

EFICACIA DEL CANNABIDIOL EN EPILEPSIA REFRACTARIA: REVISIÓN DE ALCANCE SOBRE REDUCCIÓN DE CRISIS FRENTE A PLACEBO Y TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO COMBINADO

JACSON FRANCISMO ARGINIEGAS CHAMORRO¹, VALERIA SANCLEMENTE-CARDOZA², LIZETH DAYANA NOREÑA-BUITRÓN³, JOSE LUIS ESTELA ZAPE^{4*}

1. Facultad de Ciencias de la Salud, Fundación Universitaria María Cano, Cali- Colombia.

2. Facultad de Salud, Escuela de Salud Pública, Universidad del Valle, Cali- Colombia.

3. Facultad de Ciencias de la Salud, Fundación Universitaria María Cano, Cali- Colombia.

4. Facultad de Salud, Universidad Santiago de Cali, Cali- Colombia. Facultad de Salud, Posgrado en Ciencias Biomédicas, Universidad del Valle, Cali- Colombia. Docente Asociada de la Universidad de Caldas.

Resumen

Introducción: La epilepsia refractaria constituye un reto clínico debido a la resistencia a múltiples fármacos antiepilepticos, impactando negativamente el control convulsivo y la calidad de vida. En este contexto, el cannabidiol (CBD) surge como opción terapéutica adyuvante.

Objetivo: Evaluar la eficacia del CBD en la reducción de convulsiones en epilepsia refractaria, comparando su efecto frente a placebo y tratamientos farmacológicos combinados.

Métodos: Se realizó una revisión en PubMed, ScienceDirect, Scopus y Web of Science, empleando términos específicos como “Cannabinoids” y “Drug-Resistant Epilepsy”. La selección incluyó filtrado independiente y aplicación de criterios de inclusión antes de lectura crítica, extracción de datos y evaluación del riesgo de sesgo.

Resultados: De 2,909 artículos identificados, se incluyeron 26 estudios con seguimiento de 10 semanas a 3 años. Las dosis de CBD variaron según la población; la crisis tónico-clónica generalizada fue la más frecuente (66%). Todos los pacientes recibían terapia antiepiléptica concomitante. La adición de CBD redujo la frecuencia convulsiva entre 28% a 14 semanas y hasta 75% a 7 meses. En síndrome de Lennox-Gastaut, la reducción media mensual fue 36.5%. En síndrome de Dravet, el CBD moduló el calcio intracelular vía receptores GPR55 y canales VDAC1, disminuyendo la excitabilidad neuronal. Los efectos adversos reportados incluyeron somnolencia, anorexia y diarrea en 5% de pacientes.

Conclusiones: El CBD demostró eficacia en epilepsia refractaria, especialmente en dosis de 25-50 mg/kg/día, con perfil de seguridad favorable, constituyendo una alternativa terapéutica en casos resistentes a tratamientos convencionales.

Palabras clave: Cannabidiol; Epilepsia; Anticonvulsivantes; Agonistas de Receptores de GABA-A; Epilepsia Refractaria.

EFFICACY OF CANNABIDIOL IN DRUG-RESISTANT EPILEPSY: A SCOPING REVIEW ON SEIZURE REDUCTION COMPARED TO PLACEBO AND COMBINED PHARMACOTHERAPY

Abstract

Introduction: Refractory epilepsy poses a clinical challenge due to resistance to multiple antiepileptic drugs, adversely affecting seizure control and quality of life. In this context, cannabidiol (CBD) has emerged as an adjunct therapeutic option.

* Dirección de correo electrónico: jose.estela55@gmail.com

Objective: To evaluate the efficacy of CBD in reducing seizures in refractory epilepsy patients, comparing its effect against placebo and combined pharmacological treatments.

Methods: A systematic review was conducted in PubMed, ScienceDirect, Scopus, and Web of Science using specific keywords such as "Cannabinoids" and "Drug-Resistant Epilepsy." Study selection involved independent screening and application of inclusion criteria prior to critical appraisal, data extraction, and risk of bias assessment.

Results: From 2,909 identified articles, 26 studies were included with follow-up ranging from 10 weeks to 3 years. CBD dosages varied across populations; generalized tonic-clonic seizures were the most prevalent (66%). All patients received concomitant antiepileptic therapy. Adjunctive CBD reduced seizure frequency by 28% at 14 weeks and up to 75% at 7 months. In Lennox-Gastaut syndrome, the mean monthly seizure reduction was 36.5%. In Dravet syndrome, CBD modulated intracellular calcium via GPR55 receptors and VDAC1 channels, decreasing neuronal excitability. Reported adverse effects included somnolence, anorexia, and diarrhea in 5% of patients.

Conclusions: CBD demonstrated efficacy in refractory epilepsy, particularly at doses of 25–50 mg/kg/day, with a favorable safety profile, representing a therapeutic alternative in cases resistant to conventional treatments.

Keywords: Cannabidiol; Epilepsy; Anticonvulsants; GABA-A Receptor Agonists; Drug Resistant Epilepsy.

INTRODUCCIÓN

La epilepsia refractaria (ERF) se define por la persistencia de convulsiones tras al menos dos intentos terapéuticos fallidos. Esta condición afecta aproximadamente al 30% de los pacientes con epilepsia¹⁻³ y se relaciona con alteraciones moleculares y genéticas, como modificaciones en los receptores GABA-A, responsables de mediar la neurotransmisión inhibitoria, y disfunciones en el plegamiento de subunidades que disminuyen la inhibición sináptica. Estas alteraciones incrementan la excitabilidad neuronal, favoreciendo la generación de crisis epilépticas.^{4,5}

El mal plegamiento proteico también puede afectar el funcionamiento de canales iónicos y neurotransmisores, perpetuando la actividad epiléptica. Por ejemplo, el síndrome de Dravet se asocia a mutaciones en el gen SCN1A que alteran el plegamiento de las proteínas de los canales de sodio.^{6,7} Además, la ERF puede originarse por malformaciones congénitas, infecciones cerebrales u otros trastornos, como el síndrome de Angelman, caracterizado por defectos en subunidades que contribuyen a la refractariedad.^{8,9}

El cannabidiol (CBD) ha sido evaluado como tratamiento complementario en epilepsias refractarias, especialmente en pacientes con resistencia a fármacos convencionales. Estudios^{7,10} sugieren que el CBD puede reducir la frecuencia de convulsiones en ciertas poblaciones. Por ejemplo, en un estudio con 54 pacientes,¹¹

la adición de CBD disminuyó la frecuencia de crisis en un 42%, con efectos secundarios frecuentes como somnolencia y diarrea, pero con buena tolerabilidad general.

En síndromes altamente refractarios como Dravet y Lennox-Gastaut (LGS), algunos estudios³ indican que la adición de CBD al tratamiento estándar reduce la frecuencia de crisis. En un ensayo con pacientes con síndrome de Dravet,¹² el grupo tratado con CBD mostró una reducción del 49% en la frecuencia de convulsiones, frente a un 39% en el grupo con tratamiento convencional. De forma similar, en pacientes con LGS,¹³ se reportó una disminución del 44% en la incidencia de crisis comparado con un 37% en el grupo control.

No obstante, la variabilidad en la respuesta al CBD y entre pacientes subraya la necesidad de investigaciones adicionales para identificar los factores determinantes de eficacia.¹⁴⁻¹⁶ Investigaciones previas¹⁷⁻²⁰ indican que el CBD modula el sistema endocannabinoide, así como receptores de serotonina y canales TRPV1, afectando la excitabilidad neuronal y mostrando propiedades neuroprotectoras. Sin embargo, la interacción del CBD con los receptores GABA-A y su posible influencia en el plegamiento proteico requieren mayor estudio. El mecanismo de acción completo del CBD permanece parcialmente desconocido, con vacíos relevantes en la comprensión de su interacción con mecanismos moleculares asociados a la refractariedad.^{21,22}

Aunque algunos estudios^{23,24} sugieren eficacia po-

tencial del CBD en otras formas de epilepsia refractaria, como esclerosis tuberosa (TSC) y espasmos infantiles, los datos siguen siendo preliminares. Se observan reducciones iniciales en la frecuencia de crisis, pero se necesita evidencia más sólida para confirmar estos hallazgos.

