

Tabla 3. Efecto de CBD en modelos de crisis de ratón y rata.³⁰

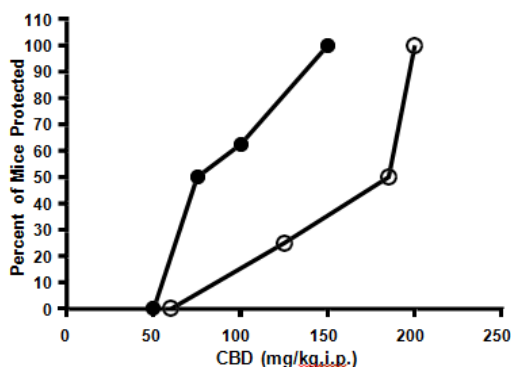


Fig. 7. Efecto dosis-dependiente del CBD en los modelos agudos de convulsiones del ratón evocados eléctricamente. El CBD se administró por inyección intraperitoneal (i.p.) 2 h antes de la estimulación eléctrica transcorneal. El porcentaje de ratones protegidos se muestra para cada uno de los cuatro niveles de dosis (n = 8) de CBD analizados en el MES (círculos rellenos) y modelo de ataques de 6 Hz 44 mA (círculos vacíos)³⁰

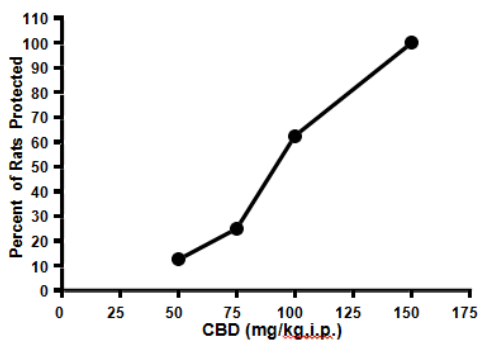


Fig. 8. Efecto dosis-dependiente del CBD en el MES de rata aguda de fase de identificación. El CBD se administró por inyección intraperitoneal (i.p.) 2 h antes de la estimulación eléctrica transcorneal. El porcentaje de ratas protegidas se muestra para cada uno de los cuatro niveles de dosis (n = 8) de CBD probado.³⁰

En resumen, el (CBD) reduce la severidad y letalidad de las convulsiones en los modelos *in vivo* de convulsiones generalizadas inducidas por pentilentetrazol.

Conjuntamente, los estudios en animales sugieren que el CBD puede llegar a tener una gran importancia en los diferentes tipos de epilepsia fármaco-resistente en niños, donde el tratamiento antiepiléptico llevado a cabo con diferentes fármacos, no ha dado resultados eficaces. Con los estudios en humanos se pretende dar más evidencia de su utilidad como tratamiento adyuvante.

4.2 Eficacia del CBD como anticonvulsivante en ensayos clínicos:

Se ha estudiado la potencial eficacia y seguridad del CBD en la epilepsia de niños con LGS y DS mediante el estudio de ciertos ensayos clínicos aleatorizados (ECA).

Síndrome de Dravet:

En el primer estudio clínico de fase 3 controlado de Epidiolex (Cannabidiol), han participado 120 sujetos con una edad media de 9.8 años. Durante 14 semanas de tratamiento recibieron una dosis de 20 mg/kg/día de Epidiolex® frente a placebo, además de su tratamiento habitual farmacológico. Realizado en 23 centros de estudio en Estados Unidos y Europa, los pacientes del estudio habían probado una media de cuatro fármacos antiepilépticos (rango de 0-26) antes de ser incluidos en el estudio. La media de los tratamientos antiepilépticos (TEA) tomados por los pacientes durante el estudio fue de 3 (rango 1 a 5). Entre estos TEA, el más utilizado fue el antiepiléptico clobazam (65% de los pacientes).

Los resultados indican que los pacientes tratados con CBD tuvieron una frecuencia media de 13 convulsiones al mes. Asimismo, los pacientes tuvieron una mayor reducción en convulsiones (39%) en comparación con placebo (13%). Además, durante el período de tratamiento, el 5% de los pacientes tratados con CBD no presentó convulsiones, mientras que en el grupo placebo no se produjo ninguna reducción. En estos pacientes, el CBD fue capaz de reducir todo tipo de convulsiones, excepto los ataques mioclónicos y/o parciales.

