

## **El cannabis: tratamiento alternativo en pacientes pediátricos con epilepsia refractaria**

### **Cannabis: alternative treatment in pediatric patients with refractory epilepsy**

Diana Aracely Sánchez Alquina<sup>1</sup>, Lino Patricio Guamán Yupangui<sup>2</sup>.

<sup>1</sup> Máster Universitario en Seguridad Clínica del Paciente y Calidad de Atención Sanitaria, Docente de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, Quito-Ecuador, <https://orcid.org/0000-0002-8783-5355> [dianis\\_san@yahoo.com](mailto:dianis_san@yahoo.com)

<sup>2</sup> Pediatra, Médico especialista de Pichincha Humana, Quito-Ecuador, <https://orcid.org/0000-0002-1123-3235> [lgavedepaso@hotmail.com](mailto:lgavedepaso@hotmail.com)

**Resumen:** Las epilepsias resistentes a los antiepilépticos convencionales en edad pediátrica son cada vez más frecuentes y provocan un deterioro cognitivo progresivo y una mala calidad de vida de quienes lo padecen, esto promueve a buscar tratamientos alternativos como el uso del cannabis, impulsados principalmente por el atractivo de un producto natural y los informes anecdóticos de curas milagrosas. Objetivo: Identificar el uso del cannabis como tratamiento alternativo en pacientes pediátricos con epilepsia refractaria a través de una revisión bibliográfica científica. Metodología: la recolección de datos se llevó a cabo a través de una revisión bibliográfica integrativa y avanzada, se consideraron artículos publicados los últimos cinco años en revistas de pediatría de los países de Norteamérica, Latinoamérica, Europa y Oceanía, se aplicó el filtro de tres idiomas: español, inglés y portugués, se utilizaron los descriptores: Cannabis, Epilepsia refractaria, Niños y Uso de la marihuana. Resultados: el cannabidiol disminuye la frecuencia de convulsiones en la población pediátrica con epilepsia refractaria, al utilizarlo como coadyuvante con otros antiepilépticos se incrementa la respuesta al tratamiento, las principales reacciones adversas al uso de cannabidiol son fatiga y diarrea. Conclusión: el uso del cannabidiol disminuye la frecuencia de las convulsiones en los niños con epilepsia refractaria, sin embargo, la bibliografía disponible no es concluyente por lo que es necesario continuar con más investigaciones al respecto.

**Palabras clave:** Cannabis, Tratamiento alternativo, Pacientes pediátricos, Epilepsia refractaria.

**Abstract:** Epilepsies resistant to conventional antiepileptics in pediatric age are increasingly frequent and cause progressive cognitive deterioration and a poor quality of life for those who suffer from it, this encourages the search for alternative treatments such as the use of cannabis, mainly driven by attractiveness of a natural product and anecdotal reports of miracle cures. Objective: To identify the use of cannabis as an alternative treatment in pediatric patients with refractory epilepsy through a scientific bibliographic review. Methodology: the data collection was carried out through an integrative and advanced bibliographic review, articles published in the last five years in pediatric journals of the countries of North America, Latin America, Europe and Oceania were considered, the three filter was applied Languages: Spanish, English and Portuguese, the descriptors were used: Cannabis, Refractory Epilepsy, Children and Use of marijuana. Results: Cannabidiol decreases the frequency of seizures in the pediatric population with refractory epilepsy. When

used as an additive with other antiepileptics, the response to treatment is increased, the main adverse reactions to the use of cannabidiol are fatigue and diarrhea. Conclusion: the use of cannabidiol decreases the frequency of seizures in children with refractory epilepsy, however, the available literature is not conclusive, so it is necessary to continue with more research in this regard.

**Keywords:** Cannabis, Alternative treatment, Pediatric patients, Refractory epilepsy.

## Introducción

El cannabis conocido también como marihuana, es una hierba originaria de Asia, abarca un género de plantas con flores y comprenden dos especies: cannabis sativa y cannabis indica. Constituye una de las drogas recreativas más reconocidas en nuestro planeta, aproximadamente 178 millones de personas menores de 15 años han consumido al menos una vez en su vida (Whiting et al., 2015) (Soto, n.d.).

La historia de la relación entre el hombre y el cannabis es milenaria, siendo una de las plantas más antiguas cultivadas para uso humano, se ha utilizado para la fabricación de cuerdas, textiles, fibras, uso recreativo y médico (Arzimanoglou, Bland, & Cross, 2020).

Hace 3800 años en tabletas sumerias se documentó su uso para el tratamiento de la epilepsia, a finales del siglo XIX médicos estadounidenses y británicos informaron que el uso del extracto de cannabis redujo la frecuencia de las convulsiones (Devinsky et al., 2016).

En la década de los años 60 del siglo pasado comienza la etapa moderna de la investigación del cannabis. Estas plantas complejas contienen más de cien cannabinoides biológicamente activos, pero sus dos compuestos mejor identificados son el tetrahidrocannabinol (THC) y el cannabidiol (CBD), el primero constituye el principal compuesto psicoactivo y a él se debe la clasificación como droga; mientras que el cannabidiol es el compuesto no psicoactivo utilizado con fines terapéuticos (Porcari, Fu, Doll, Carter, & Carson, 2018; Baron, 2015). Se puede consumir por vía oral, inhalatoria y en vaporización, se absorbe eficazmente en los pulmones llegando al torrente sanguíneo<sup>11</sup>, se ha informado que el CBD en aerosol produce efectos en 5 a 10 minutos con el 31 % de biodisponibilidad, es poco soluble en agua pero tiene gran afinidad por el tejido adiposo y puede acumularse a este nivel (Fasinu, Phillips, ElSohly, & Walker, 2016; H.J. et al., 2018; Plancarte-Sánchez, Mansilla-Olivares, De los Reyes-Pacheco, & Meneses-González, 2019).

Canadá, Estados Unidos de Norteamérica, Europa y Uruguay han legalizado el cannabis para uso medicinal (Whiting et al., 2015; Cruz-Cruz et al., 2017)

El trastorno neurológico crónico más frecuente en pediatría es la epilepsia y la que llama la atención es la resistente al tratamiento. Se denomina epilepsia resistente al tratamiento a la falta de remisión de las convulsiones al administrar dos fármacos correctamente seleccionados, usando dosis terapéuticas y que sean bien tolerados (Devinsky et al., 2016; Mas, 2019).

