

Uso de cannabidiol para el control de síntomas refractarios en síndromes convulsivos y enfermedades neurodegenerativas

Use of cannabidiol for the control of refractory symptoms in convulsive syndromes and neurodegenerative diseases

Díaz Rodríguez, Laura Sofía; López Mirón, Alejandra Elizabeth; Romero Olmedo, Alberto Armando

-  **Laura Sofía Díaz Rodríguez**
laura.diazr03@gmail.com
Universidad Dr. José Matías Delgado, El Salvador
-  **Alejandra Elizabeth López Mirón**
Universidad Dr. José Matías Delgado, El Salvador
-  **Alberto Armando Romero Olmedo**
Universidad Dr. José Matías Delgado, El Salvador

Alerta
Ministerio de Salud, El Salvador
ISSN-e: 2617-5274
Periodicidad: Semestral
vol. 6, núm. 1, 2023
ralerta@salud.gob.sv

Recepción: 03 Octubre 2022
Aprobación: 19 Enero 2023
Publicación: 30 Enero 2023

URL: <http://portal.amelica.org/ameli/journal/419/4193691011/>

DOI: <https://doi.org/10.5377/alerta.v6i1.15563>

Citación recomendada: Díaz Rodríguez LS, López Mirón AE, Romero Olmedo AA. Uso de cannabidiol para el control de síntomas refractarios en síndromes convulsivos y enfermedades neurodegenerativas. *Alerta*. 2023;6(1):78-85. DOI: 10.5377/alerta.v6i1.15563

Resumen: Como parte de las terapias alternativas para el control de síntomas refractarios en enfermedades avanzadas destaca el uso de cannabidiol. Este se ha estudiado en patologías como enfermedad de Alzheimer, Parkinson y trastornos convulsivos. Los síndromes convulsivos están presentes en todos los grupos etarios. Dentro de este, la epilepsia es refractaria hasta en un 40 % de los pacientes, quienes han demostrado disminución en la frecuencia de convulsiones con el uso concomitante de cannabidiol y antiepilépticos convencionales, con efectos secundarios leves, como diarrea y somnolencia. Con el objetivo de determinar el uso del cannabidiol para el control de síntomas neurológicos refractarios en pacientes con síndromes convulsivos y enfermedades neurodegenerativas, se realizó una búsqueda bibliográfica en Pubmed, Scopus y Embase. Se incluyeron metaanálisis, artículos originales, revisiones sistemáticas y bibliográficas, y documentos de la Organización Panamericana de la Salud, publicados entre 2017 y 2022. Los efectos del cannabidiol lo convierten en una alternativa, adicional a la terapéutica convencional, para el control de síntomas en trastornos neurológicos, disminuyendo de forma sostenida el número total de episodios con un perfil de seguridad aceptable. Existe limitada información respecto al uso de cannabidiol en enfermedades neurodegenerativas, por lo que no se ha evidenciado su efectividad.

Palabras clave: Cannabidiol, epilepsia refractaria, enfermedades neurodegenerativas, manifestaciones neurológicas.

Abstract: As part of the alternative therapies for the control of refractory symptoms in advanced diseases, the use of cannabidiol stands out. It has been studied in pathologies such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and convulsive disorders. Convulsive syndromes are present in all age groups. Within this group, epilepsy is refractory in up to 40 % of patients, who have shown a decrease in the frequency of seizures with the concomitant use of cannabidiol and conventional antiepileptics, with mild side effects such as diarrhea and drowsiness. To determine the use of cannabidiol for the control of refractory neurological symptoms in patients with seizure syndromes and neurodegenerative diseases, a literature search was performed in Pubmed, Scopus, and Embase. Meta-analyses, original articles, systematic and literature reviews, and documents from the

Pan American Health Organization, published between 2017 and 2022, were included. The effects of cannabidiol make it an alternative, in addition to conventional therapeutics, for symptom control in neurological disorders, sustainably decreasing the total number of episodes with an acceptable safety profile. There is limited information regarding the use of cannabidiol in neurodegenerative diseases, the reason its effectiveness has not been demonstrated.

Cannabidiol, refractory epilepsy, neurodegenerative diseases, neurological manifestations.

Keywords: Cannabidiol, refractory epilepsy, neurodegenerative diseases, neurological manifestations.

INTRODUCCIÓN

La terapia actual de las enfermedades avanzadas está orientada al control de síntomas más que a detener su progresión. Sin embargo, esta suele tener una baja eficacia, además de múltiples efectos adversos, por lo que surge la necesidad de nuevas terapias que mejoren la calidad de vida de estos pacientes¹. Esto representa un impacto no solo en el ámbito clínico, sino en las esferas psicológica, social, económica y/o espiritual contribuyendo al incremento del dolor total².

