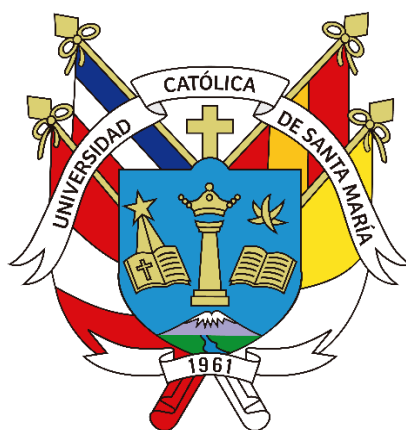


# Universidad Católica de Santa María

## Facultad de Ciencias Farmacéuticas, Bioquímicas y Biotecnológicas

### Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica



#### **CANNABIS MEDICINAL COMO ALTERNATIVA TERAPÉUTICA PARA LA EPILEPSIA: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA**

**Tesis presentada por el bachiller:**  
Huayra Alvarez, Alberto Orlando

**Para optar el título profesional:**  
Químico Farmacéutico

**Asesor:**  
Mtro. Candia Puma, Mayron Antonio

**Arequipa – Perú**

**2022**

UCSM-ERP

**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA**

**FARMACIA Y BIOQUIMICA**

**TITULACIÓN CON TESIS**

**DICTAMEN APROBACIÓN DE BORRADOR**

Arequipa, 08 de Junio del 2022

**Dictamen: 004626-C-EPFyB-2022**

Visto el borrador del expediente 004626, presentado por:

**2011601231 - HUAYRA ALVAREZ ALBERTO ORLANDO**

Titulado:

**CANNABIS MEDICINAL COMO ALTERNATIVA TERAPÉUTICA PARA LA EPILEPSIA: REVISIÓN  
SISTEMÁTICA**

Nuestro dictamen es:

**APROBADO**

**0376 - LOPEZ VALENCIA YENNY CANDELARIA  
DICTAMINADOR**

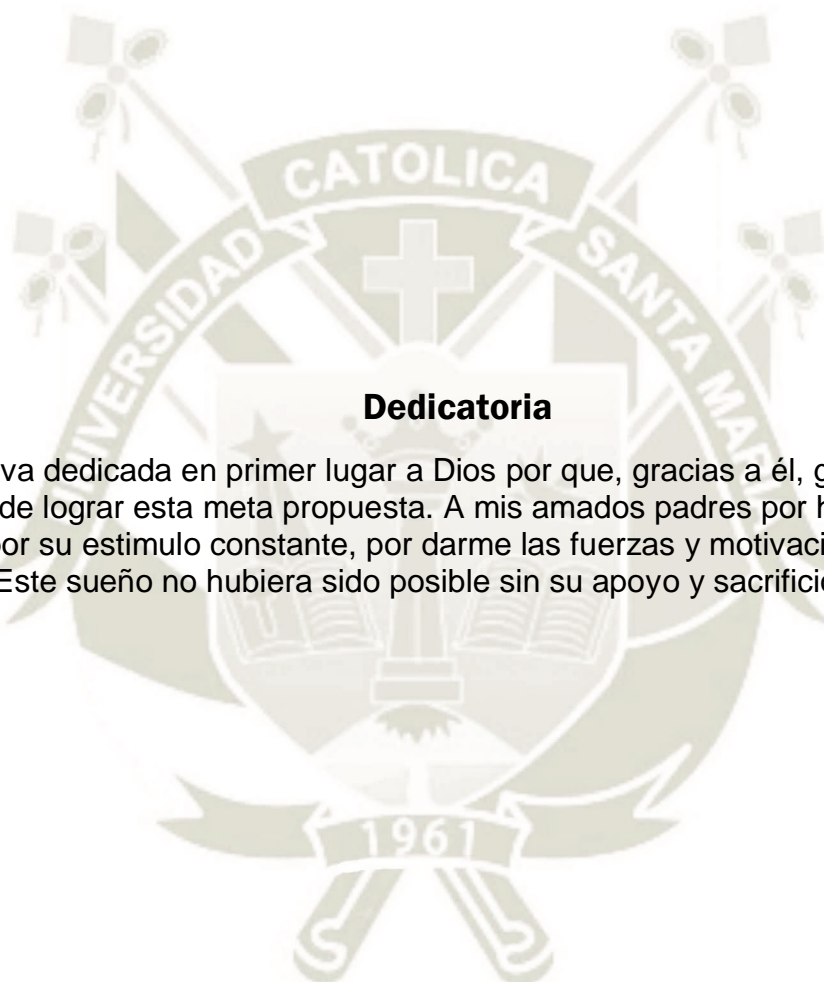


**0909 - CORZO SALAS DE VALDIVIA ANGELICA MAGDALENA  
DICTAMINADOR**



**3138 - MEDINA PEREZ JEANETH MARISOL  
DICTAMINADOR**





### **Dedicatoria**

Esta tesis va dedicada en primer lugar a Dios por que, gracias a él, gozo de vida, salud y pude lograr esta meta propuesta. A mis amados padres por haberme guiado siempre, por su estímulo constante, por darme las fuerzas y motivación para seguir adelante. Este sueño no hubiera sido posible sin su apoyo y sacrificios.

## Agradecimientos

Agradezco a mis amados padres, por todo ese esfuerzo, dedicación para conmigo. Gracias amada madre María Moraima Alvarez Mestas por darme la vida, por haber estado siempre conmigo, por haberme formado con sólidos valores, buenos hábitos y nobles sentimientos. Infinitas gracias amado padre Benito Orlando Huayra Sánchez, por haberme siempre motivado a seguir adelante, a no detenerme ni rendirme nunca. Gracias a ese amor incondicional de ambos, dedicación y apoyo constante pude tener la suerte de gozar de educación, de cumplir con la meta de culminar mis estudios universitarios y finalmente poder graduarme como un profesional.

A mis docentes de la Universidad Católica de Santa María, que con cada enseñanza y conocimientos motivaron a culminar mi carrera.

Infinitas gracias a todos los que directamente e indirectamente me ayudaron y motivaron a seguir adelante, no consigno sus nombres por que la lista sería inmensa y temo olvidarme de alguno de ustedes.

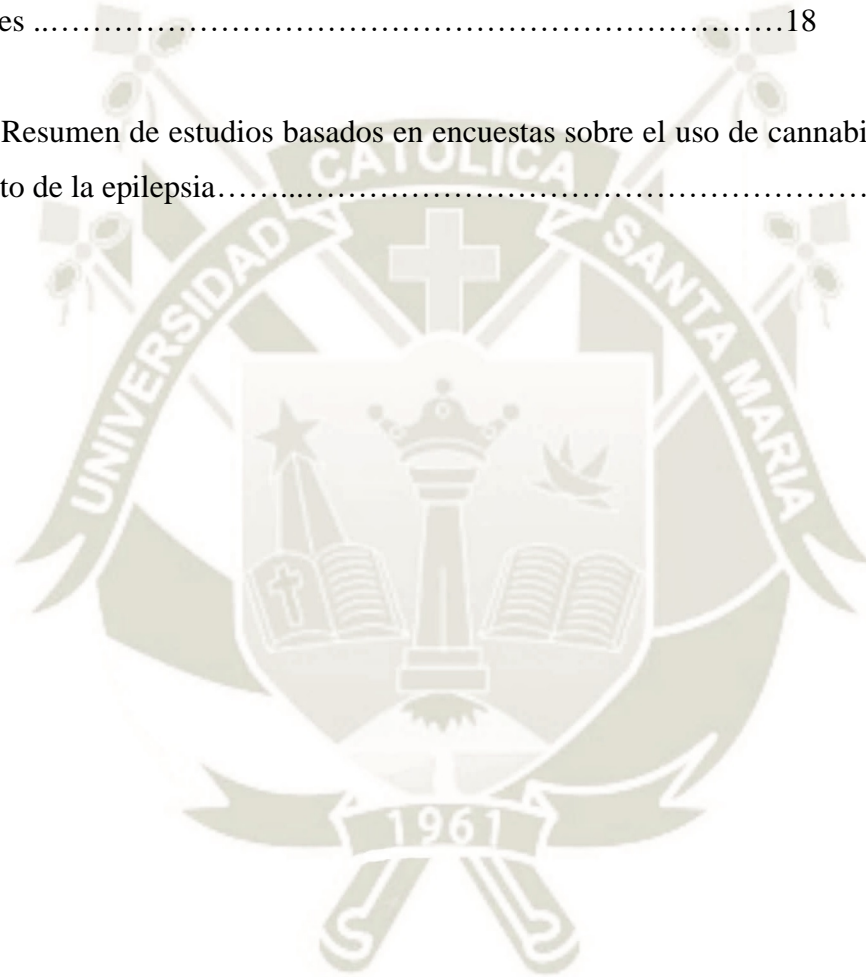


## ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE DE TABLAS .....	vi
ÍNDICE DE FIGURAS .....	vii
LISTA DE ABREVIATURAS .....	viii
RESUMEN.....	ix
ABSTRACT .....	xi
1. INTRODUCCIÓN .....	1
2. METODOLOGÍA .....	4
2.1. Fuentes de datos y estrategia de búsqueda .....	4
2.2. Selección de estudios .....	4
2.3. Extracción de datos .....	5
3. CUERPO DE LA REVISIÓN.....	6
3.1. Resultados de la estrategia de búsqueda .....	6
3.2. Cannabis medicinal en el tratamiento de la epilepsia.....	10
3.2.1. Mecanismo de acción .....	23
3.2.2. Efectos adversos y seguridad.....	27
3.2.3. Farmacocinética.....	28
3.2.4. Interacciones medicamentosas .....	30
3.2.5. Farmacodinámica .....	30
3.2.6. Expectativas de uso .....	32
3.2.7. Formulaciones .....	37
3.2.8. Nuevos cannabinoides .....	37
4. PERSPECTIVAS FUTURAS .....	40
5. CONCLUSIONES .....	42
6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	43

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Resumen de los hallazgos de varios estudios relacionados con cannabinoides, extractos de cannabis oral y consumo de cannabis medicinal en el contexto de la epilepsia .....	11
<b>Tabla 2.</b> Años de introducción en el mercado de los medicamentos anticonvulsivos actualmente disponibles .....	18
<b>Tabla 3.</b> Resumen de estudios basados en encuestas sobre el uso de cannabis medicinal en el tratamiento de la epilepsia.....	36



## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Fig. 1</b> Diagrama de flujo de trabajo de revisión sistemática.....	6
<b>Fig. 2</b> Distribución por año de todos los artículos encontrados en las bases de datos Scopus y WoS (de 2015 a 2021) de los artículos seleccionados sobre la evaluación de cannabinoides utilizados en la terapia de la epilepsia.....	7
<b>Fig. 3</b> Mapa bibliométrico creado por VOSviewer basado en un análisis de co-ocurrencia de los artículos seleccionados sobre la evaluación de cannabinoides utilizados en la terapia de la epilepsia.....	9
<b>Fig. 4</b> Estructuras químicas, a) Cannabidiol y b) delta-9-tetrahidrocannabinol.....	18
<b>Fig. 5</b> Mecanismo de acción del CBD relacionado a receptores CB 1, CB 2 y GABAAR.....	24
<b>Fig. 6</b> Estructura química de la cannabidivarina.....	39



## LISTA DE ABREVIATURAS

2-AG	2-araquidonoil glicerol
5-HT1A	Receptores de serotonina
CB1R	Receptor cannabinoide tipo 1
CBD	Cannabidiol
CBDV	Cannabidivarina
CYP	Citocromo P450
ENT	Transportador equilibrante de nucleótidos
FAC	Fármaco antiepiléptico complementario
FDA	Administración de Drogas y Alimentos de Estados Unidos
GABA	Acido gamma amino butírico
GPCR	Receptor huérfano de clase AG acoplado a proteínas
GPR55	Receptor acoplado a proteínas G-55
OMS	Organización Mundial de la Salud
SD	Síndrome de Dravet
SEC	Sistema endocannabinoide
SLG	Síndrome de Lennox-Gastaut
THC	$\Delta$ 9-tetrahidrocannabinol
THCV	Tetrahidrocannabivarina
TRPV	Vainilloides potenciales del receptor transitorio
UGT	Uridina 5'-difosfo-glucuronosiltransferasa
WoS	Web of Science



## RESUMEN

La epilepsia es una de las enfermedades neurológicas más antiguas y reconocidas del mundo. En las últimas dos décadas se han utilizado clínicamente varios fármacos antiepilépticos nuevos. Sin embargo, el pronóstico de la epilepsia permanece sin cambios, y aproximadamente un tercio de los pacientes continúan teniendo convulsiones resistentes a los medicamentos. Por este motivo, se necesitan nuevos fármacos anticonvulsivos con mayor eficacia y seguridad. Ha habido interés en el uso de cannabis para tratar la epilepsia durante milenios. Sin embargo, solo recientemente se han completado estudios controlados de esta planta y sus componentes sobre la epilepsia. El principal objetivo de este estudio fue analizar los artículos publicados sobre el uso de la cannabis medicinal y sus derivados como opciones de tratamiento para la epilepsia.

Se realizaron las búsquedas de los artículos científicos en Scopus y Web of Science (WoS), utilizando los términos de búsqueda relacionados a la epilepsia, cannabinoides y tratamiento en ambas bases de datos. Se revisaron todos los artículos con información relevante sobre este tema, publicados desde 2015 hasta el 21 de septiembre de 2021. Se excluyeron artículos duplicados, revisiones, metaanálisis, libros y capítulos de libros, así como artículos en idiomas distintos al inglés. La información extraída consistió en el diseño del estudio, el efecto, dosis, efectos adversos y tipo de los cannabinoides como tratamiento para la epilepsia. Además, se extrajeron los datos relacionados con el mecanismo de acción, farmacocinética, farmacodinámica, formulaciones y la predisposición hacia el uso de los cannabinoides. Asimismo, se realizó un análisis bibliométrico con el software VosViewer 1.6.17.

Como resultado de la búsqueda bibliográfica, se encontraron 621 artículos entre Scopus y WoS. Tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión, se identificaron 22 artículos científicos que contenían información relacionada con el presente estudio. El análisis bibliométrico reconoció a los principales términos como cannabidiol, epilepsia, cannabis, agente anticonvulsivante, convulsión, cannabinoide.

Los estudios analizados señalan que tanto el cannabidiol (CBD) como el  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol (THC), los componentes principales, han sido ampliamente estudiados, con mecanismos de acción multimodales propuestos. Sin embargo, en los últimos años la cannabidivarina (CBDV) también se está investigando como una opción terapéutica en la epilepsia. Hasta ahora, solo las formulaciones de CBD puro con una dosis máxima de 25 mg/Kg/día en la mayoría de casos, se han evaluado rigurosamente en ensayos controlados,

demostrando que pueden disminuir la frecuencia de las convulsiones en 21.8 – 81.9% de los pacientes (1-73 años) con epilepsia resistente al tratamiento. Los efectos secundarios leves incluyen somnolencia, diarrea y disminución del apetito, siendo en gran medida tolerables. Las interacciones medicamentosas conocidas incluyen valproato (mayor riesgo de hepatotoxicidad) y clobazam (que contribuye a la somnolencia). Las preparaciones artesanales, con componentes a menudo inconsistentes/desconocidos, se usan comúnmente, pero no se recomiendan. Existe un abismo entre la evidencia real, incluida la falta de estudios comparativos y creencias públicas, alimentada por los medios y anécdotas. Por lo que, se necesita más datos de estudios bien diseñados con respecto a la eficacia y los efectos secundarios de los cannabinoides para el tratamiento de la epilepsia.

La evidencia disponible recientemente respalda de que los cannabinoides, principalmente el CBD reduce la frecuencia de las convulsiones entre los pacientes, especialmente niños, con epilepsia resistente a los medicamentos.

**Palabras clave:** epilepsia, tratamiento, cannabis medicinal, cannabinoides, cannabidiol,  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol, cannabidivarin

## ABSTRACT

Epilepsy is one of the oldest and most recognized neurological diseases in the world. In the last two decades, several new antiepileptic drugs have been used clinically. However, the prognosis for epilepsy remains unchanged, and approximately one-third of patients continue to have drug-resistant seizures. For this reason, new anticonvulsant drugs with greater efficacy and safety are needed. There has been interest in the use of cannabis to treat epilepsy for millennia. However, only recently have controlled studies of this plant and its components on epilepsy been completed. The main objective of this study was to analyze published articles on the use of medicinal cannabis and its derivatives as treatment options for epilepsy.

Scientific articles were searched in Scopus and Web of Science (WoS), using search terms related to epilepsy, cannabinoids and treatment in both databases. All articles with relevant information on this topic, published from 2015 to September 21, 2021, were reviewed. Duplicate articles, reviews, meta-analyses, books and book chapters, as well as articles in languages other than English were excluded. The information extracted consisted of the study design, the effect, dose, adverse effects and type of cannabinoids as a treatment for epilepsy. In addition, data related to the mechanism of action, pharmacokinetics, pharmacodynamics, formulations and predisposition towards the use of cannabinoids were extracted. Likewise, a bibliometric analysis was performed with the VosViewer 1.6.17 software.

As a result of the bibliographic search, 621 articles were found between Scopus and WoS. After applying the inclusion and exclusion criteria, 22 scientific articles were identified that contained information related to the present study. The bibliometric analysis recognized the main terms such as cannabidiol, epilepsy, cannabis, anticonvulsant agent, seizure, cannabinoid.

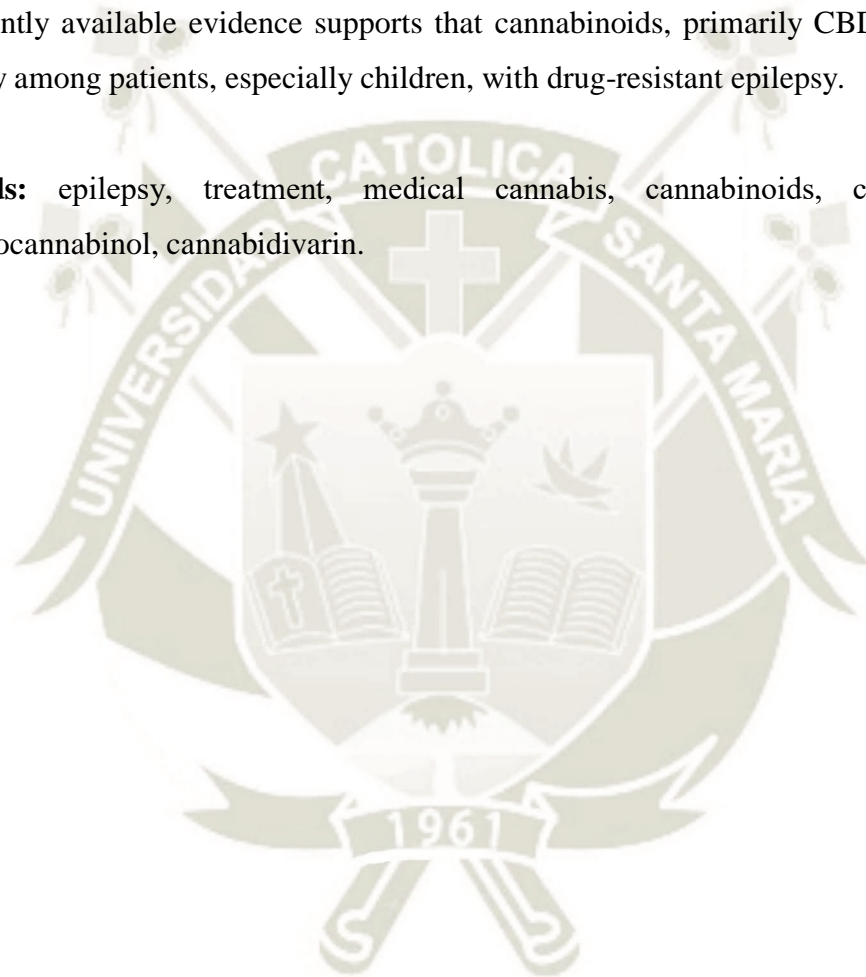
The studies analyzed indicate that both cannabidiol (CBD) and  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol (THC), the main components, have been extensively studied, with proposed multimodal mechanisms of action. However, in recent years cannabidivarin (CBDV) is also being investigated as a therapeutic option in epilepsy. Until now, only pure CBD formulations with a maximum dose of 25 mg/kg/day in most cases have been rigorously evaluated in controlled trials, showing that they can decrease seizure frequency in 21.8 – 81.9% of patients. patients (1-73 years) with treatment-resistant epilepsy. Mild side effects include drowsiness, diarrhea,



and decreased appetite, and are largely tolerable. Known drug interactions include valproate (increased risk of hepatotoxicity) and clobazam (contributes to drowsiness). Craft preparations, with often inconsistent/unknown components, are commonly used but not recommended. There is a gulf between the actual evidence, including the lack of comparative studies, and public beliefs, fueled by the media and anecdotes. Therefore, more data from well-designed studies regarding the efficacy and side effects of cannabinoids for the treatment of epilepsy are needed.

