



Somos **calidad**,  
somos **USC**

## **Eficacia del cannabidiol en el tratamiento de epilepsia refractaria en población pediátrica de 2 a 18 años: Revisión sistemática**

**Autor**

**Mariana Gomez Acero**

**Título por el que opta  
Químico Farmacéutico**

**Director**

**Jorge Humberto Restrepo**

**Grupo de Investigación: Salud Integral GISI**

**Línea de Investigación: Cuidado de la Salud**

**Facultad de Ciencias Básicas  
Química Farmacéutica  
Universidad Santiago de Cali  
Santiago de Cali - Colombia  
2026**

## IMPACTOS

Relacione el (los) impacto(s) que presentó el Trabajo de Grado según los siguientes criterios:

IMPACTO	PRODUCTO	BENEFICIARIO(S)
<b>Económico</b>	Base de evidencia para una asignación más eficiente de recursos terapéuticos en epilepsia refractaria (optimización de politerapia vs. inclusión de CBD).	Gestores de sistemas de salud, instituciones hospitalarias, familias de pacientes.
<b>Responsabilidad social</b>	Promoción del acceso a terapias innovadoras y seguras en población pediátrica con epilepsia refractaria.	Pacientes pediátricos, cuidadores, comunidad médica.
<b>Científico</b>	Generación de conocimiento clínico y farmacológico sobre eficacia, seguridad, dosis-respuesta e interacciones del CBD en encefalopatías epilépticas.	Comunidad científica, neurólogos, farmacólogos, investigadores clínicos.
<b>Indicadores de Gestión</b>	Protocolos estandarizados de seguimiento clínico (reducción de crisis, respondedores $\geq 50\%$ , monitoreo hepático e interacciones farmacológicas).	Instituciones de salud, equipos clínicos, sistemas de evaluación sanitaria.
<b>Tecnológico</b>	Guía para el uso racional de formulaciones de CBD y su integración en esquemas de politerapia compleja en epilepsia refractaria.	Industria farmacéutica, centros de investigación, profesionales de la salud.
<b>Técnico</b>	Herramienta práctica para la titulación de dosis, ajuste de fármacos concomitantes y manejo de interacciones (CYP2C19, CYP3A4).	Neurólogos, farmacéuticos clínicos, personal sanitario especializado.
<b>Ambiental</b>	Impulso al uso de compuestos de origen vegetal con potencial desarrollo sostenible frente a alternativas sintéticas complejas.	Industria farmacéutica, medio ambiente, sociedad.
<b>Social</b>	Mejora en la calidad de vida del paciente (reducción de crisis, sueño, conducta) y disminución de la carga del cuidador.	Pacientes pediátricos, familias, cuidadores.
<b>Cultural</b>	Transformación de la percepción del cannabis medicinal como herramienta terapéutica válida en neurología pediátrica.	Sociedad en general, comunidades médicas, entornos educativos.

# EFICACIA DEL CANNABIDIOL EN EL TRATAMIENTO DE EPILEPSIA REFRACTARIA EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA DE 2 A 18 AÑOS: REVISIÓN SISTEMÁTICA

Mariana Gomez Acero<sup>1</sup> ([Mariana.gomez03@usc.edu.co](mailto:Mariana.gomez03@usc.edu.co))

<sup>1</sup>Grupo de Investigación Salud integral GISI, Programa de Química farmacéutica. Facultad de Ciencias Básicas. Universidad Santiago de Cali. Campus Pampalinda Calle 5 # 62-00. Santiago de Cali. Colombia

## RESUMEN

La epilepsia refractaria pediátrica representa un problema clínico de alta complejidad, caracterizado por la resistencia a múltiples fármacos antiepilépticos y por su impacto significativo en el neurodesarrollo y la calidad de vida de los pacientes. Este escenario ha impulsado la búsqueda de alternativas terapéuticas como el cannabidiol, una molécula con mecanismos de acción distintos a los tratamientos convencionales y con potencial para modular la hiperexcitabilidad neuronal. Se desarrolló una revisión sistemática siguiendo las directrices PRISMA, que incluyó la búsqueda en diferentes bases electrónicas, para el tratamiento de epilepsia refractaria en población pediátrica.

Los artículos revisados mostraron que el cannabidiol logró disminuir de manera significativa la frecuencia de crisis, con tasas de respondedores ( $\geq 50\%$  de disminución) entre el 40 % y el 70 %, observándose su mayor eficacia en síndromes como Lennox-Gastaut, Dravet y encefalopatías epilépticas genéticas. Por otro lado, se encontró que la respuesta terapéutica dependió del rango de dosis y de la coadministración con medicamentos como el clobazam, con el que se presentó un efecto sinérgico que aumentó la respuesta clínica.

Desde la perspectiva de la seguridad, el cannabidiol mostró un perfil en su mayoría positivo; no obstante, se detectaron interacciones farmacocinéticas significativas, sobre todo con ácido valproico y clobazam, las cuales aumentaron el peligro de tener alteraciones hepáticas y sedación, respectivamente. En conclusión, los resultados confirmaron que el CBD es una opción terapéutica efectiva para la epilepsia refractaria en niños, pero su influencia en el neurodesarrollo y en la calidad de vida se mantuvo incierta, debido a la heterogeneidad metodológica y a las limitaciones en la evaluación de estos desenlaces en los estudios disponibles.

**Palabras clave:** *anticonvulsivantes; encefalopatías del desarrollo; farmacorresistencia; interacciones farmacológicas; neurodesarrollo*

## Efficacy of cannabidiol in the treatment of refractory epilepsy in pediatric populations aged 2 to 18 years: Systematic review

### ABSTRACT

Pediatric refractory epilepsy presents a highly complex clinical challenge, characterized by resistance to multiple antiepileptic drugs and its significant impact on neurodevelopment and quality of life. This situation has driven the search for therapeutic alternatives such as cannabidiol (CBD), a molecule with mechanisms of action distinct from conventional treatments and with the potential to modulate neuronal hyperexcitability. A systematic review was conducted following the PRISMA guidelines, which included searching various electronic databases, for the treatment of refractory epilepsy in the pediatric population.

The reviewed articles showed that CBD significantly reduced seizure frequency, with responder rates ( $\geq 50\%$  reduction) between 40% and 70%, demonstrating its greatest efficacy in syndromes such as Lennox-Gastaut syndrome, Dravet syndrome, and genetic epileptic encephalopathies. On the other hand, the therapeutic response

was found to depend on the dose range and co-administration with medications such as clobazam, with which a synergistic effect was observed, increasing the clinical response.

From a safety perspective, cannabidiol showed a mostly positive profile; however, significant pharmacokinetic interactions were detected, especially with valproic acid and clobazam, which increased the risk of liver damage and sedation, respectively. In conclusion, the results confirmed that CBD is an effective therapeutic option for refractory epilepsy in children, but its influence on neurodevelopment and quality of life remained uncertain due to methodological heterogeneity and limitations in the assessment of these outcomes in the available studies.

**Keywords:** *anticonvulsants; developmental encephalopathies; drug resistance; drug interactions; neurodevelopment*

## HIGHLIGHTS

- El cannabidiol se consolidó como una terapia coadyuvante eficaz en epilepsia refractaria pediátrica, con tasas de respondedores ( $\geq 50\%$  reducción de crisis) entre el 40% y el 70% y una retención terapéutica superior al 75% en seguimientos prolongados.
- La respuesta terapéutica al CBD mostró una marcada dependencia del síndrome epiléptico y del rango de dosis, evidenciándose mayor eficacia en encefalopatías epilépticas de base genética y en síndromes como Lennox-Gastaut y Dravet, especialmente en combinación con clobazam.
- Las interacciones farmacológicas del CBD, particularmente con clobazam y ácido valproico, se identificaron como un factor crítico en la práctica clínica, ya que pueden potenciar tanto la eficacia anticonvulsivante como el riesgo de eventos adversos, requiriendo ajuste individualizado del tratamiento.
- A pesar de la reducción significativa en la frecuencia de crisis, la evidencia sobre mejoría en calidad de vida y neurodesarrollo fue limitada y heterogénea, con predominio de evaluaciones subjetivas y ausencia de cambios consistentes en escalas estandarizadas.

## 1. INTRODUCCIÓN

La epilepsia es una de las patologías neurológicas crónicas más frecuentes en el mundo, con aproximadamente 65 millones de individuos afectados y una prevalencia estimada de seis casos por cada mil personas; la incidencia anual se aproxima a 61,4 casos por cada 100,000 habitantes. En Canadá, se estima que la prevalencia de epilepsia en niños con menos de 14 años es de 6.9 por cada mil. En los países en vías de desarrollo, estas cifras son casi el doble, debido a una menor disponibilidad de atención prenatal adecuada y a tasas más altas de infecciones y traumatismos del sistema nervioso central. (Huntsman et al., 2019; Coppola et al., 2026)

Cerca del 70% de los niños lograrán la libertad de crisis con su primer fármaco anticonvulsivo; no obstante, el 30% restante se ajustará a lo que la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) define como epilepsia resistente a medicamentos: cuando dos o más tratamientos anticonvulsivos apropiados a dosis convenientes no tienen éxito. Para estos niños, las alternativas terapéuticas son escasas e incluyen estimulación de vías neuronales, cirugía de epilepsia, tratamientos dietéticos y ensayos adicionales con anticonvulsivos. (Huntsman et al., 2019)

Dentro de este espectro de epilepsias resistentes, se encuentran las encefalopatías epilépticas y del desarrollo son un conjunto de síndromes epilépticos que persisten sin respuesta al tratamiento desde la infancia. Estos síndromes se caracterizan por crisis frecuentes y por resultados pobres en términos cognitivos, conductuales y sociales, además de estancamiento o retroceso del desarrollo. Estas abarcan el síndrome de punta-onda continua durante el sueño, las crisis parciales malignas en la niñez, los espasmos infantiles y el síndrome de Doose. (Coppola et al., 2026; Aderinto et al., 2024)

El síndrome de Dravet, que se caracteriza por ser una forma ejemplar de epilepsia resistente a mutaciones en el canal de sodio neuronal SCN1A, es un trastorno que suele incluirse en este grupo. Se presenta en la primera infancia y tiene como rasgo distintivo episodios del estado epiléptico febril focal, seguidos más adelante por diversos tipos de crisis, entre los cuales se encuentran las convulsiones tónico-clónicas generalizadas. La tasa de incidencia acumulada de las encefalopatías epilépticas y del desarrollo es de alrededor de 1 niño por cada 590 niños que tienen menos de 16 años. La mortalidad en estos pacientes está asociada con la comorbilidad, el deterioro del neurodesarrollo y los motivos asociados a las crisis, como el estado epiléptico o la muerte súbita no esperada en epilepsia. (Aderinto et al., 2024; Ali et al., 2018)

Los cannabinoides se han convertido en una opción interesante, ya que una parte importante de los pacientes sigue siendo resistente a los medicamentos estándar para la epilepsia, a pesar de la exploración de varias opciones terapéuticas. El tetrahidrocannabinol (THC) es un agente psicoactivo que puede tener efectos adversos en el control de las convulsiones, ya que tiene la capacidad de aumentar la actividad convulsiva. En cambio, se ha probado científicamente y de manera anecdótica que el cannabidiol (CBD) es un agente no psicoactivo con propiedades antiepilépticas. Es esencial esta diferenciación, porque el 30% de los niños con epilepsia no responden a los medicamentos antiepilépticos estándar y las alternativas terapéuticas para estos pacientes pediátricos son escasas. ("Clinical Pharmacology of Cannabidiol in Refractory Epilepsy," 2020; Dale et al., 2019)

El hallazgo del sistema endocannabinoide y su función en la epileptogénesis ha brindado el fundamento fisiopatológico para examinar la aplicación farmacológica de los cannabinoides generados exógenamente en el tratamiento de la epilepsia. Este sistema lipídico bioactivo, que incluye enzimas metabólicas y receptores diana encargados de la producción y descomposición de endocannabinoides, ha evidenciado cambios en sujetos humanos y en modelos animales con epilepsia. (Raucci et al., 2020; Saranti et al., 2025)

Desde el punto de vista farmacocinético, el CBD y sus metabolitos se adhieren con fuerza a las proteínas plasmáticas, especialmente a las lipoproteínas de baja densidad (más del 95%). Las isoenzimas del citocromo P450, sobre todo CYP3A4 y CYP2C19, son las que median el metabolismo del CBD, y en menor medida CYP1A1, CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6 y CYP3A5; además, la actividad de las glucuronil-transferasas UGT1A7, UGT1A9 y UGT2B7 contribuye a este proceso. La enzima CYP2C19 interviene en la creación del metabolito farmacológicamente activo 7-OH-CBD, que después es convertido por la CYP3A4 a 7-COOH-CBD, un componente inactivo que es el metabolito más abundante en sangre humana. En pacientes pediátricos con síndrome de Dravet, las concentraciones máximas de CBD y sus conjugados en el plasma se dan

aproximadamente 2,5 horas después del suministro, teniendo una vida media de 18 a 32 horas y una excreción principal en las heces. ("Clinical Pharmacology of Cannabidiol in Refractory Epilepsy," 2020; Guido et al., 2020)

En concordancia con esta base fisiopatológica, diversos estudios, principalmente retrospectivos o de pequeña escala, que el CBD tiene un efecto positivo en reducir la cantidad de convulsiones que sufren los niños con epilepsia resistente a medicamentos. Esto se aplica tanto al CBD aislado como al que forma parte de una preparación farmacéutica o de un extracto de cannabis que lo contiene. No obstante, se requieren más estudios para que los doctores puedan sentirse a gusto al prescribir terapias con cannabis a la población infantil. (Raucci et al., 2020; Huntsman et al., 2019)

En pacientes pediátricos con epilepsia refractaria, estudios farmacocinéticos han revelado que, después de suministrar dosis sucesivas de CBD de 5, 10 o 20 mg/kg/día, la exposición sistémica se incrementa linealmente y los valores medios de  $C_{máx}$  fueron, respectivamente, 130, 242 y 380 ng/mL. No obstante, se ha observado una variabilidad interindividual significativa en el AUC, que oscila entre el 20 % y el 120 %. Otro estudio farmacocinético, con 12 pacientes pediátricos que tienen encefalopatía epiléptica refractaria y tomaron una solución oral de CBD a base de aceite con una dosis de 12,2 mg/kg/día (con un rango entre 5,3 y 19,4) reportó valores sistémicos en el límite inferior de investigaciones anteriores: un  $C_{máx}$  mediano de 49,6 ng/mL, una AUC<sub>0-6</sub> de 226,3 ng·h/mL y un  $T_{máx}$  de 3,2 horas. ("Clinical Pharmacology of Cannabidiol in Refractory Epilepsy," 2020)

Los ensayos clínicos evidencian la eficacia en diferentes investigaciones, como el caso de los pacientes a quienes se les administró CBD a una dosis de 20 mg/kg/día durante un período de titulación de 14 semanas y un periodo adicional de mantenimiento, comparando las cifras con las del periodo basal. La cantidad de 20 mg/kg/día se determinó con base en información farmacocinética y de seguridad; se obtuvo que la frecuencia media mensual de las crisis convulsivas disminuyó con el CBD (de 14,9 a 14,1), pasando de 12,4 a 5,9. El 43% de los pacientes que recibieron CBD presentaron una reducción mínima del 50% en la frecuencia de las crisis convulsivas (en contraste con el grupo placebo, cuyo porcentaje fue del 27%). (Devinsky et al., 2019)

En dos ensayos controlados aleatorizados, en los que participaron niños y adultos con síndrome de Lennox-Gastaut, se observó que la inclusión de CBD al tratamiento antiepiléptico estándar disminuyó más la frecuencia de crisis de caída que el placebo (Devinsky et al., 2018, Thiele et al., 2018). Por otra parte, un metaanálisis reciente reveló que la gestión de las crisis epilépticas mejoró notablemente en poblaciones pediátricas con epilepsia resistente a los tratamientos, entre las cuales se hallaban algunos pacientes con trastorno por Deficiencia de CDKL5 (Pamplona et al., 2018). En respuesta a medicamentos que contienen CBD, el estudio encontró que el 39 % de los 622 pacientes analizados experimentaron una disminución de la frecuencia de las crisis del 50 % o más.

En cuanto a la seguridad, los efectos secundarios que más se han informado en niños y niñas que utilizan CBD son: somnolencia, diarrea, pérdida de apetito, cansancio, letargo, fiebre y vómitos. En los ensayos clínicos aleatorizados de CBD en encefalopatías epilépticas y del desarrollo, se observó que el grupo de CBD 20 mg/kg/día (86-94%) tuvo una mayor incidencia de eventos adversos que el grupo placebo (69-75%). Estos eventos sucedieron normalmente durante las dos semanas en las cuales se aumentaron las dosis. (Iiu et al., 2023; Solmi et al., 2023)

Asimismo, se ha reportado que los pacientes que recibían valproato al mismo tiempo mostraban un incremento de las transaminasas hepáticas (que se define como más de tres veces el límite normal superior); esta situación ocurría con mayor frecuencia en aquellos individuos con CBD que en los que tomaban placebo durante la coadministración con valproato (19% contra 5%). Los retiros de los ensayos por eventos adversos fueron más frecuentes en aquellos sujetos que consumían CBD (7,2-15%) que en los que tomaban placebo (1,2-1,7%). (Raucci et al., 2020; Saranti et al., 2025)

A pesar de estas consideraciones de seguridad, el CBD ha surgido como una alternativa terapéutica alentadora para tratar encefalopatías epilépticas y de desarrollo en niños y adolescentes de 2 a 18 años. Los estudios clínicos controlados con placebo en síndromes de Dravet y Lennox-Gastaut han ofrecido pruebas de clase I que apoyan su eficacia y seguridad, lo cual ha llevado a su autorización por parte de organismos reguladores internacionales. (Aderinto et al., 2024)

No obstante, pese al creciente número de evidencias que apoyan la seguridad y la eficacia del CBD como tratamiento adyuvante en síndromes epilépticos concretos, existen aún importantes vacíos de conocimiento. Estas limitaciones fundamentan la ejecución de una revisión sistemática detallada enfocada en la población infantil de 2 a 18 años que presenta epilepsia refractaria. La revisión actual tiene como objetivo examinar de forma organizada las siguientes variables esenciales para la práctica clínica:

- **Tratamiento concomitante:** Se examinará el efecto de los fármacos antiepilépticos administrados simultáneamente con el CBD, cuyo uso concomitante ha demostrado interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas clínicamente relevantes que pueden modificar tanto la eficacia como el perfil de seguridad del tratamiento.
- **Dosis de CBD (mg/kg/día):** Se evaluará el rango de dosificación empleado en los diferentes estudios, con el objetivo de identificar el intervalo terapéutico óptimo que maximice la reducción de crisis y minimice la aparición de eventos adversos en la población pediátrica.
- **Tiempo de seguimiento:** Se analizará la duración del seguimiento de los pacientes incluidos en los estudios, aspecto fundamental para evaluar la sostenibilidad del efecto anticonvulsivo a largo plazo.
- **Reducción de crisis (%):** Se cuantificará la reducción porcentual en la frecuencia de crisis como medida primaria de eficacia anticonvulsiva.
- **Respondedores (>50%):** Se determinará la proporción de pacientes que alcanzan una reducción igual o superior al 50% en la frecuencia de crisis respecto a su línea de base.
- **Eventos adversos:** Se documentará la frecuencia, severidad y tipo de eventos adversos reportados, su relación con la dosis administrada y con los fármacos concomitantes, así como las tasas de abandono del tratamiento atribuibles a estos eventos.
- **Interacciones farmacológicas:** Se identificarán y describirán las interacciones farmacológicas clínicamente significativas entre el CBD y otros fármacos antiepilépticos.
- **Calidad de vida:** Se evaluará el impacto del tratamiento con CBD sobre la calidad de vida de los pacientes pediátricos y sus cuidadores.

El análisis sistemático de estas variables permitirá sintetizar críticamente la evidencia disponible, identificar subgrupos de pacientes que podrían obtener mayor beneficio terapéutico, caracterizar el perfil de riesgo-beneficio en diferentes escenarios clínicos, y evaluar la certeza de la evidencia para cada uno de estos artículos analizados. Se busca con esta revisión sistemática a mejorar el uso del CBD en la práctica clínica para ofrecer a los profesionales de la salud una síntesis rigurosa y actualizada que informe en la toma de decisiones terapéuticas individualizadas, optimice los protocolos de tratamiento y oriente el diseño de futuros estudios en el campo de la epilepsia refractaria pediátrica.

## 2. METODOLOGÍA

### 2.1. Búsqueda bibliográfica y criterios de inclusión y exclusión.

El método PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses), diseñado para efectuar una búsqueda sistemática de documentos científicos, se utilizó como base para el diseño de la estrategia de búsqueda con el fin de hacer esta investigación. Para sensibilidad, se identificaron palabras clave en inglés (cannabidiol, CBD, Epidiolex, epilepsy, seizure, refractory, intractable, drug-resistant, pediatric, children, adolescent, Lennox-Gastaut, Dravet, West syndrome, infantile spasms, tuberous sclerosis, epileptic encephalopathy, efficacy, safety, adverse events, drug interaction, quality of life), con las cuales se definieron 22 combinaciones empleando operadores booleanos (Tabla 1); en cambio, para la especificidad, se eligieron diez bases de datos bibliográficas: PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, Embase, SpringerLink, Sage Journals, ScienceDirect, Wiley Online Library, Frontiers y Google Scholar.

Tabla 1. Palabras clave junto con operadores booleanos, que se usaron para la búsqueda de los artículos.

No.	Palabras clave utilizadas en la búsqueda de los artículos
<b>Idioma: Inglés</b>	
1	Cannabidiol AND Epilepsy AND Pediatric
2	Cannabidiol AND "Refractory Epilepsy" AND Children
3	Cannabidiol AND "Drug Resistant Epilepsy" AND Pediatric
4	CBD AND Seizure AND Children AND Adolescent
5	Cannabidiol AND "Lennox-Gastaut Syndrome"
6	Cannabidiol AND "Dravet Syndrome"
7	Cannabidiol AND "West Syndrome" OR "Infantile Spasms"
8	Cannabidiol AND "Tuberous Sclerosis Complex" AND Epilepsy
9	Cannabidiol AND "Epileptic Encephalopathy" AND Pediatric
10	Cannabidiol AND "Rett Syndrome"
11	Cannabidiol AND "Angelman Syndrome"
12	Cannabidiol AND "Aicardi Syndrome"
13	Cannabidiol AND "CDKL5" OR "SCN1A" OR "Genetic Epilepsy"
14	Cannabidiol AND "Myoclonic-Atonic Epilepsy" OR "Doose Syndrome"
15	Cannabidiol AND Clobazam AND "Drug Interaction"
16	Cannabidiol AND "Valproic Acid" AND Hepatotoxicity
17	Cannabidiol AND "Quality of Life" AND Pediatric Epilepsy
18	Cannabidiol AND "Adverse Events" AND Pediatric AND Epilepsy
19	Epidiolex AND Pediatric AND Epilepsy
20	Cannabidiol AND "Treatment-Resistant Epilepsy" AND Child
21	Cannabidiol AND "Expanded Access Program" AND Epilepsy
22	Cannabidiol AND "Open-Label" AND Epilepsy AND Pediatric

Se establecieron criterios de inclusión y exclusión con el fin de garantizar la calidad y pertinencia de los estudios que se incluirán en la revisión, lo cual asegura que los datos recolectados sean pertinentes y estén actualizados para el uso terapéutico del CBD en pacientes pediátricos con epilepsia refractaria (ver Tabla 2).

Tabla 2. Criterios de inclusión y exclusión.

Parámetro	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Período	Estudios publicados entre 2018 y 2025 para asegurar información actualizada.	Publicaciones fuera de este rango
Tipo de publicación	Estudios originales con datos primarios sobre el uso del CBD en epilepsia refractaria (población pediátrica)	Revisiones, metaanálisis, conferencias, resúmenes, cartas, libros, opiniones
Población	Pacientes pediátricos de 2 a 18 años con diagnóstico confirmado de epilepsia refractaria (fallo terapéutico a dos o más fármacos antiepilépticos).	Población exclusivamente adulta (>18 años) o sin estratificación pediátrica
Intervención	Cannabidiol farmacéutico o preparaciones estandarizadas con dosis documentada en mg/kg/día	Cannabis no estandarizado o sin dosis específica de CBD
Diseños de estudio	ECA fase 3, estudios abiertos fase I/II, programas de acceso expandido (EAP), cohortes prospectivas y retrospectivas, estudios observacionales multicéntricos	Reportes de caso único, estudios <i>in-vitro</i> o en modelos animales
Desenlaces reportados	Estudios que reporten al menos uno de los siguientes desenlaces: cambio porcentual en frecuencia de crisis, proporción de respondedores (reducción $\geq 50\%$ , $\geq 75\%$ o 100% de crisis), eventos adversos, retención terapéutica, o indicadores de calidad de vida y neurodesarrollo.	Estudios sin datos de desenlaces clínicos de eficacia o seguridad.

El cribado de títulos y resúmenes fue realizado de forma manual por un solo investigador. Posteriormente, los artículos seleccionados fueron evaluados a texto completo para verificar el cumplimiento de los criterios de elegibilidad establecidos en la Tabla 2. La extracción de datos se realizó mediante un formulario estandarizado diseñado en Microsoft Excel, que incluyó las siguientes variables: cita (autor principal y año), tipo de estudio, síndrome epiléptico, tratamiento concomitante, dosis de cannabidiol (mg/kg/día), tipo de cannabidiol, tiempo de seguimiento, reducción de crisis (%), respondedores (>50%), eventos adversos, interacciones farmacológicas, calidad de vida, limitaciones del estudio y riesgo de sesgo.

### **3. DESARROLLO Y DISCUSIÓN**

La implementación de la estrategia de búsqueda permitió el reconocimiento de 2300 artículos en total, que proceden de bases de datos como PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, Embase, SpringerLink, SAGE Journals, ScienceDirect, Wiley Online Library, Frontiers y Google Scholar. Luego, se eliminaron 1200 registros antes del cribado: de estos, 800 eran duplicados, 300 no eran elegibles por automatización y 100 fueron excluidos por otros motivos. Esto dejó un total de 1100 registros para la evaluación inicial. De estos, 920 fueron excluidos tras la revisión de título y resumen, quedando 180 publicaciones para análisis más detallado. No obstante, 35 no pudieron recuperarse, así que se revisaron 145 artículos de manera completa. De estos, 90 se eliminaron porque se enfocaban en intervenciones diferentes al CBD o sin relevancia clínica en la epilepsia, porque empleaban metodologías que no coincidían con los propósitos del estudio, por incluir datos escasos o sin resultados clínicos evidentes, o por estar carentes de una validación metodológica apropiada. Por último, se incluyeron en la síntesis cualitativa de esta revisión sistemática un total de 55 estudios que satisfacían los criterios de inclusión (Tabla 3, figura 1).

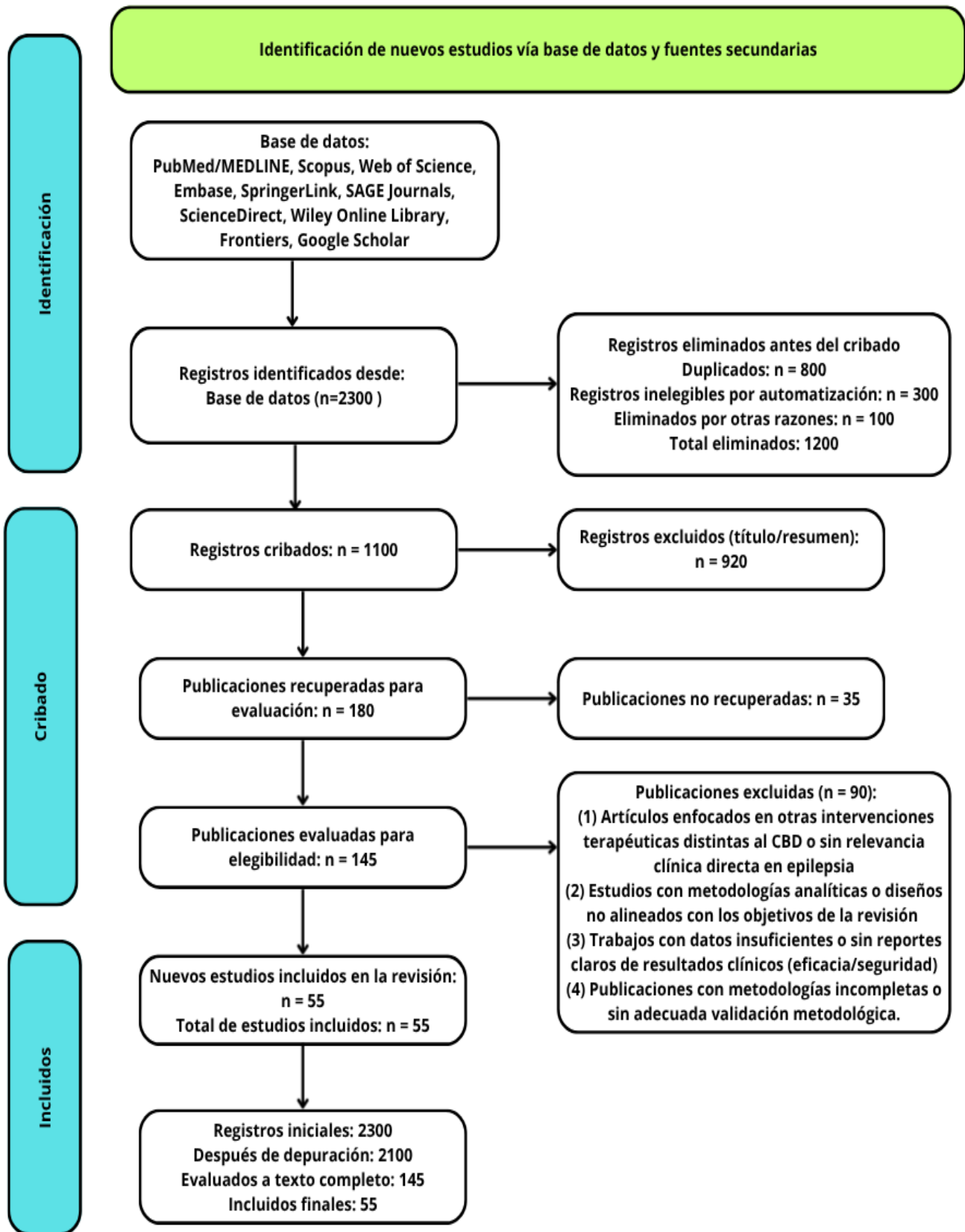


Figura 1. Diagrama de flujo prisma para la selección de los artículos incluidos en la revisión sistemática.

Tabla 3. Análisis de los artículos teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión de la metodología.

