Pediátr Panamá 2017; 46 (2): 132-137

¿Es útil el cannabis en la epilepsia refractaria?

Autor: **Dr. Gabriel González Rabelino** [1]

Recibido para publicación: 25 de abril 2017
Aceptado para publicación: 18 de mayo 2017

Resumen

A pesar del desarrollo en las últimas décadas de más de 20 drogas antiepilépticas (DAE), el 25 a 30% de los epilépticos siguen siendo refractarios a los fármacos. El fracaso terapéutico y los efectos adversos de la politerapia determinan que los padres busquen nuevas alternativas terapéuticas, sin esperar los tiempos muchas veces prolongados de la evidencia científica. Las propiedades antiepilépticas del cannabis se conocen hace más de 4 milenios, persistiendo su uso hasta inicios del siglo pasado en el cual la aparición de nuevas DAE y su prohibición legal provocan su retiro medicinal. A partir del mejor conocimiento de la composición de los cannabinoides y del sistema endocannabinoide, se realizan estudios preclínicos y clínicos que en su mayoría muestran resultados favorables con buen margen de seguridad especialmente de los productos con mayor concentración de cannabidiol (CBD). Si bien pensamos que no será la solución milagrosa y definitiva de éstos niños, en la actualidad es una alternativa que puede mejorar la calidad de vida en epilepsias fármaco resistentes (EFR), no quirúrgicas, que no responden a dieta cetogénica. El desafío futuro será develar cual es la composición, dosis más eficaz y segura de cannabinoides, así como seleccionar los síndromes epilépticos candidatos para dicho tratamiento.

Palabras clave: *cannabis, cannabidiol, epilepsia refractaria, infancia.*

Abstract

Despite the fact that in the last decades more than 20 antiepileptic drugs have been developed, 25-30% of epileptics remain drug-resistant. Therapeutic failure and the adverse effects of polytherapy cause parents to seek new therapeutic alternatives, without waiting for the (often-prolonged) scientific evidence. The anti-epileptic properties of the cannabis are known already more than 4 millennia, persisting its use until beginnings of last century in, which the appearance of new antiepileptic drugs and the legal prohibition of cannabis, caused its medical withdrawal. From better understanding of the composition of cannabinoids and endocannabinoid system, there are performed preclinical and clinical studies that, mostly, show favorable results with good safety margin, especially in case of the products with higher concentration of cannabidiol. While we think that, it will not be the miracle and definitive solution of these children, there is currently an alternative that may involve improvements in the quality of life in cases of epilepsy considered as drug resistant, non-surgical, that do not respond to the ketogenic diet. The future challenge will be to find the right composition, and the most effective and safe dose of cannabinoids, as well as to select the epileptic syndromes that are candidates for such treatment.

Key words: *cannabis, cannabidiol, refractory epilepsy, childhood.*

Conflictos de interés: *El autor certifica que no existen conflictos de interés que impida la correcta publicación de este artículo y que el artículo es original y no ha sido publicado previamente en ninguna revista científica médica.*

[1] *Profesor Director Cátedra de Neuropediatría, Institución: Centro Hospitalario Pereira Rossell, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay. Correo electrónico: viciogon©hotmail.com*

Pediátr Panamá 2017; 46 (2): 132-137

¿Cuáles son las razones que generan y justifican el uso del cannabis en epilepsia refractaria?

Un 25 a 30 % de los epilépticos, unos 20 millones de personas en el mundo, son refractarios a los fármacos.[1] En las últimas décadas, a pesar del desarrollo de más de 20 nuevas DAE y de los programas de cirugía de epilepsia ésta realidad no se ha modificado. La repercusión en el neurodesarrollo de estas EFR en la infancia es desbastadora con graves consecuencias cognitivo-conductuales. El control temprano de las crisis mejora sustancialmente el pronóstico de estos niños. El fracaso terapéutico y los efectos adversos de la politerapia determinan que los padres busquen nuevas alternativas terapéuticas, sin esperar los tiempos muchas veces prolongados de la demostración científica.

