



Uso de derivados del cannabis medicinal en niños, niñas y adolescentes

Ciclo de Metodología Científica II - 2020

Grupo 88

Integrantes

Alvarez Leandro¹ -
Balint Gabriela¹ -
Figueroa Jennifer¹ -
Rosas Ma. Julia¹ -
Sánchez Eugenia¹ -
Taranto Eleonora¹ -

Orientadores

Asist. Dra. De Santis Agustina², Asist. Dra. Galarraga Florencia²,
Prof. Adj. Dr. Notejane Martín³, Prof. Agda. Dra. Speranza Noelia²

1. Estudiantes, Facultad de Medicina, UdelaR
2. Departamento de Farmacología y Terapéutica. Facultad de Medicina. UdelaR
3. Clínica Pediátrica "B". Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina UdelaR

ÍNDICE

1. Introducción y Justificación.....	4
2. Enfoque del tema.....	5
3. Objetivos	7
4. Metodología	7
5. Resultados.....	8
a. Epilepsia refractaria.....	8
b. Otras afectaciones neurológicas y psiquiátricas.....	13
b.1 - Trastorno del Espectro Autista.....	13
b.2 - Espasticidad	14
b.3 - Estrés post-traumático.....	15
c. Afectaciones gastrointestinales	15
c.1 - Vómitos asociados en niños oncológicos.....	15
c.2 - Enfermedad inflamatoria intestinal.....	16
d. Dolor.....	16
6. Discusión	17
7. Conclusiones.....	19
8. Referencias bibliográficas.....	20
9. Anexos.....	28

RESUMEN

Introducción: Desde la antigüedad se ha empleado al cannabis con propósitos medicinales. A pesar de esto, en la actualidad no se ha esclarecido su perfil farmacoterapéutico, por lo que su utilidad en este ámbito no ha sido definida.

Objetivo: Analizar la evidencia científica sobre eficacia y seguridad del uso de derivados del cannabis medicinal (DCM) en niños y adolescentes.

Metodología: Se realizó una revisión narrativa mediante una búsqueda bibliográfica de estudios sobre usos terapéuticos de los DCM, en las bases de datos MEDLINE (PubMed) y Timbó. Se incluyeron todos los tipos de estudio y se clasificaron según nivel de evidencia.

Resultados: Se encontraron un total de 703 estudios y se analizaron 62 que cumplieron los criterios de inclusión. Los mismos se presentan organizados en cuatro subgrupos terapéuticos.

Conclusiones: Hay evidencia suficiente que apoya el uso de DCM para el tratamiento de epilepsia refractaria. En cuanto a las otras indicaciones analizadas los datos parecen alentadores pero aún no existe evidencia sólida. Se requieren más estudios de calidad que evalúen la eficacia y seguridad a largo plazo, y los beneficios de las combinaciones de cannabinoides. El contexto normativo con el que cuenta el cannabis y sus derivados en nuestro país motivan la realización de investigaciones futuras.

Palabras claves: *epilepsy, medical marijuana, pain, autism spectrum disorder, vomiting, children.*

ABSTRACT

Background: Since ancient times, cannabis has been used for medicinal purposes. Despite this, at present its pharmacotherapeutic profile has not been clarified, so its usefulness in this area has not been defined.

Objectives: To analyze scientific evidence on the efficacy and safety of the use of medicinal cannabis derivatives (DCM) in children and adolescents.

Methods: A narrative review will be carried out by means of a bibliographic search of studies on therapeutic uses of DCM, in the databases MEDLINE (PubMed) and Timbó. All types of study will be included and then classified according to the level of evidence they provide.

Results: A total of 703 studies were found and 62 that met the inclusion criteria were analyzed. They are presented organized into four therapeutic subgroups.

Conclusions: There is sufficient evidence to support the use of DMC for the treatment of refractory epilepsy. Regarding the other indications analyzed, the data seem encouraging but there is still no solid evidence. Quality studies are required to evaluate the long-term efficacy and safety, and benefits of cannabinoid combinations. The regulatory context that cannabis and its derivatives have in our country motivate future research.

Key words: epilepsy, medical marijuana, pain, autism spectrum disorder, vomiting, children.

1. Introducción y Justificación

En la antigua China, en el año 4000 a.c, se documenta el primer consumo de cannabis por los humanos con fines medicinales, para luego expandirse al resto del mundo. A mediados del siglo XIX su principal uso fue el tratamiento del dolor y náuseas. En 1961 la Organización de las Naciones Unidas (ONU) la clasifica como droga de abuso, generando grandes dificultades para la investigación sobre sus propiedades medicinales⁽¹⁾:

En la misma década sin embargo, se logra identificar y aislar los compuestos principales de la planta: Δ 9-tetrahidrocannabinol (Δ 9 -THC) y cannabidiol (CBD), los denominados fitocannabinoides, cada uno con diferente estructura, mecanismos de acción y efectos. Luego de sucesivas investigaciones se descubre que los efectos del cannabis son producidos por la acción en el sistema endocannabinoide, distribuido ampliamente en el organismo humano. Se destaca su presencia en el Sistema Nervioso Central (SNC) donde modula diversas funciones. Así mismo, se descubre la producción endógena de cannabinoides, denominandolos endocannabinoides⁽¹⁾.

La posibilidad creciente para difundir información a nivel mundial en los últimos años otorgó en 2012 gran notoriedad al caso de Charlotte Figi, una niña con Epilepsia Refractaria que mostró una clara mejoría de sus síntomas con cannabis medicinal.

A raíz de esto, se observó un aumento de los estudios experimentales que vinculan el uso de derivados del Cannabis Medicinal con la población pediátrica, principalmente para el tratamiento de síndromes epilépticos⁽²⁾.

La necesidad de un sector de la población para obtener una mejora en la calidad de vida, ha impulsado en los últimos años los primeros estudios con una calidad de evidencia aceptable que han podido posicionar a los DCM como una buena opción de tratamiento que debe ser investigada con más profundidad⁽²⁾.

En el año 2013 en Uruguay se aprueba la Ley 19.172 de “Regulación y control del cannabis” que implica la regulación tanto del mercado de la planta, su producción, tenencia y usos . La investigación y el uso medicinal se encuentran también amparadas dentro de la ley los que deben ser autorizados por el Ministerio de Salud Pública⁽³⁾.

Hasta el momento se adjudican diferentes usos a los DCM, principalmente en la población adulta y en el último tiempo se observa creciente interés en los efectos sobre la población de niños y adolescentes. Para uso terapéutico, en 2017 se aprueba en Uruguay Epifractán®, únicamente para el tratamiento de la epilepsia refractaria en niños y adolescentes. Sin embargo, existe evidencia científica alentadora en el uso de los DCM en otras patologías o condiciones de salud en pediatría⁽⁴⁾.

Debido a ciertas barreras, como la vulnerabilidad de esta población y la ilegalidad de la sustancia, en muchos lugares el acceso a un producto validado no siempre es posible, por lo que se recurre al uso de preparaciones caseras o artesanales. Esto impide objetivar el perfil farmacoterapéutico de los compuestos y generar estudios de calidad que avalen su indicación en otras patologías o síntomas molestos.

Realizar una revisión narrativa, que aporte a la base de conocimiento general sobre usos de DCM en niños y adolescentes, resulta de gran utilidad debido a que en Uruguay existe escasa información sobre la temática.

2. Enfoque del Tema

La planta de cannabis

Conocida por varios nombres, como marihuana o cáñamo, esta planta pertenece a la familia Moraceae, arbustos de 1-2 metros de altura que están ampliamente distribuidos en lugares con climas templados y tropicales⁽⁵⁾.

Se trata de una planta dioica, con individuos hembra y macho. Presenta tres variedades: Cannabis Sativa, Cannabis Indica y Cannabis Ruderalis.

Estas se diferencian por su fitoquímica, morfología y área geográfica original.

Las hojas de la planta de cannabis contienen alrededor de 400 compuestos, entre ellos terpenoides, flavonoides, alcaloides y cannabinoides^(5,6).

Dentro de ellos, los de mayor interés son los cannabinoides, de los cuales se conocen más de cien, siendo el CBD y el THC, descubiertos en 1963 y 1964 respectivamente, los de mayor actividad biológica y los que reúnen más evidencia sobre el uso terapéutico⁽⁷⁾.

Estos se acumulan principalmente en la cavidad del tricoma de las flores y la proporción de cada uno varía de una planta a otra, siendo esto importante en cuanto a los usos medicinales.

Sistema endocannabinoide

Es uno de los sistemas animales descubierto más recientemente. Está formado por receptores cannabinoides y sus ligandos endógenos, los endocannabinoides.

Tanto los fitocannabinoides, provenientes de la planta, como los cannabinoides sintéticos, que imitan químicamente a los cannabinoides, desencadenan respuestas cuando se unen a los receptores.

Una de las principales funciones es regular los sistemas corporales para mantenimiento de la homeostasis⁽⁸⁾.

Receptores

En la actualidad se conocen dos receptores que pertenecen al sistema, los CB1 y los CB2, estos se diferencian en el modo de transmitir la señal y en su distribución en los diferentes tejidos. Se trata de proteínas transmembrana, capaces de transmitir una señal extracelular al interior de la célula, ambos acoplados a una proteína G.

Los CB1 son uno de los receptores más ampliamente distribuidos en el SNC y en el sistema nervioso periférico (SNP). De esta forma inhiben la liberación de otros neurotransmisores, protegiendo al sistema nervioso (SN) de la sobre-activación o la sobre-inhibición provocada por estos. Los mismos participan en el procesamiento de la memoria y de la modulación del dolor, entre otras funciones. Además están presentes en ciertos órganos y tejidos periféricos, como glándulas endocrinas, glándulas salivales, leucocitos, bazo, corazón y en determinadas zonas de los aparatos reproductor, urinario y gastrointestinal⁽⁹⁾.

Los CB2 se encuentran principalmente en las células inmunitarias, entre ellas los leucocitos, el bazo y las amígdalas. Una de las funciones es la modulación de la liberación de las citoquinas, responsables de la inflamación y la regulación de dicho sistema. La activación de este tipo de receptores no genera efectos psicoactivos, por eso es punto de investigación para su uso medicinal ⁽⁹⁾.