Se han introducido varias terapias farmacológicas, neuromodulación e intervenciones quirúrgicas pero no se ha logrado mejorar la calidad de vida de los niños con epilepsia resistente al tratamiento (Rosenberg, Tsien, Whalley, & Devinsky, 2015), en los niños que padecen esta enfermedad se incrementa la morbilidad y la carga para el estado es enorme.

El síndrome de Dravet, Lennox Gastaut, convulsiones febriles y las convulsiones asociadas a esclerosis tuberosa son las más difíciles de tratar, los fármacos antiepilépticos de

última generación, así como la dieta cetogénica, altas dosis de esteroides y terapias de neuroestimulación ofrecen un control limitado para estas enfermedades (Reithmeier et al., 2018).

El manejo de la epilepsia infantil resistente al tratamiento se vuelve preocupante cuando se utilizan múltiples fármacos y a dosis muy altas y no se logra su control, las repercusiones son significativas principalmente en los primeros años de vida ya que afecta al desarrollo neurológico (Hussain et al., 2015), el fármaco ideal debe controlar las convulsiones de manera temprana y efectiva para asegurar un mejor desarrollo neurológico.

El uso de cannabis sativa de manera empírica ha sido documentado desde hace mucho tiempo para el tratamiento de la epilepsia, en la mayoría de los casos son reportes de percepción subjetiva de beneficio (Rozo Hernández e Izquierdo, 2014). En la sociedad el uso de la marihuana es objeto de una destacada atención impulsados principalmente por el atractivo de un producto natural y los informes anecdóticos de curas milagrosas.

En Canadá se está realizando un estudio en 28 niños con encefalopatía epiléptica resistente al tratamiento que tienen edades comprendidas entre 1 y 10 años, es un ensayo abierto de fase 1 de intensificación de dosis (Reithmeier et al., 2018). Con este estudio se pretende determinar si el extracto herbario de Cannabis enriquecido con canabidiol es seguro, bien tolerado y efectivo en niños con encefalopatía epiléptica resistente al tratamiento.

La eficacia del CBD de grado farmacéutico en niños con síndrome de Dravet y Lennox-Gastaut mostraron una eficacia similar a la de otros anticonvulsivos con una reducción del 50 % de la frecuencia de convulsiones, pero aún faltan datos sobre la dosis y la farmacocinética en la etapa pediátrica (Huntsman, Tang-Wai, & Shackelford, 2020).

Los primeros ensayos para CBD purificado (Epidiolex) se lanzaron como un programa de acceso ampliado en 2014 para pacientes con epilepsia refractaria, Szaflarskiet al. en 2018 publicó datos provisionales de 600 pacientes que usaron CBD durante un período de 96 semanas, revelando una reducción de los eventos convulsivos en un 51% principalmente en casos relacionados con el síndrome de Dravet, Lennox-Gastaut y el complejo de esclerosis tuberosa (Simona Lattanzi et al., 2018; Arzimanoglou et al., 2020).

En el año 2018 la FDA (Administración de medicamentos y alimentos) aprobó la solución oral de CBD denominada epidiolex para el tratamiento de las convulsiones asociadas con el síndrome de Lennox Gastaut y Síndrome de Dravet en pacientes mayores de dos años de edad, de la misma forma en julio de 2019 la EMA (Agencia europea de medicina) otorgó la autorización de comercialización del epidiolex para su uso como terapia complementaria en las convulsiones asociadas con el síndrome de Lennox Gastaut y Dravet (Kritiga Sekar & Pack, 2019; Specchio, Pietrafusa, & Cross, 2020). Estas medidas fueron tomadas debido a que en los 2 últimos años hubo un aumento del uso de extractos enriquecidos con CBD y CBD puro para trastornos convulsivos en niños sin controles analíticos obligatorios con una pronunciada variabilidad en las concentraciones.

Ante el incremento del uso de cannabinoides artesanales en la epilepsia pediátrica y la falta de estudios que revelen datos de su seguridad y utilidad se decidió realizar una investigación prospectiva en 32 niños con epilepsia refractaria. Se administró CBD a dosis de 10 mg/kg/día durante 12 semanas y se evaluaron la frecuencia de convulsiones y los niveles de CBD sérico, hubo una reducción del 50 % de la frecuencia de las convulsiones durante las últimas semanas en relación a las iniciales (Knupp et al., 2019).

En otro estudio abierto y comparativo en el uso de CBD para tratar la epilepsia se incluyeron 55 pacientes con edades comprendidas entre 1 y 30 años de edad con trastorno de deficiencia de CDKL5 y síndromes de Aicardi, Doose y Dup15q. Los pacientes fueron tratados en 11 instituciones desde enero de 2014 hasta diciembre de 2016 donde hubo una disminución de la frecuencia de las convulsiones desde el inicio del tratamiento con CBD, la dosis utilizada tuvo un rango entre 10 y 20 mg/kg/día por vía oral (Devinsky. et al., 2018). Este ensayo abierto de drogas proporciona evidencia de clase III para la seguridad y eficacia a largo plazo de la administración de CBD en pacientes con epilepsia resistente al tratamiento.

60 niños de 1 a 17 años de edad con epilepsia resistente al tratamiento recibieron una solución oral de CBD con dosis entre 5, 10 y 20 mg/kg/día durante 12 semanas administrados como complemento de su régimen de fármacos antiepilépticos donde hubo una disminución del 50 % de la frecuencia de las convulsiones, no se encontraron casos graves de intoxicación y el CBD fue bien tolerado (Wheless et al., 2019).

El objetivo de este estudio es identificar el uso del cannabis como tratamiento alternativo en pacientes pediátricos con epilepsia refractaria a través de una revisión bibliográfica científica. Se reconoce como problema de investigación la baja eficacia de los fármacos convencionales en el tratamiento de las epilepsias refractarias en los niños.

## Metodología

Se realizó una revisión bibliográfica integrativa de artículos en bases de datos con revistas en el campo de salud tales como PubMed, BVS/Medline, Cochrane Database, utilizando descriptores en ciencias de la salud (DeCS), y publicados en el tesoro de BVS, los mismos que fueron: Cannabis, Epilepsia refractaria, Niños y Uso de la marihuana, se aplicaron los siguientes filtros: idioma inglés, español y portugués, se consideraron publicaciones de los últimos cinco años (2015-2019), en revistas de pediatría de los países de Norteamérica, Europa, Asia y Oceanía.