Las propiedades anticonvulsivante del cannabis se sospechan desde la época precristiana, con períodos de gran prestigio en la comunidad médica, que al igual que otras antiguas terapias se abandonan con la aparición de drogas antiepilépticas promovidas por la industria farmacéutica. El conocimiento del sistema endocannabinoide, los trabajos preclínicos en animales y los ensayos clínicos han colocado al cannabis en el centro de la tormenta del debate sobre su eficacia en la epilepsia. Al igual que la dieta cetogénica que fue cuestionada por muchos años y hoy cuenta con clara evidencia científica, otra vieja alternativa terapéutica recupera un lugar dentro del arsenal terapéutico de las EFR. Si bien pensamos que no va a ser la cura milagrosa definitiva para la mayoría de estos pacientes, es altamente probable que algunos se beneficien y nuestra misión será identificarlos para mejorar su calidad de vida.

¿Cuál es la perspectiva histórica del cannabis como antiepiléptico?

Las propiedades antiepilépticas del cannabis en sus variedades sativa e indica con mayor y menor índice tetrahidrocannabinol (THC)/CBD respectivamente se conocen desde hace más de 4 milenios. [2] En la era medieval lo utilizaron médicos islámicos y europeos y posteriormente en el siglo XIX neurólogos británicos como Reynolds y Gowers, utilizaron cáñamo indio asociados a bromuros con excelentes resultados.[3,4] En mitad del siglo pasado la aparición de DAE, la extrema variabilidad farmacológica y la prohibición legal del consumo en 1937 provocaron su retiro de su uso medicinal, reapareciendo en las últimas décadas con el mejor conocimiento del sistema cannabinoide y la evidencia de trabajos experimentales y clínicos. Como vemos existe información que va desde antiguos usos medicinales en la era precristiana hasta ensayos actuales en Fase III de CBD de industria farmacéutica. [5]

¿Cuál es la composición del cannabis, como es su mecanismo de acción y cuál de sus compuestos tienen propiedades antiepilépticas?

El cannabis contiene más de 500 compuestos, los más abundantes son los cannabinoides, denominados fitocannabinoides si proceden de la planta, los más estudiados son THC con propiedades psicoactivas y el CBD no psicoactivo con propiedades antiepilépticas en modelo animal, al igual que la cannabidivarina. [6,7,8] Se desconoce si otros fitocannabinoides y moléculas no cannabinoides pueden tener propiedades antiepilépticas. En 1980 se identifica el sistema endocanabinoide, existiendo 2 receptores de membrana acoplados a proteína G, CB1 (Cerebro) y CB2 (Sistema inmune y hematopoyético); el THC se une a los receptores del sistema nervioso central (SNC) inhibiendo la liberación de neurotransmisores inhibidores y excitadores (GABA, Glutamato). El CBD tiene baja afinidad por dichos receptores e interactúa con otros sistemas no endocannabinoides disminuyendo la excitabilidad neuronal. Los endocannabinoides identificados son la anandamida y glicerol 2 araquidonoil que sufren desequilibrios en la hiperexcitabilidad crónica. Varios trabajos constatan un descenso de anandamina en LCR en epilépticos, lo que sugiere un efecto del sistema endocannabinoide en la inhibición de las convulsiones. [9, 10]

El mecanismo de acción es desconocido, pero sería alterando el sistema endocannabinoide que actúa en generación y perpetuación de convulsiones. EL CBD actúa en canales iónicos (TRPV), receptores de glicina, [5] hidroxitriptamina y receptor acoplado a proteína G que antagoniza CB1. El CBD evita los efectos psicoactivos del sistema endocannabinoide, contrarrestando la activación CB1 del THC, con buena tolerancia y con propiedades anticonvulsivantes. El cannabis de la planta entera con alto contenido de CBD y bajo THC también podría disminuir las convulsiones. Especialistas en medicina cannábica afirman que la planta de cannabis contiene una mezcla compleja de cannabinoides que determinaría una sinergia positiva llamada "efecto entourage" superior a los medicamentos sintetizados.

Una de las mayores dificultades es conocer la exacta composición de los extractos de cannabis enriquecidos con CBD, ya que los trabajos de análisis del producto en EEUU evidencian que solo el 20% tienen la composición establecida y un 33 % no contienen cannabinoides[5]. Hay que señalar que composiciones artesanales no tienen un perfil de seguridad porque pueden contener distintos porcentajes de CBD/THC, otros cannabinoides y contaminantes como metales pesados, pesticidas y hongos o bacterias patógenos.

Pediátr Panamá 2017; 46 (2): 132-137

¿Cuáles son los efectos adversos, seguridad e Interacciones farmacológicas de estos productos?

