

El papel de los cannabinoides en los trastornos del neurodesarrollo de niños y adolescentes

Francisca Dias de Freitas, Sofia Pimenta, Sara Soares, Diana Gonzaga, Inês Vaz-Matos, Catarina Prior

Introducción. Los trastornos del neurodesarrollo tienen una etiología multifactorial que resulta de la interacción entre factores biológicos y ambientales. La base biológica de muchos de estos trastornos se comprende sólo parcialmente, lo que hace que las intervenciones terapéuticas, especialmente las farmacológicas, sean particularmente difíciles. El impacto del cannabis medicinal en los trastornos neurológicos y psiquiátricos se ha estudiado durante mucho tiempo. Este estudio tuvo como objetivo revisar los estudios clínicos y preclínicos actualmente disponibles con respecto al uso de cannabinoides en trastornos del neurodesarrollo pediátrico y llamar la atención sobre el posible papel terapéutico del cannabidiol en este campo.

Desarrollo. El cannabidiol es un modulador del sistema endocannabinoide y ejerce sus efectos tanto en cerebros en desarrollo como en cerebros maduros a través de numerosos mecanismos. El cannabidiol tiene un límite de toxicidad relativamente alto, y la bibliografía actual sugiere que puede tener propiedades ansiolíticas, antipsicóticas y neuroprotectoras. La evidencia clínica sugiere que el tratamiento temprano con cannabidiol podría ser una terapia prometedora para los trastornos del desarrollo neurológico, incluida la discapacidad intelectual, los trastornos del espectro autista, los tics y el trastorno por déficit de atención/hiperactividad.

Conclusiones. Es de esperar que esta revisión llame la atención sobre un cuerpo emergente de evidencia sobre el potencial significativo del cannabidiol para mejorar de manera segura muchos de los síntomas comunes que afectan a niños y adolescentes con trastornos del neurodesarrollo, especialmente el trastorno del espectro autista.

Palabras clave. Cannabidiol. Cannabinoides. Neurodesarrollo. Sistema endocannabinoide. Trastorno del espectro autista. Trastornos del neurodesarrollo.

Introducción

El desarrollo cerebral es un período crucial de desarrollo cuando se producen numerosos cambios neurofisiológicos, como la neurogenia, la migración neuronal, el crecimiento axonal, la maduración dendrítica, el desarrollo de redes de células nerviosas y nuevas sinapsis, la mielinización y la proliferación de células gliales [1]. Por lo tanto, cualquier evento o experiencia durante este período afectará al fenotipo conductual y al desarrollo neurológico a largo plazo del individuo [1]. Los trastornos del neurodesarrollo tienen una etiología multifactorial que resulta de la interacción entre factores biológicos y ambientales. El impacto de las exposiciones perinatales en el cerebro en desarrollo es primordial.

El *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, quinta revisión de texto* (DSM-5-RT), reconoce seis categorías bajo el capítulo de trastornos del neurodesarrollo: discapacidad intelectual, trastornos de la comunicación, trastornos del espectro autista (TEA), trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH), trastornos espe-

cíficos del aprendizaje y trastornos motores del neurodesarrollo.

Estos pueden ocurrir en el contexto de un síndrome genético reconocido, como el síndrome de X frágil, el síndrome de Prader-Willi y el síndrome de delección 22q11.2. La bibliografía actual reconoce los trastornos del neurodesarrollo como una de las principales causas de morbilidad en los niños, que causan gran angustia a ellos y a sus familias, y que representan grandes costos para la sociedad [2]. La prevalencia de los trastornos del neurodesarrollo difiere según el estudio. Un metaanálisis reciente calculó una prevalencia mundial agrupada de TDAH del 7,2% entre los niños [3]. La prevalencia de la discapacidad intelectual oscila entre el 3,2% en todo el mundo y el 1,1% en Estados Unidos [4,5]. La coexistencia de más de un trastorno del neurodesarrollo es frecuente. Los estudios sugieren que aproximadamente el 4% de los niños afectados tiene al menos dos diagnósticos y un riesgo de dos a cuatro veces mayor de desarrollar un trastorno psiquiátrico en comparación con los niños de desarrollo típico [2,3].

Departamento de Pediatría.
Hospital da Senhora da Oliveira.
Guimarães (F. Dias de Freitas).
Departamento de Pediatría.
Centro Hospitalar do Tâmega
e Sousa. Penafiel (S. Pimenta).
Unidad de Neurodesarrollo.
Departamento de Pediatría.
Centro Materno-Infantil do
Norte-Centro Hospitalar
Universitário do Porto. Porto,
Portugal (S. Soares, D. Gonzaga,
I. Vaz-Matos, C. Prior).

Correspondencia:

Dra. Francisca Dias de Freitas.
Rua dos Cutileiros 114. 4835-044
Guimarães, Portugal.

E-mail:

franciscadiasdefreitas@gmail.
com

Acceptado tras revisión externa:
30.08.22.

Conflicto de intereses:

Las autoras declaran no tener
conflictos de interés.