Cannabinoides

Son aquellos compuestos que van a interactuar con los receptores y desarrollar las funciones del mismo. Podemos definir los endocannabinoides como moléculas que se producen en el interior de los animales, por ende los ligandos endógenos de estos receptores. Son ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga, derivados de los fosfolípidos de membrana, específicamente del ácido araquidónico. La anandamida (AEA) y el 2-araquidonilglicerol (2-AG) son los principales⁽⁹⁾.

Por otro lado encontramos los denominados fitocannabinoides que son aquellos que se encuentran en la planta de marihuana. Se han hallado más de 60 fitocannabinoides, que se distinguen principalmente por su estructura, potencia y afinidad de receptores. Los principales son Δ^9 -THC y CBD.

El CBD, carece de propiedades psicoactivas, no genera efectos eufóricos y no posee riesgos de abuso de consumo. El efecto farmacológico no se asocia con los receptores de cannabinoides recientemente mencionados. Estos se asocian a vías celulares relacionadas con canales iónicos, neurotransmisores y transportadores de membrana.

También existen los cannabinoides sintéticos. Los mismos pueden ser más potentes que los cannabinoides naturales, por tener mayor afinidad por los receptores. “Estos compuestos son diseñados como herramientas para la caracterización estructural de los receptores cannabinoides, con la característica de presentar propiedades similares a los cannabinoides naturales y sobre la base del reconocimiento de la estructura química de los fitocannabinoides”^(6,10).

Usos medicinales en pediatría

Uno de los principales usos de los DCM en niños y adolescentes es en la epilepsia farmacorresistente. Entre un 20 a 30% de las personas presentan formas refractarias de epilepsia, definidas como aquellas que no mejora su sintomatología a pesar del uso de dos o más fármacos antiepilépticos (FAE) correctamente seleccionados (a dosis máximas) y en combinación con otros tratamientos como la dieta cetogénica o la estimulación eléctrica vagal⁽⁴⁾.

El grupo más grave de síndromes epilépticos son aquellos que se asocian a la refractariedad de las crisis, un deterioro del desarrollo cognitivo y comportamental, así como una alta mortalidad. La gran afectación de la calidad de vida tanto del niño así como de sus cuidadores, ha llevado a mayor investigación dentro de esta población, motivada por la búsqueda de nuevas opciones, luego de haber probado numerosas terapéuticas sin un resultado satisfactorio.

En Uruguay en 2017 se aprueba Epifractán®, fármaco cuyo principio activo es CBD y su indicación aprobada es el tratamiento de tercera línea de epilepsias refractarias en la infancia. Sin embargo, con la esperanza de poder encontrar alivio para otras patologías o síntomas que también afectan significativamente la calidad de vida, se hace uso off label de este fármaco, en síntomas molestos asociados al trastorno del espectro autista (TEA), vómitos vinculados a quimioterapia, dolor, entre otras⁽⁴⁾.

3. Objetivo

Analizar la evidencia científica disponible acerca de la eficacia y seguridad del uso de DCM en niños y adolescentes.

4. Metodología

Se realizó una búsqueda bibliográfica sobre usos medicinales de los DCM en niños y adolescentes entre los meses de abril - noviembre de 2020.

Se excluyeron estudios relacionados al uso recreativo o no medicinal y en población adulta. No se aplicó restricción por idioma.

Fueron consultadas las bases de datos MEDLINE (PubMed) y Timbó.

Las palabras clave utilizadas fueron: “antiepileptics”, “epilepsy”, “seizure”, “medical marijuana”, “cannabis”, “cannabidiol”, “pain”, “autistic spectrum disorder”, “nausea and vomiting”, “chemotherapy”, “children” combinadas de diferentes formas mediante el uso de operadores booleanos.

La búsqueda se subdividió considerando cuatro indicaciones de DCM en niños y adolescentes: epilepsia refractaria, otros síntomas neurológicos o psiquiátricos, síntomas gastrointestinales y dolor.

Para los cuatros subgrupos se utilizaron los mismos filtros, Niños: 0-18 años, Últimos 10-15 años.

Además de la recolección inicial de los datos, se obtuvieron estudios relevantes a partir de las referencias de los estudios hallados en la primera búsqueda.

Se analizó el título y resumen de todos los tipos de estudios que vinculan el uso de DCM con la población pediátrica. Posteriormente se realizó el análisis completo de cada artículo incluido.

En el subgrupo epilepsia se analizaron las siguientes variables: autores, año y título, tipo de epilepsia, población, intervención, variable primaria, resultados y eventos adversos (EA). En los otros subgrupos se analizaron las siguientes variables: autores, año y título, población, uso o indicación, intervención, resultados y EA.

Se utilizó estadística descriptiva para la presentación de los resultados.

5. Resultados

Se encontraron un total de 703 estudios sobre uso de DCM en población pediátrica, de estos 62 cumplieron los criterios de inclusión. Los mismos fueron organizados en cuatro subgrupos terapéuticos. Las tablas 1,2,3 y 4 presentan dicha información ordenada por grado de evidencia. A continuación, se detallan los resultados obtenidos.

a. Epilepsia refractaria

La búsqueda sobre epilepsia refractaria arrojó un total de 442 artículos. De estos, 42 fueron seleccionados en base al título y resumen para la revisión del texto completo. Dos fueron excluidos por corresponder a protocolos y 1 por imposibilidad de acceder al texto completo. Adicionalmente se accedió a 7 artículos a través de las referencias de los primeros. También la

búsqueda de epilepsia refractaria aportó resultados sobre otros trastornos neurológicos detallados en la siguiente categoría.

Se analizaron 46 artículos, 5 corresponden a revisiones sistemáticas, 2 de ellas con metaanálisis, 17 a estudios experimentales y dentro de estos 3 ensayos clínicos aleatorizados (ECA), 11 a estudios observacionales, 12 a revisiones narrativas y 1 a opinión de expertos.

La mayoría de los artículos refieren a encefalopatías epilépticas, definidas como “un grupo de síndromes epilépticos resistentes al tratamiento que comienzan en la infancia y que se asocian con convulsiones frecuentes y pobre desarrollo cognitivo, comportamental y social, así como estancamiento o regresión del desarrollo”⁽⁷⁾. Los principales tipos de epilepsia estudiados fueron los síndromes de Dravet (SD) y Lennox–Gastaut (SLG). Otras etiologías menos estudiadas fueron el síndrome de Doose, espasmos infantiles, crisis parciales migratorias malignas de la infancia, encefalopatía hipóxica isquémica, síndrome epiléptico asociado a infección febril, complejo de esclerosis tuberosa y síndrome de Sturge Weber ^(7,10–22).

Según una opinión de expertos que incluye 12 neurólogos de Canadá, se considera el uso del DCM luego de un fracaso de al menos dos FAE, aunque un estudio de Elliot cuestiona la instancia en que se inicia el tratamiento⁽²³⁾.

Las revisiones narrativas, incluyeron estudios tanto en población pediátrica como en adultos, con un variado arsenal de DCM, siendo los principales CBD y THC. Dentro de ellas, 10 reportan una disminución en la frecuencia de crisis, y 3 mencionan además mejoras en distintos dominios como ánimo, estado de alerta, comportamiento, lenguaje, habilidades motoras y sueño.

Los EA fueron similares en todas las revisiones, siendo más frecuentes somnolencia, fatiga y diarrea^(7,24–34).

Los estudios observacionales analizados involucran encuestas online a padres, reportes de un caso o series de casos, así como varias revisiones retrospectivas de historias clínicas de pacientes con ER tratados en distintos centros. La mayoría de las intervenciones consisten en una combinación de THC, CBD y otros DCM en distintas proporciones, siempre predominando el CBD. Todos estos estudios reportaron una disminución variable en la frecuencia de crisis, 3 de ellos logrando la ausencia total de crisis en un porcentaje menor de pacientes. Aun cuando la frecuencia de crisis no se vio tan afectada con el tratamiento instaurado, en algunos casos se informó menor vigor de las mismas, menor duración y menor tiempo de recuperación.

También fueron reportados beneficios adicionales con el uso de DCM, como ser mejoría del estado de alerta, del humor y del descanso, raramente reportados con el uso de otros FAE en pacientes pediátricos. Sumado a esto, Press et al ⁽¹⁵⁾ y Tzadok et al ⁽²¹⁾ reportaron mejoras en el comportamiento, lenguaje y habilidades motoras. Otros beneficios observados fueron mejoras en el apetito, menor uso de medicación de rescate, menos visitas al hospital y a la emergencia. En pacientes con parálisis cerebral se reportó además una mejoría de la espasticidad^(10,11,15,16,19,21,22,35-38).

En relación a los tratamientos previos, varios estudios mencionan el uso de hasta 10 o más FAE, asociando otras terapias como dieta cetogénica, estimulación vagal y la cirugía resectiva para el control de las crisis sin lograr la mejoría deseada. Tras el inicio del tratamiento con DCM, estos estudios reportaron una reducción en el número de FAE utilizados. Porter y Jacobson⁽¹⁰⁾ informaron además una “notable ausencia de muchos efectos secundarios comúnmente asociados con estos fármacos, como irritabilidad, insomnio y comportamiento agresivo”^(10,11,16,22,36,37).

Respecto a los estudios experimentales no controlados ni aleatorizados, en todos fue evaluada la eficacia de los DCM mediante la frecuencia de la crisis, siendo la variable primaria más estudiada. Dos de estos evaluaron a su vez, la seguridad a largo plazo, mientras otro evaluó la calidad de vida^(17,39,40).

La mayoría de las intervenciones consistían de un único grupo, sin ciegos, en las que los pacientes recibían dosis variables de DCM para el tratamiento de diferentes tipos de epilepsia refractaria, siendo en mayor medida el SD y SLG. Principalmente se administró CBD en altas concentraciones, donde lo más utilizado fue la marca comercial Epidiolex®. Tres utilizaron CBD:THC en proporciones 50:1, 1:20 y 5:3^(2,41,42).

Todos los estudios experimentales reportaron disminución de la frecuencia de las crisis.

Los estudios que analizaron la calidad de vida por medio de scores estandarizados, como el Quality of Life in Childhood Epilepsy (QOLCE), informaron mejoras en la calidad de vida global. Los pacientes y/o su tutores evidenciaron mayores niveles de energía, disminución de la fatiga, mejoras en la memoria y en funciones cognitivas. A su vez observaron efectos positivos sobre el estado de ánimo, mejoras en el comportamiento y en las interacciones sociales ^(12,40,41,43).