Los efectos secundarios más comunes reportados en el grupo de CBD fueron: fatiga, somnolencia, elevación de los niveles de enzimas hepáticas y trastornos gastrointestinales lo que ocasionó una mayor tasa de abandono en el grupo de tratamiento que en el grupo placebo (ocho de 61 frente a uno de 59 pacientes) ^{31,32}.

Adicionalmente, se evaluó la eficacia del CBD en reducir la sintomatología psiquiátrica asociada a SD. Los resultados han mostrado que el 62% de los

pacientes tratados con Epidiolex presentaban una mejoraría en la sintomatología psiquiátrica en comparación con el 34% del grupo de placebo ³².

Los efectos secundarios más comunes (AEs) (>10 por ciento) fueron somnolencia, diarrea, menos apetito, fatiga, vómitos, pyrexia, letargia, convulsiones, infección de tracto respiratorio superior. De 93% de los pacientes que experimentaron un efecto adverso, el 84% notificó que era leve o moderado. 10 pacientes presentaron un efecto secundario grave en comparación con tres pacientes en placebo. Ocho pacientes interrumpieron el tratamiento debido a efectos secundarios en comparación con un paciente placebo. Todas las elevaciones en las enzimas hepáticas en 12 pacientes que tomaban Epidiolex y un paciente que tomaba placebo fueron causadas por el ácido valproico. En el resto de pacientes no hubo modificaciones de las enzimas hepática mientras estuvieron en tratamiento con Epidiolex ³³.

En general, el CBD fue bien tolerado y el perfil de efectos secundarios fue favorable en comparación con otros fármacos antiepilépticos aprobado. Sin embargo, son necesarios datos adicionales con respecto a la eficacia y la seguridad a largo plazo del CBD para este síndrome.

De manera complementaria, la revisión de Grotenhermen y Muller-Vahl muestra un estudio clínico con CBD ² llevado a cabo en 23 pacientes con SD resistente a la terapia con fármacos antiepilépticos. Los pacientes fueron tratados durante 3 meses con dosis crecientes de hasta 25 mg / kg de CBD, además de su medicación habitual.

El resultado fue una reducción en la frecuencia de convulsiones en el 39% de los pacientes y los efectos secundarios fueron de leves a moderados, incluyendo un aumento / disminución del apetito, aumento / pérdida de peso y cansancio ³⁴.

Síndrome de Lennox-Gastaut:

En México, se llevó a cabo un estudio en 38 niños a los que se les administró durante un año RSHO-X 5000 mg, un producto del CBD puro derivado del cáñamo y recientemente aprobado en México por la Comisión

Federal Contra Riesgos Sanitarios (Cofepris), como complemento a su tratamiento habitual antiepiléptico ³⁵.

En los resultados se vio que 33 pacientes (86%) tuvieron una mejoría del 50%. De estos, 21 experimentaron un descenso de ataques epilépticos de hasta el 75% y en cinco casos las convulsiones desaparecieron por completo. Sin embargo, el tratamiento falló en 5 pacientes. Los cinco chicos continuaron con su tratamiento habitual, sin que se afectara su salud. Estos casos fueron analizados particularmente, sin hallar un perfil característico para ellos. RSHO-X mostró una mejora en el estado de alerta, la interacción social, los procesos de atención con la familia y mejorías en el estado conductual. No obstante, el fármaco también tuvo ciertos efectos secundarios, ya que 30 de los niños presentaron síntomas como diarrea, insomnio o sudor, que a su vez son complicaciones propias del tratamiento farmacológico con los antiepilépticos, por lo que no se puede afirmar que fueran debidos al CBD.³⁵

En un segundo ensayo clínico controlado con placebo en Fase 3 de Epidiolex para el tratamiento de las crisis asociadas a este síndrome, dirigido por el Dr. Orrin Devinsky del Centro Médico Langone de la Universidad de Nueva York, se han obtenido resultados positivos. En el ensayo se incluyeron 225 pacientes, a los que se les añadió a su tratamiento actual, Epidiolex en una dosis de 20 mg/kg/día (n = 76) o 10 mg/kg/día (n = 73) o placebo (n = 76). Las dosis más altas de Epidiolex lograron una reducción del 42% en el número de convulsiones experimentadas durante un mes en comparación con la reducción del 17% observada en el grupo tratado con placebo. La dosis más baja, logró una reducción del 37% ³⁶.

