravet, Lennox - Gastaut o inclusive el complejo de la esclerosis tuberosa, y presentando mayor eficacia en pacientes pediátricos mayores a 2 años, no así en otros tipos de epilepsia.
3. El CBD se ha relacionado con efectos adversos en un gran porcentaje de pacientes, no obstante, en su mayoría son leves y transitorios, y se resuelven espontáneamente o con ajustes en la dosificación. Los más comunes son: somnolencia, diarrea, pérdida de apetito. En raras ocasiones pueden presentarse eventos de mayor gravedad como: lesión hepática severa, neumonía, pirexia o estado epiléptico.
4. El CBD ha demostrado ser eficaz para la reducción del 50 % de la frecuencia de crisis en alrededor de la mitad de los pacientes con Lennox-Gastaut y Síndrome de Dravet. Además, existe una percepción de mejora del estado general por parte de los pacientes.
5. Se recomienda evaluar aquellos pacientes que cursan con tratamiento activo con clobazam o ácido valproico. El clobazam debido a que se ha visto implicado en mayor frecuencia con la somnolencia como efecto adverso. Por otra parte, el ácido valproico se ha relacionado con una mayor presentación de niveles anormales de

transaminasas. El uso de CBD debe ser restringido a pacientes que realmente presenten beneficios claros como en el caso de las encefalopatías epilépticas (Síndrome de Dravet, Lennox - Gastaut, complejo de esclerosis tuberosa, entre otros), es recomendable la administración en conjunto con otros antiepilépticos y no en administración sola.

Referencias

1. Estadísticas Vitales. Registro Estadístico de Defunciones Generales de 2020. [Internet]. 2020. Disponible en: https://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/web-inec/Poblacion_y_Demografia/Defunciones_Generales_2020/2021-06-10_Principales_resultados_EDG_2020_final.pdf
2. López F ed, Villanueva V ed, Falip M ed, Toledo M ed, Campos D ed, Serratosa J ed. Manual de Práctica Clínica en Epilepsia. Recomendaciones diagnóstico-terapéuticas de la SEN 2019. Madrid: Luzan Cinco; 2019. Disponible en: <http://epilepsia.sen.es/?p=3079>. [acceso 6 de noviembre de 2022]
3. Espinosa N, Roman M. Protocolo del Hospital Metropolitano sobre dieta cetogénica. MetroCiencia [Internet]. 1 de diciembre de 2017 [citado 8 de noviembre de 2022];25(2):68-72. Disponible en: <https://revistametrociencia.com.ec/index.php/revista/article/view/33>
4. Ružić Zečević D, Folić M, Tantoush Z, Radovanović M, Babić G, Janković SM. Investigational cannabinoids in seizure disorders, what have we learned thus far? Expert Opin Investig Drugs. junio de 2018;27(6):535-41. DOI: 10.1080/13543784.2018.1482275.
5. Alquina DAS, Yupangui LPG. El cannabis: tratamiento alternativo en pacientes pediátricos con epilepsia refractaria. Revista Científica «Conecta Libertad» ISSN 2661-6904. 26 de abril de 2020;4(1):32-49. ISSN: 2661-6904.
6. NIDA. La FDA aprueba el primer medicamento derivado de la marihuana [Internet]. National Institute on Drug Abuse. 2018 [citado 28 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://nida.nih.gov/es/acerca-del-nida/blog-de-nora/2018/07/la-fda-aprueba-el-primer-medicamento-derivado-de-la-marihuana>
7. Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud. Área de Desarrollo Sostenible y Salud Ambiental. Informe sobre la epilepsia en América Latina y el Caribe [Internet]. Pan American Health Organization / World Health Organization. 2013 [citado 7 de diciembre de 2022]. Disponible en: https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=9138:2013-informe-sobre-epilepsia-america-latina-caribe&Itemid=0&lang=es#gsc.tab=0
8. Valencia C, Aparicio A, García G, Plans G, Acebes J. Cirugía De La Epilepsia Farmocorresistente. Revisión multidisciplinaria Parte 3: Cirugía de la Epilepsia Farmacorresistente. [Internet]. Rev ecuat neurol. 2011; 20 (1-3) [citado 14 de noviembre de 2022]. Disponible en: http://revecuatneurol.com/magazine_issue_article/cirugia-de-la-epilepsia-farmacorresistente-revision-multidisciplinaria/

9. Rebollo G. MJ, Díaz SM. X, Soto R. M, Pacheco A. J, Witting E. S, Daroch R. I, et al. Dieta Cetogénica en el paciente con epilepsia refractaria. *Rev. chil. pediatr.* octubre de 2020;91(5):697-704. DOI: 10.32641/rchped.vi91i5.1563 .
10. Abad P, Barzallo C, Pesantes J, Dueñas G, Zamora G, Sevilla A, et al. Cirugía de Epilepsia en Ecuador 2010. [Internet]. *Rev ecuat neurol.* 2009 [citado 5 de noviembre de 2022]; 18 (3). Disponible en: http://revecuatneurol.com/magazine_issue_article/cirugia-de-epilepsia-en-ecuador-2010/
11. Organización Mundial de la Salud. Epilepsia [Internet]. [citado 26 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>
12. Bol-Marroquín Byron Daniel, Vega-Zeissig Eleonora, León-Aldana Jorge Alfredo, Escobar-Pineda Edwin Stanly, Sanabria-Sanchinel Abel Alejandro, Oliveros Isabel et al . Abordaje prequirúrgico en epilepsia de difícil control. *Rev Ecuat Neurol* [Internet]. 2022 Jul [citado 2023 Enero 30] ; 31(1): 85-95. Disponible en: http://scielo.senescyt.gob.ec/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2631-25812022000100085&lng=es. DOI: 10.46997/revecuatneurol31100085.
13. Bender J. La epilepsia, un problema de salud a escala mundial. *Rev haban cienc méd* . 17(5):660-663. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/2491>. ISSN: 1729 - 519X.
14. Carpio A, Placencia M, Román M, Aguirre R, Lisanti N, Pesantes J. Perfil de la Epilepsia en el Ecuador. *Rev ecuat neurol.* 2001; 10 (1-2). Disponible en: http://revecuatneurol.com/magazine_issue_article/perfil-epilepsia-ecuador/
15. Líneas de Investigación – Instituto Nacional de Investigación en Salud Pública-INSPI-Dr. Leopoldo Izquieta Pérez [Internet]. [citado 5 de noviembre de 2022]. Disponible en: <http://www.investigacionsalud.gob.ec/lineas-de-investigacion/>
16. Beghi E. The Epidemiology of Epilepsy. *NED.* 2020;54(2):185-91. DOI: 10.1159/000503831.
17. Sanmartin PE, Detyniecki K. Cannabidiol for Epilepsy: New Hope on the Horizon? *Clin Ther.* septiembre de 2018;40(9):1438-41. DOI: 10.1016/j.clinthera.2018.07.020.
18. Talwar A, Estes E, Aparasu R, Reddy DS. Clinical efficacy and safety of cannabidiol for pediatric refractory epilepsy indications: A systematic review and meta-analysis. *Experimental Neurology.* 1 de enero de 2023; 359:114238. DOI: 10.1016/j.expneurol.2022.114238.