Recently available evidence supports that cannabinoids, primarily CBD, reduce seizure frequency among patients, especially children, with drug-resistant epilepsy.

**Keywords:** epilepsy, treatment, medical cannabis, cannabinoids, cannabidiol,  $\Delta$ 9-tetrahydrocannabinol, cannabidivarin.





## 1. INTRODUCCIÓN

La epilepsia es una enfermedad neurológica grave, crónica y una de las afecciones cerebrales más comunes (1); afectan a más de 70 millones de personas en todo el mundo (2). Esta enfermedad se manifiesta con convulsiones recurrentes no provocadas, que pueden ser de naturaleza focal o generalizada (3). Un ataque epiléptico es un cambio de comportamiento transitorio que puede presentar signos objetivos o síntomas subjetivos (como pérdida de conciencia, rigidez, espasmos, sensación que sube del abdomen al pecho, olor a goma quemada o déjà vu) (4), causado por actividad neuronal anormal excesiva en ciertas áreas del cerebro o todas las áreas del cerebro (5).

Entre el 70% y el 80% de los pacientes con epilepsia de nueva aparición logran un control completo de las convulsiones con fármacos antiepilépticos como valproato o carbamazepina (6). Si bien muchos fármacos pueden limitar las convulsiones, ningún fármaco puede prevenir la causa subyacente de la epilepsia o su desarrollo (epileptogénesis) en pacientes que están en riesgo (7). El 30% de los pacientes siguen siendo farmacorresistentes y no logran un control sostenido de las convulsiones después del uso adecuado de dos o más fármacos antiepilépticos (8–10). Los pacientes resistentes a múltiples fármacos anticonvulsivos tienen un mayor riesgo de muerte súbita inesperada en la epilepsia y otras formas de mortalidad relacionada con esta enfermedad, así como deficiencias en las funciones psicosociales, conductuales y cognitivas (11). Por lo tanto, para un tercio de los pacientes que experimentan epilepsia farmacorresistente, es probable que la eficacia de las terapias alternativas y complementarias sea de gran interés.

Las plantas con flores del género *Cannabis* (también conocida como marihuana) de la familia *Cannabaceae* se han cultivado durante miles de años en muchas partes del mundo con fines espirituales, recreativos y medicinales (12). Las flores desecadas de algunas variedades de plantas de cannabis que contienen compuestos psicotrópicos fueron utilizadas por los llamados curanderos en las primeras civilizaciones (13). El primer uso documentado del cannabis como medicamento no fue hasta el primer siglo de la era común, en la farmacopea más antigua conocida, la de Pen-Ts'ao Chi (14). El cannabis medicinal se refiere al uso de cannabis o cannabinoides como terapia médica para tratar enfermedades o aliviar los síntomas (15).

Los cannabinoides son un grupo de compuestos que se encuentran en la planta de cannabis. El principal componente psicoactivo del cannabis es el THC. El CBD es un componente no psicoactivo del cannabis y el componente principal de la planta (16). Asimismo, se han identificado a la actualidad otros 150 cannabinoides menores tales como tetrahidrocannabivarina, ácido  $\Delta$ 9-tetrahidrocannabinólico, cannabidivarina,  $\Delta$ 8-tetrahidrocannabinol, cannabigerol, cannabigerovarina, cannabitol, ácido cannabinólico, cannabicromeno y cannabicromevarina, que colectivamente constituyen menos del 1% de la masa seca total de cannabis (17). Los cannabinoides se pueden administrar por vía oral, sublingual o tópica; se pueden fumar, inhalar, mezclar con alimentos o preparar té. Pueden tomarse en forma de hierbas, extraerse naturalmente de la planta, obtenerse mediante la isomerización del cannabidiol o fabricarse sintéticamente (18). Los cannabinoides recetados incluyen cápsulas de dronabinol, cápsulas de nabilona y nabiximol en aerosol bucal (19).

Los estudios preclínicos sugieren que los cannabinoides naturales (fitocannabinoides) tienen efectos anticonvulsivos mediados por el sistema endocannabinoide (20–23). El CBD y la cannabidivarina han mostrado efectos anticonvulsivos tanto en modelos *in vivo* como *in vitro*. A diferencia del THC, el CBD no produce efectos secundarios psicoactivos eufóricos o intrusivos cuando se usa para tratar las convulsiones (24). Los cannabinoides se han propuesto como un tratamiento adyuvante para la epilepsia (25). Las propiedades anticonvulsivas del CBD no se relacionan con la acción directa sobre los receptores cannabinoides, sino que están mediadas por una multitud de mecanismos que incluyen los efectos agonistas y antagonistas sobre los canales iónicos, los transportadores de neurotransmisores y múltiples receptores transmembrana (26). El CBD fue aprobado en junio de 2018 por la Administración de Drogas y Alimentos de Estados Unidos (FDA) como fármaco antiepiléptico complementario (FAC) en pacientes de 2 años o más con síndrome de Dravet (SD; anteriormente conocido como epilepsia mioclónica grave de la infancia) y síndrome de Lennox-Gastaut (SLG) (27). Actualmente, hay 2 cannabinoides sintéticos que la FDA ha aprobado como medicamentos en los Estados Unidos, el dronabinol y la nabilona, los cuales imitan al THC (28). Asimismo; el 2017, en el Perú se estableció la ley N° 30681 que regula el uso medicinal y terapéutico del cannabis y sus derivados (29).

El objetivo principal de este trabajo es revisar y resumir de forma sistemática la evidencia disponible de los tipos de cannabinoides medicinales, diseños de estudio y efectos adversos del cannabis medicinal en su uso como terapia frente a la epilepsia. Los datos generados en el

presente trabajo permitirán incrementar el conocimiento sobre el uso del cannabis medicinal como tratamiento alternativo en la epilepsia.





## 2. METODOLOGÍA

### 2.1. Fuentes de datos y estrategia de búsqueda

Para identificar los estudios individuales que evalúan los cannabinoides utilizados en el tratamiento de la epilepsia, se realizaron búsquedas en las bases de datos electrónicas Scopus y WoS. Los términos de búsqueda empleados constaban de los siguientes componentes: "epilepsia", "cannabinoides" y "terapia". Las búsquedas se limitaron a estudios publicados desde 2015 hasta el 21 de septiembre de 2021 sobre seres humanos y artículos en inglés.

La estrategia de búsqueda en Scopus fue la siguiente: (epilepsy) AND (cannabinoids) AND (therapy) AND (LIMIT-TO (PUBYEAR, 2022) OR LIMIT-TO (PUBYEAR, 2021) OR LIMIT-TO (PUBYEAR, 2020) OR LIMIT-TO (PUBYEAR, 2019) OR LIMIT-TO (PUBYEAR, 2018) OR LIMIT-TO (PUBYEAR, 2017) OR LIMIT-TO (PUBYEAR, 2016) OR LIMIT-TO (PUBYEAR, 2015)) AND (LIMIT-TO (DOCTYPE, "ar")) AND (LIMIT-TO (EXACTKEYWORD, "Human") OR LIMIT-TO (EXACTKEYWORD, "Humans")) AND (LIMIT-TO (LANGUAGE, "English")).

La estrategia de búsqueda en WOS fue la siguiente: ALL=(epilepsy) AND ALL=(cannabinoids) AND ALL=(therapy) AND ALL=(human\*) and 2021 or 2020 or 2019 or 2018 or 2017 or 2016 or 2015 (Publication Years) and Articles (Document Types) and English (Languages).

### 2.2. Selección de estudios

Los estudios se seleccionaron en tres etapas. En la primera, se excluyeron los artículos originales en idiomas distintos del inglés, los artículos duplicados, las revisiones, los metaanálisis y los libros o capítulos de libros; solo se incluyeron los artículos publicados después de 2015 y realizados en humanos. En la segunda etapa se examinaron los títulos y resúmenes de los artículos seleccionados mediante la estrategia de búsqueda. Finalmente, se recuperaron los estudios completos de gran relevancia y se separaron de los artículos con título o resumen que no proporcionaban datos suficientes para ser incluidos.



### 2.3. Extracción de datos

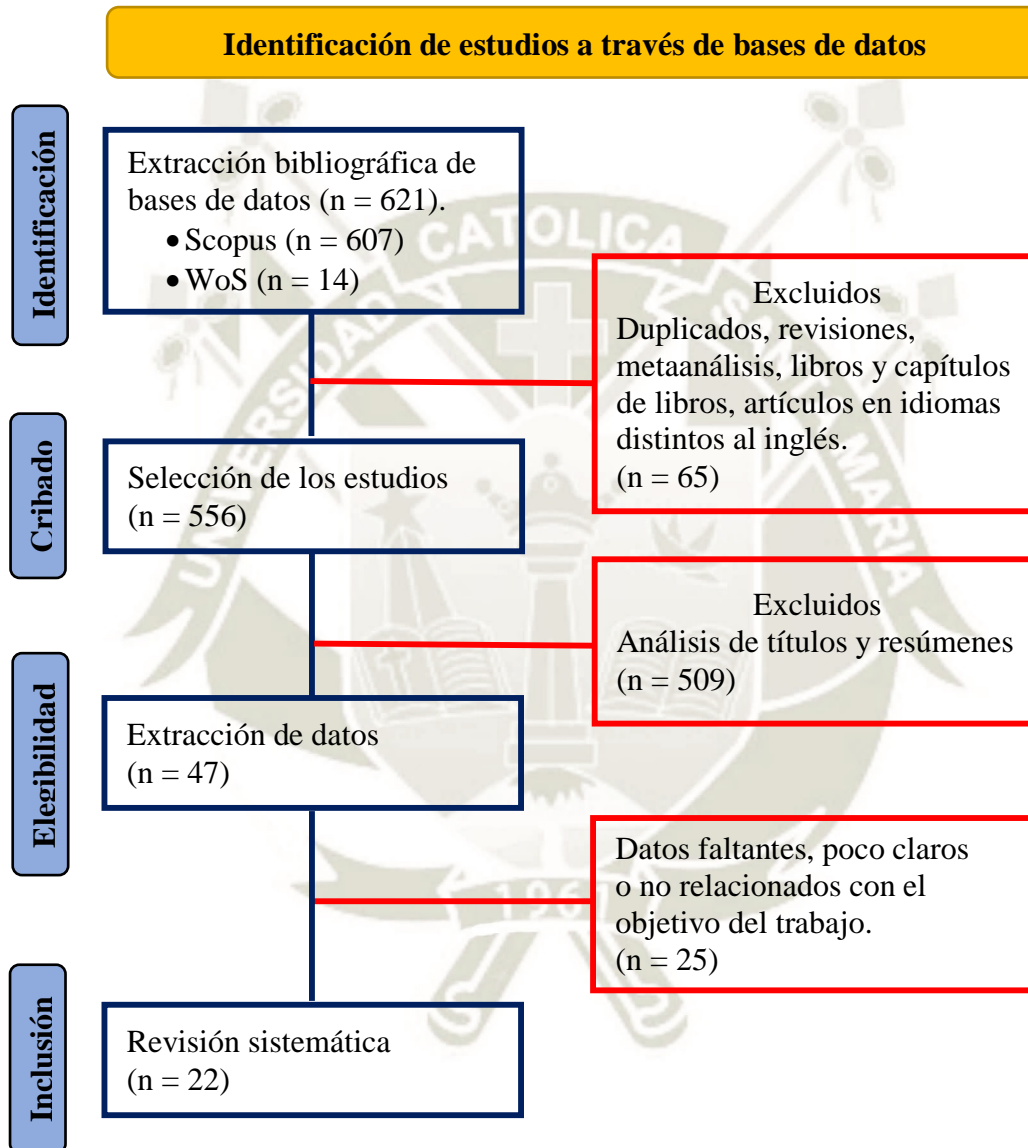
La información consignada para cada estudio elegido incluyó el diseño del estudio, el efecto, dosis, efectos adversos y tipo de los cannabinoides como tratamiento para la epilepsia. Además, se extrajeron los datos relacionados con el mecanismo de acción, farmacocinética, farmacodinámica, formulaciones y la predisposición hacia el uso de los cannabinoides. Asimismo, se realizó un análisis bibliométrico con el software VosWiewer 1.6.17.



### 3. CUERPO DE LA REVISIÓN

#### 3.1. Resultados de la estrategia de búsqueda

En este estudio, en la **Fig. 1** se muestra un flujo de trabajo para una revisión sistemática de la literatura sobre el cannabis medicinal como alternativa terapéutica para la epilepsia.

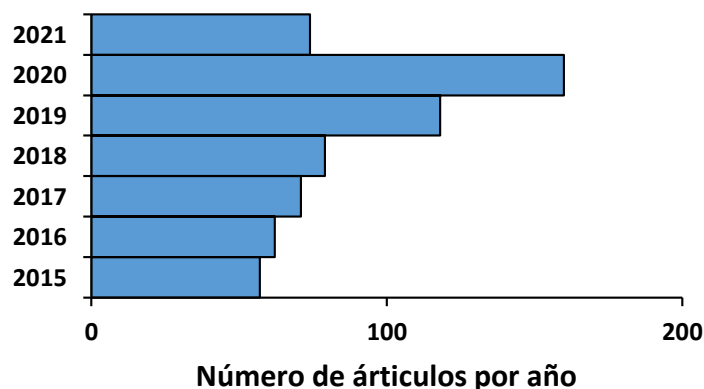


**Fig. 1** Diagrama de flujo de trabajo de revisión sistemática.

Una revisión sistemática se puede definir en términos generales como un tipo de síntesis de investigación, con el fin de identificar y recuperar evidencia internacional que es relevante para una pregunta o preguntas en particular y evaluar y sintetizar los resultados de esta búsqueda (30). La revisión sistemática utiliza métodos explícitos y sistemáticos que se

seleccionan con miras a minimizar el sesgo, proporcionando así hallazgos más confiables a partir de los cuales se pueden extraer conclusiones y tomar decisiones (31). Las revisiones sistemáticas siguen una estructura y proceso predefinido que requiere métodos rigurosos para garantizar que los resultados sean fiables y significativos para los usuarios finales. Estas revisiones pueden considerarse el pilar de la asistencia sanitaria basada en la evidencia y se utilizan ampliamente para informar el desarrollo de guías clínicas fiables (32). De acuerdo a ello, la presente revisión sistemática muestra la evidencia trascendente sobre la Cannabis medicinal como alternativa terapéutica para la epilepsia, la cual se obtuvo mediante un proceso sistematizado como se evidencia en la **Fig. 1**, con el fin de obtener resultados confiables.

La búsqueda bibliográfica que se realizó en las bases de datos resultó en un total de 621 artículos seleccionados, en Scopus y WoS se obtuvieron 607 y 14 artículos, respectivamente como se muestra en la **Fig. 1**. En cuanto a la distribución entre el marco temporal de los estudios seleccionados, se cubrió un periodo de tiempo de 2015 hasta el 21 de septiembre de 2021, como se puede observar en la **Fig. 2**.



**Fig. 2** Distribución por año de todos los artículos encontrados en las bases de datos Scopus y WoS (de 2015 a 2021) de los artículos seleccionados sobre la evaluación de cannabinoides utilizados en la terapia de la epilepsia.

Las bases de datos bibliográficas se definen ampliamente como colecciones digitales de referencias a fuentes publicadas, en particular a artículos de revistas y actas de congresos, que están etiquetadas con títulos específicos, nombres de autores, afiliaciones, resúmenes e identificaciones (33). WoS es el índice de citas basado en suscripción más antiguo para más de 250 disciplinas, y lo proporciona Thomson Reuters. Cubre más de 12 000 revistas y 150 000 actas de congresos. Es la base de datos más prestigiosa, y las instituciones académicas



y de investigación más importantes del mundo fomentan firmemente las publicaciones en revistas indexadas en WoS, que afectan los indicadores de productividad de la investigación de las instituciones y su lugar en los sistemas de clasificación global, como Times Higher Education World University Rankings (34). Asimismo, Scopus es una base de datos de suscripción de resúmenes y citas relativamente nueva, que se lanzó en 2004 como un servicio de Elsevier. Es la base de datos más completa y mejor organizada, con más de 19 500 revistas revisadas por pares de diversas disciplinas indexadas. La cobertura también incluye actas de conferencias, patentes, series de libros y páginas web académicas. Es importante destacar que todas las revistas indexadas en MEDLINE están sujetas a la cobertura de Scopus (35). Es por ello, que en la presente revisión sistemática utilizó las bases de datos WoS y Scopus, que son las bases de datos más extendidas y que se utilizan con frecuencia para la búsqueda de literatura. Además, se puede resaltar otros autores utilizaron las mismas bases de datos en las revisiones sistemáticas que han desarrollado (36,37).

Al realizar un análisis de co-ocurrencias de las palabras clave mediante el software VosWiewer 1.6.17, y establecer el número mínimo de ocurrencias de una palabra clave en cinco, la cantidad de palabras clave que cumplieron con el umbral fueron 150. En la **Fig. 3**, se examina cada red con más detalle; notándose que términos como cannabidiol, epilepsia, cannabis, agente anticonvulsivante, convulsión, cannabinoide, eficacia terapeutica, seguridad terapéutica, cannabis medicinal, dronabinol, somnolencia, depresión; los cuales fueron los principales términos encontrados.





diferentes revisiones sistemáticas donde se ha desarrollado mapas bibliométricos elaborados con el VOSviewer, de forma similar al presente trabajo (40–42).

Además, se empleó un criterio de selección de tres pasos para analizar 621 estudios, en el primer y segundo paso excluyeron 65 y 509 artículos, respectivamente. En el paso de extracción de datos, se excluyeron 25 artículos. Por tanto, se seleccionaron 22 artículos para la revisión sistemática como se muestra en la **Fig. 1**. Teniendo en consideración, que una buena revisión sistemática debe ser replicable de forma independiente, proporcionando un mayor nivel de validez en sus hallazgos (43). La revisión sistemática elaborada en relación cannabis medicinal como alternativa terapéutica para la epilepsia, se desarrolló con base en una estrategia de búsqueda como parte del protocolo, para encontrar tanta literatura relevante como sea posible.

### 3.2. Cannabis medicinal en el tratamiento de la epilepsia

Aproximadamente un tercio de las personas con epilepsia tienen epilepsia intratable, definida como la incapacidad de deshacerse de una convulsión cuando se usan dos o más anticonvulsivos (44). La epilepsia resistente al tratamiento se asocia a menudo con una morbilidad grave y un aumento de la mortalidad (45). El reciente interés en el uso de cannabis para el tratamiento de la epilepsia resistente al tratamiento, impulsado por la evidencia científica de la eficacia del CBD para reducir las convulsiones ha impulsado la necesidad de evaluar los efectos de estos productos en los pacientes con epilepsia resistente al tratamiento (46). En la **Tabla 1**, se resumen diversos estudios recientes donde se detalla la formulación, dosis, tipo de estudio, efecto y toxicidad de los cannabinoides en pacientes con epilepsia de diversas etiologías.

**Tabla 1.** Resumen de los hallazgos de varios estudios relacionados con cannabinoides, extractos de cannabis oral y consumo de cannabis medicinal en el contexto de la epilepsia.