Adicionalmente, el estudio GWPCARE3 ha investigado tanto la seguridad como la eficacia de Epidiolex en niños con LGS. Los pacientes fueron asignados a uno de los siguientes grupos: CBD 10 mg/kg/ día, CBD 20 mg/kg/día, o placebo, durante 14 semanas, manteniendo su tratamiento con antiepilépticos. Aquellos tratados con Epidiolex (94 y 84 por ciento en el grupo de dosis altas y bajas) experimentaron más efectos secundarios adversos en comparación con el grupo placebo (77 por ciento), pero los efectos secundarios

fueron en su mayoría de leves a moderados y consistentes con los informes de seguridad anteriores.

De manera complementaria, el ensayo prospectivo, abierto, multicéntrico llevado a cabo en 11 centros independientes de los Estados Unidos (EE.UU.) evaluó si el CBD como tratamiento complementario a los fármacos antiepilépticos convencionales sería seguro, tolerable, y eficaz en niños y adultos jóvenes con epilepsia resistente al tratamiento, incluyendo pacientes con diagnóstico de SD o SLG. Los pacientes tenían entre 1 y 30 años de edad, presentaban epilepsia intratable con inicio en la infancia, cuatro o más convulsiones con componente motor durante un período de 4 semanas, y estaban recibiendo dosis estables de fármacos antiepilépticos durante al menos 4 semanas antes de su inclusión en el ensayo. Si los pacientes estaban bajo tratamiento dietario (por ejemplo, dieta cetogénica o modificada de Atkins), se requirió que la proporción de grasa, carbohidratos y proteínas fuera estable durante las 4 semanas anteriores a su inclusión en el estudio. De manera similar, en pacientes con un estimulador del nervio vago. La mayoría de los centros excluyeron a los pacientes con alteraciones hepáticas, renales o hematológicas basales o en tratamiento inicial con los antiepilépticos felbamato o vigabatrina.

Los pacientes tuvieron un periodo de 4 semanas de base pre-CBD durante el cual los padres o cuidadores mantuvieron diarios prospectivos de las convulsiones. Se les pidió que anotaran las convulsiones motoras con un componente motor sostenido de > 3 segundos, los tipos de convulsiones (tónico-clónicas, tónicas, clónicas, atónicas) y los ataques focales con características motoras prominentes.

El tratamiento se inició por vía oral con dosis de 2-5 mg/Kg al día hasta alcanzar dosis de 25-50 mg/Kg. Se analizaron 137 (64%) de 214 pacientes para estudiar la eficacia de este fármaco, 162 (76%) de 214 pacientes fueron analizados para evaluar el perfil de seguridad del CBD incluyendo 11 (7%) pacientes que lo suspendieron antes de las 12 semanas.

Después de la administración de CBD (dosis media 22.7 mg/Kg/ día), la reducción de las convulsiones motoras fue del 36.5% durante las 12 semanas

de seguimiento y sólo el 4% de los pacientes, permanecieron sin episodios. Además, se observó un buen perfil de efectos secundarios, siendo los más comunes: fatiga, somnolencia, convulsiones, disminución del apetito y trastornos gastrointestinales. Sin embargo, se trata de un estudio no controlado y, por lo tanto, no adecuado para evaluar el perfil de eficacia y seguridad del CDB ³⁷.