Los artículos que cumplían los criterios con un título pertinente a lo que se buscaba fueron guardados en tablas dinámicas en hojas de cálculo (Excel), de los artículos en los que el título no era claro, se procedía a leer el resumen, posterior a lo cual se realiza un nuevo filtro leyendo el cuerpo de los artículos. Para el desarrollo de este trabajo, también se apoyó en el programa Up ToDate, buscando las mejores opciones de tratamiento que recomendaban a nivel mundial en convulsiones presentadas en niños.

Inicialmente, se encontraron en las bases de datos SCIELO 38 artículos, MEDLINE/BSV 357 artículos, COCHRANE 397 artículos y en GOOGLE SCHOLAR 449, sin embargo, se seleccionaron 21 artículos de acuerdo a los criterios de inclusión establecidos, para su análisis. (Tabla 1).

Tabla 1. Artículos localizados

| Bases de datos | SCIELO                       | MEDLINE/<br>BVS          | COCHRA<br>NE                  | GOOGLE<br>SCHOLAR            | Total |
|----------------|------------------------------|--------------------------|-------------------------------|------------------------------|-------|
| Descriptores   | Cannabis<br>AND<br>Epilepsia | Niños<br>AND<br>Cannabis | Uso de la<br>marihuana<br>AND | Niños AND<br>Cannabis<br>AND |       |

|                                                                                                            | refractaria<br>AND niños | AND<br>Epilepsia<br>refractaria | Niños<br>AND<br>Epilepsia | Epilepsia |           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|---------------------------------|---------------------------|-----------|-----------|
| Artículos encontrados                                                                                      | 38                       | 357                             | 397                       | 449       | 1806      |
| Artículos seleccionados de acuerdo a los criterios de inclusión                                            | 3                        | 44                              | 34                        | 20        | 99        |
| Artículos seleccionados de acuerdo a la adherencia a la temática y afinidad a la pregunta de investigación | 4                        | 5                               | 4                         | 8         | 21        |
| Artículos repetidos entre las bases de datos                                                               |                          |                                 |                           |           | 9         |
| <b>Total artículos válidos (Muestra)</b>                                                                   |                          |                                 |                           |           | <b>21</b> |

En el análisis de la calidad se consideró la introducción, metodología, resultados y discusión, los artículos considerados como válidos fueron archivados en una tabla diseñada por los investigadores. Para determinar la validez de los artículos se consideraron los criterios de rigor científico como: consistencia, coherencia, pertinencia y originalidad (Varela Ruiz & Vives Varela, 2016).

Los datos fueron reflejados en tablas organizadas que contenían los siguientes ítems: nombre del autor y año, propósito, muestra, medición, tratamiento, resultados y hallazgos.

Se seleccionaron 21 artículos que incluyen ensayos controlados aleatorizados, no aleatorizados y revisión de literatura reciente relacionadas al uso del cannabis en el tratamiento de la epilepsia refractaria en niños de varios países de Europa, Asia, Oceanía y América.

La presente revisión no necesita ser sometida a una revisión de un Comité de Ética, por tratarse de un análisis de artículos de conocimiento público.

## Resultados

Luego de la revisión de los ensayos controlados aleatorizados, no aleatorizados y literatura reciente la mayoría de autores sugieren que el cannabidiol disminuye la frecuencia de convulsiones en la población pediátrica con epilepsias refractarias al tratamiento convencional principalmente en el síndrome de Dravet y Lenox Gastaut (Devinsky. et al., 2018; Reithmeier et al., 2018; Dale et al., 2019; Silvestro, Mammana, Cavalli, Bramanti, & Mazzone, 2019; Huntsman et al., 2020).

El CBD se administra por vía oral como una solución de aceite, en estudios abiertos se utilizaron dosis máxima de 25 mg / kg / día, en estudios controlados se usaron dosis más altas

de hasta 50 mg / kg / día, sin embargo, los estudios sobre el síndrome de Lennox-Gastaut muestran que una proporción significativa de niños responde a dosis de tan solo 10 mg / kg / día; por lo tanto, se recomienda una estrategia de "inicio lento" y "aumento según el caso". Se debe iniciar con 5 mg / kg / día, aumentar a 10 mg / kg / día después de dos semanas, revisar la respuesta clínica y los efectos adversos, permanecer con esta dosis si es efectiva, de lo contrario aumente la dosis de 5 mg / kg / día de acuerdo a la tolerancia hasta un máximo de 20-25 mg / kg / día (Treat, Chapman, Colborn, & Knupp, 2017; Devinsky, Verducci, Tiele, & Laux, 2018; Arzimanoglou et al., 2020).

Al utilizar el CBD como coadyuvante con otros antiepilépticos hubo incremento de las enzimas hepáticas, ictericia y trombocitopenia, pero estas alteraciones se resolvieron al suspender el antiepiléptico, existe interacción entre el uso del CBD y clobazam, las principales reacciones adversas al uso de CBD son fatiga y diarrea, sin embargo hubo un incremento del apetito en algunos pacientes (Rosenberg et al., 2015; Porcari et al., 2018; Elliott et al., 2018; Krithiga Sekar & Pack, 2019).

