



Uso de derivados de cannabis medicinal en una población pediátrica en Uruguay durante 2019-2021

Ciclo de Metodología Científica II - Grupo 29

Br. Alvarez, Florencia¹; Br. Guido, Antonella¹; Br. Morandi, Martina¹; Br. Oliveira, Valeria¹;
Br. Rivas, Germán¹; Br. Vega, Luiggi¹; Asist. Dra. Galarraga, Florencia²; Prof. Adj. Dr.
Notejane, Martín³; Prof. Agda. Dra. Speranza, Noelia²; Asist. Dra. PhD. Wood, Irene².

¹ Ciclo de Metodología Científica II 2021- Facultad de Medicina- Universidad de la República, Uruguay.

² Departamento de Farmacología y Terapéutica- Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela, Montevideo, Uruguay.

³ Clínica Pediátrica “B”- Centro Hospitalario Pereira Rossell, Montevideo, Uruguay.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

RESUMEN.....	3
LISTA DE ACRÓNIMOS.....	5
INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN.....	6
ENFOQUE DEL TEMA.....	7
- Tabla 1.....	9
OBJETIVOS.....	11
METODOLOGÍA.....	12
RESULTADOS.....	14
- Figura 1.....	14
- Tabla 2.....	15
- Tabla 3.....	17
- Tabla 4.....	18
- Tabla 5.....	19
- Figura 2.....	19
- Tabla 6.....	20
DISCUSIÓN.....	22
LIMITACIONES Y FORTALEZAS.....	25
CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS	26
AGRADECIMIENTOS.....	26
BIBLIOGRAFÍA.....	27
ANEXOS.....	31

RESUMEN

Introducción. En Uruguay el uso de derivados de cannabis medicinal (DCM) se enmarca en la Ley 19.172, aprobada en 2013. En nuestro medio, en 2020 se realizó una revisión sobre uso de DCM en niños, niñas y adolescentes (NNA). No existen hasta el momento trabajos publicados a nivel nacional que exploren el perfil de uso de DCM en esta población y las expectativas de sus cuidadores.

Objetivo. Describir los usos de DCM en NNA usuarios del Centro Hospitalario Pereira Rossell (HP-CHPR) y en la Clínica de Endocannabinología del Uruguay (CEDU) entre los años 2019-2021.

Metodología. Estudio descriptivo, transversal; mediante encuesta telefónica y revisión de historias clínicas. Se incluyeron menores de 19 años que recibieron DCM cuyo cuidador otorgó consentimiento.

Resultados. Se incluyeron 26 NNA, con una media de edad 7,8 años; 18 varones, 23 procedentes de Uruguay y 3 de Argentina. Principalmente eran portadores de enfermedades neurológicas severas con epilepsia refractaria (16/26) y trastorno del espectro autista (TEA) (7/26), con síntomas múltiples y simultáneos. El DCM más utilizado fue Epifractán® (21/26) por vía oral. De los cuidadores entrevistados 18/26 reportaron que los NNA tuvieron algún tipo de mejoría sintomática global con el DCM; para epilepsia refractaria 13/17 refirieron reducción del número y duración de las crisis. En NNA cuya indicación fueron síntomas vinculados a TEA, reportaron mejoría para insomnio, trastornos del lenguaje, cambios de humor y déficit atencional. Previo al tratamiento, la mayoría de los cuidadores refirieron tener expectativas de mejoría. Se reportaron efectos adversos en 4/26, ninguno requirió hospitalización.

Conclusiones. Para ambas indicaciones se constataron beneficios y escasos efectos adversos. Será importante continuar analizando los DCM empleados en otras patologías pediátricas y realizar un seguimiento a largo plazo de su efectividad y seguridad.

Palabras clave. Derivados de cannabis medicinal; epilepsia refractaria; cannabidiol, pediatría.

ABSTRACT

Background. Medical cannabis (MC) use in Uruguay is framed in the law 19.172, approved in 2013. In our environment, in 2020 a review about the use of MC in children and adolescents (C&A) was performed. There are no national published researchs yet exploring the usage profile of MC in this community or their caregiver's expectations.

Objectives. Describe the uses of medical cannabis in C&A users of Centro Hospitalario Pereira Rossell (HP-CHPR) and Clínica de Endocannabinología del Uruguay (CEDU) between 2019-2021.

Methods. A descriptive, transversal study was carried out through telephone interviews and medical history revision. All the C&A under the age of 19 years old who had taken medical cannabis were included, with given consent by their caregivers.

Results. A total of 26 C&A were included, with mean age 7,8 years old; 18 males, 23 were from Uruguay and 3 from Argentina. They were mainly carriers of severe neurological conditions with refractory epilepsy (16/26) and autism spectrum disorder (ASD) (7/26), in which symptoms were multiple and simultaneous. The MC mostly used was Epifractán® (21/26) orally administered. According to the caregivers surveyed, 18/26 C&A have had some global symptomatic improvement with MC; for refractory epilepsy 13/17 reported a decrease in the number and duration of seizures. On C&A whose indications were ASD symptoms, were reported improvements in insomnia, language disorders, mood disorders and attention-deficit. Previously to treatment onset, most caregivers referred expectations of improvements. There were 4/26 adverse effects reported and none required hospitalization.

Conclusions. For both indications were observed benefits and scarce adverse effects. It'll be important to continue analyzing the MC usage on other pediatric pathologies and execute a long-term tracking of effectiveness and safety.

Key words. "Medical cannabis", "Refractory epilepsy", "Cannabidiol", "Pediatric".

LISTA DE ACRÓNIMOS

2-AG: 2-araquidonoilglicerol

AEA: N-araquidonoiletanolamida

ASSE: Administración de los Servicios de Salud del Estado

ATC: Sistema de clasificación anatómica-terapéutica-química

CBD: Cannabidiol

CEDU: Clínica de Endocannabinología del Uruguay

DCM: Derivados de cannabis medicinal

DFT: Departamento de Farmacología y Terapéutica

EMA: Agencia Europea de Medicamentos

FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos

HP-CHPR: Hospital Pediátrico, Centro Hospitalario Pereira Rossell

IRCCA: Instituto de Regularización y Control del Cannabis

MSP: Ministerio de Salud Pública

NNA: Niños, niñas y adolescentes

SD: Síndromes de Dravet

SLG: Síndrome de Lennox-Gastaut

TC: Trastornos de conducta

TDAH: Trastorno de déficit atencional con hiperactividad

TEA: Trastorno del espectro autista

THC: trans- Δ -9-tetrahidrocannabinol

UdelaR: Universidad de la República

INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN

A lo largo de la historia y en diferentes culturas, se le han otorgado numerosas utilidades a la planta de cannabis y sus derivados. Si bien el uso terapéutico data desde el año 2737 a.C. integrado a la medicina china clásica, es recién en los últimos años que el rol terapéutico del cannabis cobra relevancia (1).

Recientemente, diversos estudios internacionales en población adulta demuestran el uso de derivados de cannabis medicinal (DCM) como tratamiento de la esclerosis múltiple, epilepsia refractaria, enfermedades dermatológicas y autoinmunes. Últimamente se extendió su aplicación al campo de los cuidados paliativos para el tratamiento de varios síntomas molestos (2–12).

En pediatría, actualmente existen numerosos reportes internacionales sobre el uso de DCM en diversos tipos de epilepsia refractaria, sobre todo en los síndromes de Dravet (SD) y Lennox-Gastaut (SLG). Estos estudios refieren que la administración de DCM provoca disminución de la frecuencia e intensidad de crisis epilépticas, con eventos adversos leves a moderados; sin embargo, aún falta evidencia sobre su eficacia y seguridad a largo plazo (13–16).

En los últimos años han aparecido otras posibles indicaciones terapéuticas, para los DCM en niños, niñas y adolescentes (NNA), hasta el momento no aprobadas. Entre éstas se destacan síntomas asociados al trastorno del espectro autista (TEA) como irritabilidad, impulsividad, ansiedad y trastornos del sueño. También se ha descrito su uso para el tratamiento de náuseas y vómitos asociados a la quimioterapia y del dolor crónico de tipo neuropático (2,17,18).