En este tipo de pacientes se buscan continuamente alternativas para controlar los cuadros refractarios, y dentro de estas sobresale el uso de cannabidiol (CBD) para el manejo de síntomas neurológicos, principalmente dolor neuropático y convulsiones³. Estudios farmacológicos demuestran que esta es una sustancia bioactiva prometedora efectiva para múltiples enfermedades del sistema nervioso⁴.

El CBD es uno de los múltiples derivados de la planta de cannabis y, a diferencia del tetrahidrocannabidiol (THC) carece de efecto psicoactivo e intoxicante⁵. Aunque su mecanismo de acción no está bien definido, desde la década de los 90 se plantea que sus efectos se relacionan a un sistema cannabinoide endógeno.

Este sistema llamado endocannabinoide, influye en distintos procesos fisiológicos; a través de transmisores (anandamida y 2-araquidonilglicerol) que activan receptores, principalmente CB1 y CB2; el tipo CB1, se ubica en el sistema nervioso central y afecta las funciones cognitivas, como la memoria, el control motor, las percepciones sensoriales y viscerales, y el dolor. Los receptores tipo CB2, se localizan en el sistema nervioso periférico y afectan principalmente al control del dolor neuropático y al control de las funciones inmunológicas⁶. El CBD a pesar de no tener acción directa sobre los receptores CB1 y CB2, puede tener un efecto protector sobre las alteraciones del sistema endocannabinoide⁷.

La farmacocinética del CBD depende de la vía de administración, siendo la oral la más utilizada, aunque existe en presentación inhalada, transdérmica y endovenosa⁸.

Dadas algunas evidencias del efecto neuroprotector, cardioprotector y antiinflamatorio, se le atribuyó posibles usos medicinales⁹. En los últimos años, en algunos países, se ha utilizado como tratamiento complementario en patologías como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, Esclerosis Múltiple, dolor neuropático y trastornos convulsivos de difícil tratamiento¹⁰, así como ansiedad y esquizofrenia⁴.

Para esta revisión narrativa se realizó una búsqueda de la información en Pubmed, Scopus y Embase, a través de la plataforma Hinari en los idiomas español e inglés. Se consultaron metaanálisis, artículos originales, revisiones sistemáticas y bibliográficas, así como información de portales de organizaciones como la Organización Panamericana de la Salud (OMS), publicados entre 2017 y 2022. Se utilizaron los operadores booleanos OR, AND y NOT con las palabras claves: Epilepsies, Seizure Disorder, Drug Resistant

Epilepsy, Epileptic Syndromes, Lennox Gastaut Syndromes, Dravet Syndrome, Neurodegenerative Disease, Alzheimer Disease, Parkinson Disease, Cannabidiol, CBD, Neurological Manifestations, Neurologic Symptoms, Pain, Dyskinesias, Seizures, entre otros. Con el objetivo de determinar el uso del cannabidiol para el control de síntomas neurológicos refractarios en pacientes con síndromes convulsivos y enfermedades neurodegenerativas.

DISCUSIÓN

Síntomas neurológicos refractarios en síndromes convulsivos y enfermedades neurodegenerativas

Las enfermedades neurodegenerativas representan una de las principales causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial en adultos mayores, sin embargo, pueden iniciar a edades más tempranas¹¹; dentro de este grupo etario destaca la demencia, definida por la OMS como un síndrome caracterizado por el deterioro progresivo de la función cognitiva, la cual afecta a 50 000 000 de personas al año¹².

La enfermedad de Alzheimer es la forma más común de demencia, representando el 60 al 70 % de los casos a nivel mundial¹², el 10 % inicia antes de los 65 años¹³; se caracteriza por tener un deterioro cognitivo y alteraciones del comportamiento; los síntomas se desarrollan gradualmente y las funciones corticales superiores se deterioran a medida avanza el tiempo¹⁴. Estos pacientes sufren de amnesia, cambios del comportamiento, depresión, ansiedad, problemas visuales y trastornos del lenguaje¹⁵. A medida la enfermedad avanza, el manejo de los síntomas se vuelve más complejo¹⁶.

La enfermedad de Parkinson es la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente¹⁷, afecta a 6 300 000 de personas anualmente¹⁸, está presente en el 1 % de personas mayores de 65 años, aunque esta puede presentarse de manera precoz en pacientes menores de 40 años¹⁹.