A pesar de estos avances, persiste incertidumbre sobre la heterogeneidad en la respuesta terapéutica, complicando la aplicación clínica. La evidencia disponible señala eficacia potencial del CBD en diversas epilepsias refractarias, pero requiere validación mediante estudios controlados de mayor escala que permitan optimizar su uso y comprender mejor su interacción con mecanismos moleculares.^{4,22,25} Esta variabilidad resalta la necesidad de enfoques personalizados, orientados a identificar subgrupos de pacientes con mayor probabilidad de beneficio.

En consecuencia, esta revisión tiene como objetivo analizar el impacto del CBD en la reducción de convulsiones en epilepsia refractaria, comparando su eficacia frente a placebo y tratamientos farmacológicos combinados.

METODOLOGÍA

La presente revisión de alcance se realizó conforme a las directrices estipuladas por la declaración PRISMA-ScR (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews).²⁶

Estrategia de búsqueda

- Fuentes de búsqueda

La recopilación de los datos se efectuó en las bases de datos: PubMed, ScienceDirect, Web of Science y Scopus.

- Pregunta de investigación

La presente investigación se centra en la siguiente pregunta: ¿El tratamiento con CBD produce una reducción significativa en la frecuencia de las convulsiones en pacientes con epilepsia refractaria, en comparación con placebo o tratamientos farmacológicos convencionales (monoterapia o politerapia)? Esta pregunta se formuló utilizando el marco de la estrategia PICO:

- P (Población): Pacientes con epilepsia refractaria, definida como aquella que no responde a al menos dos fármacos antiepilépticos previos.
- I (Intervención): Tratamiento con CBD.
- C (Comparación): Placebo o tratamientos farmacológicos convencionales (monoterapia o politerapia).
- O (Resultado): Reducción en la frecuencia de las convulsiones, efectos adversos y mejora en la calidad de vida.

- Términos de búsqueda

Con la intención de orientar la búsqueda conforme a la pregunta de investigación, se diseñó una estrategia de búsqueda que incorporó términos normalizados DeCS/MeSH, utilizando los operadores booleanos “OR” y “AND”. La formulación de búsqueda se estructuró de la siguiente manera: (((Cannabinoids) OR (Cannabidiol)) OR (Cannabinoid Receptor Agonists)) AND (Epilepsy)) AND (Drug Resistant Epilepsy). A continuación, se detallan las estrategias de búsqueda empleadas en las distintas bases de datos (ver Tabla I).

Tabla I. Estrategias de búsqueda utilizadas para las diferentes bases de datos

| Base de datos | Campos | Ecuación de búsqueda | Artículos encontrados |
|----------------|---------------------------------|--|-----------------------|
| PubMed | Todos los campos | (((Cannabinoids) OR (Cannabidiol)) OR (Cannabinoid Receptor Agonists)) AND (Epilepsy)) AND (Drug Resistant Epilepsy) | 305 |
| ScienceDirect | Todos los campos | (((Cannabinoids) OR (Cannabidiol)) OR (Cannabinoid Receptor Agonists)) AND (Epilepsy)) AND (Drug Resistant Epilepsy) | 1,747 |
| Web of Science | Todos los campos | (((Cannabinoids) OR (Cannabidiol)) OR (Cannabinoid Receptor Agonists)) AND (Epilepsy)) AND (Drug Resistant Epilepsy) | 309 |
| Scopus | Título, resumen, palabras clave | (((Cannabinoids) OR (Cannabidiol)) OR (Cannabinoid Receptor Agonists)) AND (Epilepsy)) AND (Drug Resistant Epilepsy) | 548 |

- Criterios de elegibilidad y exclusión

Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados y no aleatorizados, así como estudios observacionales, de cohorte o investigaciones clínicas que evaluaron el efecto del CBD como complemento de tratamientos anticonvulsivantes en pacientes de cualquier edad diagnosticados con epilepsia refractaria a medicamentos. Se consideraron estudios que compararon la adición de CBD con un grupo control que recibió tratamiento anticonvulsivante estándar o placebo. Se incluyeron investigaciones publicadas en idiomas español, inglés, chino, francés, portugués y alemán, disponibles en las bases de datos seleccionadas.

Se excluyeron estudios transversales, preclínicos, informes de casos, series de casos, así como revisiones o metaanálisis. También se rechazaron estudios con diseño inapropiado, datos incompletos o faltantes, y publicaciones no disponibles en su totalidad en formato de texto completo.

Selección de estudios

Se realizó una evaluación sistemática de los títulos y resúmenes de los estudios recuperados, excluyendo aquellos que no cumplían con los objetivos predefinidos para la revisión. Los resúmenes que cumplían con los criterios de inclusión fueron evaluados en detalle, y los estudios que no cumplían los criterios fueron descartados. Las discrepancias surgidas durante el proceso de selección fueron resueltas mediante consenso entre los autores.

Extracción y síntesis de datos

Los estudios seleccionados fueron revisados de manera independiente, extrayendo datos relevantes sobre el diseño, la metodología, los resultados y las conclusiones de cada uno. Se realizó una síntesis narrativa de los datos extraídos. Adicionalmente, se elaboró un diagrama de flujo con el propósito de representar visualmente los estudios incluidos en la revisión. A partir de los datos sintetizados, se evaluó el impacto del CBD en la reducción de convulsiones en epilepsia refractaria, comparando la eficacia frente a placebo y tratamientos farmacológicos combinados.

Evaluación de la calidad y riesgo de sesgo

La evaluación de la calidad de los estudios se llevó a cabo de manera ciega e independiente, utilizando las escalas PEDro²⁷ y MINORS.²⁸ La escala PEDro²⁷ se empleó para evaluar la calidad de los ensayos clínicos con-

trolados, con énfasis en aspectos como la aleatorización de los participantes, el ocultamiento de la asignación, el cegamiento en las evaluaciones y el uso de métodos estandarizados para la medición de los resultados. Por otro lado, la escala MINORS²⁸ se aplicó a los estudios no aleatorizados, valorando aspectos como la inclusión prospectiva de los pacientes, el cálculo del tamaño de la muestra y el cegamiento del evaluador.

RESULTADOS

En la búsqueda inicial a través de las bases de datos, se identificaron un total de 2.909 resultados. Tras la eliminación de duplicados, se procedió al análisis de 2.891 artículos. Posteriormente, después de aplicar los criterios de inclusión y exclusión a los documentos completos, se seleccionaron 26 estudios (Figura I) que cumplían con los objetivos establecidos en esta investigación.

Calidad metodológica

Los estudios incluidos presentaron un enfoque metodológico diverso. El 20 % (n = 6) correspondió a ensayos clínicos, cuya calidad metodológica se evaluó mediante la escala PEDro,²⁷ obteniendo puntuaciones entre 5 y 9 puntos (ver Figura II). El 80 % restante (n = 20) consistió en estudios observacionales de tipo cohortes y casos y controles, evaluados con la escala MINORS,²⁸ con puntuaciones que oscilaron entre 5 y 9 puntos (ver Figura III).

Características de los estudios incluidos

Se analizaron 26 estudios que evaluaron la adición de cannabidiol (CBD) a esquemas anticonvulsivantes en pacientes con epilepsia farmacorresistente, con el objetivo de determinar el efecto sobre la reducción de la frecuencia de convulsiones. El 23 % (n = 7) de los estudios se centró en el síndrome de Dravet, otro 23 % (n = 7) en el síndrome de Lennox-Gastaut y el 54 % restante (n = 12) incluyó poblaciones con epilepsias de diversas etiologías. La Tabla II presenta un resumen estructurado de las características metodológicas y los resultados clínicos de los estudios incluidos.

Características de los participantes

Las edades generales comprendidas en los artículos incluidos fueron de 0 a 75 años, de los cuales el 20% n= (6) incluyeron solo pacientes adultos, 33% n= (8) trabajaron solo pacientes pediátricos entre 1 y 18 años y el 53% restante n= (12) decidieron estudiar ambas poblaciones.