19. Johnson EL. Seizures and Epilepsy. *Medical Clinics of North America*. marzo de 2019;103(2):309-24. DOI: 10.1016/j.mcna.2018.10.002.
20. Miszewska D, Sugalska M, Jóźwiak S. Risk Factors Associated with Refractory Epilepsy in Patients with Tuberous Sclerosis Complex: A Systematic Review. *J Clin Med*. 24 de noviembre de 2021;10(23):5495. DOI: 10.3390/jcm10235495.
21. Song L, Liu F, Liu Y, Zhang R, Ji H, Jia Y. Clonazepam add-on therapy for drug-resistant epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 20 de abril de 2020;4:CD012253. DOI: 10.1002/14651858.CD012253.pub3.
22. Esteban JR, Llerda JÁM, Cabezón-Álvarez AS de, Torres AV, Arguedas CG, Diago EB, et al. Epilepsia farmacorresistente en un paciente con oligodendroglioma frontal y antecedentes de encefalitis varicelosa. *Revista Cubana de Neurología y Neurocirugía*. 1 de julio de 2017;7(1):54-9. ISSN: 2225-4676.
23. Kwan P, Brodie MJ. Early Identification of Refractory Epilepsy. *N Engl J Med*. 3 de febrero de 2000;342(5):314-9. DOI: 10.1056/NEJM200002033420503.
24. Löscher W, Potschka H, Sisodiya SM, Vezzani A. Drug Resistance in Epilepsy: Clinical Impact, Potential Mechanisms, and New Innovative Treatment Options. Barker EL, editor. *Pharmacol Rev*. 1 de julio de 2020;72(3):606-38. DOI: 10.1124/pr.120.019539.
25. Mahdiannasser M, Rashidi-Nezhad A, Badv RS, Akrami SM. Exploring the genetic etiology of drug-resistant epilepsy: incorporation of exome sequencing into practice. *Acta Neurol Belg*. 1 de diciembre de 2022;122(6):1457-68. DOI: 10.1007/s13760-022-02095-9.
26. Chatzikonstantinou S, Gioula G, Kimiskidis VK, McKenna J, Mavroudis I, Kazis D. The gut microbiome in drug-resistant epilepsy. *Epilepsia Open*. 13 de enero de 2021;6(1):28-37. DOI: 10.1002/epi4.12461.
27. Buchanan-Peart KAR, Oribhabor GI, Khokale RV, Nelson ML, Cancarevic I. Cannabis, More Than the Euphoria: Its Therapeutic Use in Drug-Resistant Epilepsy. *Cureus*. 20 julio 2020. 12(7):e9299. DOI: 10.7759/cureus.9299.
28. NIDA. ¿La marihuana es segura y eficaz como medicina? [Internet]. National Institute on Drug Abuse. Julio 14 2020 [citado 30 de enero de 2023]. Disponible en: <https://nida.nih.gov/es/publicaciones/serie-de-reportes/la-marihuana/la-marihuana-es-segura-y-eficaz-como-medicina>
29. Covarrubias-Torres N. Uso medicinal de la Marihuana. *Anest. Méx.* [revista en Internet]. 2019 Ago [citado 2023 enero 30] ; 31(2): 49-58. Disponible en:

http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2448-87712019000200049&lng=es. ISSN: 1405-0056.

30. Pelaez Llorente M, Ricardo Serrano Y, La O Fernández K, Rodríguez Martínez TB, Pelaez Llorente M, Ricardo Serrano Y, et al. Papel del sistema cannabinoide endógeno en el intestino. Multimed [Internet]. abril de 2021 [citado 30 de enero de 2023];25(2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1028-48182021000200015&lng=es&nrm=iso&tlng=es
31. Aguilar Méndez GS, García Sánchez A, Jaramillo Palacios A, López Delfín V. La biología sintética como un enfoque alternativo para la biosíntesis de cannabinoides en *Pichia pastoris*. RDI [Internet]. 15 de septiembre de 2020 [citado 3 de junio de 2023];6(18):124-36. Disponible en: <http://rd.buap.mx/ojs-dm/index.php/rdicuap/article/view/249>. ISSN: 2448 - 5829.
32. NIDA. ¿Cómo produce sus efectos la marihuana?. National Institute on Drug Abuse, 1 abr. 2021 [Accedido 2 Jun. 2023], <https://nida.nih.gov/es/publicaciones/serie-de-reportes/la-marihuana/como-produce-sus-efectos-la-marihuana>
33. Soria-Lara DM, Gaitán-Vélez BV, Jiménez-Islas H, Miranda-López R, Soria-Lara DM, Gaitán-Vélez BV, et al. El Sistema de Endocannabinoides como regulador de la lipogénesis y su posible modulación por la Mangiferina. Revista biomédica. agosto de 2019;30(2):83-102. DOI: 10.32776/revbiomed.v30i2.638.
34. Morejón Vargas C. Cannabinoides y Nanomedicina. Julio 2020 [citado 1 de febrero de 2023]; Disponible en: <https://idus.us.es/handle/11441/103269>.
35. Peres FF, Lima AC, Hallak JEC, Crippa JA, Silva RH, Abílio VC. Cannabidiol as a Promising Strategy to Treat and Prevent Movement Disorders? Front Pharmacol. 2018 May 11;9:482. doi: 10.3389/fphar.2018.00482.
36. Hausman-Kedem M, Kramer U. Efficacy of Medical Cannabis for Treatment of Refractory Epilepsy in Children and Adolescents with Emphasis on the Israeli Experience. Isr Med Assoc J. 2017 Feb;19(2):76-78. PMID: 28457054.
37. 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. julio de 2021;62(7):1594-603. DOI: 10.1111/epi.16936.
38. Ben-Zeev B. Medical Cannabis for Intractable Epilepsy in Childhood: A Review. Rambam Maimonides Med J. 30 de enero de 2020;11(1):e0004. DOI: 10.5041/RMMJ.10387.