La enfermedad de Parkinson se caracteriza por manifestaciones motoras, como el temblor, la bradicinesia, alteración de reflejos posturales y rigidez, y manifestaciones no motoras, como trastornos del sueño y del comportamiento, disfunción cognitiva o autonómica, dolor, entre otros, que se deben a un daño en estructuras del sistema nervioso²⁰. El temblor es el síntoma más común en este padecimiento, y está presente en más del 70 % de pacientes, estos son unilaterales, aproximadamente entre 4-6 Hz y frecuentes en partes distales de las extremidades²¹. De igual forma, el dolor es usual en estos, siendo en su mayoría mialgias, cervicalgias y lumbalgias, que empeora según avanza la enfermedad y está asociado a rigidez y discinesia²².

Los trastornos del sueño también están presentes en estos padecimientos; puede haber dificultad para conciliarlo o mantenerlo, pesadillas, o inclusive presentar comportamientos autolesivos o conductas agresivas hacia sus familiares durante el mismo²³. A medida avanza la enfermedad, el control de estos síntomas se vuelve más complejo, pues dejan de responder a terapias convencionales, siendo clasificados como refractarios al tratamiento²⁴.

Por otra parte, los síndromes convulsivos son un conjunto de trastornos presentes en todos los grupos etarios, siendo la epilepsia el principal de estos, que afecta a 50 000 000 de personas a nivel mundial²⁵ y es definida, según la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE por sus siglas en inglés), como la presencia de dos o más convulsiones no provocadas con al menos 24 horas de diferencia²⁶. La ILAE, define la epilepsia refractaria como «aquella en la cual se ha producido el fracaso a dos ensayos de fármacos antiepilépticos, en monoterapia o en combinación, tolerados, apropiadamente elegidos y empleados de forma adecuada, para conseguir la ausencia mantenida de crisis»²⁷, la cual está presente en el 30-40 % de estos pacientes²⁸.

El síndrome de Lennox Gastaut es una forma severa de epilepsia en la infancia, que afecta del 2 al 5 % de niños con epilepsia, se caracteriza por convulsiones múltiples diarias y de distintos tipos, tales como tónicas, clónicas, crisis de ausencia, generalizadas, entre otras, que causan discapacidad intelectual en estos²⁹.

Por su parte, el síndrome de Dravet, también conocido como epilepsia mioclónica severa de la infancia, es una forma intratable de encefalopatía epiléptica de inicio temprano en la niñez, presentando su primer episodio convulsivo entre los cinco y ocho meses de edad, con una incidencia de uno en 15 000 a uno en 40 000³⁰. Ambos síndromes son epilepsias refractarias al tratamiento los cuales presentan deterioro cognitivo y están asociados a una alta mortalidad en estos pacientes³¹.

Uso del Cannabidiol en pacientes con síndromes convulsivos

El uso de CBD para el tratamiento de síntomas refractarios en síndromes convulsivos ha sido estudiado por múltiples investigadores, siendo uno de los principales el Doctor Orrin Devinsky quien desde 2015 ha participado en ensayos clínicos aleatorizados doble ciego para evaluar la efectividad de esta molécula³². Wrede *et al.* encontraron que el CBD en terapia concomitante a medicamentos antiepilépticos disminuía la frecuencia de episodios convulsivos en pacientes con epilepsias refractarias al tratamiento³³.

Miller *et al.* identificaron que el 68 % de pacientes que obtuvieron la terapia adicional con otro fármaco de CBD presentaron una mejoría según la escala Caregiver Global Impression of Change (CGIC)³⁴. Esta es una herramienta que fue diseñada en 1976 para evaluar la severidad, mejoría global y respuesta terapéutica de una enfermedad, la cual es una escala tipo Likert implementada por el cuidador del paciente y se utiliza principalmente en trastornos psiquiátricos, enfermedades neurodegenerativas y trastornos convulsivos³⁵. La CGIC ha sido el principal instrumento en múltiples ensayos clínicos sobre el uso de Cannabidiol en pacientes con síndromes convulsivos para evaluar la reducción en la frecuencia y duración de las convulsiones identificadas por el cuidador³⁶.

El CBD, como terapia añadida a medicamentos antiepilépticos, ha sido estudiado a corto y largo plazo, existiendo un único fármaco a nivel mundial aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) y la European Medicines Agency (EMA) que contiene cannabidiol altamente purificado, indicado como coadyuvante en epilepsias refractarias a tratamiento; Devinsky *et al.* evaluaron por 14 semanas pacientes con síndrome de Dravet (DS), quienes presentaron una disminución en la frecuencia de convulsiones de 12,4 a 5,9 episodios al mes, donde la diferencia ajustada de medianas fue de -22,8 crisis convulsivas con un intervalo confianza 95 % (IC95) de -41,1 a -5,4 (p 0,01)³⁷. A su vez, Francesco *et al.* estudiaron por 12 semanas el uso de CBD en pacientes con DS, donde el 40,2 % de estos experimentó una disminución mayor o igual al 50 % en la frecuencia de las convulsiones³⁸.