Artículo científico	Formulación/ Dosis	Tipo de estudio	Numero de pacientes	Efecto	Toxicidad
Nener et al. (47)	Cannabidiol (Epidiolex®) 25 mg/Kg/día. Tratamiento 2 semanas	Estudio prospectivo en pacientes (16-73 años) con epilepsia	22	Disminución promedio del 71,7% en la frecuencia de las convulsiones	No se reportan



		resistente al tratamiento			
Caraballo et al. (48)	Aceite de cannabis (Rideau®) (relación CBD / THC 27:1). La dosis inicial de CBD fue de 2 mg/Kg/día dos veces al día en niños que pesaban $\leq$ 45 kg y de 5 mg/Kg/día si el peso era $>$ 45 kg. La dosis máxima se estableció en 25 mg/kg/día Tratamiento de 3-12 meses	Estudio de cohorte prospectivo en niños (2-16 años) con encefalopatías epilépticas farmacorresist entes	50	El 77,6% de los pacientes tuvo una reducción de las convulsiones de al menos el 25%, el 73,5% tuvo una reducción $\geq$ 50% y el 49% tuvo una reducción $\geq$ 75%	El efecto adverso más común fue la somnia (en el 32%)
Klotz et al. (49)	Cannabidiol sintético 18 mg/kg/día Tratamiento de 3 meses	Estudio prospectivo, de etiqueta abierta, en pacientes (edad media de 19.7 años) con epilepsia farmacorresist ente	35	La frecuencia media de convulsiones motoras disminuyó de 21,8 convulsiones por mes al inicio a 8,5 a los 3 meses. La reducción porcentual ajustada fue del 40,0%	Mayor frecuencia somnia (40%), diarrea (34,3) y pérdida de apetito (20%)

<p>Mitelpunkt et al. (50)</p>	<p>PTL-101, formulación oral que contiene cannabidiol (CBD) altamente purificado incrustado en perlas de matriz de gelatina Dosis máxima de 25 mg/Kg/día, o 450 mg/día Tratamiento de 4 semanas</p>	<p>Estudio prospectivo de fase II en pacientes pediátricos (9.1 ± 3.4 años) con epilepsia farmacorresistente en dosis estables de fármacos antiepilépticos</p>	<p>11</p>	<p>Se registraron reducciones del 81,9% y del 73,4 ± 24,6% desde el recuento medio de crisis inicial y la frecuencia mensual de crisis, respectivamente. Dos pacientes quedaron completamente libres de convulsiones</p>	<p>Sueño/insomnio (25,0%), seguidos de somnolencia, aumento de la frecuencia de las convulsiones e inquietud (18,8%). Ninguno fue grave o grave, y todos se resolvieron.</p>
<p>Pietrafusa et al. (51)</p>	<p>Extracto cristalino de CBD en polvo (98-99%) mezclado con una solución de aceite de triglicéridos de cadena media. Inicial 2,5 a 5 mg/Kg /día dividida en dos administraciones diarias. Dosis máxima de 25 mg/kg/día Tratamiento 6-25 meses</p>	<p>Estudio abierto, prospectivo y de un solo centro en pacientes (1-18 años) con encefalopatía epiléptica y del desarrollo y convulsiones refractarias a los fármacos antiepilépticos apropiados y otros tratamientos alternativos (estimulador del nervio vago y dieta cetogénica)</p>	<p>29</p>	<p>El 37,9% tuvieron una mejora ≥ 50% en la frecuencia de las convulsiones; un paciente quedó libre de convulsiones. Ninguno de los pacientes informó un empeoramiento de la frecuencia de las convulsiones; sin embargo, el 62,1% no experimentaron ningún efecto beneficioso con respecto a la frecuencia de las convulsiones.</p>	<p>El 24,14% de pacientes presentó somnolencia, disminución del apetito y diarrea. Los eventos adversos fueron leves y transitorios, y no se requirió modificación de la dosis de CBD</p>
<p>McCoy et al. (52)</p>	<p>TIL-TC150, (extracto de cannabis - CBD:THC, 50:1) La dosis media 13,3 mg/Kg/día de CBD y 0,27 mg/Kg/día de THC Tratamiento de 4 semanas</p>	<p>Estudio intervencionista prospectivo y abierto en pacientes (1 - 18 años) con síndrome de Dravet con epilepsia farmacorresistente</p>	<p>19</p>	<p>Hubo una mejora estadísticamente significativa en la calidad de vida y una reducción media de las convulsiones motoras del 70,6%.</p>	<p>Somnolencia, anorexia y diarrea. Se observaron anomalías de las transaminasas hepáticas y las plaquetas con la terapia concomitante con ácido valproico</p>



<p>Devinsky et al. (53)</p>	<p>Epidiolex® 5 mg/Kg/día se incrementó hasta una dosis máxima de 25 mg/Kg/día Tratamiento de 12 semanas</p>	<p>Estudio intervencionista prospectivo en pacientes (1-30 años) con epilepsia grave de inicio en la infancia</p>	<p>50</p>	<p>El cambio porcentual en la frecuencia media de las crisis convulsivas para todos los pacientes que tomaron CBD en el grupo de eficacia disminuyó desde el inicio hasta la semana 12 (51,4%) y la semana 48 (59,1%)</p>	<p>Más frecuentes, diarrea (29%), somnolencia (22%) y fatiga (22%)</p>
<p>Devinsky et al. (54)</p>	<p>Epidiolex® 2 a 5 mg/Kg/día aumentando la dosis hasta una dosis máxima de 25 mg/kg o 50 mg/Kg/día Tratamiento 12 semanas</p>	<p>Estudio prospectivo, de etiqueta abierta y de acceso ampliado en pacientes (1-30 años) con epilepsia severa, intratable, de inicio en la infancia y resistente al tratamiento</p>	<p>214</p>	<p>La reducción media de las convulsiones motoras mensuales fue del 36,5%</p>	<p>En más del 10% de los pacientes presentaron somnolencia (25%), disminución del apetito (19%), diarrea (19%), fatiga (13%) y convulsiones (11%)</p>
<p>Press et al. (55)</p>	<p>Cannabidiol Ácido tetrahidrocannabinólico Dosis no reportada Tratamiento 1-24 meses</p>	<p>Estudio retrospectivo en pacientes (6 meses a 18 años) con epilepsia de diferentes etiologías</p>	<p>75</p>	<p>EL 57% informó alguna mejora en el control de las convulsiones y el 33% informó una reducción &gt; 50% en las convulsiones.</p>	<p>El 44% de los pacientes presento efectos adversos, incluido un aumento de las convulsiones (13%) y somnolencia / fatiga (12%).</p>

<p>Neubauer et al. (56)</p>	<p>Polvo de cannabidiol cristalino (98% puro) mezclado con una solución aceitosa Dosis inicial de 1-3 mg/Kg/día, aumentando hasta una dosis máxima de 16 mg/Kg/día Tratamiento de 6 meses</p>	<p>Estudio retrospectivo en pacientes (0.5-23 años) con epilepsia farmacorresistente de inicio en la niñez</p>	<p>66</p>	<p>El 48,5% tuvieron una mejoría de más del 50% con respecto a la frecuencia de las convulsiones, de los cuales el 21,2% quedaron libres de convulsiones. Ninguno informó un empeoramiento de la frecuencia de las convulsiones, pero el CBD no tuvo ningún efecto en 22,7%</p>	<p>El 7,6 % reportaron reacciones adversas. Un paciente estaba adinámico, flácido y no podía caminar con una dosis de 20 mg/Kg/día; después de reducir la dosis a 10 mg/Kg/día, los síntomas se resolvieron.</p>
<p>Porcari et al. (57)</p>	<p>Aceite de cannabis 0.02-50 mg/Kg/día Tratamiento tiempo no especificado</p>	<p>Estudio retrospectivo en pacientes (1.1-18 años) con epilepsia de diferentes etiologías</p>	<p>108</p>	<p>El 39% de los pacientes tuvieron una reducción &gt; 50% de las convulsiones, y que el 10% se volvió libre de convulsiones</p>	<p>El 4% presento sedación</p>
<p>Treat et al. (58)</p>	<p>Extractos de cannabis oral Tratamiento de 0.3 – 57 meses</p>	<p>Estudio retrospectivo en pacientes (1.1-18 años) con epilepsia de diferentes etiologías</p>	<p>119</p>	<p>El 24% respondieron al tratamiento, con una reducción &gt; 50% en las convulsiones.</p>	<p>El 19% de los pacientes presento efectos adversos, los más comunes somnolencia y empeoramiento de las convulsiones.</p>

<p>Tzadok et al. (59)</p>	<p>Aceite de cannabis (CBD/THC, 20:1) 1 - 20 mg/Kg/día Tratamiento de 3-6 meses</p>	<p>Estudio retrospectivo en pacientes (1-18 años) con epilepsia farmacorresist ente a &gt; 7 fármacos</p>	<p>74</p>	<p>El 89% informó una reducción en la frecuencia de las convulsiones: 18% informaron una reducción del 75-100%, 34% informaron una reducción del 50-75%, 12% informaron 25- 50% de reducción y 26% informaron una reducción de &lt;25%. El 7% informaron un agravamiento de las convulsiones</p>	<p>Somnolencia, fatiga, trastornos gastrointestinales e irritabilidad</p>
<p>Hausman- Kedem et al. (60)</p>	<p>Extracto de aceite de cannabis (CBD/THC, 20:1) Dosis inicial 2-5 mg/Kg/día dividida en tres dosis diarias. Se incremento hasta dosis máxima de 50 mg/Kg/día Tratamiento de 3-18 semanas</p>	<p>Estudio observacional en pacientes (1-20 años) con epilepsia farmacorresist ente</p>	<p>55</p>	<p>El 56% tuvieron una reducción del 50% en la frecuencia media mensual de convulsiones. Una edad más temprana al inicio del tratamiento (&lt;10 años) y una dosis más alta de CBD (&gt; 11 mg/kg/día) se asociaron con una mejor respuesta al tratamiento</p>	<p>El 46% pacientes tuvieron reacciones adversas. La más común fue la somnolencia, agresividad, falta de apetito, vomito e irritabilidad.</p>
<p>Kaplan et al. (61)</p>	<p>Epidiolex® 5 mg/Kg/día se incrementó hasta una dosis máxima de 25 mg/Kg/día Tratamiento de 63- 80 semanas</p>	<p>Estudio en pacientes (6-8 años) con afectación cerebral del síndrome de Sturge-Weber y epilepsia resistente al tratamiento</p>	<p>5</p>	<p>Dos pacientes en la semana 14 y tres pacientes tuvieron en la última visita una reducción de las convulsiones superior al 50%, informaron una mejor calidad de vida</p>	<p>3 pacientes reportaron efectos secundarios leves. Aumento temporal de las convulsiones, problemas de comportamiento y cansancio</p>



Alper et al. (62)	Cannabidiol 20 mg/Kg/día Tratamiento 14 semanas	Estudio aleatorio en pacientes (2- 18 años) con síndrome de Dravet con epilepsia farmacorresist ente	120	El 43% de los pacientes tuvieron una reducción $\geq 50\%$ en la frecuencia de crisis convulsivas	El 15% reportaron reacciones adversas. Las principales fueron somnolencia, diarrea, disminución del apetito, fatiga, vómitos, y pirexia
----------------------	--	--	-----	---	---

La epilepsia es una de las enfermedades neurológicas más comunes y afecta a personas de todas las edades, razas, clases sociales y ubicaciones geográficas. La epilepsia es una enfermedad cerebral caracterizada por una predisposición a producir convulsiones prolongadas y por las consecuencias biológicas, cognitivas, psicológicas y sociales de las convulsiones recurrentes (63).

Las convulsiones epilépticas son eventos paroxísticos recurrentes caracterizados por alteraciones conductuales estereotipadas que reflejan los mecanismos neuronales subyacentes de la enfermedad. El diagnóstico diferencial de la epilepsia incluye una amplia gama de condiciones clínicas caracterizadas por alteraciones transitorias en la conciencia y/o el comportamiento. En la mayoría de los casos, la afección se puede diagnosticar tomando un historial detallado u observando una convulsión. Aunque se puede identificar el agente causal, en aproximadamente la mitad de los casos se desconoce la causa (64).

Una predisposición genética variable a manifestar convulsiones y una distribución diferente de ciertos factores de riesgo ambientales pueden explicar la heterogeneidad en la frecuencia, el curso y el resultado de la enfermedad en todo el mundo. Además de la recurrencia de las convulsiones, la causa subyacente y los efectos adversos del tratamiento tienen consecuencias neurológicas, cognitivas, psicológicas y sociales que afectan significativamente la calidad de vida de las personas afectadas y hacen de la enfermedad una patología compleja (64).

Las encefalopatías epilépticas son trastornos cerebrales graves de edad temprana caracterizados por: (a) actividad paroxística agresiva en la electroencefalografía, (b) convulsiones que suelen ser multiformes y resistentes a fármacos, (c) alteraciones cognitivas,

conductuales y motoras pueden ser persistentes y (d) a veces muerte prematura (65). El término "encefalopatía epiléptica" se refiere al hecho de que la actividad convulsiva en sí misma causa un deterioro cognitivo y conductual progresivo o regresivo. (66). Esta actividad epiléptica se debe a una respuesta cerebral relacionada con la edad a diversas patologías, focales o difusas, de etiología conocida o desconocida. La encefalopatía epiléptica puede volverse menos grave o incluso cesar en la adolescencia, pero los déficits neurocognitivos graves suelen ser persistentes (67).

Las encefalopatías epilépticas incluyen los siguientes síndromes: síndrome de Dravet (epilepsia mioclónica grave en la infancia), encefalopatía mioclónica temprana, epilepsia con picos y ondas continuas durante el sueño lento / estado eléctrico epiléptico en el sueño de ondas lentas, síndrome de Landau-Kleffner, síndrome de Lennox-Gastaut, estado mioclónico en encefalopatías no progresivas, síndrome de Ohtahara y síndrome de West, entre otros (48). Varios de estas encefalopatías epilépticas son estudiadas en los trabajos de investigación resumidos en la **Tabla 1**. El síndrome de Dravet es un síndrome epiléptico catastrófico que afecta todos los ámbitos del desarrollo, incluidos la cognición, el comportamiento y la función motora (68). Normalmente, la causa es una mutación en el gen del canal de sodio SCN1A (69).

Dado que la encefalopatía epiléptica a menudo no responde a los anticonvulsivos convencionales, se están buscando alternativas. Un conocimiento profundo de las diferentes encefalopatías epilépticas es importante para decidir las modalidades de tratamiento (70). Se ha demostrado que la dieta cetogénica es eficaz para controlar la encefalopatía epiléptica. Además, la cirugía de epilepsia gradual y la estimulación del nervio vago pueden mejorar las convulsiones en algunos casos. En el tratamiento de la encefalopatía epiléptica, se requiere un enfoque holístico que tenga en cuenta las comorbilidades psiquiátricas, conductuales y del desarrollo (70). A pesar de la expansión de los fármacos antiepilépticos, las terapias dietéticas y quirúrgicas disponibles en los últimos 20 años, hasta el 30% de los niños con epilepsia continúan teniendo convulsiones, lo que se denomina epilepsia farmacorresistente (71).

En la **Tabla 2** se observa la gran variedad de fármacos anticonvulsivos (72) y los tratamientos farmacológicos actuales, no pueden controlar las convulsiones en un tercio de los casos, y esos pacientes se denominan farmacorresistentes (73). Por lo tanto, se requieren

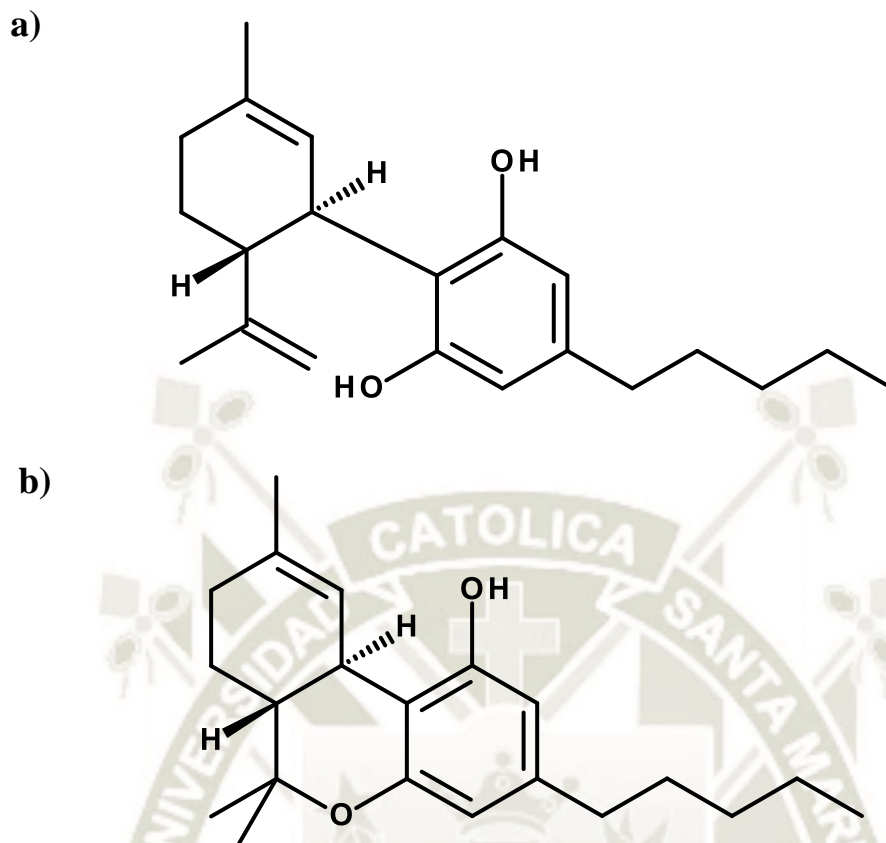
nuevos enfoques terapéuticos para mejorar las alteraciones conductuales, neurológicas y psicológicas asociadas con las epilepsias (74).

**Tabla 2.** Años de introducción en el mercado de los medicamentos anticonvulsivos actualmente disponibles (75).

Años	Medicamentos
1900-1950	Fenobarbital y Fenitoína
1951-1985	Carbamazepina, Clobazam, Clonazepam, Diazepam, Etosuximida, Midazolam, Primidona y Ácido valproico
1986-2000	Felbamato, Fosfenitoína, Gabapentina, Lamotrigina, Levetiracetam, Lorazepam, Oxcarbazepina, Tiagabina, Topiramato, Vigabatrin y Zonisamida
2001-2015	Acetato de eslicarbazepina, Lacosamida, Perampanel, Pregabalina, Rufinamida y Estiripentol
2015-2021	Brivaracetam, Cannabidiol, Cenobamato, Everolimus y Fenfluramina

Desde la antigüedad, el cannabis se ha utilizado con fines recreativos y médicos, incluida la epilepsia, el alivio del dolor y la pérdida del apetito (76). El cannabis tiene más de 150 fitocannabinoides, de los cuales el delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) y el cannabidiol (CBD) son los más abundantes (**Fig. 4**). De estos dos, el THC es el ingrediente psicoactivo y el CBD es el ingrediente no psicoactivo. Actualmente, el CBD es la molécula más estudiada por su potencial terapéutico en el tratamiento de la epilepsia; Sin embargo, su mecanismo de acción aún no se comprende completamente (77). Los cannabinoides que se derivan de la planta se denominan fitocannabinoides y ya se ha producido una amplia gama de cannabinoides sintéticos (78).





**Fig. 4** Estructuras químicas, a) Cannabidiol y b) delta-9-tetrahidrocannabinol

Los fitocannabinoides son compuestos terpenoides tricíclicos que contienen un resto de benzopirano soluble en lípidos y disolventes orgánicos no polares. Los compuestos fenólicos son solubles en forma de sales de fenolato en condiciones básicas (79). Se ha demostrado que la cadena n-pentilo en la posición C-(3), representa el grupo farmacofórico clave de los cannabinoides y la modificación en este la cadena lateral conduce a cambios críticos en la afinidad, selectividad y farmacopotencia de estos ligandos en relación con los receptores de cannabinoides. La longitud de la cadena lateral C-(3) de los cannabinoides corresponde directamente con las afinidades de unión de CB1 y CB2, ya que un aumento en la longitud de la cadena conduce a un aumento de la afinidad de unión con los receptores de cannabinoides (80).

En los artículos descritos en la **Tabla 1**, se utilizaron diferentes dosis para probar el efecto de los cannabinoides sobre la epilepsia, estableciéndose como dosis máxima 25 mg/Kg/día, en la mayoría de ellos. Se ha informado que la concentración plasmática de CBD en estado estacionario alcanzada con el Epidiolex® aprobado por la FDA a una dosis de 25 mg/Kg/día oscila entre 100 y 800 ng/mL (media de 450 ng/mL = 1,43  $\mu\text{mol} / \text{L}$ ) (81).

Además, en la **Tabla 1**, se resume claramente que los cannabinoides, principalmente el cannabidiol presenta una acción considerable sobre la epilepsia farmacorresistente, ya que reduce en menos de 50% la frecuencia de las convulsiones, de alrededor del 50% de pacientes en la mayoría de estudios.

Se han realizado diferentes estudios sobre el CBD para el manejo de la epilepsia severa resistente al tratamiento. Los estudios preclínicos en modelos animales y los estudios abiertos sugieren que el CBD tiene propiedades anticonvulsivas en diferentes tipos de epilepsias. Los hallazgos recientes en los ensayos clínicos de fase 3 han demostrado que el CBD es eficaz para controlar las convulsiones asociadas con el síndrome Dravet y síndrome Lennox-Gastaut (82,83).

El cannabidiol, uno de los muchos cannabinoides naturales, es un compuesto no eufórico (84) con propiedades antipsicóticas, antiinflamatorias y ansiolíticas (85). Se ha estudiado en ensayos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo para el tratamiento de la epilepsia en niños y adultos con síndromes de Lennox-Gastaut y Dravet (86). Además de los ensayos aleatorizados, varios estudios observacionales a largo plazo en niños y adultos con epilepsia refractaria, además de los síndromes de LennoxGastaut y Dravet, han mostrado mejoras en el tratamiento de los eventos adversos, la gravedad y la frecuencia de las convulsiones (87). Además, se ha demostrado que el CBD no tiene efectos negativos sobre la cognición en pacientes adultos con epilepsia resistente al tratamiento (88).