El hallazgo principal del estudio fue que el CBD disminuye la frecuencia de las convulsiones en los niños con epilepsia refractaria, dentro de la revisión bibliográfica realizada se obtuvieron 21 artículos que cumplieron los criterios de inclusión propuestos y se muestran a continuación:

Tabla 2. Artículos de interés encontrados

| Título del artículo                                                                                                                                                        | Autores                                                                                                                                 | Revista             | Año  | Hallazgos                                                                                                                                                                    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Perceived efficacy of cannabidiol-enriched cannabis extracts for treatment of pediatric epilepsy: A potential role for infantile spasms and Lennox-Gastaut syndrome</b> | Shaun A. Hussain *, Raymond Zhou, Catherine Jacobson, Julius Weng, Emily Cheng, Johnson Lay, Phoebe Hung, Jason T. Lerner, Raman Sankar | Epilepsy & Behavior | 2015 | El 85% de todos los padres de niños que recibieron CBD informaron una reducción en la frecuencia de las convulsiones, y el 14% informó la libertad total de las convulsiones |
| <b>Drug-drug interaction between clobazam and cannabidiol in children with refractory epilepsy</b>                                                                         | 1Alexandra L. Geffrey, 1Sarah F. Pollack, Patricia L. Bruno, and Elizabeth A. Thiele                                                    | Epilepsia           | 2015 | El CBD es un tratamiento seguro y efectivo de la epilepsia refractaria en pacientes que reciben tratamiento con CLB (clobazam)                                               |

|                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                    |      |                                                                                                                                                                                                              |
|---------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Epilepsia en la infancia y la adolescencia</b>                         | P. Tirado Requero, M. Alba Jiménez                                                                                                                                                                                                                                                                    | Pediatría Integral                                 | 2015 | El clobazam, corticoides, bromuros y cannabinoides han demostrado eficacia en la epilepsia tipo síndrome de Dravet                                                                                           |
| <b>Cannabinoids and Epilepsy</b>                                          | Evan C. Rosenberg1 & Richard W. Tsien1 & Benjamin J. Whalley2 & Orrin Devinsky3                                                                                                                                                                                                                       | Neurotherapeutics                                  | 2015 | Los estudios sugieren que el CBD evita los efectos psicoactivos del sistema endocannabinoide para proporcionar un tratamiento terapéutico prometedor y bien tolerado para el tratamiento de las convulsiones |
| <b>Cannabinoids for Medical Use A Systematic Review and Meta-analysis</b> | Penny F. Whiting, PhD; Robert F. Wolff, MD; Sohan Deshpande, MSc; Marcello Di Nisio, PhD; Steven Duffy, PgD; Adrian V. Hernandez, MD, PhD; J. Christiaan Keurentjes, MD, PhD; Shona Lang, PhD; Kate Misso, MSc; Steve Ryder, MSc; Simone Schmidlkofer, MSc; MarieWestwood, PhD; Jos Kleijnen, MD, PhD | JAMA - Journal of the American Medical Association | 2015 | Hubo un mayor riesgo de eventos adversos a corto plazo con cannabinoides, incluidos los efectos adversos graves.                                                                                             |

|                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                      |      |                                                                                                                                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Current Status and Prospects for Cannabidiol Preparations as New Therapeutic Agents</b>                              | Pius S. Fasinu,1* Sarah Phillips,1 Mahmoud A. ElSohly,1,2 and Larry A. Walker,1,3                                                                                                                                                                                                                                                                           | Pharmacotherapy      | 2016 | El CBD exhibe propiedades neuroprotectoras, antiepilépticas, ansiolíticas, antipsicóticas y antiinflamatorias                                                                                                               |
| <b>Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial</b>                    | Orrin Devinsky*, Eric Marsh*, Daniel Friedman*, Elizabeth Thiele, Linda Laux, Joseph Sullivan, Ian Miller, Robert Flamini, Angus Wilfong, Francis Filloux, Matthew Wong, Nicole Tilton, Patricia Bruno, Judith Bluvstein, Julie Hedlund, Rebecca Kamens, Jane Maclean, Srishti Nangia, Nilika Shah Singhal, Carey A Wilson, Anup Patel, Maria Roberta Cilio | The Lancet Neurology | 2016 | Nuestros hallazgos sugieren que el cannabidiol podría reducir la frecuencia de las convulsiones y podría tener un perfil de seguridad adecuado en niños y adultos jóvenes con epilepsia altamente resistente al tratamiento |
| <b>Factores epidemiológicos asociados a la aparición de trastornos conductuales en niños y adolescentes epilépticos</b> | Dra. Nuris María Rueda Macías, Dr. Jorge Armando Poll Pineda y Dr. Armando Poll Rueda                                                                                                                                                                                                                                                                       | Medisan              | 2016 | El funcionamiento familiar disfuncional resultó ser el único factor de riesgo modificable asociado a la alteración de la conducta en niños y adolescentes epilépticos                                                       |

|                                                                                                                                                        |                                                                                                                                           |              |                   |     |      |                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|-------------------|-----|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Therapeutic effects of cannabinoids in animal models of seizures, epilepsy, epileptogenesis, and epilepsy-related neuroprotection</b>               | Evan Rosenberg, Pabitra Patrab,1, Benjamin Whalleyb,*                                                                                     | C. H. and J. | Epilepsy Behavior | and | 2017 | El informe reciente de resultados positivos para el tratamiento con cannabidiol en dos ensayos clínicos de fase III en epilepsias resistentes al tratamiento proporciona evidencia fundamental de la eficacia clínica para el cannabinoide de una planta en la epilepsia |
| <b>An Australian nationwide survey on medicinal cannabis use for epilepsy: History of antiepileptic drug treatment predicts medicinal cannabis use</b> | Anastasia S. Suraev a, *, Lisa Todd b, Michael T. Bowen a, David J. Allsop a, Iain S. McGregor a, Carol Ireland b, Nicholas Lintzeris c,d | S.           | Epilepsy Behavior | and | 2017 | El número de fármacos antiepilépticos pasados que se probaron fue un predictor significativo del consumo de cannabis medicinal tanto en adultos como en niños con epilepsia                                                                                              |
| <b>Duration of use of oral cannabis extract in a cohort of pediatric epilepsy patients</b>                                                             | *Lauren Treat, *Kevin E. Chapman, †Kathryn L. Colborn, and *Kelly G. Knupp                                                                |              | Epilepsia         |     | 2017 | Se informaron eventos adversos (EA) en el 19% de los pacientes, siendo los efectos secundarios más comunes la somnolencia y el empeoramiento de las convulsiones                                                                                                         |
| <b>Cannabinoids in treatment-resistant epilepsy: A review</b>                                                                                          | Brooke K. O'Connell a, David Gloss, Orrin Devinsky                                                                                        | K.           | Epilepsy Behavior | and | 2017 | Los estudios abiertos con CBD de 100 mg / ml (Epidiolex®, GW Pharmaceuticals)                                                                                                                                                                                            |