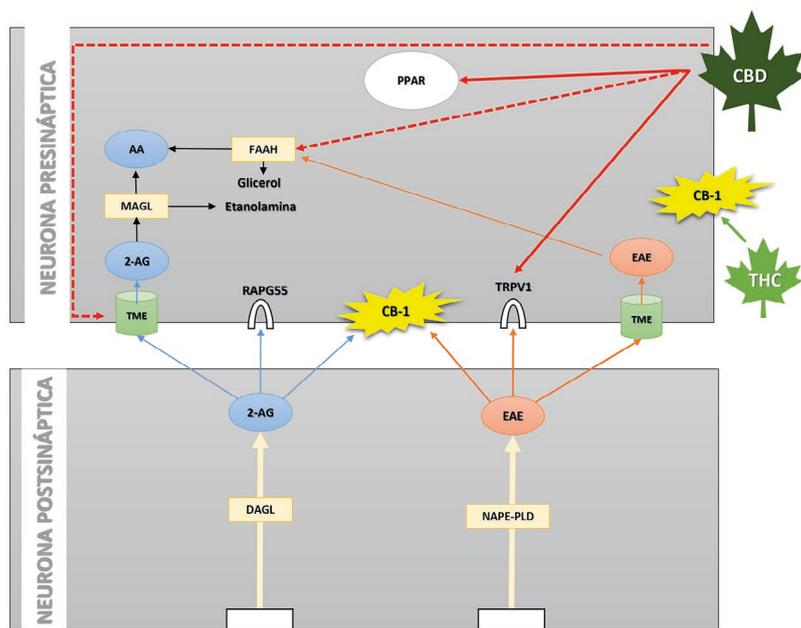
Cómo citar este artículo:

Dias de Freitas F, Pimenta S,
Soares S, Gonzaga D, Vaz-Matos I,
Prior AC. El papel de los
cannabinoides en los trastornos
del neurodesarrollo de niños y
adolescentes. Rev Neurol 2022;
75: 189-97. doi: 10.33588/
rn.7507.2022123.

English version available
at www.neurologia.com

© 2022 Revista de Neurología

Figura. Sistema endocannabinoide (ECB). La N-acil fosfatidiletanolamina fosfolipasa D (NAPE-PLD) produce anandamida (EAE) a partir de fosfolípidos de membrana en la neurona postsináptica. La diacilglicerol lipasa (DAGL) produce 2-araquidonoilglicerol (2-AG) a partir de fosfolípidos de membrana en la neurona postsináptica. Activa el receptor cannabinoide de tipo 1 (CB-1) y el agonista del receptor transitorio vaniloide-1 (TRPV1) en la neurona presináptica, y cruza el área de la sinapsis retrógradamente. La siguiente recaptación a la neurona presináptica por la EAE activa los receptores nucleares —receptor gamma activado por el proliferador de peroxisoma (PPAR)— y se produce la degradación por la hidrolasa de amidas de ácidos grasos (FAAH). El THC activa directamente el CB-1 e inhibe la FAAH y el transportador de membrana ECB (TME) (aumento de los niveles de EAE), el ligando endógeno de CB-1. Al igual que la EAE, el CBD activa los PPAR y TRPV1. (Adaptado de [5]).



Las comorbilidades conducen a un mayor compromiso en el rendimiento de los niños en los dominios social, académico y familiar, lo que provoca una menor calidad de vida y un peor pronóstico a largo plazo, con implicaciones en la elección del tratamiento. La base biológica de muchos de estos trastornos se comprende sólo parcialmente, lo que hace que las intervenciones terapéuticas, especialmente las farmacológicas, sean particularmente difíciles. Además, muchas opciones terapéuticas se basan en estudios realizados en sujetos neurotípicos, niños mayores y adultos. Se requieren nuevos tratamientos con asociaciones más claras entre la etiología y los factores biológicos para apoyar a estos individuos durante toda la vida. El impacto del cannabis medicinal en los trastornos neurológicos y psiquiátricos se ha estudiado durante mucho tiempo. Han surgido estudios con resultados variables

sobre los posibles efectos terapéuticos en los trastornos del neurodesarrollo [3]. El aumento en la aceptación de los beneficios médicos del cannabis ha cambiado las políticas gubernamentales a favor de la despenalización/legalización del cannabis en jurisdicciones como Canadá, Israel, Uruguay, la mayoría de los estados de Estados Unidos y Australia.

Los dos cannabinoides principales son el cannabidiol (CBD) y el Δ^9 -tetrahidrocannabinol (THC). Mientras que el THC es psicoactivo, al activar directamente el sistema endocannabinoide (ECB), el CBD no es psicoactivo. En los niños, la única evidencia científica sólida de la efectividad del CBD como opción terapéutica son dos síndromes epilépticos específicos: el síndrome de Dravet y el síndrome de Lennox-Gastaut [4,6].

Objetivos

Este estudio tuvo como objetivo revisar los estudios clínicos y preclínicos actualmente disponibles sobre el uso de cannabinoides en trastornos del neurodesarrollo pediátrico y llamar la atención sobre el posible papel terapéutico del CBD en este campo.

Desarrollo

Sistema endocannabinoide y cannabinoides

El sistema ECB se expresa ampliamente en el sistema nervioso central y desempeña un papel en la regulación de la plasticidad sináptica a través de la señalización retrógrada. Este sistema está compuesto por los receptores cannabinoides tipo 1 (CB-1, principalmente en el sistema nervioso) y de tipo 2 (CB-2, expresados principalmente en células inmunes), sus moléculas de señalización ECB (anandamida y 2-araquidonoilglicerol) y sus enzimas metabólicas (N-acil fosfatidiletanolamina fosfolipasa D, diacilglicerol lipasa, hidrolasa de amidas de ácidos grasos y monoacilglicerol lipasa) [1,4].

Los endocannabinoides se producen siempre que sea necesario en las neuronas postsinápticas y actúan como mensajeros de señalización retrógrados en cascadas cerebrales sobreexcitadas. A través de la activación de CB-1 localizada en las neuronas presinápticas, modulan la liberación sináptica de neurotransmisores en la hendidura sináptica, disminuyendo la actividad sináptica. Después de la recaptación de la neurona presináptica por el transportador de membrana ECB (TME), los endocannabinoides se hidrolizan inmediatamente.