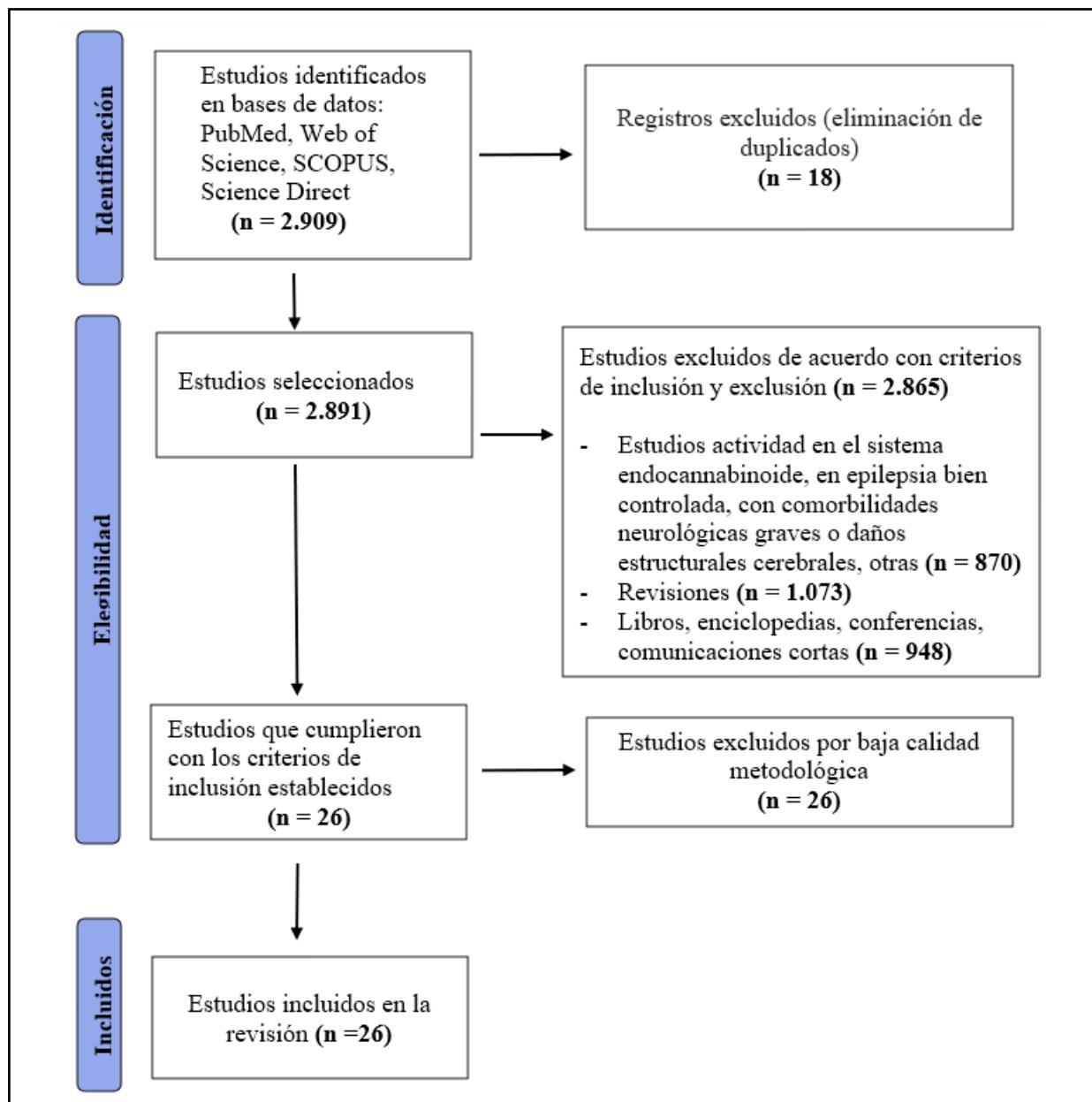
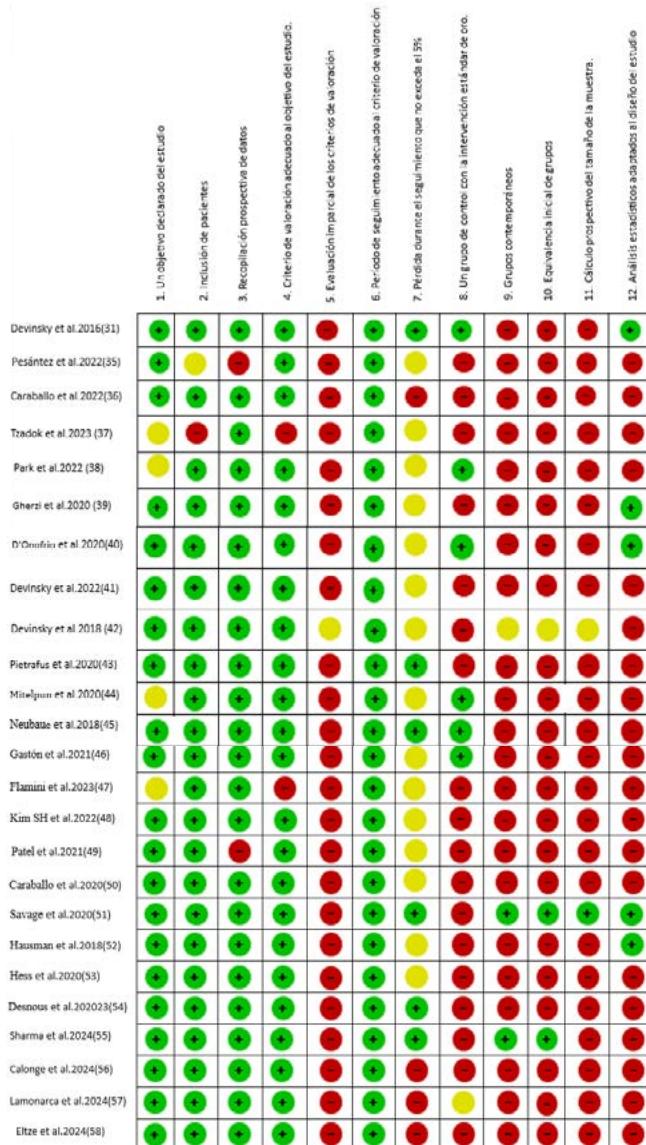


Figura I. Flujograma del proceso de selección de los estudios.

Análisis de los estudios incluidos

Los estudios incluidos reportaron un tiempo de seguimiento que osciló entre 10 semanas y 3 años, con dosis de cannabidiol (CBD) variables según la población estudiada. El tipo de crisis más frecuente fue la convulsión tónico-clónica generalizada, presente en el 66 % de los pacientes (n = 20). Todos los participantes recibían tratamiento concomitante con fármacos antiepilépticos, siendo los más utilizados el clonaz-

epam, el valproato (en sus distintas formulaciones) y la carbamazepina. En términos generales, los estudios describieron que la adición de CBD al tratamiento estándar se asoció con una reducción de la frecuencia de las convulsiones. No obstante, Devinsky et al. (2017)²⁹ reportaron que aproximadamente el 5 % de los pacientes presentó efectos adversos relacionados con el uso de CBD, destacándose somnolencia, disminución del apetito y diarrea.



● Informado y adecuado ■ No informado □ Informado pero inadecuado

Figura II. Escala MINORS para estudios comparativos (Cohortes y Casos y controles)