La utilización de DCM en Uruguay se enmarca en la Ley 19.172 aprobada en el año 2013. Dicha ley promueve la creación del Instituto de Regularización y Control del Cannabis (IRCCA) como persona jurídica de derecho público que se vincula y coordina con el Poder Ejecutivo a través del Ministerio de Salud Pública (MSP) para regular y controlar la importación, producción, adquisición, almacenamiento, comercialización y distribución del cannabis y sus derivados; además de la industrialización y uso farmacéutico. El IRCCA tiene el deber de fiscalizar el cumplimiento de las disposiciones de la presente ley a su cargo. Desde 2014 hasta la actualidad algunos países fueron autorizando progresivamente, bajo marcos legales, la prescripción médica de DCM, principalmente como tratamiento de la epilepsia refractaria infantil. También se aprobó la importación, producción y venta de estos productos en busca de facilitar su accesibilidad y regularización (19–22).

Existe escasa información local sobre el uso de los DCM en NNA. Esto podría deberse a que hasta el momento no existen estudios clínicos publicados que describan el uso DCM en dicha población. El Departamento de Farmacología y Terapéutica (DFT), Facultad de Medicina de la Universidad de la República (UdelaR), en el contexto del curso de Metodología Científica II, ha realizado diversas revisiones no sistemáticas e investigaciones clínicas del uso de DCM en adultos

en el ámbito local. En el año 2020, junto a la Clínica Pediátrica B, realizó una revisión narrativa sobre el uso de DCM en NNA, donde se concluyó que había evidencia suficiente para el uso de DCM en la epilepsia refractaria (14,23).

ENFOQUE DEL TEMA

Cannabis

Es un género de plantas pertenecientes a la familia Cannabaceae que contiene tres subespecies principales: *C. sativa*, *C. indica* y *C. ruderalis*, las cuales difieren entre sí por su composición bioquímica y concentración de componentes, confiriéndole diversas propiedades terapéuticas. Tanto en sus hojas como en sus flores se pueden encontrar más de 400 compuestos como terpenoides, flavonoides y alcaloides (comunes a múltiples y diversas especies vegetales), además de fitocannabinoides; siendo éstos componentes específicos de las especies de *Cannabis* y los más importantes por sus efectos y aplicaciones farmacológicas (15,24).

Sistema endocannabinoide

El sistema endocannabinoide es una gran red molecular que implica receptores, neurotransmisores endógenos (endocannabinoides) y enzimas responsables de la síntesis y degradación de los mismos (25).

Los receptores cannabinoides son proteínas con siete segmentos transmembrana acoplados a proteína G que se unen a ligandos endógenos, habiéndose descrito principalmente CB1 y CB2. El receptor CB1 se distribuye en el sistema nervioso central (hipocampo, ganglios basales, córtex y cerebelo) y en menor medida en órganos periféricos. Mientras que el receptor CB2 se localiza en la periferia, sobre todo en las células inmunitarias, nerviosas de la piel, óseas y en células gliales. Ambos receptores ejercen inhibición de la actividad neuronal al interactuar con cannabinoides tanto endógenos como exógenos (14,26–28).

El sistema endocannabinoide tiene múltiples efectos, entre ellos el control de vías metabólicas, y si bien el mecanismo por el cual está involucrado no se conoce completamente, se sabe que involucra la activación de vías de AMP cíclico/receptor. Además, la activación de este sistema tiene una clara función en la percepción del dolor, así como en múltiples procesos fisiológicos y patológicos (27).

Cannabinoides

Pueden ser clasificados en tres grupos según su origen: endocannabinoides, fitocannabinoides, y cannabinoides sintéticos.

Los endocannabinoides son ácidos grasos poliinsaturados derivados del ácido araquidónico que se sintetizan biológicamente y son liberados ante estímulos endógenos o exógenos para actuar como ligandos de los receptores CB1 y CB2, principalmente. Los

principales son N-araquidonoiletanolamida (anandamida, AEA) y 2-araquidonilglicerol (2-AG) (26).

Los fitocannabinoides son sintetizados naturalmente por las plantas cannábicas, siendo cannabidiol (CBD) y trans- Δ -9-tetrahidrocannabinol (THC) los más estudiados de entre los más de 120 cannabinoides conocidos hasta la fecha. THC es el principal y más abundante compuesto psicoactivo del cannabis, al cual se atribuyen efectos terapéuticos como antiemético, antiinflamatorio y analgésico. CBD es un compuesto no psicoactivo estructuralmente relacionado a THC, que ha demostrado múltiples acciones farmacológicas en el control del dolor y la espasticidad (26,29).

Tras haberse caracterizado los componentes y farmacología de THC y CBD, fueron desarrollados los cannabinoides sintéticos, como nabilona y dronabinol, sustancias químicas de síntesis que pudieran imitar sus efectos para estudiar el sistema endocannabinoide y alternativas terapéuticas. Los mismos son capaces de unirse con mayor afinidad (2 a 10 veces más que THC) a los receptores del sistema cannabinoide, incluso activando receptores sobre los que no actúan componentes naturales de la planta (30).

Los DCM incluyen tanto los preparados que contienen fitocannabinoides o cannabinoides sintéticos, ya sean producidos industrialmente y registrados para su comercialización o elaborados por productores artesanales.

Presentaciones de los DCM

En el mundo existen varias formas de presentación de los DCM, con diferentes composiciones, posologías y características farmacocinéticas (**tabla 1**).

Las presentaciones aprobadas por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (del inglés *Food and Drug Administration, FDA*) y la Agencia Europea de Medicamentos (del inglés *European Medicines Agency, EMA*) son: Marinol[®] y Syndros[®], que contienen dronabinol; Epidiolex[®], compuesto por CBD de *C. Sativa* y Cesamet[®] que contiene CBD y nabilona (31–35).

En Uruguay fue registrado por primera vez en el MSP en diciembre de 2017, un extracto de *C. sativa* cuyo principio activo es CBD, Epifractán[®] en su presentación oral al 2% y en 2018 se registró la presentación al 5% (14,23).

Recientemente se han registrado en Uruguay tres nuevos medicamentos, Xannadiol[®], a base de CBD puro, en presentaciones al 5 y 10%, que a diferencia de Epifractán[®] no registra trazas de THC; Xalex[®], compuesto puro únicamente a base de CBD, de presentación al 10% y Bidiol[®] también a base de CBD en presentaciones al 3% y 10%. Sus respectivas indicaciones aprobadas se describen en la **tabla 1**.

Tabla 1. Principales características de las presentaciones de DCM disponibles.

Principio activo (marca comercial)	Cannabinoide	Administración y posología	Aprobación por FDA para niños	Indicación	Países que lo aprueban
Dronabinol (Marinol®, Syndros®)	THC sintético	Oral (cápsulas o solución) 5-15 mg/m2/dosis hasta 6 dosis día	Si	Vómitos inducidos por quimioterapia	Estados Unidos, Australia, Alemania, Nueva Zelanda, Sudáfrica
Nabilona (Cesamet®)	THC sintético	Oral (cápsulas) 1-2 mg/día hasta 6 mg/día (adultos)	Si	Vómitos inducidos por quimioterapia	Estados Unidos, Canadá, Irlanda, México, Reino Unido
Nabiximols (Sativex®)	Derivado vegetal de THC 2,7 mg y CBD 2,5 mg	Oral (spray) 1 disparo oro-mucoso/día hasta 12 disparos/día (adultos)	No. Fase III	Dolor crónico de tipo neuropático. Espasticidad	Canadá, República Checa, Reino Unido, Dinamarca, Alemania, Polonia, España, Suecia
Cannabidiol (Epidiolex®)	CBD derivado de la planta	Oral (solución) 2-50 mg/kg/dosis	Si	Epilepsia refractaria	Estados Unidos
Cannabidiol (Epifractán®)	CBD (2 g y 5 g %) y THC + THCA (menos 0,1%)	Oral (gotas) 0,5 mg/kg/día	No	Epilepsia refractaria en niños y adolescentes	Uruguay
Cannabidiol (Xannadiol®)	CBD (5 g y 10 g %)	Oral (gotas) 2,5 mg/kg c/12hs	No	Epilepsia refractaria en niños y adolescentes	Uruguay
Cannabidiol (Xalex®)	CBD (10 g %)	Oral (gotas) 1 mg/kg c/12hs	No	Epilepsia refractaria	Uruguay
Cannabidiol (BidioI®)	CBD (3 g y 10 g %)	Oral (gotas)	No	Epilepsia refractaria en niños y adolescentes	Uruguay

Modificada de “Derivados cannábicos para uso medicinal en niños y adolescentes: aportes para un uso responsable y seguro” (36,37).