39. Aran A, Cayam-Rand D. Medical Cannabis in Children. *Rambam Maimonides Med J*. 30 de enero de 2020;11(1):e0003. DOI: 10.5041/RMMJ.10386.
40. Gómez-Luna E, Fernando-Navas D, Aponte-Mayor G, Betancourt-Buitrago LA. Metodología para la revisión bibliográfica y la gestión de información de temas científicos, a través de su estructuración y sistematización. *Dyna*. 2014;81(184):158-63. ISSN: 0012-7353.
41. Huestis MA, Solimini R, Pichini S, Pacifici R, Carlier J, Busardò FP. Cannabidiol Adverse Effects and Toxicity. *Current Neuropharmacology*. 17(10):974-89. DOI: 10.2174/1570159X17666190603171901
42. Laux LC, Bebin EM, Checketts D, Chez M, Flamini R, Marsh ED, et al. 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*. agosto de 2019;154:13-20. DOI: 10.1016/j.epilepsyres.2019.03.015.
43. Carvalho Reis R, Almeida KJ, da Silva Lopes L, de Melo Mendes CM, Bor-Seng-Shu E. Efficacy and adverse event profile of cannabidiol and medicinal cannabis for treatment-resistant epilepsy: Systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Behav*. enero de 2020; 102:106635. DOI: 10.1016/j.yebeh.2019.106635.
44. Miziak B, Walczak A, Szponar J, Pluta R, Czuczwar SJ. Drug-drug interactions between antiepileptics and cannabinoids. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. mayo de 2019;15(5):407-15. DOI: 10.1080/17425255.2019.1605355.
45. Černe K. Toxicological properties of Δ^9 -tetrahydrocannabinol and cannabidiol. *Arh Hig Rada Toksikol*. 1 de marzo de 2020;71(1):1-11. DOI: 10.2478/aiht-2020-71-3301.
46. Villanueva V, Carreño-Martínez M, Gil Nagel-Rein A, López-González FJ. New therapeutic approach in Dravet syndrome and Lennox-Gastaut syndrome with cannabidiol. *Rev Neurol*. 30 de abril de 2021;72(S01):S1-10. DOI: 10.33588/rn.72S01.2021017.
47. Mitelpunkt A, Kramer U, Hausman Kedem M, Zilbershot Fink E, Orbach R, Chernuha V, et al. The safety, tolerability, and effectiveness of PTL-101, an oral cannabidiol formulation, in pediatric intractable epilepsy: A phase II, open-label, single-center study. *Epilepsy Behav*. sep 2019; 98(Pt A):233-7. DOI: 10.1016/j.yebeh.2019.07.007.
48. Nabbout R, Thiele EA. The role of cannabinoids in epilepsy treatment: a critical review of efficacy results from clinical trials. *Epileptic Disord*. 1 de enero de 2020;22(S1):23-8. DOI: 10.1684/epd.2019.1124.

49. Chen K, Farrar MA, Cardamone M, Lawson JA. Cannabis for paediatric epilepsy: challenges and conundrums. *Medical Journal of Australia*. febrero de 2018;208(3):132-6. DOI: 10.5694/mja17.00699.
50. Abu-Sawwa R, Scutt B, Park Y. Emerging Use of Epidiolex (Cannabidiol) in Epilepsy. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2020;25(6):485-99. 10.5863/1551-6776-25.6.485.
51. Zhou D, Dennis E, Snehal I, Swaminathan A. Cannabinoids in the Treatment of Epilepsy: A Review. *EMJ [Internet]*. 19 de octubre de 2021 [citado 30 de mayo de 2023]; Disponible en: <https://www.emjreviews.com/neurology/article/cannabinoids-in-the-treatment-of-epilepsy-a-review/>. DOI: 10.33590/emj/21-000951.
52. Ferreiros A, Beltrán-Carrascal E, Restrepo P, Pantoja C, Castañeda-Cardona C, Lasalvia P, et al. Efficacy of cannabinoids in pharmaco-resistant epilepsy: A narrative review of the literature. *Iatreia*. junio de 2020;33(2):167-76. DOI: 10.17533/udea.iatreia.42.
53. Fotini G, Panayiotis M, Panagiotis L, D M, Christiana G, Ioanna C, et al. Successful treatment of cannabinoid administration against refractory epilepsy in Batten disease: a case report | SpringerLink. *Neurol Sci*. 42:1203-6. DOI: 10.1007/s10072-020-04763-1.
54. Galan FN, Miller I. Cannabinoids for the Treatment of Epilepsy: a Review. *Curr Treat Options Neurol*. 2 de abril de 2020;22(5):14. DOI: 10.33590/emj/21-000951.
55. Schonhofen P, Bristot IJ, Crippa JA, Hallak JEC, Zuardi AW, Parsons RB, et al. Cannabinoid-Based Therapies and Brain Development: Potential Harmful Effect of Early Modulation of the Endocannabinoid System. *CNS Drugs*. 1 de agosto de 2018;32(8):697-712. DOI: 10.1007/s40263-018-0550-4.
56. Gambino G, Rizzo V, Giglia G, Ferraro G, Sardo P. Cannabinoids, TRPV and nitric oxide: the three ring circus of neuronal excitability. *Brain Struct Funct*. 1 de enero de 2020;225(1):1-15. DOI: 10.1007/s00429-019-01992-9.
57. Zhang J, He Y, Jiang X, Jiang H, Shen J. Nature brings new avenues to the therapy of central nervous system diseases—An overview of possible treatments derived from natural products. *Sci China Life Sci*. 1 de octubre de 2019;62(10):1332-67. 10.1007/s11427-019-9587-y.
58. Lattanzi S, Brigo F, Trinka E, Zaccara G, Cagnetti C, Del Giovane C, et al. Efficacy and Safety of Cannabidiol in Epilepsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs*. 1 de noviembre de 2018;78(17):1791-804. DOI: 10.1007/s40265-018-0992-5.

59. Treves N, Mor N, Allegaert K, Bassalov H, Berkovitch M, Stolar OE, et al. Efficacy and safety of medical cannabinoids in children: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 6 de diciembre de 2021;11(1):23462. DOI: 10.1038/s41598-021-02770-6.
60. Lattanzi S, Brigo F, Trinká E, Zaccara G, Striano P, Del Giovane C, et al. Adjunctive Cannabidiol in Patients with Dravet Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Efficacy and Safety. *CNS Drugs*. 1 de marzo de 2020;34(3):229-41. DOI: 10.1007/s40263-020-00708-6.
61. Taylor L, Gidal B, Blakey G, Tayo B, Morrison G. A Phase I, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Single Ascending Dose, Multiple Dose, and Food Effect Trial of the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Highly Purified Cannabidiol in Healthy Subjects. *CNS Drugs*. 1 de noviembre de 2018;32(11):1053-67. DOI: 10.1007/s40263-018-0578-5.
62. Lattanzi S, Brigo F, Cagnetti C, Trinká E, Silvestrini M. Efficacy and Safety of Adjunctive Cannabidiol in Patients with Lennox–Gastaut Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *CNS Drugs*. 1 de octubre de 2018;32(10):905-16. DOI: 10.1007/s40263-018-0558-9.
63. Fischer AS, Tapert SF, Louie DL, Schatzberg AF, Singh MK. Cannabis and the Developing Adolescent Brain. *Curr Treat Options Psych*. 1 de junio de 2020;7(2):144-61. DOI: 10.1007/s40501-020-00202-2.
64. Perkins D, Butler J, Ong K, Nguyen TH, Cox S, Francis B, et al. A Phase 1, Randomised, Placebo-Controlled, Dose Escalation Study to Investigate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Cannabidiol in Fed Healthy Volunteers. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 1 de octubre de 2020;45(5):575-86. DOI: 10.1007/s13318-020-00624-6.
65. Strzelczyk A, Schubert-Bast S. A Practical Guide to the Treatment of Dravet Syndrome with Anti-Seizure Medication. *CNS Drugs*. 1 de marzo de 2022;36(3):217-37. DOI: 10.1007/s40263-022-00898-1.
66. Sholler DJ, Schoene L, Spindle TR. Therapeutic Efficacy of Cannabidiol (CBD): A Review of the Evidence from Clinical Trials and Human Laboratory Studies. *Curr Addict Rep*. septiembre de 2020;7(3):405-12. DOI: 10.1007/s40429-020-00326-8.
67. Divisic A, Avagnina I, De Tommasi V, Santini A, Brogelli L, Giacomelli L, et al. The use of medical cannabis in pediatric palliative care: a case series. *Ital J Pediatr*. 21 de noviembre de 2021;47:229. DOI: 10.1186/s13052-021-01179-1.
68. Wirrell EC, Nabbout R. Recent Advances in the Drug Treatment of Dravet Syndrome. *CNS Drugs*. 1 de septiembre de 2019;33(9):867-81. DOI: 10.1007/s40263-019-00666-8.