Por otra parte, se estudió por 14 semanas en pacientes con Síndrome de Lennox-Gastaut (LGS) el uso de CBD añadido a sus medicamentos antiepilépticos, disminuyendo la frecuencia de convulsiones mensuales un 37,2 % a dosis de 10 mg/kg/día³⁹ y 42,8 % a 20 mg/kg/día⁴⁰, comparado al 21,8 % con placebo, siendo esta diferencia significativa desde la primera semana de tratamiento⁴¹. No obstante, según Klotz *et al.* el tratamiento se muestra más efectivo en pacientes con mayor frecuencia de convulsiones⁴².

Scheffer *et al.* estudiaron a largo plazo los pacientes con DS, anteriormente incluidos en el ensayo clínico de Miller *et al.*, concluyendo que al cabo de tres años el porcentaje de reducción por mes en convulsiones totales fue del 49 al 55 % a partir de la semana 12. Un 85 % de los cuidadores que completaron el CGIC encontraron mejoría cada 12 semanas⁴³. Por otra parte, Thiele *et al.* evaluaron la efectividad del cannabidiol en pacientes con LGS durante 48 semanas. La mediana de reducción de la frecuencia de caída en las convulsiones desde el inicio fue del 48,2 % en las semanas uno a 12, con una disminución de una mediana de 80,0 convulsiones por mes en el inicio a 37,7 por mes, y se mantuvo durante 48 semanas. En el 6,3 % de los pacientes ya no

se evidenció más episodios convulsivos las últimas 12 semanas, y el 2,2 % no presentaron más convulsiones durante todo el estudio. De igual forma, el 72 % de sus cuidadores refieren mejoría con base en la CGIC⁴⁴.

En cuanto a la seguridad del CBD en estos pacientes, los efectos adversos más comunes fueron pirexia, somnolencia, hiporexia, sedación, vómitos y ataxia. Solamente en cinco pacientes, de los cuales uno era del grupo placebo, se presentaron efectos adversos severos tales como convulsiones. A su vez, seis pacientes, quienes recibían valproato como medicamento antiepiléptico, presentaron elevación de transaminasas hasta tres veces su valor normal, cuatro de ellos presentaron cuadros nosocomiales concomitantes⁴⁵.

Así mismo Szaflarski *et al.* investigaron el uso de CBD en pacientes con epilepsia refractaria a tratamiento en un periodo de 48 semanas a dosis entre los dos y 50 mg/kg/día, en quienes los efectos adversos más comunes fueron diarrea (29 %), somnolencia (22 %) y convulsión (17 %), siendo menos frecuentes a dosis menores de diez mg/kg/día⁴⁶.

En un estudio realizado con 84 pacientes se generó tolerancia en el 25 % en un rango entre los tres y 24 meses, con un promedio de dosis de 12,6 mg/kg/día, sin relación a las características demográficas o con su tratamiento de base⁴⁷. Así mismo, durante el estudio de Szaflarski *et al.* se necesitó incrementar la dosis de CBD en el periodo entre las 12 y las 48 semanas para mantener la respuesta inicial al tratamiento. Sin embargo, ningún paciente reportó un incremento en los episodios convulsivos o el apareamiento de un nuevo tipo de convulsión^{48,45}. Por su parte, el porcentaje de efectos adversos, tales como somnolencia, fue mayor en el grupo de pacientes con CBD, por lo que fue necesario hacer un ajuste de dosis en el mismo³⁴.

Se han identificado múltiples interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas de esta molécula con los medicamentos antiepilépticos más utilizados, tales como brivaracetam, clobazam, lacosamida, gabapentina, oxcarbazepina, fenobarbital, pregabalina, topiramato, entre otros⁴⁹. El clobazam es uno de los medicamentos de primera línea más estudiados, ya que el CBD aumenta la sedación al prolongar la vida media de su metabolito N-desmetilclobazam⁵⁰. De igual forma, disminuye la acción anticonvulsivante del levetiracetam con dosis de 100 mg/kg⁴⁹. A su vez, se ha encontrado que el uso concomitante de cannabidiol con ácido valproico puede incrementar los niveles séricos de enzimas hepáticas⁴⁶⁻⁵⁰.

Es importante resaltar que la efectividad del CBD en síndromes convulsivos no implica únicamente la disminución del número de episodios o la duración de los mismos, pues reduce la necesidad de servicios de emergencia, contribuyendo al bienestar del paciente y su entorno³¹. Es así que un 40 % de los padres manifiestan mejoría en el estado de alerta de los pacientes, al igual que en las habilidades sociales y del lenguaje con el uso de esta molécula⁴⁷.