En Uruguay también se comercializan DCM en forma de aceites artesanales no registrados. Entre varias características distintivas con los preparados industriales registrados, estas formulaciones presentan gran variabilidad en la composición entre los diferentes productos debida a la variabilidad genética, climática y a los métodos de elaboración. Este hecho tiene como consecuencia la dificultad para conocer con exactitud la composición cuali-cuantitativa y estabilidad, y por ende la falta de información para definir su posología, características farmacocinéticas y farmacodinámicas de los preparados (23).

Mediante este trabajo se busca estudiar por primera vez el uso de DCM en una población de NNA en Uruguay, lo que podría permitir mejoras en las prácticas asistenciales fortaleciendo la monitorización de efectos deseados y adversos. Además, dado el contexto actual, se busca evidenciar si la pandemia de SARS-CoV-2 afectó a la población estudiada respecto al acceso a los DCM.

OBJETIVOS

General

Describir los usos de DCM en NNA usuarios del Hospital Pediátrico, Centro Hospitalario Pereira Rossell (HP-CHPR) y de la Clínica de Endocannabinología del Uruguay (CEDU) entre los años 2019 y 2021.

Específicos

- Conocer tipos y posología de los DCM usados.
- Caracterizar indicaciones, efectividad y perfil de seguridad de los DCM.
- Conocer según la indicación del DCM, los tratamientos concomitantes.
- Indagar conceptos y expectativas previas y durante el tratamiento con DCM.
- Comparar características de los usuarios asistidos en el prestador público y privado.
- Evidenciar la influencia de la pandemia de la COVID-19 en el acceso al tratamiento con DCM.

METODOLOGÍA

Diseño del estudio: se realizó un estudio observacional, descriptivo y transversal.

Población estudiada: el contacto con los participantes fue proporcionado por la Farmacia del HP-CHPR y por CEDU.

Criterios de inclusión y exclusión

Se incluyeron todos los menores de 19 años de ambas instituciones que hubieran recibido DCM entre los años 2019-2021, cuyo familiar o cuidador principal haya otorgado el consentimiento a participar.

Se excluyeron aquellos NNA que nunca iniciaron el tratamiento con DCM y los fallecidos.

Fuente de información

Se realizaron entrevistas mediante encuesta telefónica y revisión de historias clínicas. Para la encuesta telefónica se aplicó una grilla de preguntas estandarizadas, no validadas, elaborada por los investigadores de acuerdo a los objetivos de este estudio. La grilla constó de 33 preguntas, 5 de ellas para indicar “sí” o “no”, 10 de selección múltiple y 18 preguntas abiertas (Anexo 1).

Información analizada

De la población incluida

Edad (en años), sexo, procedencia, diagnóstico de enfermedad de base, síntoma o síntomas que motivaron la indicación de DCM, lugar donde se asiste (HP-CHPR o CEDU).

De los DCM y su prescripción

Tipo de DCM (industrial o artesanal), nombre comercial, posología: dosis (miligramos), vía de administración (oral, sublingual, inhalatoria, tópica), intervalo interdosis, duración del tratamiento (meses), medio por el cual obtiene DCM (farmacia comunitaria, farmacia hospitalaria, otros), quién lo prescribe.

Se registraron en categorías otros tratamientos concomitantes (anticonvulsivantes, analgésicos, antiespásticos, antieméticos, psicofármacos y otros), clasificados en grupos terapéuticos según el sistema de clasificación anatómica-terapéutica-química (del inglés *Anatomical Therapeutic Clinical, ATC*) (38).

La efectividad del tratamiento con DCM se analizó indagando cada síntoma o patología de base antes y después del inicio del tratamiento:

- Epilepsia: número de crisis/día; duración de la crisis (minutos, segundos).
- Dolor: intensidad (leve, moderado o severo).
- Náuseas/vómitos: número y frecuencia.
- Otros síntomas.

Se indagaron eventos adversos y la necesidad de reducir dosis por aparición de los mismos.

Otros aspectos analizados

En las entrevistas a padres y cuidadores se indagaron conceptos y expectativas previas y posteriores al inicio del tratamiento con DCM, respecto a eficacia y efectos adversos, así como también la accesibilidad a los DCM durante la pandemia.

Se utilizaron estadígrafos descriptivos para el análisis. Las variables continuas se describieron en medidas de tendencia central y sus rangos; las cualitativas con frecuencias absolutas y relativas. El análisis de datos se realizó con el programa Excel® 2019. Los gráficos se confeccionaron con los programas Excel® 2019 y Prisma® 5.

Aspectos éticos

Se resguardó el anonimato y la confidencialidad de la información en todas las etapas de la investigación. Se solicitó consentimiento informado telefónico a los padres y/o cuidadores de los NNA (Anexo 2) y a los adolescentes su asentimiento (Anexo 3).

El protocolo de investigación fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación de la Facultad de Medicina y del CHPR.

RESULTADOS

Características demográficas de la muestra poblacional estudiada

Se realizaron 36 encuestas en el período de julio - septiembre del año 2021, de las cuales se analizaron 26 (**figura 1**).

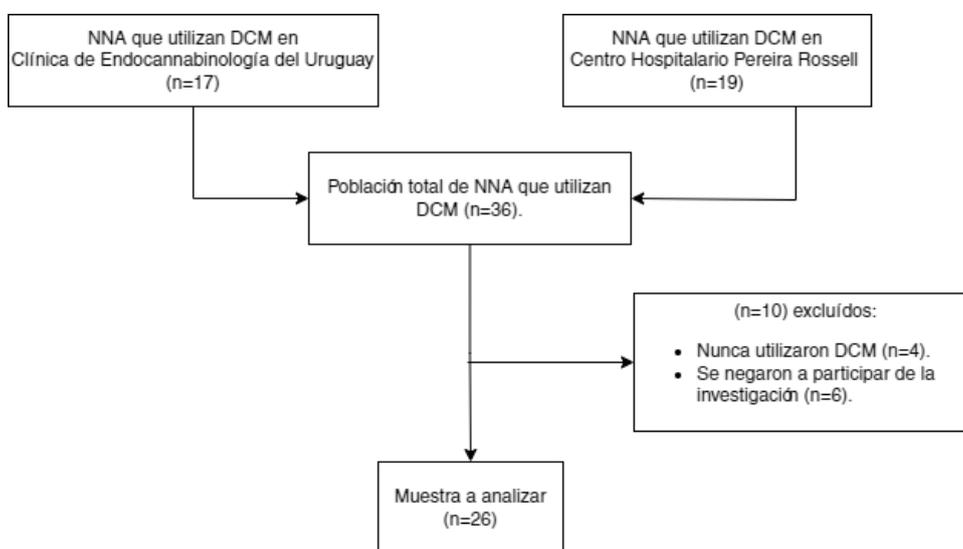


Figura 1. Diagrama de la población analizada.

DCM: Derivado de cannabis medicinal.

La media de edad de los niños incluidos fue 7,8 años (rango 2-17). De los 26 NNA eran de sexo masculino 18/26; 23 procedentes de Uruguay y 3 de Argentina, éstos últimos usuarios del medio privado que concurrieron a CEDU previo a la pandemia.

En lo que respecta a la enfermedad o condición de salud de base de los NNA incluidos, predominaron enfermedades neurológicas severas con epilepsia farmacorresistente (16/26 casos: encefalopatía crónica no evolutiva (n=13), epilepsia primaria (n=2), distrofia neuroaxonal infantil (n=1)), seguida por TEA (n=7), trastorno de conducta (TC) (n=1), trastorno de déficit atencional con hiperactividad (TDAH) (n=1) y neuroblastoma (n=1). Al analizar su distribución por centro de asistencia, predominaron las enfermedades neurológicas severas con epilepsia farmacorresistente en todos los casos del HP-CHPR y TEA en 7/10 de los niños procedentes de CEDU.