Al igual que en los estudios observacionales, la mayoría de la población estudiada recibió múltiples tratamientos previos. Al momento de la intervención se reportó una media de 3 o más FAE, los más utilizados fueron: ácido valproico, clobazam y levetiracetam.

En cuanto al perfil de seguridad, se destacó como principal EA la somnolencia, estando presente en todos los estudios experimentales y con gran incidencia en cada población estudiada. La diarrea fue el segundo EA más frecuente. Otros fueron disminución del apetito, crisis epilépticas, vómitos y aumento de transaminasas. Szaflarski et al y Huntsman et al reportaron asociación entre somnolencia y uso concomitante de clobazam, así como la resolución de dicho síntoma al reducir la dosis de este FAE^(41,43).

En algunos estudios, el aumento de las enzimas hepáticas se observó principalmente en pacientes que recibían ácido valproico. En otros estudios esta alteración apareció únicamente en los pacientes que recibían dicho fármaco. La disminución de la dosis de ambos fármacos contribuyó con la normalización de estos valores ^(17,41,44,45).

Los EA, en particular somnolencia y diarrea, tienden a presentarse a dosis altas, principalmente mayores de 20 mg/kg/día. A su vez parecen tener una mayor tendencia a manifestarse en el tratamiento a corto plazo en comparación con a largo plazo⁽³⁹⁾.

Los 3 ensayos clínicos controlados (ECC) incluidos tuvieron una duración de 14 semanas, usaron el mismo compuesto (CBD 100mg/mL: Epidiolex®), misma dosis y vía de administración. Se trata de estudios doble ciego, multicéntricos y multinacionales con diseños muy similares. Todos incluyen un período de 4 semanas previo a la intervención, durante el cual se mantuvieron estables todos los otros tratamientos. Los FAE más frecuentes fueron clobazam y valproato⁽⁴⁶⁻⁴⁸⁾.

La variable primaria en todos los casos fue la frecuencia de crisis epilépticas. El resto de las variables fueron evaluadas de forma muy similar, incluyendo las escalas Caregiver Global Impression of Change (CGIC), Patient/Caregiver Global Impression of Seizure Duration (P/CGICSD), QOLCE, Vineland Adaptive Behavior Scales y Columbia Suicide Severity Rating Scale.

Dos de los estudios valoraron el impacto del CBD en un tipo específico de crisis del SLG en niños y adultos (drop seizures), mientras que 1 de ellos evalúa su efecto sobre todos los tipos de crisis en población pediátrica con SD.

En cuanto a los resultados, los 3 estudios mostraron una disminución significativa en la frecuencia de crisis mensuales con CBD comparado con placebo. Los EA más frecuentes fueron somnolencia, diarrea y alteraciones del apetito. En todos hubo abandono por EA, en mayor medida en los grupos que recibían placebo y en especial a dosis más altas⁽⁴⁶⁻⁴⁸⁾.

En el estudio de Devinsky *et al* en 2017⁽⁴⁶⁾, se observó una disminución de 12,4 a 5,9 en la media de crisis epilépticas mensuales con CBD, comparado con 14,9 a 14,1 en la media con placebo (95% IC, -41.1 to -5.4; P=0.01). Thiele *et al*, en 2018⁽⁴⁸⁾, observó una reducción en la

frecuencia mensual de crisis epilépticas, con un porcentaje de reducción de 43,9% (IQR -69.6 to -1.9) en el grupo de CBD y 21,8% (IQR -45.7 to 1.7) en el grupo placebo. Devinsky *et al* en 2018(47) utilizó dos dosis diferentes de CBD, donde se evidenció que ambas dosis de CBD fueron más efectivas que el placebo en la disminución de crisis mensuales. A dosis más altas (20 mg/kg/día) se encontró mayor disminución en la frecuencia de crisis^(46,48,49).

Estos 3 ECA fueron incluidos en todas las revisiones sistemáticas seleccionadas. Otros ECA incluidos excedían los criterios temporales de búsqueda, estudiaban los efectos sobre adultos o no estaban disponibles para su lectura. Según los autores, CBD posee un perfil antiepiléptico de amplio espectro, observaron una mejora significativa en el control de la frecuencia de crisis convulsivas y no convulsivas en SLG. En SD relataron una mejoría significativa en el control de la frecuencia de crisis convulsivas, no así en crisis no convulsivas, aunque estas sí mejoraron con el aumento de la dosis. Sugirieron que en el SD el uso de CBD podría ser específico para crisis convulsivas. Las dosis mayores mostraron un aumento significativo en la tasa de respuesta para las crisis epilépticas, considerando que podría existir una relación dosis respuesta. Los autores recomendaron una dosis inicial de 10 mg/kg/d de CBD y de no existir mejoría clínica, titular hasta 20 mg/kg/día, mediante incrementos semanales de 2,5 mg/kg/día^(14,18,50-52).

A pesar de que los resultados no fueron estadísticamente significativos, se reportaron mejoras en la calidad de vida, en el humor, habilidades sociales y cognitivas, comportamiento, estado de alerta, lenguaje, sueño, apetito, habilidades motoras y disminución de la autoestimulación⁽⁵²⁾.

El perfil de seguridad, demostró que el abandono de tratamiento con CBD tuvo tasas comparables o inferiores a otras FAE. Reportaron EA leves a moderados identificando una tendencia clara en su aparición con el aumento de la dosis, siendo más prevalentes a corto plazo. Algunos de los EA presentes en el tratamiento con CBD pueden deberse a interacciones farmacológicas con los FAE. La somnolencia, fue uno de los EA más frecuentemente reportados en la mayoría de los artículos, la combinación de CBD y clobazam, puede generar interacción cruzada a nivel hepático y aumentar los niveles plasmáticos del metabolito activo de clobazam, pudiendo generar dichos síntomas. En estos casos se puede considerar la reducción de dosis del clobazam. A pesar del uso concomitante de ambos fármacos la eficacia del CBD no parece ser alterada. La mayoría de los pacientes con elevación de las enzimas hepáticas recibían ácido valproico concomitantemente, en algunos casos la discontinuación de este último, generó la normalización de los valores, esto puede ser explicado por el efecto aditivo en las transaminasas de ambos fármacos, entre las conductas terapéuticas podrían realizarse ajustes de

la dosis, suspensión del fármaco y/o monitorización del paciente en caso de hepatotoxicidad aguda⁽⁵¹⁾.

b. Otras afectaciones neurológicas y psiquiátricas

b.1 Trastorno del espectro autista

Se encontraron 32 artículos sobre uso de DCM en niños con TEA, de los cuales 27 fueron excluidos. Se seleccionaron 5 artículos sobre TEA, todos estudios observacionales, 2 retrospectivos y 3 prospectivos.

En relación a los estudios retrospectivos Aran *et al*⁽⁵³⁾ evaluó un grupo de 60 niños con TEA y comportamientos disruptivos, demostrando mejoras considerables de la comunicación en 28 pacientes, de la ansiedad en 23 y del comportamiento en 17. Debido a EA o baja eficacia, 16 niños abandonaron el tratamiento.

En 2020, Mojdeh *et al*⁽⁵⁴⁾ publicaron un estudio de tipo cohorte retrospectivo, en el cual se incluyeron 32 niños con TEA, se utilizaban DCM de diferentes presentaciones y concentraciones, para tratar la agresión y epilepsia asociada. De estos, 29 pacientes lograron disminuir las crisis epilépticas y 19 la agresión.

Con respecto a los prospectivos, Barchel *et al*⁽⁵⁵⁾ realizaron un seguimiento de 53 niños con TEA, utilizando DCM con concentraciones y dosis específicas. Los datos de seguimiento se basaron en reportes de padres o tutores. Reportaron mejoría en: trastornos del sueño en 38 casos, episodios de autolesión, rabia e hiperactividad en 36, y 8 mejoraron la ansiedad⁽⁵⁵⁾.

Otro estudio incluyó 188 niños, todos tratados con DCM en presentación de aceite, a dosis y concentraciones de CBD, THC, cannabicromeno (CBC), cannabigerol (CBG), canabidivarina (CBDV) y cannabinoles (CBN) específicas y reguladas. Se evaluó: calidad de vida, estado de ánimo y capacidad para realizar actividades de la vida diaria, antes de comenzar y a los seis meses de tratamiento, observándose mejoría en las tres áreas de 35,5%, 21,5% y 15,6% respectivamente. Además se evidenció mejoría en la calidad de sueño y aumento de la concentración de los pacientes. En términos generales, de los 188 pacientes, 30,1% reportó una mejoría significativa, 53,7% mejoría moderada, mientras que 8,6% no reportó cambios⁽⁵⁶⁾.

Fleury *et al*⁽⁵⁷⁾, reportaron una mejoría global del 60% en niños tratados con CBD:THC con concentraciones y dosis reguladas. Las indicaciones eran diversas: tratamiento de trastorno por déficit de atención e hiperactividad, déficit cognitivo, déficits motores, déficits de

comunicación e interacción social, déficit de autonomía, trastornos del comportamiento, trastornos del sueño y convulsiones. Además, en 5 pacientes que también tenían epilepsia disminuyeron las crisis, 3 pacientes suspendieron el tratamiento a las 2 semanas y 15 lo continuaron durante 6 a 9 meses⁽⁵⁷⁾.

Dentro de los EA observados en todos los estudios, se destacan somnolencia, irritabilidad, inquietud y alteraciones en el apetito. En menor medida se encontraron otros trastornos del sueño, diarrea, y alteraciones del peso⁽⁵³⁻⁵⁷⁾.

b.2 Espasticidad

Sobre espasticidad se encontraron 20 artículos, de los cuales 2 cumplieron con los criterios de inclusión para revisión a texto completo. Se analizó 1 estudio observacional y 1 revisión narrativa que incluía 5 artículos (1 reporte de caso, 2 series de casos y 2 ensayos clínicos).

La revisión realizada en 2018 por Nielsen *et al*⁽⁵⁸⁾, incluyó 117 personas de 3 a 27 años, con diferentes afecciones que cursan con espasticidad. Los resultados de cada estudio incluido se detallan a continuación: en una serie de 8 niños con espasticidad y epilepsia se evaluó el efecto a través de reportes de padres o tutores, sin estandarizarse. En general se informa un efecto positivo de dronabinol en la espasticidad, distonía y estado de alerta. Libzon *et al*, compararon dos formulaciones de aceite (CBD:THC relación 6:1 y 20:1) en 20 niños que presentaban trastornos motores complejos, como distonía y espasticidad, el estudio no contó con controles de placebo y la aleatorización fue poco clara. Se observó una mejoría general en ambas afectaciones. Turner *et al* incluyeron 72 niños con espasticidad, tratados con THC:CBD y un grupo placebo, evaluando de forma estandarizada. No se obtuvo diferencia significativa frente a la espasticidad. En general, la revisión reportó como EA afecciones cognitivas o conductuales, diarrea, alteración del apetito y sueño⁽⁵⁸⁾.