|                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                |      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Factores asociados a epilepsia en niños en México: un estudio caso-control</b>                                                                                                       | Ma. del Rosario Cruz-Cruza, Jorge Gallardo-Elías, Sergio Paredes-Solís <sup>b,*</sup> , José Legorreta-Soberanis <sup>b</sup> , Miguel Flores-Moreno <sup>b</sup> y Neil Andersson <sup>b,c</sup>                                                | Boletín Médico del Hospital Infantil de México | 2017 | han proporcionado evidencia adicional de su eficacia junto con un perfil de seguridad adecuado (incluidas ciertas interacciones medicamentosas) en niños y adultos jóvenes<br>La asfixia al nacimiento y el reporte de infecciones de vías urinarias durante la gestación fueron factores asociados a epilepsia independientemente del antecedente de epilepsia en familiares de primer grado. |
| <b>Clasificación operacional de los tipos de crisis por la Liga Internacional contra la Epilepsia: Documento - Posición de la Comisión para Clasificación y Terminología de la ILAE</b> | *Robert S. Fisher, †J. Helen Cross, ‡Jacqueline A. French, §Norimichi Higurashi, ¶Edouard Hirsch, #Floor E. Jansen, **Lieven Lagae, ††Solomon L. Moshe, ‡‡Jukka Peltola, §§Eliane Roulet Perez, ¶¶Ingrid E. Scheffer, and ###***Sameer M. Zuberi | Epilepsia                                      | 2017 | La nueva clasificación de la epilepsia no representa un cambio fundamental, pero permite una mayor flexibilidad y transparencia al denominar los tipos de crisis                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>El aceite de cannabis</b>                                                                                                                                                            | Q.F. Juan José León Cam                                                                                                                                                                                                                          | Revista Sociedad Química del Perú.             | 2017 | En la elaboración del aceite de                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

|                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                      |                       |      |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|------|--|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                      |                       |      |  |  | cannabis con fines medicinales debe tomarse en cuenta tanto la variedad y la parte de la planta como el método de extracción que garanticen la calidad y el contenido de principios activos del producto, de tal manera que se pueda conocer con precisión la dosis y el tipo de cannabinoide que está recibiendo el paciente según la dolencia a tratar. |
| <b>Efficacy of artisanal preparations of cannabidiol for the treatment of epilepsy: Practical experiences in a tertiary medical center</b> | Giulia S. Porcari a,1, CaryFu b,1, Emily D. Doll b, Emma G. Carter b, RobertP. Carson b,                                                                             | Epilepsy and Behavior | 2018 |  |  | Los hallazgos respaldan la eficacia de las preparaciones artesanales de CBD en la reducción de las convulsiones con pocos efectos secundarios significativos                                                                                                                                                                                              |
| <b>Cannabis for pediatric epilepsy: protocol for a living systematic review</b>                                                            | Jesse Elliott1, Deirdre DeJean2, Tammy Clifford1,3, Doug Coyle1, Beth Potter1, Becky Skidmore4, Christine Alexander4, Alexander E. Repetski5, Bláthnaid McCoy6,7 and | Systematic Reviews    | 2018 |  |  | Ha aumentado el interés en el uso de cannabis medicinal como tratamiento para la epilepsia pediátrica, sin embargo, no ha habido una revisión exhaustiva de los beneficios y daños del consumo de cannabis en esta población                                                                                                                              |

|                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                   |      |                                                                                                                                                                                                                                                              |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>The protocol for the Cannabidiol in children with refractory epileptic encephalopathy (CARE-E) study: a phase 1 dosage escalation study</b> | George A. Wells <sup>1,8</sup><br>Darren Reithmeier <sup>1,2</sup> ,<br>Richard Tang-Wai <sup>1,3,4</sup> , Blair Seifert <sup>1,5</sup> ,<br>Andrew W. Lyon <sup>1,6</sup> , Jane Alcorn <sup>1,2</sup> , Bryan Acton <sup>1,7,8</sup> ,<br>Scott Corley <sup>1,9</sup> , Erin Prosser-Loose <sup>1,10</sup> ,<br>Darrell D. Mousseau <sup>1,11</sup> ,<br>Hyun J. Lim <sup>1,12</sup> , Jose Tellez-Zenteno <sup>1,13</sup> ,<br>Linda Huh <sup>14</sup> ,<br>Edward Leung <sup>15</sup> , Lionel Carmant <sup>16</sup> and<br>Richard J. Huntsman <sup>1,17*</sup> | BMC Pediatrics    | 2018 | Los médicos detallados a recomendar extractos de cannabis dada la falta de datos de seguridad de alta calidad, especialmente con respecto al potencial de daño causado por otros cannabinoides, como el $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC). |
| <b>Use of Cannabidiol in the Treatment of Epilepsy: Efficacy and Security in Clinical Trials</b>                                               | Serena Silvestro, Santa Mammana, Eugenio Cavalli, Placido Bramanti and Emanuela Mazzon *<br>IRCCS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Molecules         | 2019 | Los resultados de los estudios científicos obtenidos hasta ahora sobre el uso de CBD en aplicaciones clínicas podrían representar una esperanza para los pacientes que son resistentes a todos los fármacos antiepilépticos convencionales                   |
| <b>Cannabis for refractory epilepsy in children: A review focusing on CDKL5</b>                                                                | Tristan Dalea <sup>b</sup> , Jenny Downsb <sup>c</sup> ,<br>Heather Olson <sup>d</sup> ,<br>Ann Marie Bergind,                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Epilepsy Research | 2019 | La evidencia respaldada por el uso de cannabinoides, especialmente cannabidiol, en                                                                                                                                                                           |

|                                                                       |                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                          |
|-----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Deficiency Disorder</b>                                            | Stephanie Smithb, Helen Leonardb,*                                                                                                 | formas similares de epilepsia refractaria, incluidos los síndromes de Dravet y Lennox-Gastaut                                                                            |
| <b>Causas de crisis convulsivas un servicio urgencias pediátricas</b> | Saúl Villa-Bahena,1* Mario Enrique Rendón-Macías,2 José Iglesias-Leboreiro,1,3 Isabel Bernáldez-Zapata,3 Saúl Jesús Garza-Morales3 | Revista Mexicana de pediatría 2019                                                                                                                                       |
|                                                                       |                                                                                                                                    | En lactantes y preescolares predominaron las crisis febriles (41.2%). En los escolares y adolescentes las crisis recurrentes más frecuentes fueron por epilepsia (62.1%) |

## Discusión

El cannabidiol al ser uno de los cannabinoides de acción no psicoactiva recibe un gran interés gracias a sus aplicaciones médicas, el objetivo de este trabajo es evaluar su uso en la epilepsia severa resistente al tratamiento mediante la descripción de ensayos clínicos y la literatura reciente relacionados con su uso.