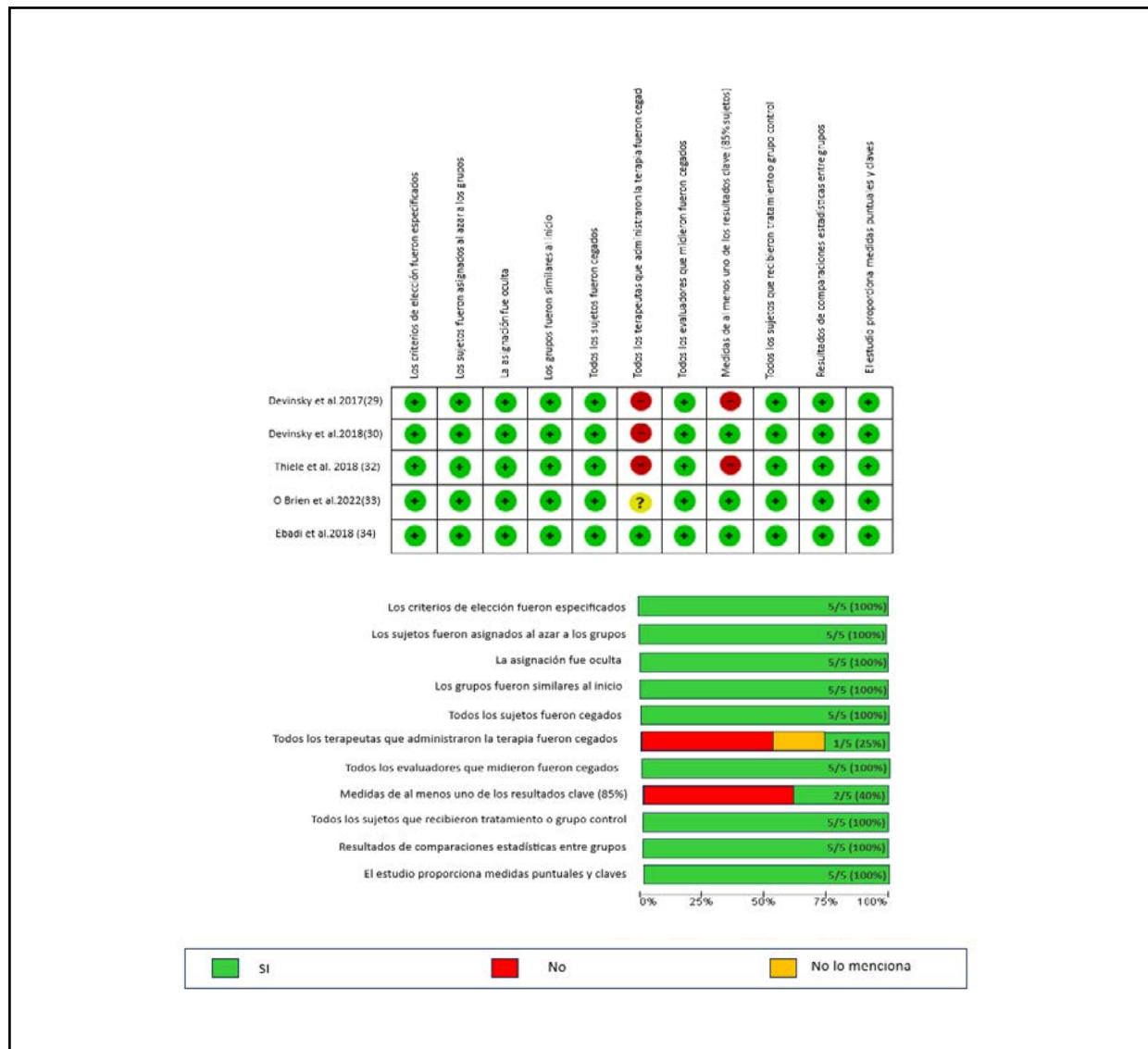


Figura III. Escala PEDro para ensayos clínicos.

El síndrome de Dravet se describe como una encefalopatía epiléptica grave causada por mutaciones con pérdida de función en el gen SCN1A, que codifica la subunidad $\alpha 1$ de los canales de sodio dependientes de voltaje, caracterizándose por crisis prolongadas y refractarias.^{37,42} La evidencia indica que el CBD modula el calcio intracelular a través de los receptores acoplados a proteína G (GPR55) y la proteína VDAC1, un canal aniónico dependiente de voltaje, contribuyendo a disminuir la excitabilidad neuronal.^{40,54} Clínicamente, se reportaron reducciones en la frecuencia mensual de convulsiones de hasta un 28 % tras 14 semanas de trata-

miento²⁹ y del 75 % tras 7 meses,⁴⁰ respaldando la eficacia del CBD en este contexto.

Por otro lado, el síndrome de Lennox-Gastaut se define como una encefalopatía epiléptica caracterizada por deterioro cognitivo severo, múltiples tipos de crisis y patrones electroencefalográficos anormales.³⁷ Según los hallazgos de Thiele et al. (2018),³² la administración de CBD produjo una reducción significativa en la frecuencia de las crisis epilépticas observada ya a los seis días de iniciado el tratamiento,⁴⁸ con una reducción media del 36,5 % en la frecuencia mensual de convulsiones.⁵⁸

Tabla II. Características metodológicas y resultados clínicos de estudios sobre CBD en epilepsia farmacorresistente.

| Autor/ año | Diseño de estudio | Sexo (H/M) | Edad (años) | Condición patológica | Tiempo de seguimiento | Grupo (n) | Medicamentos concomitantes | Efectos adversos | Frecuencia convulsiones basal (%) | Reducción convulsiones (%) | Deserción |
|------------------------------|---|----------------|-------------|---|-----------------------|--|---|--|------------------------------------|----------------------------|-----------|
| Devinsky et al. (2017) (29) | ECA doble ciego controlado con placebo | 48% / 52% | 2,3-18,4 | Síndrome de Dravet | 14 semanas | CBD (61) / Placebo (59) | Clobazam, Valproato, Estiripentol, Levetiracetam, Topiramato | Diarrea, vómitos, fatiga, pirexia, somnolencia / - | 12,4 / 14,9 | 5,9 / 14,1 | 9 / 3 |
| Devinsky et al. (2018) (30) | ECA doble ciego, controlado con placebo | 57,3% / 42,7% | 2-55 | Síndrome de Lennox-Gastaut | 14 semanas | CBD 10 mg (73) / CBD 20 mg (76) / Placebo (76) | Clobazam, Valproato, Levetiracetam, Lamotrigina | Somnolencia, disminución del apetito, diarrea / - | 36,4 / 38,4 / 18,5 | 11 / 25 / 3 | 1 / 2 / 1 |
| Devinsky et al. (2016) (31) | Ensayo prospectivo, abierto y de acceso ampliado | 51% / 49% | 1-30 | Epilepsia resistente (varios síndromes) | 12 semanas | CBD (162) | Clobazam, Valproato | Dolor oral, mareos, diarrea, náuseas, trastornos de la mucosa oral, mal sabor, sequedad de boca, fatiga, | 50 | 42,70 | 25 |
| Thiele et al. (2018) (32) | Ensayo de fase 3 aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo | 52 % / 48% | 2-55 | Síndrome de Lennox-Gastaut | 14 semanas | CBD 20 mg (86) / Placebo (85) | Valproato, Lamotrigina, Levetiracetam, Rufinamida | Diarrea, somnolencia, pirexia, disminución del apetito, vómitos | 71,4 / 74,7 | 44 / 20 | 2 / 3 |
| O'Brien et al. (2022) (33) | Ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo | 45,2 % / 54,8% | 18-70 | Epilepsia focal resistente a medicamentos | 12 semanas | CBD 195 mg (63) / CBD 390 mg (62) / Placebo (63) | ASM (hasta 3 sin Clobazam), Etosuximida, Felbamato, Vigabatrina | No reportados | 2,71 / 2,41 / 2,44 | 11 / 25 / 3 | 5 / 4 / 0 |
| Ebadi et al. (2018) (34) | Ensayo experimental triple ciego, aleatorizado | 33,3 % / 66,6% | 24-32 | Epilepsia refractaria del lóbulo frontal | 12 semanas | CBD 20 mg (27) / Placebo (15) | Ácido Valproico, Acetazolamida, Carbamazepina, Lamotrigina, Levetiracetam, Rufinamida, Clonazepam, Fenitoína, Lacosamida, Oxcarbazepina | Somnolencia, cefalea, ansiedad, náuseas, estreñimiento, mareos, temblores, irritabilidad, alteraciones cardiovasculares, problemas dérmicos y urinarios, visión borrosa, alteraciones del apetito, fatiga, boca seca, hipotensión - hipertensión, disfagia / - | No reportado | 67 / 20 | 2 / 3 |
| Pesántez et al. (2022) (35) | Descriptivo observacional retrospectivo | 55,9% / 44,1% | 01-40 | Epilepsia focal resistente a fármacos | 12 meses | CBD (34) | Carbamazepina, Clobazam, Gabapentina, Lacosamida, Levetiracetam, Lamotrigina, Oxcarbazepina, Topiramato, Ácido Valproico | No reporta efectos adversos significativos | 52,94 | 47,06 | 25 |
| Caraballo et al. (2022) (36) | Cohorte prospectiva | No reportado | 2-17 | Encefalopatía epiléptica | 20 meses | CBD/THC (59) | Extracto vegetal estandarizado de cannabis (Rideau® solución oral) | Somnolencia, vómitos, alteraciones del apetito, irritabilidad, diarrea, aumento de convulsiones, pérdida de peso, cambios de humor, insomnio, visión borrosa, sequedad bucal, fiebre | 305 convulsiones/mes (IQR: 20-745) | 50 | 17 |