Uso del Cannabidiol en pacientes con enfermedades neurodegenerativas

El cannabidiol, al tener acción antioxidante y antiinflamatoria se considera un agente neuroprotector como tratamiento complementario alternativo en enfermedades neurodegenerativas. A su vez, se ha estudiado su eficacia en el control de síntomas como espasticidad, dolor⁵¹ y trastornos del movimiento como corea en pacientes con enfermedad de Huntington⁵².

En pacientes con enfermedad de Parkinson a través de escalas como the Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) y the Parkinson Psychosis Questionnaire (PPQ) se ha logrado determinar una disminución de síntomas psicóticos con dosis entre 150 y 400 mg/día de CBD oral junto a los medicamentos antiparkinsonianos convencionales con leves efectos secundarios⁵³. Asimismo, mejora la movilidad, el bienestar emocional, la capacidad cognitiva y comunicación, así como una disminución del malestar general con dosis de 300 mg/día⁵⁴.

Dentro de los efectos secundarios reportados se encontró la somnolencia, hiporexia, pérdida de peso y diarrea con dosis de 1280 mg/día o 50 mg/kg/día. Sin embargo, no hay suficientes ensayos clínicos que evalúen la seguridad, así como la efectividad en pacientes con antecedentes de consumo de cannabis⁵⁵.

Leehey *et al.* describen en pacientes con enfermedad de Parkinson efectos adversos moderados, tales como somnolencia, fatiga, diarrea y en algunos casos hepatotoxicidad con dosis alrededor de 1600 mg/día. Sin embargo, la diarrea se ha asociado más al aceite de sésamo utilizado como excipiente, ya que su frecuencia es independiente de la dosis⁵⁶.

Por otro lado, se han desarrollado múltiples ensayos clínicos en animales para evaluar la efectividad del CBD combinado con Tetrahidrocannabinol (THC) para el control de ansiedad, agitación y depresión en enfermedad de Alzheimer⁵⁷. Adicionalmente, en Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA) se investigó de igual manera en animales el efecto del cannabidiol combinado, sin embargo, se utilizaron bajas dosis de THC para disminuir los efectos psicoactivos; al ser una molécula eficaz para el control de síntomas refractarios, se necesita más investigación en humanos para comprobar su efectividad en estas patologías⁵⁸.

CONCLUSIÓN

Los efectos del cannabidiol lo convierten en una alternativa terapéutica complementaria y adyuvante para el control de síntomas en determinados trastornos neurológicos. El CBD ha sido principalmente estudiado en convulsiones refractarias a tratamientos convencionales; presentando mejoría en el número total de convulsiones a corto y largo plazo, desde el inicio de su implementación, así como su seguridad en estos periodos de tiempo; los efectos adversos en su mayoría son leves a moderados tales como anemia, síntomas gastrointestinales, somnolencia y ataxia, y son directamente proporcionales a la dosis administrada.

El tratamiento adicional con CBD a corto y largo plazo en trastornos como síndrome de Dravet y síndrome de Lennox Gastaut presentó una reducción sostenida en el total de convulsiones. Los efectos adversos fueron más comunes con uso concomitante de clobazam. Es importante recalcar que, si bien es una terapia alternativa, no reemplaza el tratamiento antiepiléptico convencional, y aunque aún faltan estudios del uso de cannabidiol aislado y purificado, este por sí solo no controla los episodios convulsivos. Existen pocos estudios que evalúen el desarrollo de tolerancia con el uso del CBD en epilepsia refractaria, por lo que es necesario realizar más investigación referente a ello.

Así mismo, en pacientes con enfermedad de Parkinson, a pesar de que no existe una evidencia clara al momento que respalde la efectividad del cannabidiol en su manejo, hay investigadores que apoyan que, derivados del cannabis, tales como el CBD, pueden aliviar síntomas motores y no motores en las etapas iniciales del tratamiento, sin causar efectos adversos severos. La principal limitante para justificar el uso de cannabidiol en enfermedades neurodegenerativas es el número reducido de investigaciones que establecen la relación entre los mecanismos de acción y su efecto clínico.

AGRADECIMIENTO

Agradecemos a la Universidad Dr. José Matías Delgado por el acompañamiento y constante apoyo a lo largo del proceso de realización de esta investigación.