Los casos graves de convulsiones resistentes a los medicamentos convencionales dan lugar a que las preparaciones de cannabidiol estén presentes como una alternativa para su tratamiento, esto a su vez desata una ola de actividad legislativa en los diferentes países buscando su legalización para utilizar con fines terapéuticos y disminuir restricciones en su investigación. Las terapias basadas en el cannabis para tratar la epilepsia se han usado durante milenios, pero solo en los últimos años se ha empezado a recopilar información en base a ensayos aleatorios controlados con placebo.

Algunos estudios clínicos anecdóticos y descriptivos apuntan al potencial uso del cannabis en el tratamiento de las convulsiones asociadas con los síndromes epilépticos (Rosenberg et al., 2015; Fasinu et al., 2016; S. Lattanzi et al., 2019).

En los niños que padecen epilepsias resistentes al tratamiento al asociar CBD con otras drogas antiepilépticas disminuyen la frecuencia de las convulsiones y no provocan eventos adversos graves (Silvestro et al., 2019; Dale et al., 2019; Silvestro et al., 2019; Huntsman et al., 2020) . Su uso está relacionado a mejorar la calidad de vida de los pacientes con epilepsias refractarias.

La respuesta al uso del CBD en las diferentes formas de epilepsia refractaria al tratamiento convencional es variada. Hay una disminución percibida de eventos convulsivos al usar el extracto oral de cannabis durante un año, a excepción del síndrome de Dravet en los que hubo empeoramiento de las convulsiones (Treat et al., 2017).

En otros ensayos se encontraron datos diferentes en relación al estudio anterior, al administrar el cannabidiol a 4,3 mg/kg/día durante 6 a 8 meses en 117 niños el 85 % tuvo una reducción de la frecuencia de las convulsiones en casos de epilepsias refractarias

principalmente del síndrome de Dravet y Lennox Gastaut; además se reportaron aumento del sueño y el apetito con incremento del estado de alerta y ánimo (Hussain et al., 2015).

El uso de productos en base al extracto del cannabis en caso de epilepsia refractaria en niños incluidos el síndrome de Dravet y Lennox Gastaut disminuye la frecuencia de las convulsiones (Dale et al., 2019) (S. Lattanzi et al., 2019).

Al administrar cannabidiol durante 12 semanas en 162 niños con epilepsias refractarias al tratamiento los efectos adversos se presentaron en el 79 % ellos. Los principales eventos fueron somnolencia, disminución del apetito, diarrea y fatiga; sin embargo en el 36 % de los pacientes hubo disminución de la frecuencia de las convulsiones (Devinsky et al., 2016).

Algunos estudios intentan determinar la dosis terapéutica del cannabidiol para el manejo de las epilepsias resistentes al tratamiento, al utilizar 10 a 20 mg/kg/día se garantiza una eficacia y perfil de seguridad adecuados en niños que padecen síndrome de Dravet y Lennox Gastaut (O'Connell, Gloss, & Devinsky, 2017), este beneficio también se observa en otras patologías tan variadas como el trastorno de deficiencia de CDKL5 y síndromes de Aicardi, Doose y Dup15q (Devinsky. et al., 2018). El CBD tiene efectos beneficiosos en el control de las epilepsias refractarias en la mayoría de los estudios, al combinar con otros antiepiléptico convencionales se podría potenciar sus efectos.

La evidencia clínica y preclínica demuestra que los cannabinoides pueden usarse en combinación con otros antiepilépticos para reducir las convulsiones de manera efectiva, es el resultado de estudios abiertos en 10 centros de control de epilepsia del Reino Unido (Rosenberg et al., 2015), sin embargo es necesario realizar un monitoreo permanente ante la posibilidad de presentar reacciones adversas.

Los niños con epilepsia refractaria resistente al tratamiento tienen el riesgo de un deterioro cognitivo a largo plazo y mala calidad de vida, la terapia con cannabis enriquecida en varios estudios ha demostrado que disminuyen la frecuencia de las convulsiones por lo que en el año 2018 se inició un estudio de diseño multicéntrico CARE E en cuatro ciudades de Canadá con 24 niños con edades comprendidas entre 1 a 10 años, los resultados preliminares indican que 7 pacientes toleraron dosis de 10 – 12 mg/kg/día de CBD para reducir al 50 % la frecuencia de las convulsiones, estas dosis son bajas al comparar con otros estudios donde la donde la dosis máxima fue de 25 mg/kg/día (Reithmeier et al., 2018; Arzimanoglou et al., 2020).

Existen otros estudios con un rango más amplio para la dosificación del CBD que van desde 2 mg/kg/día, 5 mg/kg/día hasta 50 mg/kg/día y cumplen con el objetivo de reducir la frecuencia de las convulsiones con un perfil de seguridad adecuado en los niños y adultos jóvenes con epilepsia altamente resistente (Devinsky et al., 2016) (Dale et al., 2019), esto contrasta con otros estudios donde establecen como dosis máxima los 25 mg/kg/día de CBD. En una encuesta en el territorio nacional de Australia se establece que el 14 % de niños con epilepsia resistente al tratamiento usan productos en base a cannabis como alternativa al tratamiento convencional de los cuales el 71 % tuvo éxito en el tratamiento mediante la disminución de la frecuencia de las crisis convulsivas (Suraev et al., 2017; Macías, María, Pineda, Armando, y Rueda, 2016).

El uso del CBD es beneficioso en el tratamiento de las epilepsias refractarias según la mayoría de los artículos revisados, sin embargo algunos reportes fueron realizados mediante encuestas vía telefónica diseñadas para determinar experiencias subjetivas de uso, se

recomienda realizar controles con placebo (Hussain et al., 2015; León, 2017; Rosenberg, Patra, & Whalley, 2017).