El CBD es un modulador del sistema ECB y ejerce sus efectos tanto en cerebros en desarrollo como en cerebros maduros a través de numerosos mecanismos (Figura). El CBD puede modular el sistema ECB directamente a través de CB-1 e indirectamente al regular los niveles de endocannabinoides como el agonista del receptor transitorio vaniloide-1, facilitando la transmisión serotoninérgica a través de los receptores 5-HT1A e interactuando con el receptor y activado por el proliferador de peroxisoma a través del receptor acoplado a proteínas G (como RAPG55, RAPG3, RAPG6 y RAPG12).

A diferencia del THC, que activa directamente el sistema ECB a través de CB-1, el CBD inhibe la hidrolasa de amidas de ácidos grasos y la TME, aumentando los niveles de anandamida, el ligando endógeno de CB-1 y, por lo tanto, activando indirectamente el sistema ECB. Al igual que la anandamida, el CBD activa los receptores gamma activados por el proliferador de peroxisoma y los agonistas del receptor transitorio vaniloide-1 [4].

El CBD tiene un límite de toxicidad relativamente alto y la bibliografía actual sugiere que puede tener propiedades ansiolíticas, antipsicóticas y neuroprotectoras [1,4]. A diferencia del CBD, el THC es fuertemente psicoactivo y sus efectos en el cerebro en desarrollo incluyen cambios a corto plazo en el estado de ánimo, el apetito, el comportamiento y la cognición [4]. La incertidumbre de la seguridad del THC y los efectos a largo plazo ha desplazado la atención de la comunidad médica hacia el CBD, que ha emergido como una opción terapéutica potencial debido a su abundancia relativa en la planta (40%), la falta de efectos psicoactivos, el perfil de seguridad y las supuestas ventajas. Varios estudios sugieren un efecto sinérgico de la mayoría de los compuestos de cannabis en el extracto de toda la planta, el 'efecto séquito', aunque esto sigue siendo controvertido [4]. Además, estudios recientes sugieren una interfaz bidireccional favorable entre el THC y el CBD, porque el THC puede reforzar las propiedades beneficiosas del CBD, mientras que el CBD disminuye los efectos psicótopos del THC.

Sin embargo, es crucial tener en cuenta que las propiedades psicoactivas del THC y las fuertes interacciones neuronales pueden ser perjudiciales después de una exposición crónica a largo plazo, especialmente durante el desarrollo cerebral en los niños.

A pesar de estos datos, los mecanismos precisos de los efectos beneficiosos del CBD aún no se comprenden por completo [3]. En cuanto a los posibles efectos adversos del CBD, la somnolencia, la diarrea y la pérdida de apetito son los más descritos en los niños [5,6]. Varios estudios de gran tamaño

han demostrado que los principales riesgos de adicción, deterioro cognitivo menor y esquizofrenia están directamente relacionados con las concentraciones de THC y CBD; una menor proporción de CBD:THC y el inicio temprano del tratamiento implican un mayor riesgo de consecuencias perjudiciales para el desarrollo neurológico [5].

Trastorno del espectro autista

El TEA es un trastorno del neurodesarrollo relativamente común caracterizado por dificultades de comunicación social e intereses restringidos y repetitivos [7,8]. A nivel mundial, la prevalencia estimada de TEA oscila entre el 0,08 y el 9,3%, y en los países europeos, entre el 0,42 y el 3,13% [9]. El manejo del TEA es bastante exigente y desafiante, ya que comúnmente se asocia con comorbilidades conductuales y psiquiátricas. La agresión se observa aproximadamente en el 70% de los niños y adolescentes con TEA, incluyendo conductas autolesivas en más del 25% [5]. En Europa, hay dos opciones terapéuticas aprobadas para el deterioro conductual asociado con el TEA: el aripiprazol y la risperidona. Sin embargo, para muchos pacientes con TEA, estas farmacoterapias, ya sea que se usen solas o en combinación, pueden tener una eficacia y una tolerabilidad subóptimas. Esto pone de relieve la necesidad de enfoques terapéuticos innovadores. Debido a que las anomalías clínicas en estos pacientes se han relacionado parcialmente con la desregulación del sistema ECB, la terapia con CBD se ha utilizado en ensayos clínicos recientes sobre TEA (Tabla).

En 2018, Barchel et al [10] realizaron un estudio prospectivo con 53 participantes (4-22 años) tratados con aceite de CBD durante 30-588 días. Durante las entrevistas de seguimiento, los padres/cuidadores informaron de una mejoría de las autolesiones y de la agresividad en el 67,6% y un empeoramiento en el 8,8%; los síntomas de hiperactividad mejoraron en el 68,4%, no cambiaron en el 28,9% y empeoraron en el 2,6%; los problemas de sueño mejoraron en el 71,4% y empeoraron en el 4,7%; y la ansiedad mejoró en el 47,1% y empeoró en el 23,5% de los pacientes. Los efectos adversos fueron leves, en los que predominó la somnolencia y la pérdida de apetito.

En 2019, Aran et al [7] publicaron un breve informe relacionado con un estudio retrospectivo que evaluó la tolerabilidad y la eficacia del cannabis rico en CBD en 60 participantes (5-18 años) con TEA y problemas graves de conducta tratados con aceite de CBD durante 13 meses. Los pacientes fueron evaluados mediante cuestionarios específicos. Los

Tabla. Resultados clínicos resumidos de la administración de cannabidiol (CBD) durante las evaluaciones de neurodesarrollo en pacientes con trastornos del espectro autista (TEA), trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH), síndrome de Gilles de la Tourette (SGT), discapacidad intelectual (DI) y síndrome de X frágil (SXF).