Respecto al síntoma que motivó la prescripción de DCM, en los niños portadores de enfermedades neurológicas severas fue la epilepsia farmacorresistente. En los usuarios con TEA los síntomas fueron múltiples y simultáneos con predominio de alteraciones del lenguaje. En los niños con TC y TDAH los síntomas también fueron múltiples y simultáneos con predominio de

alteraciones del lenguaje y comportamiento. En el portador del neuroblastoma los síntomas eran anorexia y afectación del sistema inmunitario. Las características de la población analizada se presentan en la **Tabla 2**.

Tabla 2. Caracterización de la población de estudio, Uruguay 2019-2021.

Variables		HP-CHPR (n=16)	CEDU (n=10)	Total (N=26)	
Edad (años)	< 5	2	0	2	
	5-10	11	10	21	
	> 10	3	0	3	
	Media	8,5	6,7	7,8	
Sexo	Femenino	6	2	8	
	Masculino	10	8	18	
Procedencia	Argentina	0	3	3	
	Uruguay	Interior del país	12	1	23
		Montevideo	4	6	
Enfermedad de base	Enfermedad neurológica severa con epilepsia farmacorresistente*	15	1	16	
	TEA	0	7	7	
	TC	0	1	1	
	TDAH	0	1	1	
	Neuroblastoma	0	1	1	

*Encefalopatía crónica no evolutiva, epilepsia primaria y distrofia neuroaxonal infantil.

DCM: Derivado de cannabis medicinal; HP-CHPR: Centro Hospitalario Pereira Rossell; CEDU: Clínica de Endocannabinología del Uruguay; TEA: Trastorno del espectro autista; TC: Trastornos de conducta; TDAH: Trastorno de déficit atencional con hiperactividad.

Tratamiento con DCM

En cuanto al tipo de DCM utilizado, 23 de los casos usaron productos industrializados; siendo la presentación más utilizada Epifractán® 5% (n=21). La vía de administración del DCM fue la oral en todos los pacientes. La dosis media de los DCM industrializados para epilepsia fue 52,1 mg/día (rango 20,1-126,4) y para TEA 38,5 mg/día (rango 19,0-63,2).

En 19/26 pacientes el intervalo interdosis indicado fue cada 12 horas. En cuanto a la duración del tratamiento, 12/26 niños utilizaron el DCM durante más de un año, de los cuales 11 eran usuarios del HP-CHPR.

La farmacia hospitalaria fue el lugar de obtención del DCM en 13/26 NNA, todos ellos usuarios del prestador público, seguido por las farmacias comunitarias en 10/12 de los pacientes, todos usuarios de CEDU.

Los pacientes iniciaron el uso de DCM mediante prescripción por parte de personal de la salud en 19/26 casos, siendo médicos neuropediatras en 13/19 y en 7 casos tomaron conocimiento a través de medios de comunicación o un conocido.

Actualmente 17 NNA tienen indicación médica de DCM, realizada por neuropediatra en 14 y por pediatra endocannabinólogo en 3. De los 26 NNA incluidos, 8 no estaban utilizando el DCM al momento de la encuesta. Las variables relacionadas con el tratamiento se visualizan en la **Tabla 3**.

Tabla 3. Tratamiento con DCM, Uruguay 2019-2021.

Variables			HP- CHPR (n=16)	CEDU (n=10)	Total (N=26)
Tipo de DCM	Industrial	2%	1	0	1
		5%	12	9	21
		10%	0	1	1
	Artesanal* ¹		3	0	3
Dosis (mg CBD/día)	0 - 50		9	8	17
	51 - 100		2	2	4
	101 - 150		2	0	2
Intervalo interdosis (horas)	8		4	0	4
	12		12	7	19
	24		0	3	3
Duración tratamiento (meses)	< 1		0	3	3
	1 - 5		5	4	9
	6 - 12		0	2	2
	>12		11	1	12
Medio de obtención del DCM	Farmacia hospitalaria		13	0	13
	Farmacia comunitaria		0	10	10
	Vendedor artesanal		2	0	2
	Asociación sin fines de lucro* ²		1	0	1
Medio que motivó el inicio de DCM	Personal de Salud	Pediatra endocannabinólogo	1	4	5
		Enfermero	0	1	1
		Neuropediatra	11	2	13
	Medios de comunicación		1	2	3
	Conocido		3	1	4
Prescriptor actual	Indicación Profesional	Neuropediatra	11	3	14
		Pediatra endocannabinólogo	0	3	3
	Automedicación		1	0	1
	Abandono del tratamiento		3	5	8

*¹ Imposibilidad de estimar la composición en gr/día de CBD por variabilidad artesanal. *² Asociación Batar
DCM: Derivado de cannabis medicinal; HP-CHPR: Centro Hospitalario Pereira Rossell; CEDU: Clínica de
Endocannabinología del Uruguay; CBD: Cannabidiol.

Tratamientos concomitantes

La mayoría de los pacientes utilizaban tratamientos concomitantes (24/26), cada NNA a su vez usaba más de un tratamiento concomitante (en promedio 3,7 fármacos concomitantes por NNA). El grupo más utilizado fueron los antiepilépticos. Los tratamientos concomitantes se presentan en la **Tabla 4**.

Tabla 4. Tratamientos farmacológicos asociados al DCM (n=24)

Grupos	HP-CHPR (n=16)	CEDU (n=8)	Total (n=24)*
Antiepilépticos	46	4	50
Otros	7	4	11
Agonistas de los receptores de melatonina	6	1	7
Antipsicóticos	2	4	6
Laxantes osmóticos	5	0	5
Agentes contra la úlcera péptica y el reflujo gastroesofágico	3	0	3
Relajantes musculares	3	0	3
Aminoácidos y derivados	2	0	2
Corticoesteroides	2	0	2
Total de fármacos	76	13	89

*La mayoría de los niños utilizaba más de un fármaco en forma concomitante al DCM.

DCM: Derivado de cannabis medicinal; HP-CHPR: Centro Hospitalario Pereira Rossell; CEDU: Clínica de Endocannabinología del Uruguay.

Efectividad del tratamiento

De los cuidadores entrevistados 18/26 reportaron que los NNA tuvieron algún tipo de mejoría sintomática global tras el inicio del tratamiento con DCM (**tabla 5**).

Al analizar por cada patología para la que fue indicado el DCM, se encontró que para el tratamiento de epilepsia farmacorresistente 13/17 cuidadores refirieron reducción del número y duración de crisis (**figura 2**).

En los niños cuya indicación fue por síntomas vinculados a TEA (7/26), los adultos entrevistados expresaron mejoría para insomnio (n=2), trastornos del lenguaje (n=2), cambios de humor (n=1) y déficit atencional en (n=1); uno refirió no haber mejorado ningún síntoma.

Para el caso de TDAH se refirió mejoría en el déficit atencional, hiperactividad e impulsividad. Tanto en el caso de TC como el de neuroblastoma no refirieron mejoría de síntomas.

Tabla 5. Efectividad del tratamiento con DCM.

		HP-CHPR (n=16)	CEDU (n=10)	Total (N=26)
Mejoría global	Empeoró	1	0	1
	Ni mejoró ni empeoró	4	2	6
	Mejóro	4	2	6
	Mejóro poco	1	1	2
	Mejóro mucho	6	4	10
	No contesta	0	1	1

DCM: Derivado de cannabis medicinal; HP-CHPR: Centro Hospitalario Pereira Rossell; CEDU: Clínica de Endocannabinología del Uruguay.

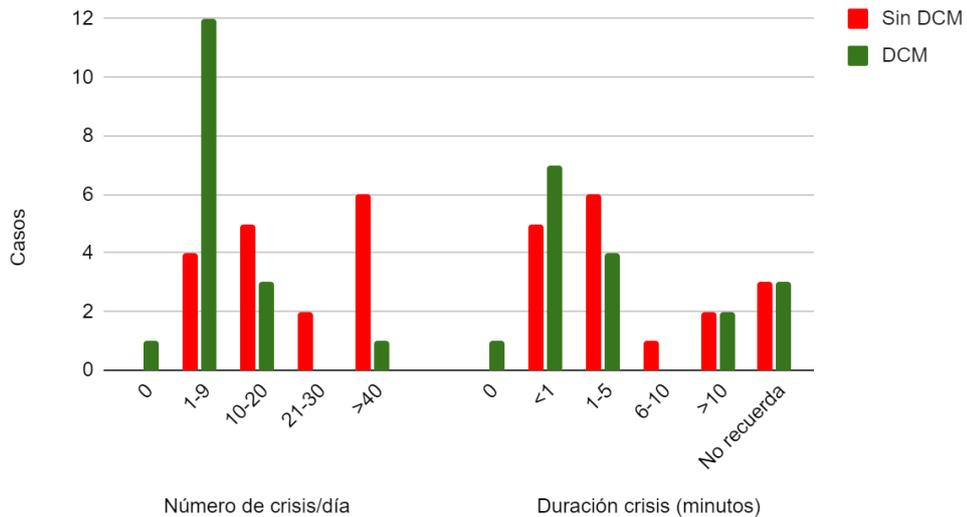


Figura 2. Gráfico de efectividad de tratamiento con DCM en epilepsia farmacorresistente.