Cita	Tipo de estudio	Síndrome epiléptico	Tratamiento concomitante	CBD (dosis mg/kg/día)	Tiempo de seguimiento	Reducción de crisis (%)	Respondedores (>50%)	Eventos adversos	Interacciones farmacológicas	Calidad de vida/ Neurodesarrollo
(Whelless et al., 2019)	Estudio abierto de dosis ascendente múltiple, fase I/II	Epilepsia resistente al tratamiento (definida como crisis recurrentes a pesar de ensayos adecuados con ≥3 fármacos antiepilépticos y ≥1 ciclo previo con ≥2 fármacos en combinación)	<p>* Régimen estable de fármacos antiepilépticos por ≥30 días antes del día 0 y durante todo el estudio</p> <p>* Estimulación del nervio vago (con ajustes estables)</p> <p>* Dieta cetogénica (con proporción de grasas/carbohidratos e ingesta proteica estable)</p> <p>* Aproximadamente 52.5% de pacientes recibían clobazam concomitantemente</p>	<p>* Cohorte 1: 10 mg/kg/día</p> <p>* Cohorte 2: 20 mg/kg/día</p> <p>* Cohorte 3: 40 mg/kg/día (administrado en dos dosis diarias)</p>	<p>* Fase de selección: hasta 28 días</p> <p>* Fase de tratamiento: 10 días</p> <p>* Período de seguimiento: 7 días</p> <p>* Duración total del estudio: aproximadamente 45 días</p>	No se reportaron datos específicos de eficacia en reducción de crisis; el estudio fue diseñado principalmente para evaluar farmacocinética y seguridad	No se reportaron datos de respondedores (≥50% reducción de crisis)	<p>Cualquier EA: 63.9% (39/61 pacientes), Somnolencia: 21.3% (13/61), Anemia: 18.0% (11/61), Diarrea: 16.4% (10/61), Flatulencia: 8.2% (5/61), Hiperactividad psicomotora: 8.2% (5/61), Dolor abdominal superior: 6.6% (4/61), Aumento de peso: 4.9% (3/61), Disminución del apetito: 4.9% (3/61), Convulsión: 4.9% (3/61), Vómitos: 3.3% (2/61), Deshidratación: 3.3% (2/61), Acidosis metabólica: 3.3% (2/61), Insomnio: 3.3% (2/61), EA graves: tromboflebitis, apnea y erupción cutánea (1 caso cada uno), Elevación de ALT: 1 caso (nivel moderado, resuelto sin interrupción), La mayoría de EA fueron leves (26.2%) o moderados (13.1%).</p>	<p>* Con clobazam (interacción bidireccional):</p> <p>* La exposición al CBD aumentó 2.5 veces con clobazam (40 mg/kg/día)</p> <p>Concentraciones de clobazam aumentaron 1.7-2.2 veces</p> <p>Concentraciones de norclobazam aumentaron 1.3-1.9 veces</p> <p>* Ambos son sustratos de CYP3A4</p> <p>* Se excluyeron pacientes con inhibidores, inductores o sustratos sensibles de CYP con índice terapéutico estrecho</p> <p>* Prohibido consumo de pomelo y naranjas amargas</p>	No se evaluaron parámetros de calidad de vida ni neurodesarrollo en este estudio
(Herlopian et al., 2020)	Estudio abierto (programa de acceso ampliado, IND)	Espasmos epilépticos refractarios (incluye síndrome de West y Lennox-Gastaut en	Fármacos antiepilépticos múltiples (Clobazam, Ácido Valproico, Levetiracetam, Vigabatrina,	5 mg/kg/día inicial → 25 mg/kg/día objetivo → hasta 50 mg/kg/día	12 meses	El tratamiento con CBD mostró una reducción clínicamente significativa en la frecuencia de crisis, con	La proporción de respondedores, definida como una reducción superior al 50% en la frecuencia de crisis,	Somnolencia, diarrea, ataxia, pérdida de apetito, agitación, temblores, irritabilidad, elevación de enzimas hepáticas	Se identificaron interacciones relevantes entre el CBD y otros fármacos antiepilépticos, particularmente con clobazam,	Mejoras subjetivas en cognición, lenguaje, interacción social y alerta en 44% de pacientes

		algunos pacientes)	Lacosamida, Topiramato, Zonisamida, Rufinamida), dieta cetogénica/LGIT, estimulación nervio vago (VNS)			disminuciones promedio entre el 51% y el 73% y hasta un 56% de pacientes libres de espasmos al final del seguimiento de 12 meses. No obstante, la respuesta fue variable entre individuos y no mostró una relación dosis-respuesta estrictamente lineal, observándose además que parte del efecto podría estar condicionado por factores concomitantes, como ajustes en otros tratamientos o interacciones farmacológicas, lo que sugiere la necesidad de estudios controlados para confirmar estos hallazgos.	alcanzó el 67% de los pacientes, con una respuesta notablemente temprana desde las primeras dos semanas de tratamiento. Sin embargo, este indicador puede sobreestimar la eficacia real debido al tamaño reducido de la muestra, la falta de grupo comparador y la posible influencia de terapias concomitantes, lo que limita su validez como medida robusta de efectividad clínica.		donde el CBD incrementa los niveles del metabolito activo (N-desmetilclobazam), potenciando efectos como la somnolencia y posiblemente contribuyendo al efecto anticonvulsivo. Asimismo, la coadministración con ácido valproico se asoció con elevación de enzimas hepáticas, lo que sugiere una interacción a nivel metabólico hepático que requiere monitoreo clínico, evidenciando que estas interacciones pueden influir tanto en la seguridad como en la interpretación de la eficacia.	
(Hunt sman et al., 2019)	Ensayo clínico de fase 1, abierto, de escalada de dosis.	Encefalopatía epiléptica resistente al tratamiento médico estándar (Epilepsia refractaria). Especificamente en la muestra:	Stiripentol, Clobazam, Topiramato, Ácido Valproico, Lamotrigina, Levetiracetam, Clonazepam. (Nota: No se ajustó la medicación	Escalada de dosis en 4 fases mensuales: * 2-3 mg/kg/día * 5-6 mg/kg/día * 8-9 mg/kg/día *	* 1 mes basal (pre-tratamiento). * 4 meses de escalada de dosis (Visitas 2-5). * 1 mes de reducción gradual (destete).	* Con 10-12 mg/kg/día: Reducción promedio del 74% en frecuencia diaria. * 5/7 participantes con reducción >50% en dosis	* Dosis 5-6 mg/kg/día: 4/7 con reducción >50%. * Dosis 10-12 mg/kg/día: 7/7 con reducción >25% (5/7 >50%).	* Comunes: Somnolencia/letargo, irritabilidad (en todos los participantes, aunque probablemente preexistentes). * Ocasionales: Náuseas/vómitos, diarrea, aumento del	* Clobazam: Aumento de niveles de Clobazam y Norclobazam, requiriendo reducción de dosis en 3 participantes por exacerbación de efectos	Mejoría en la puntuación total del QOLCE-55 en todos los participantes, especialmente en subescalas de: P4:P5 Funcionamiento cognitivo, funcionamiento

		Síndrome de Dravet (mutación SCN1A/SCN9A), síndrome de Lennox-Gastaut, ondas punta continuas durante el sueño	excepto reducción de Clobazam por efectos secundarios).	10–12 mg/kg/día.	* 1 visita final (Total aproximado: 6-7 meses).	máximas. * 3/7 participantes quedaron libres de crisis.		apetito, dificultad para dormir, espasticidad. * Laboratorio: Elevación transitoria de GGT, AST y lipasa (principalmente asociadas a Ácido Valproico o sepsis intercurrente). * Graves: 2 hospitalizaciones por causas no relacionadas con el fármaco del estudio. Nota: Ningún abandono por EA.	secundarios (somnolencia/irritabilidad). * Otros FAE: No se observaron cambios significativos en niveles de Ácido Valproico, Lamotrigina, Levetiracetam, Topiramato o Clonazepam.	social, funcionamiento emocional, y mejoría en la escala de encefalopatía del electroencefalograma (actividad de fondo) en 6 de 7 participantes.
(Anderson et al., 2021)	Estudio abierto de acceso ampliado para médicos nuevo en investigación / Expanded Access Program - EAP).	*Epilepsia generalizada idiopática farmacorresistente (No se incluyeron Dravet ni Lennox-Gastaut). *Etiologías específicas reportadas en la cohorte: Anomalía genética (30.3%), anomalía morfológica cerebral (18.2%), lesión cerebral hipóxico-isquémica (6.1%), complejo de esclerosis tuberosa (3.0%), desconocido (42.4%).G4:G5	Medicamentos Antiepilépticos (MAE) estables al inicio. Los más comunes fueron: Valproato de sodio (48.5%), Clobazam (45.5%), Otras benzodiazepinas (45.5%), Lamotrigina (21.2%), Barbitúrico (18.2%), Levetiracetam (18.2%). Se permitieron ajustes de MAE (especialmente Clobazam) a partir del mes 3.	* Titulación: Inicio 5 mg/kg/día, incremento semanal de 5 mg/kg. * Mantenimiento: Máximo 25 mg/kg/día (administrado en dos dosis divididas).	24 meses (Fase basal 4 sem. + Titulación 4 sem. + Mantenimiento 23 meses). Análisis de eficacia a los 3, 6, 12 y 24 meses.	* Global (Mediana a 24 meses): - 83.7% (RIC: 68–100%). * Tipos específicos (Mediana a 24 meses): * Ausencia: - 93% * Atónica: - 91% * Tónico-clónica: -69% * Tónica: - 64%.	Pacientes con reducción ≥50% de crisis: * 3 meses: 66.7% (22/33) * 6 meses: 72.4% (21/29) * 12 meses: 92.6% (25/27) * 24 meses: 88.9% (24/27). Libres de crisis (100%): 25.9% (7 pacientes) a los 24 meses.	Principalmente leves (69%). Los más frecuentes (>10%): Somnolencia (57.8%); Diarrea (34.4%); Letargo (27.5%); Agitación (13.8%). Nota: Ningún evento adverso grave causó la retirada permanente del estudio.	Interacción significativa con Clobazam: * 52.6% de los pacientes con somnolencia tomaban Clobazam. * Se requirió ajuste o reducción de dosis de Clobazam (y/o CBD) en el 42.1% de estos pacientes hasta la remisión del evento adverso.	Mejoría significativa (p < 0.05) a los 12 meses en: * QOLCE: Mejora en subdominios de Cognición (+14.2%), Salud General y Función Conductual. * Conducta : Mejora en Hiperactividad (-45.4%), Irritabilidad (-39.4%) y Estereotipia. * Sueño (CSHQ): Mejora en Duración del sueño (-33.9%) y Despertares nocturnos (-36.2%).

<p>(Park et al., 2020)</p>	<p>Estudio multicéntrico de acceso ampliado, abierto, no controlado, de seguimiento a largo plazo</p>	<p>Epilepsia resistente al tratamiento (ERT) en niños. Etiologías: * Criptogénica (40%) * Malformación del desarrollo cortical (32%) * Encefalopatía hipóxico-isquémica/accidente cerebrovascular (13%) * Anomalia cromosómica (9%) * Infección (6%)</p>	<p>* Media de 4.2 FAE por paciente (rango: 2-7): Clobazam (64%), Levetiracetam (51%), Lamotrigina (32%), Topiramato (28%), Zonisamida (19%), Rufinamida (19%), Oxcarbazepina (17%), Fenitoína (11%), Lacosamida (11%) * Otros FAE * Estimulación del nervio vago (23%) * Cirugía para epilepsia (21%) * Dieta cetogénica (2%) * Medicación de rescate PRN</p>	<p>* Dosis inicial: titulación semanal de 5 mg/kg * Dosis máxima inicial: 25 mg/kg/día * Subgrupo dosis alta: &gt;25-50 mg/kg/día (media 43.7 mg/kg/día al mes 36) * Subgrupo dosis baja: ≤25 mg/kg/día (media 22.1 mg/kg/día al mes 36) * Dosis media total al mes 36: 35.9 mg/kg/día (rango: 10-50)</p>	<p>* Hasta 54 meses (4.5 años) de tratamiento máximo * Evaluaciones a los meses: 3, 6, 12, 18, 24 y 36 * Período basal: 2 meses * Período de titulación: 5 semanas * Período de tratamiento: 26 semanas</p>	<p>En cuanto a la reducción de crisis epilépticas mayores, el estudio mostró resultados estadísticamente significativos a lo largo de todo el seguimiento: al mes 3 la reducción mediana fue del 62% (IC 95%: -85% a -37%, p=0.003), al mes 6 del 65% (IC 95%: -83% a -39%, p=0.001), al mes 12 del 54% (IC 95%: -70% a -31%, p=0.009), al mes 18 del 65% (IC 95%: -85% a -37%, p&lt;0.001), al mes 24 del 62% (IC 95%: -78% a -29%, p=0.001) y al mes 36 se alcanzó una reducción del 72% (IC 95%: -87% a -56%, p&lt;0.001). Para el total de todos los tipos de crisis, la reducción al mes 36 fue del 70% (IC 95%: -81% a -62%, p&lt;0.001). Estos datos demuestran que el</p>	<p>* Mes 3: 59% (26/44) con reducción ≥50% * Mes 36: 81% (21/26) de respondedores iniciales mantuvieron respuesta * Subgrupo dosis alta: 80% (12/15) mantuvieron respuesta * Subgrupo dosis baja: 82% (9/11) mantuvieron respuesta * De 16 pacientes que pasaron a dosis alta: 50% (8/16) se convirtieron en respondedores * Sensibilidad del 81% de respuesta al mes 3 para predecir respuesta al mes 36</p>	<p>Todos los pacientes (100%) experimentaron al menos un evento adverso durante el tratamiento. Los más frecuentes fueron infección de vías respiratorias superiores (90%), trastornos gastrointestinales como vómitos, diarrea y náuseas (86%), fiebre (52%), erupción o infección cutánea (52%), somnolencia (48%), caídas con hematomas o laceraciones (46%), aumento de convulsiones (40%) e irritabilidad, agresión o frustración (40%). Doce niños sufrieron eventos adversos graves que requirieron hospitalización, sumando 20 episodios en total. La tasa de eventos adversos fue de 0.43 por mes en el subgrupo de dosis baja, mientras que en el subgrupo de dosis alta fue de 0.72 por mes antes de aumentar la dosis (p=0.011) y disminuyó a 0.48 por mes después del ajuste (p=0.004).</p>	<p>El análisis post hoc específico para clobazam no encontró diferencias estadísticamente significativas en las tasas de respuesta al CBD entre los pacientes que tomaban este fármaco concomitantemente y los que no lo usaban, con valores de p superiores a 0.05 en todos los puntos temporales evaluados. Sin embargo, se documentó que en dos casos el aumento de la concentración del fármaco fue causa de hospitalización, lo que resalta la importancia de monitorizar los niveles de los FAE durante el tratamiento con CBD.</p>	<p>* Aumento medio de 7.77 días sin convulsiones por período de 28 días al mes 36 (p&lt;0.001) * 8 pacientes (4 por subgrupo) lograron 100% de días sin crisis al mes 36 * Algunos pacientes permanecieron en el estudio a pesar de aumento de crisis por mejoras percibidas en calidad de vida y cognición * Las familias reportaron beneficios en gravedad de crisis y calidad de vida general * Datos de calidad de vida y cognición mencionados pero no mostrados en detalle</p>
----------------------------	---	--	---	---	---	---	---	--	---	--

						tratamiento con CBD produjo una disminución sostenida y clínicamente significativa en la frecuencia de crisis a lo largo de los 36 meses de seguimiento.				
(Uliel-Sibon y et al., 2020)	Estudio naturalista, abierto, longitudinal (seguimiento prospectivo)	Epilepsia refractaria pediátrica heterogénea (crisis focales, tónico-clónicas generalizadas, mioclónicas, ausencias y espasmos epilépticos)	Uso previo y concomitante de múltiples fármacos antiepilépticos ( $\geq 4$ ), además de intervenciones no farmacológicas como dieta cetogénica y estimulación del nervio vago. Destaca el uso concomitante de clobazam en una proporción significativa de pacientes, lo cual es particularmente importante por su potencial interacción farmacocinética.	Dosis inicial: 2–5 mg/kg/día; media: 11,3 mg/kg/día; rango: 4–38 mg/kg/día; máximo: 50 mg/kg/día	El seguimiento en la población pediátrica fue prolongado, con una media cercana a 20 meses (rango: 3–45 meses). Este periodo extendido resulta especialmente relevante en pediatría, donde la evolución del neurodesarrollo y la cronicidad de la epilepsia requieren evaluaciones longitudinales.	En la cohorte pediátrica, más de la mitad de los pacientes ( $\approx 54\%$ ) alcanzó una reducción $\geq 50\%$ en la frecuencia de crisis, lo que indica una respuesta clínicamente significativa en epilepsia refractaria. Adicionalmente, un subgrupo reducido ( $\approx 9\%$ ) logró libertad completa de crisis. La magnitud de la respuesta varió según el tipo de crisis, observándose mayor eficacia en crisis tónico-clónicas generalizadas y menor o nula respuesta en espasmos epilépticos, lo que sugiere una posible	En la población pediátrica, aproximadamente el 54% cumplió este criterio, lo que posiciona al CBD como una alternativa terapéutica relevante en epilepsia refractaria. Es importante destacar que la probabilidad de respuesta se correlacionó positivamente con dosis más altas y mayor duración del tratamiento, así como con menor edad al inicio, lo que sugiere una mayor plasticidad neurobiológica o susceptibilidad terapéutica en pacientes pediátricos más jóvenes.	51% presentó eventos adversos: somnolencia (17,8%), irritabilidad/agresividad ( $\sim 17\%$ ), vómitos, cambios de apetito; 16% suspendió tratamiento	El CBD presenta un perfil de interacción relevante a nivel del sistema enzimático hepático, particularmente mediante la inhibición de CYP2C19 y CYP3A4. En pacientes pediátricos tratados concomitantemente con clobazam, esto puede conducir a un aumento de su metabolito activo (N-desmetilclobazam), potenciando efectos tanto terapéuticos como adversos (por ejemplo, sedación). No obstante, en este estudio no se evidenció una asociación clara entre el uso de clobazam y el desarrollo de tolerancia o diferencias significativas en la respuesta, lo que sugiere que,	Un hallazgo particularmente relevante en población pediátrica es la mejoría reportada en parámetros de neurodesarrollo, donde aproximadamente el 40% de los cuidadores refirió incremento en el estado de alerta, así como avances en habilidades sociales y del lenguaje.

						selectividad del efecto del CBD según la fisiopatología del síndrome epiléptico.			aunque la interacción es farmacológicamente plausible, su impacto clínico puede variar según el contexto individual y la politerapia.	
(Cara ballo et al., 2020)	Estudio de cohorte prospectivo.	<p>Encefalopatía Epiléptica resistente a fármacos. Desglose de la muestra:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* Síndrome de Lennox-Gastaut : 38 pacientes (76%).</li> <li>* Síndrome de Dravet (DS): 3 pacientes (6%).</li> <li>* Epilepsia mioclónica-atónica (Síndrome de Doose): 3 pacientes (6%).</li> <li>* EE con CSWSS/ESE S: 1 paciente.</li> <li>* Estado epiléptico mioclónico en encefalopatía no progresiva (S. de Dalla Bernardina): 1 paciente.</li> <li>* FIRES: 1 paciente.</li> <li>* Epilepsia infantil con crisis focales migratorias (EIMFS): 1 paciente.</li> <li>* EE con múltiples</li> </ul>	<p>* Promedio de 4 Antiepilepticos (ASM) por paciente (rango 2-6).</p> <p>* Más frecuentes: Topiramato (74%), Clobazam (60%), Valproato (52%), Levetiracetam (36%).</p> <p>* Terapias dietéticas cetogénicas: 5 pacientes (algunos con aceite MCT).</p> <p>* Estimulador del nervio vago: 16 pacientes (32%).</p>	<p>* Dosis inicial: 2 mg/kg/día (peso ≤45 kg) o 5 mg/kg/día (peso &gt;45 kg).</p> <p>* Dosis media final: 16 mg/kg/día (rango 1–20).</p> <p>* Dosis media en respondedores: 11 mg/kg/día (rango 1–20).</p> <p>* Dosis máxima establecida: 25 mg/kg/día.</p>	<p>Los pacientes eran casos complejos de epilepsia refractaria, con una mediana de uso previo de hasta 11 fármacos diferentes. Al momento del estudio, recibían en promedio cuatro antiepilepticos simultáneos, siendo los más frecuentes Topiramato (74%), Clobazam (60%), Valproato (52%) y Levetiracetam (36%). Además, una tercera parte de la muestra (32%) tenía implantado un estimulador del nervio vago y cinco pacientes mantenían dietas</p>	<p>* Reducción mediana mensual del 66% (<math>p &lt; 0,001</math>).</p> <p>* Frecuencia media pasó de 959 a 381 crisis/mes.</p> <p>* Reducción ≥50%: 73.5% de los pacientes.</p> <p>* Reducción ≥75%: 49% de los pacientes.</p> <p>* Reducción &gt;90%: 30% de los pacientes.</p>	<p>La tasa de respuesta fue notablemente alta en esta cohorte pediátrica. Ocho de cada diez pacientes (80%) experimentaron alguna disminución en la frecuencia de sus crisis. Específicamente, el 73.5% de los niños logró una reducción igual o superior al 50% en las crisis mensuales, y un 10% del total de la muestra alcanzó la libertad completa de crisis durante el seguimiento. Los autores advierten que esta elevada eficacia podría estar sobreestimada debido al diseño no controlado del estudio.</p>	<p>Leves o moderados.</p> <p>Más comunes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* Somnolencia (32%).</li> <li>* Disminución del apetito (30%).</li> <li>* Diarrea (28%).</li> </ul> <p>* Irritabilidad/Problemas de comportamiento (26%).</p> <p>* Pérdida de peso (20%).</p> <p>* Aumento de crisis (8%) - Causa de retirada.</p> <p>Nota: No se observaron signos de disfunción hepática o renal en pruebas de laboratorio.</p>	<p>Se documentaron dos interacciones clínicamente relevantes. La principal fue con el Clobazam: la adición de CBD provocó somnolencia significativa, la cual se resolvió satisfactoriamente al reducir la dosis de este fármaco concomitante sin afectar el control de las crisis. La segunda interacción se observó con la dieta cetogénica que contenía aceite MCT; esta combinación exacerbó efectos gastrointestinales como vómitos y anorexia, los cuales desaparecieron al ajustar el porcentaje de dicho aceite en la dieta.</p>	<p>Mejora reportada por padres en:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* Contacto visual: 81%.</li> <li>* Habilidades motoras: 59%.</li> <li>* Comunicación no verbal: 57%.</li> <li>* Duración de las crisis: 53%.</li> <li>* Sonrisa social: 45%.</li> </ul> <p>* Comportamiento/sueño: 27%.</p> <p>* Comunicación verbal: 14%.</p>

		focos de espiga independientes (EE-MISF): 1 paciente. * EE no bien definida / con ausencias: 1 paciente.			cetogénicas activas.					
(Tzadok et al., 2022)	Estudio retrospectivo observacional en un solo centro	Epilepsia refractaria de etiologías heterogéneas (estructural, genética, infecciosa, metabólica, inmunológica y desconocida)	Número de FAE previos: ≥5 antiepilépticos antes de iniciar CBD Otras terapias concomitantes: *Dieta cetogénica *Estimulación del nervio vago *Cirugía de epilepsia *Fármaco mencionado específicamente: Ácido valproico (uso frecuente como concomitante)	1–20 mg/kg/día; dosis media eficaz ≈ 5,24 mg/kg/día	Media: 32,4 meses (evaluaciones a 2, 6, 12 meses y hasta 72 meses)	Aproximadamente el 73% de los pacientes reportó alguna mejoría en la frecuencia de las crisis, mientras que un 40% alcanzó reducciones superiores al 50%, criterio estándar de respuesta en epilepsia refractaria. Sin embargo, solo un 8% logró la remisión completa de las crisis, lo que sugiere un efecto principalmente modulador más que resolutivo.	Cerca del 70% de los pacientes presentó respuesta a los 2 meses de tratamiento, y una proporción considerable mantuvo este beneficio a los 6 y 12 meses. Este patrón indica un inicio rápido del efecto terapéutico, aunque la persistencia del beneficio puede verse comprometida por el desarrollo de tolerancia en algunos pacientes.	Los eventos adversos fueron frecuentes, reportados en el 87% de los pacientes, aunque en su mayoría de intensidad leve a moderada: insomnio (10%), GI (8%), inquietud (8%), fatiga (4%); causa de suspensión en 82% de discontinuaciones	Uso con ácido valproico sin hepatotoxicidad evidente; sin interacciones graves reportadas	Se reportaron mejoras subjetivas en múltiples dominios funcionales, incluyendo aumento de la alerta, mejor comunicación, aprendizaje, sueño, estado de ánimo y comportamiento. Estos hallazgos sugieren un impacto positivo más allá del control de las crisis, aunque su evaluación se basó en reportes de cuidadores, lo que limita su objetividad.
(Neubauer et al., 2018)	Estudio retrospectivo (revisión de expedientes clínicos).	Epilepsia refractaria (en su mayoría de etiología no definida, genética o estructural). Síndromes específicos identificados en la muestra (n=4): * Síndrome	1 a 4 FAE y/o Estimulador del Nervio Vago al inicio del tratamiento con CBD. FAE más comunes al inicio: * Clobazam * Valproato * Lamotrigina * Levetiracetam	* Dosis inicial: Mediana 2,5 mg/kg/día (Rango: 0,5 - 5,0). * Dosis terapéutica: Mediana 8,3 mg/kg/día (Rango: 3,0 - 22,0). * Dosis	Mediana de 14,0 meses (Rango: 6,0 a 29,3 meses).	Casi la mitad de la muestra (48.5%) experimentó una mejoría clínicamente significativa, definida como una reducción de crisis igual o superior al 50%. Un dato particularmente	La cohorte mostró una tasa de respuesta del 48.5% (32/66 pacientes), definida por la reducción ≥ 50% en crisis. El análisis por subgrupos, aunque limitado por el tamaño	Reportados en 7,6% (5/66 pacientes): * Adinamia/flacidez (dosis 20 mg/kg/día) - revirtió al bajar dosis. * Sedación/enuresis (dosis alta por obesidad) - revirtió al bajar dosis. * Eosinofilia (asociación no clara) - se suspendió CBD.	* No se encontraron niveles fuera de rango terapéutico en FAE concomitantes medidos tras eventos adversos. * Se instruyó a los padres a administrar el CBD separado	Los efectos beneficiosos no relacionados directamente con la frecuencia ictal más reportados fueron la mejoría en el comportamiento y la calidad del sueño (ambos reportados en 7 pacientes).

		<p>de Lennox-Gastaut (2 pacientes)  * Síndrome de Landau-Kleffner (1 paciente)  * Síndrome de Ohtahara (1 paciente)  * Nota: Ningún paciente tenía Síndrome de Dravet.</p>	<p>* Topiramato  * 4 pacientes tenían implantado un estimulador de nervio vago.  * Ningún paciente estaba con Dieta Cetogénica al inicio del estudio.</p>	<p>máxima: Hasta 22 mg/kg/día (efectos adversos reportados a 20 mg/kg/día).  *La dosis media efectiva se situó en 8.3 mg/kg/día, sin hallarse beneficio estadístico significativo al escalar dosis por encima de este umbral.</p>		<p>e notable es que el 21.2% de los pacientes alcanzó la libertad total de crisis, un resultado excepcional en el contexto de epilepsias de difícil control. Si bien el 22.7% de los casos no mostró mejoría alguna en la frecuencia numérica de los eventos, es importante destacar que ningún paciente reportó un empeoramiento de su condición basal tras la introducción del CBD.</p>	<p>muestral, indicó una mayor eficacia en epilepsias de origen metabólico o mitocondrial (4/5 respondedores), mientras que fue ineficaz en síndromes epilépticos electroclínicos definidos (0/4 en Lennox-Gastaut u Ohtahara).</p>	<p>* Decoloración amarillenta de piel (con bilirrubina normal).  * Dolor estomacal/elevación leve de enzimas hepáticas - revirtió al bajar dosis.</p>	<p>de otros FAE por al menos 1 hora para evitar interacciones.  * Sin relación estadística significativa entre FAE específico previo y el resultado (mejoría <math>\geq</math> 50%).</p>	<p>Asimismo, se documentaron mejoras en funciones motoras gruesas, estado de alerta, cognición, apetito e interacción social (comunicación, contacto visual y habla).</p>
<p>(Anderson et al., 2021)</p>	<p>Estudio abierto de acceso ampliado (sin grupo control)</p>	<p>Epilepsia generalizada idiopática farmacorresistente (excluye Dravet y Lennox-Gastaut)</p>	<p>Uso concomitante de múltiples antiepilépticos (<math>\geq</math>4 previos); frecuentes: valproato (48.5%), clobazam (45.5%), benzodiazepinas, lamotrigina, levetiracetam, topiramato, oxcarbazepina; además estimulación del nervio vago y dieta cetogénica</p>	<p>Inicio: 5 mg/kg/día; titulación semanal hasta 25 mg/kg/día (dosis máxima y mantenimiento)</p>	<p>Hasta 24 meses (fase basal 4 semanas + titulación 4 semanas + mantenimiento 23 meses)</p>	<p>Reducción progresiva: -61.3% (3 meses), -62.9% (6 meses), -74.7% (12 meses), -83.7% (24 meses)</p>	<p>La proporción de respondedores (<math>\geq</math>50% reducción) fue alta y aumentó con el tiempo, alcanzando más del 90% a los 12 meses. Sin embargo, la ausencia sostenida de crisis fue limitada, lo que indica control parcial más que remisión completa.</p>	<p>La alta frecuencia de eventos adversos (75.7%) refleja principalmente efectos esperables del CBD en un contexto de politerapia, siendo predominantemente leves y transitorios. La somnolencia (57.8%), el letargo (27.5%) y la diarrea (34.4%), junto con la agitación (13.8%), sugieren un perfil farmacodinámico con efectos sobre el SNC y el sistema gastrointestinal, posiblemente</p>	<p>La interacción más relevante fue con clobazam, generando aumento de metabolitos activos y efectos adversos como somnolencia, lo que obligó a ajustes de dosis. Esto evidencia la necesidad de monitoreo farmacocinético en politerapia.</p>	<p>Las mejoras observadas en cognición (+14.2%), salud general (+14.3%) y conducta (+14.7%) evidencian un impacto positivo integral más allá del control de crisis. La reducción significativa en hiperactividad (-45.4%) e irritabilidad (-39.4%), junto con la mejoría en el sueño, sugiere beneficios en la regulación conductual,</p>

								potenciados por interacciones con otros antiepilépticos como clobazam.		emocional y funcional.
(Villanueva et al., 2022)	Observación retrospectiva multicéntrica (Práctica clínica real / Programa de Acceso Ampliado).	* Síndrome de Lennox-Gastaut, Síndrome de Dravet, Otras Encefalopatías Epilépticas y del Desarrollo: FIRES, GRIN2B, CDKL5, SLC12A5, Lipofuscinosis y "similares a Lennox".	* Media de 3.4 ASM concomitantes al inicio. * Más frecuentes: Valproato (63.4%), Clobazam (52.5%), Lamotrigina, Rufinamida, Levetiracetam. * Otros tratamientos: Dieta cetogénica (27.5%), Estimulación del nervio vago (25.5%).	* Dosis media en pediátricos (<15 años): 14.5 mg/kg/día (Rango 1-48). * Subgrupo <6 años: 17.3 mg/kg/día. * Subgrupo 6-10 años: 15.7 mg/kg/día. * Subgrupo >10-14 años: 12.5 mg/kg/día.	Hasta 12 meses (evaluaciones a 1, 3, 6, 12 meses y "última visita").	* Total de crisis (12 meses): Mediana pasó de 33.3/mes a 15.2/mes. * Crisis más incapacitantes (12 meses): Mediana pasó de 15/mes a 7.8/mes. * LGS (Caídas): Reducción mediana del 92.6% en la última visita. * DS (Convulsivas): Reducción mediana del 50% en la última visita.	* Total crisis (12 meses): 38.9% (21/54). * Crisis incapacitantes (12 meses): 40% (20/50). * Análisis por edad: Sin diferencias significativas entre pediátricos (<15 años) y no pediátricos en la respuesta.	La incidencia de eventos adversos fue del 66.7%, con somnolencia (34.3%), diarrea (12.7%), disminución del apetito (6.9%) e irritabilidad (6.9%) como los más frecuentes. Los eventos graves afectaron al 14.7%, pero solo un 7.8% suspendió el tratamiento por toxicidad y un 25.5% por falta de eficacia más eventos adversos. Se registró elevación de enzimas hepáticas en el 18%, con casos graves en el 3.9%, generalmente manejables con ajuste de valproato.	* Clobazam: Uso concomitante aumentó la respuesta (≥50%) de forma significativa a los 3 meses (44.8% vs 23.3%; p=0.048) y aumentó la somnolencia (41.3% vs 23.7%). * Valproato: La mayoría de pacientes con enzimas hepáticas elevadas tomaban Valproato concomitantemente.	* Calidad de Vida (Escala CAVE): Mejoría del 21.2% en la puntuación media en la última visita (17.9 basal -> 21.7 final). * Cognición: Eventos adversos cognitivos poco frecuentes (solo 1 paciente reportó lentitud cognitiva).
(Gaston et al., 2021)	Estudio prospectivo, abierto (EAP – Expanded Access Program)	Epilepsia resistente al tratamiento, confirmada por videoencefalograma	* Uso concomitante de múltiples fármacos antiepilépticos, con media de 3-4 fármacos activos * Promedio de 7.7 ± 2.8 ASM previamente probados * Uso frecuente de clobazam (31% de la cohorte total; con ajustes en 94%) * Algunos pacientes con estimulador del	* Inicio: 5 mg/kg/día * Titulación: incrementos de 5 mg/kg/día * Máximo: hasta 50 mg/kg/día * Dosis media: 7 mg/kg/día (mes 1), 18 mg/kg/día (6 meses), 19 mg/kg/día (12 meses), 24 mg/kg/día (24 meses)	* Hasta 24 meses (2 años) * Evaluaciones frecuentes: cada 2 semanas (titulación), luego hasta cada 12 semanas	* Reducción media: 46% (mes 1), 55% (año 1), 61% (año 2) * Reducción sostenida significativa en todos los puntos (p < 0.0001) * Reducción de severidad: 52% (mes 1), 51% (año 1), 75% (año 2)	* ≥50% reducción: 44% (mes 1), 45% (6 meses), 41% (12 meses), 62% (24 meses) * Libertad de crisis: 9% (mes 1), 8% (6 meses), 2% (12 meses), 10% (24 meses)	* Total EA relacionados: 971 en niños * EA más frecuentes: diarrea, sedación, disminución del apetito * Elevación de enzimas hepáticas (especialmente con valproato) * Eventos adversos graves poco frecuentes (48 en niños) * Generalmente bien tolerado	* Interacción relevante con clobazam (mayor sedación) * Asociación con valproato → elevación de enzimas hepáticas * Ajustes frecuentes de ASM por sospecha de interacción * No se midieron niveles plasmáticos de CBD	* Reducción en puntuaciones del perfil de eventos adversos (mejor percepción global) * No efectos negativos en cognición * Posible mejora en conectividad cerebral funcional * Reducción de gravedad de crisis clínicamente significativa

			nervio vago estable							
(Hausman-Kedem et al., 2018)	Estudio observacional prospectivo, abierto, de un solo centro.	Epilepsia refractaria de etiología variada. Incluye: Malformaciones corticales (17%), Encefalopatía epiléptica temprana genética (17%), Síndrome epiléptico específico (3.5%), Daño perinatal (10%), Encefalitis (9%), TCE (3.5%), Tumor (1.7%), Desconocida (30%).	: Hasta 4 FAE. Más frecuentes: Levetiracetam, Clobazam, Valproico, Fenobarbital, Topiramato, Lamotrigina. Once pacientes no recibieron FAE concomitantes.	Rango: 4–32 mg/kg/día. Promedio: 11.4 mg/kg/día (Mediana 11 mg/kg/día).	Rango: 3 a 33 meses. Promedio: 15.6 meses (Mediana 18 meses).	Se identificó una correlación estadísticamente significativa con la edad: los menores de 10 años respondieron significativamente mejor (78%) que los mayores (48%). Asimismo, dosis superiores a la mediana de 11 mg/kg/día se asociaron con mayor tasa de éxito (80% vs 50%), aunque la dosis máxima tolerada en la práctica clínica distó mucho del límite teórico de 50 mg/kg.	≥50% de reducción: 56% (26/46 pacientes). ≥75% de reducción: 34% (16/46 pacientes).	A pesar de la respuesta favorable, casi la mitad de los pacientes (46%) experimentó reacciones adversas, siendo la somnolencia (14%) la principal limitante para la titulación de dosis. Los efectos secundarios conductuales y gastrointestinales (agresividad (9%), vómitos (9%), pérdida de apetito (9%) e irritabilidad (7%)) fueron la causa principal de abandono del tratamiento (10 de los 17 abandonos totales).	Se discute teóricamente la interacción entre CBD y Clobazam (por inhibición del CYP2C19), que elevaría los niveles del metabolito activo norclobazam, potencialmente confundiendo los resultados de eficacia. Sin embargo, en esta muestra no se encontró diferencia estadística en la tasa de respondedores entre quienes usaban Clobazam y quienes no, lo que los autores atribuyen al limitado tamaño muestral.	Se reportaron efectos beneficiosos no relacionados con crisis en el 23% de los pacientes: mejora en comportamiento, comunicación, sueño y reducción de espasticidad. Esto es clínicamente relevante en una población con un 77% de discapacidad intelectual. No obstante, el estudio reconoce explícitamente la imposibilidad de evaluar el impacto cognitivo del THC a largo plazo en el cerebro en desarrollo, una variable de seguridad crucial que permanece sin resolver.
(Sands et al., 2018)	Prospectivo, abierto, de acceso ampliado (programa de uso compasivo/Investigación de nuevos fármacos). Seguimiento a largo plazo de una cohorte previamente publicada. Unicéntrico.	* Síndrome de Dravet (6, 23%) * Encefalopatía CDKL5 (5, 19%) * Epilepsia con Ausencias Mioclónicas (5, 19%) * Síndrome de Lennox-Gastaut (4, 15%) * Otros (Síndrome de	* Media de 2 FAE al inicio. * Ajustes no permitidos durante los primeros 3 meses (excepto toxicidad). * Benzodiazepinas (específicamente Clobazam), Topiramato, Ácido Valproico (VPA), Fenobarbital, Bromuro. Un	* Inicial: 5 mg/kg/día. * Objetivo/Titulación: Incrementos de 5 mg/kg semanales hasta 25 mg/kg/día. * Rango de respuesta: 9 a 25 mg/kg/día (según tolerabilidad y ajustes posteriores).	* Rango: 4 a 53 meses. * Media: 21 meses. * Análisis longitudinal hasta 36-48 meses.	* 3 meses: 38.4% de respondedores (>50% reducción). * 6 meses: 56.7%. * 12 meses: 38.4%. * 24 meses: 34.6%. * 36 meses: 26.9%. * Resultado destacado: 3 pacientes lograron ausencia total	* (>50% reducción de crisis motoras). * A los 3 meses: 10/26 (38.4%). * A los 24 meses: 9/26 (34.6%). * Características de respondedores: 5/7 tomaban benzodiazepinas concomitantes.	* Pacientes con ≥1 EA: 21/26 (80.8%). * Muy frecuentes: Disminución del apetito (38.4%), Diarrea (34.6%), Pérdida de peso/estancamiento clínicamente significativo (30.7%). * Graves: Estado epiléptico (3 casos), Psicosis catatónica (2 casos), Hipoalbuminemia (1 caso), Pérdida severa de peso.	* Clobazam: Aumento de niveles plasmáticos en 3 pacientes (asociado a agresividad en 1). * Fenobarbital y Bromuro: Aumento de niveles en 1 paciente. * Ácido Valproico: Elevación de transaminasas (AST/ALT) al combinarse con	* Se menciona la reducción de ingresos en urgencias en respondedores. * Neurodesarrollo adverso: Se documentó un caso de catatonia/psicosis en un paciente con Síndrome de Down a pesar del control de crisis (fenómeno de "normalización forzada"). * Efecto en peso: Cambios negativos