| | | | | | | | | | | | |
|-------------------------------|--------------------------------------|-----------------|----------|---|------------|---|--|---|--------------|-------|----|
| Tzadok et al. (2023) (37) | Retrospectivo multicéntrico | 54.7 % / 44.6% | 2.3-29.2 | Epilepsia refractaria (Lennox-Gastaut, Dravet, Esclerosis tuberosa) | 9 meses | Experimental (139) | Clobazam, Ácido valproico, Dieta cetogénica, Everolimus | Diarrea, vómitos, fatiga, pirexia, somnolencia | 7,2 | 44,0 | 0 |
| Park et al. (2022) (38) | Acceso ampliado, multicéntrico | 57 % / 43% | 1-18 | Epilepsia resistente a fármacos | 36 meses | Experimental (47) | Clobazam, Levetiracetam, Lamotrigina, Topiramato, Zonisamida, Rufinamida, Oxcarbazepina, Fenitoína, Lacosamida, Fenobarbital, Vigabatrina, Etosuximida, Perampanel, Ácido valproico | Infecciones respiratorias, trastornos gastrointestinales, pirexia, erupción cutánea, somnolencia, irritabilidad, cefalea, fracturas óseas, infecciones urinarias, neumonía, dificultad respiratoria | No reportado | 54-72 | 0 |
| Gherzi et al. (2020) (39) | Ensayo abierto prospectivo | 60 % / 40% | 2.5-23.2 | Epilepsia refractaria, trastornos neuromusculares con espasticidad/ distonía y dolor, enfermedades neurológicas degenerativas con dolor crónico | 6 meses | Experimental (10) | Varios (no especificados) | Estreñimiento, retraso en vaciamiento gástrico (50%), náuseas/ vómitos, somnolencia/ insomnio, alteraciones conductuales | No reportado | 50 | 0 |
| D'Onofrio et al. (2020) (40) | Multicéntrico, prospectivo y abierto | 47.2 % / 52.8 % | 6-14 | Epilepsia (Lennox-Gastaut, Dravet, Esclerosis tuberosa y otras 10 etiologías) | 7 meses | Experimental (99) | Clobazam | No reportado | 30,5 | 150 | 2 |
| Devinsky et al. (2022) (41) | Observacional prospectivo | 41.4 % / 58.6 % | 3-34 | Síndrome de Lennox-Gastaut | 6 meses | Experimental (29) | Clobazam, Brivaracetam, Carbamazepina, Clonazepam, Diazepam, Eslicarbazepina, Felbamato, Gabapentina, Lacosamida, Lamotrigina, Levetiracetam, Lorazepam, Misolina, Oxcarbazepina, Perampanel, Fenobarbital, Rufinamida, Topiramato, Valproato, Zonisamida, Estimulación del nervio vag | Emesis, sangrado encías/nariz, infecciones respiratorias, disnea, fatiga, mareos, estado epiléptico | 16,1 | 50 | 19 |
| Devinsky et al. (2018) (42) | Ensayo de extensión abierto | 50% / 50% | 2-18 | Síndrome de Dravet | 48 semanas | Experimental (27) GWPCARE 1 PART A (32) GWPCARE 1 PART B (108) GWPCARE 1 PART C (138) | Clobazam, Ácido Valproico, Estripentol, Levetiracetam, Topiramato | Diarrea, pirexia, disminución del apetito, somnolencia, nasofaringitis, convulsión, vómitos, infección del tracto respiratorio superior, estado epiléptico, fatiga | 33-44 | < 40 | 42 |
| Pietrafusa et al. (2020) (43) | Prospectivo, abierto, unicéntrico | 41.4% / 58.6% | 1-18 | Epilepsia refractaria (Lennox-Gastaut, Dravet, Esclerosis tuberosa) | 11,2 meses | Experimental (29) | Clobazam, Ácido Valproico | Disminución del apetito, diarrea | No reportado | ≥ 50 | 0 |
| Mitelpun et al. (2020) (44) | Fase II, abierto, unicéntrico | 31% - 69% | 2-15 | Epilepsia intractable pediátrica | 10 semanas | Experimental (16) | No reportado | Aumento de la intensidad de ataques de caída, agresión, inquietud, insomnio, dificultad para comer | No reportado | 50 | 1 |

| | | | | | | | | | | | |
|------------------------------|-----------------------------------|---------------|--------|--|-------------|--|--|--|--|--------------|--------------|
| Neubaue et al. (2018) (45) | Retrospectivo | 55% - 45% | 0.5-23 | Epilepsias infantiles refractarias | 6 meses | Experimental (66) | Paracetamol, Tiagabine, Pimidone, Felbamate, Sultiam, Zonisamide, Clonazepam, Phenytoin, Esteroides, Gabapentina, Carbamazepina, Lacosamida, Ethosuximida, Vitaminas, Nitrazepam, Oxcarbazepina, Rufinamida, Topiramato, Levetiracetam, Fenobarbital, Lamotrigina, Clobazam, Ácido Valproico | No reportado | No reportado | >50 | 1 |
| Gastón et al. (2021) (46) | Prospectivo, abierto | 57% - 43% | 0-75 | Epilepsia refractaria | 2 años | Experimentales infantiles(89) / Experimental adultos (80) 5 mg/kg/día hasta 50/mg/kg/día | Clobazam | Erupción cutánea, pruebas de función hepática elevadas, diarrea, apnea del sueño severa | 410 ± 105 / 82 ± 24 | 52 / 50 | 60 |
| Flamini et al. (2023) (47) | Programa de Acceso Ampliado (EAP) | No reportado | 0-60 | Epilepsia resistente al tratamiento (convulsiva y no convulsiva) | 144 semanas | Experimental (892) | Clobazam, Valproato | No reportado | Frecuencia media mensual: Convulsivas 40 (12-112), No convulsivas 38 (9-140) | 50 | 65 |
| Kim SH et al. (2022) (48) | Prospectivo, abierto | 61% - 40% | 2-18 | Epilepsia resistente al tratamiento (Lennox-Gastaut, Dravet) | 6 meses | Experimental (41) | Ácido valproico, Topiramato, Lamotrigina, Rufinamida, Clobazam, Estiripental | Cambio de comportamiento, agravamiento de convulsiones, vómitos, diarrea, pancreatitis aguda, erupción | No reportado | ≥ 50 | 6 |
| Patel et al. (2021) (49) | Ensayo de extensión abierto | 54 % - 46% | 2-55 | Síndrome de Lennox-Gastaut | 156 semanas | Experimental (366) | Clobazam, Ácido Valproico, Lamotrigina, Levetiracetam, Rufinamida | Convulsiones, diarrea, pirexia, somnolencia, elevación de transaminasas hepáticas (>3 veces el límite superior normal) | 79 | ≥ 87 | 122 |
| Caraballo et al. (2020) (50) | Cohorte prospectivo | No reportado | 2-16 | Encefalopatía epiléptica farmacoresistente | 12 meses | Experimental (50) | Clobazam | Somnolencia | 299 | 66 | 10 |
| Savage et al. (2020) (51) | Retrospectivo | 62,5% - 37,5% | 2.5-51 | Epilepsia refractaria | 2 meses | CLB concomitante (32), Sin CLB concomitante (15) | Clobazam | No reportado | 58,5 | 62,3 | No reportado |
| Hausman et al. (2018) (52) | Observacional longitudinal | No reportado | 2-31 | Epilepsia refractaria | 33 meses | Experimental (46) | Levetiracetam, Clobazam, Ácido Valproico, Fenobarbital, Topiramato, Lamotrigina, Lacosamida | Somnolencia, agresividad, pérdida de apetito, vómitos, irritabilidad, psicosis, depresión, pérdida de memoria | No reportado | >50 | 12 |
| Hess et al. (2020) (53) | Estudio actual de acceso ampliado | 50% - 50% | 1-20 | Epilepsia farmacoresistente | 12 meses | Experimental (18) | Clobazam | Somnolencia, ataxia, diarrea | 22 | 38,6 | 0 |
| Desnous et al. (2023) (54) | Observacional longitudinal | No reportado | 7-32 | Síndrome de Rett | 13 meses | Experimental (46) | Clobazam, Lacosamida, Levetiracetam, Ácido Valproico, Rufinamida | Sialorrea, somnolencia | No reportado | 70 | No reportado |
| Sharma et al. (2024) (55) | Prospectivo, longitudinal | 56% - 44% | 18-75 | Epilepsia resistente al tratamiento | 12 semanas | CBD | Oxcarbazepina, Lamotrigina, Lacosamida, Clonazepam, Cenobamate, Perampanel, Zonisamide, Gabapentina, Topiramato, Fenitoína, Levetiracetam | Emesis | CSSS media: 127.4 ± 43.9 (M=10.6 ± 8.0) | No reportado | 4 |

| | | | | | | | | | | | |
|----------------------------|---|-----------|-----------|-------------------------------------|----------|---------------------|--|---|--------------|----------------|----|
| Calonge et al. (2024) (56) | Retrospectivo | 54% - 46% | 29.5-31.3 | Epilepsia resistente a fármacos | 24 meses | Off-label | medicamentos anticonvulsivos clobazam | somnolencia, trastornos hepáticos, trastornos de conducta, vómito, tos incapacitante. | no reportado | 58.2 (general) | 23 |
| Lamona et al. (2023) (57) | Cohorte prospectivo, observacional, abierto | 34% - 66% | 19-60 | Epilepsia resistente a fármacos | 6 meses | Experimental (n=44) | Levetiracetam, Carbamazepina, Clonazepam, Ácido Valproico, Lamotrigina, Lacosamida, Rufinamida | Diarrea, somnolencia, falta de apetito | >3 | 50 | 5 |
| Eltze et al. 2023 (58) | Retrospectivo | 73% - 27% | 3-17 | Síndrome de Lennox-Gastaut y Dravet | 12 meses | Experimental (n=26) | Rufinamida, Clobazam, Valproato, Estiripentol | problemas gastrointestinales | >4 | 65 | 6 |