	Trastorno	Modelo experimental/clínico	Dosis y vía del fármaco	Principales resultados
Barchel et al (2018) [10]	TEA	Estudio prospectivo; cohorte de 53 pacientes (4-22 años); 30-588 días	Proporción de CBD:THC de 20:1 una vez al día; dosis máxima: 16 mg/kg/día, oral	Mejoría general en el 74,5%.
Aran et al (2019) [7]	TEA	Estudio retrospectivo; cohorte de 60 pacientes (5-18 años); 7-13 meses	Proporción CBD:THC de 20:1, 2-3 veces al día con dosis aumentadas durante 2-4 semanas (comenzando CBD 1 mg/kg/día), oral	Mejora considerable en los problemas de conducta, ansiedad y problemas de comunicación
Fleury-Teixeira et al (2019) [11]	TEA	Estudio observacional; cohorte de 18 pacientes (6-17 años); 30-588 días	Proporción CBD: THC de 75:1, dos veces al día (CBD 4,6 mg/kg/día y THC 0,06 mg/kg/día), oral	Mejora significativa en el TDAH, déficits motores, déficits de comunicación e interacción social, trastornos del comportamiento, trastornos del sueño y convulsiones. La tasa de reducción de las convulsiones fue del 50% en tres casos y del 100% en los otros dos casos
Bar-Lev Shcleider et al (2019) [12]	TEA	Estudio prospectivo; cohorte de 188 pacientes (5-18 años); seis meses	Proporción CBD:THC de 20:1. La dosis varió de una gota (0,05 ml) tres veces al día a 20 gotas tres veces al día, durante seis meses, oral	En general, más del 80% de los padres informaron de una mejoría significativa o moderada
Aran et al (2021) [13]	TEA	Comparación doble ciego controlada con placebo de dos soluciones cannabinoides orales; cohorte de 150 pacientes (5-21 años); tres meses	1) Extracto de cannabis de planta entera que contiene CBD y THC en una proporción de 20:1 y 2) CBD y THC purificados en una proporción de 20:1	Ambas soluciones cannabinoides fueron administradas para tres meses y se toleraron bien. La evidencia de la eficacia de estas intervenciones es confusa e insuficiente
Cooper et al (2017) [15]	TDAH	Ensayo experimental doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo; cohorte de 30 adultos (18-55 años); seis semanas	Proporción CBD:THC de 1:1; oral	Mejoría general
Efron et al (2021) [16]	DI	Estudio piloto aleatorizado, controlado con placebo de 8 pacientes (8-16 años); 8 semanas	98%, CBD en aceite; se titula durante nueve días a 20 mg/kg/día en dos dosis divididas (dosis máxima de 500 mg dos veces al día)	La evidencia preliminar favorece el CBD sobre el placebo, y los tres participantes con datos de resultado en el grupo de CBD informaron de una mejora clínicamente significativa del comportamiento
Müller-Vahl et al (2003) [17]	SGT	Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 24 pacientes (18-68 años); seis semanas	Cápsulas de THC-gelatina; se titula cada cuatro días a 10 mg/día	Las calificaciones globales y detalladas de los examinadores, la escala de autocalificación y una escala de calificación basada en cintas de vídeo demostraron una tendencia significativa hacia una reducción significativa de los tics durante seis semanas de tratamiento con THC
Müller-Vahl et al (2002) [19]	SGT	Ensayo cruzado doble ciego, controlado con placebo, de 12 pacientes (18-66 años); dosis única seguida de una fase de lavado de cuatro semanas	Cápsulas de THC-gelatina; 5, 7,5 o 10 mg/día según su peso corporal, sexo, edad y consumo previo de marihuana	La escala de autoevaluación demostró una reducción significativa de los tics motores y vocales y trastorno obsesivo-compulsivo. La calificación del examinador demostró una mejora significativa en los tics motores complejos y una tendencia hacia una mejora significativa en los tics motores y vocales
Anis et al (2022) [20]	SGT	Estudio prospectivo abierto de 18 pacientes (20-50 años); 12 semanas	10%, THC, y 2%, CBD; una gota al día y aumentar en una gota según sea necesario.	Reducción media significativa del 38% ($p = 0,002$) de la gravedad de los tics y una reducción del 20% ($p = 0,043$) de la escala de tics premonitoria
Tartaglia et al (2019) [21]	SXF	Caso clínico de tres pacientes con SXF (3-26 años); 15-30 meses	Solución oral de CBD+ (43-50 mg CBD)	Reducciones notables en la evitación social y la ansiedad. Mejoras en el sueño, la alimentación, la coordinación motora, las habilidades del lenguaje, la ansiedad y el procesamiento sensorial
Heussler et al (2019) [22]	SXF	Evaluación en fase 1/2, abierta, cohorte de 20 pacientes (75% M/6-17 años); 12 semanas	Gel transdérmico de CBD; dosis diaria de 50 mg, dosis de 50 mg dos veces al día o dosis de 125 mg dos veces al día	Reducciones significativas en la ansiedad y los síntomas de comportamiento

TDH: Δ^9 -tetrahidrocannabinol.