El CBD mejora el efecto terapéutico del THC y también reduce sus efectos secundarios, como ansiedad, pánico, sedación, dificultad para respirar y taquicardia (89), lo que ha intensificado los esfuerzos de investigación hacia la formulación pura o altamente preparaciones enriquecidas con CBD para el tratamiento de la epilepsia y otros trastornos neurológicos (50). En comparación con el THC, el CBD se caracteriza a menudo como una sustancia no psicoactiva; sin embargo, estos términos son imprecisos, ya que el CBD tiene importantes beneficios sobre la ansiedad, la esquizofrenia, la adicción y posiblemente incluso la depresión. Una designación más precisa sería sustancia "no intoxicante", ya que el CBD carece del refuerzo asociado, el deseo compulsivo, el uso compulsivo y efectos similares que son bien conocidos para el THC y que indican la propensión al abuso de drogas (90).

En la mayoría de los estudios, se utilizó una solución al 10% de CBD, en algunos casos con la adición de una pequeña cantidad de THC (52). Independientemente de su formulación, todas las preparaciones estudiadas contienen CBD derivado de plantas (91). Recientemente, la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU. Aprobó la primera formulación farmacéutica de CBD derivado de plantas altamente purificado (92). El desarrollo de fármacos cannabinoides de molécula única es un enfoque diferente en el que se utilizan sustancias derivadas sintéticamente de calidad farmacéutica (93). Un control de calidad más sencillo, posibilidades de producción ilimitadas y un impacto medioambiental reducido son ventajas de los cannabinoides de origen sintético y respaldan nuevas investigaciones sobre su uso terapéutico. El CBD sintético presenta una estructura química idéntica al CBD natural, por lo que es de esperar una eficacia y tolerancia similares (94).

En el primer informe de un estudio aleatorizado que evaluó el CBD puro, dos de cada cuatro pacientes tratados por epilepsia no experimentaron convulsiones después de un periodo de tratamiento de 3 meses, mientras que los tratados con placebo no mostraron cambios clínicos (95). En un estudio piloto de dos fases, controlado con placebo, que probó cápsulas de CBD (200-300 mg/día) como un complemento en pacientes con epilepsia secundariamente generalizada refractaria, el tratamiento demostró ser seguro y bien tolerado y logró un control casi completo o parcial de las convulsiones en 7 de los 8 pacientes tratados (96). De manera similar, en una evaluación multicéntrica retrospectiva de 74 pacientes pediátricos con epilepsia farmacorresistente tratados con 1 a 20 mg/kg/día de aceite de cannabis rico en CBD (relación CBD: THC de 20:1) durante al menos tres meses, una reducción  $\geq 50\%$  en la frecuencia de las convulsiones se informó en el 52% de los pacientes. Paralelamente, se observó una disminución en la frecuencia de las convulsiones y una mejora en el comportamiento y el estado de alerta en el 50% de los pacientes y una mejora en el lenguaje, la comunicación y las habilidades motoras en el 25% (97). En un estudio prospectivo, abierto y multicéntrico que evaluó los efectos de la adición oral de CBD a los regímenes antiepilépticos en 162 pacientes con epilepsia farmacorresistente severa, reportándose una reducción de la frecuencia de las convulsiones durante el período de tratamiento de 12 semanas (98). Más recientemente, se informó sobre un ensayo doble ciego controlado con placebo, en el que los pacientes con síndrome de Dravet y convulsiones resistentes a los fármacos fueron tratados con 20 mg/kg/día de CBD oral o con una solución de placebo durante 14 semanas consecutivas. El tratamiento activo se asoció con una reducción del 47,6% en la frecuencia de las convulsiones, mostrando un 43% de los pacientes



tratados con CBD una caída  $\geq 50\%$  en la frecuencia de las crisis convulsivas y solo un 27% de los pacientes tratados con placebo mostrando tales respuestas (99). Epidiolex® fue el primer producto a base de CBD registrado para el tratamiento de epilepsias resistentes al tratamiento o refractarias (100).

Recientemente, los ensayos clínicos de fase III demostraron que el CBD adicional era eficaz para las convulsiones asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut (83) y el síndrome de Dravet (101). La FDA ha aprobado la solución oral Epidiolex® CBD para el tratamiento de las convulsiones asociadas con síndrome de Lennox-Gastaut y el síndrome de Dravet, en pacientes de 2 años de edad o mayores (102). En la Unión Europea (UE) no existen leyes armonizadas con respecto al uso de CBD. De hecho, ahora es responsabilidad de cada estado miembro de la UE emprender acciones penales o administrativas contra el uso de CBD. En realidad, los medicamentos que contienen CBD, como: Sativex® y Epidiolex® (a partir del 19 de septiembre de 2019), están autorizados en muchos países de la UE y, en algunos de ellos, bajo ciertas condiciones (103). Asimismo, adicional a la comercialización de Epidiolex® en Europa, la cannabis medicinal para la epilepsia representa una realidad (104).

En un metaanálisis reciente, los datos de 11 estudios proporcionaron pruebas sólidas que respaldan el valor terapéutico de un tratamiento con alto contenido de CBD (extractos de cannabis ricos en CBD/CBD purificado) en una población general de 670 pacientes. Los autores también demostraron que los pacientes tratados con extractos de CBD tenían una dosis promedio más baja (6,1 mg/Kg/día) en comparación con los que usaban CBD purificado (27,1 mg/Kg/día), y esta diferencia probablemente se deba a los efectos sinérgicos de CBD con otros fitocannabinoides (105). Varios estudios retrospectivos respaldan la efectividad de las preparaciones artesanales de CBD para reducir las convulsiones y tienen significativamente menos efectos secundarios (106).

Si bien los ensayos aleatorizados y controlados con placebo recientes han demostrado que una formulación de suplemento farmacéutico oral de alta pureza de CBD, es un tratamiento eficaz y aceptable en las epilepsias graves de inicio en la infancia, el síndrome de Dravet y el síndrome de Lennox-Gastaut (46); estudios previos abiertos (98), informes anecdóticos (107) y datos de modelos animales (108) sugieren que el CBD puede tener efectos anticonvulsivos en una amplia gama de síndromes y etiologías epilépticas. Los estudios abiertos han demostrado que el CBD es eficaz en el tratamiento de las convulsiones

asociadas con la esclerosis tuberosa y en el síndrome de epilepsia asociado a una infección febril (109).

Estos estudios mostraron una frecuencia reducida de convulsiones y efectos secundarios leves como somnolencia y aumento de la actividad de las enzimas hepáticas. Desafortunadamente, existe una variación considerable en la dosis y el tipo de formulación de CBD utilizada; tres estudios que utilizaron un producto de CBD purificado (Epidiolex) y un estudio que utilizó un extracto de hierba de cannabis de planta entera. La variabilidad de la dosis de CBD y la falta de datos farmacocinéticos no dieron lugar a ninguna indicación para un régimen de dosificación adecuado en esta población pediátrica (110).

### **3.2.1. Mecanismo de acción**

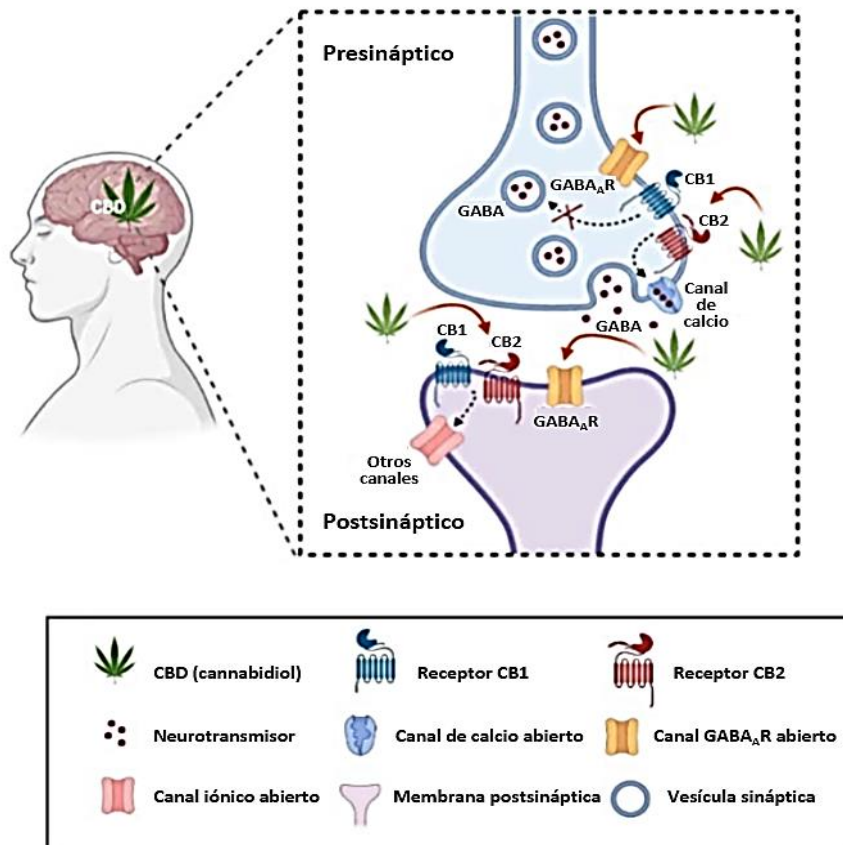
El sistema endocannabinoide (SEC) está formado por cannabinoides endógenos (endocannabinoides), receptores de cannabinoides y las enzimas responsables de la síntesis y degradación de endocannabinoides (111). Los cannabinoides endógenos son lípidos endógenos que activan los receptores cannabinoides, influyendo en el comportamiento de una manera que al menos se asemeja parcialmente a los efectos producidos por los compuestos psicoactivos del cannabis, en particular el THC (112). Los primeros endocannabinoides descubiertos y mejor caracterizados fueron la anandamida (araquidonoil etanolamida) y el 2-araquidonoil glicerol (2-AG). Una característica importante de estos endocannabinoides es que sus precursores están presentes en la membrana lipídica. La eficacia intrínseca de los cannabinoides endógenos varía: el 2-AG es un agonista de alta potencia para los receptores CB1 y CB2, sin embargo, la anandamida es un agonista de baja potencia para los receptores CB1 y un agonista de muy baja potencia para el receptor CB2 (113).

El THC tiene propiedades proconvulsivas demostradas en varios modelos animales (114). El uso clínico de extractos de plantas de cannabis en la epilepsia ha sido limitado debido a las preocupaciones sobre los efectos psicotrópicos del THC, pero los compuestos que contienen THC se han estudiado en otras indicaciones (115). Es importante distinguir las acciones de THC y el CBD en el sistema endocannabinoide (116). Mientras que el THC se une directamente al receptor CB1 (ampliamente distribuido en el sistema nervioso central) para producir sus efectos, el CBD no lo hace (117). El mecanismo de acción del CBD implica



una vía mediada que no actúa directamente sobre CB1. Por lo tanto, tiene sentido que las preparaciones de cannabinoides que contienen THC sean superiores a las preparaciones que solo contienen CBD en cuanto a efectos anticonvulsivos, y que la combinación de productos de CBD/THC podría aumentar la tolerancia al THC al reducir sus propiedades psicoactivas (118). El CBD tiene varios mecanismos de acción relacionados con sus efectos anticonvulsivos y, aunque sus efectos directos sobre el receptor cannabinoide tipo 1 (CB1R) son limitados, el CBD puede modular la actividad del receptor, a través de un mecanismo indirecto (119).

Como se muestra en la **Fig. 5**, el objetivo de CBD (incluidos otros componentes derivados del cannabis, como el THC o el CBDV) se encuentra en las membranas presinápticas y postsinápticas, el CBD es responsable de regular la liberación de ácido gamma amino butírico (GABA). Por lo tanto, el CBD actúa sobre los receptores cannabinoides presinápticos y, además, también puede mejorar la actividad postsináptica de GABA (120).



**Fig. 5** Mecanismo de acción del CBD relacionado a receptores CB1, CB2 y GABA<sub>A</sub>R (120).



Se ha demostrado que el CBD tiene efectos positivos contra una amplia gama de convulsiones según los datos de modelos animales (121). Aunque se desconoce el mecanismo de acción exacto del CBD para controlar las convulsiones epilépticas en humanos, la evidencia reciente ha llamado la atención sobre siguientes efectos del CBD: modulación del  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular (incluidos los efectos sobre la movilización de  $\text{Ca}^{2+}$  neuronal a través del receptor acoplado a proteínas G-55 (GPR55) y la salida a través de TRPV1) y modulación de la señalización mediada por adenosina (121). El GPR55 se identificó por primera vez como un receptor huérfano de clase AG acoplado a proteínas (GPCR) enriquecido en el cerebro y se sugirió originalmente como un receptor de cannabinoides novedoso (122). Sin embargo, la baja similitud de secuencia de GPR55 en relación con los receptores CB1 y CB2, la diferente farmacología y la transducción de señales sugieren que una clasificación alternativa es apropiada. Se ha demostrado que GPR55 utiliza Gq, G12 o G13 para la señalización y, por lo tanto, aumenta los niveles de  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular mediante la liberación de las reservas de  $\text{Ca}^{2+}$  intracelulares de inositol trifosfato (IP3) y la activación de GTPasas y fosfolipasa C (119).

Aunque los efectos directos del CBD sobre los receptores de cannabinoides parecen ser limitados, se han identificado más de 65 dianas moleculares para el CBD, incluidos los canales de vainilloides potenciales del receptor transitorio (TRPV) y los receptores de serotonina (5-HT1A), que tienen la mayor evidencia de apoyo (123) y son al menos parcialmente responsables de los efectos farmacodinámicos del CBD (124). Múltiples estudios han demostrado que el CBD actúa como un agonista completo de baja potencia para TRPV1 e induce una rápida desensibilización de TRPV1 (125). Los estudios in vivo han informado el bloqueo de los efectos del CBD por parte de los antagonistas de TRPV1, incluida la reducción de la autoadministración de cocaína (126), los efectos anticonvulsivos (127), la disminución de la frecuencia cardíaca (en roedores anestesiados) (128) y los efectos antiinflamatorios (129). También se ha demostrado que el CBD activa otros receptores TRPV, incluidos TRPV2, TRPV3 y TRPV4 (119). Tomados en conjunto, estos resultados sugieren un papel de los receptores TRPV, especialmente TRPV1, en la regulación de algunos de los posibles efectos terapéuticos del CBD, como los efectos neuroprotectores y antiespasmódicos (122,130).

El THC activa directamente el sistema endocannabinoide del cerebro, que juega un papel en la comunicación sináptica (131). El CBD es un antagonista del receptor de

cannabinoides que modula el sistema cannabinoide endógeno al mejorar la neurotransmisión intrínseca mediada por anandamida. Además, el CBD participa en la regulación de otros neurotransmisores y receptores cerebrales y tiene propiedades antiinflamatorias y antioxidantes (116,132). El mecanismo de acción del CBD aún no se comprende bien, pero ha quedado claro que posee propiedades anticonvulsivas (133). Debido a sus múltiples dianas y su alto umbral de toxicidad, actualmente se está investigando como un fármaco terapéutico potencialmente útil en varios trastornos del SNC y extra-SNC, incluida la epilepsia, en ambos modelos experimentales y en humanos (134). Los efectos del cannabis sobre la epilepsia se han descrito mediante informes de casos detallados en la literatura médica de principios del siglo XIX (135). Estos artículos fueron seguidos de varios estudios epidemiológicos que afirman un efecto protector del consumo de cannabis contra las convulsiones (136,137).

Se ha demostrado que el THC y CBD tienen propiedades anticonvulsivas tanto en modelos *in vitro* y en animales (137,138), mientras que la mayoría de los estudios sugieren que el CBD tiene un papel dominante en la reducción de la actividad epiléptica en comparación con el THC (108,139), que presenta mayores probabilidades de deterioro cognitivo y trastornos mentales crónicos (140). El mecanismo antiepiléptico del CBD no se ha dilucidado por completo y se cree que está mediado por la inhibición de la neurotransmisión glutamatérgica excitadora, principalmente a través de un mecanismo independiente del receptor cannabinoide (141).

El CBD sigue siendo un agente desconcertante con una diversidad incomparable de efectos farmacológicos sin efectos secundarios graves (90). Además, existe una larga lista de nuevos fármacos que no mejoran el resultado de las epilepsias refractarias y tienen muchos efectos secundarios que afectan la calidad de vida de los pacientes epilépticos (así como de sus familias) casi tanto como las convulsiones (142). Además, los estudios en animales han sugerido que el cannabis tiene propiedades anticonvulsivas. El CBD es un conocido activador e inhibidor de varios fármacos antiepilépticos (143); sin embargo, también se han demostrado efectos independientes sobre los receptores endógenos y la homeostasis iónica (144). También se ha demostrado que el THC y la tetrahidrocannabivarina (THCV) actúan sobre un conjunto diferente de receptores y también producen efectos anticonvulsivos (145). Múltiples modelos de convulsiones agudas en ratones muestran que el tratamiento con CBD reduce la frecuencia e intensidad



de las convulsiones (146); Sin embargo, existen pocos modelos de epilepsia crónica y la traducción al entorno clínico ha sido imperfecta.

### 3.2.2. Efectos adversos y seguridad

Los principales efectos secundarios leves notificados con el uso de cannabinoides para tratar la epilepsia fueron somnolencia, diarrea, pérdida de apetito, mayor frecuencia de convulsiones, inquietud y fatiga (**Tabla 1**). El informe de la Organización Mundial de la Salud (OMS) sobre el CBD concluyó que tiene una buena de seguridad con efectos secundarios limitados (147).

Varios estudios de laboratorio en humanos de CBD oral (200-800 mg) y sublingual (20 mg) han informado efectos limitados sobre los resultados fisiológicos, incluida la frecuencia cardíaca y la presión arterial (148,149). Por el contrario, dos estudios aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo recientes mostraron una disminución moderada de la presión arterial después de la administración aguda de CBD (150,151), pero este efecto se revirtió cuando se administró CBD diariamente durante 7 días (151).

Los datos preclínicos y clínicos insuficientes, además de los informes anecdóticos de los últimos años, se han cruzado con la necesidad de terapias más efectivas para la epilepsia resistente al tratamiento, creando una necesidad de acceso a tratamientos basados en cannabidiol por parte de pacientes y familias. Como resultado, muchos países han aprobado el uso de cannabis medicinal para niños y adultos con epilepsia. Desafortunadamente, existen pocos estudios bien diseñados y ejecutados sobre la seguridad o efectividad del cannabidiol en humanos. Sin embargo, existen de datos de seguridad para los compuestos que contienen cannabidiol en adultos con dolor y espasticidad asociados con la esclerosis múltiple (152). Un análisis conjunto de ensayos aleatorios de Sativex, un aerosol oral que contiene cannabidiol y tetrahidrocannabinol en 1:1, no encontró efectos secundarios graves. Los efectos secundarios comunes de gravedad leve a moderada incluyen dolor oral, mareos, diarrea, náuseas, trastorno de la mucosa oral, mal gusto, sequedad de boca, fatiga, cabeceo y somnolencia (153). Debido a que estos compuestos contienen tetrahidrocannabinol, que es responsable de muchos de estos efectos, se esperan menos efectos secundarios con el cannabidiol solo, y los que ocurren (como la somnolencia) son menos graves (98).



La mayoría de los productos de CBD vendidos no han sido aprobados por la FDA. El CBD no regulado está disponible en muchas formulaciones, incluidas cápsulas o tinturas orales; aceite sublingual; cremas, bálsamos y ungüentos tópicos; líquidos o formaciones cristalizadas (cera) para vaporización; y formas de suplementos dietéticos. Estos productos se venden en línea y en tiendas minoristas con afirmaciones infundadas de beneficios médicos y psiquiátricos, y para mejorar la belleza, la higiene y la nutrición (119). No se sabe si estos productos no regulados contienen CBD como se anuncia, y los productos de CBD no autorizados pueden contener sustancias químicas peligrosas (154). El análisis de 48 productos comprados en línea mostró que solo el 31% estaba correctamente etiquetado en términos de concentración de CBD y el 21% contenía THC (155). La contaminación de un producto de CBD puede provocar efectos neurológicos imprevistos y una prueba de drogas en orina positiva para THC. Ha habido preocupación de que el CBD oral se pueda convertir en THC en el intestino humano, pero esta hipótesis fue refutada recientemente por estudios experimentales que confirmaron que el CBD no se convierte en THC en humanos, incluso en dosis altas (156). Sin embargo, a determinadas condiciones (extremadamente ácidas), se ha confirmado en estudios “*in vitro*” la conversión de CBD en THC (90). Por lo tanto, se presume que la intoxicación o las pruebas de detección de drogas positivas para THC asociadas con los productos de CBD se deben a la contaminación.