		Down, epilepsia focal adquirida, etc.)	paciente pasó a monoterapia con CBD temporalmente.			de crisis (2 con EMA, 1 con Síndrome de Down/DS).			CBD en 3 pacientes (resuelto al reducir dosis de CBD).	en percentiles de crecimiento pediátrico.
(Pietrafusa et al., 2019)	Estudio prospectivo, abierto, unicéntrico	Encefalopatía epiléptica del desarrollo (DEE) refractaria	<p>* Uso de 1–9 fármacos antiepilépticos (mediana: 3,5)</p> <p>* CBD añadido a 2–4 FAE (mediana: 2)</p> <p>* 3 pacientes con estimulación del nervio vago</p> <p>* Sin dieta cetogénica activa (aunque 2 pacientes la habían usado previamente)</p>	<p>* Inicial: 2,5–5 mg/kg/día</p> <p>* Máxima: hasta 25 mg/kg/día</p> <p>* Media: 13,62 ± 6 mg/kg/día</p>	<p>* Mínimo: 6 meses</p> <p>* Promedio: 11,2 ± 4,4 meses (rango: 6–25 meses)</p>	<p>* 37,9% con reducción ≥50%</p> <p>* 62,1% sin mejoría significativa (&lt;50%)</p> <p>* No hubo empeoramiento de crisis</p>	<p>* 11/29 pacientes (37,9%) respondedores (≥50% reducción)</p> <p>* 1 paciente libre de crisis</p>	<p>* 24,14% presentaron EA</p> <p>* Somnolencia (13,8%)</p> <p>* Disminución del apetito (10,3%)</p> <p>* Diarrea (6,9%)</p> <p>* Todos leves y transitorios, sin suspensión del tratamiento</p>	<p>* Aumento de transaminasas en pacientes con valproato (22,2%), reversible tras el ajuste de dosis.</p> <p>* Interacción conocida CBD–clobazam sin impacto significativo en eficacia</p> <p>* Sin aumento relevante de otros FAE</p>	<p>* Mejora en comportamiento (6 pacientes)</p> <p>* Mejora del sueño (3 pacientes)</p> <p>* Mejora cognitiva (2 pacientes)</p> <p>* Mejora motora (2 pacientes)</p> <p>* Mejor contacto con el entorno (4 pacientes)</p>
(Tzadok et al., 2023)	Estudio observacional retrospectivo multicéntrico (revisión de historias clínicas)	Síndrome de Lennox-Gastaut (37.4%), epilepsia refractaria (29.5%), síndrome de Dravet (16.5%), complejo de esclerosis tuberosa (16.5%).	<p>Destaca el uso de Clobazam (31.7%), Ácido Valproico (24.5%) y otros procedimientos invasivos como la estimulación del nervio vago (48.2%).</p> <p>Aunque el estudio analizó específicamente e la interacción con Clobazam, Valproico y Everolimus, no se encontró evidencia estadística de que estos fármacos potenciaran o inhibieran significativamente el efecto del CBD en esta cohorte infantil, lo que sugiere que el beneficio</p>	<p>Mediana: 12.5 mg/kg/día (rango: 2.5 a 20.0)</p>	<p>Mediana: 9.0 meses (rango: 0.5 a 48 meses)</p>	<p>* Reducción &gt;50% en frecuencia de crisis: 41.1%</p> <p>* Algún grado de reducción: 92.2%</p> <p>* Sin reducción: 7.2%</p> <p>* Libres de crisis: 9.3%</p>	<p>* 53/129 pacientes con reducción &gt;50% (41.1%)</p> <p>* 12/129 pacientes libres de crisis (9.3%)</p> <p>* Mayor proporción de respondedores en TSC: 78% con reducción &gt;50%</p>	<p>La tolerabilidad fue mejor a la esperada para este perfil de pacientes, con solo un 28.1% reportando al menos un evento adverso. Predominaron los efectos neuropsiquiátricos leves: irritabilidad (20.9%) y somnolencia (12.9%). En contra de lo reportado en otra literatura, no se observó un aumento de la somnolencia ni cambios en el perfil de seguridad cuando el CBD se combinaba con Clobazam, lo que descarta en esta muestra una interacción farmacológica clínicamente relevante que incrementara la</p>	<p>* No se observó influencia significativa del tratamiento concomitante con clobazam, ácido valproico o everolimus sobre la eficacia del CBD</p> <p>* No hubo diferencias en EA con/sin uso concomitante de clobazam</p>	<p>Efectos positivos reportados: Mayor estado de alerta: 31.7%, mejoría en el habla: 10.1%, nuevos hitos del desarrollo: 2.2%, 90.7% de pacientes con discapacidades del desarrollo (leve a severo), y 40.7% con trastorno del espectro autista.</p>

			observado era atribuible principalmente al cannabidiol y no a una sinergia farmacológica evidente.					toxicidad de las benzodiazepinas.		
(Kim et al., 2022)	Estudio prospectivo, abierto	Síndrome de Dravet (26,8%) y síndrome de Lennox-Gastaut (73,2%)	Politerapia con antiepilépticos (mediana 3 fármacos: ácido valproico, topiramato, lamotrigina, rufinamida, clobazam, stiripentol) + algunos pacientes con dieta cetogénica	Inicio: 5 mg/kg/día → mantenimiento: 10 mg/kg/día	6 meses (evaluaciones a los 3 y 6 meses)	A los 3 meses, el 36,6% de los pacientes alcanzó una disminución ≥50% en las crisis, mientras que a los 6 meses esta proporción disminuyó a 26,8%, evidenciando una posible pérdida de efecto en el tiempo o abandono de pacientes no respondedores. La mayoría de los pacientes presentó reducciones parciales (1-49%) o ausencia de cambio, lo que sugiere una eficacia moderada en esta población	La tasa de respondedores (≥50% de reducción de crisis) fue del 36,6% a los 3 meses y del 26,8% a los 6 meses. En términos de control completo de crisis, el 19,5% de los pacientes estuvo libre de crisis a los 3 meses, pero solo el 4,9% mantuvo este estado a los 6 meses.	El 39,0% de los pacientes presentó eventos adversos, siendo los más frecuentes los cambios de comportamiento (12,2%) y el empeoramiento de las crisis (8,0%). Otros efectos incluyeron vómitos (6%), diarrea (4%), pancreatitis aguda (2%) y erupción cutánea (2%).	El estudio no reporta interacciones farmacológicas específicas entre el CBD y los antiepilépticos concomitantes; sin embargo, se permitió la modificación de estos durante el seguimiento. Esto limita la capacidad de atribuir efectos exclusivamente al CBD y sugiere una posible influencia de interacciones no controladas, especialmente considerando el uso de múltiples fármacos con potencial de interacción metabólica	No se observaron mejoras significativas en la calidad de vida tras 6 meses de tratamiento con CBD, evaluada mediante QOLCE. Asimismo, no hubo cambios en el comportamiento (CBCL), y se evidenció un deterioro significativo en las habilidades motoras según Vineland-II. Estos resultados sugieren que, en pacientes con discapacidad intelectual severa, el impacto del CBD sobre dominios neuropsicológicos y funcionales es limitado o incluso potencialmente negativo en algunos aspectos.
(Butera et al., 2025)	Observacional retrospectivo, monocéntrico	Cohorte mixta con: Síndrome de Lennox-Gastaut (5/15), síndrome de Dravet (2/15), complejo de esclerosis	Mediana de 3 Anticonvulsivos (ASM) concomitantes. Se menciona específicamente Clobazam en 8/15 pacientes. Otros ASM: Ácido	Dosis media máxima: 16.5 mg/kg/día. Rango reportado: 7 mg/kg/día a 21 mg/kg/día. Dosis inicial de titulación: 5 mg/kg/día.	Duración media del tratamiento con CBD: 22 meses (Rango: 7 a 43 meses).	* Global: 46.7% (7/15) lograron reducción >50%. * Crisis Tónicas: 8/13 con reducción >50% (5/8 con remisión)	Clasificación según criterio del estudio: * Respondedores (>50%): 7/15 (46.7%). * Incluye 2 pacientes libres de crisis. * Respondedores	Reportados en 6/15 pacientes (40%), leves y transitorios: * Irritabilidad/hiperactividad: 5/15 (33.3%). * Síntomas gastrointestinales (diarrea): 1/15 (6.7%).	Se menciona interacción farmacológica bidireccional entre CBD y Clobazam, aumentando la exposición a metabolitos activos de ambos	* Cognitivo: 15/15 con deterioro cognitivo (14/15 Discapacidad Intelectual moderada-grave; 1/15 Retraso del desarrollo). * Socio-ambiental: 11/15 pacientes

		tuberosa (1/15), otras epilepsias farmacoresistentes (7/15).	Valproico, Carbamazepina, Lacosamida, Etosuximida, Fenfluramina, Stiripentol, Perampanel, Levetiracetam, Fenobarbital, Clonazepam			completa). * Crisis Atónicas: 5/7 con reducción ≥30%. * Espasmos Epilépticos: 4/11 con reducción >50%.	parciales (30-50%): 5/15 (33.3%). * No respondedores (<30%): 3/15 (20%).	* 1 paciente abandonó el tratamiento por falta de beneficio clínico (no por evento adverso grave).	fármacos, lo que se asocia con mayor eficacia pero también mayor incidencia de efectos secundarios.	(73.3%) mostraron mejora en la participación socioambiental (medido por escala CGI - Impresión Clínica Global).
(Valenzuela et al., 2024)	Estudio observacional multicéntrico, retrospectivo (análisis de historias clínicas). Sin grupo de control.	Síndrome de West resistente al tratamiento, con hipsarritmia. Se incluyeron lactantes de 6 a 21 meses (media 16 meses, rango 6-25).	* Mediana de 6 fármacos antiepilépticos (rango 5-8), incluyendo: vigabatrina (25 pts), topiramato (15), valproato (15), levetiracetam (14), clobazam (10), zonisamida (7), rufinamida (7), lamotrigina (6), brivaracetam (6), sultiamo (6). * 23 pacientes recibieron dieta cetogénica. * Todos recibieron corticosteroides (ACTH en 22, orales en 6).	* Dosis inicial: 2 mg/kg/día. * Dosis media final: 25 mg/kg/día (rango: 4 - 50 mg/kg/día). * Escalamiento en 4-6 semanas.	Media: 15 meses; Mediana: 12.5 meses (rango: 6 a 25 meses).	Tras un seguimiento medio de 15 meses, se logró la ausencia completa de espasmos epilépticos en 7 pacientes (25%). Una reducción superior al 50% en la frecuencia de espasmos se observó en 12 pacientes (42,8%), mientras que 4 pacientes (14,3%) tuvieron una reducción inferior al 50% y 5 pacientes (17,9%) no presentaron cambios. Ningún paciente experimentó un aumento en la frecuencia de los espasmos. Adicionalmente, el índice de anomalías del electroencefalograma mejoró entre 20% y 90% en	Bajo este criterio, 19 de los 28 pacientes (67,8%) fueron considerados respondedores. Entre ellos, los mejores resultados se observaron en pacientes con síndrome de Down (5 libres de crisis y 1 con reducción >50%), seguidos por aquellos con etiología estructural (2 libres de crisis y 5 con reducción >50%). Las edades de los respondedores oscilaron entre 9 y 20 meses.	* Total: 15/28 pacientes (53.5%), todos leves o moderados y transitorios. * Tipos: - Somnolencia (7 pacientes): todos recibían clobazam, mejoraron al reducir dosis. - Náuseas/vómitos (4 pacientes). - Alteraciones conductuales/irritabilidad (4 pacientes). * No hubo elevación de enzimas hepáticas. * No se suspendió CBD por eventos adversos graves.	* Se observó somnolencia en pacientes que tomaban clobazam concomitantemente, sugiriendo interacción farmacodinámica. * No se reportaron interacciones con otros ASM ni elevación de transaminasas (a pesar de uso con valproato).	* Mejoras subjetivas observadas en 6 pacientes: comunicación y comportamiento. * Mejoras en 5 pacientes: interacciones sociales y patrones de sueño. * Mejora de la espasticidad en 3 de 5 pacientes con parálisis cerebral. * Normalización del electroencefalograma en 6 pacientes (libres de crisis) y mejoría del índice de anomalías en 13 pacientes.

						13 pacientes y se normalizó en 6 pacientes que quedaron libres de crisis.				
(Eltze et al., 2024)	Estudio observacional retrospectivo basado en revisión de historias clínicas	* Síndrome de Lennox-Gastaut * Síndrome de Dravet	* Uso de múltiples fármacos antiepilépticos: clobazam, valproato, stiripentol, rufinamida * Uso de medicación de rescate (midazolam bucal, diazepam rectal) * Intervenciones previas: dieta cetogénica, estimulación del nervio vago	* Inicio: 2 mg/kg/día con titulación progresiva * Mantenimiento: objetivo 10 mg/kg/día * Dosis observadas: ~6–9 mg/kg/día	* Hasta 12 meses * Seguimiento medio: 10,6 meses	El tratamiento con cannabidiol mostró una disminución clínicamente relevante en la frecuencia de crisis a lo largo de 12 meses, con una reducción mediana aproximada del 60% en crisis motoras y del 50% en crisis no motoras. Este efecto fue sostenido en el tiempo, aunque con variabilidad interindividual y limitaciones en la precisión de la medición, especialmente en crisis difíciles de cuantificar	* Más del 50% de los pacientes alcanzaron $\geq 50\%$ de reducción de crisis * Se evaluaron también umbrales $\geq 75\%$ y 100%	* $>50\%$ de pacientes presentaron eventos adversos de interés especial * Principales: gastrointestinales (diarrea, vómitos), generales (fatiga, fiebre), hepáticos ( $\uparrow$ ALT/AST) * No llevaron a suspensión del tratamiento <sup>3</sup>	El uso concomitante de CBD con otros antiepilépticos, especialmente clobazam, sugiere potenciales interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas, que podrían influir tanto en la eficacia como en la aparición de eventos adversos. A lo largo del estudio se observó una tendencia a la reducción del uso de algunos fármacos como valproato, stiripentol y rufinamida, lo que podría indicar un efecto ahorrador de medicación asociado al CBD	Aunque no se evaluó de forma directa mediante escalas estandarizadas, se evidenció un aumento en el número de días sin crisis, lo que sugiere una mejoría clínica potencial en la calidad de vida. Sin embargo, la evaluación del impacto en el neurodesarrollo es limitada, debido a la falta de mediciones objetivas y a la alta prevalencia de deterioro cognitivo basal en la población estudiada
(Thiele et al., 2018)	Ensayo clínico fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. Subanálisis no reportado por separado para edad.	Síndrome de Lennox-Gastaut.	* De 1 a 4 fármacos antiepilépticos (FAE) estables. * Los más comunes: Clobazam, Valproato, Lamotrigina. * Se permitió dieta cetogénica y estimulación	20 mg/kg/día (dividido en dos tomas iguales, mañana y noche).	14 semanas de tratamiento (2 semanas de escalada + 12 semanas de mantenimiento).	* Crisis de caída (Drop): Mediana de reducción del 43.9% (CBD) vs 21.8% (Placebo). Diferencia estimada: -17.21% ( $p=0.0135$ ). * Crisis Totales:	* 44% (38/86) en el grupo CBD. * 24% (20/85) en el grupo Placebo. * OR = 2.57 (IC 95%: 1.33–4.97; $p=0.0043$ ). * La aleatorización fue estratificada	* Global: 86% CBD vs 69% Placebo. Mayoría leves/moderados. * Más frecuentes ( $>10\%$ ): Diarrea, somnolencia, pirexia, disminución del apetito, vómitos. * Abandonos por EA: 14% (CBD) vs 1% (Placebo). Principalmente por	* Clobazam: Mayor incidencia de somnolencia en pacientes con Clobazam (22% vs 9% sin él). Se redujo dosis de Clobazam en 27% de los pacientes con CBD. * Valproato: Mayor incidencia	* Mejoría significativa en la impresión global de cambio (GIC) del paciente/cuidador (OR 2.54; $p=0.0012$ ). * El 58% en CBD reportó mejoría vs 34% en Placebo. * Datos insuficientes recolectados para

			del nervio vago si estaban estables 4 semanas antes.			Mediana de reducción del 41.2% (CBD) vs 13.7% (Placebo). Diferencia estimada: -21.1% (p=0.0005). * Crisis No-Caída: Mediana de reducción del 49.4% (CBD) vs 22.9% (Placebo).	por grupos de edad pediátrica: 2-5, 6-11 y 12-17 años	elevación de transaminasas (ALT/AST). * EA Graves: 23% (CBD) vs 5% (Placebo). Incluyeron elevación de enzimas hepáticas, neumonía, insuficiencia respiratoria aguda.	de elevación de transaminasas (19% con Valproato vs 5% sin él). 16 de 20 pacientes con elevaciones hepáticas tomaban Valproato concomitantemente.	evaluar formalmente función cognitiva, sueño o calidad de vida en este reporte.
(Szaflarski et al., 2018)	Estudio abierto (Expanded Access Program, EAP), multicéntrico, no controlado	Epilepsias refractarias diversas: síndrome de Lennox-Gastaut, Dravet, esclerosis tuberosa, Aicardi, CDKL5 y otros	Uso concomitante de múltiples FAE (mediana 3; rango 0–10), principalmente clobazam (51%), levetiracetam (34%) y ácido valproico (29%). Durante el seguimiento, se permitieron ajustes de dosis, observándose reducciones en aproximadamente la mitad de los pacientes que recibían clobazam y valproato, lo que sugiere tanto la aparición de eventos adversos como una posible optimización terapéutica asociada al efecto del CBD.	Inicio: 2–10 mg/kg/día; titulación hasta 25–50 mg/kg/día; dosis mediana 25 mg/kg/día	Mediana 48 semanas (rango 2–146 semanas); análisis hasta 96 semanas	Reducción mediana del 51% en crisis convulsivas y 48% en crisis totales a las 12 semanas. Este efecto se mantuvo de forma sostenida a lo largo del seguimiento hasta 96 semanas, lo que indica no solo eficacia inicial sino también estabilidad en el control de las crisis en una población altamente resistente al tratamiento	Las tasas de respuesta fueron relevantes, con un 52% de los pacientes alcanzando una reducción ≥50% en crisis convulsivas y un 49% en crisis totales. Además, el 31% y 30% lograron reducciones ≥75%, mientras que un 11% (convulsivas) y 6% (totales) alcanzaron la ausencia completa de crisis.	88% presentaron EA; 33% graves. Más frecuentes: diarrea (29%), somnolencia (22%), convulsión (17%). Además, se reportaron alteraciones hepáticas en el 10% de los pacientes, particularmente en aquellos en tratamiento concomitante con valproato, lo que evidencia la necesidad de monitoreo clínico y bioquímico.	Con clobazam, inhibe la enzima CYP2C19, incrementando los niveles de su metabolito activo (nordesmetilclobazam), lo que se asoció con mayor incidencia de somnolencia (38% vs 14%). Con ácido valproico, la interacción parece ser de tipo farmacodinámico, aumentando el riesgo de elevación de enzimas hepáticas.	Mejoras reportadas en calidad de vida y severidad de crisis, contribuyendo a alta retención (76%)

(Laux et al., 2019)	Estudio abierto, no controlado, multicéntrico, en curso (Programa de Acceso Expandido - EAP). Análisis intermedio.	* Síndrome de Dravet (DS) (39% de la cohorte LGS/DS). * Síndrome de Lennox-Gastaut (LGS) (61% de la cohorte LGS/DS). * Nota: La edad media de la cohorte total LGS/DS fue 12.8 años (rango 1.7–51), incluyendo población pediátrica y adulta joven.	Mediana de 3 FAE concomitantes (rango 0-10). Los más comunes: * Clobazam (66%) * Ácido Valproico (43%) * Levetiracetam (34%)	* Dosis mediana a las 12 semanas: 21 mg/kg/día (Q1-Q3: 15–25). * Dosis mediana a las 96 semanas: 25 mg/kg/día (Q1-Q3: 21–25). * El 38% de los pacientes redujo la dosis de CBD en algún momento del seguimiento.	* Duración mediana del tratamiento: 80.1 semanas (Q1-Q3: 20.7–107.7). * Análisis de eficacia reportado hasta la semana 96. * Seguimiento de seguridad hasta 144 semanas.	Tras 12 semanas de tratamiento, se alcanzó una reducción mediana del 50% en crisis motoras mayores (tónicas, atónicas, tónico-clónicas) y del 44% en el total de crisis. Es importante destacar que estos beneficios no disminuyeron con el tiempo, manteniéndose e estables de manera consistente durante todo el período de seguimiento de 96 semanas (casi 2 años) , sin requerir incrementos progresivos en la dosis de CBD para sostener el efecto anticonvulsivo.	Semana 12 (Pacientes LGS/DS): * ≥50% reducción: 53% (Motoras Mayores) / 46% (Totales). * ≥75% reducción: 23% (Motoras Mayores) / 26% (Totales). * 100% reducción (libres de crisis): 6% (Motoras Mayores) / 5% (Totales). (Nota: Las tasas se mantuvieron estables hasta la semana 96).	* Global: 91% experimentó EA. 41% experimentó EA graves. * Más frecuentes (>10%): Somnolencia (30%), Convulsión (24%), Diarrea (24%), Infección del tracto respiratorio superior (20%), Disminución del apetito (16%), Fatiga (16%), Pirexia (16%), Vómitos (13%). * Anomalías Hepáticas: 15% (22/152) presentó ALT/AST >3x LSN; de estos, el 82% (18/22) tomaban Ácido Valproico concomitantemente. * La tasa de retención a largo plazo fue alta (76%), y solo un 8% de los pacientes discontinuó el tratamiento debido a efectos adversos.	* Clobazam: El 38% de los pacientes que tomaban Clobazam experimentó Somnolencia (vs 18% sin Clobazam). El 46% redujo la dosis de Clobazam durante el estudio. * Ácido Valproico: El 52% de los pacientes redujo la dosis de Valproato. Alta asociación con eventos adversos hepáticos.	El artículo de este análisis intermedio del EAP no incluye datos ni evaluaciones sobre la calidad de vida de los pacientes o sus cuidadores, ni evalúa parámetros específicos del neurodesarrollo. La metodología se centró exclusivamente en los conteos de crisis convulsivas y los eventos adversos reportados por el médico tratante.
(Koo et al., 2020)	Estudio retrospectivo observacional	Síndrome de Lennox-Gastaut y Síndrome de Dravet	Politerapia con antiepilépticos: principalmente ácido valproico, levetiracetam y estiripentol; algunos pacientes con dieta cetogénica (11,4%)	Inicial 5 mg/kg/día → mantenimiento o 10 mg/kg/día	3 y 6 meses	En el síndrome de Lennox-Gastaut se observó una reducción de la frecuencia de crisis en el 52.9% de los pacientes a los 3 meses y en el 29.4% a los 6 meses, evidenciando	La tasa de respondedores (definida como reducción ≥50% de las crisis o libertad de crisis) fue moderada. En pacientes con Lennox-Gastaut, el 32.3% alcanzó un buen resultado a los	El 36.3% de los pacientes presentó eventos adversos, siendo los más frecuentes los trastornos gastrointestinales (15.9%), como vómitos y diarrea, seguidos de alteraciones conductuales (11.4%) como irritabilidad,	El CBD mostró potencial de interacción farmacológica relevante debido a su capacidad de inhibir enzimas del citocromo P450, lo que puede alterar el metabolismo de otros antiepilépticos.	No evaluado directamente; ligera referencia indirecta a mejoría clínica según cuidadores

						una disminución del efecto en el tiempo. En contraste, en el síndrome de Dravet la respuesta fue más limitada, con predominio de casos sin efecto terapéutico y menor proporción de reducciones clínicamente significativas; en Síndrome de Dravet menor efecto (hasta 30% con >50% reducción a 3 meses)	3 meses, disminuyendo al 20.6% a los 6 meses. En el síndrome de Dravet, aproximadamente el 30% logró este nivel de respuesta a los 3 meses, aunque sin casos libres de crisis a los 6 meses, lo que sugiere menor eficacia sostenida en este grupo	hiperactividad y trastornos del sueño. También se reportó elevación leve de enzimas hepáticas y, en casos aislados, eventos más graves como pancreatitis aguda o incremento de las crisis, lo que llevó a la suspensión del tratamiento en algunos pacientes	Se destaca la interacción con clobazam, aumentando los niveles de su metabolito activo (N-desmetilclobazam), y con ácido valproico, asociándose a mayor riesgo de elevación de enzimas hepáticas, lo que requiere monitoreo clínico y bioquímico	
(Hussain et al., 2019)	Estudio de fase 2, abierto (no ciego para los investigadores del sitio), con evaluación de eficacia primaria mediante video-electroencefalograma interpretado por un lector independiente y ciego.	Síndrome de West / Espasmos Infantiles	Variable por paciente. Incluía: Topiramato, Levetiracetam, Clonazepam, Vitamina B6, Zonisamida, Vigabatrina, Lamotrigina, Ácido Valproico. Se excluyó específicamente a pacientes en tratamiento con Clobazam (para evitar interacción farmacocinética) y Dieta Cetogénica.	* Fase inicial (14 días): 20 mg/kg/día (dividido en dos dosis, sin titulación). * Fase de extensión opcional: Hasta 40 mg/kg/día.	* Fase primaria: 14 días. * Fase de extensión: Hasta 56 semanas adicionales (para respondedores).	* 1/9 pacientes (11%) logró ausencia de espasmos e hirsarritmia en el Velectroencefalograma del día 14 (Respuesta Completa). * 2/9 pacientes reportaron aumento de frecuencia de crisis. * 1 paciente mostró deterioro electrográfico (aparición de hirsarritmia).	* Respondedor Completo: 1 paciente (Paciente #5). * Respondedor Parcial: 0 pacientes. * No respondedores: 8 pacientes (incluye 2 retiros por falta de eficacia/empeoramiento). * Nota: El paciente respondedor (#5) recayó clínicamente en el día 18.	* 5/9 sujetos con al menos un EA. Total 9 EA. * Infección de vías respiratorias superiores (3 pacientes). * Irritabilidad. * Aumento de frecuencia de convulsiones (2 pacientes). * Sedación (posiblemente relacionada con clonazepam de rescate).	El estudio controló explícitamente la variable clobazam para aislar el efecto del CBD. No obstante, se identificó una limitación metodológica importante: no se estandarizó la ingesta de alimentos. La literatura farmacocinética citada indica que la administración de CBD con una comida rica en grasas puede multiplicar por cinco o diez la concentración sérica máxima, lo que introduce	* Se utilizó la escala CGI-I (Clinical Global Impression - Improvement). * El padre del paciente respondedor y el investigador reportaron "muy mejorado" o "bastante mejorado" en comparación con el inicio. * No se reportan otros instrumentos específicos de calidad de vida o neurodesarrollo.

									una variabilidad significativa en la exposición real al fármaco entre los pacientes estudiados.	
(Poison et al., 2019)	Serie de casos (3 pacientes), estudio abierto, no controlado	Epilepsia de inicio en lactantes con crisis migratorias asociada a mutaciones en KCNT1	Se reporta el uso de fenobarbital y bromuro, cuyos niveles plasmáticos fueron monitorizados, evidenciándose la necesidad de ajustes en algunos casos tras la introducción del cannabidiol, lo que refleja un contexto de politerapia compleja y potencial susceptibilidad a interacciones farmacocinéticas	Hasta 25 mg/kg/día (CBD vegetal) y hasta 30 mg/kg/día (CBD sintético)	12 semanas iniciales + 12 semanas adicionales; seguimiento prolongado hasta 5–11 meses en algunos pacientes	Dos de los tres pacientes presentaron incluso un incremento en la frecuencia (+13% y +20%), mientras que solo uno evidenció una reducción del 12% tras alcanzar la dosis máxima. No obstante, este mismo paciente mostró una disminución clínicamente relevante en la intensidad de las crisis más severas, con reducciones de hasta el 93% en ciertos tipos, lo que sugiere un posible efecto diferencial del CBD sobre la gravedad más que sobre la frecuencia de las crisis	Respuesta clínica limitada; solo 1 paciente mostró mejoría parcial (intensidad y leve reducción de crisis); 2 pacientes sin respuesta	Somnolencia (principal); aumento de niveles plasmáticos de fenobarbital y bromuro; sin eventos adversos graves	Aumento de niveles de fenobarbital y bromuro; posible alteración del metabolismo de FAE (ej. clobazam en literatura). Estos hallazgos sugieren una posible inhibición metabólica o interferencia en la eliminación de estos fármacos. Además, aunque no se observó en todos los pacientes, la literatura respalda interacciones similares con otros antiepilépticos como clobazam, lo que refuerza la necesidad de monitoreo terapéutico estrecho	Dos pacientes no mostraron cambios conductuales ni progresos en el desarrollo, un paciente presentó mejoría significativa, evidenciada por mayor interacción social y adquisición de nuevos hitos del desarrollo (balbuceo, sonrisa, mayor contacto), lo cual fue reflejado en una calificación positiva en la escala CGIC.
(Caraballo et al., 2023)	Análisis retrospectivo de expedientes médicos (multicéntrico).	*Epilepsia con crisis Mioclónicas-Atónicas en 22 pacientes. *Síndrome de Sturge-Weber asociado a	Los pacientes presentaban una epilepsia altamente refractaria, evidenciada por el uso medio de 4 fármacos	* Dosis inicial: 2 mg/kg/día. * Dosis media: 18 mg/kg/día. * Rango de	* Media: 16 meses. * Rango: 6 a 24 meses.	La adición de CBD logró una respuesta clínicamente significativa en la mayoría de los pacientes, con un 57.7%	57.7% (definido como disminución $\geq 50\%$ en la frecuencia de crisis).	Los eventos adversos registrados fueron clasificados como leves y transitorios, resolviéndose en todos los casos con ajustes simples de	* No se observaron cambios en los niveles sanguíneos de los FAEs concomitantes tras añadir CBD.	* No se evaluó sistemáticamente (se basó en informes de padres/terapeutas). * En los 3 pacientes libres de crisis: el desarrollo

		crisis mioclónicas-atónicas en 4 pacientes.	antiepilépticos antes de iniciar el cannabidiol, con un rango de 3 a 7 medicamentos previos. La politerapia era la norma, destacando el uso mayoritario de Ácido Valproico (85% de la cohorte) y Levetiracetam (70%). Además del tratamiento farmacológico, una proporción significativa de pacientes estaba bajo terapias no farmacológicas avanzadas, incluyendo Dieta Cetogénica en el 38.5% y Estimulación del Nervio Vago en el 15.3%	dosis: 8 - 40 mg/kg/día.		experimentan do una disminución mayor al 50% en la frecuencia total de crisis. El impacto fue particularment e notable en los ataques de caída, donde el 77.7% de los respondedores s mostró una mejoría sustancial. Las ausencias atípicas también respondieron favorablement e en la mitad de los casos. Cabe destacar que tres pacientes (11.5%) alcanzaron la libertad completa de crisis, un resultado relevante considerando la refractariedad previa. La eficacia se mantuvo estable durante el seguimiento promedio de 16 meses en 14 de los 15 pacientes que respondieron inicialmente.		dosis sin requerir la suspensión del tratamiento. Las manifestaciones más frecuentes fueron somnolencia y disminución del apetito, reportadas cada una en tres pacientes, seguidas de náuseas e irritabilidad en casos aislados. Es crucial señalar que no se registró empeoramiento de las crisis en ningún paciente y que los análisis de laboratorio, incluyendo pruebas de función hepática, se mantuvieron dentro de parámetros normales durante el estudio.	* No se observaron efectos sinérgicos (positivos ni negativos) específicamente con Clobazam (n=6).	cognitivo volvió a niveles previos a la enfermedad. * En los 11 pacientes con reducción <50%: se observó cierta mejoría en desarrollo y cognición. * Mejoría del Electroencefalograma interictal en todos los respondedores.
(Nabb out et	Estudio retrospectivo de revisión de	Síndrome de Lennox-Gastaut y	Uso frecuente de múltiples fármacos	Dosis inicial 5 mg/kg/día → mantenimient	Hasta 12 meses (análisis en	En pacientes con Lennox-Gastaut se	En Lennox-Gastaut, el 19% de los	31% presentaron EA; principales: somnolencia (6%),	Interacción relevante con valproato (↑	se observó un incremento en el número de días

al., 2023)	historias clínicas (fase IV)	síndrome de Dravet	antiepilépticos (ASM); ≥79% con ASM concomitantes, incluyendo valproato, lamotrigina, topiramato, rufinamida y benzodiazepinas	o 10 mg/kg/día → máximo 20 mg/kg/día; promedio ≈13.5 mg/kg/día (LGS) y 11.6 mg/kg/día (DS)	intervalos de 3 meses)	observó una reducción mediana de crisis de caída que osciló entre -6.2% a los 3 meses y -16.7% a los 12 meses, mientras que en DS la reducción fue prácticamente nula (≈0%) en la mayoría de los periodos evaluados. La alta variabilidad interindividual y la dispersión de los datos limitaron la consistencia de los hallazgos	pacientes alcanzó una reducción ≥50% a los 3 meses, aumentando hasta el 30% a los 12 meses; sin embargo, la reducción ≥75% fue menos frecuente (6% y 17%, respectivamente). En síndrome de Dravet, los respondedores ≥50% fueron 21% a los 3 meses y 13% a los 12 meses.	diarrea (6%), ↓ apetito (4%); EA graves 4%, discontinuación 2%	transaminasas); con clobazam (↑ metabolitos y sedación); con stiripentol (↑ exposición)	libres de crisis, lo cual sugiere un posible impacto positivo en la calidad de vida tanto de pacientes como de cuidadores. Sin embargo, este beneficio puede verse contrarrestado por los efectos adversos de los tratamientos concomitantes, especialmente aquellos que afectan la cognición, el comportamiento y la coordinación
(Scheffer et al., 2021)	Estudio abierto, de dos centros, no aleatorizado y controlado (antes y después).	Encefalopatías epilépticas del desarrollo Incluye: Síndrome de Dravet (16.7%), Síndrome de Lennox-Gastaut (10.4%), Epilepsia mioclónica-atónica (12.5%), Síndrome de West (6.3%), Otros (54%).	Media de 2.7 ASM concomitantes. Los más comunes: * Valproato sódico (71%) * Clobazam (52%) * Levetiracetam (35%) * Lamotrigina (33%) * Topiramato (27%).	Dosis flexible basada en peso (mg/día totales, no mg/kg/día específico): * ≤25 kg: Inicio 250 mg/día, máx 750 mg/día. * >25 kg: Inicio 500 mg/día, máx 1000 mg/día.	6.5 meses (Período basal de 1 mes + Ajuste de dosis de 1 mes + Mantenimiento o de 5.5 meses).	Mientras que la reducción mediana para el total de crisis fue modesta (12.3%), se observó una eficacia notable en las crisis focales con alteración de la conciencia con un 44.5% de reducción. La combinación de FIAS y crisis tónico-clónicas mostró la respuesta más sólida, con una reducción mediana del 43.5% que se	La tasa de respondedores mostró una tendencia creciente con el tiempo: fue del 42.4% al segundo mes y escaló hasta alcanzar un máximo del 62.5% al quinto mes de tratamiento continuo.	* Al menos 1 EA en el 96% de los pacientes. * Más comunes: Infección respiratoria superior (42%), Nasofaringitis (21%), Somnolencia (13%), Vómitos (10%). * Relacionados con tratamiento: Sequedad/piel seca en sitio de aplicación (8%), Dolor en sitio de aplicación (8%), Somnolencia (8%). * Graves: 21% de pacientes (infecciones y convulsiones).	Interacción CBD–Clobazam: ↑ niveles de N-desmetilclobazam (>200%). Mecanismo: Inhibición de CYP2C19. Correlación clínica: ↑ somnolencia y necesidad de ajuste de dosis. Interacción CBD–Valproato: ↑ transaminasas sin cambio significativo en niveles plasmáticos. Mecanismo: probable toxicidad hepática aditiva. Correlación clínica: riesgo de hepatotoxicidad,	* ELDQOL: Mejoras significativas en gravedad de crisis, comportamiento y estado de ánimo. * Sueño: Mejora significativa en puntuación total y mantenimiento del sueño. * Evaluación cualitativa de cuidadores: Mejoras reportadas en estado de alerta (40%), participación/compromiso (35%), cognición (33%) y asistencia escolar (28%).