El 17 de septiembre del 2019, la Asamblea Nacional del Ecuador aprueba la reforma al Código Penal Integral, en el que se elimina la sanción por la posesión de medicamentos que contengan como principio activo el cannabis, es así que se legaliza con fines medicinales, sin embargo, aún no existen guías de práctica clínica publicadas por el Ministerio de Salud Pública con recomendaciones sobre su uso y a la fecha tampoco se ha encontrado evidencia de uso aplicación en el país.

### Conclusiones

- El uso del CBD disminuye la frecuencia de las convulsiones en pacientes con epilepsia refractaria.
- El CBD se usa por vía oral con dosis bajas e incremento progresivo de acuerdo a la respuesta clínica y los efectos adversos.
- La dosis del CBD va desde 5 mg / kg / día hasta un máximo de 25 mg / kg / día.
- Al utilizar el CBD con otros antiepilépticos se incrementa la respuesta al tratamiento.
- Las principales reacciones adversas al uso de CBD son fatiga y diarrea.

### Conflicto de Intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

### Referencias

- Arzimanoglou, A., Bland, U., & Cross, H. (2020). *Epilepsy and cannabidiol: a guide to treatment*. 1–14. <https://doi.org/10.1684/epd.2020.1141>
- Baron, E. P. (2015). Comprehensive review of medicinal marijuana, cannabinoids, and therapeutic implications in medicine and headache: What a long strange trip it's been ... *Headache*, Vol. 55, pp. 885–916. <https://doi.org/10.1111/head.12570>
- Cruz-Cruz, M. del R., Gallardo-Elías, J., Paredes-Solís, S., Legorreta-Soberanis, J., Flores-Moreno, M., & Andersson, N. (2017). Factores asociados a epilepsia en niños en México: un estudio caso-control. *Boletín Médico Del Hospital Infantil de México*, 74(5), 334–340. <https://doi.org/10.1016/j.bmhmx.2017.05.006>
- 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(February), 31–39. <https://doi.org/10.1016/j.eplesyres.2019.02.001>
- Devinsky, O., Marsh, E., Friedman, D., Thiele, E., Laux, L., Sullivan, J., ... Cilio, M. R. (2016). Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. *The Lancet Neurology*, 15(3), 270–278. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00379-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00379-8)
- Devinsky, O., Verducci, C., Tiele, E., & Laux, L. (2018). Open-label use of highly purified CBD (Epidiolex®) in patients with CDKL5 deficiency disorder and Aicardi, Dup15q, and Doose syndromes. In *Epilepsy & Behavior* (pp. 131–137). Retrieved from <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1525505018301914?token=CF86BF09DC>

- 1EB040357FA33E093FEADAE6DCB9E8C81DC6570165601526EDA31F3A566E  
D6CC997129D5309E77E37B9B77
- Elliott, J., DeJean, D., Clifford, T., Coyle, D., Potter, B., Skidmore, B., ... Wells, G. A. (2018). Cannabis for pediatric epilepsy: Protocol for a living systematic review. *Systematic Reviews*, 7(1), 1–5. <https://doi.org/10.1186/s13643-018-0761-2>
- Fasinu, P. S., Phillips, S., ElSohly, M. A., & Walker, L. A. (2016). Current Status and Prospects for Cannabidiol Preparations as New Therapeutic Agents. *Pharmacotherapy*, 36(7), 781–796. <https://doi.org/10.1002/phar.1780>
- Geffrey, A. L., Pollack, S. F., Bruno, P. L., & Thiele, E. A. (2015). Drug-drug interaction between clobazam and cannabidiol in children with refractory epilepsy. *Epilepsia*, 56(8), 1246–1251. <https://doi.org/10.1111/epi.13060>
- H.J., L., K., B., W.M., O., K., G., K.P.J., B., M., F., ... W., H. (2018). Individualized prediction of seizure relapse and outcomes following antiepileptic drug withdrawal after pediatric epilepsy surgery. *Epilepsia*, 59(3), e28–e33. <https://doi.org/10.1111/epi.14020> LK  
<http://findit.library.jhu.edu/resolve?sid=EMBASE&issn=15281167&id=doi:10.1111%2Fepi.14020&atitle=Individualized+prediction+of+seizure+relapse+and+outcomes+following+antiepileptic+drug+withdrawal+after+pediatric+epilepsy+surgery&stitle=Epilepsia&title=Epilepsia&volume=59&issue=3&spage=e28&epage=e33&aualast=Lamberink&aufirst=Herm+J.&auinit=H.J.&aufull=Lamberink+H.J.&coden=EPILA&isbn=&pages=e28-e33&date=2018&auinit1=H&auinitm=J>
- Huntsman, R. J., Tang-Wai, R., & Shackelford, A. E. (2020). Cannabis for Pediatric Epilepsy. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 37(1), 2–8. <https://doi.org/10.1097/WNP.0000000000000641>
- Hussain, S. A., Zhou, R., Jacobson, C., Weng, J., Cheng, E., Lay, J., ... Sankar, R. (2015). Perceived efficacy of cannabidiol-enriched cannabis extracts for treatment of pediatric epilepsy: A potential role for infantile spasms and Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsy and Behavior*, 47, 138–141. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.04.009>
- Knupp, K. G., Rice, J. D., Helmkamp, L. J., Galinkin, J., Sempio, C., Jost, K., & Chapman, K. E. (2019). Prospective evaluation of oral cannabis extracts in children with epilepsy. *Seizure*, 72, 23–27. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2019.09.007>
- Lattanzi, S., Trinká, 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*, 55(3), 177. <https://doi.org/10.1358/dot.2019.55.3.2909248>
- Lattanzi, Simona, Brigo, F., Trinká, E., Zaccara, G., Cagnetti, C., Del Giovane, C., & Silvestrini, M. (2018). Efficacy and Safety of Cannabidiol in Epilepsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs*, Vol. 78, pp. 1791–1804. <https://doi.org/10.1007/s40265-018-0992-5>
- León, J. (2017). El aceite de cannabis. *Revista Sociedad Química Del Perú.*, 83(3), 261–263.
- Macías, R., María, N., Pineda, P., Armando, J., & Rueda, P. (2016). Factores epidemiológicos asociados a la aparición de trastornos conductuales en niños y adolescentes epilépticos. *Medisan*, 20(10), 2202–2208. Retrieved from <https://www.redalyc.org/pdf/3684/368447678002.pdf>