Con respecto a la responsabilidad por abuso, la mayoría de los estudios de evaluación de dosis aguda concluyen que no hay indicios de abuso potencial con CBD (148).

### 3.2.3. Farmacocinética

Hasta la fecha, solo una pequeña cantidad de medicamentos a base de cannabis, en forma de aerosoles orales, cápsulas o soluciones aceitosas, han sido aprobados para su comercialización o se encuentran en etapas avanzadas de desarrollo (157). Además, las formulaciones orales de CBD a base de aceite probadas en ensayos clínicos se asociaron con una biodisponibilidad deficiente y una absorción gastrointestinal errática y una farmacocinética posteriormente variable (158), que a menudo conduce a una administración de dosis altas directamente asociada con eventos adversos y una mala adherencia del paciente. Las formulaciones orales óptimas aún no están disponibles debido

al sustancial efecto metabólico de "primer paso", que limita la biodisponibilidad oral de los cannabinoides al 9-13% (159).

La administración oral fue la vía principal utilizada en estudios controlados en humanos a dosis que oscilan entre 20 y 6000 mg. En todos los estudios, el tiempo medio hasta la concentración máxima (C<sub>max</sub>) para la administración oral vario ampliamente en un rango de 1 a 6,13 h después de la ingestión. En los adultos que usan múltiples medicamentos (el autoinforme del uso de cannabinoides en las últimas 12 semanas y la exposición de por vida a otras clases de drogas incluyó opioides y estimulantes en el 80-90% de los participantes), la C<sub>max</sub> de Epidiolex® fue similar a la de los adultos sanos, 4.07 a 5.11 h (148).

Se ha estimado que el volumen aparente de distribución de CBD en adultos sanos es de aproximadamente 21 L/Kg después de una dosis de 1500 mg administrada en ayunas, y aumenta con dosis crecientes hasta aproximadamente 43 L/Kg después de la ingesta de 6000 dosis de mg (149). En estudios in vitro, se encontró que el CBD y sus metabolitos están muy unidos (> 94%) a las proteínas plasmáticas (160).

El CBD se elimina mediante un proceso polifásico, con una vida media estimada de aproximadamente 60 horas después de la interrupción de la terapia con dosis múltiples. Los valores de vida media evaluados durante la primera parte del período de eliminación son mucho más cortos, como se muestra en una vida media efectiva en el rango de 10-17 h (149). El CBD se metaboliza ampliamente en el hígado y el intestino por las enzimas del citocromo P450 (CYP) CYP2C19 y CYP3A4, y por las enzimas uridina 5'-difosfoglucuronosiltransferasa (UGT) UGT1A7, UGT1A9 y UGT2B7 (161,162). CYP2C19 es la principal enzima responsable de la conversión de CBD en 7-hidroxi-CBD, que luego se metaboliza en 7-carboxi-CBD por CYP3A4 (163).

Después de dosis múltiples en adultos sanos (1500 mg dos veces al día), el AUC del 7-hidroxi-CBD es un 62% más bajo que el AUC del fármaco original. Por el contrario, el 7-carboxi-CBD se acumula en el plasma en concentraciones comparativamente altas, con un AUC más de 40 veces mayor que el del CBD (149). Se encontró un tercer metabolito, el 6-hidroxi-CBD, en el plasma en concentraciones mucho más bajas que el metabolito 7-



hidroxi-CBD. El aclaramiento renal de CBD es bajo, pero una cantidad significativa de fármaco inalterado se excreta en las heces (160).

### 3.2.4. Interacciones medicamentosas

El CBD y el THC inhiben las enzimas hepáticas CYP2C19 a un nivel bajo y CYP3A4 a un nivel alto; la inhibición de 2C19 es clínicamente más relevante. Dado que las enzimas CYP450 están involucradas en el metabolismo de la mayoría de las terapias farmacológicas, el CBD tiene el potencial de interactuar con muchos medicamentos recetados y de venta libre. Estas enzimas hepáticas metabolizan algunos fármacos anticonvulsivos y son inducidas por fenitoína, carbamazepina y topiramato, y son inhibidas por valproato (77). La interacción más significativa fue un aumento en los niveles del metabolito N-desmetil clobazam sin cambios significativos en los niveles de clobazam (fármaco original). Un estudio de CBD de etiqueta abierta demostró interacciones con varios fármacos anticonvulsivos tomados por 81 niños y adultos, con elevaciones en los niveles de clobazam, N-desmetil clobazam, rufinamida y topiramato en todas las edades, con elevaciones de clobazam y N-desmetilclobazam por encima del rango terapéutico superior. También se ha observado concentraciones elevadas de zonisamida y eslicarbazepina en adultos (164). Además, las advertencias en el prospecto de Epidiolex® indican que cuando se administra en combinación con el valproato anticonvulsivo, las enzimas hepáticas pueden elevarse. En general, se debe considerar la posibilidad de interacciones medicamentosas al iniciar el tratamiento con CBD (119).

### 3.2.5. Farmacodinámica

La farmacodinámica del CBD es extremadamente compleja y, hasta ahora, solo se comprende parcialmente. Hasta la fecha, se han identificado varios objetivos; sin embargo, los mecanismos de acción específicos que subyacen a los efectos anticonvulsivos del CBD no se comprenden completamente, aunque actualmente se cree que son independientes de CB1/CB2 (165). De hecho, el CBD tiene una afinidad tan baja por ambos receptores cannabinoides que se requieren altas concentraciones (en el rango micromolar) para



desplazar los ligandos sintéticos de CB1 (166). Sin embargo, el CBD fue capaz de antagonizar la actividad de CB1 en concentraciones nanomolares (inferiores a las necesarias para interactuar significativamente con el sitio ortostérico del receptor), un hallazgo imprevisto que sugiere que puede representar un "agonista inverso" (167). Su actividad como modulador alostérico negativo en CB1 a concentraciones  $< 1 \mu\text{M}$  también se demostró en un trabajo *in vitro* reciente que mostró una disminución del ligando ortostérico (THC y 2-AG) eficacia y cooperación negativa como resultado del tratamiento con CBD (168). Sin embargo, estudios adicionales han apoyado la hipótesis de que es probable que otros mecanismos distintos a la unión de CB1 pueden ser la base del antagonismo no competitivo del CBD (166).

Se ha identificado que el receptor GPR55 acoplado a proteína huérfano G como un objetivo novedoso para el CBD y también para los endocannabinoides (169). Probablemente contribuye a la potenciación a corto plazo en el hipocampo (170). Se ha demostrado que el CBD actúa como antagonista de GPR55, amortiguando así la excitabilidad neuronal al reducir la exocitosis de Glut. Teniendo en cuenta que esta vía de señalización está inactiva en condiciones basales, la interacción CBD-GPR55 podría representar uno de los mecanismos subyacentes de los efectos anticonvulsivos del CBD y un posible objetivo terapéutico seguro (171).

Otra acción importante del CBD, en relación con la epilepsia, es regular los niveles de adenosina, un neuromodulador ubicuo del SNC que se cree que juega un papel en la disminución de las convulsiones, gracias al bloqueo del transportador equilibrante de nucleótidos (ENT) mediado por CBD, lo que da como resultado la inhibición de la recaptación (y eliminación) de adenosina por parte de los astrocitos (172). El aumento del tono de adenosina podría activar los receptores presinápticos A1 (A1R), lo que resulta en una disminución de la liberación de Glut desde las terminales excitadoras. Por otro lado, se ha demostrado que los A1R interactúan con CB1, por lo que los niveles extracelulares de adenosina podrían modular indirectamente la inhibición glutamatérgica dependiente de CB1. Además, también se ha demostrado que el CBD interactúa con los receptores A2A, lo que puede contribuir a sus efectos antiinflamatorios y neuroprotectores (171,172).

A pesar de la baja afinidad de unión del CBD (en el rango micromolar), los objetivos involucrados en su efecto anticonvulsivo pueden ser los receptores 5HT, especialmente el

5HT<sub>1A</sub>, que se acopla con las proteínas G<sub>i/o</sub> y reduce la liberación de neurotransmisores (171). Asimismo, estudios *in vitro*, han sugerido la regulación de la transmisión GABAérgica como un posible mecanismo subyacente a la acción anticonvulsivante del CBD, realizados en receptores recombinantes humanos, así como en tejidos cerebrales, que han demostrado que el CBD (en concentraciones bajas) actúa como un factor positivo modulador alostérico de los receptores GABA<sub>A</sub>, posiblemente en un sitio diferente al de las benzodiazepinas (173).

Además, recientemente se ha sugerido que los canales de sodio dependientes de voltaje (VGSC) son objetivos potenciales para endocannabinoides. Se ha demostrado que el CBD inhibe las corrientes de sodio. El efecto inhibitor general del CBD sobre VGSC puede contribuir a sus propiedades anticonvulsivas (174).

Otra clase de moléculas, a saber, los canales catiónicos del potencial receptor transitorio (TRP), parece estar implicada en la señalización del CBD. En particular, se postula que los canales de TRP de vainilloide tipo 1 (TRPV1), activados por calor y capsaicina, se fosforilan tras la activación neuronal (170). El CBD es un agonista de TRPV1 y se cree que puede inducir la activación, desfosforilación y consecuente desensibilización de TRPV1, que disminuiría los niveles de calcio y la excitabilidad neuronal. El canal TRP de la anquirina tipo 1 (TRPA1), que a menudo se co-localiza con TRPV1 y es fisiológicamente activado por el mentol y el frío, también podría ser un objetivo de CBD, así como la subfamilia de TRP melastatina tipo 8 (TRPM8), en el que el CBD realiza la acción opuesta (171).

### 3.2.6. Expectativas de uso

Durante la última década, el interés por los cannabinoide para el tratamiento de la epilepsia ha aumentado rápidamente, tanto por parte de los profesionales sanitarios como de los pacientes (175). Inicialmente, el tratamiento se basó en informes anecdóticos, series de casos y estudios abiertos más pequeños (176). Además, al principio, el CBD de calidad farmacéutica no estaba disponible y se utilizaron diferentes productos artesanales (177). Posteriormente, ensayos controlados aleatorios pudieron demostrar la eficacia del CBD derivado de plantas purificado en pacientes con síndromes de Lennox-Gastaut y Dravet y obtuvieron la aprobación de las autoridades sanitarias de EE. UU. y Europa (178,179).



La discusión de las indicaciones, productos y aspectos prácticos del tratamiento sigue siendo muy controvertida y puede incluir opiniones divergentes de los cuidadores y médicos. En la **Tabla 3**, se resume varias encuestas realizadas a padres, cuidadores de niños con epilepsia que han utilizado los cannabinoides como tratamiento alternativo, observándose que pueden tener creencias demasiado optimistas y falsas expectativas sobre el cannabis medicinal. Además, en estos casos se muestra que el tratamiento es propuesto por los padres y no por los médicos pudiéndose utilizar productos de dudosa procedencia.

En general, la demanda de cannabis medicinal es alta, el conocimiento sobre el cannabis medicinal es aleatorio y depende de las fuentes utilizadas (180) y, en consecuencia, la demanda de CBD está aumentando. La discusión se centra principalmente en el CBD derivado de plantas, aunque también se encuentra disponible CBD sintético. El CBD sintético se caracteriza por un volumen de producción casi ilimitado, la falta de impacto de los cambios ambientales y criterios de calidad claramente definidos que cumplen con los procedimientos establecidos de regulación de medicamentos y, por lo tanto, el reembolso del seguro médico. Por lo tanto, al menos en el mundo occidental, el CBD sintético parece ser la respuesta a los procedimientos de regulación de medicamentos, así como a la abrumadora demanda (181).

**Tabla 3.** Resumen de estudios basados en encuestas sobre el uso de cannabis medicinal en el tratamiento de la epilepsia

Artículo científico	Tipo de estudio	Numero de encuestados	Tratamiento	Expectativas y preferencias
Klotz et al. (182)	Encuesta abierta a padres o cuidadores de niños con epilepsia	378	Tratamiento fue propuesto por los padres y no por los médicos en el 83% de los casos y se llevó a cabo principalmente con productos de prescripción médica (71%, n = 67). No obstante, el 29% utiliza productos artesanales no regulados	El 45% informó que sus expectativas no se cumplieron durante la terapia. La falta de reducción de las convulsiones fue la razón más común para suspender el CBD



<p>Sobo (183)</p>	<p>Encuesta a padres de niños con epilepsia</p>	<p>25</p>	<p>Consumían, habían consumido o habían intentado consumir cannabis pediátricamente para la epilepsia/convulsiones</p>	<p>El deseo de los padres por la desmarginación biomédica de sus hijos, combinado con la dependencia biomédica y una gran carga para los cuidadores, impulsó una postura hacia el uso de cannabis medicinal</p>
<p>Aguirre- Velázquez (184)</p>	<p>Encuestas a padres de niños con epilepsia refractaria</p>	<p>53</p>	<p>El 47,1% de los casos habían sido tratados previamente con 9 o más terapias anticonvulsivas</p>	<p>De acuerdo a los padres el cannabis medicinal es útil como tratamiento “complementario” para sus hijos ya que induce una reducción significativa en la frecuencia, duración e intensidad de las convulsiones</p>
<p>Kingenberg et al. (185)</p>	<p>Encuesta a miembros de sociedades neuropediatría</p>	<p>86</p>	<p>El 57% habían estado expuestos a familiares de pacientes que habían solicitado o querido hablar sobre la terapia con cannabinoides, y 37% conocían la automedicación con cannabinoides</p>	<p>El conocimiento sobre la terapia basada en cannabinoides entre fue en general limitado. Las principales razones para no prescribir una terapia basada en cannabinoides fueron las preocupaciones sobre las regulaciones legales y la falta de un producto disponible.</p>

<p>DeGasperis et al. (186)</p>	<p>Encuesta a neurólogos pediátricos</p>	<p>56</p>	<p>El 29% de los neurólogos no apoyó el tratamiento con cannabis en sus pacientes; sin embargo, el 34% prescribió cannabis y el 38% remitió a otro médico autorizado</p>	<p>Consideraron el cannabis para pacientes con síndrome de Dravet (68%) y síndrome de Lennox-Gastaut (64%) después de un promedio de tres anticonvulsivos fallidos. El 27% lo consideró para pacientes con epilepsia generalizada idiopática y el 18% para epilepsia focal. Ningún neurólogo utilizó el cannabis como tratamiento de primera línea.</p>
<p>Puteikis y Mameniškienė (187)</p>	<p>Encuesta transversal a pacientes adultos con epilepsia</p>	<p>250</p>	<p>El 16,4% informaron de un uso previo de cannabis o sus preparaciones, el 36,6% de estos como autotratamiento</p>	<p>Los encuestados refieren que el cannabis es más seguro debido a su origen natural. Los que consumen cannabis afirman que el cannabis como opción de tratamiento de la epilepsia es eficaz, seguro y no tiene efectos secundarios</p>
<p>von Wrede et al. (181)</p>	<p>Encuesta a pacientes con diferentes formas de epilepsia</p>	<p>104</p>	<p>El 9,6% participantes ya habían usado preparaciones de cannabis medicinal, en solución aceitosa y con spray de nabiximol (que contiene THC y CBD)</p>	<p>El 73% de los pacientes con epilepsia que respondieron deseaban recibir CBD derivado de plantas. Las razones de esta elección fueron el origen botánico, la falta de química y la suposición de menos efectos secundarios y menos peligrosos.</p>

Existe un gran interés en el CBD, pero incluye expectativas potencialmente poco realistas de su eficacia y tolerancia combinadas con un bajo nivel de información. Los

neuropediatras deben dirigirse a los padres de niños con epilepsia con respecto a la motivación potencial y las expectativas del CBD, tomando en cuenta la información dada en la **Tabla 3**. Además, se recomienda encarecidamente la educación de los padres, especialmente sobre las interacciones y los posibles efectos secundarios.

La atención de los medios de comunicación, a los grupos de defensa de los pacientes y las familias en relación con una mezcla de CBD/THC que contiene extracto de cannabis para tratar las convulsiones en pacientes con síndrome de Dravet, generó una creciente demanda por parte de los grupos de defensa, de que se consideren los cannabinoideos en el tratamiento de la epilepsia (188). Esto resultó en una expansión masiva de la literatura académica que explora el potencial del CBD (excluyendo el THC debido a que el THC se considera ilegal en muchas jurisdicciones) como terapia en la epilepsia farmacorresistente (189). A su vez, los estudios prospectivos de CBD en epilepsia farmacorresistente; específicamente, una formulación de grado farmacéutico de CBD purificado en aceite se ha estudiado en pacientes con epilepsia en varios ensayos clínicos y se ha demostrado que es más eficaz pero menos tolerada que el placebo en el tratamiento de las convulsiones (54).

El proceso de toma de decisiones para las familias con respecto al uso de extractos orales de cannabis para el tratamiento de la epilepsia pediátrica no se comprende bien. Particularmente en niños con epilepsia severa, las familias pueden recurrir a tratamientos no estándar debido a la frustración con los medicamentos y terapias convencionales (190). Muchas familias de pacientes con epilepsia refractaria han optado por mudarse a Colorado para conseguir extractos orales de cannabis desde la legalización de la marihuana con fines médicos en 2000 y amplia cobertura mediática de respuestas anecdóticas en 2011. En 2012, el acceso a estos productos se hizo más fácil, ya que la venta minorista de marihuana también se legalizó en Colorado, aunque la legislación requería que los pacientes establecieran su residencia en Colorado antes de iniciar este tratamiento. En abril de 2016, el Programa de registro de marihuana medicinal de Colorado incluyó a 217 pacientes de 0 a 10 años y 133 pacientes de 11 a 17 años, siendo las convulsiones la indicación de uso más frecuentemente (191).



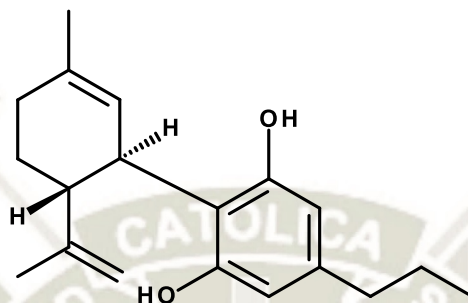
### 3.2.7. Formulaciones

Se encuentra que el CBD tiene una biodisponibilidad oral muy baja de aproximadamente 9% -13%, lo que ha contribuido a grandes dificultades en el desarrollo de fármacos (192). Los productos de CBD derivados del cáñamo ya no se designan como productos programados según la Ley Agrícola de 2018, que eliminó los productos de CBD de una designación de sustancia de la Lista I según la Ley de Sustancias Controladas en Estados Unidos (193). Además, el CBD es el ingrediente farmacéutico activo de Epidiolex, que es fabricado por GW Pharmaceuticals y es el primer y único producto farmacéutico de CBD aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) en los Estados Unidos (194). Epidiolex® es una solución oral con CBD que es formulado como una solución de 100 mg/mL en aceite de sésamo como vehículo principal con alcohol deshidratado, aroma de fresa y excipientes de sucralosa (194). Se recomienda tomar Epidiolex en dosis de 2,5 mg/Kg o más dos veces al día. Epidiolex, otras soluciones orales de CBD y productos que contienen CBD como Sativex (fármaco combinado de THC-CBD aprobado por la Agencia Europea de Medicamentos para su uso en Europa) se han utilizado cada vez más en ensayos clínicos para probar la eficacia terapéutica, evaluar los eventos adversos y seguir avanzando comprensión de los mecanismos de acción del CBD (195). Sativex®, un medicamento que contiene nabiximols con partes iguales de THC (27 mg / mL) y CBD (25 mg/mL), es un extracto formulado de Cannabis, aprobado para tratar la espasticidad moderada a severa debido a la esclerosis múltiple. Está autorizado en muchos países europeos como estupefaciente, pero no ha sido autorizado en los Estados Unidos de América (196).

### 3.2.8. Nuevos cannabinoides

La cannabidivarina (CBDV) es el análogo n-propilo del CBD y actualmente se está investigando como una opción terapéutica tanto en la epilepsia como en el trastorno del espectro autista. Sus propiedades anticonvulsivas se han documentado en varios modelos animales de convulsiones agudas, donde demostró ser ampliamente eficaz (197). Al igual que el CBD, el CBDV tiene poca afinidad por CB1 y CB2, y al igual que el CBD es considerado un fármaco “multi-objetivo”, conocido por actuar como agonista en los canales TRPV1/2 y TRPA1, y como antagonista en los canales TRPM8 (198). También

inhibe diacilglicerol lipasa- $\alpha$ , involucrado en la síntesis de endocannabinoides. Curiosamente, un estudio *in vitro* reciente también sugirió que los receptores GABA<sub>A</sub> podrían ser un objetivo del CBDV, que se demostró que reduce el "agotamiento" del GABA en dosis terapéuticas (199). Sin embargo, los mecanismos exactos que subyacen a las propiedades anticonvulsivas del CBDV aún no se conocen. aclarado.