						<p>incrementó hasta el 57.7% al quinto mes de mantenimiento .</p>			<p>requiere monitoreo.</p> <p>Interacción CBD– Diazepam: ↑ efecto sedante. Mecanismo: sinergia farmacodinámica + inhibición CYP. Correlación clínica: somnolencia, depresión del SNC.</p> <p>Interacción CBD– Warfarina: ↑ niveles plasmáticos. Mecanismo: inhibición CYP2C9. Correlación clínica: ↑ INR y riesgo de sangrado.</p> <p>Interacción CBD– Tacrolimus: ↑ niveles plasmáticos. Mecanismo: inhibición CYP3A4. Correlación clínica: ↑ riesgo de nefrotoxicidad.</p> <p>Interacción CBD– Carbamazepina: ↓ niveles de CBD. Mecanismo: inducción CYP3A4. Correlación clínica: ↓ eficacia del CBD.</p> <p>*Interacción CBD–Fenitoína: ↓ niveles de CBD, por mecanismo de inducción enzimática. *Interacción CBD–</p>	
--	--	--	--	--	--	---	--	--	---	--

									<p>Ketoconazol: ↑ niveles de CBD, por mecanismo de inhibición CYP3A4.</p> <p>*Interacción CBD–Sertralina: ↑ niveles plasmáticos por mecanismo de inhibición CYP2D6/CYP3A4.</p> <p>*Interacción CBD–Fluoxetina: ↑ niveles plasmáticos por mecanismo de inhibición enzimática combinada.</p>	
(Savage et al., 2019)	<p>Estudio observacional, abierto, de un solo centro bajo solicitud de acceso ampliado de nuevo fármaco en investigación.</p>	<p>Epilepsia refractaria/resistente a fármacos. Etiologías subyacentes incluyen: Complejo de Esclerosis Tuberosa, Síndrome de Dravet, Epilepsia generalizada de etiología desconocida, Malformaciones cerebrales congénitas, Otras (accidente cerebrovascular perinatal, trastorno mitocondrial, encefalitis neonatal).</p>	<p>Clobazam</p>	<p>* Dosis inicial: 5 mg/kg/día. * Dosis a los 2 meses (media): 23.5 - 24.3 mg/kg/día. * Dosis en mejor momento del año (media): 25.9 - 30.1 mg/kg/día. * Dosis máxima permitida: 50 mg/kg/día.</p>	<p>* Análisis principal durante el primer año de tratamiento. * Puntos de corte específicos analizados: 2 meses (8 semanas) y "Mejor momento de control de crisis durante el primer año".</p>	<p>* 2 meses (Global): Media aprox. 26% en ambos grupos. * Mejor momento (Grupo con clobazam): 58.5% ± 40.8%. * Mejor momento (Grupo sin clobazam): 49.5% ± 29.9%.</p>	<p>* 2 meses (Grupo con clobazam): 50.0% (n=16). * 2 meses (Grupo sin clobazam): 26.7% (n=4). * Mejor momento (Grupo con clobazam): 71.9% (n=23). * Mejor momento (Grupo sin clobazam): 33.3% (n=5). * Diferencia significativa (p=0.024) a favor del grupo con clobazam en el mejor momento.</p>	<p>* Generales del CBD: Diarrea, somnolencia, fatiga, elevación de aminotransferasas séricas (especialmente con uso concomitante de Ácido Valproico). * Asociados a la interacción CBD-clobazam: Somnolencia, ataxia, irritabilidad, retención urinaria.</p>	<p>* Interacción Cannabinol-Clobazam: Aumento medio de niveles de N-desmetilclobazam (N-clobazam) &gt;200% respecto al basal (metabolito activo). Disminución no significativa de niveles de clobazam. * Mecanismo: Inhibición del CYP2C19 por parte del CBD. * Correlación clínica: El aumento de N-clobazam no mostró correlación significativa con la reducción de crisis (p &gt; 0.05), aunque sí impactó la tolerabilidad (necesidad de</p>	<p>El manuscrito original no incluye datos sobre calidad de vida, impacto funcional o evaluación del neurodesarrollo. Los autores reconocen explícitamente esta carencia como una limitación y una necesidad para futuras investigaciones. Por tanto, el estudio permite concluir sobre la reducción numérica de crisis pero no sobre la percepción subjetiva del paciente/cuidador respecto a su bienestar diario o progreso madurativo.</p>

								ajustar dosis de clobazam).		
(Miller et al., 2020)	Ensayo clínico multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, de grupos paralelos	Síndrome de Dravet	Uso de ≥1 FAE; mediana de 3 FAE concomitantes (valproato 70,2%, clobazam 63,6%, estiripentol, levetiracetam, topiramato); dieta cetogénica (8,6%) y estimulador del nervio vago (13,6%)	10 mg/kg/día y 20 mg/kg/día	14 semanas de tratamiento + seguimiento total hasta ~20 semanas	Disminución del 48,7% (10 mg/kg/día) y 45,7% (20 mg/kg/día) frente a 26,9% con placebo, mostrando una diferencia estadísticamente significativa y consistente a lo largo del tratamiento.	La proporción de pacientes con ≥50% de reducción en crisis fue mayor con CBD (43,9% y 49,3%) en comparación con placebo (26,2%). Asimismo, reducciones ≥75% se observaron en 30,3% y 17,9% vs 6,2%, lo que confirma una respuesta terapéutica relevante en una población refractaria.	El 88,9% de los pacientes presentó eventos adversos, predominantemente leves o moderados. Los más frecuentes fueron disminución del apetito, diarrea, somnolencia, fiebre y fatiga. Los eventos adversos graves ocurrieron en aproximadamente 20% de los pacientes, sin reportarse graves.	Se evidenció una interacción significativa con clobazam, aumentando su metabolismo activo y la somnolencia. Además, la combinación con valproato incrementó el riesgo de elevación de transaminasas hepáticas, especialmente a dosis altas de CBD (20 mg/kg/día).	Aunque no se observaron mejoras significativas en escalas de cognición, sueño o calidad de vida, los cuidadores reportaron una mejoría global en la condición del paciente. Sin embargo, la baja cantidad de datos limita la interpretación de estos resultados.
(Devin sky et al., 2018)	Estudio de intervención prospectivo, abierto, de uso compasivo (programas de acceso ampliado).	* Trastorno de deficiencia de CDKL5 (36%) * Síndrome de Aicardi (35%) * Síndrome de Dup15q (15%) * Síndrome de Doose (15%)	90% de los pacientes tomaba más de un fármaco anticonvulsivo (FAE). Los más comunes al inicio: * Clobazam (46%) * Ácido Valproico (37%) * Levetiracetam * Lamotrigina * Rufinamida	* Dosis inicial: 5 mg/kg/día (dividido en 2 dosis). * Dosis máxima media: 29.6 mg/kg/día (DE=12.2). Rango de titulación hasta 25-50 mg/kg/día. * Dosis media en semana 12: 22.1 mg/kg/día. * Dosis media en semana 48: 28.9 mg/kg/día.	* Eficacia: Hasta 48 semanas (análisis LOCF). * Seguridad: Seguimiento extendido hasta 144 semanas.	La adición de Cannabidiol resultó en una disminución significativa y sostenida de las crisis convulsivas (motoras). La mediana de crisis mensuales pasó de 59.4 al inicio a 22.5 en la semana 12, lo que representa una reducción porcentual mediana del 51.4%. Esta eficacia no solo se mantuvo, sino que mejoró ligeramente hacia la	La proporción de pacientes que experimentaron una respuesta clínicamente significativa (definida como una reducción ≥50% en la frecuencia de crisis) fue notable. En la semana 12, la mitad de los participantes (50%) eran respondedores, cifra que ascendió al 57% al año de tratamiento (semana 48). Se observó variabilidad entre síndromes,	* Más frecuentes: Diarrea (29%), Somnolencia (22%), Fatiga (22%), Disminución del apetito (20%), Vómitos (18%). * Graves: Convulsiones (9%), Estado epiléptico (9%), Infección respiratoria (5%). * Retiros por EA: 7% (4/55).	Se observó aumento de sedación con Clobazam (elevación de N-desmetilclobazam). Se manejó clínicamente con reducción de dosis de Clobazam (disminución media del 28% en dosis). * Dosis reducidas también en: Ácido Valproico, Levetiracetam, Rufinamida, Topiramato.	El estudio no evaluó métricas de calidad de vida, funcionalidad diaria o hitos del neurodesarrollo. La investigación se centró exclusivamente en parámetros objetivos de eficacia anticonvulsiva (diarios de crisis) y seguridad de laboratorio/clínica. Por lo tanto, se desconoce el impacto funcional de la reducción de crisis reportada en el bienestar general del paciente o la familia.

						semana 48, alcanzando una reducción del 59.1%, sin evidencia de desarrollo de tolerancia al fármaco a largo plazo.	siendo el Síndrome de Aicardi el que mostró la tasa de respuesta más alta (71% en semana 48), mientras que el Dup15q presentó la más baja (38%).			
(D'Onofrio et al., 2020)	Estudio prospectivo, abierto y multicéntrico	Síndrome de Lennox-Gastaut (49,6%), Síndrome de Dravet (38,4%), Complejo de esclerosis tuberosa (4%), otros (8%)	Politerapia (mediana 3 FAE): Valproato (64,8%), Clobazam (61,6%), Topiramato (33,6%), Stiripentol (30,4%), Lamotrigina (25,6%)	Inicio: 2,5 mg/kg/día; objetivo: 10 mg/kg/día; máximo: 20 mg/kg/día; mediana en M6: 15,5 mg/kg/día	6 meses (evaluaciones en M1, M2 y M6)	Se observó una disminución progresiva de la frecuencia de crisis, alcanzando una reducción media del 41% a los 6 meses, lo que sugiere una eficacia clínica relevante del CBD en condiciones de vida real.	El 37,8% de los pacientes logró una reducción $\geq 50\%$ en las crisis, el 31,1% $\geq 70\%$ y el 8,1% $\geq 90\%$ , incluyendo algunos casos de libertad de crisis, lo que indica una respuesta heterogénea pero clínicamente significativa.	El 48,8% presentó eventos adversos, en su mayoría leves a moderados, siendo los más frecuentes somnolencia (20,8%), astenia (16%) y alteraciones conductuales (12,8%). Se reportaron elevaciones de transaminasas en el 9,6%, principalmente en combinación con otros fármacos.	Se evidenció interacción relevante con valproato y clobazam, asociada a hepatotoxicidad (elevación de transaminasas), lo que requirió ajustes en la medicación concomitante para mejorar la tolerabilidad.	Se observó mejoría en la impresión clínica global (CGI-I), especialmente reportada por los cuidadores (5,2 en M6), correlacionándose positivamente con la reducción de crisis y negativamente con la presencia de eventos adversos
(Valenzuela et al., 2025)	Estudio retrospectivo, multicéntrico y descriptivo.	* Síndrome de Lennox-Gastaut: 191 (34.7%) * Síndrome de Dravet: 48 (8.7%) * Síndrome de Espasmos Epilépticos Infantiles: 50 (9.1%) * Epilepsia con Crisis Mioclónicas Atónicas: 45 (8.2%) * Complejo de Esclerosis Tuberosa: 25 (4.5%) * DEE con Punta-Onda	* Mediana de 6 ASM al inicio (Rango: 2-5). Los más frecuentes: Ácido Valproico (85.4%), Levetiracetam (75.5%), Topiramato (69.5%), Clobazam (61.9%). * Dieta Cetogénica (KDT) en 70 pacientes (12.7% del total; 23.9% de los que la habían probado). * Estimulador	* Dosis inicial media: 3 mg/kg/día (Rango: 2-5). * Dosis final media: 26 mg/kg/día (Rango: 2-50) para el subgrupo de respondedores. * Dosis máxima: 50 mg/kg/día.	Mediana de 22 meses (Rango: 13-32 meses).	Tras una mediana de 22 meses de seguimiento, el tratamiento con CBD demostró una eficacia notable en esta población severamente afectada. La mitad de los pacientes (50.6%) logró una reducción significativa de crisis superior al 50%, destacando que 78 niños (14.2%) alcanzaron la	Destacaron las tasas de respuesta en EIMFS (83.3%), DEE-SWAS (76%), EMAtS (73.3%) e IESS (72%). Síndromes clásicos como Lennox-Gastaut (53.9%) y Dravet (50%) también mostraron beneficio. Desde el punto de vista etiológico, los pacientes con causa genética (75.7%) o desconocida	* Incidencia general: 32.7% de los pacientes. Mayoría leves y transitorios. * Somnolencia: 17.9% (36.4% de estos usaban Clobazam). * Pérdida de apetito: 1.8% * Irritabilidad/Alteraciones conductuales: 2.6% * Diarrea: 1.6% * Náuseas: 2.9% * Vómitos: 1.1% * Aumento de crisis: 3.4% (19 pacientes) entre quienes suspendieron. * Elevación enzimas hepáticas: No se observó elevación	* Clobazam: No se observó sinergia positiva en eficacia, pero sí asociación con somnolencia (36.4% de los casos con somnolencia usaban Clobazam). La somnolencia mejoró al reducir dosis de Clobazam o CBD. * Alimentos / KDT: Se administró con comidas. La formulación sin sucralosa fue compatible con	* Mejoría según CGI-I: 63.9% de los pacientes. * Contacto visual: 29.0% * Comunicación no verbal: 15.4% * Comportamiento: 16.5% * Patrones de sueño: 16.2% * Duración de crisis: 17.2% * Comunicación verbal: 10.9%

		<p>en Sueño: 25 (4.5%)</p> <p>* Estado Mioclónico en Encefalopatía No Progresiva: 21 (3.8%)</p> <p>* DEE Infantil Temprana: 13 (2.4%)</p> <p>* Epilepsia Infantil con Crisis Focales Migratorias: 6 (1.1%)</p> <p>* FIRES: 5 (0.9%)</p> <p>* Otras DEE (incluye monogénicas): 133 (24.1%)</p>	<p>del Nervio Vago (VNS) en 90 pacientes (16.3%).</p> <p>* Cirugía de epilepsia previa en 41 pacientes (7.4%).</p>			<p>libertad total de crisis. Solo un 6.2% de los casos no experimentó ningún cambio en su frecuencia basal.</p>	<p>(78.3%) presentaron mejores tasas de respuesta que aquellos con lesiones estructurales (52%).</p>	<p>clínicamente relevante (3x LSN).</p>	<p>Dieta Cetogénica.</p>	
<p>(Specchio et al., 2025)</p>	<p>Análisis post hoc de ensayos clínicos aleatorizados fase 3</p>	<p>Síndrome de Lennox-Gastaut</p>	<p>Los fármacos más frecuentes clobazam (47.9%), valproato (38.1%), lamotrigina (33.0%), levetiracetam (28.4%) y rufinamida (30.7%)</p>	<p>10 y 20 mg/kg/día</p>	<p>14 semanas</p>	<p>En la población pediátrica, el umbral de reducción clínicamente importante de crisis de caída fue de -28.2% cuando se utilizó como referencia una mejoría mínima en la escala CGIC. Este hallazgo indica que reducciones relativamente modestas en la frecuencia de crisis pueden ser percibidas como clínicamente relevantes en niños, probablemente</p>	<p>El 57.7% y el 40.5% de los pacientes alcanzaron una respuesta clínicamente importante dependiendo del umbral aplicado (-30.6% y -49.6%, respectivamente). Dado que los umbrales en niños son más bajos, es plausible que la proporción de respondedores en esta subpoblación sea igual o incluso mayor, aunque esto no se confirma explícitamente</p>	<p>El análisis post hoc no reporta directamente eventos adversos en la población pediátrica, remitiendo a los ensayos clínicos originales. Esta omisión limita la interpretación del perfil de seguridad en niños dentro de este análisis específico, aunque se sugiere que la tolerabilidad podría estar parcialmente reflejada en las puntuaciones globales de mejoría</p>	<p>La evaluación indirecta de interacciones se evidencia en el análisis de subgrupos, particularmente en pacientes que recibían clobazam concomitante, donde se observaron variaciones en los umbrales de respuesta clínica. Esto sugiere una posible modulación del efecto del CBD por interacciones farmacocinéticas o farmacodinámicas, consistente con el conocimiento previo sobre la potenciación del</p>	<p>La mejoría clínica, evaluada mediante la percepción de los cuidadores (CGIC), mostró que el 60% de los pacientes fueron considerados "ligeramente mejorados" o mejor, y el 31.2% "mucho mejorados" o mejor.</p>

						e debido al alto impacto funcional de estas crisis en la vida diaria.			efecto sedante mediante la inhibición metabólica.	
(Mitel punkt et al., 2019)	Estudio de fase II, abierto, unicéntrico (prospectivo).	Epilepsia resistente al tratamiento. Criterios de inclusión: Crisis contables (tónicas, clónicas, tónico-clónicas, parciales, crisis de caída).	1 a 4 FAE en dosis estables (al menos 4 semanas antes). Permitido: Estimulación del nervio vago (estable 6 meses), Dieta cetogénica (estable 8 semanas).	* Fase de mantenimiento o inicial (promedio): 15,4 ± 5,1 mg/kg/día. * Fase de mantenimiento o 10 semanas (promedio): 13,6 ± 4,2 mg/kg/día. * Dosis máxima permitida: 25 mg/kg/día o 450 mg/día (la menor).	* Fase de observación (Línea base): 4 semanas. * Titulación: 2 semanas. * Mantenimiento o: 10 semanas. * Reducción/Seguimiento telefónico: 2 semanas. Total aproximado: 18 semanas.	* Reducción media mensual (12 sem): 73,4% ± 24,6%. * Reducción mediana mensual (12 sem): 81,9%. * Período 2 (sem 5-8): Media -77,3%, Mediana -79,4%. * Período 3 (sem 9-12): Media -75,4%, Mediana -75,5%.	Pacientes con reducción ≥50% de crisis: * Fase de titulación (sem 1-4): 8 pacientes (50%). * Período completo de tratamiento (12 sem): 9 pacientes (56,3%). * Pacientes libres de crisis: 2 pacientes en el período 2 y 3.	Incidencia: 11 pacientes (68,8%). Ninguno grave o severo. Lista de eventos: Nerviosismo (25%), Insomnio (25%), Somnolencia (18,8%), Empeoramiento de crisis (18,8%), Debilidad (12,5%), Agresión (12,5%), Trastornos alimentarios (6,3%), Amnesia temporal (6,3%), Labilidad emocional (6,3%), Diarrea (6,3%), Dificultades en la recuperación del lenguaje (6,3%), Hipersensibilidad sensorial (6,3%), Tics (6,3%), Nocturia (6,3%), Aumento de golpes en la cabeza contra la cama (6,3%).	El estudio no reportó interacciones adversas relevantes; no se observaron elevaciones hepáticas asociadas a CBD. PTL101 mostró un perfil favorable, aunque los autores advierten que el hallazgo podría deberse al tamaño reducido y bajas dosis, sin descartar interacciones en otros contextos.	Cuestionarios CGI (Impresión Global del Cuidador): * CGI-S (Gravedad): 9 pacientes (82%) reportaron gravedad reducida o muy reducida. * CGI-I (Mejoría): 8 pacientes (73%) reportaron condición mejorada o muy mejorada.
(Aizar a et al., 2025)	Revisión retrospectiva de historias clínicas (observacional)	Epilepsia refractaria: Síndrome de Lennox-Gastaut (50%), Síndrome de Dravet (4,8%), epilepsia focal/multifocal, epilepsia generalizada primaria y otras encefalopatías epilépticas del desarrollo	Uso de fármacos antiepilépticos, promedio inicial 2.51; combinaciones con clobazam, valproato, topiramato, entre otros	Dosis mediana final: 16.22 mg/kg/día (rango: 2.23–112.04)	Mínimo 3 meses; subanálisis a 12 meses	Se observó una disminución significativa en la frecuencia de crisis, con una reducción de la mediana mensual de 30 a 8 crisis (p < 0.001). Los efectos fueron consistentes en múltiples síndromes epilépticos, con algunos pacientes	Aproximadamente el 46% de los pacientes alcanzó reducciones ≥50% en la frecuencia de crisis, mientras que un 5% logró una casi ausencia de crisis (>99%). La respuesta fue variable según el síndrome, siendo más notable en	Aunque no se recolectaron de forma sistemática, los eventos reportados fueron mayoritariamente leves a moderados, incluyendo somnolencia, fatiga y diarrea. No se documentaron casos de hepatotoxicidad significativa en la cohorte.	El CBD mostró interacción relevante con clobazam al inhibir CYP3A4 y CYP2C19, aumentando hasta tres veces los niveles de su metabolito activo, lo que puede potenciar tanto eficacia como efectos adversos. También se observaron incrementos en niveles de otros	Mejora indirecta por reducción de polifarmacia y crisis; no evaluado de forma directa

						alcanzando reducciones superiores al 75% e incluso >99%.	epilepsia focal y generalizada.		antiepilépticos y riesgo de elevación de enzimas hepáticas.	
(Georgieva et al., 2023)	Estudio retrospectivo unicéntrico	Predominio de Síndrome de Lennox-Gastaut (79,6%), seguido de Síndrome de Dravet (4,6%) y Complejo de Esclerosis Tuberosa (2,8%); además de otras epilepsias refractarias	Politerapia con antiepilépticos (promedio 2,7 fármacos); principales: ácido valproico, clobazam y levetiracetam	Dosis inicial ~5,3 mg/kg/día; titulación a 10 mg/kg/día; dosis de mantenimiento o promedio 15,37 mg/kg/día	Promedio: 20 meses (tratamiento continuo) y 7 meses (interrumpido)	Se obtuvo una mejoría clínica a partir de la alta tasa de retención terapéutica (77% aproximadamente en población pediátrica) y de la disminución o suspensión de otros fármacos antiepilépticos. No obstante, en algunos casos se reportó empeoramiento de las crisis como causa de discontinuación (22,2%), lo que refleja variabilidad en la respuesta.	La continuidad del tratamiento en 83 de 108 pacientes sugiere una proporción significativa de respondedores clínicos. La permanencia en terapia se utilizó como un indicador indirecto de beneficio, aunque este enfoque puede sobreestimar la eficacia al no discriminar entre reducción parcial o subjetiva de crisis	Se reportaron eventos adversos en 50 de 108 pacientes (≈46%), siendo los más frecuentes somnolencia/sedación/fatiga (16,6%), trastornos del sueño (6,5%) y diarrea (4,6%). Otros efectos incluyeron empeoramiento de las crisis (4,6%), sialorrea (4,6%) y alteraciones conductuales. La mayoría fueron de intensidad leve a moderada, pero algunos motivaron la suspensión del tratamiento, especialmente en los primeros 4 meses.	Se identificó una interacción clínicamente relevante entre CBD y clobazam, mediada por la inhibición del CYP2C19, lo que incrementa las concentraciones plasmáticas del metabolito activo N-desmetilclobazam hasta 2-4 veces. Esta interacción se asocia con mayor riesgo de sedación; de hecho, el 50% de los pacientes que suspendieron por somnolencia estaban en esta combinación. También se observaron alteraciones hepáticas en pacientes que concomitantemente recibían ácido valproico, lo que sugiere la necesidad de monitorización bioquímica.	Algunos cuidadores reportaron mejoras en la interacción social, conducta y estado de ánimo tras el inicio de CBD. Sin embargo, en otros casos se evidenció empeoramiento conductual (≈22% de las discontinuaciones), lo que indica un impacto heterogéneo sobre la esfera neuropsiquiátrica
(Zafar et al., 2021)	Serie de casos observacional retrospectiva.	Epilepsia severa intratable de inicio en la infancia. Incluye etiologías específicas: Mutación en	* Promedio de FAEs previos: 7 (±4.58). * Promedio de FAEs tras CBMP: 1 (±1.23). * 7/10 pacientes suspendieron	El estudio no proporciona el peso de los pacientes, solo la dosis diaria total en mg. (Dosis diaria promedio de	Los datos se recopilaron entre enero y mayo de 2021 mediante llamada retrospectiva a padres. No	Reducción media del 86% en la frecuencia mensual de convulsiones (rango: 62.5% - 100%).	* 10/10 pacientes (100%) experimentaron reducción de crisis. * 1/10 pacientes (10%) logró libertad de	No se reportaron sistemáticamente en el estudio principal. Solo se menciona cansancio leve transitorio en un subestudio cualitativo posterior.	Se menciona reducción drástica de polifarmacia de FAEs, pero no se miden interacciones farmacocinéticas específicas.	Mejoras subjetivas notables reportadas por cuidadores en sueño, alimentación, comportamiento y cognición, atribuidas tanto al

		<p>el gen PCDH19, Deleción cromosómica, Síndrome de Dravet, Síndrome de Doose, Deficiencia del gen CDKL5 (n=2), Síndrome de West, Síndrome de Rett, Síndrome de Aicardi, Epilepsia refractaria no diagnosticada (n=1).</p>	<p>todos los FAEs. * Dieta cetogénica previa no efectiva (n=4, suspendida). * Estimulador del nervio vago (n=1).</p>	<p>CBD: 171.8 mg).</p>	<p>se define un período final estandarizado de seguimiento.</p>		<p>crisis (100% de reducción).</p>			<p>control de crisis como a la suspensión de FAEs convencionales.</p>
<p>(Zilmer &amp; Olofsson, 2021)</p>	<p>Estudio de cohorte retrospectivo unicéntrico</p>	<p>Epilepsia refractaria severa (incluye subgrupos como síndrome de Dravet y Lennox-Gastaut</p>	<p>Uso de múltiples fármacos antiepilépticos, dietas (cetogénica, Atkins modificada, índice glucémico bajo), estimulador del nervio vago y cirugía; co-medificación frecuente con clobazam</p>	<p>Inicio en 5 mg/kg/día con incrementos de 5 mg/kg cada 3-5 días; dosis máxima de 20 mg/kg/día</p>	<p>3-36 meses (mediana: 15.2 meses)</p>	<p>A los 3 meses, el 68.6% de los pacientes presentó alguna disminución, cifra que descendió a 46.9% a los 12 meses. Sin embargo, la magnitud del efecto fue heterogénea, con mejores resultados en subgrupos específicos como los pacientes con síndrome de Dravet o Lennox-Gastaut, lo que sugiere una posible dependencia del fenotipo epiléptico.</p>	<p>La proporción de respondedores (definidos como <math>\geq 50\%</math> de reducción en crisis) fue del 31.4% a los 3 meses y del 28.1% a los 12 meses. Este efecto fue más pronunciado en pacientes con síndrome de Dravet y Lennox-Gastaut, donde hasta el 70% alcanzó este umbral a los 3 meses, en contraste con solo el 22% en epilepsias no clasificadas como síndrome de Dravet y Lennox-Gastaut, lo que evidencia una respuesta</p>	<p>Los eventos adversos fueron frecuentes y dosis-dependientes, siendo la fatiga el más común, especialmente durante la titulación o a dosis elevadas. También se reportó aumento en la frecuencia de crisis a dosis <math>\geq 10</math> mg/kg/día y casos de estado epiléptico (2.6%) que obligaron a la suspensión del tratamiento. Además, se observaron alteraciones conductuales y aparición de nuevos tipos de crisis, particularmente en pacientes con co-medificación con clobazam</p>	<p>El CBD mostró interacciones relevantes con otros FAE, especialmente con clobazam, aumentando sus niveles plasmáticos (1.6 veces) y los de su metabolito activo n-desmetilclobazam (3.4-5 veces), lo que puede potenciar tanto el efecto terapéutico como los eventos adversos. Asimismo, se evidenció elevación de transaminasas, particularmente en pacientes tratados concomitantemente con valproato</p>	<p>La evaluación mediante la escala ELDQOL y revisión clínica sugiere efectos positivos percibidos en el estado mental y el sueño; sin embargo, la falta de datos cuantitativos robustos limita la interpretación objetiva de estos hallazgos. No se reportan mejoras concluyentes en neurodesarrollo, lo que sugiere que los beneficios podrían ser más funcionales que estructurales.</p>

							diferencial según el síndrome epiléptico.			
(Perry, 2019)	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo; programa de acceso ampliado (observación al abierto); ensayo aleatorizado de seguridad	Síndrome de Lennox-Gastaut; Síndrome de Dravet; epilepsia resistente al tratamiento	Uso de fármacos antiepilépticos convencionales (clobazam, valproato, levetiracetam, topiramato, stiripentol)	10 y 20 mg/kg/día (ensayo Lennox-Gastaut); 5–20 mg/kg/día (Dravet); hasta 25–50 mg/kg/día (acceso ampliado)	14 semanas (LGS); hasta 96 semanas (acceso ampliado); ~8 semanas en Dravet (incluyendo seguimiento)	El CBD mostró reducciones clínicamente significativas en la frecuencia de crisis, alcanzando 41.9% con 20 mg/kg/día y 37.2% con 10 mg/kg/día frente a 17.2% con placebo, además de una reducción sostenida cercana al 51% en estudios a largo plazo.	Se observaron tasas relevantes de respuesta, con 52% de pacientes logrando ≥50% de reducción de crisis, 31% ≥75% y hasta 11% libres de crisis, destacando la presencia de “superrespondedores”.	Los efectos adversos fueron frecuentes pero generalmente leves a moderados, predominando somnolencia, diarrea y disminución del apetito; se reportaron elevaciones de enzimas hepáticas, especialmente en combinación con valproato.	El CBD mostró interacción significativa con clobazam, aumentando su metabolito activo (N-desmetilclobazam), lo que incrementa el riesgo de sedación; además, la combinación con valproato se asoció a hepatotoxicidad.	Aunque no se evaluó directamente, la reducción significativa de crisis sugiere un impacto positivo indirecto en la calidad de vida y el desarrollo neurológico, especialmente en población pediátrica.
(Chemaly et al., 2025)	Estudio prospectivo de cohortes en un único centro terciario	* Síndrome de Dravet (22.3%) * Síndrome de Lennox-Gastaut (14.5%) * Esclerosis Tuberosa (9.7%) * Otros / Condiciones fuera de ficha técnica (53.4%) (Ej: SYNGAP1)	El Clobazam fue el ASM concomitante más relevante, presente en casi la mitad de los pacientes (48.5%). Destaca que los pacientes con Síndrome de Dravet utilizaban Clobazam en una proporción significativamente mayor (73.9%) que el resto de los subgrupos diagnósticos.	* Dosis máxima media: 14.4 mg/kg/día. * Protocolo: Incremento semanal de 2.5 mg/kg/día hasta alcanzar 10 mg/kg/día al mes.	18 meses (evaluaciones en Mes 1, Mes 2, Mes 6, Mes 12 y Mes 18).	Al primer mes, el 54% de los cuidadores reportó una reducción, cifra que se mantuvo estable al segundo mes (55%). Sin embargo, entre el segundo y sexto mes se observó una ligera disminución en la percepción de mejora de la frecuencia de crisis (48%), lo que sugiere un posible desarrollo de tolerancia o	* M1: Mejoría importante en frecuencia de crisis en *n=11* (sobre 82 encuestados). * M2: Mejoría importante en frecuencia de crisis en *n=11* (sobre 72 encuestados). * Mejoría general en comunicación/interacción y alerta reportada por >40-60% según el mes.	* M1: Disminución del apetito (20%), alteraciones del sueño (15%), cambios de comportamiento (15%). * M2: Disminución del apetito (19%), alteraciones del sueño (17%). * Sin eventos adversos hepáticos significativos reportados.	A nivel de resultados clínicos percibidos por los cuidadores, no hubo diferencias estadísticamente significativas en la eficacia anticrisis o los eventos adversos entre los pacientes que tomaban Clobazam y los que no. Esto sugiere que, en la práctica clínica real y con dosis medias de 14 mg/kg/día, la interacción no alteró sustancialmente el beneficio	* Mejoría sostenida en comunicación/interacción, estado de alerta, comportamiento y habilidades motoras reportada entre M2 y M6. * Casi un tercio experimentó mejoría importante en lenguaje, alerta y motricidad. * La mejoría en resultados no-epilépticos (calidad de vida) continuó incluso cuando la reducción de crisis se estancó ligeramente.