El estudio observacional seleccionado, también parte de la revisión narrativa previamente comentada, es de tipo retrospectivo e incluyó a 16 pacientes de cuidados paliativos pediátricos con enfermedades neurológicas complejas y espasticidad, administrando dronabinol. Se observó mejoría de la espasticidad en 12 de ellos, en 2 no se observó efecto y en 2 el tratamiento no fue eficaz. Los EA más frecuentes reportados fueron vómitos e inquietud⁽⁵⁹⁾.

b.3 Estres post-traumatico

Se halló un reporte de caso publicado por Shannon et al⁽⁶⁰⁾ en el año 2016. A una niña de 10 años con diagnóstico de estrés postraumático a raíz de abusos sexuales, se le indicó una prueba de suplementos de CBD en aceite 25 mg por día, administrada previo a dormir, y en caso de presentar ansiedad 6-12 mg de CBD en spray sublingual. Se evaluó mediante el uso de scores estandarizados. Se observó una mejoría mantenida de la ansiedad y sueño durante 5 meses. No se reportaron EA.

c. Afectaciones gastrointestinales

c.1 Vómitos asociados en niños oncológicos

Se hallaron 204 artículos, de los cuales 4 cumplían los criterios de inclusión. Uno corresponde a opinión de expertos, 2 a revisiones narrativas y otro a estudio experimental⁽⁶¹⁻⁶⁴⁾.

Ananth et al⁽⁶¹⁾ y Rod Rassekh et al⁽⁶⁴⁾, una revisión narrativa y una opinión de expertos respectivamente, concluyeron que se necesita desarrollar mayor evidencia respecto al uso DCM y no recomienda su prescripción. Algunos EA reportados fueron taquicardia, hipertensión, xerostomía, inyección conjuntival y somnolencia

El estudio experimental realizado en 2019 por Ofir et al⁽⁶³⁾, con 50 niños, adolescentes y adultos jóvenes con diferentes tipos de cáncer, reveló que el 80% reportaron resultados positivos, buena tolerancia y pocos EA. Los DCM se ofrecían como alternativa a los pacientes, con mal control de síntomas bajo tratamiento convencional afectando significativamente la calidad de vida. La vía de administración se escogió de forma individualizada según edad y preferencia. La dosis fue de 20 mg/mes de CBD en todos los casos, en pacientes seleccionados la misma se aumentó por encima del valor estándar. Se evidenció mejoría en la calidad del sueño, aumento del apetito, disminución de vómitos y mayor bienestar general, sin especificar vía de administración o forma de presentación. Los EA más frecuentes con la vía inhalatoria fueron crisis de ansiedad, odinofagia, dolor abdominal, fatiga extrema y desorientación. No se reportaron EA con aceite.

c.2 Enfermedad inflamatoria intestinal

Se encontraron 2 revisiones narrativas y 1 estudio observacional.

Hoffenberg *et al*⁽⁶⁵⁾ informaron que 30 al 40% de los pacientes portadores de enfermedad inflamatoria intestinal (EII) que recibían extractos de cannabis, tenían mejoría de su sintomatología: dolor abdominal, aumento del apetito y peso, reducción de náuseas, vómitos y frecuencia de las deposiciones. Se observó una posible acción indirecta en la inflamación intestinal y probablemente en la microbiota, pero no se encontró un efecto directo en la patogenia de la enfermedad. Este autor y sus colaboradores realizaron en 2019 un estudio observacional descriptivo que incluyó 82 niños con EII, 15 se trataban con DCM. Se observó en 4 pacientes mejoría en la calidad de sueño, en otros 4 mejoría de las náuseas y en otros 4 aumento del apetito. No se informaron cambios en el peso ni se reportaron EA.

Por otra parte, Halbeijer *et al*⁽⁶⁶⁾ informa en otra revisión narrativa, que si bien los DCM pueden utilizarse para el tratamiento de la EII, no es posible recomendarlo dado el bajo nivel de evidencia científica actual.

d. Dolor

Sobre el uso de DCM para el dolor se encontraron 5 artículos, excluyéndose 3. Se evaluaron 2 estudios, 1 reporte de casos y 1 revisión narrativa.

El estudio de Rudich *et al*⁽⁶⁷⁾, un reporte de casos del año 2003, evaluó el efecto del dronabinol en 2 adolescentes con dolor neuropático. Solamente en uno de ellos se evidenció disminución de la intensidad del dolor, con una mejoría de 45%. En cambio, ambos pacientes percibieron mejoras en el estado de ánimo, sueño, actividades de la vida diaria, rendimiento académico y las relaciones. La dosis de dronabinol administrada comenzó con 5 mg/día, con aumentos de 5 mg hasta obtener una respuesta clínica, (dosis máxima utilizada 25 mg/día). Luego de 4 meses de tratamiento se dejó de observar mejoría en la intensidad del dolor. Aunque no se observaron mejoras significativas, ambos pacientes relataron una disminución en la intensidad del dolor. Los EA fueron aumento del apetito, somnolencia matutina, aturdimiento y disforia, que desaparecieron al disminuir la dosis.

La revisión narrativa realizada por Woo *et al*⁽⁶⁸⁾, en el año 2020, incluyó estudios con pacientes de 0 a 24 años. Se analizó el reporte de casos de Rudich *et al*, mencionado anteriormente, y un estudio no controlado de 25 pacientes de 1 a 17 años que estudió CBD y THC en formulaciones de aceite; luego de 5 meses obtuvieron una mejoría del dolor y en su enfermedad de base específicamente en la distonía, espasticidad, función motora, calidad de

vida, estado de ánimo, apetito y sueño. En 5 de los 25 pacientes se presentaron EA como cambios de comportamiento, somnolencia y aumento de las crisis epilépticas^(67,68).

6. Discusión

El interés científico respecto al uso de DCM en población pediátrica ha experimentado su mayor crecimiento en la última década, con un incremento del número de estudios clínicos de mayor calidad en los últimos 5 años⁽⁶⁹⁾.

Esta revisión narrativa se enmarca en una de las líneas de trabajo que desarrolla el Departamento de Farmacología y Terapéutica de la Facultad de Medicina de la UdelaR.

La indicación principal y con mayor evidencia disponible de DCM es epilepsia refractaria. Los DCM se han abierto paso rápidamente en el tratamiento de esta enfermedad, siendo considerados al día de hoy como una alternativa terapéutica de tercera línea. La evidencia disponible lleva a cuestionarse que a futuro puedan tener un ascenso en la línea de tratamiento, lo que podría incluso reducir la necesidad de uso de otros FAE o retrasar su inicio. Sin dudas esta posibilidad requiere más análisis y evidencia antes que llegue a las recomendaciones clínicas.

La vía de administración más utilizada en todos los estudios analizados fue la vía oral y la presentación más utilizada fue el aceite. Como ventaja presenta mayor duración del efecto con igual dosis y evitar la sobredosificación, ya que permite el conteo por gotas. Estos son los más comercializados (tanto para uso farmacéutico como artesanal) y tienen mejor perfil de seguridad. Se requiere mayor investigación sobre la dosis y formulaciones óptimas. Estos datos también aportarían información muy valiosa para hacer recomendaciones más precisas sobre el uso de DCM.

De los estudios que arrojan mayor evidencia, Epidiolex® (CBD-purificado) fue el DCM más utilizado. Esto se debe a que es el único aprobado por la FDA y contiene concentraciones fijas, lo que permite indicaciones y dosis más exactas⁽⁴⁶⁻⁴⁸⁾.

Sería interesante también contar con estudios que evalúen el beneficio y seguridad de las combinaciones de cannabinoides. Existen estudios pre clínicos que sugieren una eficacia mayor al usar una mezcla de cannabinoides comparado con el uso de éstos en forma individual (entourage effect). Un estudio reciente habla del uso de THC:CBD y muestra similar eficacia con mejor perfil de EA que el CBD purificado en un número pequeño de pacientes. Sin

embargo aún preocupa a la comunidad médica el potencial daño de los DCM en esta población, especialmente del THC y sus efectos en el cerebro inmaduro^(2,7,41).

La difusión del impacto de los DCM en la calidad de vida en las indicaciones analizadas, sobre todo epilepsia, ha generado interés sobre su lugar en otras patologías, sin embargo, debido a la no aprobación mundial para dichos usos, hay una gran limitación en la realización de investigaciones con buena calidad de evidencia, dificultando aún más la indicación en población pediátrica debido a su tradicional condición de “huérfanos terapéuticos”. Esto se ve reflejado en esta revisión, ya que específicamente en las indicaciones “no epilepsia” se halló solo 1 estudio experimental y no se halló ningún ECC, demostrando baja evidencia científica. En los últimos años han publicado nuevas investigaciones que exploran los beneficios de los DCM en otras patologías o síntomas no deseados. Entre estos se destacan los síntomas neurológicos como espasticidad, distonías, trastorno del sueño; síntomas psiquiátricos como impulsividad, rabia, irritabilidad, ansiedad; síntomas gastrointestinales como los vómitos inducidos por quimioterapia, dolor abdominal y alteraciones del tránsito vinculadas a la EII; así como también para el abordaje terapéutico del dolor crónico. Hasta el momento estos estudios son escasos, incluyen pequeñas y diversas poblaciones de niños y adolescentes, a las que se les proporcionó variados DCM en dosis poco sistematizadas. Otras debilidades encontradas constituyen la falta de comparación con fármacos de primera línea utilizados para tratar dichas afecciones, así como la carencia de seguimiento a largo plazo de los niños incluidos. Estas dificultades llevan a que los principales autores analizados no recomienden el uso sistemático de DCM como primera línea terapéutica hasta consolidar mayor evidencia respecto al beneficio y valorar con mayor objetividad los posibles EA a corto y largo plazo, lo que impresiona como muy razonable.