69. Yau GTY, Tai W, Arnold JC, Chan HK, Kwok PCL. Cannabidiol for the Treatment of Brain Disorders: Therapeutic Potential and Routes of Administration. *Pharm Res*. 1 de mayo de 2023;40(5):1087-114. DOI: 10.1007/s11095-023-03469-1.
70. 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. *Pediatr Drugs*. 1 de agosto de 2019;21(4):283-90. DOI: 10.1007/s40272-019-00341-x.
71. Britch SC, Babalonis S, Walsh SL. Cannabidiol: pharmacology and therapeutic targets. *Psychopharmacology*. 1 de enero de 2021;238(1):9-28. DOI: 10.1007/s00213-020-05712-8.
72. von Wrede R, Helmstaedter C, Surges R. Cannabidiol in the Treatment of Epilepsy. *Clin Drug Investig*. 2021;41(3):211-20. DOI: 10.1007/s40261-021-01003-y.
73. Ziobro J, Eschbach K, Sullivan JE, Knupp KG. Current Treatment Strategies and Future Treatment Options for Dravet Syndrome. *Curr Treat Options Neurol*. 13 de octubre de 2018;20(12):52. DOI: 10.1007/s11940-018-0537-y.
74. Knupp KG, Wirrell EC. Treatment Strategies for Dravet Syndrome. *CNS Drugs*. 1 de abril de 2018;32(4):335-50. DOI: 10.1007/s40263-018-0511-y.
75. Ngampoopun M, Nabangchang C, Suwanpakdee P. Survey of local cannabidiol use in parents of children with epilepsy in Thailand: the prevalence, perceptions, and knowledge. *J Cannabis Res*. 26 de julio de 2022;4:43. DOI: 10.1186/s42238-022-00155-8.
76. Holmes GL. Drug Treatment of Progressive Myoclonic Epilepsy. *Paediatr Drugs*. abril de 2020; 22(2):149-64. DOI: 10.1007/s40272-019-00378-y.
77. Franco V, Perucca E. Pharmacological and Therapeutic Properties of Cannabidiol for Epilepsy. *Drugs*. 1 de septiembre de 2019;79(13):1435-54. DOI: 10.1007/s40265-019-01171-4.
78. 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*. 1 de enero de 2019;33(1):47-60. DOI: 10.1007/s40263-018-0589-2.
79. 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):1207-15. DOI: 10.1007/s40263-021-00867-0.

80. 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*. 1 de junio de 2020;34(6):661-72. DOI: 10.1007/s40263-020-00726-4.
81. Gaston TE, Szaflarski JP. Cannabis for the Treatment of Epilepsy: an Update. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 8 de septiembre de 2018;18(11):73. DOI: 10.1007/s11910-018-0882-y.
82. Wang GS, Bourne DWA, Klawitter J, Sempio C, Chapman K, Knupp K, et al. Disposition of Oral Cannabidiol-Rich Cannabis Extracts in Children with Epilepsy. *Clin Pharmacokinet*. 1 de agosto de 2020;59(8):1005-12. DOI: 10.1007/s40262-020-00869-z.
83. 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*. septiembre de 2021;62(9):2218-27. DOI: 10.1111/epi.16974.
84. Fiani B, Sarhadi KJ, Soula M, Zafar A, Quadri SA. Current application of cannabidiol (CBD) in the management and treatment of neurological disorders. *Neurol Sci*. 1 de noviembre de 2020;41(11):3085-98. DOI: 10.1007/s10072-020-04514-2.
85. Lattanzi S, Trinka E, Striano P, Rocchi C, Salvemini S, Silvestrini M, et al. Highly Purified Cannabidiol for Epilepsy Treatment: A Systematic Review of Epileptic Conditions Beyond Dravet Syndrome and Lennox–Gastaut Syndrome. *CNS Drugs*. 1 de marzo de 2021;35(3):265-81. DOI: 10.1007/s40263-021-00807-y.
86. Hwang ST, Stevens SJ, Fu AX, Proteasa SV. Intractable Generalized Epilepsy: Therapeutic Approaches. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 26 de febrero de 2019;19(4):16. DOI: 10.1007/s11910-019-0933-z.
87. Armstrong D, Marsh E. Cannabidiol in Pediatric Epilepsy. *Curr Pediatr Rep*. 1 de marzo de 2018;6(1):26-9. DOI: 10.1007/s40124-018-0152-0.

Anexos

Tabla 2: Matriz de base de artículos analizados.

Nº	BASE DE DATOS	NOMBRE DEL ARTÍCULO	FECHA DE PUBLICACIÓN	DOI	ESTRATEGIA PICO				¿EL TÍTULO TIENE QUE VER CON EL TEMA?	¿EL ABSTRACTO O TEXTO TIENE QUE VER CON EL TEMA?	LA METODOLOGÍA ES CLARA Y COMPRENSIBLE	LOS RESULTADOS SON COHERENTES CON LOS OBJETIVOS	SE PUEDE ACCEDER AL CONTENIDO	¿EL ARTÍCULO SERÁ USADO?
					POBLACIÓN	INTERVENCIÓN	COMPARACIÓN	RESULTADOS						
1	Pub Med	<i>Cannabidiol Adverse Effects and Toxicity</i>	17 octubre 2019	10.2174/1570159X17666190603171901	Artículos sobre efectos adversos tras la administración de CBD	N/A	N/A	El CBD presenta efectos adversos a nivel de varios órganos y sistemas, pero con resolución espontánea en la mayoría de casos	SI	SI	SI	SI	SI	SI

2	Pub Med	<i>Long-term safety and efficacy of cannabidiol in children and adults with treatment resistant Lennox-Gastaut syndrome or Dravet syndrome: Expanded access progra</i>	ago sto 2019	DOI: 10.1016/j.epilepsyres.2019.03.015	Pacientes con Síndrome de Lennox Gastaut y Síndrome de Dravet	Uso de CBD	Comparación con placebo	El CBD mostró ser eficaz en la reducción del número de crisis	SI	SI	SI	SI	SI	SI
---	---------	--	--------------------	---	---	------------	-------------------------	---	----	----	----	----	----	----