autores describieron una alta tasa de retención (73%), y una mejora de las conductas agresivas (61%), la ansiedad (39%) y la comunicación (47%). Los eventos adversos incluyeron trastornos del sueño (14%), irritabilidad (9%) y pérdida de apetito (9%). Una niña que ingirió dosis más altas de THC tuvo un evento psicótico grave transitorio que requirió un antipsicótico. En el mismo año, Fleury-Teixeira et al [11] informaron de que, según los datos recopilados de un formulario estandarizado respondido por los padres/cuidadores de los pacientes, entre los 15 pacientes (6-17 años) que ingirieron aceite de CBD durante 30-588 días (10 pacientes no epilépticos y cinco pacientes epilépticos), sólo un paciente no reveló mejoría en los síntomas del TEA. Aunque las mejoras más claras se observaron en los trastornos del sueño y de la conducta, también se observaron mejoras en el desarrollo motor, la comunicación, la interacción social y el rendimiento cognitivo. La tasa de retención fue alta (83%) y los efectos adversos fueron principalmente leves y/o transitorios, e incluyeron somnolencia, irritabilidad, diarrea, aumento del apetito, hiperemia conjuntival e hipertermia. Tres pacientes suspendieron el tratamiento en el primer mes debido al insomnio, irritabilidad, aumento de la frecuencia cardíaca y exacerbación de la crisis psicótica. En 2019, Bar-Lev Schleider et al [12], basándose en las entrevistas de seguimiento de los padres/cuidadores de los pacientes, informaron de una tasa de retención del 82,4% después de seis meses de tratamiento con cannabis medicinal. De este subgrupo, el 60% había sido evaluado, el 30,1% informó de una mejoría significativa y el 8,6% no informó ningún cambio. Después de un mes, el 4,2% de los pacientes interrumpió el tratamiento y, después de seis meses, aumentó al 8,3%. Se observó al menos un efecto adverso en el 25,2% de los pacientes: inquietud (6,6%), somnolencia (3,2%), efectos psicoactivos (3,2%), aumento del apetito (3,2%), trastornos digestivos (3,2%), sequedad de boca (2,2%) y falta de apetito (2,2%). En 2021, Aran et al [13] publicaron un estudio controlado doble ciego de dos soluciones cannabinoides orales, y los datos recopilados de los cuestionarios de cuidadores describieron una diferencia considerable entre los grupos en el comportamiento y las medidas de estrés parental. Los eventos adversos frecuentes incluyeron somnolencia, disminución del apetito, pérdida de peso, astenia, euforia y ansiedad.

La población de estudio en los ensayos clínicos descritos fueron pacientes con TEA en distintas etapas de desarrollo, y la mayoría eran hombres. En los cinco estudios, el CBD se administró como acei-

te de extracto de cannabis enriquecido con CBD que contenía CBD y THC administrados por vía oral. En cuatro de ellos, la proporción CBD:THC fue de 20:1 [9-12], mientras que en un estudio fue de 75:1 [11]. Los tratamientos con aceite de CBD:THC presentaron tasas de retención elevadas. Sin embargo, la evidencia con respecto a las tasas elevadas de adhesión y retención para dosis bajas de CBD en pacientes con TEA es significativa. Algunos pacientes describieron efectos adversos a lo largo del tratamiento con CBD; sin embargo, se observaron mejoras en el TEA y los síntomas relacionados con la comorbilidad en los cuatro estudios, como disminución de la ansiedad, los problemas de sueño, la hiperactividad, las conductas agresivas y las autolesiones. Además, también se ilustró la mejora en la autonomía de los pacientes, el rendimiento motor y cognitivo, y la comunicación y la interacción social. La evidencia clínica resumida en la tabla sugiere que el tratamiento temprano con CBD podría ser una terapia prometedora para el TEA. Sin embargo, hay que destacar la limitación metodológica en los cinco estudios, ya que se basaron en cuestionarios a los padres, lo que contribuye a la naturaleza subjetiva de las conclusiones alcanzadas. Es vital que la eficacia del CBD en el tratamiento de los síntomas del TEA pueda confirmarse a través de ensayos multicéntricos aleatorizados y doble ciego controlados con placebo. Actualmente se están llevando a cabo algunos estudios clínicos (NCT03900923, NCT03849456, NCT03202303, NCT04520685, NCT04745026 y NCT04517799). Sin embargo, se deben realizar estudios adicionales para aclarar si los beneficios del tratamiento con CBD se deben a los efectos aislados del CBD o al 'efecto séquito' mencionado anteriormente.

Trastorno por déficit de atención/hiperactividad

El TDAH es el trastorno neuroconductual más común de la infancia, afecta a alrededor del 3-5% de los niños y es el segundo trastorno crónico más frecuente en esta población [13,14]. Afecta gravemente al rendimiento académico, el bienestar y las habilidades sociales. Existen tratamientos efectivos reconocidos, psicoestimulantes (metilfenidato, anfetaminas) y no psicoestimulantes (atomoxetina, guanfacina); sin embargo, hay no respondedores y respondedores parciales, y estos medicamentos no siempre se toleran bien, lo que hace necesarios nuevos enfoques terapéuticos. El mecanismo de los posibles efectos terapéuticos del CBD en el TDAH se desconoce y no ha habido publicaciones sobre pacientes pediátricos hasta este momento. En 2017,

Cooper et al [15] publicaron un ensayo experimental aleatorizado doble ciego controlado con placebo que incluyó a 30 participantes adultos (18-55 años) e informó de una mejoría significativa en la hiperactividad/impulsividad ($p = 0,03$), la falta de atención ($p = 0,1$) y los síntomas de labilidad emocional ($p = 0,11$) (Tabla). Durante este estudio se describieron dos efectos adversos graves: inicio repentino de espasmos musculares y un participante que estaba tomando un placebo experimentó taquicardia y disnea. Hasta donde sabemos, los ensayos clínicos de CBD no se están llevando a cabo en niños con TDAH en el momento en que se escribió este estudio.