Mayormente se utilizaron intervenciones de aceite de CBD:THC a dosis variables, e incluso en muchos casos se combinaron vías de administración de uso oral (en aceite o cápsula), inhalado, vaporizado, etc. La diversidad de presentaciones es una gran limitante a la hora de valorar factores de gran importancia como eficacia, seguridad, y farmacocinética.

El uso de DCM en población pediátrica representa un desafío terapéutico. Estos compuestos comenzaron a usarse primero por la población, de modo muchas veces artesanal, antes que fueran (por lo menos parcialmente) aceptados por la comunidad médica y que tuvieran desarrollo comercial industrial. A estos productos, a quienes se les atribuye una posible efectividad terapéutica, han recorrido el camino inverso a los medicamentos convencionales⁽²³⁾.

Los DCM tienen efectos beneficiosos conocidos y algunos aún desconocidos o parcialmente conocidos. Se requiere de la máxima investigación y análisis para determinar su lugar en la terapéutica, y la máxima atención regulatoria y normativa, para que sus potenciales beneficios no se vean afectados por los prejuicios y problemas derivados del uso recreativo, tanto el enmarcado en la normativa vigente como el que se hace por fuera de ésta.

8- Conclusiones

Según lo expuesto, hay evidencia suficiente que apoya el uso de cannabis medicinal para el tratamiento de la epilepsia refractaria asociada a los síndromes de Dravet y Lennox Gastaut. Se requieren más ensayos clínicos controlados que evalúen la eficacia y seguridad a largo plazo, en otras etiologías y los beneficios de las combinaciones de cannabinoides.

En cuanto a las otras indicaciones analizadas, si bien los datos parecen alentadores, aún no existe evidencia sólida sobre su eficacia y seguridad. Se considera prioritaria la realización de estudios clínicos de alta calidad metodológica para seguir avanzando en estas áreas.

Con este trabajo se pretende visibilizar la necesidad de seguir investigando y aprovechar el contexto normativo con el que cuenta el cannabis y sus derivados en nuestro país.

Referencias bibliográficas

1. Jácome A. Cannabis medicinal. Rev Med. 2014;36(3):293–7.
2. McCoy B, Wang L, Zak M, Al-Mehmadi S, Kabir N, Alhadid K, et al. A prospective open-label trial of a CBD/THC cannabis oil in dravet syndrome. Ann Clin Transl Neurol. 2018 Sep 1;5(9):1077–88.
3. Ley Nº 19.172: Marihuana y sus Derivados: control y regulación del estado de la importación, producción, adquisición, almacenamiento, comercialización y distribución. Montevideo 7 de enero de 2014. Disponible en: <https://legislativo.parlamento.gub.uy/temporales/leytemp668768.htm>
4. Santis DA De, Speranza DN. Uso de cannabis medicinal en las epilepsias. 2019;(6):152–6.
5. DCM monografías anteriores, boletines, archivos-20201107T212554Z-001.
6. Gonzalo A, Arriaga SN, Joaquín C, Galia E, Carolina F, Fajardo MC, et al. MARIHUANA MEDICINAL LUCES Y SOMBRAS.
7. Huntsman RJ, Tang-Wai R, Shackelford AE. Cannabis for Pediatric Epilepsy. Vol. 37, Journal of Clinical Neurophysiology. Lippincott Williams and Wilkins; 2020. p. 2–8.
8. Monografía 2019 Caracterización y farmacovigilancia activa de una población de uruguayos.
9. Franjo Grotenhermen. Los cannabinoides y el sistema endocannabinoide. Cannabinoids. 2006;1(1):10–4.
10. Porter BE, Jacobson C. Report of a parent survey of cannabidiol-enriched cannabis use in pediatric treatment-resistant epilepsy. Epilepsy Behav. 2013 Dec;29(3):574–7.
11. Gofshteyn JS, Wilfong A, Devinsky O, Bluvstein J, Charuta J, Ciliberto MA, et al. Cannabidiol as a Potential Treatment for Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome (FIRES) in the Acute and Chronic Phases. J Child Neurol. 2017 Jan 1;32(1):35–40.

12. Hess EJ, Moody KA, Geffrey AL, Pollack SF, Skirvin LA, Bruno PL, et al. Cannabidiol as a new treatment for drug-resistant epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsia*. 2016 Oct 1;57(10):1617–24.
13. Kaplan EH, Offermann EA, Sievers JW, Comi AM. Cannabidiol Treatment for Refractory Seizures in Sturge-Weber Syndrome. *Pediatr Neurol*. 2017 Jun 1;71:18-23.e2.
14. Elliott J, DeJean D, Clifford T, Coyle D, Potter BK, Skidmore B, et al. Cannabis-based products for pediatric epilepsy: A systematic review. *Epilepsia*. 2019 Jan 1;60(1):6–19.
15. Press CA, Knupp KG, Chapman KE. Parental reporting of response to oral cannabis extracts for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2015 Apr 1;45:49–52.
16. Hussain SA, Zhou R, Jacobson C, Weng J, Cheng E, Lay J, et al. Perceived efficacy of cannabidiol-enriched cannabis extracts for treatment of pediatric epilepsy: A potential role for infantile spasms and Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsy Behav*. 2015 Jun 1;47:138–41.
17. Szaflarski JP, Bebin EM, Comi AM, Patel AD, Joshi C, Checketts D, et al. Long-term safety and treatment effects of cannabidiol in children and adults with treatment-resistant epilepsies: Expanded access program results. *Epilepsia*. 2018 Aug 1;59(8):1540–8.
18. Stockings E, Zagic D, Campbell G, Weier M, Hall WD, Nielsen S, et al. Evidence for cannabis and cannabinoids for epilepsy: A systematic review of controlled and observational evidence. Vol. 89, *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. BMJ Publishing Group; 2018. p. 741–53.
19. Saade D, Joshi C. Pure Cannabidiol in the Treatment of Malignant Migrating Partial Seizures in Infancy: A Case Report. *Pediatr Neurol*. 2015 May 1;52(5):544–7.
20. Devinsky O, Marsh E, Friedman D, Thiele E, Laux L, Sullivan J, et al. Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. *Lancet Neurol*. 2016;15(3):270–8.

21. 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*. 2016 Feb 1;35:41–4.
22. Sulak D, Saneto R, Goldstein B. The current status of artisanal cannabis for the treatment of epilepsy in the United States. *Epilepsy Behav*. 2017 May 1;70:328–33.
23. Elliott J, DeJean D, Potter BK, Coyle D, Clifford T, McCoy B, et al. Neurologists' perspectives on medical cannabis for pediatric drug-resistant epilepsy in Canada: A qualitative interview study. *Seizure* [Internet]. 2020;78(December 2019):118–26. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2020.04.002>
24. Devinsky O, Cilio MR, Cross H, Fernandez-Ruiz J, French J, Hill C, et al. Cannabidiol: Pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders. *Epilepsia*. 2014;55(6):791–802.
25. Chen JW, Borgelt LM, Blackmer AB. Cannabidiol: A New Hope for Patients With Dravet or Lennox-Gastaut Syndromes. Vol. 53, *Annals of Pharmacotherapy*. SAGE Publications Inc.; 2019. p. 603–11.
26. Espinosa-Jovel C. Cannabinoids in epilepsy: Clinical efficacy and pharmacological considerations. *Neurologia*. Spanish Society of Neurology; 2020.
27. Szaflarski JP, Martina Bebin E. Cannabis, cannabidiol, and epilepsy - From receptors to clinical response. Vol. 41, *Epilepsy and Behavior*. Academic Press Inc.; 2014. p. 277–82.
28. Paolino MC, Ferretti A, Papetti L, Villa MP, Parisi P. Cannabidiol as potential treatment in refractory pediatric epilepsy. Vol. 16, *Expert Review of Neurotherapeutics*. Taylor and Francis Ltd; 2016. p. 17–21.
29. Kalkach-Aparicio M, Cuéllar-Herrera M, Flores-Ramírez EL, Ruíz-Gadea P, Medina-Osti L, Trejo-Martínez D, et al. The use of cannabis as an antiepileptic treatment in Mexico: A review, bioethical analysis, discussion and position of the Hospital General de México Epilepsy Clinic. *Rev Médica del Hosp Gen México*.

2016 Apr;79(2):68–78.

30. Pickrell WO, Robertson NP. Cannabidiol as a treatment for epilepsy. *J Neurol*. 2017 Dec 1;264(12):2506–8.
31. Neale M. Efficacy and safety of cannabis for treating children with refractory epilepsy. Vol. 29, *Nursing children and young people*. 2017. p. 32–7.
32. Chen KA, Farrar MA, Cardamone M, Lawson JA. Cannabis for paediatric epilepsy: challenges and conundrums. *Med J Aust*. 2018 Feb 19;208(3):132–6.
33. Sanmartin PE, Detyniecki K. Cannabidiol for Epilepsy: New Hope on the Horizon? Vol. 40, *Clinical Therapeutics*. Excerpta Medica Inc.; 2018. p. 1438–41.
34. Asth L, Iglesias LP, De Oliveira AC, Moraes MFD, Moreira FA. Exploiting cannabinoid and vanilloid mechanisms for epilepsy treatment. *Epilepsy and Behavior*. Academic Press Inc.; 2019.
35. Suraev AS, Todd L, Bowen MT, Allsop DJ, McGregor IS, Ireland C, et al. An Australian nationwide survey on medicinal cannabis use for epilepsy: History of antiepileptic drug treatment predicts medicinal cannabis use. *Epilepsy Behav*. 2017 May 1;70:334–40.
36. Suraev A, Lintzeris N, Stuart J, Kevin RC, Blackburn R, Richards E, et al. Composition and use of cannabis extracts for childhood epilepsy in the Australian community. *Sci Rep*. 2018 Dec 1;8(1).
37. Hausman-Kedem M, Menascu S, Kramer U. Efficacy of CBD-enriched medical cannabis for treatment of refractory epilepsy in children and adolescents – An observational, longitudinal study. *Brain Dev*. 2018 Aug 1;40(7):544–51.
38. Neubauer D, Perković Benedik M, Osredkar D. Cannabidiol for treatment of refractory childhood epilepsies: Experience from a single tertiary epilepsy center in Slovenia. *Epilepsy Behav*. 2018 Apr 1;81:79–85.
39. Devinsky O, Nabhout R, Miller I, Laux L, Zolnowska M, Wright S, et al. Long-term cannabidiol treatment in patients with Dravet syndrome: An open-label extension trial. *Epilepsia*. 2019 Feb 1;60(2):294–302.