FINANCIAMIENTO

Los autores declaran que esta investigación no ha sido financiada por ninguna entidad pública o privada, ni han recibido ningún incentivo ni beneficio monetario por el mismo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Stone NL, Murphy AJ, England TJ, O'Sullivan SE. A systematic review of minor phytocannabinoids with promising neuroprotective potential. *Br J Pharmacol.* 2020; 177(19):4330-52. DOI: 10.1111/bph.15185
2. López Sánchez JR, Rivera-Largacha S. Historia del concepto de dolor total y reflexiones sobre la humanización de la atención a pacientes terminales. *Rev. Cienc. salud.* 2018;16(2):339-354. DOI: 10.12804/revistas.urosario.edu.co/revsalud/a.6773
3. Chirinos J. Cannabis y cannabinoides: Uso Clínico Y Perspectivas. *Academia Nacional de Medicina-Anales* 2018. 2018;(25):124-133. Disponible en: <https://anmperu.org.pe/sites/default/files/anales-2018/25-Cannabis-y-cannabinoides-Uso-Clinico-Y-Perspectivas-pag-124-a-133.pdf>
4. Ożarowski M, Karpiński TM, Zielińska A, Souto EB, Wielgus K. Cannabidiol in Neurological and Neoplastic Diseases: Latest Developments on the Molecular Mechanism of Action. *IJMS.* 2021;22(9):4294. DOI: 10.3390/ijms22094294
5. Freeman TP, Hindocha C, Green SF, Bloomfield MAP. Medicinal use of cannabis based products and cannabinoids. *BMJ.* 2019;(365):e1141. DOI: 10.1136/bmj.1141
6. Grotenhermen F. Clinical Pharmacodynamics of Cannabinoids. *Journal of Cannabis Therapeutics.* 2004;4(1):29-78. DOI: 10.1300/J175v04n01_03
7. Batalla A, Bos J, Postma A, Bossong MG. The Impact of Cannabidiol on Human Brain Function: A Systematic Review. *Front. Pharmacol.* 2021;11(618184). DOI: 10.3389/fphar.2020.618184
8. Kis B, Ifrim FC, Buda V, Avram S, Pavel IZ, Antal D, *et al.* Cannabidiol—from Plant to Human Body: A Promising Bioactive Molecule with Multi-Target Effects in Cancer. *IJMS.* 2019;20(23):e5905. DOI: 10.3390/ijms20235905
9. Britch SC, Babalonis S, Walsh SL. Cannabidiol: pharmacology and therapeutic targets. *Psychopharmacology.* 2021;238(1):9-28. DOI: 10.1007/s00213-020-05712-8
10. Maroon J, Bost J. Review of the neurological benefits of phytocannabinoids. *Surg Neurol Int.* 2018;9(1):91-91. DOI: 10.4103/sni.sni_45_18
11. Erkinen MG, Kim M-O, Geschwind MD. Clinical Neurology and Epidemiology of the Major Neurodegenerative Diseases. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2018;10(4):e033118. DOI: 10.1101/cshperspect.a033118
12. OMS. Demencia. Organización Mundial de la Salud. 2020. [accessed June 21, 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
13. Gumus M, Multani N, Mack ML, Tartaglia MC. Progression of neuropsychiatric symptoms in young-onset versus late-onset Alzheimer's disease. *GeroScience.* 2021;43(1):213-223. DOI: 10.1007/s11357-020-00304-y
14. Knapskog A-B, Engedal K, Selbæk G, Øksengård A-R. Alzheimers sykdom - diagnostikk og behandling. *Tidsskriftet.* 2021.141(7). DOI: 10.4045/tidsskr.20.0919
15. Atri A. The Alzheimer's Disease Clinical Spectrum. *Medical Clinics of North America.* 2019;103(2):263-293. DOI: 10.1016/j.mcna.2018.10.009
16. Xiong Y, Lim C-S. Understanding the Modulatory Effects of Cannabidiol on Alzheimer's Disease. *Brain Sciences.* 2021;11(9):1211. DOI: 10.3390/brainsci11091211
17. Saavedra Moreno JS, Millán PA, Buriticá Henao OF. Introducción, epidemiología y diagnóstico de la enfermedad de Parkinson. *Acta Neurol. Colomb.* 2019;35(3 supl. 1):2-10. DOI: 10.22379/2422402244
18. R. Condor I, Atencio Paulino JI, Contreras Cordova CR. Características clínico epidemiológicas de la enfermedad de parkinson en un hospital nacional de la sierra peruana. *Revista de la Facultad de Medicina Humana.* 2019;19(4):14-21. DOI: 10.25176/RFMH.v19i4.2342
19. Radhakrishnan D, Goyal V. Parkinson's disease: A review. *Neurol India.* 2018;66(7):26-35. DOI: 10.4103/0028-3886.226451
20. Marín D, Hans C, Ibarra M, Gámez M. Enfermedad de Parkinson: fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. *Revista de la Universidad Industrial de Santander.* 2018;50(1):79-92. DOI: 10.18273/revsal.v50n1-2018008