						estabilización del efecto anticrisis tras la fase aguda de titulación.			clínico neto percibido.	
(Lusa wat et al., 2025)	Estudio de cohorte prospectivo (multicéntrico).	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Síndrome de Lennox-Gastaut (30%)</li> <li>* Síndrome de Dravet (13%)</li> <li>* Esclerosis tuberosa (10%)</li> <li>* Otros (48%)</li> </ul>	<p>Mediana de 4 ASM concomitantes. Fármacos más usados (&gt;20%):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* Valproato (55%)</li> <li>* Levetiracetam (49%)</li> <li>* Clobazam (37%)</li> <li>* Lamotrigina (36%)</li> <li>* Topiramato (31%)</li> <li>* Clonazepam (29%)</li> <li>* Fenobarbital (25%)</li> <li>* Perampanel (21%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Dosis inicial mediana: 1.1 mg/kg/día</li> <li>* Dosis modal mediana: 6.0 mg/kg/día (RIC 2.5–10.0)</li> <li>* Rango efectivo común: 1–15 mg/kg/día (85% de respondedores).</li> <li>* Dosis máxima: 25 mg/kg/día.</li> </ul>	<p>Mediana de 15 meses (RIC 6.0–19.0). Evaluaciones específicas a los 3, 6, 9 y 12 meses.</p>	<p>En cuanto a las crisis convulsivas (las más incapacitantes), la reducción porcentual mensual mediana alcanzó un 72% a los 12 meses, partiendo de una mediana basal de 60 crisis/mes. La respuesta fue consistente a lo largo del tiempo: la tasa de pacientes con reducción <math>\geq 50\%</math> en crisis totales se mantuvo estable alrededor del 50-52% entre los meses 6 y 12, alcanzando un 63% en la última visita de seguimiento. Es notable la efectividad sobre tipos de crisis específicos como las tónicas (70% de respuesta) y la detención del comportamiento (73%), mientras que</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Reducción <math>\geq 50\%</math> en crisis totales (Última visita): 63% (64 de 101 pacientes).</li> <li>* Reducción <math>\geq 75\%</math>: ~35%.</li> <li>* Libres de crisis (100%): ~10-15%.</li> <li>* Mayor respuesta por etiología: Genética (74%).</li> <li>* Mayor respuesta por tipo de crisis: Detención del comportamiento (73%), Tónicas (70%).</li> </ul>	<p>Tasa global: 92% de pacientes (95% fueron leves). EA &gt;10% de pacientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* Somnolencia (57%)</li> <li>* Aumento AST/ALT (51%)</li> <li>* Anorexia (38%)</li> <li>* Irritabilidad (33%)</li> <li>* Aumento de crisis (30%)</li> </ul> <p>EA Graves (&gt;1%): Aumento de crisis (18%), Fatiga (8%), Elevación AST/ALT &gt;3 LSN (7%), Irritabilidad (7%).</p> <p>Caso grave específico: Un paciente presentó bradicardia severa con toxicidad por CBD.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Clobazam: Aumento significativo de somnolencia/sedación (79% con Clobazam vs 42% sin él; *p=0.000*). Se reportó un caso de cambio severo de humor resuelto al suspender Clobazam.</li> <li>* Valproato: Fuerte asociación con elevación de enzimas hepáticas (AST/ALT &gt;3 LSN). Todos los casos (7 pacientes) con esta alteración grave usaban Valproato concomitante. Mejoría al reducir dosis de Valproato.</li> </ul>	<p>La información en este ámbito se limita a la percepción subjetiva de los padres en la última visita: el 60% reportó una impresión general de mejoría en el estado de sus hijos respecto al período pre-tratamiento. Dado que el 98% de la muestra presentaba retraso en el desarrollo al inicio, la ausencia de datos estandarizados sobre hitos del desarrollo o bienestar familiar constituye una limitación mayor para comprender el impacto funcional real del tratamiento más allá del conteo de crisis.</p>

						ningún paciente con crisis motoras complejas respondió al tratamiento.				
(Klotz et al., 2021)	Ensayo abierto prospectivo	Epilepsia resistente a fármacos (incluye síndrome de Dravet, Lennox-Gastaut, etiologías estructurales, genéticas y otras)	Uso estable de fármacos antiepilépticos, dieta cetogénica y/o estimulación del nervio vago; ajustes mínimos durante el estudio	Inicial: 5 mg/kg/día; titulación hasta 18–20 mg/kg/día; máximo hasta 50 mg/kg/día; media: 23.8 ± 9.6 mg/kg/día	3 meses	El tratamiento con cannabidiol mostró una eficacia relevante, con una reducción media de las crisis motoras del 54.7 ± 26.1% a los 3 meses. No se observaron incrementos en la frecuencia de crisis, lo que sugiere no solo efectividad sino también estabilidad clínica. Esta magnitud de reducción es consistente con estudios previos en epilepsia refractaria pediátrica.	La tasa de respondedores fue del 68% (24/35 pacientes), definida como una reducción ≥50% en la frecuencia de crisis, lo cual indica una respuesta clínica significativa en la mayoría de la cohorte. Destaca que un paciente alcanzó la libertad completa de crisis, evidenciando un posible beneficio sustancial en subgrupos específicos.	Los eventos adversos no fueron ampliamente detallados, pero se reportó la interrupción del tratamiento en un paciente debido a efectos secundarios y la aparición de síntomas gastrointestinales en otro caso. En general, el perfil de seguridad parece favorable, aunque la falta de descripción sistemática limita la interpretación completa de la tolerabilidad.	Se evidenciaron interacciones relevantes entre el cannabidiol y los ASM, particularmente mediante el aumento de niveles séricos de fármacos concomitantes, lo que obligó a ajustes de dosis (por ejemplo, reducción de clobazam por sedación). Esto sugiere un efecto del CBD sobre enzimas metabólicas hepáticas, con implicaciones clínicas importantes en pacientes polimedicados.	Se observaron mejoras significativas en el comportamiento evaluado mediante la escala CBCL, con disminuciones en los puntajes de problemas internalizantes, externalizantes y globales. Aunque no se realizaron evaluaciones estandarizadas completas, estos hallazgos sugieren un impacto positivo potencial del cannabidiol en aspectos neuroconductuales, posiblemente relacionado con la reducción de actividad epileptiforme y mejora del sueño.
(Cha et al., 2026)	Estudio de cohorte retrospectivo unicéntrico	Síndrome de Lennox-Gastaut en población pediátrica	Politerapia compleja (mediana de 4 ASM concomitantes; historial previo de ≥5 ASM). Uso frecuente de levetiracetam (85.9%), ácido valproico (78.9%), topiramato (64.8%) y	Dosis inicial: 6.5 mg/kg/día (RIC 4.7–7.7); titulación a 10–20 mg/kg/día	Mediana: 21.3 meses (RIC 2.8–38.5); evaluaciones a 3, 6, 12, 24 y 36 meses	Se observó una reducción significativa de las crisis, especialmente en pacientes con tratamiento prolongado. A los 24 meses, la mayoría de los pacientes que continuaban tratamiento	La tasa de respondedores fue del 45.1% a los 3 meses, aumentando progresivamente e hasta un máximo de 70.8% a los 18 meses. Posteriormente, disminuyó a 46.5% a los 36 meses, lo que puede reflejar	El 39.4% de los pacientes presentó eventos adversos, principalmente somnolencia, incremento de crisis y vómitos. La mayoría ocurrieron durante los primeros 3 meses y fueron leves o reversibles; sin embargo, algunos llevaron a la suspensión de la	Debido a la politerapia (≥4 ASM concomitantes), los pacientes eran altamente susceptibles a interacciones farmacológicas. Aunque no se cuantifican interacciones específicas, se reconoce este riesgo como	No fue posible evaluar adecuadamente estos desenlaces, ya que la mayoría de los pacientes presentaban deterioro cognitivo severo o estaban postrados, lo que limita la interpretación del impacto del CBD en estas variables.

			clobazam (casi universal)			alcanzaron reducciones $\geq 50\%$ , lo que sugiere eficacia sostenida en el tiempo, aunque con tendencia a disminuir después de 24–36 meses.	pérdidas en seguimiento o sesgos por exclusión de no respondedores.	tratamiento (15 pacientes).	clínicamente relevante en esta población.	
(Klotz et al., 2019)	Estudio prospectivo, abierto y observacional (Evidencia Clase III).	Cohorte heterogénea que incluye: * Focal/Multifocal (42.9%) * Encefalopatía epiléptica no especificada (17.1%) * Síndrome de Lennox-Gastaut (17.1%) * Síndrome de Dravet (14.3%) * Síndrome de Doose (5.7%) * Epilepsia generalizada (2.9%)	Mediana de 2 FAE concomitantes (Rango 1-4). Los más utilizados: * Valproato (42.9%) * Lamotrigina (25.7%) * Levetiracetam (22.9%) * Clobazam (11.4%) * Brivaracetam * Eslicarbazepina * Primidona Se permitía dieta cetogénica estable o estimulación del nervio vago previa.	* Inicial: 5 mg/kg/día. * Objetivo inicial: 18-20 mg/kg/día (alcanzado en 80% a los 3 meses). * Rango permitido: Hasta 50 mg/kg/día (63.2% de los niños superaron los 25 mg/kg/día vs 6.3% de adultos). * Mediana reportada en niños (3m): Mayor que en adultos (p=0.006).	12 meses (Visitas de evaluación a los 3, 6 y 12 meses). Mediana de duración del tratamiento: 321 días.	* Crisis motoras (3 meses): Mediana de reducción ajustada del 40.0% (RIC 18.2–58.5). * Todas las crisis (3 meses): Mediana de reducción ajustada del 38.4% (RIC 18.6–58.9). * Crisis motoras (6 meses): Mediana de reducción del 47.8% (análisis LOCF). * La reducción fue mayor en niños que en adultos (53.9% vs 34.5%, p=0.01).	* $\geq 50\%$ reducción (3 meses): 43.0% * $\geq 50\%$ reducción (6 meses): 56.1% * Tasa de retención (12 meses): 73.1%	Al menos un EA: 71.4% de los pacientes. La mayoría leves/transitorios. * Somnolencia (40%) * Diarrea (34.3%) * Aumento de peso $>5\%$ (22.9%) * Pérdida de apetito (20%) * Irritabilidad (20%) * Pérdida de peso $>5\%$ (11.4%) * EA Graves (5.7%): Somnolencia severa, Síntomas extrapiramidales (tras interacción con omeprazol). * Elevación de enzimas hepáticas ( $>3x$ LSN): 5 pacientes (3 de ellos con Valproato).	* Clobazam: Aumento del metabolito activo (D-clobazam) entre 20-468% en 3 de 4 pacientes. * Brivaracetam (BRV): Aumento de niveles plasmáticos entre 107-280% en 4 pacientes. * Eslicarbazepina: Aumento del 23% en 1 paciente. * Omeprazol: Sospecha de interacción con síntomas extrapiramidales. * Primidona: Posible atenuación de la interacción CBD-Clobazam (inductor CYP).	No se aplicaron escalas objetivas, por lo que la información es puramente observacional. Sin embargo, se reportó una mejora indirecta notable: un subgrupo de niños con alta carga epiléptica experimentó un aumento de peso significativo (hasta 42.1%), atribuido a una mejora en el estado general y la capacidad de alimentación, un marcador funcional relevante en encefalopatías severas.
(Erridge et al., 2022)	Serie de casos (registro observacional retrospectivo)	Epilepsia refractaria al tratamiento; incluye síndrome de Lennox-Gastaut y síndrome de Dravet,	Uso concomitante de antiepilepticos; mediana de 2 (1–4) fármacos. Más frecuentes: clobazam (48,6%),	Aproximadamente hasta 14,1 mg/kg/día en CBD aislado; en general dentro del rango 10–20 mg/kg/día	Mediana de 12 meses (rango 3–28 meses)	Se observó una disminución clínicamente relevante en la frecuencia de crisis, con un 65,7% de los pacientes	La tasa de respondedores ( $\geq 50\%$ de reducción de crisis) fue del 65,7%, siendo notablemente mayor en el grupo tratado	El 45,7% de los pacientes presentó eventos adversos, con un total de 74,3% de eventos reportados, predominantemente leves (34,2%) y moderados (28,6%).	Aunque no se evaluaron directamente interacciones farmacológicas específicas, el estudio sugiere una interacción compleja entre	A pesar de la reducción en la frecuencia de crisis, no se evidenciaron cambios estadísticamente significativos en la puntuación de la

		además de etiologías genéticas e idiopáticas	valproato (31,4%) y lamotrigina (14,3%)			alcanzando una reducción $\geq 50\%$ y un 37,1% logrando reducciones $\geq 90\%$ . Además, un 11,4% alcanzó remisión completa. La reducción fue más pronunciada en los pacientes tratados con combinaciones de CBD y $\Delta 9$ -THC, lo que sugiere un posible efecto sinérgico entre cannabinoides	con CBD + $\Delta 9$ -THC (94,1%) en comparación con CBD aislado (31,6%) y CBD de amplio espectro (17,6%). Esto indica que la presencia de $\Delta 9$ -THC podría potenciar la respuesta terapéutica, aunque estos resultados deben interpretarse con cautela por la ausencia de control.	Los más frecuentes incluyeron fatiga (40%), somnolencia (5,7%), náuseas, vómitos y aumento de la frecuencia de crisis (5,7%). Solo un 15,4% fueron graves o más severos, lo que sugiere un perfil de seguridad aceptable a corto plazo.	CBD y $\Delta 9$ -THC, con posibles efectos sinérgicos a bajas dosis y efectos adversos a dosis elevadas o uso prolongado. Asimismo, el uso concomitante con múltiples antiepilépticos implica un potencial riesgo de interacciones metabólicas, especialmente a nivel de enzimas hepáticas.	escala IPES en ningún punto de seguimiento. Esto sugiere una posible discordancia entre la mejoría clínica y la percepción global de calidad de vida, o limitaciones del instrumento para detectar cambios individuales en esta población.
(Shim et al., 2026)	Cohorte retrospectivo (revisión de expedientes médicos)	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Síndrome de Dravet (n=2, variantes SCN1A)</li> <li>* Espasmos infantiles (antecedentes) (n=7)</li> <li>* Síndrome de Angelman (n=1)</li> <li>* Síndrome de Down (n=1)</li> </ul> Encefalopatías epilépticas genéticas (GABRB3, KCNT1, COL4A1, KIF1A, SCN2A) * Anomalías estructurales congénitas	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Mediana de ASM: 5 (rango 3-6)</li> <li>* Fármacos más usados (&gt;75%): Ácido Valproico (93.1%), Clobazam (82.8%), Levetiracetam (75.9%)</li> <li>* Otros: Topiramato (69%), Lamotrigina (37.9%)</li> <li>* Terapias no farmacológicas previas: Dieta cetogénica (20.7%), Estimulación del nervio vago (20.7%), Cirugía de</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Dosis inicial mediana: 4.0 mg/kg/día (rango 1.9–10.0)</li> <li>* Dosis de mantenimiento o mediana: 14.2 mg/kg/día (rango 7.8–21.7)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Mediana: 14.3 meses (rango 3.8–56.9)</li> <li>* Evaluaciones de eficacia: 6, 12 y 24 meses.</li> </ul>	Partiendo de una carga mediana basal de 90 crisis mensuales, el CBD logró un impacto clínico significativo. Al año de seguimiento, la mayoría de los pacientes (79.3%) alcanzó una respuesta moderada (reducción >50% de crisis), mientras que un tercio de la cohorte (34.5%) logró una respuesta calificada como	La adherencia terapéutica fue notablemente alta en comparación con otros estudios de mundo real. La tasa de retención del tratamiento fue del 92.3% a los 6 meses y se mantuvo estable en un 86.3% a los 24 meses. Esta baja tasa de abandono sugiere un perfil favorable de tolerabilidad y percepción de beneficio clínico por parte de los cuidadores, a pesar de la	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Predominó la somnolencia (20.7%), seguida de letargo y ataxia en menor medida. Solo se reportó un caso aislado de elevación de transaminasas hepáticas y otro de hiperamonemia. La tasa de abandono atribuible directamente a efectos adversos fue baja (10.3%), incluyendo un caso de letargo severo y un aumento paradójico de crisis en un paciente con mutación SCN2A.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Clobazam: Aumento de dosis &gt;20% en 6 pacientes.</li> <li>* Reducción o suspensión en 3 pacientes por somnolencia/ataxia/debilidad.</li> <li>* Mecanismo: Inhibición de CYP3A4 y CYP2C19 por CBD, aumentando niveles de N-desmetilclobazam.</li> <li>* Ácido Valproico: Reducción de dosis en 4 pacientes (por somnolencia, elevación enzimática, hiperamonemia).</li> <li>* Otros ajustes:</li> </ul>	El estudio no incluyó escalas estandarizadas ni reportes específicos sobre calidad de vida, neurodesarrollo o funcionalidad adaptativa. La información se limita estrictamente a la frecuencia de crisis y tolerabilidad farmacológica.

		(Hemimegalencefalia, Displasia cortical) * Secuelas de lesión hipóxica * Secuelas de infección del SNC * Crisis idiopáticas de inicio temprano * Causas no identificadas * Nota: 27 pacientes etiquetados clínicamente como Lennox-Gastaut pero sin cumplir criterios estrictos.	epilepsia (20.7%).			significativa (reducción >75%). Destaca un caso con variante patogénica en GABRB3 que alcanzó la libertad completa de crisis.	politerapia compleja.		Reducción de Perampamil, cambio de Oxcarbazepina a Eslicarbazepina, reducción de Fenobarbital.	
(Reith meier et al., 2018)	Ensayo clínico fase I, abierto, multicéntrico, de escalada de dosis	Encefalopatía epiléptica resistente (incluye: Lennox-Gastaut, Dravet, espasmos infantiles, Doose, Landau-Kleffner, entre otros)	* Uso continuo de fármacos antiepilépticos previos * Posible uso de dieta cetogénica * Estimulador del nervio vago (VNS) * Uso de medicamentos de rescate: lorazepam, midazolam, diazepam	* Inicio: 2–3 mg/kg/día * Escalada: 5–6 → 8–10 → 10–12 mg/kg/día	* 1 mes línea basal * 4 meses tratamiento * 1 mes destete	La reducción de crisis no se reporta como resultado definitivo, ya que el estudio es principalmente de seguridad. Sin embargo, se monitoriza de forma longitudinal mediante diarios de los cuidadores, evaluando tanto frecuencia como duración de las crisis, permitiendo identificar tendencias dosis-respuesta.	No reportado explícitamente (objetivo exploratorio)	Se realiza un seguimiento riguroso de eventos adversos, principalmente neurológicos y gastrointestinales (somnia, ataxia, náuseas), además de parámetros bioquímicos para detectar toxicidad hepática, renal o hematológica. También se consideran cambios en la frecuencia de crisis como posibles eventos adversos.	El estudio evalúa activamente la interacción entre el CBD y los fármacos anticonvulsivantes mediante la medición de niveles plasmáticos, lo cual es clave debido al potencial del CBD de alterar el metabolismo de estos medicamentos.	Se analiza mediante la escala QOLCE-55, incluyendo dimensiones cognitivas, conductuales y sociales. Además, se incorporan ítems adicionales relacionados con sueño, comunicación e interacción, lo que permite una evaluación integral del impacto terapéutico.

(Cafaro et al., 2025)	Cohorte retrospectiva unicéntrica	Epilepsia resistente a fármacos (heterogénea: DEE, síndrome de Down, esclerosis tuberosa, Lennox-Gastaut, Rett, CDKL5, entre otros)	Terapia adyuvante con CBD junto a tratamientos antiepilépticos previos (no especificados en detalle)	Inicio: ~2.5 mg/kg/día; mantenimiento: 10–20 mg/kg/día; media: 13.6 mg/kg/día	Media: 17 meses	Aunque el estudio no proporciona datos cuantitativos directos sobre la reducción de crisis, se menciona una mejoría en el control convulsivo en concordancia con evidencia previa, lo que sugiere un efecto clínico positivo del CBD en epilepsias refractarias. Sin embargo, la ausencia de mediciones objetivas limita la interpretación precisa de la magnitud del efecto	No especificado	El perfil de seguridad se describe como favorable, sin evidencia de acumulación de THC ni efectos asociados a este compuesto, lo cual es relevante desde el punto de vista clínico. No obstante, el estudio no detalla la frecuencia ni el tipo de eventos adversos relacionados con el CBD, lo que limita el análisis de tolerabilidad	Se sugiere que la variabilidad en las concentraciones plasmáticas de CBD podría estar influenciada por interacciones farmacológicas, junto con factores individuales como el metabolismo y el peso corporal. Esto resalta la necesidad de monitoreo terapéutico individualizado en pacientes bajo politerapia	No reportado
(Thompson et al., 2020)	Estudio abierto (brazo pediátrico de un estudio más amplio).	Epilepsia Resistente al Tratamiento. Definida como falta de respuesta a cuatro o más fármacos antiepilépticos, incluyendo al menos una prueba de dos ASD concurrentes.	Tratamiento adicional a la medicación antiepiléptica habitual. Los participantes tomaban una media de 7 a 8 FAE a lo largo de su vida.	* Dosis inicial: 5 mg/kg/día. * Titulación: Incrementos de 5 mg/kg/día cada dos semanas. * Dosis máxima: 50 mg/kg/día.	Aproximadamente 1 año (visita de seguimiento al año con dosis estable).	Se observó mejora significativa en la gravedad de las convulsiones tras un año de tratamiento. La puntuación media en la Escala de Gravedad de Chalfont se redujo de 94 a 68 puntos, reflejando un mejor control clínico de los episodios.	Aunque este extracto metodológico no detalla el porcentaje exacto de pacientes con reducción superior al 50% en crisis, se referencia una publicación previa del mismo estudio donde se indica que aproximadamente el 70% de los participantes pediátricos experimentaron una mejora significativa en	El tratamiento fue generalmente bien tolerado desde la perspectiva cognitiva. No se registraron retiros del estudio por deterioro cognitivo. Únicamente se reporta un caso de retiro debido a un cambio adverso en el comportamiento. Globalmente, se observó una disminución de los eventos adversos durante el transcurso del año de seguimiento.	Se menciona que el CBD se tomaba a la hora habitual de la administración de Fármacos Antiepilépticos y que los criterios de exclusión incluían el uso de marihuana medicinal o productos a base de CBD 30 días antes.	* Cognición: Sin cambios significativos en las pruebas cognitivas (NIHTB-CB). Tendencia no significativa a la mejora en control inhibitorio y atención (*p = 0.08*). * Función adaptativa: Sin cambios significativos en habilidades adaptativas funcionales (ABAS-II). Tendencia no significativa a la mejora en habilidades

							el control de sus crisis.			sociales (*p = 0.05*).
(Desnos et al., 2023)	Estudio longitudinal observacional retrospectivo (cohorte monocéntrica).	Síndrome de Rett con epilepsia farmacorresistente (variante patológica confirmada en gen MECP2).	Medicación antiepiléptica de base. Mediana de 3 fármacos (rango 2-4). Incluía Clobazam en el 50% de los casos. Fármacos específicos mencionados: Ácido Valproico, Clobazam, Topiramato, Lamotrigina, Zonisamida, Lacosamida, Levetiracetam, Etosuximida.	* Inicial: 5 mg/kg/día. * Aumento: Incrementos semanales de 5 mg/kg/día. * Máxima permitida: Hasta 30 mg/kg/día. * Dosis media final: 15 mg/kg/día (rango: 10-30).	Duración media del tratamiento: 13 meses (rango: 1-32 meses). Visitas mensuales durante el ajuste de dosis y luego cada 3 meses.	El tratamiento con Cannabidiol mostró eficacia variable. Siete de las diez pacientes (70%) experimentaron una reducción objetiva en la frecuencia de sus crisis epilépticas. El desglose específico incluyó: una paciente alcanzó la libertad total de crisis durante el seguimiento, dos pacientes lograron una reducción superior al 75%, y cuatro pacientes adicionales consiguieron una reducción de más del 50% respecto a su frecuencia basal. En tres pacientes el efecto fue limitado, con reducciones menores al 25% o ausencia de respuesta.	El 70% de la cohorte (7 de 10 pacientes) fue clasificada como respondedora. Es particularmente relevante el análisis del subgrupo que recibía Clobazam de forma concomitante, donde la tasa de respondedores ascendió al 80% (cuatro de cinco pacientes), lo que sugiere un efecto sinérgico entre ambos fármacos como mecanismo clave para el éxito terapéutico.	Perfil general: Muy bien tolerado. * Un (1) paciente experimentó babeo y somnolencia transitoria al inicio del tratamiento. * No se observó empeoramiento de los síntomas epilépticos ni se requirió reducción de dosis por efectos adversos.	La interacción farmacocinética más relevante identificada en el estudio ocurre entre el Cannabidiol y el Clobazam. El Cannabidiol actúa como inhibidor enzimático del metabolismo hepático del Clobazam, provocando una elevación significativa de los niveles plasmáticos de su metabolito activo, el N-desmetilclobazam. Esta interacción explica tanto el aumento de la eficacia anticonvulsiva observada en el subgrupo que recibía Clobazam (80% de respondedores) como el único efecto adverso reportado (somnolencia transitoria). Por tanto, la respuesta clínica favorable podría atribuirse parcialmente a esta potenciación farmacológica indirecta.	* RSBQ (Cuestionario de Comportamiento): Cambios leves. Disminución media de 2 puntos en 5/10 pacientes. Cuidadores reportaron: * Reducción de agitación/ansiedad (50% de los casos). * Mejoría en la espasticidad (40% de los casos). * Escala de Gravedad Clínica de Rett: No se vieron afectadas las puntuaciones de gravedad.
(Szaflarski)	Programa de acceso ampliado	Epilepsia resistente al tratamiento	Politerapia con antiepilépticos (mediana: 3	Inicio: 2–10 mg/kg/día; titulación	Hasta 192 semanas (≈3.7 años);	El CBD mostró una reducción	Aproximadamente la mitad de los pacientes	Alta frecuencia (88%), mayoritariamente	Con clobazam se observa una interacción	No se reportaron datos específicos, lo que limita la

et al., 2022)	(EAP), estudio abierto, multicéntrico, no controlado	con múltiples etiologías: síndrome de Dravet, Síndrome de Lennox-Gastaut, CDKL5, síndrome de Aicardi, TSC, entre otros	fármacos); principales: clobazam (47%), levetiracetam (34%), valproato (28%), lamotrigina, lacosamida, topiramato, entre otros	hasta 25–50 mg/kg/día; dosis mediana mantenida: 25 mg/kg/día	visitas periódicas cada 2–12 semanas	sostenida clínicamente relevante, con valores medianos alrededor del 50–67% en crisis convulsivas a largo plazo, lo que sugiere eficacia mantenida incluso en seguimiento prolongado.	alcanzó una reducción $\geq 50\%$ , y hasta un 17% logró libertad de crisis, lo cual es significativo considerando la población con epilepsia refractaria.	leves a moderados, aunque con un porcentaje relevante de EA graves (41%). Los más frecuentes fueron gastrointestinales y neurológicos (diarrea (33%), somnolencia (23%%)).	farmacocinética bidireccional que incrementa los niveles de metabolitos activos, potenciando tanto la eficacia como efectos adversos como la somnolencia. Con valproato, la coadministración se asocia a elevaciones de transaminasas hepáticas, lo que indica una interacción farmacodinámica que requiere monitorización estrecha	evaluación del impacto clínico integral del tratamiento.
(Chen et al., 2018)	Estudio de cohorte prospectivo, abierto (Prospective, estudio de cohorte abierto).	Cohorte heterogénea. Los más frecuentes: *Encefalopatía epiléptica (no especificada): 10 pacientes. *Epilepsia focal/multifocal: 10 pacientes. *Síndrome de Lennox-Gastaut: 8 pacientes. *Síndrome de Dravet: 6 pacientes. *Síndrome de Doose: 4 pacientes.	Mediana de 3 fármacos antiepilépticos (FAE) concomitantes (rango: 1-5). Los más frecuentes: *Clobazam: 21 pacientes. *Valproato: 20 pacientes. *Levetiracetam: 12 pacientes. *Topiramato: 10 pacientes. *Lamotrigina: 10 pacientes.	*Dosis inicial: 5 mg/kg/día (dividida en 2 tomas). *Dosis objetivo máxima: 25 mg/kg/día. *Rango de dosis en eventos adversos: 5-25 mg/kg/día.	Hasta 12 semanas de tratamiento activo en el contexto del estudio reportado. (El esquema de acceso compasivo continuaba más allá si era clínicamente indicado).	Los resultados cuantitativos fueron estadísticamente neutros: no hubo diferencias significativas en la tasa de ingresos a urgencias ( $p=0.28$ ), uso de midazolam de rescate ( $p=0.88$ ) ni episodios de estatus epiléptico ( $p=0.91$ ). Esto sugiere que, en este perfil de máxima severidad, el CBD no modificó la trayectoria de eventos agudos graves durante el corto período	Basado en Impresión Global de Cambio (escala subjetiva) a las 12 semanas: *Cuidadores: 12/40 evaluados como "Mucho mejor" o "Muy mejorados". *Médicos: 7/40 evaluados como "Mucho mejor" o "Muy mejorados". Es relevante que 9 de los 12 pacientes percibidos como respondedores por los padres estaban tomando Clobazam, reforzando la hipótesis de que parte del	39/40 pacientes reportaron al menos un evento. Relacionados con CBD más frecuentes: *Somnolencia: 15 pacientes (13 atribuidos al CBD). El análisis reveló que la dosis media de Clobazam era el doble en los pacientes que sufrieron somnolencia (0.86 mg/kg/día) frente a los que no (0.44 mg/kg/día).. *Síntomas gastrointestinales: Diarrea (9), Anorexia (7), Vómitos (7). *Elevación de transaminasas: 2 pacientes (uno llevó a retirada; ambos en tratamiento concomitante con	Se identificaron interacciones clínicamente relevantes: *Clobazam: Incremento del riesgo de somnolencia (sedación) debido a la inhibición del metabolismo de N-desmetilclobazam. *Fenitoína: 2 pacientes presentaron niveles supratrapéuticos y signos de toxicidad clínica al coadministrar CBD. *Valproato: Posible asociación con elevación de transaminasas	Aunque no hubo evaluación formal mediante escalas validadas, el texto menciona un hallazgo cualitativo contradictorio: los cuidadores reportaban "pequeñas mejoras en la cognición e interacción" a pesar de la alta incidencia de somnolencia farmacológica. Esto podría interpretarse no como un efecto nootrópico del CBD, sino como una reducción de la carga epiléptica subclínica (descargas interictales) que "libera" cognitivamente al paciente, o bien como un sesgo de

						de 12 semanas.	beneficio subjetivo podría deberse a la potenciación farmacológica de las benzodiazepinas más que a un efecto anticonvulsivo independiente del CBD.	Valproato). Eventos Adversos Graves (SAE): 23 eventos en 15 pacientes. Incluyeron estado epiléptico, somnolencia severa con depresión respiratoria y toxicidad por Fenitoína.	(hepatotoxicidad)	percepción donde la sedación del niño es interpretada como "calma" o "mejor conexión".
(Marc hese et al., 2020)	Estudio retrospectivo, abierto, en condiciones de práctica clínica real	Epilepsia refractaria de diversas etiologías (encefalopatía epiléptica del desarrollo 60%, epilepsia focal 24%, generalizada 16%)	Politerapia con FAE (mediana: 4 fármacos; rango 1–11). Uso frecuente de ácido valproico (49%) y clobazam (16%)	Inicio: 5–10 mg/kg/día; máximo: 50 mg/kg/día; dosis media terapéutica: 4,2 mg/kg/día	Media: 68 semanas (mínimo 24 semanas; rango 24–72)	Se observó una reducción clínicamente significativa, con un 73% de los pacientes alcanzando una disminución $\geq 50\%$ en la frecuencia de crisis y ausencia de empeoramiento, lo que respalda un efecto anticonvulsivo consistente en distintos tipos de epilepsia.	La tasa de respondedores fue alta (73%), incluyendo un 19% de pacientes libres de crisis. Este resultado es relevante considerando la refractariedad de la población, aunque podría estar sobreestimado por el diseño no controlado.	El 25% presentó eventos adversos, principalmente leves y transitorios, destacándose la somnolencia (77% de los EA) y la pérdida de apetito (23%), con mayor frecuencia en pacientes bajo terapia combinada con clobazam o valproato.	Se identificó una interacción relevante con clobazam debido a la inhibición del metabolismo de su metabolito activo, lo que aumenta el riesgo de sedación. Además, se reporta en la literatura la posible elevación de transaminasas con valproato.	Aunque no se evaluó directamente, la reducción significativa de crisis y la disminución de la polifarmacia sugieren un impacto positivo indirecto sobre la calidad de vida y la funcionalidad neurológica.

La revisión de los artículos recopilados en la tabla 3 permite identificar y describir las diversas enfermedades y síndromes que son la base del diagnóstico de epilepsia refractaria en pacientes pediátricos. Se observa que dos patologías principales, el Síndrome de Lennox-Gastaut y el Síndrome de Dravet, tienen una presencia significativa en la población pediátrica. Estas dos enfermedades representan un porcentaje grande de los pacientes pediátricos tratados, junto con un amplio conjunto de otras encefalopatías epilépticas del desarrollo, muchas de las cuales son genéticas, los cuales, constituyen el resto del espectro etiológico.

En su mayoría, estas patologías tienen un comienzo precoz en los niños, son clínicamente complejas y muestran una resistencia notable al tratamiento farmacológico estándar, lo cual afecta de manera importante el neurodesarrollo y la calidad de vida del paciente. Algunos síndromes que son parte de este grupo son el Síndrome de West, la Epilepsia Mioclónica-Atónica y el Complejo de Esclerosis Tuberosa. Todos estas enfermedades tienen en común la presencia de crisis difíciles de manejar y trastornos neurológicos relacionados. Además, se incorporan trastornos clínicamente significativos, aunque menos comunes, como el síndrome de Rett, el síndrome Dup15q y el síndrome de Aicardi, además de otras encefalopatías epilépticas genéticas asociadas con mutaciones concretas (ver tabla 4).

Tabla 4. Caracterización de los principales síndromes y enfermedades asociados a epilepsia refractaria en población pediátrica, según los datos recopilados en la tabla 3.

Enfermedad	Descripción
Síndrome de Lennox-Gastaut (Kim et al., 2022)	Epilepsia infantil grave caracterizada por la tríada de múltiples tipos de crisis (tónicas, atónicas o de caída, ausencias atípicas y tónico-clónicas generalizadas), un patrón electroencefalográfico distintivo de punta-onda lenta difusa, y un deterioro cognitivo de carácter progresivo a lo largo de la evolución de la enfermedad.
Síndrome de Dravet (Eltze et al., 2024)	Encefalopatía epiléptica del desarrollo de base genética, causada mayoritariamente por mutaciones de novo en el gen SCN1A que codifica para la subunidad alfa 1 del canal de sodio voltaje-dependiente. Se caracteriza por el inicio en el primer año de vida con crisis febriles prolongadas, seguido de la aparición de múltiples tipos de crisis (mioclónicas, focales, ausencias atípicas y estatus epiléptico), junto con un deterioro cognitivo y conductual progresivo que conduce a discapacidad intelectual de grado variable.
Síndrome de West (Valenzuela et al., 2024)	También denominado Síndrome de Espasmos Epilépticos de la Infancia. Se caracteriza por la tríada de espasmos epilépticos en salvas, un patrón electroencefalográfico de hipsarritmia, y un estancamiento o regresión franca del neurodesarrollo, con un inicio típico que se sitúa entre los 3 y los 12 meses de edad.
Complejo de Esclerosis Tuberosa (D'Onofrio et al., 2020)	Trastorno genético multisistémico de herencia autosómica dominante causado por mutaciones en los genes TSC1 o TSC2. Conduce a la formación de hamartomas y tumores benignos en múltiples órganos. En el sistema nervioso central, la presencia de túberes corticales y anomalías de la migración neuronal constituye el sustrato de una epilepsia que con frecuencia demuestra ser refractaria al tratamiento farmacológico convencional.
Epilepsia Mioclónica-Atónica (Síndrome de Doose) (Caraballo et al., 2020)	Epilepsia de inicio en la primera infancia caracterizada por la presencia de crisis mioclónicas y crisis atónicas o de caída, en asociación con un patrón electroencefalográfico de punta-onda generalizada. Su curso clínico es variable, pudiendo oscilar desde la remisión completa del cuadro epiléptico hasta la progresión hacia una encefalopatía epiléptica con deterioro cognitivo asociado.
Encefalopatías Epilépticas del Desarrollo de base genética (Villanueva et al., 2022; Shim et al., 2026)	Grupo heterogéneo de trastornos del neurodesarrollo secundarios a mutaciones genéticas específicas que incluyen, entre otras, alteraciones en los genes CDKL5, SCN1A, SCN2A, SCN9A, GABRB3, KCNT1, COL4A1, KIF1A, PCDH19, GRIN2B y SLC12A5. Se caracterizan por el inicio temprano de epilepsia refractaria y una grave alteración del neurodesarrollo.
Síndrome de Aicardi (Szaflarski et al., 2018)	Trastorno del desarrollo neurológico que afecta casi exclusivamente al sexo femenino. Se caracteriza por la tríada clínica compuesta por agenesia del cuerpo

Enfermedad	Descripción
	calloso, lagunas coriorretinianas características en el examen oftalmológico, y la presencia de espasmos epilépticos.
Síndrome de Dup15q (Devinsky et al., 2018)	Alteración cromosómica originada por duplicaciones en la región cromosómica 15q11-q13. Se asocia de manera característica a la presencia de epilepsia refractaria, discapacidad intelectual de grado variable y un espectro de trastornos del desarrollo neurológico.
Síndrome de Angelman (Shim et al., 2026; Ai et al., 2025)	Trastorno genético del neurodesarrollo que cursa con discapacidad intelectual de carácter severo, epilepsia de difícil control, y un fenotipo conductual distintivo que incluye risa frecuente y alteraciones del comportamiento.
Síndrome de Rett (Desnous et al., 2023)	Trastorno del neurodesarrollo de carácter neurodegenerativo causado por mutaciones en el gen MECP2. Se caracteriza por un período inicial de desarrollo aparentemente normal seguido de una pérdida progresiva de las habilidades motoras y comunicativas previamente adquiridas, asociada a la aparición de epilepsia farmacorresistente.
Síndrome de Ohtahara (Neubauer et al., 2018; Esposito et al., 2019)	Encefalopatía epiléptica de inicio neonatal o en la lactancia temprana, considerada la forma de presentación más precoz y una de las de curso clínico más grave dentro del espectro de las encefalopatías epilépticas dependientes de la edad.
Síndrome de Landau-Kleffner (Reithmeier et al., 2018; Mr et al., 2023)	Trastorno neurológico poco frecuente, también denominado afasia epiléptica adquirida, caracterizado por la pérdida progresiva de las habilidades del lenguaje previamente adquiridas en un niño con desarrollo previo normal, en asociación con actividad epiléptica electroencefalográfica.
Ondas Punta Continuas durante el Sueño (Huntsman et al., 2019; Caraballo et al., 2019)	Encefalopatía epiléptica caracterizada por la presencia de actividad epileptiforme continua o casi continua durante el sueño de ondas lentas, lo cual se asocia de manera característica a la aparición de un deterioro cognitivo progresivo o regresión del neurodesarrollo.
Síndrome FIRES (Villanueva et al., 2022; Gaspard et al., 2018)	Acrónimo de Síndrome de Epilepsia Relacionada con Infección Febril. Constituye una forma grave y rara de encefalopatía epiléptica que se desencadena típicamente tras un episodio febril inespecífico en niños previamente sanos, evolucionando hacia un estado epiléptico superrefractario de muy difícil manejo terapéutico.
Epilepsia Infantil con Crisis Focales Migratorias (Valenzuela et al., 2025; Barcia et al., 2019)	Encefalopatía epiléptica de inicio en la lactancia caracterizada por crisis focales que migran o cambian de localización de un hemisferio cerebral al otro, tanto clínica como electroencefalográficamente. Se asocia a un pronóstico neurológico adverso y a una marcada refractariedad al tratamiento anticonvulsivo.
Síndrome de Sturge-Weber (Caraballo et al., 2023)	Trastorno congénito de origen vascular, no hereditario, caracterizado por la presencia de una angiomatosis leptomeníngea que afecta típicamente a la región occipital y parietal. Se manifiesta clínicamente con epilepsia de inicio temprano, que con frecuencia es refractaria, en asociación con una malformación capilar facial (mancha en vino de Oporto) y glaucoma.