- Mas, M. J. (2019). Neuronas en crecimiento. Retrieved from <https://neuropediatra.org/2016/02/08/la-epilepsia-en-numeros/>
- Devinsky, O., Verducci, C., Thiele, E., Laux, L., Patel, A., Filloux, F., Szaflarski, J., Wilfong, A., Clark, G., Park, Y., Seltzer, L., Bebin, E., Flamini, R., Wechsler, R., & Friedman D. (2018). Open-label use of highly purified CBD (Epidiolex®) in patients with CDKL5 deficiency disorder and Aicardi, Dup15q, and Doose syndromes. *Epilepsy and Behavior*, 86, 131–137. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.05.013> LK - <http://limo.libis.be/resolver?&sid=EMBASE&issn=15255069&id=doi:10.1016%2Fj.yebeh.2018.05.013&atitle=Open-label+use+of+highly+purified+CBD+%28Epidiolex%C2%AE%29+in+patients+with+CDKL5+deficiency+disorder+and+Aicardi%2C+Dup15q%2C+and+Doose+syndromes&stitle=Epilepsy+Behav.&title=Epilepsy+and+Behavior&volume=86&issue=&spage=131&epage=137&aulast=Devinsky&aufirst=Orrin&aunit=O.&aufull=Devinsky+O.&coden=EBPEA&isbn=&pages=131-137&date=2018&aunit1=O&aunitm=>
- O'Connell, B. K., Gloss, D., & Devinsky, O. (2017). Cannabinoids in treatment-resistant epilepsy: A review. *Epilepsy and Behavior*, 70, 341–348. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.11.012>
- Plancarte-Sánchez, R., Mansilla-Olivares, A., De los Reyes-Pacheco, V. A., & Meneses-González, F. (2019). Aplicaciones terapéuticas por acción de los cannabinoides. *Gaceta Medica de Mexico*, 155(3), 307–318. <https://doi.org/10.24875/GMM.18004928>
- Porcari, G. S., Fu, C., Doll, E. D., Carter, E. G., & Carson, R. P. (2018). Efficacy of artisanal preparations of cannabidiol for the treatment of epilepsy: Practical experiences in a tertiary medical center. *Epilepsy and Behavior*, 80, 240–246. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.01.026>
- Reithmeier, D., Tang-Wai, R., Seifert, B., Lyon, A. W., Alcorn, J., Acton, B., ... Huntsman, R. J. (2018a). 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>
- Reithmeier, D., Tang-Wai, R., Seifert, B., Lyon, A. W., Alcorn, J., Acton, B., ... Huntsman, R. J. (2018b). The protocol for the Cannabidiol in children with refractory epileptic encephalopathy (CARE-E) study: A phase 1 dosage escalation study. *BMC Pediatrics*, 18(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/s12887-018-1191-y>
- Rosenberg, E. C., Patra, P. H., & Whalley, B. J. (2017). Therapeutic effects of cannabinoids in animal models of seizures, epilepsy, epileptogenesis, and epilepsy-related neuroprotection. *Epilepsy and Behavior*, 70, 319–327. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.11.006>
- Rosenberg, E. C., Tsien, R. W., Whalley, B. J., & Devinsky, O. (2015). Cannabinoids and Epilepsy. *Neurotherapeutics*, 12(4), 747–768. <https://doi.org/10.1007/s13311-015-0375-5>
- Rozo Hernández, V., & Izquierdo, Á. (2014). Caracterización de los factores de riesgo de pacientes con epilepsia de difícil control en un hospital de cuarto nivel en Bogotá-Colombia. *Acta Neurológica Colombiana*, 30(4), 234–239. Retrieved from <http://www.scielo.org.co/pdf/anco/v30n4/v30n4a02.pdf>

- Sekar, Krithiga, & Pack, A. (2019). Epidiolex as adjunct therapy for treatment of refractory epilepsy: a comprehensive review with a focus on adverse effects. *F1000Research*, 8, 234. <https://doi.org/10.12688/f1000research.16515.1>
- Sekar, Kritiga, & Pack, A. (2019). *Epidiolex as adjunct therapy for treatment of refractory epilepsy: a comprehensive review with a focus on adverse effects*. <https://doi.org/10.12688/f1000research.16515.1>
- Silvestro, S., Mammana, S., Cavalli, E., Bramanti, P., & Mazzon, E. (2019). Use of cannabidiol in the treatment of epilepsy: Efficacy and security in clinical trials. *Molecules*. <https://doi.org/10.3390/molecules24081459>
- Soto, V. (n.d.). *Perfil epidemiológico de los niños con epilepsia*. Retrieved from <https://www.medigraphic.com/pdfs/conapeme/pm-2000/pm0011i.pdf>
- Specchio, N., Pietrafusa, N., & j. Cross, H. (2020). Source of cannabinoids: what is available, what is used, and where does it come from? *Epileptic Disord* 2020, S1–S9. <https://doi.org/10.1684/epd.2019.1121>
- Suraev, A. S., Todd, L., Bowen, M. T., Allsop, D. J., McGregor, I. S., Ireland, C., & Lintzeris, N. (2017). An Australian nationwide survey on medicinal cannabis use for epilepsy: History of antiepileptic drug treatment predicts medicinal cannabis use. *Epilepsy and Behavior*, 70, 334–340. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.02.005>
- Treat, L., Chapman, K. E., Colborn, K. L., & Knupp, K. G. (2017). Duration of use of oral cannabis extract in a cohort of pediatric epilepsy patients. *Epilepsia*, 58(1), 123–127. <https://doi.org/10.1111/epi.13617>
- Varela Ruiz, M., & Vives Varela, T. (2016). Autenticidad y calidad en la investigación educativa cualitativa: multivocalidad. *Investigación En Educación Médica*, 5(19), 191–198. <https://doi.org/10.1016/j.riem.2016.04.006>
- Wheless, J. W., Dlugos, D., Miller, I., Oh, D. A., Parikh, N., Phillips, S., ... Cilio, M. R. (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>
- Whiting, P. F., Wolff, R. F., Deshpande, S., Di Nisio, M., Duffy, S., Hernandez, A. V., ... Kleijnen, J. (2015). Cannabinoids for medical use: A systematic review and meta-analysis. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 313(24), 2456–2473. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.6358>