		<i>m results</i>												
--	--	----------------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

3	Pub Med	<i>Efficacy and adverse event profile of cannabidiol and medicinal cannabis for treatment-resistant epilepsy: Systematic review and meta-analyses</i>	enero 2020	DOI: 10.1016/j.yebeh.2019.106635	Estudios de la eficacia y efectos adversos tras el uso de CBD en la epilepsia refractaria	Uso de CBD	Comparación con placebo	Los tratamientos con CBD fueron efectivos en comparación con el placebo	SI	SI	SI	SI	SI	SI
---	---------	---	------------	----------------------------------	---	------------	-------------------------	---	----	----	----	----	----	----

4	Pub Med	<i>Drug-drug interactions between antiepileptics and cannabinoids</i>	mayo 2019	DOI: 10.1080/17425255.2019.1605355	Artículos con información de los eventos presentados por la administración de CBD concomitante al uso de antiepilépticos	N/A	N/A	El CBD reduce la frecuencia de las convulsiones y los efectos adversos observados con mayor frecuencia fueron diarrea, somnolencia y falta de apetito.	SI	SI	SI	SI	SI	SI
5	Pub Med	<i>Toxicological properties of Δ9-tetrahydrocannabinol and</i>	1 marzo 2020	DOI: 10.2478/aiht-2020-71-3301	Artículos con información de la farmacología de los	N/A	N/A	Los eventos adversos más comunes en los pacientes tratados con CBD afectaron los siguientes sistemas: SNC (somnolencia, sedación), tracto	SI	SI	SI	SI	SI	SI

		cannabidiol			cannabinoides			gastrointestinal (menor apetito, diarrea), hígado (transaminasas más altas) y pulmones (neumonía).						
6	Pub Med	<i>Investigational cannabinoids in seizure disorders, what have we learned thus far?</i>	juni o 2018	DOI: 10.1080/13543784.2018.1482275	Artículos de la administración de CBD en pacientes con epilepsia refractaria	N/A	N/A	El CBD ha mostrado reducciones en la frecuencia de convulsiones con presentación de efectos adversos leves	SI	SI	SI	SI	SI	SI

7	Pub Med	<i>Cannabidiol for Epilepsy: New Hope on the Horizon?</i>	septiembre 2018	DOI: 10.1016/j.clinthera.2018.07.020	Artículos con información de la aplicación de CBD en pacientes con epilepsia refractaria	N/A	N/A	El CBD ha mostrado reducciones en las convulsiones de pacientes con epilepsia refractaria	SI	SI	SI	SI	SI	SI
8	Pub Med	<i>New therapeutic approach in Dravet syndrome and Lennox - Gastaut syndrome with</i>	30 abril 2021	DOI: 10.33588/rn.72S01.2021017	Pacientes epilépticos refractarios con síndrome de Dravet y síndrome de Lennox	Uso de antiepilépticos, entre ellos CBD (Epidiolex)	Comparación con grupo placebo	El CBD es seguro y eficaz como tratamiento adyuvante en pacientes con epilepsia refractaria asociada a síndrome de Dravet y Lennox - Gastaut. Los efectos adversos son leves a moderados. La elevación de transaminasas puede atribuirse al	SI	SI	SI	SI	SI	SI

		cannabidiol			- Gastaut			uso concomitante de valproato.						
9	Pub Med	<i>The safety, tolerability, and effectiveness of PTL-101, an oral cannabidiol formulation, in pediatric intractable epilepsy: A phase</i>	septiembre 2019	DOI: 10.1016/j.yebeh.2019.07.007	Pacientes pediátricos con epilepsia resistente al tratamiento	Utilización de CBD	Comparación con placebo	Existe reducción en la media de frecuencia de convulsiones, con presentación de efectos adversos en la mayoría de casos, pero leves.	SI	SI	SI	SI	SI	SI

		<i>II, open-label, single-center study</i>												
10	Cochrane Library	The role of cannabinoids in epilepsy treatment: a critical review of efficacy results from	enero 2020	10.1684/epd.2019.1124	Artículos sobre la utilización de CBD en la terapéutica de epilepsia resistente al tratamiento	Uso de CBD	N/A	Existe evidencia de la eficacia del CBD como fármaco concomitante para controlar las crisis convulsivas en la epilepsia refractaria	SI	SI	-	-	SI	SI

		clinical trials												
11	Cochrane Library	Cannabis for pediatric epilepsy: challenges and conundrums	19 de febrero 2018	10.5694/mja17.00699	Artículos sobre uso de CBD como fármaco o anticonvulsivante	Uso de CBD	N/A	El uso de CBD ha mostrado ser eficaz en la reducción de la frecuencia de convulsiones, sin embargo hace falta evidencia por parte de más ensayos.	SI	SI	-	-	SI	SI
12	Cochrane Library	Medical Cannabis for Intractable Epilepsy in	enero 2020	10.5041/RMMJ.10387	Artículos sobre uso de CBD en el tratamiento de	Utilización de CBD	N/A	El uso de CBD disminuye las convulsiones en pacientes con convulsiones refractarias	SI	SI	-	-	SI	SI

		Childhood: A Review			epilepsia refractaria										
13	Cochrane Library	Emerging Use of Epidiol ex (Cannabidiol) in Epilepsy	2020	10.5863/1551-6776-25.6.485	Artículos sobre el uso de CBD en el tratamiento de epilepsia refractaria	Uso de CBD	N/A	El CBd es eficaz en la reducción de la frecuencia de las convulsiones con efectos adversos que se pueden presentar pero en grado leve en la mayoría de los casos	SI	SI	-	-	SI	SI	
14	Cochrane Library	Cannabinoids in the Treatment of Epilepsy: A Review	octubre 2021	DOI/10.33590/emj/21-000951	Artículos del uso de CBdD en el tratamiento de la epilepsia	Uso de CBD	N/A	Reducción observada en la epilepsia refractaria tras la administración de CBd	SI	SI	-	-	SI	SI	

					refracta ria										
15	Coc hran e Libr ary	Efficac y of cannab inoids in pharma coresist ant epileps y: A narrativ e review of the literatur e	juni o 202 0	https://doi.org/10.17533/udea.iatreia.42	Artículo s sobre la eficacia del CBD en el tratami ento de epilepsi a refracta ria	Uso de CBD	N/A	Tras la administración de CBD se ha observado una reducción en las crisis de convulsiones	SI	SI	-	-	SI	SI	