DCM: Derivado de cannabis medicinal; HP-CHPR: Centro Hospitalario Pereira Rossell; CEDU: Clínica de Endocannabinología del Uruguay

Efectos adversos

Presentaron efectos adversos 4/26 NNA tratados con DCM. El más frecuente fue somnolencia (n=4), seguido de inyección conjuntival (n=1) y boca seca (n=1). Uno de estos niños presentó los 3 efectos de manera simultánea. Dos niños debieron reducir la dosis como consecuencia del efecto adverso presentado. Estos efectos ocurrieron a dosis medias de tratamientos en 2/23 que utilizaban DCM industrializados y en 2/3 que usaban artesanales. En los 4 casos la duración del tratamiento fue mayor a 6 meses. Ninguno requirió hospitalización por efectos adversos.

Expectativas del tratamiento

De los adultos referentes entrevistados, 22/26 reportaron tener expectativas previas de mejoría con el uso del DCM y 6/26 refirieron miedos previos al inicio del tratamiento (**tabla 6**).

Tabla 6. Expectativas y miedos previos al tratamiento con DCM.

Variables		HP-CHPR (n=16)	CEDU (n=10)	Total (N=26)
Expectativas	SI	14	8	22
	NO	0	1	1
Miedos	SI	5	1	6
	NO	11	6	17
Motivos de miedo*	Efectos adversos	2	0	2
	Poca utilidad	1	1	2
	Muerte	1	0	1
	Adicción	1	1	2

*Un adulto entrevistado refirió 2 motivos de miedo.

DCM: Derivado de cannabis medicinal; HP-CHPR: Centro Hospitalario Pereira Rossell; CEDU: Clínica de Endocannabinología del Uruguay

Accesibilidad a DCM durante la pandemia COVID 19

Expresaron algún tipo de dificultad para acceder al DCM durante la pandemia 6/26 entrevistados, siendo 2 de ellos residentes argentinos. Los motivos fueron que el prestador de

salud ya no lo proveía (n=2, HP-CHPR), cierre de fronteras (n=2, CEDU), limitación económica (n=1, CEDU) y falta de stock en la farmacia hospitalaria (n=1, HP-CHPR).

DISCUSIÓN

Es la primera vez en nuestro medio que se realiza un estudio descriptivo sobre el uso de DCM en población pediátrica, el cual pretende continuar la línea de trabajo iniciada en 2017 por el DFT sobre su uso en adultos. La muestra de este estudio intenta representar a la población de NNA en Uruguay cuyo acceso al DCM es por vías institucionales.

La amplia mayoría de los NNA incluidos se encontraba en edad escolar, todos mayores de 2 años, siendo este hallazgo concordante con la población para la cual se encuentra aprobado el uso de DCM industrializados (22,39).

Se encontró predominio de usuarios de DCM de sexo masculino, probablemente debido a que las dos principales indicaciones de DCM son patologías más frecuentes en varones. Categorizado por patología, en esta serie la mayoría de los NNA que presentaban epilepsia refractaria y todos los que tenían TEA, a excepción de uno, eran varones (40,41).

Con respecto a la procedencia de los usuarios, a nivel público (HP-CHPR) se observó predominio de niños del interior del país, en correlación con el hecho de que se trata de un centro hospitalario de referencia nacional. En contrapartida, en el centro privado, en su mayoría procedían de la capital. Se incluyeron 3 usuarios argentinos, lo que refleja el interés no sólo de nuestro país, sino de los limítrofes, en acceder de forma regularizada a terapias emergentes como los tratamientos con DCM.

La epilepsia refractaria fue la principal indicación de los DCM hallada en este estudio. Esto se ajusta con la única indicación autorizada en nuestro país, predominando en los NNA que se asistían en el HP-CHPR. Esta inclinación puede atribuirse a que se trata de un centro hospitalario público de referencia nacional en donde la asistencia es compartida por la Administración de los Servicios de Salud del Estado (ASSE) y por las diferentes Cátedras y Clínicas de la Facultad de Medicina de la UdelaR donde es infrecuente que se pueda acceder institucionalmente a tratamientos que no cuenten con indicaciones aprobadas en el país (es decir, usos *off label*). Mientras que en CEDU, las prescripciones de los clínicos tuvieron más en consideración las expectativas de mejora de los síntomas que tenían los adultos referentes, independientemente de que fueran indicaciones aprobadas o no (18,44,45,47).

Si bien en pediatría es frecuente el uso de medicamentos fuera de prospecto, difiere con lo observado en este estudio. Esto probablemente se deba a la corta experiencia de uso y los mayores cuidados en la población pediátrica a la hora de prescribir DCM. En comparación con estudios previos sobre uso de DCM en adultos, donde predominan motivos de prescripción como el dolor plurietiológico, patologías neoplásicas y psiquiátricas, entre otros, el número total de indicaciones fuera de prospecto en esta serie fue menor (9,23,45,46).

Del análisis de los resultados se desprende que de los DCM utilizados predomina ampliamente Epifractán® 5%, lo que podría explicarse por varios motivos. Entre ellos que al momento de realizarse la encuesta no se encontraban disponibles las demás presentaciones, el nivel de familiarización de los prescriptores con esta presentación, el menor costo frente a otras opciones industrializadas, o que fuera la única opción disponible en el HP-CHPR, lugar donde se asiste la mayoría de pacientes. Dada la baja frecuencia de prescripción de otras presentaciones, tanto industriales como artesanales, no es posible formular conclusiones sobre las mismas. Durante los meses de realización del estudio se incorporaron al mercado otras presentaciones de DCM, lo que vuelve indiscutible que el uso de los DCM está incrementando a nivel mundial y particularmente en Uruguay, incluyendo una de producción exclusivamente nacional.

Respecto a la posología, el rango de dosis fue muy amplio, con una media de 45,36 mg/día; todos los usuarios lo ingerían por vía oral. Según el prospecto de Epifractán® 5%, la dosis de inicio recomendada es 1 mg/kg/día y la de mantenimiento 2 mg/kg/día. Si se considera un peso medio de 20 kg para la población escolar, el promedio de dosis utilizadas de los preparados industrializados para epilepsia, en la población de este estudio, se corresponde con las indicadas para el tratamiento de mantenimiento. En cuanto a las dosis utilizadas para los síntomas presentes en niños con TEA, al ser una indicación *off label* no se cuenta con dosis recomendadas (17,39).

En la mayoría de los casos analizados el tratamiento con DCM era utilizado concomitantemente con otros fármacos. Cuando las crisis epilépticas no se controlan tras el tratamiento con dos o más fármacos antiepilépticos a dosis máximas, adecuadamente seleccionados según el tipo de crisis y síndrome epiléptico, se está frente a epilepsia refractaria. La instauración de un tratamiento es individualizada a cada tipo de epilepsia y forma de presentación de las crisis, seleccionando el fármaco acorde al nivel de evidencia científica. Esto implica la posibilidad de utilizar DCM como parte de las estrategias terapéuticas (47).

Si bien la respuesta al tratamiento resultó heterogénea, habiendo pacientes que respondieron total o parcialmente, u otros que no respondieron, en lo que respecta a la efectividad del tratamiento, la mayoría de los cuidadores reportaron mejoría de la sintomatología en los NNA tras el uso de DCM. La evidencia a favor del tratamiento en epilepsia farmacorresistente y la buena respuesta, se ve reflejada en los resultados obtenidos en este estudio, tanto por la disminución en frecuencia como número y duración de las crisis. Este resultado ratifica la utilidad para la indicación aprobada de DCM en NNA (14,15,43,44).