En la Academia Americana de Neurología se presentó en 2015, otro estudio clínico que duró al menos 3 meses en el que se incluyeron 137 niños y adultos jóvenes con diversas formas de epilepsia, que fueron tratados con el fármaco CBD (Epidiolex) asociado a su tratamiento farmacológico previo. Los pacientes padecían el SD, LGS (16%) y otras 10 formas de epilepsia. En este estudio, casi el 50% de los pacientes experimentaron una reducción de la frecuencia de las convulsiones. Los efectos secundarios fueron cansancio (21%), diarrea (17%) y reducción del apetito (16%). En algunos casos, se produjeron efectos secundarios graves, como estado epiléptico, diarrea, pérdida de peso y en un caso en concreto, daño hepático; pero no está claro si fueron causados por Epidiolex, ya que pueden ser atribuidos al tratamiento farmacológico con antiepilépticos ³⁸.

Hasta la fecha, el estudio más grande realizado ha sido un estudio abierto en el que se incluyeron 261 pacientes (principalmente niños, con una edad promedio de 11 años) que sufrían de epilepsia severa resistente a los tratamientos convencionales. Epidiolex fue incorporado al tratamiento que ya tenían, para que actuara de manera conjunta. Después de 3 meses de tratamiento, donde los pacientes recibieron CBD, a una dosis gradualmente creciente (2-5 mg/kg/día hasta que se produjo intolerancia o una dosis máxima de 25 mg/kg/día), presentaron una reducción de la frecuencia de las convulsiones del 45%. El 10% de los pacientes presentaron efectos secundarios como cansancio, diarrea y agotamiento ^{39,40}.

Después de un extenso estudio de todos los ensayos disponibles realizados hasta septiembre de 2016, los efectos secundarios del CDB fueron generalmente leves e infrecuentes. La única excepción es un estudio abierto multicéntrico con un total de 162 pacientes de 1 a 30 años, con epilepsia

resistente al tratamiento. Los sujetos fueron tratados con CBD por vía oral durante 1 año con un máximo de dosis de 25 mg/kg (en algunas clínicas 50 mg / kg), además de su medicación estándar. Se observó una reducción en la frecuencia de las convulsiones. Sin embargo, un 79% de los pacientes experimentaron efectos secundarios, siendo los más frecuentes somnolencia (n = 41 [25%]), disminución del apetito (n = 31 [19%]) y diarrea (n = 31 [19%]). Al no incluir grupo placebo, no se puede concluir que los efectos adversos sean producidos por el CBD. Por lo tanto, no es posible extraer conclusiones confiables sobre la causalidad de los efectos secundarios observados en este estudio ⁴¹.

Estudios en España:

En Navarra, un estudio aleatorizado doble ciego controlado con placebo (Fase III) ha investigado la eficacia y la seguridad del CBD (GWP42003-P; CBD) como tratamiento complementario para convulsiones asociadas al LGS en niños y adultos. Ha finalizado el 2 de mayo de 2016.

Para evaluar el efecto dosis-respuesta se hizo una comparación aleatorizada, doble ciego de 14 semanas 1: 1: 1 de dos niveles de dosis de CBD, solución oral (100 mg/ml de cannabidiol en aceite de sésamo con etanol anhidro con edulcorante añadido de sucralosa y saborizante de fresa), versus placebo. El período de tratamiento consistió en un período de ajuste de dos semanas seguido de un período de mantenimiento de 12 semanas. El nivel de dosis baja se definió como el 50% del nivel de dosis alta. Los participantes tuvieron un 66% de probabilidades de recibir CBD y un 33% de posibilidades de recibir placebo.

El estudio tuvo una duración de 5 meses y medio y se incluyeron 150 participantes de edades comprendidas entre los 2 y 18 años. Antes de recibir tratamiento, los participantes estuvieron 28 días en un periodo de observación para evaluar su elegibilidad y poder tomar parte en el estudio. En la segunda visita del estudio, si era seguro y adecuado continuar en el estudio, a cada participante se le asignó al azar (como lanzar una moneda al aire) un grupo para recibir tanto CBD (dosis alta o baja) o placebo. Cuando los pacientes

completaron las 14 semanas de tratamiento, los que no presentaron ningún efecto adverso grave que afectó a su seguridad, continuaron con un estudio de extensión abierto donde se garantiza que recibirán CBD ⁴².

El mismo estudio se llevó a cabo en la Comunidad Valenciana con una estimación de que en junio de 2017 se completaría ⁴².