Discapacidad intelectual

Un 50% de los individuos con discapacidad intelectual tienen trastornos comórbidos graves del comportamiento. Estos comportamientos disruptivos pueden ser un riesgo para las personas y sus familias. Las opciones terapéuticas utilizadas para tratar problemas de comportamiento graves en la discapacidad intelectual se asocian con un alto riesgo de efectos indeseables y tienen una eficacia subóptima. En 2021, Efron et al [16] publicaron evidencia preliminar de un estudio piloto con ocho participantes a favor del tratamiento activo con CBD en comparación con placebo. Los tres participantes del grupo de CBD informaron de un cambio clínicamente significativo en el comportamiento (Tabla). Aunque la muestra fue extremadamente pequeña, estos datos son consistentes con estudios observacionales abiertos anteriores que respaldan el requisito de ensayos controlados aleatorizados adecuados para evaluar la eficacia del CBD en la población pediátrica [7-9]. Actualmente, se está llevando a cabo un gran estudio aleatorizado controlado con placebo que involucra a 140 niños de 6 a 18 años con discapacidad intelectual con el objetivo de comparar los efectos del CBD purificado oral en problemas graves de conducta después de ocho semanas de tratamiento (NCT04821856).

Síndrome de Gilles de la Tourette

El síndrome de Gilles de la Tourette es un trastorno neuropsiquiátrico de inicio en la infancia relativamente común, con una prevalencia del 0,3-0,8% en niños en edad escolar, y está fuertemente asociado con muchas comorbilidades del desarrollo neurológico y psiquiátricas, incluyendo TDAH, trastorno obsesivo-compulsivo, depresión, ansiedad, trastornos del sueño y ataques de ira [17]. Las opciones

terapéuticas disponibles actualmente no son lo suficientemente efectivas y no cambian el pronóstico a largo plazo [18]. Además, pueden causar efectos secundarios graves, como parkinsonismo, síndrome metabólico e hiperprolactinemia, lo que afecta al cumplimiento. Dos ensayos pequeños y controlados han investigado el efecto del THC oral en pacientes adultos con síndrome de Gilles de la Tourette [17,19,20]. En 2002, Mueller-Vahl et al [19] publicaron un ensayo cruzado doble ciego, controlado con placebo, de 12 pacientes (18-66 años), que sugería que un tratamiento de dosis única con THC era efectivo y seguro en la terapia de tics y trastorno obsesivo-compulsivo en el síndrome de Gilles de la Tourette (Tabla). En 2003, los mismos autores [17] publicaron un ensayo controlado aleatorizado en el que participaron 24 pacientes a favor del tratamiento diario con THC en comparación con placebo con una reducción significativa de los tics (Tabla). Si bien estos ensayos han mostrado resultados prometedores, los tamaños del efecto no fueron tan grandes y consistentes como los informados por los pacientes con respecto al cannabis inhalado (fumado o vaporizado) [20]. En 2022, Anis et al [20] publicaron un ensayo clínico abierto que demostró una buena eficacia y tolerabilidad del cannabis medicinal en pacientes adultos con síndrome de Gilles de la Tourette (Tabla). Este estudio reveló predilección por el cannabis fumado (80%) sobre las gotas de aceite. Los efectos secundarios comunes incluyeron sequedad de boca (66,7%), fatiga (53,3%) y mareos (46,7%). Seis pacientes (40%) informaron de efectos secundarios cognitivos adversos con respecto al tiempo y las habilidades visuoespaciales, la velocidad de procesamiento y la capacidad de atención. Con menos frecuencia (16,6%), se notificaron empeoramiento de los síntomas obsesivo-compulsivos, ataques de pánico y ansiedad [20]. A pesar de la existencia de una fuerte racionalidad biológica para el uso de tratamientos a base de cannabinoides en la población con síndrome de Gilles de la Tourette, se necesitan ensayos adicionales para examinar la eficacia y la seguridad generales de los medicamentos derivados del cannabis en este trastorno, particularmente en la edad pediátrica. Actualmente se están llevando a cabo algunos estudios clínicos en pacientes adultos con síndrome de Gilles de la Tourette (NCT03247244, NCT03087201 y NCT05115318).

Síndrome de X frágil

Entre las personas con la mutación completa, los síntomas del síndrome de X frágil varían con la

edad y el sexo, e incluyen ansiedad (80%), evitación social (80%), comportamientos estereotipados (80%), TDAH (70%), TEA (60%), discapacidad intelectual (~100% de los hombres y hasta un 25% de las mujeres), agresión (40%), disrupción del sueño (40%) y epilepsia (16%) [1]. Los enfoques terapéuticos convencionales incluyen medicamentos para tratar los trastornos del sueño (melatonina), la ansiedad (inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina y las benzodiazepinas), la hiperactividad, los déficits de atención (psicoestimulantes) y las convulsiones (medicamentos anticonvulsivos). Las farmacoterapias en curso utilizadas, ya sea solas o en combinación, pueden tener efectos adversos potenciales y no son bien toleradas en todos los niños con síndrome de X frágil.