La mayoría de los efectos secundarios de los cannabinoides provienen de su uso recreativo con mayor contenido de THC con riesgo de alteraciones neurocognitivas y psicosis. La tolerancia aguda reportada por el uso oral del CBD y los extractos con bajo THC en líneas generales son buena, destacando como efectos más frecuentes la somnolencia, diarrea, anorexia y como efectos graves el aumento de crisis y estado de mal epiléptico. [7]

Muchos de los efectos adversos se producen por interacciones con DAE a través de su metabolización hepática por enzimas citocromo p450, determinando que el CBD aumente los niveles de benzodiacepinas (clobazan) y valproato.[5] Los efectos adversos a largo plazo en la infancia con cannabis con bajo contenido de THC aún se desconocen, no parecen ser más graves que los producidos por otras DAE, donde los estudios a largo plazo en la infancia también son limitados. De todas formas el tratamiento eficaz que logre detener las crisis en estos niños parece superar los riesgos sobre el neurodesarrollo provocados por sí mismo por la falta de control de su epilepsia. Los efectos adversos agudos como euforia, despersonalización y a largo plazo como deterioro de memoria y atención, están vinculados al THC, que pueden ser atenuados y controlados con preparaciones con bajo índice de THC y mayor índice de CBD.

¿Qué resultados informan los trabajos preclínicos en modelos animales?

Múltiples modelos animales han demostrado la eficacia de los cannabinoides en la prevención de las convulsiones agudas y crónicas. Los resultados de 34 estudios en 6 especies animales demuestran que Delta 9THC es anticonvulsivante en 62%, proconvulsivante o mixto en 6% y sin efecto significativo en 32%; El CBD y CBDV son anticonvulsivos en 80% e ineficaces en 20% de los trabajos. [8] (Tabla 1)

Tabla 1. Estudios Preclínicos (Animales)

Titulo	Autor	Participantes	Resultados
CBD-Antiepiléptico Comparación convulsiones inducidas p/ drogas en ratas	Consre 1977	Ratas	CBD anticonvulsivante eficaz similar a DAE
Tratamiento subagudo de CBD: excitabilidad y actividad anticonvulsiva en ratones	Turkans 1979	Ratones con crisis límbicas	CBD fue efectivo para disminuir la amplitud y aumentar el umbral de las convulsiones de origen límbico
Los cannabinoides son potenciales antiepilépticos	Karler 1981	Ratas	No se observaron efectos adversos severos en ratas, habiendo buena tolerancia a la combinación con otras DAE
CBD efectos anticonvulsivos en modelos animales de lóbulo temporal y convulsiones parciales	Jones 2011	Ratas	CBD redujo la mortalidad y porcentaje de crisis convulsivas. En modelos de pilocarpina mostraron efectos anticonvulsivantes modestos sin descenso mortalidad
Cannabidivarin es anticonvulsivante en ratones y ratas.	Hill 2012	640 Ratas y Ratones.	No demostró reducción en la mortalidad con bajo porcentaje de ratas libres de eventos. El CBD fue bien tolerado con la co-administración.

¿Cuáles son los resultados de los trabajos clínicos?

El uso de cannabis medicinal en epilépticos varía de 4 a 20%[8]. La mayoría de los estudios y encuestas a pacientes, padres o cuidadores encuentran efectos beneficiosos en pacientes con epilepsia Tabla 2. [4,7,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22] A pesar de éstos trabajos, quienes asisten a éstos niños parecen ser más escépticos sobre sus beneficios, dado que los datos proporcionados por una encuesta sobre si recomendaría el uso de cannabis en epilepsia, informa que el 98% de población y médicos generales lo recomiendan versus un 48% de neurólogos.[23]

El meta análisis de Cochrane reafirmado por la Academia Americana de Neurología, concluye que si bien presenta buena tolerancia los datos son insuficientes para apoyar o refutar su eficacia en epilepsia.[24, 25] Solo 4 estudios tenían un diseño adecuado, clase I-III, pero la falta de poder suficiente, era consecuencia de un tamaño muestral limitado. Posteriormente a esa revisión han surgido nuevos ensayos clínicos y encuestas que también encuentran resultados positivos con buen perfil de seguridad con CBD y extractos enriquecidos de CBD. [5,20,21,22,26,27,28,29,30]

Hay que recordar que los 3 pilares de la Medicina Basada en la Evidencia son la experiencia clínica, evidencia científica y la preferencia del paciente, criterios que cumple el CBD. Actualmente sería una recomendación Grado C (Favorable pero no concluyente). De tal forma que los clínicos cuando nos enfrentamos a una situación tan grave como la EFR no podemos quedar atados de manos y rehenes de expertos en análisis bibliográficos. La falta de investigaciones que aporten alto nivel de evidencia científica ha sido limitada por restricciones legales del producto y la falta de financiación que habitualmente proporciona la industria farmacéutica.