Otro estudio para investigar la utilidad terapéutica del CBD evaluó sus efectos (135 días de tratamiento, dosis de 200-300 mg vía oral) como terapia conjunta a su tratamiento diario antiepiléptico. Fueron evaluados todas las semanas para detectar cambios en la sangre y la orina. Además, se realizaron exámenes fisiológicos y neurológicos, que no mostraron signos de toxicidad de CBD ni efectos secundarios graves.

Por último, un estudio observacional realizado por medio de una encuesta, dirigida a la persona cuidadora del paciente, evaluó el uso del CBD (dosis no mostrada en el artículo disponible) como tratamiento adyuvante en pacientes con epilepsias refractarias. Se llevó a cabo en 15 pacientes, quienes recibieron cannabidiol durante un período de un mes a un año.

Los resultados, publicados en Agosto de 2017, muestran que en el 40% de los pacientes hubo una disminución en la frecuencia de las crisis, 60% presentó un control de más del 50% de las crisis y en el 27% las crisis desaparecieron totalmente. También se comunicaron cambios neurocognitivos: el 73% tuvo una mejoría del comportamiento, 60% notificó una mejoría en el lenguaje, 50% en el sueño, 43%, en la alimentación y el 100%, en el estado de ánimo. La percepción global sobre la enfermedad notificó una mejoría en el 73%. Los efectos adversos más frecuentes fueron somnolencia y fatiga.

Estos resultados revelan un posible efecto beneficioso del CBD sobre el control de las crisis y en la mejoría de ciertos aspectos neurocognitivos en pacientes con epilepsias refractarias ⁴³.

5. CONCLUSIONES:

Este trabajo recoge las principales evidencias obtenidas en estudios básicos y clínicos sobre el potencial terapéutico del CBD como antiepiléptico.

Los estudios realizados en animales demuestran los efectos anticonvulsivos y neuroprotectores del tratamiento preventivo de CBD, ya sea como administración aguda o crónica, reforzando así el papel potencial del CBD en el tratamiento de los trastornos epilépticos.

Los ensayos clínicos expuestos reflejan que el CBD es eficaz en controlar parcialmente, y en algunos casos totalmente, las convulsiones. Muchos niños tuvieron una disminución de las convulsiones superiores a una media del 75%, aproximadamente.

Aunque los efectos secundarios más comúnmente reportados son cansancio, diarrea y cambios de apetito/peso, en comparación con otros medicamentos, utilizados para el tratamiento de estas afecciones médicas, el CBD tiene un mejor perfil de efectos secundarios. Esto podría mejorar el cumplimiento de los pacientes y el cumplimiento del tratamiento.

Cabe destacar que el CBD está actualmente comercializado para el tratamiento de la espasticidad en esclerosis múltiple en Europa y Estados Unidos, por lo que también se disponen de datos sobre su seguridad en humanos.

Otro punto a favor del CBD es que, a diferencia del THC, carece de potencial como droga de abuso, al no unirse directamente al receptor CB1, por lo que puede llegar a ser utilizado como un potencial agente terapéutico.

Actualmente hay en marcha algunos ensayos clínicos que finalizarán en los próximos años (algunos ya han finalizado, pero no se han publicado los resultados) que nos proporcionen más evidencias sobre la seguridad y eficacia del CBD como tratamiento coadyuvante en síndromes epilépticos infantiles, como LGS y SD.