21. Jagadeesan AJ, Murugesan R, Vimala Devi S, Meera M, Madhumala G, Vishwanathan Padmaja M, *et al.* Current trends in etiology, prognosis and therapeutic aspects of Parkinson's disease: a review. *Acta Biomed.* 2017;88(3):249-262. DOI: 10.23750/abm.v88i3.6063
22. Pérez de la Cruz S. Effectiveness of aquatic therapy for the control of pain and increased functionality in people with Parkinson's disease: a randomized clinical trial. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2017;53(6):825-832. DOI: 10.23736/S1973-9087.17.04647-0
23. Stefani A, Högl B. Sleep in Parkinson's disease. *Neuropsychopharmacol.* 2020;45(1):121-128. DOI: 10.1038/s41386-019-0448-y
24. Ng JSC. Palliative care for Parkinson's disease. *Ann. Palliat. Med.* 2018;7(3):296-303. DOI: 10.21037/apm.2017.12.02
25. OPS. Epilepsia. Organización Panamericana de la Salud. 2022. [accessed June 22, 2022]. <https://www.paho.org/es/temas/epilepsia>
26. Beghi E. The Epidemiology of Epilepsy. *Neuroepidemiology.* 2020;54(2):185-191. DOI: 10.1159/000503831
27. López González FJ, Rodríguez Osorio X, Gil-Nagel Rein A, Carreño Martínez M, Serratosa Fernández J, Villanueva Haba V, *et al.* Epilepsia resistente a fármacos. Concepto y alternativas terapéuticas. *Neurología.* 2015;30(7):439-446. DOI: 10.1016/j.nrl.2014.04.012
28. Xue-Ping W, Hai-Jiao W, Li-Na Z, Xu D, Ling L. Risk factors for drug-resistant epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Medicine.* 2019;98(30):e16402. DOI: 10.1097/MD.00000000000016402
29. Amrutkar C, Riel-Romero RM. Lennox Gastaut Syndrome. Treasure Island (FL). StatPearls. 2022. 9 p.
30. Anwar A, Saleem S, Patel UK, Arumaithurai K, Malik P. Dravet Syndrome: An Overview. *Cureus.* 2019;11(6):e5006. DOI: 10.7759/cureus.5006
31. Villanueva V, Carreño Martínez, Gil-Nagel Rein A, López González FJ. Cannabidiol en los síndromes de Dravet y Lennox-Gastaut: un nuevo abordaje terapéutico. *RevNeurol.* 2021;72(1):S1-S10. DOI: 10.33588/rn.72S01.2021017
- Perucca E. Cannabinoids in the Treatment of Epilepsy: Hard Evidence at Last? *J Epilepsy Res.* 2017;7(2):61-76. DOI: 10.14581/jer.17012
33. Von Wrede R, Helmstaedter C, Surges R. Cannabidiol in the Treatment of Epilepsy. *Clin Drug Investig.* 2021;41(3):211-220. DOI: 10.1007/s40261-021-01003-y
34. 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: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2020;77(5):613-621. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.0073
35. Kolevzon A, Ventola P, Keary CJ, Heimer G, Neul JL, Adera M, *et al.* Development of an adapted Clinical Global Impression scale for use in Angelman syndrome. *J Neurodevelop Disord.* 2021;13(1):1866-1955. DOI: 10.1186/s11689-020-09349-8
36. Nabbout R, Thiele EA. The role of cannabinoids in epilepsy treatment: a critical review of efficacy results from clinical trials. *Epileptic Disord.* 2020;22(1):23-28. DOI: 10.1684/epd.2019.1124
37. 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;376(21):2011-2020. DOI: 10.1056/NEJMoa1611618
38. Iannone LF, Arena G, Battaglia D, Bisulli F, Bonanni P, Boni A, *et al.* Results From an Italian Expanded Access Program on Cannabidiol Treatment in Highly Refractory Dravet Syndrome and Lennox-Gastaut Syndrome. *Front. Neurol.* 2021;12(673135):1-9. DOI: 10.3389/fneur.2021.673135
39. Privitera M, Bhathal H, Wong M, Cross JH, Wirrell E, Marsh ED, *et al.* Time to onset of cannabidiol (CBD) treatment effect in Lennox-Gastaut syndrome: Analysis from two randomized controlled trials. *Epilepsia.* 2021;62(5):1130-1140. DOI: 10.1111/epi.16878
40. Devinsky O, Patel AD, Cross JH, Villanueva V, Wirrell EC, Privitera M, *et al.* Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox-Gastaut Syndrome. *N Engl J Med.* 2018;378(20):1888-1897. DOI: 10.1056/NEJMoa1714631