DISCUSIÓN

El propósito de la revisión fue analizar el impacto del CBD en la reducción de convulsiones en epilepsia refractaria, comparando la eficacia frente a placebo y tratamientos farmacológicos combinados. Se analizaron 26 estudios centrados en el impacto del CBD en el síndrome de Dravet, síndrome de Lennox-Gastaut y otras etiologías epilépticas.

Los hallazgos indican que la adición de CBD a terapias convencionales puede potenciar el efecto antiepileptico. Sin embargo, estudios^{32,56,58} señalan que el CBD debe considerarse como un tratamiento adyuvante más que un sustituto de los fármacos tradicionales. En este sentido, investigaciones^{38-40,57} han documentado que la combinación de CBD con medicamentos como clobazam, lamotrigina, fenitoína y lacosamida, con titulación gradual entre 25 y 50 mg/kg/día, puede disminuir la frecuencia de crisis y aumentar los períodos libres de convulsiones. Por ejemplo, Thiele et al. (2018)³² evidenciaron una reducción del 43% en la frecuencia mensual de convulsiones en el grupo experimental, frente al 21% en placebo, demostrando la eficacia del CBD como complemento al tratamiento convencional.

No obstante, la eficacia del CBD varía entre estudios y pacientes. Devinsky et al. (2017)²⁹ reportaron una disminución significativa en la frecuencia de crisis en el grupo tratado con CBD, con más del 50% de reducción en el primer mes y casos de ausencia total de convulsiones durante el seguimiento. Similarmente, O'Brien et al. (2022)³³ observaron reducción en la frecuencia de convulsiones a los seis meses de tratamiento, aunque sin alcanzar significancia estadística respecto al placebo, su-

giriendo que dosis más altas de CBD podrían ser más efectivas. Además, Ebadi et al. (2023)³⁴ reportaron disminución significativa en el número de convulsiones a las cuatro semanas y mejoría en la calidad de vida a las ocho semanas en pacientes con epilepsia refractaria, en comparación con placebo.

El tratamiento con CBD presenta efectos adversos asociados a dosis elevadas, los cuales deben considerarse en su administración. Algunos estudios^{38,39} reportan que, como terapia adyuvante, el CBD puede reducir la frecuencia de convulsiones y aumentar los días libres de crisis, aunque persisten efectos adversos como elevación de enzimas hepáticas y somnolencia. Adicionalmente, se han documentado efectos secundarios como fatiga, inapetencia y diarrea, cuya incidencia parece correlacionar con la dosis administrada.^{30,31} D'Onofrio et al. (2020)⁴⁰ sugieren que una titulación gradual de la dosis podría mejorar el perfil de seguridad y eficacia, enfatizando la necesidad de un control riguroso en la dosificación para optimizar los resultados terapéuticos.

En cuanto a las interacciones farmacológicas, Savage et al. (2020)⁵¹ no identificaron interacciones adversas entre CBD y benzodiacepinas. Por el contrario, se observó una mayor reducción en la frecuencia de convulsiones con la combinación de ambos fármacos.^{52,58} Hess et al. (2017)⁵³ también reportaron mejoras significativas en la frecuencia de crisis cuando el CBD se administró junto con benzodiacepinas, indicando que la combinación podría ser más efectiva que el uso individual de cada agente.^{54,56}

La revisión evidencia la necesidad de más estudios controlados que evalúen la biodisponibilidad y pará-

metros relacionados con el uso prolongado de CBD. Investigaciones previas^{43,47,49} coinciden en que, si bien el CBD ha mostrado beneficios a largo plazo, como reducción en frecuencia y gravedad de crisis, se requieren ensayos clínicos controlados y aleatorizados para confirmar su eficacia y seguridad. Sharma et al. (2024)⁵⁵ aportan evidencia adicional indicando que el CBD podría disminuir la temperatura cerebral en pacientes con epilepsia refractaria, lo que sugiere posibles efectos neuroprotectores adicionales.

En estudios clínicos, la adición de CBD a tratamientos convencionales ha demostrado reducir significativamente la frecuencia convulsiva en epilepsia refractaria. Por ejemplo, en epilepsia focal resistente a fármacos, el 66.7% de los pacientes tratados con CBD presentaron disminución de crisis frente al 20% del grupo placebo.⁵⁹ En seguimientos de hasta 60 meses, cerca del 42% de los pacientes mantuvo esta reducción, respaldando la eficacia sostenida del CBD. Sin embargo, la respuesta terapéutica varía según factores individuales, lo que implica la necesidad de enfoques personalizados en el tratamiento.¹⁰

La variabilidad en la respuesta al CBD está determinada por factores como la edad del paciente, el tipo de epilepsia y la dosificación. Pacientes pediátricos, especialmente menores de 10 años, y aquellos que reciben dosis superiores a 11 mg/kg/día, tienden a presentar una mayor reducción en la frecuencia de crisis. No obstante, dosis elevadas aumentan la probabilidad de efectos adversos, como somnolencia, diarrea y pérdida de apetito. Además, el tipo de epilepsia influye en la respuesta terapéutica; síndromes como Lennox-Gastaut muestran mejoría más consistente con el tratamiento con CBD. Estos datos subrayan la necesidad de un enfoque individualizado para optimizar la eficacia.⁶⁰⁻⁶²

El mecanismo de acción del CBD involucra múltiples vías biológicas. El compuesto modula el sistema endocannabinoide a través de los receptores CB1 y CB2, contribuyendo a la disminución de la excitabilidad neuronal y a la estabilización de la actividad eléctrica cerebral.⁶³ Asimismo, el CBD actúa sobre canales iónicos,

incluyendo los canales TRPV y los canales de sodio dependientes de voltaje, ayudando a controlar la actividad neuronal aberrante asociada con las convulsiones. Estos mecanismos, junto con su efecto antiinflamatorio, explican su potencial para controlar crisis en pacientes refractarios a tratamientos convencionales.^{64,66}

Dada la heterogeneidad en la respuesta clínica, es imprescindible un manejo personalizado que incluya optimización de la dosis, monitoreo sistemático de efectos adversos y ajuste terapéutico basado en las características individuales del paciente para maximizar los beneficios del CBD en epilepsia refractaria.

Esta revisión presenta limitaciones derivadas de la heterogeneidad entre los estudios analizados, incluyendo variabilidad en diseño, dosis, duración y perfil de los pacientes, lo que dificulta comparaciones directas. La ausencia de ensayos aleatorizados con muestras amplias y seguimiento prolongado limita la evaluación definitiva de eficacia y seguridad a largo plazo. Sin embargo, la evidencia actual sostiene el potencial terapéutico del CBD como tratamiento complementario en epilepsia refractaria, e insta a realizar estudios adicionales que validen y optimicen su uso clínico.

CONCLUSIÓN

El CBD ha demostrado eficacia en la reducción de convulsiones en pacientes con epilepsia refractaria, principalmente cuando se administra de forma temprana en dosis de 25 a 50 mg/kg/día. Se requieren más estudios que aborden la seguridad a largo plazo, los efectos adversos y la posible sustitución de tratamientos convencionales. La eficacia y seguridad dependen de variables como edad, tipo de epilepsia, dosificación y mecanismos biológicos, lo que subraya la necesidad de investigación para optimizar su uso clínico.