6. BIBLIOGRAFÍA:

1. Organización Mundial de la Salud (OMS). Centro de prensa [sede Web]. España; [feb 2017; 13 nov 2017]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/es>.
2. Yu MJ, Shi YW, Gao MM, Deng WY, Liu XR, Chen L, et al. Milder phenotype with SCN1A truncation mutation other than SMEI. *Seizure*. 2010; 19(7):443-445.
3. Sanchez-Carpintero R. Early diagnosis of Dravet's syndrome: contributions from clinical practice and molecular biology. *Rev Neurol*. 2011 Jun 1;52(11):681-688.
4. Genton P, Velizarova, R, Dravet C. Dravet: el resultado a largo plazo. *Epilepsia*, 2011; 52 (Suppl. 2):44-49a.
5. Millichap J, Koh S, Laux L, Nordli D. Dravet syndrome when to suspect the diagnosis *Neurology* 2009; 73:59 –62.
6. Incorpora G. Dravet syndrome. *Italian Journal of Pediatrics* 2009;35:27.
7. Sánchez-Carpintero R. Desarrollo cognitivo en el síndrome de Dravet como modelo de encefalopatía epiléptica. *Rev Neurol* 2013; 56 (Supl 1): S147-151.
8. Sánchez-Carpintero R. Desarrollo cognitivo en el síndrome de Dravet como modelo de encefalopatía epiléptica. *Rev Neurol* 2013; 56 (Supl 1): S147-151.
9. Moreno N. Crisis febriles simples y complejas, epilepsia generalizada con crisis febriles plus, FİRES y nuevos síndromes. *Medicina*. 2013 vol.73 supl.1
10. Mingarro M, Carmona J, Latre P, Aras L. Síndrome de Dravet. *REV CLÍN MED FAM* 2014; 7(2): 134-136.
11. Dravet Syndrome Foundation (SD). Diagnóstico, tratamiento y Evolución [sede Web]. Madrid, España:PWC; [31 may 2011; 13 nov 2017]. Disponible en: <https://www.dravetfoundation.eu/>
12. Arzimanoglou A, French J, Blume WT, Cross JH, Ernst JP, Feucht M, et al. Lennox-Gastaut syndrome: a consensus approach on diagnosis, assessment, management, and trial methodology. *Lancet Neurol* 2009; 8: 82-93.
13. Orpha.net [sede Web]. París; [14 feb 2013; 14 nov 2017]. Disponible en: <http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php?lng=ES>
14. Ng Y, Conry J, Paolicchi J, Kernitsky L, Mitchell W, et al. Long-term safety and efficacy of clobazam for Lennox-Gastaut syndrome: Interim results of an open-label extension study. *Epilepsy & Behavior* 2012; 25:687-694.
15. Hancock E, Cross J. Treatment of Lennox-Gastaut syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013; 2: 1-12.
16. Watanabe K. Recent advances and some problems in the delineation of epileptic syndromes in children. *Brain Dev* 1996;18:423-37.
17. Nelson K. Discussion. En: Alter M, Hauser WA, eds. *The epidemiology of epilepsy: a workshop*. NINDS Monograph 14. Washington: US Government Printing Office, 1972:78.
18. Jeavons PM, Livet MO. Le syndrome de West: spasmes infantiles. En Roger J, Bureau M, Dravet C, Dreifuss FE, Perret A, Wolf P, eds. *Les syndromes épileptiques de l'enfant et de l'adolescent*. 2e ed. London: John Libbey, 1992:53-66.
19. Lombroso CT. A prospective study of infantile spasms: clinical and therapeutic correlations. *Epilepsia* 1983;24:135-58.
20. Hancock E, Osborne J, Milner P. Treatment of infantile spasms (Cochrane Review). In the Cochrane Library, Issue 3, 2003. Oxford: Update Software.
21. Dinafem Seeds [sede Web]. Gipuzkoa, España; [nov 2017]. Disponible en: <https://www.dinafem.org/es/blog/marihuana-diferencias-indica-sativa-ruderalis/>
22. Szaflarski JP, Bebin EM. Cannabinoids in treatment-resistant epilepsy: A review. *Epilepsy Behav*. 2014;41:277-82
23. Evan C. Rosenberg, Richard W. Tsien, Benjamin J. Whalley, Orrin Devinsky. Cannabinoids and Epilepsy. *Neurotherapeutics*. 2015 Oct; 12(4): 747-768.
24. Jones NA, Glyn SE, Akiyama S, Hill TD, Hill AJ, Weston SE et al. Cannabidiol exerts anti-convulsant effects in animal models of temporal lobe and partial seizures. 2012 Jun;21(5):344-52.
25. Do Val-da Silva RA, Peixoto-Santos JE, Kandratavicius L, De Ross JB, Esteves I, De Martinis BS et al. Protective Effects of Cannabidiol against Seizures and Neuronal Death in a Rat Model of Mesial Temporal Lobe Epilepsy. *Front Pharmacol*. 2017 Mar 17;8:131.