Conclusiones

El CBD ha mostrado eficacia anticonvulsivante en estudios preclínicos y en ensayos clínicos con buen margen de tolerabilidad, ocupando un lugar en el tratamiento de epilepsias refractarias, desvastadoras de la infancia.

Si bien pensamos que no será la solución definitiva y mágica de éstos niños, ocupa una ultima alternativa en epilepsias refractarias a fármacos, no quirúrgicas, que no responden a la dieta cetogénica.

El desafío futuro será develar cual es la composición, dosis más eficaz y segura de cannabinoides, así como seleccionar los síndromes epilépticos candidatos para dicho tratamiento.

Pediátr Panamá 2017; 46 (2): 132-137

Tabla 2. Experiencia clínica del cannabis en epilepsia

Titulo	Descripción	Autor	Cannabis	Participantes	Resultados
Epilepsia y otros trastornos convulsivos crónicos	Caso de 40 años con epilepsia focal resiste Bromuro	Gowers, W 1881	Extracto cannabis indica: 32 mg/día	**1**	Libre crisis por 6 meses con recurrencia al suspenderlo
Casos institucionalizados epilépticos con discapacidad Intelectual	Serie casos institucionalizados epilépticos con retardo mental	Davis, J. 1949	Isómeros THC Tratados 3-7 semanas	5	3 respondieron: 1 niño libre crisis y otro casi sin crisis
Base química de la actividad del hachis	Estudio prospectivo controlado placebo	Mechoulam 1978	200 CBD mg/día	9 Adultos: 4 CBD y 5 placebo	A 3 meses CBD: 2 sin crisis, 1 mejoría parcial, 1 sin cambios. No efectos adversos.
Administración crónica de CBD a voluntarios sanos y pacientes epilépticos.	Estudio prospectivo controlado con placebo	J. Cunha 1980	200-300 CBD mg/día	8 tratamiento y 7 placebo Adolescentes y adultos	4 pacientes con CBD y 1 placebo libres de crisis, buena tolerancia a excepción somnolencia
Efecto anticonvulsivante del cannabidiol	Estudio prospectivo controlado con placebo.	Ames 1986	200-300 CBD mg/día	N= 12 (adultos con epilepsia y discapacidad intelectual 6/6 placebo/Tto	Escasa diferencia entre tratados y placebo. Buena tolerancia a excepción somnolencia.
Estudio clínico doble ciego CBD anticonvulsivante	Aleatorizado, doble ciego con entrecruzamiento	Trembly 1990	CBD 300 mg/día Placebo	12 Epilepsias refractarias	Sin diferencias, buena tolerancia a excepción somnolencia
Uso de Marihuana y riesgo de iniciar nuevas convulsiones	308 casos ingresaron por 1ª. Crisis vs controles	Brust, JC 1992	Cannabis fumado: Consumo vs no consumo últimos 3 meses	Mujeres y hombres con 1ª. Crisis provocada y no provocada	Menor riesgo de crisis en varones (OR 0,42 vs 0,36 no provocada y 1,03 vs 0,18 provocadas)
Encuesta de usuarios en centro terciario de epilepsia	Encuesta usuarios en centro epilepsia	Gross, 2004	Cannabis fumado	28	54% reducción de crisis y 68% menor severidad
Aplicación del cannabis en epilepsia pediátrica	8 casos adolescentes	Lorenz 2004	Dronabinol (THC) 0,04 a 0,12 mg/k/D	Epilepsias generalizadas	3 disminuyeron crisis. Más alertas, interesados en entorno.
Tratamiento con aceite CBD en epilepsia refractaria	Casos clínicos niños	Pelliccia,A 2005	Extracto enriquecido CBD/THC 25-27 mg CBD	18	< frecuencia e intensidad de crisis Mejoría cognitiva