La síntesis de los artículos presentados en la tabla 3, junto con las enfermedades descritas en la tabla 4, permite delinear un panorama integral sobre la eficacia del CBD en epilepsia refractaria en población pediátrica de 2 a 18 años, esta información revela un panorama complejo donde se obtienen beneficios clínicos sólidos con importantes consideraciones farmacológicas y metodológicas que deben ser cuidadosamente interpretados en el contexto de la práctica clínica y la implementación futura. En primer lugar, los datos confirman de manera consistente que el CBD constituye una herramienta terapéutica eficaz como tratamiento coadyuvante en esta población altamente resistente a los fármacos antiepilépticos convencionales, con tasas de respuesta que oscilan entre el 40 y 70% (reducción  $\geq 50\%$  en la frecuencia de crisis a mediano plazo), observándose además una retención terapéutica superior al 75% en seguimientos prolongados de 24–36 meses, lo cual sugiere que el

beneficio clínico percibido por los cuidadores supera ampliamente la carga de efectos adversos en la mayoría de los casos tratados.

Ahora bien, más allá de la mera constatación empírica de su eficacia clínica, la propuesta del CBD como agente terapéutico para el manejo de las epilepsias refractarias en la infancia se fundamenta en una serie de consideraciones fisiopatológicas, farmacológicas y clínicas que se integran para posicionarlo como una alternativa racional y, en muchos casos, necesaria dentro del limitado repertorio terapéutico disponible para esta población. En primer término, desde una perspectiva fisiopatológica, resulta fundamental considerar que los síndromes epilépticos que con mayor frecuencia se presentan como refractarios en la edad pediátrica, entre los que destacan el Síndrome de Lennox-Gastaut y el Síndrome de Dravet, comparten una característica común que los define: la resistencia intrínseca a los mecanismos de acción de los fármacos antiepilépticos convencionales (Ej: Clobazam, Ácido Valproico, Levetiracetam, Vigabatrina, Lacosamida, Topiramato, Zonisamida, Rufinamida, entre otras) (Herlopian et al., 2020; Sands et al., 2018; Tzadok et al., 2023)

Dichos fármacos, en su gran mayoría, ejercen su efecto anticonvulsivo mediante la modulación de canales iónicos voltaje-dependientes de sodio o calcio, o bien a través de la potenciación de la neurotransmisión inhibitoria mediada por el ácido gamma-aminobutírico. Sin embargo, en estas encefalopatías severas, la disfunción neuronal subyacente es de tal magnitud y complejidad que estos mecanismos resultan insuficientes para restaurar el equilibrio excitatorio-inhibitorio, lo que se traduce en la persistencia de una actividad epiléptica incontrolada a pesar de la politerapia. (Lattanzi et al., 2020; Del Carmen Salazar-López et al., 2020)

En este contexto, el CBD emerge como una opción terapéutica particularmente atractiva precisamente porque su mecanismo de acción es notablemente distinto y, en cierta medida, complementario al de los fármacos antiepilépticos tradicionales. En efecto, a diferencia de estos últimos, el CBD no actúa como un agonista directo de los receptores cannabinoides CB1, lo cual explica la ausencia de los efectos psicoactivos característicos del delta-9-tetrahidrocannabinol y, por tanto, su perfil de seguridad más favorable para su uso en población pediátrica. (Huntsman et al., 2019; Solmi et al., 2023)

Por el contrario, el CBD actúa contra las convulsiones mediante una farmacología multifactorial que restaura el equilibrio neuronal, incluyendo la inhibición de la recaptación de anandamida (aumentando su biodisponibilidad y reduciendo la excitabilidad neuronal), el antagonismo del receptor GPR55 (regulador de calcio intracelular), la modulación alostérica de los receptores de serotonina 5-HT1A y la acción sobre canales iónicos de sodio, calcio tipo T y potasio. En conjunto, estos procesos tienden a restaurar el equilibrio homeostático de la red neuronal. (Saranti et al., 2025; Martínez-Aguirre et al., 2020)

Además, es una molécula lipofílica con baja biodisponibilidad oral debido a su extenso metabolismo hepático por las enzimas CYP2C19 y CYP3A4, alcanzando su concentración máxima a las 2.5 horas y eliminándose en dos fases (6 y 18-32 horas). Esta multiplicidad de mecanismos de acción, que en conjunto tienden a reducir la hiperexcitabilidad neuronal y a restaurar el equilibrio homeostático de la red neuronal, confiere al CBD un perfil farmacodinámico único que podría explicar su eficacia en pacientes que han fracasado a múltiples líneas de tratamiento con fármacos de acción más selectiva o restringida. (Saranti et al., 2025; Martínez-Aguirre et al., 2020; Huntsman et al., 2019)

Por otra parte, la justificación del uso de CBD en esta población se sustenta también en la ausencia de alternativas terapéuticas eficaces y seguras para un subgrupo considerable de pacientes. En este sentido, es preciso recordar que la población pediátrica con epilepsia refractaria ha sido sometida, en la mayoría de los casos, a múltiples ensayos terapéuticos fallidos con un promedio de 4 a 7 fármacos antiepilépticos diferentes a lo largo de su evolución, y con frecuencia ha sido candidata a intervenciones no farmacológicas de alto riesgo como la dieta cetogénica, la implantación de un estimulador del nervio vago o incluso la cirugía resectiva de epilepsia, sin haber logrado un control aceptable de las crisis (Wheless et al., 2019; Uliel-Sibony et al., 2020; Park et al., 2020). En este escenario de agotamiento de las opciones terapéuticas convencionales, la introducción del CBD representa no solo una alternativa adicional, sino en muchos casos la única opción restante para intentar reducir la frecuencia e intensidad de las crisis y, con ello, mitigar el impacto devastador que la epilepsia no controlada ejerce sobre el neurodesarrollo, la cognición y la calidad de vida del paciente y su entorno familiar.

Asimismo, la creciente comprensión de la base genética de muchas de estas encefalopatías epilépticas del desarrollo ha proporcionado un fundamento adicional para el uso racional del CBD. En efecto, mutaciones en genes como SCN1A, CDKL5, GABRB3 o KCNT1 conducen a alteraciones específicas en la función de canales iónicos, receptores de neurotransmisores o proteínas sinápticas que generan un estado de hiperexcitabilidad neuronal crónica. Dado que el CBD actúa sobre múltiples dianas moleculares que incluyen precisamente algunos de estos sistemas de señalización, su uso en pacientes con estas mutaciones específicas podría estar abordando, al menos parcialmente, la fisiopatología subyacente del trastorno, lo que explicaría las tasas de respuesta particularmente elevadas observadas en subgrupos de pacientes con etiologías genéticas, que en algunos casos alcanzan el 50% de respondedores. (Huntsman et al., 2019; Cafaro et al., 2025; Shim et al., 2026; Poisson et al., 2019)

La Tabla 5 presenta una síntesis de las dosis de CBD que han mostrado las mejores respuestas clínicas en cuanto a reducción de crisis y respondedores en los distintos artículos revisados (ver tabla 3). La estructura evidencia la eficacia del CBD en función del rango de dosis y la enfermedad o síndrome específico, destacando que no existe una dosis única universal. La respuesta terapéutica está fuertemente condicionada por la fisiopatología de base y las interacciones farmacológicas concomitantes.

Tabla 5. Relación dosis–respuesta del CBD en diferentes síndromes de epilepsia refractaria, incluyendo eficacia clínica y perfil de tolerabilidad, según los datos recopilados en la tabla 3.

Rango de Dosis (mg/kg/día)	Contexto Clínico / Población Diana	Eficacia Observada (Reducción de Crisis / Respondedores)	Tolerabilidad y Comentarios Clave
Recomendada: 5 – 15 Óptimo: 8–12	Epilepsia refractaria heterogénea (Etiología genética o desconocida predominante).	* Eficacia Moderada-Alta en subgrupo específico. *Hasta 63% de respondedores (>50% reducción) en crisis totales en la última visita. *Mayor respuesta en etiología genética (74%) y crisis tónicas (70%).	*Menor incidencia de eventos adversos graves. Nota: Dosis media efectiva reportada en estudios de mundo real: 5.24 - 8.3 mg/kg/día. En pacientes que usan Clobazam, a menudo no se halla beneficio estadístico significativo al escalar por encima de 8-10 mg/kg/día debido a la potenciación farmacológica.
5 - 10	Síndrome de Dravet / Lennox-Gastaut (Dosis inicial o mantenimiento mínimo).	* Eficacia limitada en monoterapia funcional. *Reducción mediana modesta (~36-48%). Respondedores entre 26% y 44%. *Eficacia similar a dosis más altas solo si hay Clobazam concomitante.	*Perfil de tolerabilidad muy favorable. Nota: Puede observarse pérdida de efecto (tolerancia) a los 6 meses si no se titula al alza. Eficaz para iniciar tratamiento y evaluar respuesta inicial.
10 - 20	Síndrome de Lennox-Gastaut (Dosis objetivo estándar en ensayos pivotaes).	* Eficacia alta en el control de crisis incapacitantes. *Reducción mediana de crisis de caída: 43.9% (20 mg/kg) vs 21.8% placebo. Respondedores (>50%): 44% - 73.5%.	Incidencia moderada de somnolencia y elevación de transaminasas. *Impacto Funcional: Mejora significativa en impresión global del cuidador (58%) y contacto visual (81%). *Dosis de referencia en guías clínicas internacionales.
10 - 25	Síndrome de Dravet (Rango terapéutico óptimo).	* Eficacia alta en subgrupo con Clobazam. *Reducción de crisis convulsivas: ~50% . *Respondedores: 49% - 53%.	*Mayor riesgo de somnolencia e interacción farmacológica. Nota: La retención terapéutica a largo plazo es alta (76%) debido a la percepción de mejora en la gravedad de las crisis, incluso si

Rango de Dosis (mg/kg/día)	Contexto Clínico / Población Diana	Eficacia Observada (Reducción de Crisis / Respondedores)	Tolerabilidad y Comentarios Clave
		*La respuesta es notablemente más alta en pacientes con benzodiazepinas concomitantes.	la frecuencia no se reduce drásticamente.
Recomendada: 15 – 25 Optimo: 22-29	Encefalopatías del Desarrollo (CDKL5, Aicardi, Dup15q).	* Eficacia sostenida a largo plazo. *Reducción mediana de crisis motoras: 51% - 59%. *Respondedores: 50% - 57% al año.	*Buena tolerabilidad general. Nota: No se observa desarrollo claro de tolerancia farmacológica en el primer año. Mejora reportada en estado de alerta (40%) y participación socio-ambiental.
15-20	Epilepsia Mioclónica-Atónica / Refractaria Idiopática.	*Eficacia muy Alta en reducción de crisis generalizadas. *Reducción mediana total: 83.7% a 24 meses. *Respondedores: >90%. Impacto notable en ataques de caída (77.7% mejora).	*Perfil de seguridad manejable. *Impacto en Neurodesarrollo: En pacientes que alcanzan libertad de crisis, el desarrollo cognitivo retorna a niveles previos a la enfermedad.
Recomendada: 10-20 Media eficaz: 15	Síndrome de Rett (Epilepsia farmacorresistente).	*Eficacia Alta en combinación con Clobazam. *70% de respondedores global. *80% de respondedores en el subgrupo que recibe Clobazam concomitante.	*Buena tolerancia en esta población frágil. Nota: Mejora clínicamente relevante en síntomas conductuales: reducción de agitación/ansiedad (50%) y mejoría en espasticidad (40%).
25 - 50	Espasmos Epilépticos / Síndrome de West (Dosis altas requeridas para eficacia).	*Eficacia Alta en control de espasmos y Electroencefalograma. *56% de pacientes libres de espasmos. Respondedores (>50%): 67.8%. *Normalización del Electroencefalograma en respondedores.	*Requiere titulación cuidadosa por sedación. Nota: La respuesta clínica (cese de espasmos) se correlaciona fuertemente con la mejoría o normalización del trazado de hipsarritmia.
20 – 30 hasta 50 según respuesta	Epilepsia Refractaria Ultra-Resistente (Estructural, Esclerosis Tuberosa).	*Conversión de No-Respondedores a Respondedores. *Hasta 80% de respondedores en subgrupo de dosis alta vs 50% en dosis baja. 50% de los pacientes que no respondían a <25 mg/kg/día se convierten en respondedores al escalar dosis.	*Vigilancia estrecha de función hepática y peso. Nota: En Esclerosis Tuberosa, la tasa de respuesta es excepcionalmente alta (78%) incluso con dosis medias de 12.5 mg/kg/día.
25 - 50	Lennox-Gastaut / Dravet / FIRES (Dosis máximas en práctica clínica real).	*Buena eficacia hacia los respondedores. *Libertad completa de crisis en 11% - 17% de los pacientes en programas de acceso ampliado. Respuesta máxima en crisis tónicas y atónicas.	*Aumento significativo de eventos adversos (diarrea, sedación, transaminasas). *Realidad Clínica: La dosis media observada en la práctica real rara vez supera los 25-30 mg/kg/día porque la tolerabilidad (somnia, anorexia) limita el escalado

Rango de Dosis (mg/kg/día)	Contexto Clínico / Población Diana	Eficacia Observada (Reducción de Crisis / Respondedores)	Tolerabilidad y Comentarios Clave
			antes de alcanzar el límite teórico de 50 mg/kg/día.

La eficacia del CBD en epilepsia pediátrica depende de dos factores principales: el síndrome epiléptico específico y el rango de dosis administrado. En población pediátrica con epilepsia refractaria, la respuesta terapéutica no es homogénea, sino modulada de manera decisiva por la etiología subyacente. En función de este análisis, realizado sobre los estudios que mostraron un perfil de eficacia y tolerabilidad más favorable, se obtuvieron los siguientes hallazgos con mejor respuesta terapéutica (reducción de crisis y respondedores <50%) en los 55 estudios analizados (ver tabla 3):

1. Los estudios retrospectivos multicéntricos en epilepsia generalizada idiopática farmacorresistente muestran que más del 90% de los pacientes pediátricos logra algún grado de reducción en la frecuencia de crisis, con un 78% alcanzando el criterio de respondedor clínico ( $\geq 50\%$  reducción). La mediana de reducción global a 24 meses fue del 83.7%, con mayores descensos en crisis de ausencia (-93%) y atónicas (-91%). La proporción de respondedores aumentó progresivamente hasta un 92.6% al año y se mantuvo en 88.9% a los 24 meses, mientras que un 25.9% de los pacientes alcanzó libertad completa de crisis en ese mismo periodo. (Anderson et al., 2021)

2. En la epilepsia refractaria de etiología estructural que incluye malformaciones del desarrollo cortical, encefalopatía y otras lesiones cerebrales adquiridas la tasa de respondedores es menor pero aun clínicamente relevante, situándose en 56% de los pacientes con una reducción  $\geq 50\%$  de crisis, y en 34% con reducciones  $\geq 75\%$ . Además, se identificó una correlación significativa con la edad: los menores de 10 años respondieron mejor (78%) que los mayores (48%). De igual forma, dosis superiores a la mediana de 11 mg/kg/día se asociaron con mayor éxito (80% vs 50%). (Hausman-Kedem et al., 2018)

3. En las Encefalopatías del Desarrollo asociadas a mutaciones en CDKL5, Aicardi o Dup15q, el CBD ofrece un beneficio sostenido. Los estudios prospectivos de uso compasivo indican una reducción mediana de crisis convulsivas del 51.4% a las 12 semanas, que mejora hasta el 59.1% al año, con una tasa global de respondedores que asciende del 50% inicial al 57% en la semana 48, destacando el Síndrome de Aicardi con una respuesta excepcional del 71%, mientras que el Dup15q mostró la más baja (38%). (Devinsky et al., 2018)

4. En la Epilepsia con crisis Mioclónicas-Atónicas y en el Síndrome de Sturge-Weber asociado a crisis mioclónicas-atónicas, obtuvo una buena respuesta en la crisis de caída, donde el 77.7% de los pacientes respondedores muestra una mejoría sustancial. En términos globales, el 57.7% de los pacientes alcanzó una reducción  $\geq 50\%$  en la frecuencia total de crisis. Además, las ausencias atípicas respondieron favorablemente en la mitad de los casos, y tres pacientes (11.5%) lograron libertad completa de crisis, se obtuvo que la eficacia se mantuvo estable durante un seguimiento promedio de 16 meses en 14 de los 15 pacientes que habían respondido inicialmente. (Caraballo et al., 2023)

5. En el Síndrome de Rett con epilepsia farmacorresistente (variante patogénica confirmada en el gen MECP2), el tratamiento con CBD mostró una eficacia clínicamente relevante en la mayoría de las pacientes, se asocia a un respuesta objetiva de reducción de crisis del 70% de los pacientes, con un perfil de respuesta que abarcó desde una paciente libre de crisis durante el seguimiento, dos con reducciones superiores al 75%, y cuatro con disminuciones mayores al 50% respecto a la frecuencia basal. En contraste, tres pacientes presentaron un efecto limitado, con reducciones menores al 25% o ausencia de respuesta. La tasa global de respondedores fue del 70%, y se observó un efecto potenciador con el uso concomitante de Clobazam, elevando la tasa de respuesta al 80% (4/5 pacientes en este subgrupo). Estos hallazgos sugieren un beneficio sostenido del CBD en Rett, con un posible efecto sinérgico al combinarlo con Clobazam. (Desnous et al., 2023)

6. Los Espasmos Epilépticos y el Síndrome de West representan un área de resultados discordantes. Mientras los estudios abiertos de acceso ampliado reportan disminuciones promedio del 51% al 73% en la frecuencia de espasmos y una tasa de respondedores del 67%, los estudios controlados con evaluación electroencefalográfica objetiva muestran una eficacia considerablemente más limitada. Sin embargo, la eficacia mostró variabilidad individual y no se observó una relación dosis-respuesta estrictamente lineal, sugiriendo que parte del efecto podría

estar condicionado por ajustes concomitantes en otros tratamientos o interacciones farmacológicas. (Herlopian et al., 2020)

7. En el Síndrome de Lennox-Gastaut, la evidencia más sólida proviene de un ensayo clínico fase 3, el tratamiento con CBD mostró una reducción clínicamente significativa en comparación con placebo: para las crisis de caída, la mediana de reducción fue del 43.9% frente al 21.8% (diferencia estimada -17.21%;  $p=0.0135$ ); para las crisis totales, del 41.2% frente al 13.7% (diferencia -21.1%;  $p=0.0005$ ); y para las crisis no-caída, del 49.4% frente al 22.9%. La proporción de respondedores ( $\geq 50\%$  reducción) fue del 44% (38/86) en el grupo CBD frente al 24% (20/85) en el grupo placebo, con un  $OR=2.57$  (IC 95%: 1.33–4.97;  $p=0.0043$ ). Estos resultados confirman la eficacia del CBD como terapia adyuvante en Lennox-Gastaut, especialmente en crisis de caída, aunque la magnitud del beneficio debe interpretarse en el contexto de la alta refractariedad y la heterogeneidad clínica de esta población. (Thiele et al., 2018)

8. En el Síndrome de Dravet, la evidencia proviene de un ensayo clínico multicéntrico, el CBD mostró una reducción significativa y consistente en la frecuencia de crisis: 48.7% con 10 mg/kg/día y 45.7% con 20 mg/kg/día, frente a 26.9% con placebo. La proporción de pacientes respondedores ( $\geq 50\%$  reducción) fue superior en los grupos tratados con CBD (43.9% y 49.3%) en comparación con placebo (26.2%). Además, reducciones  $\geq 75\%$  se observaron en 30.3% y 17.9% de los pacientes tratados con CBD frente a solo 6.2% en el grupo placebo, estos resultados tienen una respuesta terapéutica relevante en una población altamente refractaria, consolidando el papel del CBD como opción adyuvante eficaz en Dravet. (Miller et al., 2020)

9. En un estudio retrospectivo, que incluyó pacientes con epilepsia refractaria de diversas etiologías, se observó una reducción clínicamente significativa en la frecuencia de crisis. El 73% de los pacientes alcanzó una disminución  $\geq 50\%$  sin evidencia de empeoramiento, lo que respalda un efecto anticonvulsivante consistente en distintos tipos de epilepsia. La tasa de respondedores fue elevada (73%), con un 19% de pacientes libres de crisis, un hallazgo particularmente relevante dada la refractariedad de la población. (Marchese et al., 2020)

10. En la epilepsia refractaria al tratamiento, que incluye casos de síndrome de Lennox-Gastaut, síndrome de Dravet, así como etiologías genéticas e idiopáticas, los datos de una serie de casos en registro observacional retrospectivo muestran el 65.7% de los pacientes alcanzó una disminución  $\geq 50\%$ , y un 37.1% logró reducciones  $\geq 90\%$ , mientras que un 11.4% alcanzó remisión completa; el estudio sugiere que la reducción fue más pronunciada en aquellos tratados con combinaciones de CBD y  $\Delta 9$ -THC, lo que sugiere un posible efecto sinérgico entre cannabinoides. La tasa de respondedores fue notablemente mayor en el grupo CBD +  $\Delta 9$ -THC (94.1%) frente a CBD aislado (31.6%) y CBD de amplio espectro (17.6%), lo que refuerza la hipótesis de que la presencia de  $\Delta 9$ -THC potencia la respuesta terapéutica. (Erridge et al., 2022)

11. En un estudio prospectivo, abierto y observacional (Evidencia Clase III), que incluyó una cohorte heterogénea de pacientes con epilepsia refractaria focal/multifocal (42.9%), encefalopatía epiléptica no especificada (17.1%), síndrome de Lennox-Gastaut (17.1%), síndrome de Dravet (14.3%), síndrome de Doose (5.7%) y epilepsia generalizada (2.9%) se observó una reducción clínicamente significativa en la frecuencia de crisis. A los 3 meses, la mediana de reducción ajustada fue del 40% para crisis motoras (RIC 18.2–58.5) y del 38.4% para todas las crisis (RIC 18.6–58.9). A los 6 meses, la reducción de crisis motoras alcanzó el 47.8% (análisis LOCF), siendo mayor en niños que en adultos (53.9% vs 34.5%;  $p=0.01$ ). La proporción de respondedores ( $\geq 50\%$  reducción) fue del 43% a los 3 meses y del 56.1% a los 6 meses, mientras que la tasa de retención a 12 meses se situó en 73.1%, lo que respalda la utilidad del CBD como terapia adyuvante en distintos subtipos de epilepsia refractaria, aunque con variabilidad según edad y síndrome. (Klotz et al., 2019)

12. En una serie de casos observacional retrospectiva de epilepsia severa intratable de inicio en la infancia se observó una reducción media del 86% en la frecuencia mensual de convulsiones (rango: 62.5%–100%). Todos los pacientes (10/10; 100%) experimentaron algún grado de reducción de crisis, y uno de ellos (10%) alcanzó libertad completa de crisis durante el seguimiento. Estos hallazgos, aunque derivados de un diseño retrospectivo y abierto, refuerzan la evidencia de un efecto anticonvulsivante consistente del CBD en epilepsias de inicio temprano y alta refractariedad, con resultados que incluyen tanto reducciones sustanciales como casos de remisión completa. (Zafar et al., 2021)

13. En un estudio observacional, abierto y de un solo centro, el uso de CBD en comparación con clobazam en pacientes con epilepsia refractaria/resistente a fármacos de diversas etiologías, se obtuvo que, a los 2 meses, la reducción global promedio en la frecuencia de crisis fue cercana al 26% en ambos grupos. Sin embargo, al analizar el mejor momento de respuesta, se observaron diferencias relevantes: el grupo tratado con CBD en combinación con Clobazam alcanzó una reducción media del  $58.5\% \pm 40.8\%$ , mientras que el grupo sin clobazam logró un  $49.5\% \pm 29.9\%$ . En cuanto a respondedores ( $\geq 50\%$  reducción de crisis), a los 2 meses la proporción fue del 50% en el grupo con clobazam frente al 26.7% en el grupo sin clobazam. En el mejor momento de respuesta, estas cifras ascendieron al 71.9% (23 pacientes) en el grupo con clobazam y al 33.3% (5 pacientes) en el grupo sin clobazam, con una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.024$ ) a favor del grupo con clobazam. Estos resultados sugieren un efecto potenciador del Clobazam en combinación con CBD, lo que refuerza la hipótesis de un mecanismo sinérgico entre ambos fármacos. (Savage et al., 2019)

14. En un estudio abierto, multicéntrico y en curso dentro del Programa de Acceso Expandido, que incluyó pacientes con síndrome de Dravet (39%) y síndrome de Lennox-Gastaut (61%), con una edad media de 12.8 años (rango 1.7–51), se observó una reducción clínicamente significativa en la frecuencia de crisis tras 12 semanas de tratamiento con CBD. La mediana de reducción fue del 50% en crisis motoras mayores (tónicas, atónicas, tónico-clónicas) y del 44% en el total de crisis, beneficios que se mantuvieron de manera estable durante todo el seguimiento de hasta 96 semanas, sin necesidad de incrementar progresivamente la dosis, lo que sugiere ausencia de tolerancia farmacológica a largo plazo. La proporción de pacientes respondedores ( $\geq 50\%$  reducción) fue del 53% en crisis motoras mayores y del 46% en crisis totales, mientras que reducciones  $\geq 75\%$  se observaron en el 23% y 26%, respectivamente, y la libertad completa de crisis se alcanzó en un 6% de motoras mayores y un 5% del total de crisis, cifras que se mantuvieron estables hasta la semana 96. (Laux et al., 2019)

15. En un estudio observacional retrospectivo, monocéntrico, que incluyó una cohorte mixta con pacientes diagnosticados con síndrome de Lennox-Gastaut (5/15), síndrome de Dravet (2/15), complejo de esclerosis tuberosa (1/15) y otras epilepsias farmacorresistentes (7/15), se observó una eficacia variable pero clínicamente relevante del CBD, se obtuvo que una reducción de crisis globalmente, 46.7% (7/15) de esta los pacientes lograron una reducción superior al 50%, incluyendo dos casos con libertad completa de crisis. En el análisis por tipo de crisis, las crisis tónicas mostraron la mejor respuesta, con 8/13 pacientes alcanzando reducciones  $>50\%$  y 5/8 logrando remisión completa; las crisis atónicas presentaron una reducción  $\geq 30\%$  en 5/7 pacientes, mientras que los espasmos epilépticos se redujeron  $>50\%$  en 4/11 casos. Según la clasificación del estudio, los respondedores ( $>50\%$ ) fueron 7/15 (46.7%), los respondedores parciales (30–50%) representaron 5/15 (33.3%), y los no respondedores ( $<30\%$ ) fueron 3/15 (20%), lo que confirma un perfil de eficacia heterogéneo, pero con resultados clínicamente significativos en subgrupos específicos de epilepsia refractaria. (Butera et al., 2025)

16. En un estudio prospectivo, abierto y multicéntrico, realizado en pacientes con epilepsia resistente al tratamiento confirmada por video- electroencefalograma, se la reducción media fue del 46% al mes 1, 55% al año 1 y 61% al año 2, manteniéndose significativa en todos los puntos de análisis ( $p < 0.0001$ ). En cuanto a la severidad de las crisis, se observó una disminución del 52% al mes 1, 51% al año 1 y 75% al año 2, lo que confirma un beneficio progresivo en el control clínico. La proporción de respondedores ( $\geq 50\%$  reducción) fue del 44% al mes 1, 45% a los 6 meses, 41% al año 1 y 62% a los 2 años, mientras que la libertad completa de crisis se alcanzó en un 9% al mes 1, 8% a los 6 meses, 2% al año 1 y 10% al año 2. Estos resultados consolidan la evidencia de un efecto anticonvulsivo sostenido del CBD, con impacto tanto en la frecuencia como en la severidad de las crisis, y con una proporción de respondedores que se incrementa en el seguimiento prolongado, lo que refuerza su relevancia terapéutica en poblaciones con alta refractariedad. (Gaston et al., 2021)

17. En un estudio abierto de acceso ampliado en pacientes con epilepsia generalizada idiopática farmacorresistente (excluyendo Dravet y Lennox-Gastaut), se observó una reducción progresiva y sostenida en la frecuencia de crisis con CBD, con datos fue del 61.3% a los 3 meses, 62.9% a los 6 meses, 74.7% a los 12 meses y alcanzó el 83.7% a los 24 meses, confirmando un efecto acumulativo y clínicamente relevante en el tiempo. La proporción de respondedores ( $\geq 50\%$  reducción) fue elevada y aumentó de manera consistente, superando el 90% a los 12 meses, aunque la ausencia completa de crisis fue limitada, lo que indica que el beneficio se traduce principalmente en un control parcial sostenido más que en remisión completa, reforzando la utilidad del CBD como terapia adyuvante en este perfil de epilepsia refractaria. (Anderson et al., 2021)

18. En un estudio retrospectivo observacional, monocéntrico, realizado en pacientes con epilepsia refractaria de etiologías heterogéneas (estructural, genética, infecciosa, metabólica, inmunológica y desconocida), se reportó que aproximadamente el 73% de los pacientes mostró alguna reducción en la frecuencia de crisis, y un 40% alcanzó disminuciones superiores al 50%, criterio estándar de respuesta en epilepsia refractaria. Sin embargo, solo un 8% logró la remisión completa, lo que sugiere un efecto principalmente modulador más que resolutivo. Cerca del 70% de los pacientes presentó respuesta ya a los 2 meses de tratamiento, y una proporción considerable mantuvo este beneficio a los 6 y 12 meses, lo que indica un inicio rápido del efecto terapéutico. No obstante, la persistencia del beneficio podría verse comprometida en algunos casos por el desarrollo de tolerancia, lo que subraya la necesidad de un seguimiento prolongado y estudios controlados para confirmar la estabilidad del efecto anticonvulsivo. (Tzadok et al., 2022)

19. En un estudio naturalista, abierto y longitudinal con seguimiento prospectivo en pacientes pediátricos con epilepsia refractaria heterogénea incluyendo crisis focales, tónico-clónicas generalizadas, mioclónicas, ausencias y espasmos epilépticos se observó que más de la mitad de la cohorte ( $\approx 54\%$ ) alcanzó una reducción  $\geq 50\%$  en la frecuencia de crisis; por otro lado, un subgrupo reducido ( $\approx 9\%$ ) logró libertad completa de crisis, aunque la magnitud de la respuesta varió según el tipo de crisis, con mayor eficacia en las tónico-clónicas generalizadas y menor o nula respuesta en espasmos epilépticos, lo que sugiere una posible selectividad del efecto del CBD en función de la fisiopatología del síndrome epiléptico. Además, la probabilidad de respuesta se correlacionó positivamente con dosis más altas, mayor duración del tratamiento y menor edad al inicio, lo que apunta a una mayor plasticidad neurobiológica o susceptibilidad terapéutica en pacientes pediátricos más jóvenes, reforzando el papel del CBD como alternativa relevante en epilepsia refractaria infantil. (Uliel-Sibony et al., 2020)

20. En un estudio multicéntrico de acceso ampliado, abierto y no controlado, realizado en niños con epilepsia resistente al tratamiento de etiologías diversas, el CBD mostró una reducción sostenida y significativa en la frecuencia de crisis mayores durante 36 meses de seguimiento, con medianas que oscilaron entre el 54% y el 72%, y una reducción del 70% en el total de crisis al mes 36. La tasa de respondedores ( $\geq 50\%$  reducción) fue del 59% al mes 3, y el 81% de ellos mantuvo la respuesta al mes 36, con resultados consistentes tanto en dosis altas como bajas. Además, la respuesta temprana al mes 3 tuvo una sensibilidad del 81% para predecir la respuesta a largo plazo, lo que sugiere que la eficacia inicial del CBD es un buen indicador de beneficio sostenido en epilepsia pediátrica refractaria. (Park et al., 2020)

21. En un ensayo clínico de fase 1, abierto y de escalada de dosis, realizado en pacientes con encefalopatía epiléptica resistente al tratamiento médico estándar, incluyendo casos de síndrome de Dravet (mutación SCN1A/SCN9A), síndrome de Lennox-Gastaut y ondas punta continuas durante el sueño, se observó que con dosis de 10–12 mg/kg/día, la reducción promedio en la frecuencia diaria de crisis fue del 74%, con 5/7 participantes alcanzando reducciones superiores al 50% y 3/7 logrando libertad completa de crisis. A dosis intermedias de 5–6 mg/kg/día, 4/7 pacientes lograron reducciones  $>50\%$ , mientras que con dosis máximas de 10–12 mg/kg/día, todos los participantes (7/7) alcanzaron reducciones  $>25\%$ , incluyendo 5/7 con reducciones  $>50\%$ . Estos resultados preliminares sugieren un efecto dosis-dependiente del CBD, con potencial clínico relevante en epilepsias refractarias graves, aunque la interpretación debe ser cautelosa por el tamaño reducido de la muestra y la ausencia de grupo control. (Huntsman et al., 2019)