41. 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. *The Lancet*. 2018;391(10125):1085-1096. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30136-3
42. 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*. 2019;10(1313): e01313. DOI: 10.3389/fneur.2019.01313
43. Scheffer IE, Halford JJ, Miller I, Nabbout R, Sanchez Carpintero R, Shiloh Malawsky Y, *et al.* Add-on cannabidiol in patients with Dravet syndrome: Results of a long-term open-label extension trial. *Epilepsia*. 2021;62(10):2505-2517. DOI: 10.1111/epi.17036
44. Thiele E, Marsh E, Mazurkiewicz-Beldzinska M, Halford JJ, Gunning B, Devinsky O, *et al.* Cannabidiol in patients with Lennox-Gastaut syndrome: Interim analysis of an open-label extension study. *Epilepsia*. 2019;60(3):419-428. DOI: 10.1111/epi.14670
45. Devinsky O, Patel AD, Thiele EA, Wong MH, Appleton R, Harden CL, *et al.* On behalf of the GWPCARE1 Part A Study Group. Randomized, dose-ranging safety trial of cannabidiol in Dravet syndrome. *Neurology*. 2018;90(14):1204-1211. DOI: 10.1212/WNL.0000000000005254
46. Szaffarski 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*. 2018;59(8):1540-1548. DOI: 10.1111/epi.14477
47. Uliel-Sibony S, Hausman-Kedem M, Fattal-Valevski A, Kramer U. Cannabidiol-enriched oil in children and adults with treatment-resistant epilepsy-does tolerance exist? *Brain and Development*. 2021;43(1):89-96. DOI: 10.1016/j.braindev.2020.06.018
48. Szaffarski JP, Bebin EM, Cutter G, DeWolfe J, Dure LS, Gaston TE, *et al.* Cannabidiol improves frequency and severity of seizures and reduces adverse events in an open-label add-on prospective study. *Epilepsy & Behavior*. 2018;87:131-136. DOI: 10.1016/j.yebeh.2018.07.020
49. Gilmartin CGS, Dowd Z, Parker APJ, Harijan P. Interaction of cannabidiol with other antiseizure medications: A narrative review. *Seizure*. 2021;86:189-196. DOI: 10.1016/j.seizure.2020.09.010
50. Gaston TE, Bebin EM, Cutter GR, Liu Y, Szaffarski JP, the UAB CBD Program. Interactions between cannabidiol and commonly used antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 2017;58(9):1586-1592. DOI: 10.1111/epi.13852
51. Fernández-Ruiz J, Sagredo O, Pazos MR, García C, Pertwee R, Mechoulam R, *et al.* Cannabidiol for neurodegenerative disorders: important new clinical applications for this phytocannabinoid?: Cannabidiol and neurodegenerative disorders. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;75(2):323-333. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2012.04341.x
52. Consroe P, Laguna J, Allender J, Snider S, Stern L, Sandyk R, *et al.* Controlled clinical trial of cannabidiol in Huntington's disease. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 1991;40(3):701-708. DOI: 10.1016/0091-3057(91)90386-G
53. Rieder CR. Cannabidiol in Parkinson's disease. *Braz. J. Psychiatry*. 2020;42(2):126-127. DOI: 10.1590/1516-4446-2019-0810
54. Ferreira-Junior NC, Campos AC, Guimarães FS, Del-Bel E, Zimmermann PM da R, Brum Junior L, *et al.* Biological bases for a possible effect of cannabidiol in Parkinson's disease. *Braz. J. Psychiatry*. 2020;42(2):218-224. DOI: 10.1590/1516-4446-2019-0460
55. Babalonis S, Haney M, Malcolm RJ, Lofwall MR, Votaw VR, Sparenborg S, *et al.* Oral cannabidiol does not produce a signal for abuse liability in frequent marijuana smokers. *Drug and Alcohol Dependence*. 2017;172:9-13. DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2016.11.030
56. Leehey MA, Liu Y, Hart F, Epstein C, Cook M, Sillau S, *et al.* Safety and Tolerability of Cannabidiol in Parkinson Disease: An Open Label, Dose-Escalation Study. *Cannabis and Cannabinoid Research*. 2020;5(4):326-336. DOI: 10.1089/can.2019.0068
57. Pagano C, Navarra G, Coppola L, Avilia G, Bifulco M, Laezza C. Cannabinoids: Therapeutic Use in Clinical Practice. *IJMS*. 2022;23(6): e1422-0067. DOI: 10.3390/ijms23063344

58. Urbi B, Broadley S, Bedlack R, Russo E, Sabet A. Study protocol for a randomised, double-blind, placebo-controlled study evaluating the Efficacy of cannabis-based Medicine Extract in slowing the disease pRogression of Amyotrophic Lateral sclerosis or motor neurone Disease: the EMERALD trial. *BMJ Open*. 2019;9(11):e029449. DOI: 10.1136/bmjopen-2019-029449