Pediátr Panamá 2017; 46 (2): 132-137

Titulo	Descripción	Autor	Cannabis	Participantes	Resultados
El caso de la evaluación del cannabidiol en la epilepsia	Revisión sistemática de estudios entre 1978 y 1990	Cilio,M 2014	200-300mg/día	Adultos con epilepsia	Dosis de 200-300mg/día en adultos bien tolerada, observándose una reducción de las crisis
Reporte parental respuesta a extractos de cannabis oral para el tratamiento de ERF	Encuesta Online	Press,C 2015	Extracto cannabis oral enriquecido CBD	75 pacientes pediátricos	Reducción > 50% crisis en 25 niños (33%)
Eficacia de extractos de cannabis enriquecidos CBD en epilepsia pediátrica: espasmos infantiles y Lennox-Gastaut	Encuesta Online	Shaun Hussain 2015	Extracto cannabis oral enriquecido CBD: Promedio 4,8 mg/K/día CBD	117 pacientes pediátricos	85% reducción en las crisis y 14 % libres crisis. Escasos efectos adversos 4 % > crisis Mejoría sueño y alerta
Encuesta de padres sobre uso de cannabis enriquecido con CBD en ERF	Encuesta Online	Porter 2015	Extracto cannabis oral enriquecido CBD 0,8 - 28 mg/kg/día.	19 casos (12 Dravet)	84% reportaron reducción de las crisis 42% de S. Dravet reducción > 80% y 11% libres crisis. Mejoría alerta, y sueño.
Interacción entre clobazam y CBD en niños con epilepsia refractaria	Encuesta Online	Geffrey,A 2015	Extracto cannabis oral enriquecido CBD 25mg/kg/día	25 niños	52 % disminuyeron el número de crisis. No interacción con otras DAE
CBD en pacientes con epilepsia refractaria. Ensayo abierto	Ensayo clínico prospectivo abierto Epilepsias refractarias 1-30 años (20% Dravet y 20% SLG)	Devinsky 2015	CBD 2-25 mg/k/d (Epidiolex)	N= 214 ; 162 seguridad y 137 eficacia	50 % < crisis mensuales a la mitad 15% libre crisis 12% efecto adverso grave y 3% suspendieron CBD. (Estado Mal)
Cannabis medicinal enriquecido CBD en epilepsia pediátrica intratable. Experiencia Israelí	Estudio retrospectivo de niños y adolescentes	Tdzadok, M 2016	Extracto cannabis enriquecido CBD 2-20 mg/K/día	N = 74	89% < crisis; 52% > 50 % reducción crisis. Efectos adversos somnolencia y trastornos digestivos; 6% interrumpieron tto.

Titulo	Descripción	Autor	Cannabis	Participantes	Resultados
Encuesta Australiana consumo cannabis medicinal en epilepsia	Encuesta online sobre experiencia y uso epilepsia	Suraev, A 2017	Cannabis medicinal	N = 976	14% epilépticos lo usan 90% de adultos y 71 % de padres refieren éxito
Estado actual de cannabis artesanal en tratamiento epilepsia en EEUU	Estudio retrospectivo de historias de niños epilépticos centros EEUU	Sulak,D 2017	Formas artesanales: La mayoría CBD dominantes	N = 272	86% reportaron algún beneficio Efectos adversos serios aumento crisis 4%, resto leves
Encuesta a padres sobre uso cannabis medicinal en epilepsia	Encuesta Mexicana	Aguirre, C 2017	Formas artesanales: La mayoría CBD dominantes	N = 53	81 % < de las crisis, significativa 51% y 16 % libres crisis. Efectos adversos leves.