22. En un ensayo clínico de fase II, abierto, unicéntrico y prospectivo, realizado en pacientes con epilepsia resistente al tratamiento que presentaban crisis contables (tónicas, clónicas, tónico-clónicas, parciales y crisis de caída), se obtuvo una reducción media mensual en la frecuencia de crisis durante las 12 semanas fue del 73.4%  $\pm 24.6\%$ , con una mediana del 81.9%; en la segunda evaluación del período 2 (semanas 5–8) la reducción media fue del 77.3% y la mediana del 79.4%, mientras que en el período 3 (semanas 9–12) la media fue del 75.4% y la mediana del 75.5%, confirmando estabilidad del efecto. En cuanto a respondedores, durante la fase de titulación (semanas 1–4) 8 pacientes (50%) alcanzaron reducciones  $\geq 50\%$ , y en el período completo de tratamiento (12 semanas) la cifra ascendió a 9 pacientes (56.3%). Además, 2 pacientes lograron libertad completa de crisis en los períodos 2 y 3, lo que refuerza el potencial clínico del CBD como terapia adyuvante en epilepsia refractaria con impacto tanto en reducción significativa como en casos de remisión completa. (Mitelpunkt et al., 2019)

23. En una revisión retrospectiva de historias clínicas, observacional y monocéntrica, realizada en pacientes con epilepsia refractaria incluyendo síndrome de Lennox-Gastaut (50%), síndrome de Dravet (4.8%), epilepsia focal/multifocal, epilepsia generalizada primaria y otras encefalopatías epilépticas del desarrollo se evidenció una

disminución significativa en la frecuencia de crisis, con una reducción de la mediana mensual de 30 a 8 crisis ( $p < 0.001$ ). Los efectos fueron consistentes en múltiples síndromes epilépticos, con algunos pacientes alcanzando reducciones superiores al 75% e incluso  $>99\%$ . Aproximadamente el 46% logró reducciones  $\geq 50\%$  en la frecuencia de crisis, mientras que un 5% alcanzó una casi ausencia de crisis ( $>99\%$ ). La respuesta fue variable según el síndrome, siendo más marcada en epilepsia focal y generalizada, lo que sugiere un efecto diferencial del CBD según la fisiopatología subyacente. (Aizara et al., 2025)

24. En un estudio retrospectivo unicéntrico con predominio de pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut (79.6%), seguido de síndrome de Dravet (4.6%), complejo de esclerosis tuberosa (2.8%) y otras epilepsias refractarias, se observó una alta tasa de retención terapéutica cercana al 77% en población pediátrica, asociada a mejoría clínica y a la reducción o suspensión de otros fármacos antiepilépticos. Sin embargo, en un 22.2% de los casos se reportó empeoramiento de las crisis como causa de discontinuación, reflejando la variabilidad en la respuesta. La continuidad del tratamiento en 83 de 108 pacientes se utilizó como un indicador indirecto de beneficio, sugiriendo una proporción significativa de respondedores clínicos, aunque este enfoque puede sobreestimar la eficacia al no discriminar entre reducciones parciales o subjetivas de crisis. (Georgieva et al., 2023)

25. En un estudio de cohorte retrospectivo unicéntrico en pacientes con epilepsia refractaria severa, incluyendo subgrupos como síndrome de Dravet y síndrome de Lennox-Gastaut, se observó que a los 3 meses el 68.6% de los pacientes presentó alguna disminución en la frecuencia de crisis, cifra que descendió al 46.9% a los 12 meses, reflejando un efecto inicial más marcado que tiende a atenuarse con el tiempo. La proporción de respondedores ( $\geq 50\%$  reducción) fue del 31.4% a los 3 meses y del 28.1% a los 12 meses, con un efecto más pronunciado en los subgrupos de Dravet y Lennox-Gastaut, donde hasta el 70% alcanzó este umbral a los 3 meses, en contraste con solo el 22% en epilepsias no clasificadas dentro de estos síndromes. Estos hallazgos sugieren una respuesta diferencial según el fenotipo epiléptico, con mayor beneficio en síndromes específicos frente a epilepsias heterogéneas. (Zilmer & Olofsson, 2021)

26. En los ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo, junto con programas de acceso ampliado y estudios de seguridad, el CBD mostró una reducción significativa en la frecuencia de crisis en pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut, síndrome de Dravet y epilepsia resistente al tratamiento. Con dosis de 20 mg/kg/día se alcanzó una reducción del 41.9%, con 37.2% a 10 mg/kg/día, frente a 17.2% con placebo. En seguimientos prolongados, la reducción se mantuvo cercana al 51%, confirmando un beneficio sostenido. Además, se observaron tasas relevantes de respuesta, con un 52% de pacientes logrando  $\geq 50\%$  de reducción, un 31% con  $\geq 75\%$  y hasta un 11% libres de crisis, destacando la presencia de superrespondedores. En conjunto, los datos consolidan la eficacia y durabilidad del CBD en epilepsias refractarias graves. (Perry, 2019)

27. En un estudio prospectivo de cohortes en un centro terciario, con pacientes de síndrome de Dravet (22.3%), Lennox-Gastaut (14.5%), esclerosis tuberosa (9.7%) y otros síndromes fuera de ficha técnica (53.4%), se observó una mejoría inicial en la frecuencia de crisis reportada por cuidadores: 54% al mes 1, 55% al mes 2, y una ligera disminución al 48% entre el segundo y sexto mes, lo que sugiere posible tolerancia o estabilización del efecto. Además, 11 pacientes reportaron mejoría importante en crisis tanto al mes 1 como al mes 2, y más del 40–60% de los cuidadores señalaron beneficios adicionales en comunicación, interacción y alerta, indicando que el CBD aporta no solo reducción de crisis, sino también mejoras en la calidad de vida y el funcionamiento neuroconductual. (Chemaly et al., 2025)

28. En un estudio de cohorte prospectivo multicéntrico, que incluyó pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut (30%), síndrome de Dravet (13%), esclerosis tuberosa (10%) y otros síndromes (48%), el CBD mostró una reducción marcada en crisis convulsivas: la mediana mensual disminuyó un 72% a los 12 meses, partiendo de una mediana basal de 60 crisis/mes. La tasa de pacientes con reducción  $\geq 50\%$  en crisis totales se mantuvo estable en torno al 50–52% entre los meses 6 y 12, alcanzando un 63% en la última visita. En cuanto a respondedores, el 63% (64/101) logró  $\geq 50\%$  de reducción, alrededor del 35% alcanzó  $\geq 75\%$ , y entre 10–15% quedaron libres de crisis. La respuesta fue más marcada en etiologías genéticas (74%) y en tipos de crisis específicos como la detención del comportamiento (73%) y las tónicas (70%), mientras que ningún paciente con crisis motoras complejas respondió. (Lusawat et al., 2025)

29. En un ensayo abierto prospectivo en pacientes con epilepsia resistente a fármacos incluyendo síndrome de Dravet, Lennox-Gastaut y etiologías estructurales y genéticas el tratamiento con CBD mostró una reducción media de las crisis motoras del  $54.7\% \pm 26.1\%$  a los 3 meses, sin incrementos en la frecuencia de crisis, lo que sugiere tanto eficacia como estabilidad clínica. Por otro lado, la tasa de respondedores ( $\geq 50\%$  reducción) fue del 68% (24/35 pacientes), indicando una respuesta significativa en la mayoría de la cohorte. Además, un paciente alcanzó libertad completa de crisis, lo que evidencia un posible beneficio sustancial en subgrupos específicos. (Klotz et al., 2021)

30. En un estudio de cohorte retrospectivo unicéntrico en población pediátrica con síndrome de Lennox-Gastaut, el tratamiento con CBD mostró una reducción significativa de las crisis, especialmente en pacientes con uso prolongado. A los 24 meses, la mayoría de quienes continuaban en tratamiento alcanzaron reducciones  $\geq 50\%$ , lo que confirma una eficacia sostenida en el tiempo, aunque con tendencia a disminuir después de los 24–36 meses. La tasa de respondedores fue del 45.1% a los 3 meses, aumentando progresivamente hasta un máximo del 70.8% a los 18 meses, para luego descender al 46.5% a los 36 meses. Esta disminución puede reflejar tanto pérdidas en el seguimiento como sesgos por exclusión de no respondedores, pero en conjunto evidencia un beneficio clínico relevante y duradero, con necesidad de evaluar la persistencia del efecto en el largo plazo. (Cha et al., 2026)

31. En un programa de acceso ampliado, abierto, multicéntrico y no controlado, en pacientes con epilepsia resistente al tratamiento de múltiples etiologías (síndrome de Dravet, Lennox-Gastaut, CDKL5, Aicardi, esclerosis tuberosa, entre otros), el CBD mostró una reducción sostenida y clínicamente relevante en crisis convulsivas, con valores medianos alrededor del 50–67% a largo plazo, lo que confirma su eficacia mantenida incluso en seguimientos prolongados. Aproximadamente la mitad de los pacientes alcanzó reducciones  $\geq 50\%$ , y hasta un 17% logró libertad completa de crisis, un resultado especialmente significativo dada la complejidad y refractariedad de esta población. Estos hallazgos refuerzan el papel del CBD como opción terapéutica de impacto en epilepsias graves y heterogéneas. (Szaflarski et al., 2022)

Esta heterogeneidad en la respuesta terapéutica subraya la importancia de una caracterización diagnóstica precisa y de una estratificación etiológica exhaustiva como paso previo fundamental para la toma de decisiones clínicas informadas y para la formulación de expectativas realistas sobre el beneficio esperable del tratamiento con CBD en cada paciente concreto. La identificación del síndrome epiléptico específico, el perfil genético subyacente y la presencia de lesiones estructurales no solo orienta la selección terapéutica inicial, sino que también permite anticipar la probabilidad de respuesta y ajustar las estrategias de titulación de dosis en función de la evidencia disponible para cada subpoblación pediátrica.

### **3.1. Interacciones farmacológicas con CBD**

La interacción del CBD con otros fármacos antiepilépticos constituye uno de los aspectos más críticos y clínicamente relevantes en el tratamiento de la epilepsia refractaria en población pediátrica, y es precisamente esta complejidad farmacológica la que obliga a implementar un seguimiento extremadamente cuidadoso y a diseñar protocolos de dosificación estrictamente individualizados para cada paciente. La razón fundamental que subyace a esta necesidad radica en el hecho de que el CBD no actúa como un agente terapéutico aislado en la terapia farmacológica, sino que se incorpora invariablemente a un esquema de politerapia compleja donde los pacientes, especialmente aquellos con epilepsias no reguladas en la infancia, reciben concomitantemente un promedio de 3 a 4 fármacos antiepilépticos distintos, cada uno con su propio perfil farmacocinético, sus propias vías metabólicas y su propio potencial de interacción con el sistema enzimático hepático del citocromo P450. (Del Carmen Salazar-López et al., 2020; Guido et al., 2020)

El CBD ejerce un efecto inhibitorio potente y clínicamente significativo sobre isoenzimas hepáticas específicas, fundamentalmente el CYP2C19 y en menor medida el CYP3A4, lo cual altera de manera sustancial el metabolismo de numerosos fármacos antiepilépticos de uso habitual en la población pediátrica, modificando sus concentraciones plasmáticas y, consecuentemente, tanto su eficacia terapéutica como su perfil de toxicidad. La magnitud de estas interacciones farmacocinéticas obliga a una monitorización estrecha y a una optimización individualizada de los esquemas de dosificación, con el fin de minimizar riesgos y garantizar un balance clínico adecuado entre efectividad y seguridad. (Liu et al., 2023)

La manifestación más representativa y clínicamente relevante de este fenómeno es la interacción bidireccional con el clobazam, donde la inhibición enzimática mediada por el CBD conduce a una elevación de los niveles plasmáticos del metabolito activo N-desmetilclobazam en magnitudes que oscilan entre el doble y el quíntuple de las concentraciones basales, lo cual se traduce clínicamente en una potenciación significativa del efecto anticonvulsivo pero también en un incremento proporcional y a menudo problemático de efectos adversos dosis-dependientes como la somnolencia excesiva, la sedación profunda, la ataxia y la irritabilidad paradójica, fenómenos que en numerosos casos documentados de los artículos recopilados, han obligado a realizar ajustes de dosis del clobazam que alcanzan reducciones de 40-50% de la dosis basal para restaurar un perfil de tolerabilidad aceptable sin comprometer el control de las crisis epilépticas. (Herlopian et al., 2020; Devinsky et al., 2018b; Georgieva et al., 2023)

Esta realidad farmacológica impone la necesidad crucial de que todo paciente que inicie tratamiento con CBD y esté recibiendo clobazam concomitantemente sea sometido a una reducción anticipada y planificada de la dosis de la benzodiazepina desde el momento mismo del inicio de la titulación del CBD, así como a un monitoreo clínico estrecho durante las primeras semanas de tratamiento para detectar anticipadamente signos de sedación excesiva y ajustar posteriormente las dosis de ambos fármacos de manera individualizada según la respuesta clínica y la tolerabilidad observada en cada caso particular. (Georgieva et al., 2023; Zilmer & Olofsson, 2021; Koo et al., 2020)

De manera similar pero con un perfil de toxicidad diferente, la interacción del CBD con el ácido valproico representa otro escenario de interacción farmacológica que requiere una vigilancia específica y protocolizada, caracterizada en este caso no tanto por la potenciación de efectos sobre el SNC sino por un incremento significativo del riesgo de hepatotoxicidad manifestada como elevación de las enzimas hepáticas transaminasas por encima de 3 veces el límite superior de la normalidad, un hallazgo que se documenta de manera consistente en aproximadamente el 15-20% de los pacientes que reciben esta combinación farmacológica, según lo reportado en múltiples artículos analizados. (Sands et al., 2018; Szaflarski et al., 2018; Laux et al., 2019)

El mecanismo implicado a esta interacción parece ser de naturaleza más compleja que la simple inhibición enzimática, involucrando posiblemente efectos farmacodinámicos sinérgicos sobre la función mitocondrial hepática o la alteración del metabolismo de los ácidos grasos y el ciclo de la carnitina, y lo que resulta particularmente relevante desde el punto de vista clínico es que la gran mayoría de los casos documentados de elevación significativa de transaminasas en los estudios de CBD ocurren precisamente en el subgrupo de pacientes que reciben concomitantemente ácido valproico. (Chen et al., 2018; Nabbout et al., 2023)

Esta asociación es tan consistente y clínicamente robusta que ha llevado a establecer la recomendación formal de realizar determinaciones periódicas de enzimas hepáticas, incluyendo alanina aminotransferasa, de manera basal antes del inicio del tratamiento, mensualmente durante la fase de titulación y posteriormente cada tres meses durante la fase de mantenimiento, con ajustes de dosis o incluso suspensión del tratamiento en aquellos casos donde se documenten elevaciones persistentes superiores a 3 veces el límite superior de la normalidad o cuando aparezcan signos clínicos de disfunción hepática como ictericia, astenia marcada o dolor en hipocondrio derecho. (Savage et al., 2019; Villanueva et al., 2022; Thiele et al., 2018; Lakhani et al., 2023)

Por otro lado, aparte de estas dos interacciones principales y mejor caracterizadas, la evidencia recopilada también documenta interacciones clínicamente relevantes con otros fármacos antiepilépticos que, aunque menos frecuentes o menos estudiadas, contribuyen a reforzar la necesidad de un enfoque individualizado y vigilante. Se han documentado elevaciones de los niveles plasmáticos de fenobarbital y bromuro en pacientes que reciben CBD, presumiblemente también por mecanismos de inhibición enzimática a nivel hepático, lo cual puede potenciar los efectos sedantes y cognitivos adversos de estos fármacos de primera generación ya de por sí desfavorables en población pediátrica. (Sands et al., 2018; Poisson et al., 2019)

Asimismo, se han documentado casos de toxicidad por brivaracetam, sertralina, fluoxetina, warfarina y tacrolimus, con riesgos clínicos como somnolencia, toxicidad, sangrado y nefrotoxicidad. En el caso de brivaracetam, se han descrito incrementos superiores al 100% de las concentraciones plasmáticas, principalmente por inhibición enzimática. Con sertralina, los niveles plasmáticos aumentan debido a la inhibición de CYP2D6 y CYP3A4, lo que incrementa el riesgo de efectos adversos. En el caso de fluoxetina, también se observa un aumento de niveles plasmáticos por un mecanismo de inhibición enzimática combinada. La interacción con warfarina se traduce en un incremento de niveles plasmáticos por inhibición de CYP2C9, con aumento del INR y riesgo de sangrado.

Finalmente, con tacrolimus se documenta un aumento de niveles plasmáticos por inhibición de CYP3A4, con riesgo de nefrotoxicidad. (Scheffer et al., 2021).

Según el estudio de Klotz et al., (2019) se ha reportado la posibilidad de interacciones con fármacos no antiepilépticos de uso frecuente en esta población, como el omeprazol utilizado para el manejo de síntomas gastrointestinales, donde la inhibición enzimática mediada por el CBD puede potenciar efectos adversos como síntomas manifestaciones neurológicas motoras o sedación excesiva. Adicionalmente, debe considerarse que factores no farmacológicos, como la ingesta concomitante de alimentos especialmente aquellos con alto contenido lipídico, pueden aumentar significativamente la biodisponibilidad del CBD, lo que a su vez intensifica la magnitud de estas interacciones; debido a esto se debe tener en cuenta la dieta del paciente y recomendar la administración del CBD con mínimo 1 hora de diferencia de los alimentos, para minimizar los efectos adversos. (Hussain et al., 2019; Valenzuela et al., 2025)

Este sistema multifactorial de interacciones farmacológicas, que afecta de manera diferencial a distintos fármacos y a distintos pacientes en función de su dotación enzimática individual determinada genéticamente, de su edad, de su estado nutricional y de la presencia de comorbilidades hepáticas o renales, hace que sea absolutamente inviable e incluso peligroso aplicar protocolos de dosificación estandarizados y rígidos, y obliga por el contrario a diseñar estrategias terapéuticas altamente individualizadas que contemplen no solo la dosis del CBD en función del peso corporal y la respuesta clínica, sino también el ajuste dinámico y continuo de las dosis de todos los fármacos antiepilépticos concomitantes en respuesta a los cambios en la frecuencia de crisis, la aparición de efectos adversos y los resultados del monitoreo de niveles plasmáticos cuando esté clínicamente indicado. (Thompson et al., 2020; Scheffer et al., 2021; Cafaro et al., 2025)

La implementación práctica de este enfoque individualizado requiere necesariamente un seguimiento clínico cuidadoso y protocolizado que debe incluir, como elementos mínimos indispensables, una evaluación basal completa que documente detalladamente todos los fármacos concomitantes con sus dosis exactas y niveles plasmáticos si están disponibles, una fase de titulación lenta y progresiva del CBD con incrementos semanales no superiores a 2–5 mg/kg/día que permita al organismo desarrollar adaptación a los efectos farmacológicos y detectar anticipadamente la aparición de interacciones clínicamente significativas, un monitoreo clínico frecuente durante las primeras 8–12 semanas de tratamiento con evaluación sistemática de la aparición de somnolencia, cambios en el patrón de sueño, alteraciones del comportamiento, síntomas gastrointestinales y signos de toxicidad hepática, determinaciones periódicas de enzimas hepáticas y otros parámetros bioquímicos según el perfil de fármacos concomitantes de cada paciente, y una comunicación fluida y bidireccional con los cuidadores que permita detectar y gestionar anticipadamente cualquier evento adverso o cambio en la frecuencia de crisis. (Anderson et al., 2021; Park et al., 2020; Park et al., 2020; Thiele et al., 2018; Pietrafusa et al., 2019)

Este seguimiento debe mantenerse de por vida en aquellos pacientes que continúen tratamiento crónico con CBD, con una frecuencia de monitorización que puede espaciarse progresivamente una vez alcanzada una dosis de mantenimiento estable y comprobada la ausencia de interacciones clínicamente significativas, pero que debe intensificarse nuevamente cada vez que se produzca cualquier modificación en el régimen terapéutico del paciente, ya sea por introducción de nuevos fármacos, ajustes de dosis de los existentes o cambios en la situación clínica basal.

Solo mediante este enfoque riguroso, vigilante e individualizado es posible maximizar los beneficios terapéuticos del CBD en esta población pediátrica vulnerable mientras se minimizan los riesgos derivados de su complejo perfil de interacciones farmacológicas, reconociendo que cada paciente representa un escenario farmacológico único que requiere un plan terapéutico igualmente único y dinámicamente adaptable a la evolución clínica y a la respuesta individual al tratamiento.

### **3.2. Eventos adversos asociados con el uso de CBD.**

El perfil de eventos adversos del CBD en población pediátrica de 2 a 18 años con epilepsia refractaria se caracteriza por una elevada frecuencia global de presentación, que oscila entre el 50% y el 90% de los pacientes según el artículo analizado, aunque con una intensidad predominantemente leve a moderada y de naturaleza transitoria.

Los efectos adversos más consistentemente reportados en los estudios clínicos pertenecen a las esferas neurológica y gastrointestinal, destacando la somnolencia como el síntoma más prevalente, con una incidencia que varía entre el 20% y el 58% de los casos. Este efecto sedante está directamente correlacionado con la dosis y se ve significativamente potenciado por la interacción farmacocinética con el clobazam, un fármaco antiepiléptico de uso común en esta población, cuyo metabolito activo se eleva varias veces en presencia de CBD. (Valenzuela et al., 2024; Thiele et al., 2018; Szafarski et al., 2018)

Le siguen en frecuencia la diarrea, que afecta aproximadamente a un tercio de los pacientes y suele manejarse con ajustes dietéticos o reducción en la velocidad de titulación, y la disminución del apetito, la cual es particularmente relevante en la edad pediátrica por su potencial impacto negativo en el crecimiento y el estado nutricional, reportándose en hasta un 38% de los casos. (Wheless et al., 2019; Wheless et al., 2019; Caraballo et al., 2020; Nabbout et al., 2023)

Otros efectos neurológicos comunes incluyen la irritabilidad o agitación psicomotora y el insomnio, mientras que en el plano analítico destaca la elevación de las transaminasas hepáticas, un hallazgo que ocurre predominantemente en pacientes que reciben tratamiento concomitante con ácido valproico y que, aunque generalmente es asintomático y reversible, requiere monitoreo periódico por el riesgo de hepatotoxicidad grave. (Klotz et al., 2019; Wheless et al., 2019; Mitelpunkt et al., 2019; Miller et al., 2020)

La tasa de abandono del tratamiento atribuible directamente a la intolerancia farmacológica se sitúa generalmente por debajo del 16% (Uliel-Sibony et al., 2020), aunque en subgrupos con politerapia compleja o dosis superiores a 25 mg/kg/día, la incidencia y severidad de los eventos adversos aumentan de manera exponencial, incluyendo ataxia, letargo incapacitante y pérdida clínicamente significativa de peso (Herlopian et al., 2020; Anderson et al., 2021; Sands et al., 2018). Si bien los eventos adversos graves son relativamente poco frecuentes, se ha documentado la aparición de aumento paradójico de crisis convulsivas, estado epiléptico e infecciones respiratorias severas, estas últimas probablemente relacionadas con la sedación y las comorbilidades motoras basales de los pacientes más que con un efecto directo del CBD. (Caraballo et al., 2020; Scheffer et al., 2021)

La Tabla 6 presentada estructura el perfil de eventos adversos del CBD en población pediátrica con epilepsia refractaria según el sistema orgánico afectado, detallando la incidencia observada y su relevancia clínica específica para el grupo etario de 2 a 18 años. El análisis de los datos permite evidenciar que la toxicidad del CBD no es un fenómeno homogéneo ni estrictamente dosis-dependiente de forma aislada, sino que está profundamente modulada por dos factores críticos: las interacciones farmacocinéticas con los antiepilépticos concomitantes y la vulnerabilidad basal del neurodesarrollo del paciente pediátrico.

Tabla 6. Resumen de los eventos adversos asociados con el uso de CBD.

Sistema / Categoría	Evento Adverso Específico	Incidencia Observada en los Estudios Analizados (%)	Comentario Clínico Relevante (Contexto Pediátrico)
Neurológico / SNC	Somnolencia / Sedación / Letargo	20% - 58%	Es el EA más frecuente. Su incidencia se duplica en pacientes con uso concomitante de Clobazam por interacción farmacocinética. En niños, puede interferir con el aprendizaje y la rehabilitación, requiriendo ajuste de dosis de CBD o reducción del Clobazam.
	Irritabilidad / Agitación / Agresividad	7% - 33%	Frecuente en pacientes con discapacidad intelectual basal severa (ej. Síndrome de Lennox-Gastaut). Puede ser causa de abandono del tratamiento si se confunde con empeoramiento conductual, aunque a veces refleja "liberación cognitiva" por mejor control de crisis subclínicas.
	Insomnio / Trastorno del sueño	3% - 25%	Puede presentarse a dosis altas o durante la fase inicial. En pediatría, altera la dinámica familiar y el descanso del cuidador, impactando negativamente en la calidad de vida global.

Sistema / Categoría	Evento Adverso Específico	Incidencia Observada en los Estudios Analizados (%)	Comentario Clínico Relevante (Contexto Pediátrico)
	Ataxia / Inestabilidad motora	3% - 8%	Asociada a dosis superiores a 20 mg/kg/día y a la interacción con benzodiazepinas. En niños con parálisis cerebral o hipotonía basal, puede empeorar transitoriamente la función motora gruesa y el riesgo de caídas.
	Aumento paradójico de crisis	4% - 40%	Es una causa importante de suspensión del tratamiento. En niños con Síndrome de Dravet, la titulación demasiado rápida puede desencadenar estados de mal epiléptico no convulsivo o aumento de crisis tónicas.
Gastrointestinal	Diarrea	16% - 34%	Muy común pero generalmente autolimitada. En niños pequeños y lactantes, la diarrea crónica o severa puede contribuir al fallo de medro, dermatitis del pañal severa y deshidratación. Suele mejorar con reducción de velocidad de titulación.
	Disminución del apetito (Anorexia)	5% - 38%	Crítico en pediatría. Junto con la diarrea, contribuye a la pérdida de peso. Especialmente relevante en niños con trastornos de la deglución o dependientes de gastrostomía, donde la reducción de la ingesta voluntaria es difícil de compensar.
	Vómitos / Náuseas	5% - 18%	Suele ocurrir en la fase de escalada de dosis. Puede comprometer la absorción de otros fármacos antiepilépticos orales administrados simultáneamente.
Hepático / Metabólico	Elevación de Transaminasas (ALT/AST)	10% - 51% (según corte de >3x LSN)	Alerta de seguridad máxima. La hepatotoxicidad significativa (>3x LSN) ocurre casi exclusivamente en niños que reciben Ácido Valproico (VPA) concomitantemente. Requiere monitoreo hepático basal y mensual durante el primer trimestre. Generalmente reversible al reducir VPA o CBD.
	Pérdida de Peso / Fallo de Medro	5% - 31%	Consecuencia directa de la anorexia y la diarrea. En niños en edad de crecimiento rápido (2-5 años), esta pérdida puede afectar los percentiles de peso y talla, requiriendo intervención nutricional con suplementos hipercalóricos.
Infeccioso / General	Infección Respiratoria Alta (IVRS)	20% - 90%	La incidencia es muy alta pero probablemente multifactorial. La sedación excesiva puede disminuir la protección de la vía aérea en niños con trastornos de la deglución o sialorrea severa, aumentando el riesgo de broncoaspiración y neumonía.
	Fatiga / Astenia	8% - 27%	Diferente de la somnolencia. Se percibe como falta de energía para actividades lúdicas o escolares. Es dosis-dependiente.
Conductual / Psiquiátrico	Hiperactividad Psicomotora	6% - 12%	Puede ser un efecto paradójico en lugar de sedación. Es importante diferenciarlo de la agitación post-ictal o de la mejoría conductual por reducción de crisis subclínicas.
Otros	Anemia	18%	Reportado específicamente en el estudio de fase I/II con dosis altas (40 mg/kg/día). Su relevancia en la práctica clínica general es menor, pero justifica un

Sistema / Categoría	Evento Adverso Específico	Incidencia Observada en los Estudios Analizados (%)	Comentario Clínico Relevante (Contexto Pediátrico)
			hemograma de control en tratamientos prolongados a dosis máximas.
	Flatulencia	8%	EA leve pero frecuente, asociado al vehículo oleoso del fármaco. No suele motivar suspensión.

La información recopilada confirma de manera consistente que el CBD constituye una herramienta terapéutica eficaz como tratamiento coadyuvante en esta población altamente resistente a los fármacos antiepilépticos convencionales, con tasas de respuesta que oscilan entre el 40% y el 70% de pacientes que alcanzan una reducción igual o superior al 50% en la frecuencia de crisis a mediano plazo, observándose además una retención terapéutica superior al 75% en seguimientos prolongados de 24 a 36 meses, lo cual sugiere que el beneficio clínico percibido por los cuidadores supera ampliamente la carga de efectos adversos en la mayoría de los casos tratados. La eficacia es particularmente notable en síndromes específicos como el Síndrome de Lennox-Gastaut, con un 44% de respondedores en ensayos controlados, el Síndrome de Dravet, con tasas del 44% al 49%, el Complejo de Esclerosis Tuberosa, donde la respuesta alcanza el 78%, y las encefalopatías epilépticas del desarrollo de base genética, que globalmente muestran un 75.7% de respondedores.

Ahora bien, más allá de la constatación de la eficacia anticonvulsiva, cualquier evaluación integral del beneficio clínico neto del CBD en esta población debe necesariamente incorporar el análisis de su impacto sobre la calidad de vida y el neurodesarrollo, dominios que, a diferencia de la frecuencia de crisis, constituyen desenlaces de particular relevancia para el paciente y su familia, pero que han sido abordados de manera metodológicamente frágil y heterogénea en la literatura disponible. En este sentido, y como una limitación fundamental que debe ser explícitamente reconocida, en la población pediátrica con epilepsia refractaria el posible beneficio del CBD sobre la calidad de vida y el neurodesarrollo debe interpretarse con extrema cautela, ya que constituye uno de los desenlaces más inconsistentes y metodológicamente vulnerables dentro del cuerpo de evidencia analizado.

A diferencia de la frecuencia de crisis, que suele medirse de manera más objetiva mediante diarios estandarizados y conteos cuantificables, estos dominios fueron evaluados de forma notoriamente inconsistente entre los diferentes estudios, con un predominio abrumador de reportes subjetivos proporcionados por los cuidadores y un uso limitado, y en muchos casos ausente, de escalas validadas y estandarizadas. De hecho, en una proporción importante de las publicaciones incluidas en el análisis sistemático, que se estima cercana al 30% a 40% del total, estas variables no fueron evaluadas formalmente o su valoración fue considerada inviable debido al deterioro cognitivo basal severo que presentaban los pacientes, lo cual restringe de manera sustancial y probablemente irreversible la posibilidad de establecer si la mejoría clínica observada en términos de control de crisis con el CBD se traduce realmente en un beneficio funcional integral que impacte de manera positiva en la vida diaria del paciente y su entorno familiar. (Wheless et al., 2019; Zafar et al., 2021; Cafaro et al., 2025; Cha et al., 2026)

Pese a estas significativas limitaciones metodológicas, en aquellas cohortes donde sí se exploraron estos desenlaces se observa un patrón recurrente de mejoría subjetiva percibida por los cuidadores, especialmente en áreas como el estado de alerta, la interacción social, la conducta y la calidad del sueño. Dependiendo de la serie analizada y del dominio específico evaluado, estas mejorías fueron reportadas aproximadamente en el 40% al 80% de los pacientes tratados. De manera más específica, algunos estudios observacionales realizados en condiciones de práctica clínica real describen avances notables en parámetros como el contacto visual, documentado en el 29% al 81% de los casos según la cohorte, las habilidades motoras gruesas, reportadas en el 59% de los pacientes en alguna serie, y la comunicación no verbal, con mejorías documentadas en el 15.4% al 57% de los casos. (Uliel-Sibony et al., 2020; Anderson et al., 2021; Tzadok et al., 2022)

De manera complementaria, otros artículos que emplearon instrumentos más estructurados como la escala de calidad de vida QOLCE-55 documentaron mejorías en subdominios cognitivos, en todos los participantes mostrando mejorías en el funcionamiento social y emocional. En el caso específico del sueño, la evidencia resulta relativamente más consistente y reproducible entre los diferentes estudios, con reportes de mayor duración del sueño, que alcanzan reducciones del 33.9% en las alteraciones de este parámetro, y una menor frecuencia de despertares nocturnos, con disminuciones del 36.2%, un aspecto particularmente relevante no solo para el

bienestar del paciente, sino también para la reducción de la carga del cuidador y la mejora de la dinámica familiar en su conjunto. (Huntsman et al., 2019b; Anderson et al., 2021)

Aunque los datos iniciales parecen alentadores, su solidez disminuye al compararlos con estudios más rigurosos. En efecto, los ensayos clínicos controlados y algunos estudios prospectivos que incorporaron herramientas de evaluación estandarizadas y validadas no lograron reproducir de forma clara ni consistente las mejorías subjetivas observadas en las series abiertas y en los reportes cualitativos de los cuidadores. Más aún, y de manera ciertamente preocupante, en evaluaciones realizadas con escalas ampliamente aceptadas en el ámbito de la neuropsicología pediátrica como el Child Behavior Checklist (CBCL) para la evaluación de problemas conductuales y emocionales, y la escala de conducta adaptativa de Vineland en su segunda edición (Vineland-II), no se hallaron cambios estadísticamente significativos en los dominios de comportamiento ni en las habilidades adaptativas funcionales de los pacientes tratados con CBD en comparación con su propia evaluación basal o con grupos control. (Kim et al., 2022; Klotz et al., 2021)

De hecho, y como un hallazgo que introduce una nota de cautela adicional, en uno de estos estudios se describió un deterioro mensurable y estadísticamente significativo en las funciones motoras, tanto finas como gruesas, tras varios meses de seguimiento en pacientes con discapacidad intelectual severa, lo que sugiere que, al menos en un subgrupo de pacientes, el impacto del CBD sobre el neurodesarrollo podría no ser neutro o beneficioso, sino potencialmente deletéreo en dominios específicos. Este marcado contraste entre la percepción subjetiva de mejoría y los resultados de las evaluaciones objetivas sugiere, de manera plausible, que una parte sustancial del beneficio percibido por los cuidadores podría no corresponder a un efecto neuroconductual directo e intrínseco del CBD sobre el cerebro en desarrollo, sino que podría ser atribuible a diversos factores de confusión inherentes a los estudios no controlados y a la propia naturaleza de la evaluación subjetiva en contextos de alta carga emocional. (Butera et al., 2025; Kim et al., 2022; Hussain et al., 2019; Caraballo et al., 2020)

Desde una perspectiva estrictamente metodológica, esta discrepancia puede explicarse, al menos parcialmente, por la naturaleza abierta y no enmascarada de la gran mayoría de la evidencia disponible en este ámbito. En efecto, una proporción que se estima cercana al 80% de los estudios incluidos en la revisión sistemática corresponde a diseños observacionales, retrospectivos, series de casos o programas de acceso ampliado, todos ellos altamente vulnerables a la introducción de sesgos de expectativa y al efecto placebo. En este orden de ideas, y considerando el contexto clínico y emocional en el que se desarrolla el tratamiento, debe tenerse presente que los cuidadores de niños con epilepsias catastróficas suelen enfrentar años de fracaso terapéutico sucesivo, una elevada carga emocional derivada de la incertidumbre y el sufrimiento del paciente, y un deterioro progresivo de la calidad de vida familiar en su conjunto. (Anderson et al., 2021; Neubauer et al., 2018; Desnous et al., 2023)

En este escenario, la introducción de un tratamiento novedoso y mediáticamente visible como el CBD puede generar una expectativa particularmente alta de mejoría, un fenómeno psicológico perfectamente comprensible desde el punto de vista humano, pero que puede influir de forma inconsciente y significativa en la valoración de desenlaces blandos o subjetivos como el estado de alerta, la interacción social o la conducta, especialmente cuando no existe un marcador cuantificable y objetivo que permita corroborar dicha percepción, y la evaluación depende casi por completo del juicio parental. (Kim et al., 2022)

Adicionalmente, la mejoría subjetiva percibida también puede estar modulada por otros factores concomitantes que no guardan relación directa con el efecto farmacológico del CBD, tales como una atención clínica más estrecha y frecuente por parte del equipo médico, los ajustes simultáneos que frecuentemente se realizan en las dosis de otros fármacos antiepilépticos concomitantes, particularmente la reducción de fármacos con efectos adversos cognitivos como el topiramato o el fenobarbital, o incluso las fluctuaciones naturales en la evolución de la enfermedad que pueden coincidir temporalmente con el inicio del tratamiento.