40. Rosenberg EC, Louik J, Conway E, Devinsky O, Friedman D. Quality of Life in Childhood Epilepsy in pediatric patients enrolled in a prospective, open-label clinical study with cannabidiol. *Epilepsia*. 2017 Aug 1;58(8):e96–100.
41. Huntsman RJ, Tang-Wai R, Alcorn J, Vuong S, Acton B, Corley S, et al. Dosage related efficacy and tolerability of cannabidiol in children with treatment-resistant epileptic encephalopathy: Preliminary results of the CARE-E study. *Front Neurol*. 2019;10(JUL).
42. Gherzi M, Milano G, Fucile C, Calevo MG, Mancardi MM, Nobili L, et al. Safety and pharmacokinetics of medical cannabis preparation in a monocentric series of young patients with drug resistant epilepsy. *Complement Ther Med*. 2020 Jun 1;51.
43. Szaflarski 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 Behav*. 2018 Oct 1;87:131–6.
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 Mar 1;60(3):419–28.
45. Pietrafusa N, Ferretti A, Trivisano M, de Palma L, Calabrese C, Carfi Pavia G, et al. Purified Cannabidiol for Treatment of Refractory Epilepsies in Pediatric Patients with Developmental and Epileptic Encephalopathy. *Pediatr Drugs*. 2019 Aug 1;21(4):283–90.
46. Devinsky O, Cross JH, Laux L, Marsh E, Miller I, Nabbout R, et al. Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *N Engl J Med*. 2017 May 25;376(21):2011–20.
47. 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 May 17;378(20):1888–97.
48. Thiele EA, Marsh ED, French JA, Mazurkiewicz MB, Benbadis SR, Joshi C, et

- al. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2018 Jan 1;391(10125):1085–96.
49. Devinsky O, Verducci C, Thiele EA, Laux LC, Patel AD, Filloux F, et al. Open-label use of highly purified CBD (Epidiolex®) in patients with CDKL5 deficiency disorder and Aicardi, Dup15q, and Doose syndromes. *Epilepsy Behav*. 2018 Sep 1;86:131–7.
 50. _ 2017. Shane Shucheng Wong. Medical cannabinoids in children and adolescents, a systematic review.
 51. Lattanzi S, Brigo F, Trinka E, Zaccara G, Cagnetti C, Del Giovane C, et al. Efficacy and Safety of Cannabidiol in Epilepsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. Vol. 78, *Drugs*. Springer International Publishing; 2018. p. 1791–804.
 52. de Carvalho Reis R, Almeida KJ, da Silva Lopes L, de Melo Mendes CM, Bor-Seng-Shu E. Efficacy and adverse event profile of cannabidiol and medicinal cannabis for treatment-resistant epilepsy: Systematic review and meta-analysis. Vol. 102, *Epilepsy and Behavior*. Academic Press Inc.; 2020.
 53. 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*. 2019 Mar 15;49(3):1284–8.
 54. Mostafavi M, Gaitanis J. Autism Spectrum Disorder and Medical Cannabis: Review and Clinical Experience. Vol. 35, *Seminars in Pediatric Neurology*. W.B. Saunders; 2020.
 55. 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 Co-morbidities. *Front Pharmacol*. 2019;9(JAN).
 56. Bar-Lev Schleider L, Mechoulam R, Saban N, Meiri G, Novack V. Real life Experience of Medical Cannabis Treatment in Autism: Analysis of Safety and Efficacy. *Sci Rep*. 2019 Dec 1;9(1).

57. Fleury-Teixeira P, Caixeta FV, da Silva LCR, Brasil-Neto JP, Malcher-Lopes R. Effects of cbd-enriched cannabis sativa extract on autism spectrum disorder symptoms: An observational study of 18 participants undergoing compassionate use. *Front Neurol.* 2019;10(OCT).
58. Nielsen S, Murnion B, Campbell G, Young H, Hall W. Cannabinoids for the treatment of spasticity. Vol. 61, *Developmental Medicine and Child Neurology.* Blackwell Publishing Ltd; 2019. p. 631–8.
59. Kuhlen M, Hoell JI, Gagnon G, Balzer S, Oommen PT, Borkhardt A, et al. Effective treatment of spasticity using dronabinol in pediatric palliative care. *Eur J Paediatr Neurol.* 2016 Nov 1;20(6):898–903.
60. Shannon S, Opila-Lehman J. Effectiveness of Cannabidiol Oil for Pediatric Anxiety and Insomnia as Part of Posttraumatic Stress Disorder: A Case Report. *Perm J.* 2016 Sep 1;20(4):108–11.
61. Ananth P, Ma C, Al-Sayegh H, Kroon L, Klein V, Wharton C, et al. Provider Perspectives on Use of Medical Marijuana in Children With Cancer [Internet]. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/>
62. Ananth P, Reed-Weston A, Wolfe J. Medical marijuana in pediatric oncology: A review of the evidence and implications for practice. Vol. 65, *Pediatric Blood and Cancer.* John Wiley and Sons Inc.; 2018.
63. Ofir R, Bar-Sela G, Weyl Ben-Arush M, Postovsky S. Medical marijuana use for pediatric oncology patients: single institution experience. *Pediatr Hematol Oncol.* 2019 Jul 4;36(5):255–66.
64. Rod Rassekh S. Urgent need for “EBMM” in pediatric oncology: Evidence based medical marijuana. Vol. 36, *Pediatric Hematology and Oncology.* Taylor and Francis Ltd; 2019. p. 253–4.
65. Hoffenberg EJ, McWilliams S, Mikulich-Gilbertson S, Murphy B, Hoffenberg A, Hopfer CJ. Cannabis oil use by adolescents and young adults with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2019 Mar 1;68(3):348–52.
66. Halbmeijer N, Groeneweg M, De Ridder L. Cannabis, a potential treatment option in pediatric IBD? Still a long way to go. Vol. 12, *Expert Review of*

Clinical Pharmacology. Taylor and Francis Ltd; 2019. p. 355–61.

67. Rudich Z, Stinson Rn J, Cpnj M, Jeavons M, Brown SC. Treatment of chronic intractable neuropathic pain with dronabinol: Case report of two adolescents. Vol. 8, Pain Res Manage. 2003.
68. Woo JJ, van Reekum EA, Rosic T, Samaan Z. <p>Children and Youth Who Use Cannabis for Pain Relief: Benefits, Risks, and Perceptions</p>. Adolesc Health Med Ther. 2020 May;Volume 11:53–61.
69. Elliott J, DeJean D, Clifford T, Coyle D, Potter B, Skidmore B, et al. Cannabis for pediatric epilepsy: Protocol for a living systematic review. Syst Rev. 2018 Jul 18;7(1).
70. Hoffenberg EJ, Newman H, Collins C, Tarbell S, Leinwand K. Cannabis and Pediatric Inflammatory Bowel Disease: Change Blossoms a Mile High. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2017 Feb 1;64(2):265–71.
71. Mitelpunkt A, Kramer U, Hausman Kedem M, Zilbershot Fink E, Orbach R, Chernuha V, et al. The safety, tolerability, and effectiveness of PTL-101, an oral cannabidiol formulation, in pediatric intractable epilepsy: A phase II, open-label, single-center study. Epilepsy Behav. 2019 Sep 1;98:233–7.
72. Libzon S, Schleider LBL, Saban N, Levit L, Tamari Y, Linder I, et al. Medical Cannabis for Pediatric Moderate to Severe Complex Motor Disorders. J Child Neurol. 2018 Aug 1;33(9):565–71.

Anexos

Tabla 1 • Uso de DCM en niños, niñas y adolescentes • Epilepsia refractaria

Autores / Año / Título	Tipo de epilepsia	Población	Intervención	Variable primaria	Resultados	Eventos adversos
Elliott, J et al ⁽²³⁾ 2020 Neurologists' perspectives on medical cannabis for pediatric drug-resistant epilepsy in Canada: A qualitative interview study	ER	Niños	CBD CBD:THC	Experiencias y perspectivas de uso de cannabis medicinal	Neurólogos recomendaron tratamiento con cannabis medicinal	-
Devinsky, O et al ⁽²⁴⁾ 2014 Cannabidiol: Pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders	ER SD SLG	Niños y adultos	CBD CBD:THC	Frecuencia de crisis	↓ leve frecuencia de crisis Existen datos suficientes para iniciar ensayos de eficacia y seguridad	Fatiga Somnolencia
Szaflarski, J et al ⁽²⁷⁾ 2014 Cannabis, cannabidiol, and epilepsy: From receptors to clinical response	ER SD SLG Retardo Mental	Niños y adultos	THC CBD CBD:THC	Frecuencia de crisis	↓ leve frecuencia de crisis	Somnolencia Fatiga Diarrea Alteraciones del apetito
Paolino, MC et al ⁽²⁸⁾ 2015 Cannabidiol as potential treatment in refractory pediatric epilepsy	SD SLG Sd. Doose Idiopática Espasmos infantiles ER MMPSI	Niños y adultos	CBD CBD:THC preparaciones artesanales	Frecuencia de crisis	↓ frecuencia de crisis Mejora estado de alerta ↓ de FAE	↑ de apetito Somnolencia Fatiga
Kalkach-Aparicio, M et al ⁽²⁹⁾ 2016 The use of cannabis as an antiepileptic treatment in Mexico: A review, bioethical analysis, discussion and position of the Hospital General de México Epilepsy Clinic	ER SD SLG	Niños y adultos	CBD	Frecuencia de crisis	↓ frecuencia de crisis Mejoras en comportamiento, lenguaje y habilidades motoras	Somnolencia Diarrea Mareos Fatiga ↓ de apetito
Pickrell, W et al ⁽³⁰⁾ 2017 Cannabidiol as a treatment for epilepsy	FIRES SD SLG	Niños y adultos	CBD	Seguridad y tolerancia	↓ frecuencia de crisis Tolerable, buen perfil de seguridad a corto plazo y eficaz para ER graves	Somnolencia ↓ del apetito y peso Diarrea Fatiga ↑ de las crisis, estatus epiléptico Alteración hepática
Neale, M et al ⁽³¹⁾ 2017 Efficacy and safety of cannabis for treating children with refractory epilepsy	SD SLG Sd. Doose Idiopática Espasmos infantiles	Niños y adultos	CBD CBD:THC	Frecuencia de crisis	↓ de crisis ↓ de FAE Mejora en el sueño, estado de alerta y ánimo	Somnolencia Alteraciones del apetito Diarrea Fatiga ↑ de crisis, estatus epiléptico ↑ de peso
Chen, KA et al ⁽³²⁾ 2018 Cannabis for pediatric epilepsy: challenges and conundrums	SD Espasmos infantiles SLG MMPSI	Niños y adultos	CBD CBD:THC THCA Otros DCM	Frecuencia de crisis	↓ variable de crisis	Vómitos, diarrea Anorexia ↑ de las crisis Sedación Alteración hepática
Sanmartín, PE et al ⁽³³⁾ 2018 Cannabidiol for Epilepsy: New Hope on the Horizon?	ER SD SLG	Niños y adultos	CBD CBD:THC	Eficacia	↓ Frecuencia de crisis Mejora del estado de alerta, lenguaje, comunicación, sueño y habilidades motoras	Leves a moderados (No específica)