Es de suma importancia analizar los resultados obtenidos en los NNA con TEA, dado que no hay indicaciones aprobadas para este trastorno y los síntomas vinculados pueden ser muy diversos. Los adultos responsables participantes de este estudio reportaron una mejora global de la calidad de vida de los NNA tras el uso de DCM, mostrando beneficio especialmente en las

alteraciones del sueño, lenguaje e interacción social. Esto es compatible con estudios realizados en muestras más numerosas de pacientes con TEA, existiendo aún necesidad de realizar ensayos clínicos aleatorizados mantenidos en el tiempo que sustenten estas conclusiones (17,48).

En general, el tratamiento con DCM fue bien tolerado y solo dos NNA requirieron una disminución en la dosis prescrita. Cuando se compara con otros estudios clínicos realizados en niños, se observa que los investigadores reportan como principal efecto adverso la somnolencia, hallazgo similar al de este estudio. Al contrastar la frecuencia de efectos adversos con otros estudios en adultos, se vio que la frecuencia reportada en este estudio fue igual o menor (42–44,46).

El bajo número de efectos adversos referidos debe interpretarse con cautela ya que puede ser multicausal. La mayoría de la población estudiada eran niños con enfermedades neurológicas severas con diversos grados de trastorno cognitivo, en los cuales los efectos adversos poco objetivables por los cuidadores (como somnolencia y boca seca) pudieran no detectarse o solaparse con otras situaciones clínicas. También podría deberse a que la mayoría de los NNA utilizaban DCM para su indicación aprobada (epilepsia refractaria) y en las dosis recomendadas. De los niños que fueron capaces de expresar efectos adversos (n=4), todos asociaban al uso de DCM al menos una benzodiacepina y un antiepiléptico; estos fármacos pueden presentar somnolencia entre sus reacciones adversas. A través de este estudio no es posible definir con exactitud si alguno de los fármacos concomitantes fue responsable del trastorno del sueño que se presentó en los 4 NNA o si dicho efecto fue atribuible a interacciones medicamentosas con DCM (49).

Al indagar las expectativas que presentaban los cuidadores antes de comenzar el uso, prácticamente todos refirieron el anhelo de que los DCM pudieran aportar una solución que las otras terapias no habían logrado hasta el momento y negaron tener miedo ante el inicio del tratamiento. A diferencia de lo observado respecto a las expectativas y predisposición de los cuidadores, la literatura refiere que las opiniones del personal médico son heterogéneas. No se encontró en la bibliografía consultada estudios que evaluaran las expectativas de los usuarios y sus familiares en esta población (50,51).

El acceso a DCM durante la pandemia por COVID-19 se vio poco afectado según lo referido, notoria diferencia en cuanto a lo que sucedió en los sistemas de salud con respecto a otros tratamientos o procedimientos. La excepción a esto fueron los NNA argentinos que se atendían en CEDU, que debieron suspender el uso de DCM por la imposibilidad de ingresar a Uruguay debido al cierre de fronteras (52,53).

LIMITACIONES Y FORTALEZAS

Como principal fortaleza se destaca que el presente estudio constituye una de las primeras comunicaciones que describe el perfil de uso de DCM en NNA en Uruguay. Son necesarios nuevos estudios de tipo prospectivo para continuar evaluando los motivos de prescripción, eficacia y seguridad a largo plazo.

La limitación más relevante de este trabajo es que, dado que se trata de un estudio descriptivo retrospectivo, el sesgo de recuerdo de los cuidadores pudo haber brindado información incompleta. Si bien se tomó la precaución de revisar las historias clínicas de los NNA, por ejemplo, el tiempo de duración de cada crisis epiléptica o la fecha de inicio del tratamiento no son datos que frecuentemente se registren en ellas.

Otra dificultad fue que, a consecuencia de la pandemia, el único medio de contacto posible con los pacientes fue por vía telefónica; por lo que hubo casos donde no se logró establecer comunicación a pesar de los múltiples intentos.

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

La mayoría de los NNA incluidos en este estudio utilizaron DCM para el tratamiento de la epilepsia refractaria, única indicación aprobada en nuestro país, seguida por el uso ante diversos síntomas vinculados al TEA. Para ambas indicaciones se constataron numerosos beneficios y escasos efectos adversos.

Al contrario de lo que sucedió con otras prestaciones de salud, el acceso a los DCM por la población uruguaya estudiada se vio poco afectado por la pandemia.

En vistas a los resultados de este estudio sería importante continuar analizando los DCM empleados en otras patologías pediátricas, más allá de la epilepsia, sobre todo en los síntomas asociados al TEA y enmarcarlo en un programa de seguimiento nacional de efectividad y seguridad a largo plazo. El uso creciente de los DCM y los beneficios hallados en varias indicaciones justifican la necesidad de profundizar en la formación de grado y posgrado en la indicación, selección, prescripción y seguimiento de usuarios que reciben DCM.

AGRADECIMIENTOS

A los cuidadores de los NNA por brindarnos su tiempo y dedicación, colaborando con la recolección de datos para la investigación.

A nuestros tutores por su tiempo y dedicación, les agradecemos especialmente el habernos acompañado, guiado y enseñado durante todo el proceso.

Al Hospital Pediátrico Centro Hospitalario Pereira Rossell y a la Clínica de Endocannabinología del Uruguay (en particular a las Dras. Julia Galzerano, Luz Pereira y Lic. Pablo Diaz) por permitirnos el acceso al contacto de los pacientes.

Al Departamento de Farmacología y Terapéutica de la Facultad de Medicina de la UdelaR y a la Clínica Pediátrica B (del HP-CHPR) de la Facultad de Medicina de la UdelaR.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ana María Gazmuri, Fundación Daya. Cannabis la verdadera historia. Disponible en: <http://www.fundaciondaya.org/>
2. Inglet S, Winter B, Yost SE, Entringer S, Lian A, Biksacky M, et al. Clinical Data for the Use of Cannabis-Based Treatments: A Comprehensive Review of the Literature. *Ann Pharmacother.* noviembre de 2020;54(11):1109-43.
3. Strasser F, Luftner D, Possinger K, Ernst G, Ruhstaller T, Meissner W, et al. Comparison of orally administered cannabis extract and delta-9-tetrahydrocannabinol in treating patients with cancer-related anorexia-cachexia syndrome: a multicenter, phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial from the Cannabis-In-Cachexia-Study-Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 de julio de 2006;24(21):3394-400.
4. Lynch ME, Campbell F. Cannabinoids for treatment of chronic non-cancer pain; a systematic review of randomized trials. *Br J Clin Pharmacol.* noviembre de 2011;72(5):735-44.
5. Machado Rocha FC, Stéfano SC, De Cássia Haiek R, Rosa Oliveira LMQ, Da Silveira DX. Therapeutic use of Cannabis sativa on chemotherapy-induced nausea and vomiting among cancer patients: systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer Care (Engl).* septiembre de 2008;17(5):431-43.
6. Abramovici H. Information for Healthcare Professionals: Cannabis and the Cannabinoids (2013). 2016 may.
7. Cannabinergic pain medicine: a concise clinical primer and survey of randomized-controlled trial results - PubMed [Internet]. [citado 16 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22367503/>
8. Katz D, Katz I, Porat-Katz BS, Shoenfeld Y. Medical cannabis: Another piece in the mosaic of autoimmunity? *Clin Pharmacol Ther.* febrero de 2017;101(2):230-8.
9. 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.* septiembre de 2011;18(9):1122-31.
10. Reddy DS. The Utility of Cannabidiol in the Treatment of Refractory Epilepsy. *Clin Pharmacol Ther.* febrero de 2017;101(2):182-4.
11. O'Connell BK, Gloss D, Devinsky O. Cannabinoids in treatment-resistant epilepsy: A review. *Epilepsy Behav EB.* mayo de 2017;70(Pt B):341-8.
12. Thompson AJ. Symptomatic treatment in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol.* agosto de 1998;11(4):305-9.
13. Porter BE, Jacobson C. Report of a parent survey of cannabidiol-enriched cannabis use in pediatric treatment-resistant epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2013;29(3):574-7.
14. De Santis A, Speranza N. Uso de cannabis medicinal en las epilepsias. *Tend En Med.* 2019;(6):152-6.
15. Huntsman RJ, Tang-Wai R, Shackelford AE. Cannabis for Pediatric Epilepsy. *J Clin Neurophysiol Off Publ Am Electroencephalogr Soc.* enero de 2020;37(1):2-8.
16. Tzadok M, Uliel-Siboni S, Linder I, Kramer U, Epstein O, Menascu S, et al. CBD-enriched medical cannabis for intractable pediatric epilepsy: The current Israeli experience. *Seizure.* febrero de 2016;35:41-4.
17. Aran A, Cassuto H, Lubotzky A, Wattad N, Hazan E. Brief Report: Cannabidiol-Rich Cannabis in Children with Autism Spectrum Disorder and Severe Behavioral Problems-A