26. Bartolomei F, Khalil M, Wendling F, Sontheimer A, Régis J, Ranjeva JP, et al. Entorhinal cortex involvement in human mesial temporal lobe epilepsy: an electrophysiologic and volumetric study. *Epilepsia* 2005;46(5):677–87.
27. Dingledine R, Gjerstad L. Reduced inhibition during epileptiform activity in the in vitro hippocampal slice. *The Journal of Physiology* 1980;305(1):297–313.
28. Wong RK, Prince DA. Dendritic mechanisms underlying penicillin-induced epileptiform activity. *Science* 1979;204(4398):1228–31.
29. Bostanci M, Bagirci F. Anticonvulsive effects of quinine on penicillin-induced epileptiform activity: an in vivo study. *Seizure* 2007;16(2):166–72.
30. 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* 2017 Jul;42(7):1939-1948.
31. Devinsky O, Cross JH, Laux L. Trial of cannabidiol for drug-resistant seizures in the Dravet syndrome. *N Engl J Med* 2017; 376;2011-20.
32. Ridler C. Epilepsy: Cannabidiol reduces seizure frequency in Dravet syndrome. *Nat Rev Neurol*.2017 Jul;13(7):383
33. GW pharmaceuticals [sede Web]. GW Pharmaceuticals and its U.S. Subsidiary Greenwich Biosciences Announce Publication of Groundbreaking Study of Epidiolex® (cannabidiol) in The New England Journal of Medicine. Disponible en: <https://www.multivu.com/players/uk/8109951-gw-pharmaceuticals-study-epidiolex/>.
34. F Grotenhermen, K Müller-Vahl. Cannabis und Cannabinoide in der Medizin: Fakten und Ausblick. *Suchttherapie*. 2016;17:71–76.
35. El siglo de Torreón [sede Web].El cannabidiol contra la epilepsia.Disponible en: <https://www.elsiglodetorreon.com.mx/noticia/1324354.el-cannabidiol-contra-la-epilepsia.html>.
36. El cannabidiol mejora una forma grave de epilepsia infantil en un ensayo clínico controlado. Disponible en: <http://yesweskunk.com/es/cannabidiol-mejora-una-forma-grave-epilepsia-infantil-ensayo-clinico-controlado>.
37. IntraMed [sede Web]. Cannabidiol en pacientes con epilepsia. [13 feb, 2017]. Disponible en: <http://www.intramed.net/contenidover.asp?contenidoID=90108>.
38. Sociedad Americana de Epilepsia [sede Web]. Efficacy and Safety Epidiolex (Cannabidiol) in Children and young adults with treatment-resistant epilepsy: update from the expanded access program. [(Abst. 3.397), 2015]. Disponible en: https://www.aesnet.org/meetings_events/annual_meeting_abstracts/view/2414222.
39. Dinafem Seeds [sede Web]. Disponible en: <https://www.dinafem.org/es/noticias/extracto-cbd-reducir-convulsiones>.
40. Devinsky O, Thiele E, Linder . Efficacy and safety of epidiolex (cannabidiol) in children and young adults with treatment-resistant epilepsy: update from the expanded access program american epilepsy society. *American Epilepsy Society. Annual Meeting*. 2015; Abst. 3.397.
41. IntraMed [sede Web]. Cannabidiol en pacientes con epilepsia. [13 feb, 2017]. Disponible en: <http://www.intramed.net/contenidover.asp?contenidoID=90108>.
42. ClinicalTrials.gov[sede Web]. GWPCARE2 A Study to Investigate the Efficacy and Safety of Cannabidiol (GWP42003-P) in Children and Young Adults With Dravet Syndrome. [Aug 25, 2014;Oct 12, 2016]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02224703>.
43. Pesantez-Rios G, Armijos-Acurio L, Jimbo-Sotomayor R, Pascual-Pascual SI, Pesantez-Cuesta G. Cannabidiol: its use in refractory epilepsies. *Rev Neurol*. 2017 Aug 16;65(4):157-160.