Asth, L et al ⁽³⁴⁾ 2019 Exploiting cannabinoid and vanilloid mechanisms for epilepsy treatment	Crisis causadas por estímulos físicos, químicos y modificación genética SD SLG	Niños y adultos	Cannabinoides sintéticos CBD CBD:THC	Frecuencia de crisis	↓ crisis inducidas por cocaína ↓ crisis inducidas por PTZ ↓ severidad y duración de crisis ↓ significativa de crisis en pacientes con SD y SLG	Sedación ↓ del apetito Fatiga
Chen, JW et al ⁽²⁵⁾ 2019 Epidiolex (Cannabidiol): A new hope for patients with Dravet or Lennox-Gastaut Syndrome	SD SLG	Niños y adultos	CBD puro derivado de la planta	Frecuencia de crisis	↓ frecuencia crisis clave en cada etiología***	Somnolencia Náuseas, vómitos, diarrea ↓ del apetito y peso ↑ Transaminasas Fiebre
Huntsman, RJ et al ⁽⁷⁾ 2020 Cannabis for pediatric epilepsy	SD SLG	Niños y adultos	CBD CBD:THC (20:1) o (100:2) Otro DCM	Frecuencia de crisis mensuales	↓ de todos los tipos de crisis mensuales	Somnolencia, fatiga Diarrea, náuseas, vómitos ↓ del apetito ↑ Transaminasas
Espinosa-Jovel, C et al ⁽²⁶⁾ 2020 Cannabinoides en epilepsia: eficacia clínica y aspectos farmacológicos	ER	Niños y adultos	Cannabinoides al 100% Extractos de cannabis enriquecidos con CBD	Indicaciones Eficacia Seguridad	Los cannabinoides tienen propiedades anticonvulsivas Extractos enriquecidos con CBD pueden ser una alternativa eficaz y segura para tratar de ER Cannabinoides al 100% tiene evidencia científica más sólida para tratar ER	Mayoría leves y transitorios: Somnolencia, fatiga, irritabilidad, cambios de comportamiento Alteraciones del apetito y de peso Náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento ↑ Transaminasas Trombocitopenia
Porter, BE y Jacobson C ⁽¹⁰⁾ 2013 Report of a parent survey of cannabidiol-enriched cannabis use in pediatric treatment-resistant epilepsy	SD SLG Sd. Doose Idiopática	19 2 a 16 años	Extracto de cannabis rico en CBD CBD: 0,5 a 28,6 mg/kg/día THC: 0 a 0,8 mg/kg/día 2 meses a más 1 año	Frecuencia de crisis	8/19: ↓ >80% en frecuencia de crisis 6/19: ↓ 25-60% en frecuencia de crisis 2/19: libres de crisis	7/19: Somnolencia 3/19: Fatiga
Saade, D et al ⁽¹⁹⁾ 2015 Pure Cannabidiol in the Treatment of Malignant Migrating Partial Seizures in Infancy: A Case Report	MMPSI	1 10 meses	CBD 25 mg/mL 10 mg a 25 mg/kg/día	Frecuencia de crisis	↓ de 10-20 crisis diarias a 5 semanales Mejora en estado de alerta Buena tolerancia a vía oral	No se reportaron
Press, CA et al ⁽¹⁵⁾ 2015 Parental reporting of response to oral cannabis extracts for treatment of refractory epilepsy	SD SLG Sd. Doose Otras	75 1 mes a 18 años	CBD (n=52) CBD + otro DCM (n=8) THCA (n=5) Otro DCM (n=10)	Frecuencia de crisis	43/75: alguna mejora en control frecuencia de crisis 25/75: ↓ >50% en frecuencia de crisis 2/75: no reportaron crisis en su último control	Presentes en 33/75: 10/75: ↑ de crisis 9/75: somnolencia 8/75: síntomas gastrointestinales 4/75 Irritabilidad 2/75: regresión del desarrollo / movimientos anormales / nuevo trastorno motor
Hussain, SA et al ⁽¹⁶⁾ 2015 Perceived efficacy of cannabidiol-enriched cannabis	Espasmos infantiles SLG SD	117 3 a 10 años	CBD:THC CBD (n=46)	Eficacia y seguridad	85%: ↓ frecuencia de crisis	30%: ↑ del apetito 29,1%: ↑ de peso 12,8%: somnolencia

extracts for treatment of pediatric epilepsy: A potential role for infantile spasms and Lennox–Gastaut syndrome	Sd. Doose		Mediana de dosis: 4,3 mg/kg/día Mediana de exposición: 6,8 meses		14%: libre de crisis 9,4%: sin cambios 4,2%: ↑ de crisis	9,4%: irritabilidad 9,4%: fatiga 6,8%: náuseas 6,0%: ↓ del apetito
Tzadok, M et al ⁽²¹⁾ 2016 CBD-enriched medical cannabis for intractable pediatric epilepsy. The current Israeli experience	Adquirida EE con o sin base genética conocida MFC congénita EHI Otras	74 1 a 18 años	CBD:THC 20:1 1 a 20 mg/kg/día 81%: <10 mg/kg/día 3 a 12 meses Media exposición: 5,5 meses Media seguimiento: 10 meses	Frecuencia de crisis	66/74: reportaron ↓ en frecuencia de crisis 25/74: ↓ 50-75% 19/74: ↓ < 25% 13/74: ↓ 75-100% 9/74: ↓ 25-50%	Presentes en 34/74: 16/74: Somnolencia / fatiga 13/74: Agravación de crisis 5/74: Síntomas gastrointestinales: 5/74: Irritabilidad 5/74: Abandonaron el estudio por peoría de crisis
Gofshiteyn, JS et al ⁽¹¹⁾ 2016 Cannabidiol as a Potential Treatment for Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome (FIRES) in the Acute and Chronic Phases	FIRES	7 Media: 7 años	CBD 100 mg/mL 15 a 25 mg/kg/día 48 semanas	Frecuencia de crisis	Cese de estatus epiléptico en fase aguda ↓ frecuencia y duración de todos los tipos de crisis en fase crónica: 4 semanas: ↓ 90% 48 semanas: ↓65,3%	2/7: Mareos 1/7: ↓ del apetito / ↓ de peso 1/7: Náuseas y vómitos
Sulak, D et al ⁽²²⁾ 2017 The current status of artisanal cannabis for the treatment of epilepsy in the United States	SD SLG Dup15q EHI EE no específica MFC TSC	276 2 a 46 años	DCM (variable)	Frecuencia de crisis	55%: ↓ >50% en frecuencia de crisis 10%: libre de crisis	Somnolencia Disminución del apetito Fatiga Sedación Alteraciones del sueño
Suraev, A et al ⁽³⁵⁾ 2017 An Australian nationwide survey on medicinal cannabis use for epilepsy: History of antiepileptic drug treatment predicts medicinal cannabis	ER desconocida MFC TLE	51 0 a 18 años	DCM (no específica)	Eficacia percibida	36/51: percibieron mejoras en las crisis 26/51: ↓ AED	No se reportaron
Haussman-Kedem, M et al ⁽³⁷⁾ 2018 Efficacy of CBD-enriched medical cannabis for treatment of refractory epilepsy in children and adolescents – An observational, longitudinal study	MF corticales EE temprana sin base genética conocida Síndrome epiléptico Agresión perinatal Encefalitis viral TEC Tumor cerebral Desconocida	57 1 a 20 años Media: 9,6	Aceite de cannabis rico en CBD CBD:THC 20:1 Media: 11,4 mg/kg/día 3 a 33 meses de seguimiento Media: 15,6 meses	Frecuencia de crisis mensuales (n=46 análisis de eficacia n=57 de seguridad)	20/46: ↓ 0 a 49% en la frecuencia de crisis 10/46: ↓ 50-75% 14/46: ↓ 75-99% 2/46: libres de crisis	Presentes en 26/57 8/57: Somnolencia 5/57: Agresividad 5/57: ↓ del apetito, 2/5: ↓ de peso 5/57: Vómitos 5/57: Irritabilidad 10/57: abandonaron por EA
Suraev, A et al ⁽³⁶⁾ 2018 Composition and Use of Cannabis Extracts for Childhood Epilepsy in the Australian Community	ER	65 0 a 16 años	Extracto de cannabis rico en CBD Dosis media 0,64±1,94 (0–12,3) mg/kg/día Cantidades variables de THCA y THC	Ver motivaciones y experiencias de familias que usan DCM	38/51: Efectivo (↓ de crisis >50% o 1-3 en PGIC) 13/51: No efectivo (Datos de 51 muestras)	Presentes en 19/51 6/51: ↑ problemas de conducta preexistentes 6/51: ↑ de crisis 4/51: Somnolencia / letargo 3/51: Cambio en apetito / peso 3/51: Dolor abdominal 2/51: Posible intoxicación 2/51: Cambios del sueño / humor
Neubauer, D et al ⁽³⁸⁾ 2018 Cannabidiol for treatment of refractory childhood epilepsies: Experience from a single tertiary epilepsy center in Slovenia	ER MFC SD	66 6 meses a 23 años	CBD Media: 8,3 mg/kg/día (3 a 22,0 mg/kg/día)	Frecuencia de crisis Seguridad	32/66: ↓ > 50% frecuencia de crisis motoras 4/32: libres de convulsiones	Presentes en 5 /66 1/66: Adinamia / dificultad para caminar / flacidez 1/66: Enuresis nocturna / sedación