- Retrospective Feasibility Study. *J Autism Dev Disord.* marzo de 2019;49(3):1284-8.
18. Mostafavi M, Gaitanis J. Autism Spectrum Disorder and Medical Cannabis: Review and Clinical Experience. *Semin Pediatr Neurol.* octubre de 2020;35:100833.
 19. Equipe Verdemed. Medical cannabis in Latin America | Verdemed Care [Internet]. 2019 [citado 17 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://verdemedcare.com/medical-cannabis-in-latin-america/>
 20. Cáceres Guido P, Riva N, Calle G, Dell'Orso M, Gatto M, Sberna N, et al. Medicinal cannabis in Latin America: History, current state of regulation, and the role of the pharmacist in a new clinical experience with cannabidiol oil. *J Am Pharm Assoc.* 2020;60(1):212-5.
 21. Nascimento AGTP, Dalcin MF. Uso terapêutico da Cannabis sativa: uma breve revisão. *Braz J Surg Clin Res.* 2019;27(2):164-9.
 22. Ley N° 19172 [Internet]. Montevideo; 2013. p. 2250. Disponible en: <https://www.impo.com.uy/bases/leyes/19172-2013>
 23. De Santis A, Galarraga F, Speranza N. Re-Conociendo a los derivados de cannabis medicinal. *Bol Farm* [Internet]. 2018;9(4). Disponible en: https://www.colibri.udelar.edu.uy/jspui/bitstream/20.500.12008/21098/1/re-conociendo_a_los_derivados_de_cannabis_medicinal.pdf
 24. Baron EP. Comprehensive review of medicinal marijuana, cannabinoids, and therapeutic implications in medicine and headache: What a long strange trip it's been ... *Headache.* 2015;55(6):885-916.
 25. Zou S, Kumar U. Cannabinoid Receptors and the Endocannabinoid System: Signaling and Function in the Central Nervous System. *Int J Mol Sci* [Internet]. marzo de 2018;19(3). Disponible en: [/pmc/articles/PMC5877694/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5877694/) [/pmc/articles/PMC5877694/?report=abstract](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5877694/?report=abstract) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5877694/>
 26. Breijyeh Z, Jubeh B, Bufo SA, Karaman R, Scrano L. Cannabis: A Toxin-Producing Plant with Potential Therapeutic Uses. *Toxins.* 2021;13(2):1-2.
 27. Fundación CANNA. El sistema endocannabinoide | Fundación CANNA: Investigación y análisis de Cannabis [Internet]. 2020 [citado 6 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.fundacion-canna.es/sistema-endocannabinoide>
 28. Grotenhermen F. Franjo Grotenhermen. *Med Cannabis Cannabinoids.* 12 de junio de 2018;1(1):5-5.
 29. Citti C, Linciano P, Fabiana R, Livio L, Iannotta M, Sabatino M, et al. OPEN A novel phytocannabinoid isolated from Cannabis sativa L . with an in vivo cannabimimetic activity higher than Δ^9 -tetrahydrocannabinol : 2019;1-13.
 30. Callado LF. Cannabinoides sintéticos | Fundación CANNA: Investigación y análisis de Cannabis [Internet]. 2016. [citado 10 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.fundacion-canna.es/cannabinoides-sinteticos>
 31. Sadhana D, Kathleen M, Jonathan DK. Marijuana and the Pediatric Population. *Pediatrics.* 2020;146(2).
 32. Aran A, Cayam-Rand D. Medical cannabis in children. *Rambam Maimonides Med J.* 2020;11(1):1-10.
 33. EMA. European Medicines Agency decision PIP. 2015;EMA/794178(1901):1-10.
 34. Fonseca de Souza Rolim MH. Annex I. *Int Law Ballast Water.* 2009;183-226.
 35. U.S. Food and Drug Administration. FDA Approves New Indication for Drug Containing an Active Ingredient Derived from Cannabis to Treat Seizures in Rare Genetic Disease. *US Food Drug Adm - Press Release.* 2020;1-2.

36. Zunino C, Speranza N, Giachetto G. Derivados cannábicos para uso medicinal en niños y adolescentes: aportes para un uso responsable y seguro. Arch Pediatría Urug. 2018;89(3):187-93.
37. Libro Farmanuario Edición 2021 Guía farmacológica y terapéutica El Libro de los Medicamentos [Internet]. Farmanuario. [citado 16 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://farmanuario.com/producto/farmanuario-ultima-edicion/>
38. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification [Internet]. [citado 14 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/tools/atc-ddd-toolkit/atc-classification>
39. Medic Plast. Epifractan 5% [Internet]. [citado 13 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://medicplast.uy/wp-content/uploads/2021/02/Epifractan5.pdf>
40. Espinosa E, Mera P, Toledo D. Profesor titular universidad Militar nueva granada y universidad del. Revista. 26(1):2018.
41. Lampert -Grassi M. Trastorno del Espectro Autista. Epidemiología, aspectos psicosociales, y políticas de apoyo en Chile, España y Reino Unido. [Internet]. 2018 [citado 13 de noviembre de 2021]. p. 1-29. Disponible en: https://obtienearchivo.bcn.cl/obtienearchivo?id=repositorio/10221/25819/1/BCN__Políticas_de_apoyo_al_espectro_autista_FINAL.pdf
42. Br FII, Acosta D, Alcarraz M, Fern T, Ferrari T, Strelow CS, et al. Monografía 2019 Caracterización y farmacovigilancia activa de una población de uruguayos. 2019;1-33.
43. 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. 25 de mayo de 2017;376(21):2011-20.
44. 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. 17 de mayo de 2018;378(20):1888-97.
45. Basuki K. 濟無 No Title No Title. ISSN 2502-3632 Online ISSN 2356-0304 Pap J Online Int Nas Vol 7 No1 Januari – Juni 2019 Univ 17 Agustus 1945 Jkt. 2019;53(9):1689-99.
46. Cannabis medicinal como recurso terapéutico: estudio preliminar. Rev MEDICA Urug [Internet]. 11 de noviembre de 2019 [citado 16 de noviembre de 2021];35(4). Disponible en: <https://revista.rmu.org.uy/ojsrmu311/index.php/rmu/article/view/307/310>
47. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Hauser WA, 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. 2010;51(6):1069-77.
48. Barchel D, Stolar O, De-Haan T, Ziv-Baran T, Saban N, Fuchs DO, et al. Oral Cannabidiol Use in Children With Autism Spectrum Disorder to Treat Related Symptoms and Comorbidities. Front Pharmacol. 2018;9:1521.
49. Billakota S, Devinsky O, Marsh E. Cannabinoid therapy in epilepsy. Curr Opin Neurol. abril de 2019;32(2):220-6.
50. Queirolo Rosario, Sotto Belén, Álvarez Eliana. Cannabis medicinal en Uruguay: Estudio sobre la comunidad médica y los desafíos persistentes. 2021;1-54.
51. Scublinsky D, Kirmayr K, Ink M, Ibelli F, Graf C, Lanza R, et al. Uso y prescripción de cannabis medicinal por reumatólogos en Argentina. Rev Argent Reumatol. 2020;31(4):8-12.
52. Estudios de detección precoz de cáncer disminuyeron entre 70% y 50% de abril a junio por la pandemia | la diaria | Uruguay [Internet]. [citado 13 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://ladiaria.com.uy/salud/articulo/2021/10/estudios-de-deteccion-precoz-de-cancer-disminuyeron-entre-70-y-50-de-abril-a-junio-por-la-pandemia/>

53. Las cesáreas innecesarias en pandemia: cómo influyó el covid en las pacientes embarazadas [Internet]. [citado 13 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://www.elobservador.com.uy/nota/las-cesareas-innecesarias-en-pandemia-como-influyo-el-covid-en-las-pacientes-embarazadas-20211115045>

ANEXO 1. GRILLA DE PREGUNTAS

Centro donde se asiste: CHPR CEDU

Datos patronímicos:

Relación de parentesco:

Sexo: F M

Edad:

Departamento de procedencia:

Patología o síntoma que determina indicación de DCM:

Si responde “SÍNTOMA”, causa del mismo:

Tipo de DCM y posología

Nombre DCM:

Duración del tratamiento (meses, años):

Dosis:

Vía de administración:

¿Quién se lo indicó inicialmente? Marcar según el caso:

- Médico .