Muchos síntomas en este síndrome podrían estar asociados con la desregulación del sistema ECB, con una reducción de la estimulación endógena de los receptores endocannabinoides. Tartaglia et al [21] sugirieron que el CBD puede tener un papel terapéutico en este sistema ECB afectado por el síndrome de X frágil. Este estudio informó tres casos de pacientes con síndrome de X frágil (un niño y dos adultos) que recibieron formulaciones orales de soluciones derivadas botánicamente de CBD+ con mejoría de los síntomas clínicos. Sin embargo, como se señaló anteriormente, solo los ensayos controlados con placebo podrán dilucidar los verdaderos efectos terapéuticos del tratamiento con CBD/CBD+ en la sintomatología del síndrome de X frágil. En 2019, Heussler et al [22] publicaron una evaluación en fase 1/2, abierta, de la seguridad, la tolerabilidad y la eficacia del CBD transdérmico (ZYN002), un gel de CBD transdérmico, en una población pediátrica con síndrome de X frágil, y concluyeron que el CBD se toleró bien y produjo reducciones clínicas significativas en la ansiedad y los síntomas conductuales. Actualmente se está llevando a cabo un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, con 212 participantes pediátricos, para evaluar la eficacia y la seguridad de ZYN002 para el tratamiento del síndrome de X frágil (NCT03614663). La evidencia clínica resumida en la tabla sugiere que el tratamiento temprano con CBD podría ser una terapia prometedora para el síndrome de X frágil.

Síndrome de delección del cromosoma 22q11.2

El síndrome de delección del cromosoma 22q11.2 es un trastorno genético multisistémico con una prevalencia estimada de aproximadamente 1 de cada 2.000 nacidos vivos. La expresión fenotípica es alta-

mente impredecible y va desde condiciones graves potencialmente mortales hasta manifestaciones clínicas leves. Los pacientes con este síndrome tienen un mayor riesgo de deterioro del desarrollo neurológico, cognitivo, conductual y socioemocional [23]. Las características comunes del síndrome de delección del cromosoma 22q11.2 incluyen discapacidad intelectual, dificultades de atención y funcionamiento ejecutivo, trastornos del aprendizaje, desregulación emocional y déficits sociales [23]. A diferencia del TEA y el síndrome de X frágil, no ha habido informes sobre la eficacia del tratamiento con CBD en el síndrome de delección del cromosoma 22q11.2. Sin embargo, ahora se está llevando a cabo un estudio abierto para evaluar la seguridad, la tolerabilidad y la eficacia del CBD administrado como gel transdérmico (ZYN002) en el tratamiento de pacientes pediátricos con síndrome de delección del cromosoma 22q11.2 (NCT05149898). El objetivo sería reducir los síntomas conductuales para mejorar la calidad de vida de los pacientes con este síndrome y sus cuidadores.

Síndrome de Prader-Willi

El síndrome de Prader-Willi es un raro trastorno genético del desarrollo neurológico asociado con un fenotipo conductual distinto que incluye hiperfagia grave y una variedad de otros síntomas, como ansiedad, arrebatos de temperamento, comportamientos obsesivo-compulsivos, rigidez y déficits de comunicación social [24]. De manera similar al síndrome de delección del cromosoma 22q11.2, no hay evidencia publicada sobre la eficacia del tratamiento con CBD en pacientes con síndrome de Prader-Willi. Actualmente, se está llevando a cabo un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, para evaluar la eficacia y la seguridad de la cannabidivarina, un homólogo natural del CBD, en niños y adultos jóvenes con síndrome de Prader-Willi (NCT03848481). Su objetivo es obtener opciones terapéuticas válidas para reducir los síntomas conductuales, como la irritabilidad, y mejorar la calidad de vida de los pacientes con síndrome de Prader-Willi y sus familias.

Conclusiones

Se espera que esta revisión llame la atención sobre un cuerpo emergente de evidencia respecto al potencial significativo del CBD para mejorar de manera segura muchos de los síntomas comunes que afectan a los niños y adolescentes con trastornos

del neurodesarrollo, especialmente el TEA. Se necesita una próxima investigación que aborde el establecimiento de relaciones definidas entre la ingesta de CBD y las modificaciones en el sistema ECB para determinar asociaciones de riesgo-beneficio más claras y para detectar individuos con beneficios predecibles de este enfoque terapéutico innovador. El CBD actualmente es el cannabinoide terapéutico más prometedor para niños y adolescentes debido a su perfil de seguridad, límite de toxicidad relativamente alto y acción de amplio espectro basada en las propiedades ansiolíticas, antipsicóticas y neuro-protectoras. Sin embargo, es evidente que se necesitan más estudios sobre sus mecanismos de acción en cada uno de los trastornos del neurodesarrollo mencionados, así como sobre la dosis y la frecuencia de administración más beneficiosas.