16	Springer Link	Successful treatment of cannabinoid administration against refractory epilepsy in Batten disease : a case report	30 de septiembre de 2020	https://doi.org/10.1007/s10072-020-04763-1	Paciente con epilepsia refractaria con enfermedad de Batten	Uso de un extracto con CBD-THC y CBD puro	N/A	Se obtuvo una remisión de las crisis convulsivos tras uso de CBD en la enfermedad de Batten	SI	SI	SI	SI	SI	SI
17	Springer Link	Cannabinoids for the Treatment of Epilepsy: a Review	02 de abril 2020	https://doi.org/10.1007/s11940-020-00621-9	Artículos con utilización de CBD en el tratamiento de epilepsia	N/A	N/A	Existe una reducción de la frecuencia de convulsiones tras la administración de CBD.	SI	SI	NA	NA	SI	SI

					refracta ria										
18	Springer Link	Cannabinoïd-Based Therapies and Brain Development: Potential Harmful Effect of Early Modulation of the Endocannabinoid System	14 ago sto 2018	https://doi.org/10.1007/s40263-018-0550-4	Niños diagnosticados con epilepsia refractaria	Uso de CBD	N/A	El uso de Cannabidiol tiene beneficios en relación con la reducción de la gravedad y la frecuencia de las convulsiones	SI	SI	NA	NA	SI	SI	

19	Springer Link	Cannabinoids, TRPV and nitric oxide: the three ring circus of neuronal excitability	02 de diciembre 2019	https://doi.org/10.1007/s00429-019-01992-9	Artículos sobre la actividad anticonvulsiva del CBD en el tratamiento de epilepsia refractaria	N/A	N/A	Óxido nítrico sintasa neuronal surge como un objetivo común de los cannabinoides y TRPV1 en el que convergen sus acciones opuestas para regular la hiperexcitabilidad sostenida por calcio.	SI	SI	NA	NA	SI	SI
----	---------------	---	----------------------	---	--	-----	-----	---	----	----	----	----	----	----

20	Springer Link	Nature brings new avenues to the therapy of central nervous system diseases—An overview of possible treatments derived from natural products	22 de agosto 2019	https://doi.org/10.1007/s11427-019-9587-y	Publicaciones de tratamientos del sistema nervioso central con extractos naturales	Extractos naturales	N/A	Existen varios extractos naturales que sirven como tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central, como por ejemplo, el uso de CBD en la epilepsia refractaria	NO	SI	NA	SI	SI	SI
----	---------------	--	-------------------	---	--	---------------------	-----	--	----	----	----	----	----	----

21	Springer Link	Efficacy and Safety of Cannabidiol in Epilepsy: A Systematic Review and Meta-Analysis	03 de noviembre 2018	https://doi.org/10.1007/s40265-018-0992-5	Ensayos complementarios aleatorizados, controlados con placebo, simple o doble ciego de CBD oral en pacientes con epilepsia no controlada.	Administración de CBD	Comparación con placebo	Tras la administración de CBD se encontró una reducción en la frecuencia de convulsiones	SI	SI	SI	SI	SI	SI
----	---------------	---	----------------------	---	--	-----------------------	-------------------------	--	----	----	----	----	----	----

22	Springer Link	Efficacy and safety of medical cannabinoids in children: a systematic review and meta-analyses	06 de diciembre 2021	https://doi.org/10.1038/s41598-021-02770-6	Ensayos clínicos de cannabinoides en la epilepsia refractaria	Administración de CBD	Comparación con grupo placebo	En el síndrome de Dravet, el cannabidiol se asoció con una reducción en los eventos de convulsiones.	SI	SI	SI	SI	SI	SI
23	Springer Link	Cannabidiol in Pediatric Epilepsy	17 de enero 2018	https://doi.org/10.1007/s40124-018-0152-0	Publicaciones de pacientes con distintos tipos de epilepsia	Administración de CBD	Comparación con grupo placebo	El uso de CBD en pacientes con epilepsia refractaria (Lennox - Gastaut) ha sido bien tolerada, ha mostrado eficacia en la reducción de crisis y los efectos adversos presentados fueron leves o moderados.	SI	SI	NA	NA	SI	SI

24	Springer Link	Intractable Generalized Epilepsy: Therapeutic Approaches	26 de febrero 2019	https://doi.org/10.1007/s11910-019-0933-z	Ensayos de pacientes con epilepsia refractaria generalizada (incluidos síndrome de Dravet y Lennox-Gastaut)	Administración de antiepilépticos (CBD - Epidiol ex)	Comparación con grupo placebo	El CBD mostró mayor eficacia en la reducción de crisis en comparación a placebo. Las reacciones adversas fueron leves y transitorias. El CBD inhibe el metabolismo de clobazam.	SI	SI	NA	NA	SI	SI
----	---------------	--	--------------------	---	---	--	-------------------------------	---	----	----	----	----	----	----

25	Springer Link	Highly Purified Cannabidiol for Epilepsy Treatment: A Systematic Review of Epileptic Conditions Beyond Dravet Syndrome and Lennox – Gastaut Syndrome	22 de marzo 2021	https://doi.org/10.1007/s40263-021-00807-y	Estudios de uso de CBD en pacientes con epilepsia asociada a síndrome de Dravet y síndrome de Lennox – Gastaut	Uso de CBD altamente purificado	Comparación con grupo placebo	El CBD es útil como tratamiento complementario en conjunto con otros antiepilépticos, tales como clobazam o valproato. Se redujo la frecuencia de crisis entre un 46 - 53% de pacientes. Los efectos adversos evidenciados fueron leves, relacionados con la dosis administrada y la mayoría se resolvió al final del estudio.	SI	SI	SI	SI	SI	SI
----	---------------	--	------------------	---	--	---------------------------------	-------------------------------	--	----	----	----	----	----	----

26	Springer Link	Current application of cannabidiol (CBD) in the management and treatment of neurological disorders	16 de junio 2020	https://doi.org/10.1007/s10072-020-04514-2	Artículos de pacientes con patología neurológica tratados con CBD	Tratamiento de CBD purificado	Comparación con grupo placebo	El CBD reduce considerablemente la frecuencia de crisis y tiene un papel modulador de la respuesta inmunológica celular a nivel nervioso. Aunque es seguro su uso, se debe tener precaución en el manejo de dosis en pacientes pediátricos	SI	SI	NA	NA	SI	SI
27	Springer Link	Time to onset of cannabidiol treatment effects in Dravet syndrome: Analysis	15 julio 2021	https://doi.org/10.1111/epi.16974	Pacientes con epilepsia refractaria (Síndrome de Dravet)	Administración de Epidiol ex a dosis de 10 - 20 mg/kg/día	Comparación con grupo placebo	Alrededor del día 12 - 13 la reducción de crisis fue evidente. Los efectos adversos evidenciados fueron somnolencia, hiporexia y diarrea, aunque estos se resolvieron posteriormente.	SI	SI	SI	SI	SI	SI

		s from two random ized controll ed trials												
28	Spri nger Link	Disposi tion of Oral Canna bidiol- Rich Canna bis Extract s in Childre n with Epileps y	12 de febr ero 202 0	https:// doi.org/ 10.100 7/s402 62-020- 00869- z	Pacient es con epilepsi a de cualqui er origen	Uso de extract os de cannab is ricos en CBD	Canna bidiol purifica do (Epidio lex)	El Epidiolex presenta una mayor biodisponibilidad y eficacia frente a los extractos de cannabis ricos en cannabidiol	SI	SI	SI	SI	SI	SI