- En caso de marcarse “MÉDICO”, ¿A qué especialidad corresponde?:

- Ámbito personal

- Medios de comunicación

- Otros:

¿Quién le indica actualmente el DCM?

¿Por qué medio se consigue actualmente el DCM?

¿Siempre consiguió el DMC en el mismo lugar? SI NO NO SABE

- Si responde NO, ¿Cómo accedía inicialmente?

¿Recibe otros medicamentos por el mismo motivo que el DCM? SI NO NO SABE

- Si responde SÍ, ¿Cuál/es?

Antes del inicio del DCM

¿Creía Ud. que iba a ser útil utilizarlo? SI NO NO OPINA

¿Tenía algún miedo? SI NO NO OPINA

Si contestó que SI, ¿Cuál/es era/n su/s miedo/s?

Durante el tratamiento con DCM:

Consideraría usted que el síntoma por el que se lo indicó:

No mejoro nada

Mejóro poco

Ni mejoró, ni empeoró

Mejóro

Mejóro mucho

Durante la pandemia:

¿Le ocurrió de no poder acceder al DCM en algún momento? Si No

Si responde "Si", ¿Por qué?:

- No podía pagar el precio en farmacia
- El prestador de salud ya no lo provee
- No tenía transporte para ir a buscarlo
- El proveedor particular dejó de producir/cerró
- Otro: _____

Epilepsia

Tipo de epilepsia:

¿Cuántas crisis tenía por día y cuánto duraba cada crisis antes del DCM?

¿Cuántas crisis tiene por día y cuánto duran con el DCM?

Dolor

- Intensidad antes del DCM: Leve Moderada Severa

- Intensidad con el DCM: leve moderada severa

Náuseas y/o vómitos

-Número de vómitos/náuseas diarios previo al tratamiento:

-Número de vómitos/náuseas durante el tratamiento:

Otros posibles usos

Basado en su indicación particular del DCM, ¿Ha notado mejoría en la condición?

Si No

Efectos adversos

● Sistema nervioso:

- Somnolencia

- Sensación de mareo
- Letargia
- Euforia
- Desorientación en tiempo y espacio
- Disminución de la atención o memoria
- Alucinaciones
- Cardiovascular:
 - Palpitaciones
 - Hipotensión postural
- Gastrointestinal:
 - Diarrea
 - Estreñimiento
 - Aumento del apetito
 - Disminución del apetito
 - Sequedad de boca
- Otros: ¿Cuáles?
- ¿Tuvo que reducir la dosis que recibe de DCM por presencia de un efecto adverso? SI NO
NO SABE

ANEXO 2 FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO TELEFÓNICO PARA PADRES Y CUIDADORES

Versión 2.0. 07 de julio 2021

ESTUDIO SOBRE USO DE DERIVADOS DE CANNABIS MEDICINAL EN UNA POBLACIÓN PEDIÁTRICA DURANTE LOS AÑOS 2019-2021

Investigadores: Br. Florencia Álvarez, Br. Antonella Guido, Br. Martina Morandi, Br. Valeria Oliveira, Br. Germán Rivas, Br. Luiggi Vega, Dra. Noelia Speranza, Dr. Martín Notejane, Dra. Florencia Galarraga, Dra. PhD. Irene Wood

Instituciones participantes: Departamento de Farmacología y Terapéutica. Clínica Pediátrica “B”, Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de la República.

Teléfono de contacto: Clínica Pediátrica “B”: 2709 7690. De 8 a 15 hs.

Sr./Sra.

Somos un grupo de estudiantes de la carrera Doctor en Medicina cursando 6to año y formamos parte de un grupo de investigación, a cargo de docentes de Facultad de Medicina. El médico/a que asiste a su hijo/a a cargo nos permitió el acceso a su número telefónico.

Queremos invitarlo/a a participar de la investigación que estamos realizando, que trata sobre el uso de derivados de cannabis medicinal en niños, niñas y adolescentes. En Uruguay existen investigaciones en adultos pero ninguna en niños; creemos importante que con este estudio se pueda conocer más acerca de la población que los usa, efectividad de los mismos y efectos adversos más frecuentes. Por la pandemia de COVID-19, también queremos saber cómo afectó en el acceso al tratamiento. Para poder avanzar necesitamos realizarle unas preguntas.

La realización de esta encuesta le insumirá breves minutos. Además, queremos pedirle autorización para acceder a la historia clínica del niño/a en caso que exista necesidad de complementar información.

Los datos obtenidos se manejarán con total anonimato no identificando en ningún momento al niño/a. A su vez, queremos que sepa que la información anonimizada podrá ser presentada en actividades académicas de la Facultad de Medicina, así como también publicada en revistas científicas.

Puede negarse a participar sin que afecte la atención actual o futura en este centro de salud y además puede salir del proyecto cuando lo considere oportuno. No recibirás ningún tipo de remuneración económica por participar de este trabajo. Esta investigación no tiene ningún beneficio directo para su hijo/a, tampoco ningún riesgo.

Fecha..... Hora.....

Firma del investigador que obtiene el consentimiento telefónico.....

Aclaración..... C.I.....

ANEXO 3. FORMULARIO DE ASENTIMIENTO INFORMADO PARA ADOLESCENTES MAYORES DE 12 AÑOS

Versión 1.0.

Entregado 07 de Julio de 2021.

ESTUDIO SOBRE USO DE DERIVADOS DE CANNABIS MEDICINAL EN UNA POBLACIÓN PEDIÁTRICA DURANTE LOS AÑOS 2019-2021.

Investigadores: Br. Florencia Álvarez, Br. Antonella Guido, Br. Martina Morandi, Br. Valeria Oliveira, Br. Germán Rivas, Br. Luiggi Vega, Dra. Noelia Speranza, Dr. Martín Notejane, Dra. Florencia Galarraga, Dra. PhD. Irene Wood

Instituciones participantes: Departamento de Farmacología y Terapéutica. Clínica Pediátrica “B”, Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de la República.

Teléfono de contacto: Clínica Pediátrica “B”: 2709 7690. De 8 a 15 hs.

Somos un grupo de estudiantes de Medicina, formamos parte de un grupo de investigación supervisados por docentes de Facultad de Medicina.

Queremos invitarte a participar de la investigación que estamos realizando, que trata sobre el uso de derivados de cannabis medicinal en niños, niñas y adolescentes. Creemos que con este estudio se pueda conocer más acerca de la población que los usa, efectividad de los mismos y efectos adversos más frecuentes. Por la pandemia de COVID-19, también queremos saber cómo afectó en el acceso al tratamiento. Para poder avanzar necesitamos hacerte unas preguntas. Puede que haya algunas palabras que no entiendas, en ese caso me puedes consultar.

La encuesta te tomará breves minutos. Además, queremos pedirte autorización para acceder a tu historia clínica en caso que exista necesidad de complementar información.

Los datos obtenidos se manejarán con total anonimato no identificándose en ningún momento. A su vez, queremos que sepas que la información anonimizada podrá ser presentada en actividades académicas de la Facultad de Medicina, así como también publicada en revistas científicas.

Puedes negarte a participar sin que afecte la atención actual o futura en este centro de salud y además puedes salir del proyecto cuando lo consideres oportuno. No recibirás ningún tipo de remuneración económica por participar de este trabajo. Esta investigación no tiene ningún beneficio directo para ti, tampoco ningún riesgo.

Fecha..... Hora.....

Firma del investigador que obtiene el asentimiento telefónico.....

Aclaración..... C.I.....