Otro punto crítico es el control de crisis epilépticas, aunque sea óptimo y logre reducirlas o eliminarlas, no garantiza mejoras en el neurodesarrollo. Algunos hallazgos adversos documentados en el análisis de los artículos incluidos, como la descripción de fenómenos de normalización forzada del electroencefalograma asociados a la emergencia de síntomas psicóticos, o la aparición de alteraciones psiquiátricas severas como catatonia en pacientes con Síndrome de Down a pesar de un adecuado control epiléptico, refuerzan la idea de que la reducción de la actividad convulsiva clínica, o incluso la mejoría objetiva de los trazados electroencefalográficos, no garantizan de manera

automática un beneficio cognitivo o conductual, y que en algunos casos podrían incluso precipitar consecuencias neuropsiquiátricas imprevistas. (Sands et al., 2018)

Esta observación adquiere una relevancia singular en el contexto de cerebros en pleno desarrollo, donde la seguridad a largo plazo del CBD sobre dominios fundamentales como la cognición, el crecimiento físico, la conducta adaptativa y la maduración neurológica continúa siendo una incógnita no resuelta, dado que el seguimiento máximo documentado en los estudios recientes incluidos son de apenas máximo 4.5 años, un período claramente insuficiente para evaluar desenlaces que pueden manifestarse en la adolescencia tardía o en la edad adulta.

#### **4. CONCLUSIONES**

La evaluación del uso del CBD en la epilepsia refractaria en niños demostró una eficacia clínica importante como tratamiento coadyuvante, particularmente en síndromes complejos, como los de Lennox-Gastaut, Dravet y las encefalopatías epilépticas con base genética. Esta efectividad se evidenció en disminuciones significativas de la frecuencia de crisis y en una tasa elevada de respondedores, lo cual es especialmente importante en una población que se distingue por su resistencia a varios medicamentos antiepilépticos tradicionales. No obstante, la magnitud de la respuesta no fue uniforme, sino que dependió de la causa subyacente, el tipo de crisis y el rango de dosis suministrado.

Desde la perspectiva farmacológica, el CBD tuvo una acción multifactorial que lo diferencia de los antiepilépticos tradicionales, lo cual podría ser la razón por la que es efectivo en situaciones con mucha resistencia. No obstante, su incorporación en tratamientos politerapéuticos evidenció interacciones farmacocinéticas relevantes, especialmente con ácido valproico y clobazam. Estas aumentaron la posibilidad de sufrir efectos secundarios como sedación extrema y problemas hepáticos, además de reforzar el efecto anticonvulsivo. Como resultado de esto, los hallazgos mostraron que el empleo del CBD debe ser formulado de forma particular en función de la patología epiléptica y adaptado a las cualidades individuales de cada paciente, teniendo en cuenta factores como la etiología, la edad, el perfil farmacológico concomitante y la respuesta clínica. Esto subrayó la importancia de una titulación individualizada y de un seguimiento clínico estricto para optimizar la relación beneficio-riesgo.

Con respecto a los resultados funcionales, los datos sobre calidad de vida y neurodesarrollo fueron limitados y variados, destacando las evaluaciones subjetivas que no siempre coincidieron con las medidas estandarizadas. La interpretación objetiva de los hallazgos se complica por la escasa cantidad de investigaciones con control placebo y por el empleo inconsistente de escalas de medición validadas, tales como instrumentos neuropsicológicos y de calidad de vida. En este marco, la discrepancia detectada indica que disminuir las crisis no asegura que el paciente mejore en su totalidad, lo cual pone de relieve la necesidad de realizar investigaciones con diseños metodológicos más sólidos. Esto incluye aplicar ensayos controlados con placebo y utilizar escalas estandarizadas de forma sistemática para evaluar los resultados funcionales con exactitud.

En este escenario, las futuras líneas de investigación deberían enfocarse en determinar biomarcadores que predigan la respuesta, analizar los efectos del CBD sobre el neurodesarrollo a largo plazo y perfeccionar estrategias terapéuticas fundamentadas en medicina personalizada. Además, se propone la hipótesis de que el uso simultáneo del CBD en varias dianas moleculares podría ser una estrategia terapéutica esencial para tratar epilepsias con alta resistencia, lo cual abriría nuevas posibilidades en la creación de tratamientos enfocados en neurología pediátrica.

#### **5. AGRADECIMIENTOS**

Por su guía y apoyo en el desarrollo de este trabajo, le agradezco profundamente al profesor Jorge Humberto Restrepo, director de tesis. A la Universidad Santiago de Cali, por proporcionar los recursos y el espacio académico requeridos para llevar a cabo esta investigación. Por último, a mi familia, por su apoyo incondicional y su compañía constante.

#### **6. DECLARACION DEL USO DE INTELIGENCIA ARTIFICIAL**

Los autores declaran que no han usado herramientas de inteligencia artificial (IA) en la creación de este artículo

## 7. CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses

## 8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aderinto, N., Olatunji, G., Kokori, E., Ajayi, Y. I., Akinmoju, O., Ayedun, A. S., Ayoola, O. I., & Aderinto, N. O. (2024). The efficacy and safety of cannabidiol (CBD) in pediatric patients with Dravet Syndrome: a narrative review of clinical trials. *European Journal of Medical Research*, 29(1), 182. <https://doi.org/10.1186/s40001-024-01788-6>
2. Ai, D., J, M., & Ca, W. (2025, May 1). Angelman Syndrome. Abstract - Europe PMC. <https://europepmc.org/article/NBK/nbk1144>
3. Aizara, E., Robin, T., Hanna, L., Amy, U. L., Brooke, M., Rebecca, P., Christian, S., Yash, S., & Sanjeev, K. (2025). Adjunctive use of cannabidiol in pediatric drug-resistant epilepsy: A retrospective multicenter analysis. *Epilepsy & Behavior*, 169, 110426. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2025.110426>
4. Ali, S., Scheffer, I. E., & Sadleir, L. G. (2018). Efficacy of cannabinoids in paediatric epilepsy. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 61(1), 13–18. <https://doi.org/10.1111/dmcn.14087>
5. Anderson, C. L., Evans, V., Gorham, L., Liu, Z., Johnson, C. R., & Carney, P. R. (2021). Seizure frequency, quality of life, behavior, cognition, and sleep in pediatric patients enrolled in a prospective, open-label clinical study with cannabidiol. *Epilepsy & Behavior*, 124, 108325. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2021.108325>
6. Anderson, C. L., Evans, V., Gorham, L., Liu, Z., Johnson, C. R., & Carney, P. R. (2021). Seizure frequency, quality of life, behavior, cognition, and sleep in pediatric patients enrolled in a prospective, open-label clinical study with cannabidiol. *Epilepsy & Behavior*, 124, 108325. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2021.108325>
7. Barcia, G., Chemaly, N., Kuchenbuch, M., Eisermann, M., Gobin-Limballe, S., Ciorna, V., Macaya, A., Lambert, L., Dubois, F., Doummar, D., De Villemeur, T. B., Villeneuve, N., Barthez, M., Nava, C., Boddaert, N., Kaminska, A., Bahi-Buisson, N., Milh, M., Auvin, S., . . . Nabbout, R. (2019). Epilepsy with migrating focal seizures. *Neurology Genetics*, 5(6), e363. <https://doi.org/10.1212/nxg.0000000000000363>
8. Butera, A., Spoto, G., Ceraolo, G., Grella, M., Giunta, I., Albertini, M. L., Consoli, C., Sferro, C., Spanò, M., Di Rosa, G., & Nicotera, A. G. (2025). Efficacy and safety of cannabidiol in a single-center pediatric drug-resistant epilepsy cohort: a retrospective study. *Frontiers in Neurology*, 16, 1616480. <https://doi.org/10.3389/fneur.2025.1616480>
9. Cafaro, A., Riva, A., Pigliasco, F., Barco, S., Manca, V., Vari, M. S., Mancardi, M. M., Nobili, L., Pichini, S., Busardò, F. P., Striano, P., & Cangemi, G. (2025). Long-term plasma monitoring of THC and CBD in pediatric drug-resistant epilepsy: Implications for cannabidiol therapy with Epidyolex®. *Epilepsia Open*, 10(5), 1699–1704. <https://doi.org/10.1002/epi4.70112>
10. Caraballo, R. H., Valenzuela, G. R., Fortini, S., Espeche, A., Gamboni, B., Silva, W., Semprino, M., Fasulo, L., Chacón, S., Gallo, A., Galicchio, S., & Cachia, P. (2023). Cannabidiol in children with treatment-resistant epilepsy with myoclonic-atonic seizures. *Epilepsy & Behavior*, 143, 109245. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2023.109245>
11. Caraballo, R., Demirdjian, G., Reyes, G., Huaman, M., & Gutierrez, R. (2020). Effectiveness of cannabidiol in a prospective cohort of children with drug-resistant epileptic encephalopathy in Argentina. *Seizure*, 80, 75–80. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2020.06.005>
12. Caraballo, R., Pavlidis, E., Nikanorova, M., & Loddenkemper, T. (2019). Encephalopathy with continuous spike-waves during slow-wave sleep: evolution and prognosis. *Epileptic Disorders*, 21(S1), 15–21. <https://doi.org/10.1684/epd.2019.1052>
13. Cha, J. H., Kim, H., Kim, Y. H., Lee, S., Kim, S. Y., Lim, B. C., Chae, J., Kim, K. J., & Kim, W. J. (2026). Long-Term Evaluation of cannabidiol in Pediatric Drug-Resistant Epilepsy: a Real-Time Single-Center Retrospective Study. *Annals of Child Neurology*, 34(1), 66–74. <https://doi.org/10.26815/acn.2025.00997>
14. Chemaly, N., Kuchenbuch, M., Losito, E., Kaminska, A., Coste-Zeitoun, D., Barcia, G., Desguerre, I., Hully, M., & Nabbout, R. (2025). Assessing real world efficacy, safety, and 18-Month retention rates of cannabidiol

- in individuals with drug resistant epilepsies. *European Journal of Neurology*, 32(9), e70304. <https://doi.org/10.1111/ene.70304>
15. Chen, K., Farrar, M., Cardamone, M., Gill, D., Smith, R., Cowell, C. T., Truong, L., & Lawson, J. A. (2018). Cannabidiol for treating drug-resistant epilepsy in children: the New South Wales experience. *The Medical Journal of Australia*, 209(5), 217–221. <https://doi.org/10.5694/mja18.00023>
  16. Clinical pharmacology of cannabidiol in refractory epilepsy. (2020). ScienceDirect. <https://doi.org/10.7399/fh.11390>
  17. Coppola, A., Moore-Ramdin, L., Navetta, M., & Samanta, D. (2026). A systematic review of highly purified cannabidiol in developmental and epileptic encephalopathies and complex treatment-resistant epilepsies: Changes in seizure frequency and adverse events. *Epilepsy Research*, 220, 107731. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2026.107731>
  18. D'Onofrio, G., Kuchenbuch, M., Camus, C. H., Desnous, B., Staath, V., Napuri, S., Ville, D., Pedespan, J., Lépine, A., Cances, C., De Saint-Martin, A., Teng, T., Chemaly, N., Milh, M., Villeneuve, N., & Nabbout, R. (2020). Slow titration of cannabidiol Add-On in Drug-Resistant epilepsies can improve safety with maintained efficacy in an Open-Label study. *Frontiers in Neurology*, 11, 829. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00829>
  19. Dale, T., Downs, J., Olson, H., Bergin, A. M., Smith, S., & Leonard, H. (2019). Cannabis for refractory epilepsy in children: A review focusing on CDKL5 Deficiency Disorder. *Epilepsy Research*, 151, 31–39. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2019.02.001>
  20. Desnous, B., Beretti, T., Muller, N., Neveu, J., Villeneuve, N., Lépine, A., Daquin, G., & Milh, M. (2023). Efficacy and tolerance of cannabidiol in the treatment of epilepsy in patients with Rett syndrome. *Epilepsia Open*, 9(1), 397–403. <https://doi.org/10.1002/epi4.12796>
  21. Devinsky, O., Patel, A. D., Cross, J. H., Villanueva, V., Wirrell, E. C., Privitera, M., Greenwood, S. M., Roberts, C., Checketts, D., VanLandingham, K. E., & Zuberi, S. M. (2018). Effect of cannabidiol on drop seizures in the Lennox–Gastaut syndrome. *New England Journal of Medicine*, 378(20), 1888–1897. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1714631>
  22. Devinsky, O., Verducci, C., Thiele, E. A., Laux, L. C., Patel, A. D., Filloux, F., Szaflarski, J. P., Wilfong, A., Clark, G. D., Park, Y. D., Seltzer, L. E., Bebin, E. M., Flamini, R., Wechsler, R. T., & Friedman, D. (2018b). Open-label use of highly purified CBD (Epidiolex®) in patients with CDKL5 deficiency disorder and Aicardi, Dup15q, and Doose syndromes. *Epilepsy & Behavior*, 86, 131–137. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.05.013>
  23. Eltze, C., Alshehhi, S., Ghfeli, A. A., Vyas, K., Saravanai-Prabu, S., Gusto, G., Khachatryan, A., Martinez, M., & Desurkar, A. (2024). 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*, 29, 100731. <https://doi.org/10.1016/j.ebr.2024.100731>
  24. Erridge, S., Holvey, C., Coomber, R., Hoare, J., Khan, S., Platt, M. W., Rucker, J. J., Weatherall, M. W., Beri, S., & Sodergren, M. H. (2022). Clinical Outcome Data of Children Treated with Cannabis-Based Medicinal Products for Treatment Resistant Epilepsy—Analysis from the UK Medical Cannabis Registry. *Neuropediatrics*, 54(03), 174–181. <https://doi.org/10.1055/a-2002-2119>
  25. Errington, A., Stohr, T., & Lees, G. (2005). Voltage Gated ion Channels: Targets for Anticonvulsant Drugs. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 5(1), 15–30. <https://doi.org/10.2174/1568026053386872>
  26. Esposito, A., Falace, A., Wagner, M., Gal, M., Mei, D., Conti, V., Pisano, T., Aprile, D., Cerullo, M. S., De Fusco, A., Giovedì, S., Seibt, A., Magen, D., Polster, T., Eran, A., Stenton, S. L., Fiorillo, C., Ravid, S., Mayatepek, E., . . . Guerrini, R. (2019). Biallelic DMXL2 mutations impair autophagy and cause Ohtahara syndrome with progressive course. *Brain*, 142(12), 3876–3891. <https://doi.org/10.1093/brain/awz326>
  27. Gaspard, N., Hirsch, L. J., Sculier, C., Loddenkemper, T., Van Baalen, A., Lancrenon, J., Emmery, M., Specchio, N., Farias-Moeller, R., Wong, N., & Nabbout, R. (2018). New-onset refractory status epilepticus (NORSE) and febrile infection–related epilepsy syndrome (FIREs): State of the art and perspectives. *Epilepsia*, 59(4), 745–752. <https://doi.org/10.1111/epi.14022>
  28. Gaston, T. E., Ampah, S. B., Bebin, E. M., Grayson, L. P., Cutter, G. R., Hernando, K., & Szaflarski, J. P. (2021). Long-term safety and efficacy of highly purified cannabidiol for treatment refractory epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 117, 107862. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2021.107862>
  29. Georgieva, D., Langley, J., Hartkopf, K., Hawk, L., Margolis, A., Struck, A., Felton, E., Hsu, D., & Gidal, B. E. (2023). Real-world, long-term evaluation of the tolerability and therapy retention of Epidiolex® (cannabidiol) in patients with refractory epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 141, 109159. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2023.109159>

30. Guido, P. C., Riva, N., Caraballo, R., Reyes, G., Huaman, M., Gutierrez, R., Agostini, S., Delaven, S. F., Montilla, C. a. P., Bournissen, F. G., & Schaiquevich, P. (2020). Pharmacokinetics of cannabidiol in children with refractory epileptic encephalopathy. *Epilepsia*, 62(1), e7–e12. <https://doi.org/10.1111/epi.16781>
31. Hausman-Kedem, M., Menascu, S., & Kramer, U. (2018). Efficacy of CBD-enriched medical cannabis for treatment of refractory epilepsy in children and adolescents – An observational, longitudinal study. *Brain and Development*, 40(7), 544–551. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2018.03.013>
32. Herlopian, A., Hess, E. J., Barnett, J., Geffrey, A. L., Pollack, S. F., Skirvin, L., Bruno, P., Sourbron, J., & Thiele, E. A. (2020). Cannabidiol in treatment of refractory epileptic spasms: An open-label study. *Epilepsy & Behavior*, 106, 106988. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.106988>
33. Huntsman, R. J., Tang-Wai, R., & Shackelford, A. E. (2019). Cannabis for pediatric epilepsy. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 37(1), 2–8. <https://doi.org/10.1097/wnp.0000000000000641>
34. Huntsman, R. J., Tang-Wai, R., Alcorn, J., Vuong, S., Acton, B., Corley, S., Laprairie, R., Lyon, A. W., Meier, S., Mousseau, D. D., Newmeyer, D., Prosser-Loose, E., Seifert, B., Tellez-Zenteno, J., Huh, L., Leung, E., & Major, P. (2019b). Dosage related efficacy and tolerability of cannabidiol in children with Treatment-Resistant Epileptic Encephalopathy: preliminary results of the CARE-E study. *Frontiers in Neurology*, 10, 716. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00716>
35. Hussain, S. A., Dlugos, D. J., Cilio, M. R., Parikh, N., Oh, A., & Sankar, R. (2019). Synthetic pharmaceutical grade cannabidiol for treatment of refractory infantile spasms: A multicenter phase-2 study. *Epilepsy & Behavior*, 102, 106826. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.106826>
36. Kim, S. H., Choi, H. S., Koo, C. M., Joo, B., Park, B., Lee, H. K., Lee, J. S., Kim, H. D., & Kang, H. (2022). Effects of cannabidiol on adaptive behavior and quality of life in pediatric patients with Treatment-Resistant Epilepsy. *Journal of Clinical Neurology*, 18(5), 547. <https://doi.org/10.3988/jcn.2022.18.5.547>
37. Klotz, K. A., Grob, D., Hirsch, M., Metternich, B., Schulze-Bonhage, A., & Jacobs, J. (2019). Efficacy and tolerance of synthetic cannabidiol for treatment of drug resistant epilepsy. *Frontiers in Neurology*, 10, 1313. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01313>
38. Klotz, K. A., Grob, D., Schönberger, J., Nakamura, L., Metternich, B., Schulze-Bonhage, A., & Jacobs, J. (2021). Effect of Cannabidiol on Interictal Epileptiform Activity and Sleep Architecture in Children with Intractable Epilepsy: A Prospective Open-Label Study. *CNS Drugs*, 35(11), 1207–1215. <https://doi.org/10.1007/s40263-021-00867-0>
39. Koo, C. M., Kim, S. H., Lee, J. S., Park, B., Lee, H. K., Kim, H. D., & Kang, H. (2020). Cannabidiol for treating Lennox-Gastaut syndrome and Dravet syndrome in Korea. *Journal of Korean Medical Science*, 35(50), e427. <https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e427>
40. Lakhani, V. V., Generaux, G., Howell, B. A., Longo, D. M., & Watkins, P. B. (2023). Assessing liver effects of cannabidiol and valproate alone and in combination using quantitative systems toxicology. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 114(5), 1006–1014. <https://doi.org/10.1002/cpt.3004>
41. Lattanzi, S., Brigo, F., Trinkka, E., Zaccara, G., Striano, P., Del Giovane, C., & Silvestrini, M. (2020). Adjunctive Cannabidiol in Patients with Dravet Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Efficacy and Safety. *CNS Drugs*, 34(3), 229–241. <https://doi.org/10.1007/s40263-020-00708-6>
42. Lattanzi, S., Trinkka, E., Russo, E., Striano, P., Citraro, R., Silvestrini, M., & Brigo, F. (2019). Cannabidiol as adjunctive treatment of seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome and Dravet syndrome. *Drugs of Today (Barcelona, Spain: 1998)*, 55(3), 177-196.
43. Laux, L. C., Bebin, E. M., Checketts, D., Chez, M., Flamini, R., Marsh, E. D., Miller, I., Nichol, K., Park, Y., Segal, E., Seltzer, L., Szaflarski, J. P., Thiele, E. A., & Weinstock, A. (2019). 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 Research*, 154, 13–20. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2019.03.015>
44. Liu, S., He, Z., & Li, J. (2023). Long-term efficacy and adverse effects of cannabidiol in adjuvant treatment of drug-resistant epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, 16, 17562864231207755. <https://doi.org/10.1177/17562864231207755>
45. Lusawat, A., Khongkhatithum, C., Suwannachote, S., Katanyuwong, K., Fangsa-Ad, T., Anurat, K., Pattharathitikul, S., Thongmak, T., Thewamit, R., Sudachan, P., Rojanawatsirivej, A., Thampratankul, L., Sattaporn, C., Bunyatamma, P., Auvichayapat, N., Laohasaran, S., Anuroj, K., Kontun, S., Cheawchamprapan, K., . . . Visudtibhan, A. (2025). National Multicenter Cohort Study: Adjunctive Cannabidiol-Enriched Cannabis Oil for Pediatric Drug-Resistant Epilepsy Treatment in Thailand. *Pediatric Neurology*, 169, 59–68. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2025.04.015>

46. Marchese, F., Vari, M. S., Balagura, G., Riva, A., Salpietro, V., Verrotti, A., Citraro, R., Lattanzi, S., Minetti, C., Russo, E., & Striano, P. (2020). An open retrospective study of a standardized Cannabidiol Based-Oil in Treatment-Resistant epilepsy. *Cannabis and Cannabinoid Research*, 7(2), 199–206. <https://doi.org/10.1089/can.2019.0082>
47. Martínez-Aguirre, C., Carmona-Cruz, F., Velasco, A. L., Velasco, F., Aguado-Carrillo, G., Cuéllar-Herrera, M., & Rocha, L. (2020). Cannabidiol acts at 5-HT1A receptors in the human brain: Relevance for treating temporal lobe epilepsy. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 14, 611278. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2020.611278>
48. Miller, I., Scheffer, I. E., Gunning, B., Sanchez-Carpintero, R., Gil-Nagel, A., Perry, M. S., Saneto, R. P., Checketts, D., Dunayevich, E., Knappertz, V., & Group, F. T. G. S. (2020). Dose-Ranging Effect of Adjunctive Oral Cannabidiol vs Placebo on Convulsive Seizure Frequency in Dravet Syndrome. *JAMA Neurology*, 77(5), 613. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.0073>
49. Mitelpunkt, A., Kramer, U., Kedem, M. H., Fink, E. Z., Orbach, R., Chernuha, V., Fattal-Valevski, A., Deutsch, L., Heffetz, D., & Sacks, H. (2019). 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 & Behavior*, 98(Pt A), 233–237. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.07.007>
50. Mr, M., M, C., & Y, A. K. (2023, July 3). Landau-Kleffner Syndrome. Abstract - Europe PMC. <https://europepmc.org/article/NBK/nbk547745>
51. Nabbout, R., Arzimanoglou, A., Auvin, S., Berquin, P., Desurkar, A., Fuller, D., Nortvedt, C., Pulitano, P., Rosati, A., Soto, V., Villanueva, V., & Cross, J. H. (2023). Retrospective chart review study of use of cannabidiol (CBD) independent of concomitant clobazam use in patients with Lennox-Gastaut syndrome or Dravet syndrome. *Seizure*, 110, 78–85. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2023.05.003>
52. Neubauer, D., Benedik, M. P., & Osredkar, D. (2018). Cannabidiol for treatment of refractory childhood epilepsies: Experience from a single tertiary epilepsy center in Slovenia. *Epilepsy & Behavior*, 81, 79–85. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.02.009>
53. Pamplona, F. A., Da Silva, L. R., & Coan, A. C. (2018). Potential Clinical Benefits of CBD-Rich cannabis extracts over Purified CBD in Treatment-Resistant Epilepsy: Observational Data Meta-analysis. *Frontiers in Neurology*, 9, 759. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00759>
54. Park, Y. D., Linder, D. F., Pope, J., Flamini, J. R., Moretz, K., Diamond, M. P., & Long, S. A. (2020). Long-term efficacy and safety of cannabidiol (CBD) in children with treatment-resistant epilepsy: Results from a state-based expanded access program. *Epilepsy & Behavior*, 112, 107474. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.107474>
55. Perry, M. S. (2019). Don't Fear the Reefer—Evidence Mounts for Plant-Based Cannabidiol as Treatment for Epilepsy. *Epilepsy Currents/Epilepsy Currents*, 19(2), 93–95. <https://doi.org/10.1177/1535759719835671>
56. Pietrafusa, N., Ferretti, A., Trivisano, M., De Palma, L., Calabrese, C., Pavia, G. C., Tondo, I., Cappelletti, S., Vigeveno, F., & Specchio, N. (2019). Purified Cannabidiol for Treatment of Refractory Epilepsies in Pediatric Patients with Developmental and Epileptic Encephalopathy. *Pediatric Drugs*, 21(4), 283–290. <https://doi.org/10.1007/s40272-019-00341-x>
57. Poisson, K., Wong, M., Lee, C., & Cilio, M. R. (2019). Response to cannabidiol in epilepsy of infancy with migrating focal seizures associated with KCNT1 mutations: An open-label, prospective, interventional study. *European Journal of Paediatric Neurology*, 25, 77–81. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2019.12.024>
58. Raucci, U., Pietrafusa, N., Paolino, M. C., Di Nardo, G., Villa, M. P., Pavone, P., Terrin, G., Specchio, N., Striano, P., & Parisi, P. (2020). Cannabidiol treatment for refractory epilepsies in pediatrics. *Frontiers in Pharmacology*, 11, 586110. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.586110>
59. Reithmeier, D., Tang-Wai, R., Seifert, B., Lyon, A. W., Alcorn, J., Acton, B., Corley, S., Prosser-Loose, E., Mousseau, D. D., Lim, H. J., Tellez-Zenteno, J., Huh, L., Leung, E., Carmant, L., & Huntsman, R. J. (2018). The protocol for the Cannabidiol in children with refractory epileptic encephalopathy (CARE-E) study: a phase 1 dosage escalation study. *BMC Pediatrics*, 18(1), 221. <https://doi.org/10.1186/s12887-018-1191-y>
60. Sands, TT, Rahdari, S., Oldham, MS et al. Seguridad, tolerabilidad y eficacia a largo plazo del cannabidiol en niños con epilepsia refractaria: resultados de un programa de acceso ampliado en EE. UU. *CNS Drugs* 33 , 47–60 (2019). <https://doi.org/10.1007/s40263-018-0589-2>
61. Saranti, A., Dragoumi, P., Pavlogiannis, K., Pavlou, E., & Zafeiriou, D. (2025). Efficacy and safety of cannabidiol in children with developmental and epileptic encephalopathies: A systematic review. *Seizure*, 133, 114–127. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2025.10.001>

62. Savage, T. E., Sourbron, J., Bruno, P. L., Skirvin, L. A., Wolper, E. S., Anagnos, C. J., & Thiele, E. A. (2019). Efficacy of cannabidiol in subjects with refractory epilepsy relative to concomitant use of clobazam. *Epilepsy Research*, 160, 106263. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2019.106263>
63. Scheffer, I. E., Hulihan, J., Messenheimer, J., Ali, S., Keenan, N., Griesser, J., Gutterman, D. L., Sebree, T., & Sadleir, L. G. (2021). Safety and tolerability of transdermal cannabidiol gel in children with developmental and epileptic encephalopathies. *JAMA Network Open*, 4(9), e2123930. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.23930>
64. Shim, Y., Yang, D. H., Byeon, J. H., & Eun, B. (2026). Adjunctive cannabidiol in intractable pediatric epilepsy: A retrospective study on tolerability, efficacy, and safety across genetic and nongenetic etiologies. *Medicine*, 105(5), e47425. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000047425>
65. Solmi, M., De Toffol, M., Kim, J. Y., Choi, M. J., Stubbs, B., Thompson, T., Firth, J., Miola, A., Croatto, G., Baggio, F., Michelon, S., Ballan, L., Gerdle, B., Monaco, F., Simonato, P., Scocco, P., Ricca, V., Castellini, G., Fornaro, M., . . . Dragioti, E. (2023). Balancing risks and benefits of cannabis use: umbrella review of meta-analyses of randomised controlled trials and observational studies. *BMJ*, 382, e072348. <https://doi.org/10.1136/bmj-2022-072348>
66. Specchio, N., Auvin, S., Greco, T., Lagae, L., Nortvedt, C., & Zuberi, S. M. (2025). Clinically Meaningful Reduction in Drop Seizures in Patients with Lennox–Gastaut Syndrome Treated with Cannabidiol: Post Hoc Analysis of Phase 3 Clinical Trials. *CNS Drugs*, 39(10), 1025–1036. <https://doi.org/10.1007/s40263-025-01201-8>
67. Szaflarski, J. P., Bebin, E. M., Comi, A. M., Patel, A. D., Joshi, C., Checketts, D., Beal, J. C., Laux, L. C., De Boer, L. M., Wong, M. H., Lopez, M., Devinsky, O., Lyons, P. D., Zentil, P. P., Wechsler, R., & Group, C. E. S. (2018). Long-term safety and treatment effects of cannabidiol in children and adults with treatment-resistant epilepsies: Expanded access program results. *Epilepsia*, 59(8), 1540–1548. <https://doi.org/10.1111/epi.14477>
68. Szaflarski, J. P., Devinsky, O., Lopez, M., Park, Y. D., Zentil, P. P., Patel, A. D., Thiele, E. A., Wechsler, R. T., Checketts, D., & Sahebkar, F. (2022). Long-term efficacy and safety of cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsies: Four-year results from the expanded access program. *Epilepsia*, 64(3), 619–629. <https://doi.org/10.1111/epi.17496>
69. Thiele, E. A., Marsh, E. D., French, J. A., Mazurkiewicz-Beldzinska, M., Benbadis, S. R., Joshi, C., Lyons, P. D., Taylor, A., Roberts, C., Sommerville, K., Gunning, B., Gawlowicz, J., Lisewski, P., Beldzinska, M. M., Szewczyk, K. M., Steinborn, B., Zolnowska, M., Hughes, E., McLellan, A., . . . Wilfong, A. (2018). Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet*, 391(10125), 1085–1096. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)30136-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)30136-3)
70. Thompson, M. D., Martin, R. C., Grayson, L. P., Ampah, S. B., Cutter, G., Szaflarski, J. P., & Bebin, E. M. (2020). Cognitive function and adaptive skills after a one-year trial of cannabidiol (CBD) in a pediatric sample with treatment-resistant epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 111, 107299. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.107299>
71. Tzadok, M., Gur-Pollack, R., Florh, H., Michaeli, Y., Gilboa, T., Lezinger, M., Heyman, E., Chernuha, V., Gudis, I., Nissenkorn, A., Lerman-Sagie, T., Zeev, B. B., & Uliel-Sibony, S. (2023). Real-Life experience with purified cannabidiol treatment for refractory epilepsy: a multicenter retrospective study. *Pediatric Neurology*, 150, 91–96. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2023.10.012>
72. Tzadok, M., Hamed, N., Heimer, G., Zohar-Dayan, E., Rabinowicz, S., & Zeev, B. B. (2022). The Long-Term Effectiveness and Safety of Cannabidiol-Enriched oil in children with Drug-Resistant Epilepsy. *Pediatric Neurology*, 136, 15–19. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2022.06.016>
73. Uliel-Sibony, S., Hausman-Kedem, M., Fattal-Valevski, A., & Kramer, U. (2020). Cannabidiol-enriched oil in children and adults with treatment-resistant epilepsy—does tolerance exist? *Brain and Development*, 43(1), 89–96. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2020.06.018>
74. Valenzuela, G. R., Espeche, A., Fortini, S., Gamboni, B., Adi, J., Semprino, M., Fasulo, L., Galicchio, S., Cachia, P., Chacón, S., Calvo, A., Beltran, L., Bautista, C., & Caraballo, R. H. (2025). A multicenter study on the use of purified cannabidiol for children with treatment-resistant developmental and epileptic encephalopathies. *Epilepsy & Behavior*, 171, 110590. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2025.110590>
75. Valenzuela, G. R., Gallo, A., Calvo, A., Chacón, S., Fasulo, L., Galicchio, S., Adi, J., Fortini, P. S., & Caraballo, R. (2024). Purified cannabidiol as add-on therapy in children with treatment-resistant infantile epileptic spasms syndrome. *Seizure*, 115, 94–99. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2024.01.010>

76. Villanueva, V., García-Ron, A., Smeyers, P., Arias, E., Soto, V., García-Peñas, J. J., González-Alguacil, E., Sayas, D., Serrano-Castro, P., Garces, M., Hampel, K., Tomás, M., Lara, J., De Toledo, M., Barceló, I., Aledo-Serrano, A., Gil-Nagel, A., Iacampo, L., Falip, M., . . . López-González, F. J. (2022). Outcomes from a Spanish Expanded Access Program on cannabidiol treatment in pediatric and adult patients with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 137(Pt A), 108958. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2022.108958>
77. Wheless, J. W., Dlugos, D., Miller, I., Oh, D. A., Parikh, N., Phillips, S., Renfro, J. B., Roberts, C. M., Saeed, I., Sparagana, S. P., Yu, J., Cilio, M. R., & Investigators, T. I. S. (2019). Pharmacokinetics and Tolerability of Multiple Doses of Pharmaceutical-Grade Synthetic Cannabidiol in Pediatric Patients with Treatment-Resistant Epilepsy. *CNS Drugs*, 33(6), 593–604. <https://doi.org/10.1007/s40263-019-00624-4>
78. Wijnen, B., Armstrong, N., Ramaekers, B., Witlox, W., Westwood, M., Fayter, D., Ryder, S., Buksnys, T., Worthy, G., Misso, K., Grimm, S., Kleijnen, J., & Joore, M. (2020). Cannabidiol for Adjuvant Treatment of Seizures Associated with Lennox–Gastaut Syndrome and Dravet Syndrome: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal. *PharmacoEconomics*, 38(10), 1043–1053. <https://doi.org/10.1007/s40273-020-00932-4>
79. Zafar, R., Schlag, A., Phillips, L., & Nutt, D. J. (2021). Medical cannabis for severe treatment resistant epilepsy in children: a case-series of 10 patients. *BMJ Paediatrics Open*, 5(1), e001234. <https://doi.org/10.1136/bmjpo-2021-001234>
80. Zilmer, M., & Olofsson, K. (2021). Cannabidiol treatment of severe refractory epilepsy in children and young adults. *PubMed*, 68(5). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33913416>