29	Springer Link	Cannabis for the Treatment of Epilepsy: an Update	08 de septiembre 2018	https://doi.org/10.1007/s11910-018-0882-y	Estudios de pacientes con epilepsia, entre ellos estudios de pacientes con formas refractarias de epilepsia asociadas a trastornos genéticos	Tratamiento con CBD	Comparación con grupo placebo	El uso de CBD muestra cierta mejoría en el estado clínico de los pacientes en los diversos estudios, con tasa global de respuesta cercana al 54%	SI	SI	NA	NA	SI	SI
----	---------------	---	-----------------------	---	--	---------------------	-------------------------------	--	----	----	----	----	----	----

30	Springer Link	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	30 de abril 2020	https://doi.org/10.1007/s40263-020-00726-4	Pacientes con epilepsia (entre ellos, epilepsia refractaria)	Tratamiento con CBD altamente purificado (Epidiolex)	Comparación con grupo placebo	El uso de CBD es seguro en el tratamiento de epilepsia, puede conducir a elevaciones de antiepilépticos administrados concomitantemente	NO	SI	NA	NA	SI	SI
----	---------------	---	------------------	---	--	--	-------------------------------	---	----	----	----	----	----	----

		Epileps y												
--	--	--------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

31	Springer Link	Effect of Cannabidiol on Interictal Epileptiform Activity and Sleep Architecture in Children with Intractable Epilepsy: A Prospective Open-Label Study	22 de octubre 2021	https://doi.org/10.1007/s40263-021-00867-0	Pacientes con epilepsia refractaria	Tratamiento de CBD purificado	Comparación con grupo placebo	Se sugiere fuertemente el uso de CBD para reducir las descargas epileptiformes intersticiales en pacientes con epilepsia refractaria y medicación concomitante	SI	SI	SI	SI	SI	SI
----	---------------	--	--------------------	---	-------------------------------------	-------------------------------	-------------------------------	--	----	----	----	----	----	----

32	Springer Link	Long-Term Safety, Tolerability, and Efficacy of Cannabidiol in Children with Refractory Epilepsy: Results from an Expanded Access Program in the US	20 de noviembre 2018	https://doi.org/10.1007/s40263-018-0589-2	Pacientes pediátricos con epilepsia refractaria	Uso de CBD	Comparación con grupo placebo	El uso de CBD es relativamente seguro para el tratamiento de epilepsia refractaria, produce incremento de las concentraciones de antiepilépticos concomitantes y la mayor parte de efectos adversos son leves a moderados	NO	SI	SI	SI	SI	SI
----	---------------	---	----------------------	---	---	------------	-------------------------------	---	----	----	----	----	----	----

33	Springer Link	Pharmacological and Therapeutic Properties of Cannabidiol for Epilepsy	01 de agosto 2019	https://doi.org/10.1007/s40265-019-01171-4	Artículos de pacientes con epilepsia refractaria asociada a diversas patologías	Uso de CBD	Comparación con grupo placebo	El uso de CBD ha mostrado eficacia en el tratamiento de epilepsias refractarias asociados a patologías variadas	SI	SI	NA	NA	SI	SI
34	Springer Link	Drug Treatment of Progressive Myoclonic Epilepsy	14 de junio 2020	https://doi.org/10.1007/s40272-019-00378-y	Artículos de pacientes con síndrome mesoepilépticos refractarios	Uso de antiepilépticos (CBD en solución)	Comparación con grupo placebo	EL uso de CBD ha mostrado eficacia en reducir la frecuencia de crisis, y esta es mayor en pacientes con síndrome de Dravet	SI	SI	NA	NA	SI	SI

35	Springer Link	Survey of local cannabidiol use in parents of children with epilepsy in Thailand: the prevalence, perceptions, and knowledge	26 de julio 2022	https://doi.org/10.1186/s42238-022-00155-8	Pacientes con epilepsia refractaria	Uso de cannabidiol	NA	El uso de aceite de CBD 1 - 4 gotas 1 - 2 veces al día ha mostrado una mejoría sustancial	SI	SI	SI	SI	SI	SI
36	Springer Link	Treatment Strategies for Dravet Syndrome	28 de marzo 2018	https://doi.org/10.1007/s40263-018-0511-y	Estudios de pacientes con síndrome de Dravet	Antiepilépticos (cannabidiol y otros)	Comparación con grupo placebo	El uso de CBD se considera seguro y eficaz para el tratamiento de crisis relacionadas con el síndrome de Dravet	NO	SI	SI	SI	SI	SI

37	Springer Link	Current Treatment Strategies and Future Treatment Options for Dravet Syndrome	13 de octubre 2018	https://doi.org/10.1007/s11940-018-0537-y	Estudios de pacientes con síndrome de Dravet	Administración de fármacos anticonvulsivos y CBD en pacientes con síndrome de Dravet	Comparación con grupo placebo	El uso de CBD es una alternativa segura para el tratamiento de epilepsia, incluida la forma refractaria) en pacientes con síndrome de Dravet	SI	SI	NA	NA	SI	SI
38	Springer Link	Cannabidiol in the Treatment of Epilepsy	9 de febrero 2021	https://doi.org/10.1007/s40261-021-01003-y	Artículos de pacientes con Síndrome de Dravet y Lennox Gastaut	Administración de CBD purificado	Controlado con placebo	El uso de CBD es seguro y eficaz para el tratamiento de epilepsia refractaria asociada a síndrome de Dravet, Lennox - Gastaut y complejo de la esclerosis tuberosa	SI	SI	NA	NA	SI	SI

39	Springer Link	Cannabidiol: pharmacology and therapeutic targets	21 de noviembre 2020	https://doi.org/10.1007/s00273-020-05712-8	Adultos sanos/ epilepsia refractaria y niños con síndrome de Dravet	Administración de CBD purificado vía oral	NA	Se obtuvieron datos sobre farmacocinética, seguridad, tolerancia del uso de CBD en el tratamiento de epilepsia refractaria y otras afecciones neurológicas.	SI	SI	NA	NA	SI	SI
40	Springer Link	Purified Cannabidiol for Treatment of Refractory Epilepsies in Pediatric Patients with Developmental and Epilepti	10 de junio 2019	https://doi.org/10.1007/s40272-019-00341-x	Pacientes con encefalopatía epiléptica del desarrollo y epilepsia refractaria	Terapia a base de CBD purificado	Comparación con grupo placebo	El CBD ha mostrado efectos benéficos en la reducción de crisis en pacientes con encefalopatía epiléptica del desarrollo (con epilepsia refractaria), con una seguridad aceptable.	SI	SI	SI	SI	SI	SI

		c Enceph alopath y												
--	--	-----------------------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