FINANCIACION

Este estudio no recibió ninguna financiación

CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses

REFERENCIAS

1. Fattorusso A, Matricardi S, Mencaroni E, et al. The Pharmacoresistant Epilepsy: An Overview on Existential and New Emerging Therapies.; 12:674483. 2021. doi: 10.3389/fneur.2021.674483.
2. Hernandez CC, Macdonald RL. A structural look at GABA receptor mutations linked to epilepsy syndromes. *Brain Res.*; 1714:234-247. 2019. doi: 10.1016/j.brainres.2019.03.004.
3. Bryson A, Reid C, Petrou S. Fundamental Neurochemistry Review: GABA receptor neurotransmission and epilepsy: Principles, disease mechanisms and pharmacotherapy. *J Neurochem.*;165(1):6-28. 2023. doi: 10.1111/jnc.15769.
4. Fu X, Wang YJ, Kang JQ, et al. GABA Receptor Variants in Epilepsy. In: Czuczwar SJ, editor. *Epilepsy*. Brisbane (AU): Exon Publications.; Chapter 7. 2022.
5. Hirose S. Mutant GABA(A) receptor subunits in genetic (idiopathic) epilepsy. *Prog Brain Res.*; 213:55-85. 2014. doi: 10.1016/B978-0-444-63326-2.00003-X.
6. Wang YJ, Seibert H, Ahn LY, et al. Pharmacological chaperones restore proteostasis of epilepsy-associated GABA receptor variants. *bioRxiv*;2023.04.18.537383. 2023. doi: 10.1101/2023.04.18.537383.
7. Di XJ, Wang YJ, Cotter E, et al. Proteostasis Regulators Restore Function of Epilepsy-Associated GABA Receptors. *Cell Chem Biol.*;28(1):46-59.e7. 2021. doi: 10.1016/j.chembiol.2020.08.012.
8. Lu X, Yang Y, Zhou R, et al. Protrudin modulates seizure activity through GABA receptor regulation. *Cell Death Dis.*;10(12):897. 2019. doi: 10.1038/s41419-019-2118-8.
9. Golub V, Reddy DS. Cannabidiol Therapy for Refractory Epilepsy and Seizure Disorders. *Adv Exp Med Biol.*;1264:93-110. 2021. doi: 10.1007/978-3-030-57369-0_7.
10. Patel S, Grinspoon R, Fleming B, et al. The long-term efficacy of cannabidiol in the treatment of refractory epilepsy. *Epilepsia.*;62(7):1594-1603. 2021. doi: 10.1111/epi.16936.
11. Liu S, He Z, Li J. Long-term efficacy and adverse effects of cannabidiol in adjuvant treatment of drug-resistant epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Neurol Disord.*;16:17562864231207755. 2023. doi: 10.1177/17562864231207755.
12. Mele M, Costa RO, Duarte CB. Alterations in GABA-A-Receptor Trafficking and Synaptic Dysfunction in Brain Disorders. *Front Cell Neurosci.*;13:77. 2019. doi: 10.3389/fncel.2019.00077.
13. Cannabidiol for epilepsy (Lennox-Gastaut syndrome, Dravet syndrome). *Aust Prescr*;44(1):27-28. 2021. doi: 10.18773/austprescr.2020.080.
14. Lattanzi S, Trinka E, Striano P, et al. Highly Purified Cannabidiol for Epilepsy Treatment: A Systematic Review of Epileptic Conditions Beyond Dravet Syndrome and Lennox-Gastaut Syndrome. *CNS Drugs.*;35(3):265-281. 2021. doi: 10.1007/s40263-021-00807-y.
15. Jobst BC, Ben-Menachem E, Chapman KE, et al. Highlights From the Annual Meeting of the American Epilepsy Society 2018. *Epilepsy Curr.*;19(3):152-158. 2019. doi: 10.1177/1535759719844486.
16. Strzelczyk A, Schubert-Bast S. A Practical Guide to the Treatment of Dravet Syndrome with Anti-Seizure Medication. *CNS Drugs.*;36(3):217-237. 2022. doi: 10.1007/s40263-022-00898-1.
17. Specchio N, Nabbout R, Aronica E, et al. Updated clinical recommendations for the management of tuberous sclerosis complex associated epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol.*;47:25-34. 2023. doi: 10.1016/j.ejpn.2023.08.005.
18. Silvinato A, Floriano I, Bernardo WM. Use of cannabidiol in the treatment of epilepsy: Lennox-Gastaut syndrome, Dravet syndrome, and tuberous sclerosis complex. *Rev Assoc Med Bras* (1992);68(10):1345-1357. 2022. doi: 10.1590/1806-9282.2022D689.
19. Millán-Guerrero RO, Isaías-Millán S. Cannabis and the exocannabinoid and endocannabinoid systems. Their use and controversies. *Gac Med Mex.*;155(5):471-474. 2019. doi: 10.24875/GMM.M20000334.
20. Olière S, Joliette-Riopel A, Potvin S, et al. Modulation of the endocannabinoid system: vulnerability factor and new treatment target for stimulant addiction. *Front Psychiatry.*;4:109. 2013. doi: 10.3389/fpsyg.2013.00109.
21. Nabbout R, Mistry A, Zuberi S, et al. Fenfluramine for Treatment-Resistant Seizures in Patients With Dravet Syndrome Receiving Stiripentol-Inclusive Regimens: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.*;77(3):300-308. 2020. doi: 10.1001/jamaneurol.2019.4113.
22. Di Marzo V, Piscitelli F. The Endocannabinoid System and its Modulation by Phytocannabinoids. *Neurotherapeutics.*;12(4):692-8. 2015. doi: 10.1007/s13311-015-0374-6.
23. Wu J. Cannabis, cannabinoid receptors, and endocannabinoid system: yesterday, today, and tomorrow. *Acta Pharmacol Sin.*;40(3):297-299. 2019. doi: 10.1038/s41401-019-0210-3.
24. Hussain SA, Zhou R, Jacobson C, et al. Perceived efficacy of cannabidiol-enriched cannabis extracts for

- treatment of pediatric epilepsy: A potential role for infantile spasms and Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsy Behav.*;47:138-41. 2015. doi: 10.1016/j.yebeh.2015.04.009.
25. Estela-Zape, J.L, Libreros-Chica, D.C, Noreña-Buitrón, et al. Efectos terapéuticos de las plantas medicinales en los trastornos de ansiedad. Revisión exploratoria. *Psiquiatr. Biológica.*;31,100495. 2024. doi.org/10.1016/j.psiq.2024.100495
26. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, et al. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. *Ann Intern Med.*;169(7):467-473. 2018. doi: 10.7326/M18-0850
27. Maher CG, Sherrington C, Herbert RD, et al. Reliability of the PEDro scale for rating quality of randomized controlled trials. *Phys Ther.*;83(8):713-21. 2003.
28. Slim K, Nini E, Forestier D, et al. Methodological index for non-randomized studies (Minors): Development and validation of a new instrument. *ANZ J Surg.*;73(9):712-6. 2003. doi: 10.1046/j.1445-2197.2003.02748.x.
29. Devinsky O, Cross JH, Wright S. Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *N Engl J Med.*;377(7):699-700. 2017. doi: 10.1056/NEJMc1708349.
30. Devinsky O, Patel AD, Cross JH, et al. Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox-Gastaut Syndrome. *N Engl J Med.*;378(20):1888-1897. 2018. doi: 10.1056/NEJMoa1714631.
31. Devinsky O, Marsh E, Friedman D, et al. Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. *Lancet Neurol.*;15(3):270-8. 2016. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00379-8.
32. Thiele EA, Marsh ED, French JA, et al. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.*;391(10125):1085-1096. 2018. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30136-3.
33. O'Brien TJ, Berkovic SF, French JA, et al. Adjunctive Transdermal Cannabidiol for Adults With Focal Epilepsy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open.*;5(7):e2220189. 2022. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.20189.
34. Ebadi SR, Saleki K, Adl Parvar T, et al. The effect of cannabidiol on seizure features and quality of life in drug-resistant frontal lobe epilepsy patients: a triple-blind controlled trial. *Front Neurol.*;14:1143783. 2023. doi: 10.3389/fneur.2023.1143783.
35. Pesáñez Ríos G, Armijos Acurio L, Jimbo Sotomayor R, et al. A Pilot Study on the Use of Low Doses of CBD to Control Seizures in Rare and Severe Forms of Drug-Resistant Epilepsy. *Life (Basel).*;12(12):2065. 2022. doi: 10.3390/life12122065.
36. Caraballo R, Reyes G, Demirdjian G, et al. Long-term use of cannabidiol-enriched medical cannabis in a prospective cohort of children with drug-resistant developmental and epileptic encephalopathy. *Seizure.*;95:56-63. 2022. doi: 10.1016/j.seizure.2022.01.001
37. Tzadok M, Gur-Pollack R, Florh H, et al. Real-Life Experience With Purified Cannabidiol Treatment for Refractory Epilepsy: A Multicenter Retrospective Study. *Pediatr Neurol.*;150:91-96. 2024. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2023.10.012
38. Park YD, Linder DF, Pope J, et al. Long-term efficacy and safety of cannabidiol (CBD) in children with treatment-resistant epilepsy: Results from a state-based expanded access program. *Epilepsy Behav.*;112:107474. 2020. doi: 10.1016/j.yebeh.2020.107474.
39. Gherzi M, Milano G, Fucile C, et al. Safety and pharmacokinetics of medical cannabis preparation in a monocentric series of young patients with drug resistant epilepsy. *Complement Ther Med.*;51:102402. 2020. doi: 10.1016/j.ctim.2020.102402
40. D'Onofrio G, Kuchenbuch M, Hachon-Le Camus C, et al. Slow Titration of Cannabidiol Add-On in Drug-Resistant Epilepsies Can Improve Safety With Maintained Efficacy in an Open-Label Study. *Front Neurol.*;11:829. 2020. doi: 10.3389/fneur.2020.00829.
41. Devinsky O, Marmanillo A, Hamlin T, et al. Observational study of medical marijuana as a treatment for treatment-resistant epilepsies. *Ann Clin Transl Neurol.*;9(4):497-505. 2022. doi: 10.1002/acn3.51537.
42. Devinsky O, Nabbout R, Miller I, Laux L, et al. Long-term cannabidiol treatment in patients with Dravet syndrome: An open-label extension trial. *Epilepsia.*;60(2):294-302. 2019. doi: 10.1111/epi.14628
43. Pietrafusa N, Ferretti A, Trivisano M, et al. Purified Cannabidiol for Treatment of Refractory Epilepsies in Pediatric Patients with Developmental and Epileptic Encephalopathy. *Paediatr Drugs.*;21(4):283-290. 2019. doi: 10.1007/s40272-019-00341-x.
44. Mitelpunkt A, Kramer U, Hausman Kedem M, 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. *Epi-*