Bibliografía

- Loss CM, Teodoro L, Rodrigues GD, Moreira LR, Peres FF, Zuardi AW, et al. Is cannabidiol during neurodevelopment a promising therapy for schizophrenia and autism spectrum disorders? *Front Pharmacol* 2021; 11: 635763.
- Hansen BH, Oerbeck B, Skirbekk B, Petrovski BÉ, Kristensen H. Neurodevelopmental disorders: prevalence and comorbidity in children referred to mental health services. *Nord J Psychiatry* 2018; 72: 285-91.
- Wolraich ML, Hagan JF Jr, Allan C, Chan E, Davison D, Earls M, et al. Clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *Pediatrics* 2019; 144: e20192528.
- Kwan Cheung KA, Mitchell MD, Heussler HS. Cannabidiol and neurodevelopmental disorders in children. *Front Psychiatry* 2021; 12: 643442.
- Aran A, Cayam-Rand D. Medical cannabis in children. *Rambam Maimonides Med J* 2020; 11: e0003.
- Efron D. Potential therapeutic uses of cannabinoids to treat behavioral problems in children and adolescents with developmental disorders. *Aust J Gen Pract* 2021; 50: 352-5.
- Aran A, Cassuto H, Lubotzky A, Wattad N, Hazan E. Brief report: cannabidiol-rich cannabis in children with autism spectrum disorder and severe behavioral problems: a retrospective feasibility study. *J Autism Dev Disord* 2019; 49: 1284-8.
- Márquez-Caraveo ME, Rodríguez-Valentín R, Pérez-Barrón V, Vázquez-Salas RA, Sánchez-Ferrer JC, De Castro F, et al. Children and adolescents with neurodevelopmental disorders show cognitive heterogeneity and require a person-centered approach. *Sci Rep* 2021; 11: 18463.
- Bougard C, Picarel-Blanchot F, Schmid R, Campbell R, Buitelaar J. Prevalence of autism spectrum disorder and co-morbidities in children and adolescents: a systematic literature review. *Front Psychiatry* 2021; 12: 744709.
- Barchel D, Stolar O, De-Haan T, Ziv-Baran T, Saban N, Fuchs DO, et al. Oral cannabidiol use in children with autism spectrum disorder to treat related symptoms and co-morbidities. *Front Pharmacol* 2019; 9: 1521.
- Fleury-Teixeira P, Caixeta FV, Ramires da Silva LC, Brasil-Neto JP, Malcher-Lopes R. Effects of CBD-enriched cannabis sativa extract on autism spectrum disorder symptoms: an observational study of 18 participants undergoing compassionate use. *Front Neurol* 2019; 10: 1145.
- Bar-Lev Schleider L, Mechoulam R, Saban N, Meiri G, Novack V. Real life experience of medical cannabis treatment in autism: analysis of safety and efficacy. *Sci Rep* 2019; 9: 200.
- Aran A, Harel M, Cassuto H, Polyansky L, Schnapp A, Wattad N, et al. Cannabinoid treatment for autism: a proof-of-concept randomized trial. *Mol Autism* 2021; 12: 6.
- Sayal K, Prasad V, Daley D, Ford T, Coghill D. ADHD in children and young people: prevalence, care pathways, and service provision. *Lancet Psychiatry* 2018; 5: 175-86.
- Cooper RE, Williams E, Seegobin S, Tye C, Kuntsi J, Asherson P. Cannabinoids in attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomised-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 2017; 27: 795-808.
- Efron D, Freeman JL, Cranswick N, Payne JM, Mulraney M, Prakash C, et al. A pilot randomised placebo-controlled trial of cannabidiol to reduce severe behavioural problems in children and adolescents with intellectual disability. *Br J Clin Pharmacol* 2021; 87: 436-46.
- Müller-Vahl KR, Schneider U, Prevedel H, Theloe K, Kolbe H, Daldrup T, et al. Delta 9-tetrahydrocannabinol (THC) is effective in the treatment of tics in Tourette syndrome: a 6-week randomized trial. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 459-65.
- Artukoglu BB, Bloch MH. The potential of cannabinoid-based treatments in Tourette syndrome. *CNS Drugs* 2019; 33: 417-30.
- Müller-Vahl KR, Schneider U, Koblenz A, Jöbges M, Kolbe H, Daldrup T, et al. Treatment of Tourette's syndrome with Delta 9-tetrahydrocannabinol (THC): a randomized crossover trial. *Pharmacopsychiatry* 2002; 35: 57-61.
- Anis S, Zalomek C, Korczyn AD, Rosenberg A, Giladi N, Gurevich T. Medical cannabis for Gilles de la Tourette syndrome: an open-label prospective study. *Behav Neurol* 2022; 2022: 5141773.
- Tartaglia N, Bonn-Miller M, Hagerman R. Treatment of fragile X syndrome with cannabidiol: a case series study and brief review of the literature. *Cannabis Cannabinoid Res* 2019; 4: 3-9.
- Heussler H, Cohen J, Silove N, Tich N, Bonn-Miller MO, Du W, et al. A phase 1/2, open-label assessment of the safety, tolerability, and efficacy of transdermal cannabidiol (ZYN002) for the treatment of pediatric fragile X syndrome. *J Neurodev Disord* 2019; 11: 16.
- Swillen A, Moss E, Duijff S. Neurodevelopmental outcome in 22q11.2 deletion syndrome and management. *Am J Med Genet A* 2018; 176: 2160-6.
- Schwartz L, Caixàs A, Dimitropoulos A, Dykens E, Duis J, Einfeld S, et al. Behavioral features in Prader-Willi syndrome (PWS): consensus paper from the International PWS Clinical Trial Consortium. *J Neurodev Disord* 2021; 13: 25.

The role of cannabinoids in neurodevelopmental disorders of children and adolescents

Introduction. Neurodevelopmental disorders have a multifactorial etiology that results from the interaction between biological and environmental factors. The biological basis of many of these disorders is only partially understood, which makes therapeutic interventions, especially pharmacological ones, particularly difficult. The impact of medical cannabis on neurological and psychiatric disorders has been studied for a long time. This study aimed to review the currently available clinical and pre-clinical studies regarding the use of cannabinoids in pediatric neurodevelopmental disorders and to draw attention to the potential therapeutic role of cannabidiol in this field.

Development. Cannabidiol is an endocannabinoid system modulator and exerts its effects on both developing and mature brains through numerous mechanisms. Cannabidiol holds a relatively high toxicity limit and current literature suggests that it may have anxiolytic, antipsychotic, and neuroprotective properties. Clinical evidence suggests that early treatment with cannabidiol might be a promising therapy for neurodevelopmental disorders, including intellectual disability, autism spectrum disorders, tics, and attention/deficit hyperactivity disorder.

Conclusions. This review hopefully draws attention to an emerging body of evidence concerning cannabidiol's significant potential to safely improve many of the common symptoms affecting children and adolescents with neurodevelopmental disorders, especially autism spectrum disorder.

Key words. Autism spectrum disorder. Cannabidiol. Cannabinoids. Endocannabinoid system. Neurodevelopment. Neurodevelopmental disorders.