**Fig. 6** Estructura química de la cannabidivarina

El CBDV es un compuesto altamente liposoluble con un gran volumen de distribución (32 L/kg), es capaz de atravesar rápidamente la barrera hematoencefálica y tiene una biodisponibilidad oral pobre (200). Un estudio de fase I en voluntarios sanos evaluó el perfil farmacocinético de CBDV formulaciones orales (25, 75, 200, 400, 800 mg / día durante 5 días) y preparación intravenosa (5 mg, dosis única) (201). El fármaco fue bien tolerado cuando se administró en ambas vías y se metabolizó rápidamente en el hígado a 7-OH-CBDV y 7-COOH-CBDV, aunque aún se desconoce la vía metabólica exacta. En el mismo estudio, los parámetros de exposición ( $C_{max}$  y AUC) también mostraron un aumento proporcional a la dosis (de 200 a 800 mg/día) (201).

El CBDV mostró actividad protectora en dos modelos *in vitro* de potenciales epileptiformes inducidos por 4-aminopiridina y magnesio en cortes agudos de hipocampo de rata, con una eficacia comparable a la de los fármacos antiepilépticos usados clínicamente y variando entre los modelos y las subregiones del hipocampo analizadas (202). Además, el CBDV ejerció efectos anticonvulsivos en tres de cada cuatro modelos de convulsiones *in vivo* en roedores. Es decir, el CBDV a la dosis de 200 mg / kg previno las convulsiones en el modelo de convulsiones audiogénicas y en el modelo de electrochoque máximo y atenuó las convulsiones inducidas por pentilenetetrazol, pero no protegió contra las convulsiones inducidas por pilocarpina en dosis de hasta 200 mg/Kg (202). Es de destacar que la protección en este último modelo se logró mediante la coadministración de CBDV con el fármaco antiepiléptico clásico, ácido valproico y

fenobarbital. Estos datos demostraron por primera vez que el CBDV poseía propiedades anticonvulsivas en una variedad de modelos *in vivo* sin tener efectos motores adversos significativos a dosis anticonvulsivas, lo que sugiere su potencial terapéutico para la epilepsia, ya sea como tratamiento independiente o como tratamiento adyuvante. En un estudio posterior, el mismo grupo de investigación demostró que no solo el CBDV puro, sino también los extractos de cannabis enriquecidos con CBDV no modificados y modificados pudieron reducir la gravedad de las convulsiones en tres modelos de convulsiones, en dos especies diferentes, con poca diferencia en la eficacia (203). Sin embargo, la presencia de dosis psicoactivas de THC en el extracto no modificado afectó adversamente el desempeño motor debido a la activación del receptor CB1, efecto que no se observó luego de la administración del extracto modificado que carece de THC. El efecto anticonvulsivo de los extractos enriquecidos con CBDV modificado se produjo a través de un mecanismo independiente de CB1, como se reveló mediante ensayos de unión de radioligando (203).



#### 4. PERSPECTIVAS FUTURAS

En los últimos tiempos, el potencial antiepiléptico de los productos de cannabis medicinal ha sido objeto de intensos estudios clínicos y ha recibido una gran atención de los medios de comunicación, después de años de incertidumbre (204), pruebas sólidas que respaldan la efectividad del CBD provienen de ensayos clínicos aleatorizados sobre síndromes de Dravet y de Lennox-Gastaut, que muestran tasas de respuesta que van del 36% a casi el 50%, y una proporción de ausencia de convulsiones/ataques epilépticos en torno al 5%, lo que son resultados notables considerando la refractariedad observada en las encefalopatías epilépticas. Aunque el CBD se toleró lo suficiente como para hacer que la mayoría de los padres/participantes se inscribieran en ensayos abiertos, la mayoría de los sujetos tratados informaron eventos adversos, principalmente síntomas psicóticos, trastornos del SNC y gastrointestinales (posiblemente debido al vehiculó); sin embargo, son de leves a moderados y generalmente transitorios. Con base en estos hallazgos, el CBD podría verse como una herramienta valiosa en el arsenal terapéutico bastante pobre para la epilepsia resistente a los medicamentos. Sin embargo, es un fármaco, no una panacea y, por lo tanto, no está exento de riesgos, incluida la posibilidad de empeorar las convulsiones. Los neurólogos deben tener esto en cuenta a la hora de prescribir CBD, teniendo en cuenta sus limitadas indicaciones terapéuticas, posibles efectos secundarios e igualmente importante, sus notables interacciones con otros fármacos antiepilépticos. Además, los resultados de estudios del mundo real en poblaciones más grandes nos ayudarán a evaluar el alcance real y la duración de los beneficios clínicos y la tolerabilidad a largo plazo del CBD.

El CBD podría encontrar aplicaciones clínicas novedosas, ya que actualmente se está evaluando en otras afecciones, incluidos el síndrome de Rett y el síndrome de X frágil, sin mencionar varias enfermedades neuropsiquiátricas como la esquizofrenia y los trastornos del espectro autista. Además, con el fin de maximizar su potencial terapéutico aumentando la biodisponibilidad, también se están probando formulaciones distintas de las preparaciones orales comúnmente utilizadas (por ejemplo, transdérmica). Por último, sigue siendo una pregunta abierta si los extractos de cannabis podrían ser más efectivos y tolerables que los componentes purificados, como sugirió recientemente un metaanálisis de 11 estudios y en total 670 sujetos (205). La razón de la supuesta superioridad de los extractos de plantas sobre los compuestos aislados podrían residir en el llamado "efecto séquito" (206), un fenómeno descrito por primera vez entre los endocannabinoides y luego entre los cannabinoides mejor

caracterizados (CBD y THC), en referencia al efecto sinérgico de moléculas vegetales activas e inactivas en la planta de cannabis. De hecho, no son solo diferentes cannabinoides los que pueden interactuar entre sí (como lo demuestra el antagonismo del CBD con el THC (206), y las acciones anticonvulsivas aditivas documentadas del CBD y el CBDV), pero también terpenoides, moléculas lipofílicas que se encuentran en la planta de cannabis y que tienen propiedades intrínsecas. actividades farmacológicas, pueden desempeñar un papel en la determinación de los efectos de los cannabinoides (203). En conjunto, estas consideraciones reflejan la vasta complejidad farmacológica del cannabis, que requiere una extensa investigación para descubrir su verdadero potencial y definir mejor sus indicaciones en la práctica clínica.

Estos son tiempos emocionantes para estudiar cannabinoides. Después de casi cuatro milenios de uso médico documentado en el tratamiento de los trastornos convulsivos, se están acercando pruebas convincentes de su eficacia para algunos síndromes epilépticos graves. La era de la prescripción de productos de cannabis basada en pruebas está sobre nosotros.

## 5. CONCLUSIONES

El cannabis y sus derivados se han observado y estudiado ampliamente en diversas enfermedades, incluidos los trastornos neurológicos. A medida que se revisa este artículo, la investigación en el campo de la epilepsia se ha expandido con el tiempo con cierto nivel de interés y todavía hay un entusiasmo renovado en la actualidad.

Se ha revisado la evidencia de la posible eficacia clínica de varios cannabinoides, especialmente CBD y CBDV, en el campo de la epilepsia. Se ha demostrado que estos compuestos son potentes anticonvulsivos en varios estudios de epilepsia, y el mecanismo aún se está dilucidando. No tienen efectos psicotrópicos, pero pueden causar efectos secundarios leves como somnolencia, diarrea, pérdida de apetito. También se ha demostrado en varios ensayos clínicos que el CBD es clínicamente eficaz contra las convulsiones en niños con epilepsia farmacorresistente y, en algunos casos, en adultos.

Se requiere una supervisión médica adecuada para controlar y administrar la dosis adecuada, los efectos secundarios del producto, la potencia y las posibles interacciones medicamentosas. El personal de salud, de manera resaltante los químicos farmacéuticos, deben estar alertas a los cambios en la legislación nacional e internacional y educar a las personas sobre el cannabis medicinal y sus derivados en relación con los posibles beneficios para la epilepsia.

Estos resultados también proporcionarán una mejor base para un uso clínico más racional e informado de los productos a base de cannabis y los cannabinoides para tratar la epilepsia. Sin embargo, hay que tener en cuenta diversas limitaciones que pueden encontrarse en algunos ensayos clínicos y en el estudio de estos fármacos en el campo de la epilepsia. En cualquier caso, cabe concluir que se ha dado un gran paso con la aprobación del CBD como fármaco y todos los estudios realizados hasta la fecha fomentan estudios futuros.



## 6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Moshé SL, Perucca E, Ryvlin P, Tomson T. Epilepsy: new advances. *Lancet* [Internet]. 2015 Mar;385(9971):884–98. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673614604566>
2. Thijs RD, Surges R, O'Brien TJ, Sander JW. Epilepsy in adults. *Lancet* [Internet]. 2019 Feb;393(10172):689–701. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673618325960>
3. Löscher W, Potschka H, Sisodiya SM, Vezzani A. Drug Resistance in Epilepsy: Clinical Impact, Potential Mechanisms, and New Innovative Treatment Options. Barker EL, editor. *Pharmacol Rev* [Internet]. 2020 Jul 15;72(3):606–38. Available from: <http://pharmrev.aspetjournals.org/lookup/doi/10.1124/pr.120.019539>
4. Devinsky O, Vezzani A, O'Brien TJ, Jette N, Scheffer IE, de Curtis M, et al. Epilepsy. *Nat Rev Dis Prim*. 2018 Jun 7;4(1):18024.
5. Hernández-Ronquillo L, Adams S, Ballendine S, Téllez-Zenteno JF. Epilepsy in an elderly population: Classification, etiology and drug resistance. *Epilepsy Res* [Internet]. 2018 Feb;140:90–4. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0920121117303893>
6. Schmidt D, Schachter SC. Drug treatment of epilepsy in adults. *BMJ* [Internet]. 2014 Feb 28;348(feb28 2):g254–g254. Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.g254>
7. Pfisterer U, Petukhov V, Demharter S, Meichsner J, Thompson JJ, Batiuk MY, et al. Identification of epilepsy-associated neuronal subtypes and gene expression underlying epileptogenesis. *Nat Commun* [Internet]. 2020 Dec 7;11(1):5038. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41467-020-18752-7>
8. Sharma AK, Rani E, Waheed A, Rajput SK. Pharmacoresistant Epilepsy: A Current Update on Non-Conventional Pharmacological and Non-Pharmacological Interventions. *J Epilepsy Res* [Internet]. 2015 Jun 30;5(1):1–8. Available from: <http://j-epilepsy.org/journal/view.php?doi=10.14581/jer.15001>
9. Janmohamed M, Brodie MJ, Kwan P. Pharmacoresistance – Epidemiology, mechanisms, and impact on epilepsy treatment. *Neuropharmacology*. 2020;168:107790.
10. Juvale IIA, Che Has AT. Possible interplay between the theories of pharmacoresistant epilepsy. *Eur J Neurosci*. 2021;53(6):1998–2026.
11. Barker-Haliski ML, Johnson K, Billingsley P, Huff J, Handy LJ, Khaleel R, et al. Validation of a Preclinical Drug Screening Platform for Pharmacoresistant Epilepsy. *Neurochem Res* [Internet]. 2017 Jul 16;42(7):1904–18. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11064-017-2227-7>

12. Vučković S, Srebro D, Vujović KS, Vučetić Č, Prostran M. Cannabinoids and Pain: New Insights From Old Molecules. *Front Pharmacol* [Internet]. 2018 Nov 13;9:1–19. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fphar.2018.01259/full>
13. Alexander SPH. Therapeutic potential of cannabis-related drugs. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 2016 Jan;64:157–66.
14. Jones É, Vlachou S. A Critical Review of the Role of the Cannabinoid Compounds  $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC) and Cannabidiol (CBD) and their Combination in Multiple Sclerosis Treatment. *Molecules* [Internet]. 2020 Oct 25;25(21):4930. Available from: <https://www.mdpi.com/1420-3049/25/21/4930>
15. Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, Di Nisio M, Duffy S, Hernandez A V., et al. Cannabinoids for Medical Use. *JAMA*. 2015 Jun 23;313(24):2456.
16. Lane M, Yadav V. Multiple Sclerosis. In: *Textbook of Natural Medicine*. Elsevier; 2020. p. 1587-1599.e3.
17. Shahbazi F, Grandi V, Banerjee A, Trant JF. Cannabinoids and Cannabinoid Receptors: The Story so Far. *iScience* [Internet]. 2020 Jul;23(7):101301. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2589004220304880>
18. Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, Di Nisio M, Duffy S, Hernandez A V., et al. Cannabinoids for Medical Use. *JAMA* [Internet]. 2015 Jun 23;313(24):2456. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2015.6358>
19. Hazekamp A, Ware MA, Muller-Vahl KR, Abrams D, Grotenhermen F. The Medicinal Use of Cannabis and Cannabinoids—An International Cross-Sectional Survey on Administration Forms. *J Psychoactive Drugs* [Internet]. 2013 Jul 1;45(3):199–210. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/02791072.2013.805976>
20. Senn L, Cannazza G, Biagini G. Receptors and Channels Possibly Mediating the Effects of Phytocannabinoids on Seizures and Epilepsy. *Pharmaceuticals*. 2020;13(8):1–22.
21. Gaston TE, Friedman D. Pharmacology of cannabinoids in the treatment of epilepsy. *Epilepsy Behav* [Internet]. 2017 May;70:313–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1525505016305790>
22. Blair RE, Deshpande LS, DeLorenzo RJ. Cannabinoids: is there a potential treatment role in epilepsy? *Expert Opin Pharmacother* [Internet]. 2015 Sep 2;16(13):1911–4. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1517/14656566.2015.1074181>
23. Vilela LR, Lima I V., Kunsch ÉB, Pinto HPP, de Miranda AS, Vieira ÉLM, et al. Anticonvulsant effect of cannabidiol in the pentylenetetrazole model: Pharmacological mechanisms, electroencephalographic profile, and brain cytokine levels. *Epilepsy Behav* [Internet]. 2017 Oct;75:29–35. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1525505017303220>
24. Morano A, Fanella M, Albin M, Cifelli P, Palma E, Giallonardo AT, et al. Cannabinoids in the



- Treatment of Epilepsy: Current Status and Future Prospects. *Neuropsychiatr Dis Treat* [Internet]. 2020 Feb;Volume 16:381–96. Available from: <https://www.dovepress.com/cannabinoids-in-the-treatment-of-epilepsy-current-status-and-future-pr-peer-reviewed-article-NDT>
25. Nabbout R, Thiele EA. The role of cannabinoids in epilepsy treatment: a critical review of efficacy results from clinical trials. *Epileptic Disord*. 2020;22:S23–8.
  26. Ibeas Bih C, Chen T, Nunn AVW, Bazetot M, Dallas M, Whalley BJ. Molecular Targets of Cannabidiol in Neurological Disorders. *Neurotherapeutics* [Internet]. 2015 Oct 12;12(4):699–730. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s13311-015-0377-3>
  27. Corroon J, MacKay D, Dolphin W. Labeling of Cannabidiol Products: A Public Health Perspective. *Cannabis Cannabinoid Res* [Internet]. 2020 Dec 1;5(4):274–8. Available from: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/can.2019.0101>
  28. Wong SS, Wilens TE. Medical Cannabinoids in Children and Adolescents: A Systematic Review. *Pediatrics* [Internet]. 2017 Nov 1;140(5):e20171818. Available from: <https://publications.aap.org/pediatrics/article/140/5/e20171818/37884/Medical-Cannabinoids-in-Children-and-Adolescents-A>
  29. Poder Legislativo. Ley 30681 - Ley que regula el uso medicinal y terapéutico del cannabis y sus derivados. Perú: El Peruano; 2017 p. 3–4.
  30. Munn Z, Peters MDJ, Stern C, Tufanaru C, McArthur A, Aromataris E. Systematic review or scoping review? Guidance for authors when choosing between a systematic or scoping review approach. *BMC Med Res Methodol*. 2018 Dec 19;18(1):143.
  31. Higgins JP, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. John Wiley & Sons; 2019.
  32. Munn Z, Porritt K, Lockwood C, Aromataris E, Pearson A. Establishing confidence in the output of qualitative research synthesis: the ConQual approach. *BMC Med Res Methodol* [Internet]. 2014 Dec 20;14(1):108. Available from: <https://bmcmedresmethodol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2288-14-108>
  33. Gasparyan AY, Ayvazyan L, Kitas GD. Multidisciplinary Bibliographic Databases. *J Korean Med Sci* [Internet]. 2013;28(9):1270. Available from: <https://jkms.org/DOIx.php?id=10.3346/jkms.2013.28.9.1270>
  34. Mongeon P, Paul-Hus A. The journal coverage of Web of Science and Scopus: a comparative analysis. *Scientometrics* [Internet]. 2016 Jan 19;106(1):213–28. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11192-015-1765-5>
  35. Martín-Martín A, Orduna-Malea E, Thelwall M, Delgado López-Cózar E. Google Scholar, Web of Science, and Scopus: A systematic comparison of citations in 252 subject categories. *J Informetr* [Internet]. 2018 Nov;12(4):1160–77. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1751157718303249>



36. Shintouo CM, Mets T, Beckwee D, Bautmans I, Ghogomu SM, Souopgui J, et al. Is inflammageing influenced by the microbiota in the aged gut? A systematic review. *Exp Gerontol*. 2020 Nov;141:111079.
37. Ranasinghe P, Pigera S, Premakumara GS, Galappaththy P, Constantine GR, Katulanda P. Medicinal properties of ‘true’ cinnamon (*Cinnamomum zeylanicum*): a systematic review. *BMC Complement Altern Med* [Internet]. 2013 Dec 22;13(1):275. Available from: <https://bmccomplementalalternmed.biomedcentral.com/articles/10.1186/1472-6882-13-275>
38. Chen X, Chen J, Wu D, Xie Y, Li J. Mapping the Research Trends by Co-word Analysis Based on Keywords from Funded Project. *Procedia Comput Sci* [Internet]. 2016;91:547–55. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1877050916313333>
39. van Eck NJ, Waltman L. Software survey: VOSviewer, a computer program for bibliometric mapping. *Scientometrics*. 2010 Aug 31;84(2):523–38.
40. Chávez-Fumagalli MA, Shrivastava P, Aguilar-Pineda JA, Nieto-Montesinos R, Del-Carpio GD, Peralta-Mestas A, et al. Diagnosis of Alzheimer’s Disease in Developed and Developing Countries: Systematic Review and Meta-Analysis of Diagnostic Test Accuracy. *J Alzheimer’s Dis Reports* [Internet]. 2021 Jan 11;5(1):15–30. Available from: <https://www.medra.org/servlet/aliasResolver?alias=iospress&doi=10.3233/ADR-200263>
41. Araújo AG, Pereira Carneiro AM, Palha RP. Sustainable construction management: A systematic review of the literature with meta-analysis. *J Clean Prod* [Internet]. 2020 May;256:120350. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0959652620303978>
42. González-Torres T, Rodríguez-Sánchez J-L, Pelechano-Barahona E, García-Muiña FE. A Systematic Review of Research on Sustainability in Mergers and Acquisitions. *Sustainability* [Internet]. 2020 Jan 9;12(2):513. Available from: <https://www.mdpi.com/2071-1050/12/2/513>
43. Staples M, Niazi M. Experiences using systematic review guidelines. *J Syst Softw* [Internet]. 2007 Sep;80(9):1425–37. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0164121206002962>
44. Kwan P, Brodie MJ. Early Identification of Refractory Epilepsy. *N Engl J Med* [Internet]. 2000 Feb 3;342(5):314–9. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM200002033420503>
45. Ryvlin P, Cucherat M, Rheims S. Risk of sudden unexpected death in epilepsy in patients given adjunctive antiepileptic treatment for refractory seizures: a meta-analysis of placebo-controlled randomised trials. *Lancet Neurol* [Internet]. 2011 Nov;10(11):961–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1474442211701934>
46. O’Connell BK, Gloss D, Devinsky O. Cannabinoids in treatment-resistant epilepsy: A review. *Epilepsy Behav* [Internet]. 2017 May;70:341–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1525505016306254>