Referencias

1. Rektor I, Schachter SC, Arya R et al. Third international congress on epilepsy, brain, and mind: Part 2. Epilepsy Behav; 2015, 50:138–159.
2. Russo EB. History of cannabis and its preparations in saga, science, and sobriquet. Chem Biodivers 2007; 4(8):1614–48.
3. Reynolds JR. Epilepsy: its symptoms, treatment, and relation to other chronic convulsive diseases. London, UK: John Churchill; 1861
4. Gowers W. Epilepsy and other chronic convulsive disorders. London: Churchill; 1881:223
5. Devinsky O, Marsh E, Friedman D et al. "Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial," Lancet Neurol. 2016; 15(3):270–278
6. Szaflarski JP, Bebin EM. Cannabis, cannabidiol, and epilepsy — from receptors to clinical response. Epilepsy Behav 2014; 41:277–82.
7. Friedman D, Devinsky O. Cannabinoids in the Treatment of Epilepsy. N Engl J Med 2015; 373(11):1048-58
8. Rosenberg EC, Tsien RW, Whalley BJ, Devinsky O. Cannabinoids and Epilepsy. Neurotherapeutics 2015; 12(4):747–768.
9. Romigi A, Bari M, Placidi F et al. Cerebrospinal fluid levels of the endocannabinoid anandamide are reduced in patients with untreated newly diagnosed temporal lobe epilepsy. Epilepsia 2010; 51(5):768-72
10. Ludányi A, Eross L, Czirják S et al. Downregulation of the CB1 cannabinoid receptor and related molecular elements of the endocannabinoid system in epileptic human hippocampus. J Neurosci 2008; 28(12): 2976-90
11. Davis J, Ramsey H. Anti-epileptic action of marijuana-active substances. Federation of American Society for Experimental Biology 1949; 8: 284.
12. Mechoulam R, Carlini EA. Toward drugs derived from cannabis. Naturwissenschaften 1978; 65(4):174–9.
13. Cunha JM, Carlini EA, Pereira AE et al. Chronic administration of cannabidiol to healthy volunteers and epileptic patients. Pharmacology 1980; 21(3):175–85
14. Ames FR, Cridland S. Anticonvulsant effect of cannabidiol. S Afr Med J 1986; 69(1):14
15. Trembly, B, Sherman, M. Double-blind clinical study of cannabidiol as a secondary anticonvulsant. Marijuana '90 International Conference on Cannabis and Cannabinoids. Kolympari, Crete. International Association for Cannabinoid Medicines. 1990;Section 2, Pág. 5.
16. Gross DW, Hamm J, Ashworth NL, Quigley D. Marijuana use and epilepsy: prevalence in patients of a tertiary care epilepsy center. Neurology. 2004; 62(11):2095-7
17. Lorenz R. On the application of cannabis in paediatrics and epileptology. Neuro Endocrinol Lett. 2004; 25(1-2):40-4.
18. Cilio MR, Thiele EA, Devinsky O. The case for assessing cannabidiol in epilepsy. Epilepsia. 2014; 55(6):787-90
19. O'Connell B, Gloss D, Devinsky O. Cannabinoids in treatment-resistant epilepsy: A review. Epilepsia Behav. 2017 ;70 (Pt B):341-348.
20. 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. 2017;2017:2985729. doi: 10.1155/2017/2985729. Epub 2017 Mar 14.
21. Sulak D, Saneto R, Goldstein B. The current status of artisanal cannabis for the treatment of epilepsy in the United States. Epilepsy Behav. 2017 May;70(Pt B):328-333. doi: 10.1016/j.yebeh.2016.12.032. Epub 2017 Feb 21.
22. Suraev AS, Todd L, Bowen MT. An Australian nationwide survey on medicinal cannabis use for epilepsy: History of antiepileptic drug treatment predicts medicinal cannabis use. Epilepsy Behav. 2017 May;70(Pt B):334-340. doi: 10.1016/j.yebeh.2017.02.005. Epub 2017 Feb 24.
23. Mathern G, Nehlig A, Sperling M. Cannabidiol and medical marijuana for the treatment of epilepsy. Epilepsia. 2014; 55 (6): 781–782.
24. Gloss D, Vickrey B. Cannabinoids for epilepsy. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Mar 5;(3):CD009270. doi: 10.1002/14651858.CD009270.pub3.
25. Koppel BS, Brust JC, Fife T 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 2014; 82(17): 1556-63.
26. Press CA, Knupp KG, Chapman KE. Parental reporting of response to oral cannabis extracts for treatment of refractory epilepsy. Epilepsy Behav 2015; 45:49–52.
27. Hussain SA, Zhou R, Jacobson C et al. Perceived efficacy of cannabidiol-enriched cannabis extracts for treatment of pediatric epilepsy: a potential role for infantile spasms and Lennox–Gastaut syndrome. Epilepsy Behav 2015; 47:138–41.
28. Geffrey AL, Pollack SF, Bruno PL, Thiele EA. Drug-drug interaction between clobazam and cannabidiol in children with refractory epilepsy. Epilepsia. 2015; 56(8):1246-51.
29. Hess EJ, Moody KA, Geffrey AL et al. Cannabidiol as a new treatment for drug-resistant epilepsy in tuberous sclerosis complex. Epilepsia 2016; 57(10):1617–1624.
30. Tzadok M, Uliel-Siboni S, Linder I et al. CBD enriched medical cannabis for intractable pediatric epilepsy: the current Israeli experience. Seizure 2016; 35:41–4. doi: 10.1016/j.seizure. 2016.01.004. Epub 2016 Jan 6.