41	Springer Link	Cannabidiol for the Treatment of Brain Disorders: Therapeutic Potential and Routes of Administration	12 de enero 2023	https://doi.org/10.1007/s11095-023-03469-1	Pacientes con trastornos cerebrales (Síndrome de Dravet, epilepsia refractaria, Síndrome de Lennox - Gastaut, complejo de esclerosis tuberosa, Parkinson, Huntington)	Terapia a base de CBD purificado	Comparación con grupo placebo	El uso de CBD purificado ha mostrado una reducción significativa de crisis en pacientes con epilepsia refractaria, secundaria a síndrome de Dravet, Lennox - Gastaut y complejo de la esclerosis tuberosa.	SI	SI	NA	NA	SI	SI
----	---------------	--	------------------	---	---	----------------------------------	-------------------------------	--	----	----	----	----	----	----

42	Springer Link	Recent Advances in the Drug Treatment of Dravet Syndrome	23 de septiembre 2019	https://doi.org/10.1007/s40263-019-00666-8	Pacientes con síndrome de Dravet	Terapias farmacológicas y no farmacológicas (fármacos antiepilépticos, dieta cetogénica, estimulación del nervio vago, CBD)	NA	La biodisponibilidad de CBD es de solo 6% por metabolismo de primer paso hepático. En un periodo entre 2014 y 2015, las convulsiones motoras se redujeron en 36,5% y el 4% estuvo libre de todas las convulsiones motoras.	SI	SI	NA	NA	SI	SI
43	Springer Link	The use of medical cannabis in pediatric palliative	21 de noviembre 2021	https://doi.org/10.1186/s13052-021-01179-1	Pacientes con dolor crónico y epilepsia	Terapia con Cannabis medicinal	NA	El uso de extracto de cannabis medicinal puede reducir la frecuencia e intensidad de las crisis. Aunque se produjeron eventos adversos, fueron	SI	SI	NA	NA	SI	SI

		e care: a case series			refracta ria			leves y transitorias, no se suspendió el tratamiento hasta el final del estudio.						
44	Spri nger Link	Therap eutic Efficac y of Canna bidiol (CBD): a Review of the Eviden ce From Clinical Trials and Human Laborat ory Studies	01 de sept iem bre 202 0	https://doi.org/10.1007/s40429-020-00326-8	Pacient es con trastorn os neuroló gicos (epilep sia, ansied ad, esquizo frenia y trastorn os por consu mo de sustanc ias)	Terapi a con CBD purifica do	NA	Existe evidencia de alta calidad que respalda el uso de CDB purificado en el tratamiento de distintos tipos de epilepsia, entre ellas, epilepsia refractaria asociada a síndrome de Dravet, síndrome de Lennox - Gastaut y el complejo de esclerosis tuberosa.	SI	SI	NA	NA	SI	SI

45	Springer Link	A Practical Guide to the Treatment of Dravet Syndrome with Anti-Seizure Medication	14 de febrero 2022	https://doi.org/10.1007/s40263-022-00898-1	Pacientes con epilepsia refractaria (Síndrome de Dravet)	Tratamiento con valproato y clobazam como terapia principal, y cannabidiol y fenfluramina como terapias de escala	NA	El CBD ha sido bien tolerado en pacientes con síndrome de Dravet y síndrome de Lennox - Gastaut. Las tasas de respuesta fueron mayores (42,6 - 49,3%) en comparación con el placebo (26,2 - 27,1%), esta eficacia aumenta con el uso de clobazam.	SI	SI	NA	NA	SI	SI
----	---------------	--	--------------------	---	--	---	----	---	----	----	----	----	----	----

46	Springer Link	A Phase 1, Randomised, Placebo-Controlled, Dose Escalation Study to Investigate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Cannabidiol in Fed Healthy Volunteers	14 de mayo 2020	https://doi.org/10.1007/s13318-020-00624-6	Voluntarios sanos 18 - 48 años, con IMC entre 23 - 30 kg/m2, sin abuso de sustancias	Formulación oral de CBD de 5, 10, 20 mg/kg	Comparación con grupo placebo	El tratamiento con CBD fue bien tolerado. Se informó al menos un efecto adverso en 42% de pacientes.	SI	SI	SI	SI	SI	SI
----	---------------	--	-----------------	---	--	--	-------------------------------	--	----	----	----	----	----	----

47	Springer Link	Cannabis and the Developing Adolescent Brain	18 de abril 2020	https://doi.org/10.1007/s40501-020-00202-2	Adolescentes en desarrollo	Consumo de cannabis/cannabinoides (CBD)	Comparación con grupo placebo	El tratamiento con Epidiolex en pacientes con Síndrome de Dravet y Síndrome de Lennox - Gastaut ha mostrado eficacia para la reducción de frecuencia de crisis, pero se menciona que se limita a eficacia a corto plazo y no se ha tomado en cuenta efectos a largo plazo	SI	SI	NA	NA	SI	SI
48	Springer Link	Efficacy and Safety of Adjunctive Cannabidiol in Patients with Lennox - Gastaut	21 de agosto 2018	https://doi.org/10.1007/s40263-018-0558-9	Pacientes con Síndrome de Lennox - Gastaut con epilepsia refractaria y no refractaria	Tratamiento con CBD purificado	Revisión de comparación con grupo placebo	Reducción mayor o igual al 50% de la frecuencia de crisis 45,3% del grupo de CBD y reducción del 100% en 5,5% del grupo de CBD. Las tasas de reducción mayor al 50% de las convulsiones sin caída fueron 49,4% para el grupo CBD.	SI	SI	SI	SI	SI	SI

		Syndro me: A System atic Review and Meta- Analysi s												
--	--	---	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

49	Springer Link	A Phase I, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Single Ascending Dose, Multiple Dose, and Food Effect Trial of the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Highly	30 de octubre 2018	https://doi.org/10.1007/s40263-018-0578-5	Pacientes voluntarios sanos	Administración de CBD a dosis ascendente de 1500, 3000, 4500 y 6000 mg	Comparación con grupo placebo	La administración de CBD fue bien tolerada. Se presentaron efectos adversos leves como náusea, diarrea, cefalea y somnolencia, en mayor proporción respecto al placebo	SI	SI	SI	SI	SI	SI
----	---------------	---	--------------------	---	-----------------------------	--	-------------------------------	--	----	----	----	----	----	----

		Purified Canna bidiol in Healthy Subject s												
--	--	---	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

50	Springer Link	Adjunctive Cannabidiol in Patients with Dravet Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Efficacy and Safety	10 de febrero 2020	https://doi.org/10.1007/s40263-020-00708-6	Pacientes con epilepsia refractaria (Síndrome de Dravet)	Tratamiento con CBD purificado	Comparación con grupo placebo	El tratamiento con CBD adyuvante, en conjunto con FAE reduce considerablemente la frecuencia de crisis convulsivas en comparación con placebo.	SI	SI	SI	SI	SI	SI
----	---------------	---	--------------------	---	--	--------------------------------	-------------------------------	--	----	----	----	----	----	----