47. Nenert R, Allendorfer JB, Bebin EM, Gaston TE, Grayson LE, Houston JT, et al. Cannabidiol normalizes resting-state functional connectivity in treatment-resistant epilepsy. *Epilepsy Behav* [Internet]. 2020 Nov;112:107297. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1525505020304765>
48. Caraballo R, Demirdjian G, Reyes G, Huaman M, Gutierrez R. Effectiveness of cannabidiol in a prospective cohort of children with drug-resistant epileptic encephalopathy in Argentina. *Seizure* [Internet]. 2020 Aug;80:75–80. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1059131120301679>
49. Klotz KA, Grob D, Hirsch M, Metternich B, Schulze-Bonhage A, Jacobs J. Efficacy and Tolerance of Synthetic Cannabidiol for Treatment of Drug Resistant Epilepsy. *Front Neurol* [Internet]. 2019 Dec 10;10. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fneur.2019.01313/full>
50. Mitelpunkt A, Kramer U, Hausman Kedem M, Zilbershot Fink E, Orbach R, Chernuha V, et al. The safety, tolerability, and effectiveness of PTL-101, an oral cannabidiol formulation, in pediatric intractable epilepsy: A phase II, open-label, single-center study. *Epilepsy Behav* [Internet]. 2019 Sep;98:233–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1525505019303051>
51. Alimba CG, Dhillon V, Bakare AA, Fenech M. Genotoxicity and cytotoxicity of chromium, copper, manganese and lead, and their mixture in WIL2-NS human B lymphoblastoid cells is enhanced by folate depletion. *Mutat Res Toxicol Environ Mutagen* [Internet]. 2016 Mar;798–799:35–47. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1383571816300456>
52. McCoy B, Wang L, Zak M, Al-Mehmadi S, Kabir N, Alhadid K, et al. A prospective open-label trial of a <sc>CBD</sc> / <sc>THC</sc> cannabis oil in dravet syndrome. *Ann Clin Transl Neurol* [Internet]. 2018 Sep;5(9):1077–88. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/acn3.621>
53. Devinsky O, Verducci C, Thiele EA, Laux LC, Patel AD, Filloux F, et al. Open-label use of highly purified CBD (Epidiolex®) in patients with CDKL5 deficiency disorder and Aicardi, Dup15q, and Doose syndromes. *Epilepsy Behav* [Internet]. 2018 Sep;86:131–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1525505018301914>
54. Devinsky O, Marsh E, Friedman D, Thiele E, Laux L, Sullivan J, et al. Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. *Lancet Neurol* [Internet]. 2016 Mar;15(3):270–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1474442215003798>
55. Press CA, Knupp KG, Chapman KE. Parental reporting of response to oral cannabis extracts for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsy Behav* [Internet]. 2015 Apr;45:49–52. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1525505015001043>
56. Neubauer D, Perković Benedik M, Osredkar D. Cannabidiol for treatment of refractory



- childhood epilepsies: Experience from a single tertiary epilepsy center in Slovenia. *Epilepsy Behav* [Internet]. 2018 Apr;81:79–85. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1525505017309423>
57. Porcari GS, Fu C, Doll ED, Carter EG, Carson RP. Efficacy of artisanal preparations of cannabidiol for the treatment of epilepsy: Practical experiences in a tertiary medical center. *Epilepsy Behav*. 2018 Mar;80:240–6.
  58. Treat L, Chapman KE, Colborn KL, Knupp KG. Duration of use of oral cannabis extract in a cohort of pediatric epilepsy patients. *Epilepsia* [Internet]. 2017 Jan;58(1):123–7. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/epi.13617>
  59. Tzadok M, Uliel-Siboni S, Linder I, Kramer U, Epstein O, Menascu S, et al. CBD-enriched medical cannabis for intractable pediatric epilepsy. *Seizure* [Internet]. 2016 Feb;35:41–4. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1059131116000054>
  60. Hausman-Kedem M, Menascu S, Kramer U. Efficacy of CBD-enriched medical cannabis for treatment of refractory epilepsy in children and adolescents – An observational, longitudinal study. *Brain Dev* [Internet]. 2018 Aug;40(7):544–51. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0387760418301128>
  61. Kaplan EH, Offermann EA, Sievers JW, Comi AM. Cannabidiol Treatment for Refractory Seizures in Sturge-Weber Syndrome. *Pediatr Neurol* [Internet]. 2017 Jun;71:18-23.e2. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S088789941730053X>
  62. Alper BS, Manheimer EW, Ehrlich A. Point-of-care application of: ‘Trial of cannabidiol for drug-resistant seizures in the Dravet syndrome.’ *Eur J Integr Med* [Internet]. 2017 Sep;14:20–1. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1876382017301385>
  63. Fisher RS, Boas W van E, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, et al. Epileptic Seizures and Epilepsy: Definitions Proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* [Internet]. 2005 Apr;46(4):470–2. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.0013-9580.2005.66104.x>
  64. Beghi E. The Epidemiology of Epilepsy. *Neuroepidemiology* [Internet]. 2020;54(Suppl. 2):185–91. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/503831>
  65. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia* [Internet]. 2010 Apr;51(4):676–85. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1528-1167.2010.02522.x>
  66. Engel Jr J. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2001;42(6):796–803.
  67. Panayiotopoulos CP. Clinical aspects of the diagnosis of epileptic seizures and epileptic



- syndromes. In: *The epilepsies: Seizures, syndromes and management*. Bladon Medical Publishing; 2005.
68. Sakauchi M, Oguni H, Kato I, Osawa M, Hirose S, Kaneko S, et al. Retrospective multiinstitutional study of the prevalence of early death in Dravet syndrome. *Epilepsia* [Internet]. 2011 Jun;52(6):1144–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1528-1167.2011.03053.x>
69. Steel D, Symonds JD, Zuberi SM, Brunklaus A. Dravet syndrome and its mimics: Beyond SCN1A. *Epilepsia* [Internet]. 2017 Nov;58(11):1807–16. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/epi.13889>
70. McTague A, Cross JH. Treatment of Epileptic Encephalopathies. *CNS Drugs* [Internet]. 2013 Mar 9;27(3):175–84. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s40263-013-0041-6>
71. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2009 Nov 3;51(6):1069–77.
72. Löscher W. Animal Models of Seizures and Epilepsy: Past, Present, and Future Role for the Discovery of Antiseizure Drugs. *Neurochem Res*. 2017 Jul 13;42(7):1873–88.
73. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* [Internet]. 2009 Nov 3;51(6):1069–77. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x>
74. Tellez-Zenteno JF, Patten SB, Jetté N, Williams J, Wiebe S. Psychiatric Comorbidity in Epilepsy: A Population-Based Analysis. *Epilepsia* [Internet]. 2007 Jul 28;48(12):070728063136006-???. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1528-1167.2007.01222.x>
75. Perucca E. The pharmacological treatment of epilepsy: recent advances and future perspectives. *Acta Epileptol* [Internet]. 2021 Dec 17;3(1):22. Available from: <https://aepi.biomedcentral.com/articles/10.1186/s42494-021-00055-z>
76. Russo EB. Cannabis and epilepsy: An ancient treatment returns to the fore. *Epilepsy Behav*. 2017 May;70:292–7.
77. Friedman D, Devinsky O. Cannabinoids in the Treatment of Epilepsy. Longo DL, editor. *N Engl J Med*. 2015 Sep 10;373(11):1048–58.
78. O'Brien K. Medicinal Cannabis: Issues of evidence. *Eur J Integr Med* [Internet]. 2019 Jun;28:114–20. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1876382019300216>
79. Thakur GA, Duclos RI, Makriyannis A. Natural cannabinoids: Templates for drug discovery. *Life Sci* [Internet]. 2005 Dec;78(5):454–66. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S002432050500888X>

80. Prandi C, Blangetti M, Namdar D, Koltai H. Structure-Activity Relationship of Cannabis Derived Compounds for the Treatment of Neuronal Activity-Related Diseases. *Molecules* [Internet]. 2018 Jun 25;23(7):1526. Available from: <http://www.mdpi.com/1420-3049/23/7/1526>
81. Geoffrey AL, Pollack SF, Bruno PL, Thiele EA. Drug-drug interaction between clobazam and cannabidiol in children with refractory epilepsy. *Epilepsia* [Internet]. 2015 Aug;56(8):1246–51. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/epi.13060>
82. Miller I, Scheffer IE, Gunning B, Sanchez-Carpintero R, Gil-Nagel A, Perry MS, et al. Dose-Ranging Effect of Adjunctive Oral Cannabidiol vs Placebo on Convulsive Seizure Frequency in Dravet Syndrome. *JAMA Neurol* [Internet]. 2020 May 1;77(5):613. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/2762458>
83. Thiele EA, Marsh ED, French JA, Mazurkiewicz-Beldzinska M, Benbadis SR, Joshi C, et al. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2018 Mar;391(10125):1085–96.
84. Zuardi AW, Crippa JA, Hallak JE, Bhattacharyya S, Atakan Z, Martín-Santos R, et al. A critical review of the antipsychotic effects of cannabidiol: 30 years of a translational investigation. *Curr Pharm Des*. 2012;18(32):5131–40.
85. Crippa JAS, Derenusson GN, Ferrari TB, Wichert-Ana L, Duran FL, Martin-Santos R, et al. Neural basis of anxiolytic effects of cannabidiol (CBD) in generalized social anxiety disorder: a preliminary report. *J Psychopharmacol*. 2011 Jan 9;25(1):121–30.
86. Gaston TE, Szaflarski JP. Cannabis for the Treatment of Epilepsy: an Update. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2018 Nov 8;18(11):73.
87. Szaflarski JP, Bebin EM, Comi AM, Patel AD, Joshi C, Checketts D, et al. Long-term safety and treatment effects of cannabidiol in children and adults with treatment-resistant epilepsies: Expanded access program results. *Epilepsia* [Internet]. 2018 Aug;59(8):1540–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/epi.14477>
88. Martin RC, Gaston TE, Thompson M, Ampah SB, Cutter G, Bebin EM, et al. Cognitive functioning following long-term cannabidiol use in adults with treatment-resistant epilepsy. *Epilepsy Behav* [Internet]. 2019 Aug;97:105–10. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1525505018309314>
89. Dalton WS, Martz R, Lemberger L, Rodda BE, Forney RB. Influence of cannabidiol on delta-9-tetrahydrocannabinol effects. *Clin Pharmacol Ther* [Internet]. 1976 Mar;19(3):300–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cpt1976193300>
90. Russo EB. Cannabidiol Claims and Misconceptions. *Trends Pharmacol Sci* [Internet]. 2017 Mar;38(3):198–201. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165614716301869>



91. Millar SA, Stone NL, Bellman ZD, Yates AS, England TJ, O'Sullivan SE. A systematic review of cannabidiol dosing in clinical populations. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 2019 Sep 19;85(9):1888–900. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bcp.14038>
92. Office of the Commissioner. Press Announcements—FDA Approves First Drug Comprised of an Active Ingredient Derived From Marijuana to Treat Rare, Severe Forms of Epilepsy [Internet]. 2018. Available from: <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm611046.htm>
93. Bonn-Miller MO, ElSohly MA, Loflin MJE, Chandra S, Vandrey R. Cannabis and cannabinoid drug development: evaluating botanical versus single molecule approaches. *Int Rev Psychiatry* [Internet]. 2018 May 4;30(3):277–84. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/09540261.2018.1474730>
94. Bisogno T, Hanuš L, De Petrocellis L, Tchilibon S, Ponde DE, Brandi I, et al. Molecular targets for cannabidiol and its synthetic analogues: effect on vanilloid VR1 receptors and on the cellular uptake and enzymatic hydrolysis of anandamide. *Br J Pharmacol* [Internet]. 2001 Oct;134(4):845–52. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1038/sj.bjp.0704327>
95. Mechoulam R, Carlini EA. Toward drugs derived from cannabis. *Naturwissenschaften* [Internet]. 1978 Apr;65(4):174–9. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/BF00450585>
96. Cunha JM, Carlini EA, Pereira AE, Ramos OL, Pimentel C, Gagliardi R, et al. Chronic Administration of Cannabidiol to Healthy Volunteers and Epileptic Patients. *Pharmacology* [Internet]. 1980;21(3):175–85. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/137430>
97. Tzadok M, Uliel-Siboni S, Linder I, Kramer U, Epstein O, Menascu S, et al. CBD-enriched medical cannabis for intractable pediatric epilepsy. *Seizure*. 2016 Feb;35:41–4.
98. Devinsky O, Marsh E, Friedman D, Thiele E, Laux L, Sullivan J, et al. Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. *Lancet Neurol*. 2016 Mar;15(3):270–8.
99. Devinsky O, Cross JH, Laux L, Marsh E, Miller I, Nabbout R, et al. Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *N Engl J Med* [Internet]. 2017 May 25;376(21):2011–20. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoal611618>
100. Corroon J, Kight R. Regulatory Status of Cannabidiol in the United States: A Perspective. *Cannabis Cannabinoid Res* [Internet]. 2018 Sep;3(1):190–4. Available from: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/can.2018.0030>
101. Devinsky O, Patel AD, Thiele EA, Wong MH, Appleton R, Harden CL, et al. Randomized, dose-ranging safety trial of cannabidiol in Dravet syndrome. *Neurology* [Internet]. 2018 Apr 3;90(14):e1204–11. Available from: <https://www.neurology.org/lookup/doi/10.1212/WNL.0000000000005254>



102. Rubin R. The Path to the First FDA-Approved Cannabis-Derived Treatment and What Comes Next. *JAMA*. 2018 Sep 25;320(12):1227.
103. Brunetti P, Faro AFL, Pirani F, Berretta P, Pacifici R, Pichini S, et al. Pharmacology and legal status of cannabidiol. *dell'Istituto Super di Sanità*. 2020;56(3):285–91.
104. Calvi L, Pentimalli D, Panseri S, Giupponi L, Gelmini F, Beretta G, et al. Comprehensive quality evaluation of medical Cannabis sativa L. inflorescence and macerated oils based on HS-SPME coupled to GC-MS and LC-HRMS (q-exactive orbitrap®) approach. *J Pharm Biomed Anal* [Internet]. 2018 Feb;150:208–19. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0731708517325086>
105. Pamplona FA, da Silva LR, Coan AC. Potential Clinical Benefits of CBD-Rich Cannabis Extracts Over Purified CBD in Treatment-Resistant Epilepsy: Observational Data Meta-analysis. *Front Neurol* [Internet]. 2018 Sep 12;9(759):1–9. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fneur.2018.00759/full>
106. Porcari GS, Fu C, Doll ED, Carter EG, Carson RP. Efficacy of artisanal preparations of cannabidiol for the treatment of epilepsy: Practical experiences in a tertiary medical center. *Epilepsy Behav* [Internet]. 2018 Mar;80:240–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S152550501830009X>
107. Maa E, Figi P. The case for medical marijuana in epilepsy. *Epilepsia*. 2014 Jun;55(6):783–6.
108. Jones NA, Glyn SE, Akiyama S, Hill TDM, Hill AJ, Weston SE, et al. Cannabidiol exerts anti-convulsant effects in animal models of temporal lobe and partial seizures. *Seizure*. 2012 Jun;21(5):344–52.
109. Gofshiteyn JS, Wilfong A, Devinsky O, Bluvstein J, Charuta J, Ciliberto MA, et al. Cannabidiol as a Potential Treatment for Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome (FIRES) in the Acute and Chronic Phases. *J Child Neurol* [Internet]. 2017 Jan 29;32(1):35–40. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0883073816669450>
110. Reithmeier D, Tang-Wai R, Seifert B, Lyon AW, Alcorn J, Acton B, et al. The protocol for the Cannabidiol in children with refractory epileptic encephalopathy (CARE-E) study: a phase 1 dosage escalation study. *BMC Pediatr* [Internet]. 2018 Dec 7;18(1):221. Available from: <https://bmcpediatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12887-018-1191-y>
111. Lu H-C, Mackie K. An Introduction to the Endogenous Cannabinoid System. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2016 Apr;79(7):516–25. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006322315008690>
112. Di Marzo V. New approaches and challenges to targeting the endocannabinoid system. *Nat Rev Drug Discov* [Internet]. 2018 Sep 17;17(9):623–39. Available from: <http://www.nature.com/articles/nrd.2018.115>
113. Lu H-C, Mackie K. Review of the Endocannabinoid System. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* [Internet]. 2021 Jun;6(6):607–15. Available from:

- <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2451902220302068>
114. Rosenberg EC, Tsien RW, Whalley BJ, Devinsky O. Cannabinoids and Epilepsy. *Neurotherapeutics* [Internet]. 2015 Oct 18;12(4):747–68. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s13311-015-0375-5>
  115. Koppel BS, Brust JCM, Fife T, Bronstein J, Youssof S, Gronseth G, et al. Systematic review: Efficacy and safety of medical marijuana in selected neurologic disorders: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* [Internet]. 2014 Apr 29;82(17):1556–63. Available from: <https://www.neurology.org/lookup/doi/10.1212/WNL.0000000000000363>
  116. Devinsky O, Cilio MR, Cross H, Fernandez-Ruiz J, French J, Hill C, et al. Cannabidiol: Pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders. *Epilepsia*. 2014 Jun;55(6):791–802.
  117. Mechoulam R, Parker LA. The Endocannabinoid System and the Brain. *Annu Rev Psychol*. 2013 Jan 3;64(1):21–47.
  118. Englund A, Morrison PD, Nottage J, Hague D, Kane F, Bonaccorso S, et al. Cannabidiol inhibits THC-elicited paranoid symptoms and hippocampal-dependent memory impairment. *J Psychopharmacol*. 2013 Jan 5;27(1):19–27.
  119. Britch SC, Babalonis S, Walsh SL. Cannabidiol: pharmacology and therapeutic targets. *Psychopharmacology (Berl)*. 2021 Jan 21;238(1):9–28.
  120. Ożarowski M, Karpiński TM, Zielińska A, Souto EB, Wielgus K. Cannabidiol in Neurological and Neoplastic Diseases: Latest Developments on the Molecular Mechanism of Action. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021 Apr 21;22(9):4294. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/9/4294>
  121. Klein BD, Jacobson CA, Metcalf CS, Smith MD, Wilcox KS, Hampson AJ, et al. Evaluation of Cannabidiol in Animal Seizure Models by the Epilepsy Therapy Screening Program (ETSP). *Neurochem Res* [Internet]. 2017 Jul 6;42(7):1939–48. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11064-017-2287-8>
  122. Ryberg E, Larsson N, Sjögren S, Hjorth S, Hermansson N-O, Leonova J, et al. The orphan receptor GPR55 is a novel cannabinoid receptor. *Br J Pharmacol*. 2007 Dec;152(7):1092–101.
  123. Ibeas Bih C, Chen T, Nunn AVW, Bazetot M, Dallas M, Whalley BJ. Molecular Targets of Cannabidiol in Neurological Disorders. *Neurotherapeutics* [Internet]. 2015 Oct 12;12(4):699–730. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s13311-015-0377-3>
  124. Nichols JM, Kaplan BLF. Immune Responses Regulated by Cannabidiol. *Cannabis Cannabinoid Res*. 2020 Mar 1;5(1):12–31.
  125. Iannotti FA, Pagano E, Moriello AS, Alvino FG, Sorrentino NC, D’Orsi L, et al. Effects of non-euphoric plant cannabinoids on muscle quality and performance of dystrophic mdx mice. *Br J Pharmacol* [Internet]. 2019 May;176(10):1568–84. Available from:



- <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bph.14460>
126. Galaj E, Bi G-H, Yang H-J, Xi Z-X. Cannabidiol attenuates the rewarding effects of cocaine in rats by CB2, 5-HT1A and TRPV1 receptor mechanisms. *Neuropharmacology*. 2020 May;167:107740.
  127. Vilela LR, Lima I V., Kunsch ÉB, Pinto HPP, de Miranda AS, Vieira ÉLM, et al. Anticonvulsant effect of cannabidiol in the pentylenetetrazole model: Pharmacological mechanisms, electroencephalographic profile, and brain cytokine levels. *Epilepsy Behav* [Internet]. 2017 Oct;75:29–35. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1525505017303220>
  128. Kossakowski R, Schlicker E, Toczek M, Weresa J, Malinowska B. Cannabidiol Affects the Bezold-Jarisch Reflex via TRPV1 and 5-HT3 Receptors and Has Peripheral Sympathomimetic Effects in Spontaneously Hypertensive and Normotensive Rats. *Front Pharmacol* [Internet]. 2019 May 22;10. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fphar.2019.00500/full>
  129. Petrosino S, Verde R, Vaia M, Allarà M, Iuvone T, Di Marzo V. Anti-inflammatory Properties of Cannabidiol, a Nonpsychotropic Cannabinoid, in Experimental Allergic Contact Dermatitis. *J Pharmacol Exp Ther* [Internet]. 2018 Jun;365(3):652–63. Available from: <http://jpet.aspetjournals.org/lookup/doi/10.1124/jpet.117.244368>
  130. Lazarini-Lopes W, Do Val-da Silva RA, da Silva-Júnior RMP, Leite JP, Garcia-Cairasco N. The anticonvulsant effects of cannabidiol in experimental models of epileptic seizures: From behavior and mechanisms to clinical insights. *Neurosci Biobehav Rev* [Internet]. 2020 Apr;111:166–82. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S014976341931067X>
  131. Alger BE, Kim J. Supply and demand for endocannabinoids. *Trends Neurosci* [Internet]. 2011 Jun;34(6):304–15. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0166223611000403>
  132. Szaflarski JP, Martina Bebin E. Cannabis, cannabidiol, and epilepsy — From receptors to clinical response. *Epilepsy Behav* [Internet]. 2014 Dec;41:277–82. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1525505014004132>
  133. Mackie K, Ross RA. CB 2 cannabinoid receptors: new vistas. *Br J Pharmacol* [Internet]. 2008 Jan;153(2):177–8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1038/sj.bjp.0707617>
  134. Leweke FM, Piomelli D, Pahlisch F, Muhl D, Gerth CW, Hoyer C, et al. Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. *Transl Psychiatry* [Internet]. 2012 Mar 20;2(3):e94–e94. Available from: <http://www.nature.com/articles/tp201215>
  135. NG SKC, BRUST JCM, HAUSER WA, SUSSER M. ILLICIT DRUG USE AND THE RISK OF NEW-ONSET SEIZURES. *Am J Epidemiol* [Internet]. 1990 Jul;132(1):47–57. Available