- lepsy Behav.;98(Pt A):233-237. 2019. doi: 10.1016/j.yebeh.2019.07.007.
45. Neubauer D, Perković Benedik M, Osredkar D. Cannabidiol for treatment of refractory childhood epilepsies: Experience from a single tertiary epilepsy center in Slovenia. *Epilepsy Behav.*;81:79-85. 2018. doi: 10.1016/j.yebeh.2018.02.009.
46. Gaston TE, Ampah SB, Martina Bebin E, et al. Long-term safety and efficacy of highly purified cannabidiol for treatment refractory epilepsy. *Epilepsy Behav.*;117:107862. 2021. doi: 10.1016/j.yebeh.2021.107862
47. Flamini RJ, Comi AM, Bebin EM, et al. Efficacy of cannabidiol in convulsive and nonconvulsive seizure types associated with treatment-resistant epilepsies in the Expanded Access Program. *Epilepsia.*;64(8):e156-e163. 2023. doi: 10.1111/epi.17665.
48. Kim SH, Choi HS, Koo CM, et al. Effects of Cannabidiol on Adaptive Behavior and Quality of Life in Pediatric Patients With Treatment-Resistant Epilepsy. *J Clin Neurol.*;18(5):547-552. 2022. doi: 10.3988/jcn.2022.18.5.547.
49. Patel AD, Mazurkiewicz-Beldzińska M, Chin RF, et al. Long-term safety and efficacy of add-on cannabidiol in patients with Lennox-Gastaut syndrome: Results of a long-term open-label extension trial. *Epilepsia.*;62(9):2228-2239. 2021. doi: 10.1111/epi.17000.
50. Caraballo R, Demirdjian G, Reyes G, et al. Effectiveness of cannabidiol in a prospective cohort of children with drug-resistant epileptic encephalopathy in Argentina. *Seizure.*;80:75-80. 2020. doi: 10.1016/j.seizure.2020.06.005.
51. Savage TE, Sourbron J, Bruno PL, et al. Efficacy of cannabidiol in subjects with refractory epilepsy relative to concomitant use of clobazam. *Epilepsy Res.*;160:106263. 2020. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2019.106263
52. Hausman-Kedem M, Menascu S, Kramer U. Efficacy of CBD-enriched medical cannabis for treatment of refractory epilepsy in children and adolescents - An observational, longitudinal study. *Brain Dev.*;40(7):544-551. 2018. doi: 10.1016/j.braindev.2018.03.013.
53. Hess EJ, Moody KA, Geffrey AL, et al. Cannabidiol as a new treatment for drug-resistant epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsia.*;57(10):1617-1624. 2016. doi: 10.1111/epi.13499.
54. Desnous B, Beretti T, Muller N, et al. Efficacy and tolerance of cannabidiol in the treatment of epilepsy in patients with Rett syndrome. *Epilepsia Open.*;9(1):397-403. 2024. doi: 10.1002/epi4.12796.
55. Sharma AA, Szaflarski JP. The longitudinal effects of cannabidiol on brain temperature in patients with treatment-resistant epilepsy. *Epilepsy Behav.*;151:109606. 2024. doi: 10.1016/j.yebeh.2023.109606
56. Calonge Q, Besnard A, Bailly L, et al. Cannabidiol Treatment for Adult Patients with Drug-Resistant Epilepsies: A Real-World Study in a Tertiary Center. *Brain Behav.*;14(11):e70122. 2024. doi: 10.1002/brb3.70122.
57. Lamonarca J, Mintz I, Bayarres L. Psychiatric comorbidities before and after cannabidiol treatment in adult patients with drug resistant focal epilepsy. *Epilepsy Behav.*;160:110032. 2024. doi: 10.1016/j.yebeh.2024.110032
58. Eltze C, Alshehhi S, GhfeliA, et al. The use of cannabidiol in patients with Lennox-Gastaut syndrome and Dravet syndrome in the UK Early Access Program: A retrospective chart review study. *Epilepsy & Behavior Reports.*;10073. 2025. doi.org/10.1016/j.ebr.2024.10073
59. Ferreiros A, Beltrán C, Restrepo P, et al. Efficacy of cannabinoids in pharmacoresistant epilepsy: A narrative review of the literature. *Iatreia.*;33(2):167-176. 2020. doi.org/10.17533/udea.iatreia.42
60. Moreira GA, Moraes Neto R, Ribeiro RG,. Cannabidiol for the treatment of refractory epilepsy in children: a critical review of the literature. *Rev Paul Pediatr.*;41:e2021197. 2022. doi: 10.1590/1984-0462/2023/41/2021197.
61. Silva GD, Del Guerra FB, de Oliveira Lelis M, et al. Cannabidiol in the Treatment of Epilepsy: A Focused Review of Evidence and Gaps. *Front Neurol.*;11:531939. 2020. doi: 10.3389/fneur.2020.531939.
62. Chico SFV, Diaz DAM, Contreras-Puentes N. Use of cannabidiol in the treatment of drug-refractory epilepsy in children and young adults: A systematic review. *J Neuropsci Rural Pract.*;15(2):203-210. 2024. doi: 10.25259/JNRP_618_2023.
63. Zavala-Tecuapetla C, Luna-Munguia H, López-Meraz ML, et al. Advances and Challenges of Cannabidiol as an Anti-Seizure Strategy: Preclinical Evidence. *Int J Mol Sci.*;23(24):16181. 2022. doi: 10.3390/ijms232416181.
64. Estela-Zape JL, Sanclemente-Cardoza V, Noreña-Buitrón L, et al. Utilization of Medicinal Plants in Mental Disorders: Neuroplasticity and Neuroprotection in Biomodels. *Brain Sci.*;15:366. 2025. https://doi.org/10.3390/brainsci15040366
65. Gray RA, Whalley BJ. The proposed mechanisms of action of CBD in epilepsy. *Epileptic Disord.*;22(S1):10-15. 2020. doi: 10.1684/epd.2020.1135.
66. Borowicz-Reutt K, Czernia J, Krawczyk M. CBD in the Treatment of Epilepsy. *Molecules.*;29(9):1981. 2024. doi: 10.3390/molecules29091981.