- from: <https://academic.oup.com/aje/article/77879/ILLICIT>
136. Gross DW, Hamm J, Ashworth NL, Quigley D. Marijuana use and epilepsy: Prevalence in patients of a tertiary care epilepsy center. *Neurology* [Internet]. 2004 Jun 8;62(11):2095–7. Available from: <https://www.neurology.org/lookup/doi/10.1212/01.WNL.0000127623.03766.75>
  137. Jones NA, Hill AJ, Smith I, Bevan SA, Williams CM, Whalley BJ, et al. Cannabidiol Displays Antiepileptiform and Antiseizure Properties In Vitro and In Vivo. *J Pharmacol Exp Ther*. 2010 Feb;332(2):569–77.
  138. Rosenberg EC, Tsien RW, Whalley BJ, Devinsky O. Cannabinoids and Epilepsy. *Neurotherapeutics*. 2015 Oct 18;12(4):747–68.
  139. Hill TDM, Cascio M-G, Romano B, Duncan M, Pertwee RG, Williams CM, et al. Cannabidiol-rich cannabis extracts are anticonvulsant in mouse and rat via a CB1 receptor-independent mechanism. *Br J Pharmacol* [Internet]. 2013 Oct;170(3):679–92. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bph.12321>
  140. Volkow ND, Baler RD, Compton WM, Weiss SRB. Adverse Health Effects of Marijuana Use. *N Engl J Med* [Internet]. 2014 Jun 5;370(23):2219–27. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1402309>
  141. Russo EB, Burnett A, Hall B, Parker KK. Agonistic Properties of Cannabidiol at 5-HT1a Receptors. *Neurochem Res* [Internet]. 2005 Aug;30(8):1037–43. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11064-005-6978-1>
  142. Leo A, Russo E, Elia M. Cannabidiol and epilepsy: Rationale and therapeutic potential. *Pharmacol Res* [Internet]. 2016 May;107:85–92. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1043661816301797>
  143. Geffrey AL, Pollack SF, Bruno PL, Thiele EA. Drug-drug interaction between clobazam and cannabidiol in children with refractory epilepsy. *Epilepsia*. 2015 Aug;56(8):1246–51.
  144. Jones NA, Hill AJ, Smith I, Bevan SA, Williams CM, Whalley BJ, et al. Cannabidiol Displays Antiepileptiform and Antiseizure Properties In Vitro and In Vivo. *J Pharmacol Exp Ther* [Internet]. 2010 Feb;332(2):569–77. Available from: <http://jpet.aspetjournals.org/lookup/doi/10.1124/jpet.109.159145>
  145. Hill AJ, Weston SE, Jones NA, Smith I, Bevan SA, Williamson EM, et al.  $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol suppresses in vitro epileptiform and in vivo seizure activity in adult rats. *Epilepsia* [Internet]. 2010 Feb 26;51(8):1522–32. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1528-1167.2010.02523.x>
  146. Jones NA, Glyn SE, Akiyama S, Hill TDM, Hill AJ, Weston SE, et al. Cannabidiol exerts anti-convulsant effects in animal models of temporal lobe and partial seizures. *Seizure* [Internet]. 2012 Jun;21(5):344–52. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S105913111200057X>

147. World Health Organization. Cannabidiol (CBD) Critical Review Report. Expert Committee on Drug Dependence. Geneva; 2018.
148. Schoedel KA, Szeto I, Setnik B, Sellers EM, Levy-Cooperman N, Mills C, et al. Abuse potential assessment of cannabidiol (CBD) in recreational polydrug users: A randomized, double-blind, controlled trial. *Epilepsy Behav* [Internet]. 2018 Nov;88:162–71. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1525505018304839>
149. Taylor L, Gidal B, Blakey G, Tayo B, Morrison G. A Phase I, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Single Ascending Dose, Multiple Dose, and Food Effect Trial of the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Highly Purified Cannabidiol in Healthy Subjects. *CNS Drugs*. 2018 Nov 30;32(11):1053–67.
150. Jadoon KA, Ratcliffe SH, Barrett DA, Thomas EL, Stott C, Bell JD, et al. Efficacy and Safety of Cannabidiol and Tetrahydrocannabivarin on Glycemic and Lipid Parameters in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Pilot Study. *Diabetes Care* [Internet]. 2016 Oct 1;39(10):1777–86. Available from: <https://diabetesjournals.org/care/article/39/10/1777/129/Efficacy-and-Safety-of-Cannabidiol-and>
151. Sultan SR, O’Sullivan SE, England TJ. The effects of acute and sustained cannabidiol dosing for seven days on the haemodynamics in healthy men: A randomised controlled trial. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 2020 Jun 3;86(6):1125–38. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bcp.14225>
152. Wade DT, Makela PM, House H, Bateman C, Robson P. Long-term use of a cannabis-based medicine in the treatment of spasticity and other symptoms in multiple sclerosis. *Mult Scler J*. 2006 Sep 2;12(5):639–45.
153. Panelli RJ, Kilpatrick C, Moore SM, Matkovic Z, D’Souza WJ, O’Brien TJ. The Liverpool Adverse Events Profile: Relation to AED Use and Mood. *Epilepsia* [Internet]. 2007 Mar;48(3):456–63. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1528-1167.2006.00956.x>
154. Poklis JL, Mulder HA, Peace MR. The unexpected identification of the cannabimimetic, 5F-ADB, and dextromethorphan in commercially available cannabidiol e-liquids. *Forensic Sci Int* [Internet]. 2019 Jan;294:e25–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0379073818307047>
155. Bonn-Miller MO, Loflin MJE, Thomas BF, Marcu JP, Hyke T, Vandrey R. Labeling Accuracy of Cannabidiol Extracts Sold Online. *JAMA* [Internet]. 2017 Nov 7;318(17):1708. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2017.11909>
156. Spindle TR, Cone EJ, Kuntz D, Mitchell JM, Bigelow GE, Flegel R, et al. Urinary Pharmacokinetic Profile of Cannabinoids Following Administration of Vaporized and Oral Cannabidiol and Vaporized CBD-Dominant Cannabis. *J Anal Toxicol* [Internet]. 2020 Mar



- 7;44(2):109–25. Available from: <https://academic.oup.com/jat/article/44/2/109/5611263>
157. Darling MR, Arendorf TM. Effects of cannabis smoking on oral soft tissues. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1993 Apr;21(2):78–81.
  158. Johansson E, Ohlsson A, Lindgren J-E, Agurell S, Gillespie H, Hollister LE. Single-dose kinetics of deuterium-labelled cannabiniol in man after intravenous administration and smoking. *Biol Mass Spectrom* [Internet]. 1987 Sep;14(9):495–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/bms.1200140904>
  159. Karschner EL, Darwin WD, Goodwin RS, Wright S, Huestis MA. Plasma Cannabinoid Pharmacokinetics following Controlled Oral  $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol and Oromucosal Cannabis Extract Administration. *Clin Chem* [Internet]. 2011 Jan 1;57(1):66–75. Available from: <https://academic.oup.com/clinchem/article/57/1/66/5621130>
  160. Franco V, Perucca E. Pharmacological and Therapeutic Properties of Cannabidiol for Epilepsy. *Drugs* [Internet]. 2019 Sep 1;79(13):1435–54. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s40265-019-01171-4>
  161. Jiang R, Yamaori S, Takeda S, Yamamoto I, Watanabe K. Identification of cytochrome P450 enzymes responsible for metabolism of cannabidiol by human liver microsomes. *Life Sci* [Internet]. 2011 Aug;89(5–6):165–70. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0024320511002645>
  162. Mazur A, Lichti CF, Prather PL, Zielinska AK, Bratton SM, Gallus-Zawada A, et al. Characterization of Human Hepatic and Extrahepatic UDP-Glucuronosyltransferase Enzymes Involved in the Metabolism of Classic Cannabinoids. *Drug Metab Dispos* [Internet]. 2009 Jul;37(7):1496–504. Available from: <http://dmd.aspetjournals.org/lookup/doi/10.1124/dmd.109.026898>
  163. Morrison G, Crockett J, Blakey G, Sommerville K. A Phase 1, Open-Label, Pharmacokinetic Trial to Investigate Possible Drug-Drug Interactions Between Clobazam, Stiripentol, or Valproate and Cannabidiol in Healthy Subjects. *Clin Pharmacol Drug Dev* [Internet]. 2019 Nov 21;8(8):1009–31. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cpdd.665>
  164. Billakota S, Devinsky O, Marsh E. Cannabinoid therapy in epilepsy. *Curr Opin Neurol.* 2019 Apr;32(2):220–6.
  165. Morano A, Fanella M, Albin M, Cifelli P, Palma E, Giallonardo AT, et al. Cannabinoids in the Treatment of Epilepsy: Current Status and Future Prospects. *Neuropsychiatr Dis Treat* [Internet]. 2020 Feb;Volume 16:381–96. Available from: <https://www.dovepress.com/cannabinoids-in-the-treatment-of-epilepsy-current-status-and-future-pr-peer-reviewed-article-NDT>
  166. McPartland JM, Duncan M, Di Marzo V, Pertwee RG. Are cannabidiol and  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabivarin negative modulators of the endocannabinoid system? A systematic review. *Br J Pharmacol.* 2015 Feb;172(3):737–53.



167. Pertwee RG. The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids:  $\Delta$ 9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and  $\Delta$ 9-tetrahydrocannabivarin. *Br J Pharmacol*. 2008 Jan;153(2):199–215.
168. Laprairie RB, Bagher AM, Kelly MEM, Denovan-Wright EM. Cannabidiol is a negative allosteric modulator of the cannabinoid CB1 receptor. *Br J Pharmacol*. 2015 Oct;172(20):4790–805.
169. Ryberg E, Larsson N, Sjögren S, Hjorth S, Hermansson N-O, Leonova J, et al. The orphan receptor GPR55 is a novel cannabinoid receptor. *Br J Pharmacol* [Internet]. 2007 Dec;152(7):1092–101. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1038/sj.bjp.0707460>
170. Amin MR, Ali DW. Pharmacology of medical cannabis. In: *Recent Advances in Cannabinoid Physiology and Pathology*. Springer; 2019. p. 151–65.
171. Ibeas Bih C, Chen T, Nunn AVW, Bazetot M, Dallas M, Whalley BJ. Molecular Targets of Cannabidiol in Neurological Disorders. *Neurotherapeutics*. 2015 Oct 12;12(4):699–730.
172. Franco V, Perucca E. Pharmacological and Therapeutic Properties of Cannabidiol for Epilepsy. *Drugs*. 2019 Sep 1;79(13):1435–54.
173. Ruffolo G, Cifelli P, Roseti C, Thom M, van Vliet EA, Limatola C, et al. A novel GABAergic dysfunction in human Dravet syndrome. *Epilepsia* [Internet]. 2018 Nov;59(11):2106–17. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/epi.14574>
174. Patel RR, Barbosa C, Brustovetsky T, Brustovetsky N, Cummins TR. Aberrant epilepsy-associated mutant Na v 1.6 sodium channel activity can be targeted with cannabidiol. *Brain* [Internet]. 2016 Aug;139(8):2164–81. Available from: <https://academic.oup.com/brain/article-lookup/doi/10.1093/brain/aww129>
175. O’Connell BK, Gloss D, Devinsky O. Cannabinoids in treatment-resistant epilepsy: A review. *Epilepsy Behav*. 2017 May;70:341–8.
176. Perucca E. Cannabinoids in the Treatment of Epilepsy: Hard Evidence at Last? *J Epilepsy Res* [Internet]. 2017 Dec 31;7(2):61–76. Available from: <http://www.j-epilepsy.org/journal/view.php?doi=10.14581/jer.17012>
177. Gaston TE, Szaflarski JP. Cannabis for the Treatment of Epilepsy: an Update. *Curr Neurol Neurosci Rep* [Internet]. 2018 Nov 8;18(11):73. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11910-018-0882-y>
178. Devinsky O, Cross JH, Laux L, Marsh E, Miller I, Nabbout R, et al. Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *N Engl J Med*. 2017 May 25;376(21):2011–20.
179. Thiele EA, Marsh ED, French JA, Mazurkiewicz-Beldzinska M, Benbadis SR, Joshi C, et al. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* [Internet]. 2018 Mar;391(10125):1085–96. Available from:

- <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673618301363>
180. Rudroff T. Cannabis for Neuropathic Pain in Multiple Sclerosis—High Expectations, Poor Data. *Front Pharmacol* [Internet]. 2019 Oct 22;10(572870):1–30. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fphar.2019.01239/full>
  181. von Wrede R, Moskau-Hartmann S, Amarell N, Surges R, Erich Elger C, Helmstaedter C. Plant derived versus synthetic cannabidiol: Wishes and commitment of epilepsy patients. *Seizure* [Internet]. 2020 Aug;80:92–5. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1059131120301758>
  182. Klotz KA, Schönberger J, Nakamura L, San Antonio-Arce V, Bast T, Wiemer-Kruel A, et al. Expectations and knowledge of cannabidiol therapy for childhood epilepsy — A German caregiver survey. *Epilepsy Behav* [Internet]. 2020 Oct;111:107268. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1525505020304479>
  183. Sobo EJ. Parent use of cannabis for intractable pediatric epilepsy: Everyday empiricism and the boundaries of scientific medicine. *Soc Sci Med* [Internet]. 2017 Oct;190:190–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0277953617304756>
  184. Aguirre-Velázquez CG. Report from a Survey of Parents Regarding the Use of Cannabidiol (Medicinal cannabis) in Mexican Children with Refractory Epilepsy. *Neurol Res Int* [Internet]. 2017;2017:1–5. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/nri/2017/2985729/>
  185. Klingenberg C, Mouslet G, Hjalgrim H, Gerstner T. A Survey on Cannabinoid Treatment of Pediatric Epilepsy Among Neuropediatricians in Scandinavia and Germany. *Front Pediatr* [Internet]. 2020 Jul 24;8(416):1–4. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fped.2020.00416/full>
  186. DeGasperis SM, Webster R, Pohl D. Cannabis Treatment in Children with Epilepsy: Practices of Canadian Neurologists. *Can J Neurol Sci / J Can des Sci Neurol* [Internet]. 2020 Jul 4;47(4):511–8. Available from: [https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0317167120000505/type/journal\\_article](https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0317167120000505/type/journal_article)
  187. Puteikis K, Mameniškienė R. Use of cannabis and its products among patients in a tertiary epilepsy center: A cross-sectional survey. *Epilepsy Behav* [Internet]. 2020 Oct;111:107214. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1525505020303930>
  188. Porter BE, Jacobson C. Report of a parent survey of cannabidiol-enriched cannabis use in pediatric treatment-resistant epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2013 Dec;29(3):574–7.
  189. Brodie MJ, Ben-Menachem E. Cannabinoids for epilepsy: What do we know and where do we go? *Epilepsia* [Internet]. 2018 Feb;59(2):291–6. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/epi.13973>
  190. Swarztrauber K, Dewar S, Engel J. Patient attitudes about treatments for intractable epilepsy. *Epilepsy Behav* [Internet]. 2003 Feb;4(1):19–25. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S152550500200687X>



191. Pardo B. Cannabis policy reforms in the Americas: A comparative analysis of Colorado, Washington, and Uruguay. *Int J Drug Policy* [Internet]. 2014 Jul;25(4):727–35. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S095539591400139X>
192. Cherniakov I, Izgelov D, Barasch D, Davidson E, Domb AJ, Hoffman A. Piperine-pro-nanolipospheres as a novel oral delivery system of cannabinoids: Pharmacokinetic evaluation in healthy volunteers in comparison to buccal spray administration. *J Control Release* [Internet]. 2017 Nov;266:1–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S016836591730843X>
193. Silmore LH, Willmer AR, Capparelli E V., Rosania GR. Food effects on the formulation, dosing, and administration of cannabidiol (CBD) in humans: A systematic review of clinical studies. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther.* 2021 Apr 18;41(4):405–20.
194. Rubin R. The Path to the First FDA-Approved Cannabis-Derived Treatment and What Comes Next. *JAMA* [Internet]. 2018 Sep 25;320(12):1227. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2018.11914>
195. Novotna A, Mares J, Ratcliffe S, Novakova I, Vachova M, Zapletalova O, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, enriched-design study of nabiximols\* (Sativex®), as add-on therapy, in subjects with refractory spasticity caused by multiple sclerosis. *Eur J Neurol* [Internet]. 2011 Sep;18(9):1122–31. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1468-1331.2010.03328.x>
196. Kirilov B, Zhelyazkova M, Petkova-Gueorguieva E, Momekov G. Regulation and marketing of cannabidiol-containing products in European countries. Pharmacists' knowledge in Bulgaria. *Biotechnol Biotechnol Equip* [Internet]. 2020 Jan 1;34(1):1158–65. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13102818.2020.1824620>
197. De Caro C, Leo A, Citraro R, De Sarro C, Russo R, Calignano A, et al. The potential role of cannabinoids in epilepsy treatment. *Expert Rev Neurother.* 2017 Nov 2;17(11):1069–79.
198. Devinsky O, Cilio MR, Cross H, Fernandez-Ruiz J, French J, Hill C, et al. Cannabidiol: Pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders. *Epilepsia* [Internet]. 2014 Jun;55(6):791–802. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/epi.12631>
199. Morano A, Cifelli P, Nencini P, Antonilli L, Fattouch J, Ruffolo G, et al. Cannabis in epilepsy: From clinical practice to basic research focusing on the possible role of cannabidivarin. *Epilepsia Open* [Internet]. 2016 Dec;1(3–4):145–51. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/epi4.12015>
200. Greco M, Varriale G, Coppola G, Operto F, Verrotti A, Iezzi ML. Investigational small molecules in phase II clinical trials for the treatment of epilepsy. *Expert Opin Investig Drugs* [Internet]. 2018 Dec 2;27(12):971–9. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13543784.2018.1543398>



201. Bialer M, Johannessen SI, Levy RH, Perucca E, Tomson T, White HS. Progress report on new antiepileptic drugs: A summary of the Thirteenth Eilat Conference on New Antiepileptic Drugs and Devices (EILAT XIII). *Epilepsia*. 2017 Feb 23;58(2):181–221.
202. Hill A, Mercier M, Hill T, Glyn S, Jones N, Yamasaki Y, et al. Cannabidivarin is anticonvulsant in mouse and rat. *Br J Pharmacol* [Internet]. 2012 Dec;167(8):1629–42. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1476-5381.2012.02207.x>
203. Hill TDM, Cascio M-G, Romano B, Duncan M, Pertwee RG, Williams CM, et al. Cannabidivarin-rich cannabis extracts are anticonvulsant in mouse and rat via a CB 1 receptor-independent mechanism. *Br J Pharmacol*. 2013 Oct;170(3):679–92.
204. Detyniecki K, Hirsch LJ. Cannabidiol for epilepsy: trying to see through the haze. *Lancet Neurol* [Internet]. 2016 Mar;15(3):235–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1474442216000028>
205. Pamplona FA, da Silva LR, Coan AC. Potential Clinical Benefits of CBD-Rich Cannabis Extracts Over Purified CBD in Treatment-Resistant Epilepsy: Observational Data Meta-analysis. *Front Neurol*. 2018 Sep 12;9(759).
206. Russo EB. The Case for the Entourage Effect and Conventional Breeding of Clinical Cannabis: No “Strain,” No Gain. *Front Plant Sci* [Internet]. 2019 Jan 9;9(1969). Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fpls.2018.01969/full>