			6 meses		15/66 :ningún efecto	1/66: Eosinofilia 1/66: Dolor abdominal / ↑ transaminasas 1/66: Ictericia sin ↑ de bilirrubina
Rosenberg, EC et al ⁽⁴⁰⁾ 2017 Quality of Life in Childhood Epilepsy in pediatric patients enrolled in a prospective, open-label clinical study with cannabidiol	SD SLG Sd. Aicardi Dup15q CDKL5 Epilepsia generalizada genética Otras	48 1 a 30 años Media: 11,7	CBD 100 mg/mL (Fórmula farmacéutica) 2 a 5 mg/kg/día Máx 50 mg/kg/día 12 semanas	Calidad de vida según escala QOLCE	Mejora general de 8,2± 9,9 puntos en QOLCE (p < 0,001)	28/48: Somnolencia 10/48: Efectos psiquiátricos (No específica)
Devinsky, O et al ⁽⁴⁶⁾ 2017 Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome	SD	120 2 a 18 años	CBD 100 mg/mL (Fórmula farmacéutica) 20mg/kg/día (n=61) Placebo (n=59) 14 semanas	Frecuencia media de crisis mensuales	↓ de 12,4 a 5,9 crisis mensuales con CBD vs ↓ 14,9 a 14,1 con placebo Diferencia media ajustada entre grupos: 21,6 (IC 95%; 6,7 a 34,8 p=0.005) 5% libres de crisis en grupo CBD	22/61: Somnolencia 19/61: Diarrea 17/61: ↓ del apetito 12/61: ↑ Transaminasas** 12/61: Fatiga 10/61: EA graves 3/61: Estatus epiléptico 8/61: Abandonaron por EA
Kaplan, EH et al ⁽¹³⁾ 2017 Cannabidiol Treatment for Refractory Seizures in Sturge-Weber Syndrome	Sd. Sturge Weber	5 2 a 19 años Media: 8	CBD 100 mg/mL (Fórmula farmacéutica) 5 a 25 mg/kg/día	Frecuencia de crisis motoras	↓ Significativa en la frecuencia de crisis	3/5: ↑ Temporal de crisis 2/5: Problemas de comportamiento 1/5: ↑ Transaminasas 1/5: Cansancio
Thiele, E et al ⁽⁴⁸⁾ 2018 Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial	SLG	171 2 a 55 años Media: 15	CBD 100 mg/mL (Fórmula farmacéutica) 20mg/kg/día (n=86) Placebo (n=85) 14 semanas	Cambio porcentual en la frecuencia de crisis mensuales	↓ de 43,9% en grupo CBD ↓ de 21,8% en placebo Diferencia media estimada entre grupos: 17,21% (IC 95%; -30,32 a -4,09 p=0,0135)	Presentes en 53/86 12/86: Somnolencia 11/86: Diarrea 8/86: ↓ del apetito 6/86: Vómitos 1/86: Fiebre 20/86: EA graves 14/86: abandonó por EA en grupo CBD y 1/85 en grupo placebo
Devinsky, O et al ⁽⁴⁷⁾ 2018 Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox-Gastaut Syndrome	SLG	225 2 a 55 años 30% niños y adolescentes Media: 15	CBD 100 mg/mL (Fórmula farmacéutica) 10 mg/kg (n=73) 20 mg/kg (n=76) Placebo (n=76) 14 semanas	Cambio porcentual en la frecuencia de crisis mensuales	CBD 20 mg: ↓ de 41,9% Diferencia media estimada vs placebo: 21,6% (IC 95%; 6,7-34,8; p=0,005) CBD 10 mg: ↓ de 37,2% Diferencia media estimada vs placebo: 19,2% (IC 95%; 7,7-31,2; p=0,002) Placebo: ↓ de 17,2%	26%: Somnolencia 22%: ↓ de apetito 13%: Diarrea 15%: Infección respiratoria alta 11%: Fiebre 9%: Vómitos 9%: ↑ transaminasas 8%: Nasofaringitis 6%: Estatus epileptico 5%: Abandonó por EA
Devinsky, O et al ⁽⁴⁹⁾ 2018	CDKL5 Sd. Aicardi Dup15q	55 1 a 30 años	CBD 25 o 100 mg/mL (Fórmula farmacéutica)	Frecuencia de crisis mensuales	Frecuencia media de crisis ↓ a las 12 semanas	16/55: Diarrea 12/55: Somnolencia 12/55: Fatiga

Open-label use of Highly purified CBD (Epidiolex®) in patients with CDKL5 deficiency disorder and Aicardi, Dup15q, and Doose syndromes	Sd. Doose		Máximo: 25 mg/kg/día 12 a 48 semanas		Sin diferencia significativa entre las 12 y 48 semanas de tratamiento	11/55: ↓ de apetito 10/55: Crisis epiléptica, 5/55 estatus epiléptico 10/55: Vómitos 8/55: Infección respiratoria 5/55: ↓ de peso 4/55: irritabilidad 4/55: fiebre 17/55: EA graves 25%: Diarrea 19%: Somnolencia 13%: Fatiga 19%: ↓ del apetito 11%: Crisis epilépticas 9%: ↑ de apetito
Devinsky, O et al ⁽²⁰⁾ 2016 Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial	SD SLG	214 1 a 30 años Media: 10,5	CBD 100mg/mL (Fórmula farmacéutica) 25 mg/kg/día Máx: 50 mg/kg/día 12 semanas	Frecuencia media de crisis	↓ mediana de las crisis motoras mensuales 36,5% 39%: ↓ >50% en frecuencia de crisis motoras 21%: ↓ >70% en frecuencia de crisis motoras 4%: libre de crisis	30% EA graves 5,1%: Abandonaron el estudio por EA, peoría de crisis y 1 muerte*
Hess, EJ et al ⁽¹²⁾ 2016 Cannabidiol as a new treatment for drug-resistant epilepsy in tuberous sclerosis complex	TSC	18 2 a 31 años Media: 14	CBD 100 mg/mL (Fórmula farmacéutica) 25 a 50 mg/kg/día 6 a 12 meses	Frecuencia de crisis	↓ de 48% crisis semanales	Presentes en 12/18: 8/18: Somnolencia 5/18: Ataxia 4/18: Diarrea
Szaflarski, JP et al ⁽¹⁷⁾ 2018 Long-term safety and treatment effects of cannabidiol in children and adults with treatment-resistant epilepsies: Expanded access program results	SLG SD TSC Sd. Aicardi Sd. Doose Dup15q FIRES Otras	607 4 meses a 62 años Media: 13	CBD 100 mg/mL (Fórmula farmacéutica) Máx: 25-50mg/kg/día 2 a 146 semanas Mediana: 48 semanas	Frecuencia media mensual de crisis motoras y otros tipos	↓ de 51% y 48% respectivamente a las 12 semanas	Presentes en 88%: 29%: Diarrea 22%: Somnolencia 17%: Crisis epilépticas 10%: ↑ de transaminasas (75%)** 33%: EA graves 12 muertes*
Mccooy, B et al ⁽²⁾ 2018 A prospective open-label trial of a CBD/THC cannabis oil in Dravet syndrome	SD	20 1 a 18 años	CBD:THC 50:1 Media: CBD 13,3 mg/kg/día THC 0,27 mg/kg/día de Máx: CBD 16 mg/kg/día THC 0,32 mg/kg/día 20 semanas	Frecuencia de crisis semanales	↓ de 70%: media inicial de 17 a media de 5 en semanas 17 y 20	Presentes en 18/20: Transitorios, leves o moderados 17/19: Somnolencia 10/19: Anorexia 8/19: Alteración de transaminasas 8/19: trombocitopenia** 6/19: Diarrea 5/19: Pérdida de peso Ninguno abandonó por EA 1 muerte por SUDEP
Szaflarski, JP et al ⁽⁴³⁾ 2018 Cannabidiol improves frequency and severity of seizures and reduces adverse events in an open-label add-on prospective study	Sd. genéticos MF cortical SD SLG	132 (70 niños) Media: 10,1 años	CBD 100 mg/mL (Fórmula farmacéutica) Media: 20- 30 mg/kg/día Máx: 50 mg/kg/día 12 a 48 semanas	Frecuencia media de crisis cada 2 semanas	Al inicio: 231,8 12 semanas: 77,6 48 semanas: 71,5	Cuestionario Perfil de EA inicio: 93,6 12 sem: 31,2 48 sem: 32,9

<p>Devinsky, O et al ⁽²⁰⁾ 2018 Long-term cannabidiol treatment in patients with Dravet syndrome: An open-label extension trial</p>	SD	265 0 a 18 años	<p>CBD 100 mg/mL (Fórmula farmacéutica) 2,5 a 20 mg/kg/día Mediana de tratamiento: 274 días</p>	Seguridad y tolerabilidad a largo plazo	<p>EA presentes en 93,2% con mayor incidencia en dosis CBD > 20mg/kg/día Leves: 36,7% Moderados: 39,0% 40%: ↓ >50% en frecuencia de crisis en todo el periodo de estudio</p>	<p>34,5%: Diarrea 27,3%: Fiebre 25,4%: ↓ del apetito 24,6%: Somnolencia 15,5%: Rinofaringitis 15,2%: Crisis epiléptica, 11% estatus epiléptico 14%: Vómitos 13,6%: Infección respiratoria alta 10,2%: Fatiga 29, 2% presentaron EA graves 6,4%: abandono por EA 2 muertes por SUDEP</p>
<p>Pietrafusa N et al ⁽⁴⁵⁾ 2019 Purified Cannabidiol for Treatment of Refractory Epilepsies in Pediatric Patients with Developmental and Epileptic Encephalopathy</p>	ER EE	29 1 a 18 años Media: 9,3	<p>CBD 98–99% 2–5 mg/kg/day Máx: 25 mg/kg/día Mediana de exposición: 11,2 meses</p>	↓ ≥ 50% en la frecuencia de las convulsiones.	<p>11/29: ↓ >50 de frecuencia de crisis 1/29: libre de crisis</p>	<p>Presentes en 7/29 Leves y transitorios 4/29: Somnolencia 3/29: ↓ del apetito 2/29: Diarrea 1 muerte *</p>
<p>Thiele, E et al ⁽⁴⁴⁾ 2019 Cannabidiol in patients with Lennox–Gastaut syndrome: Interim analysis of an open-label extension study</p>	SD SLG	366 2 a 55 años Media: 15,9	<p>CBD 100 mg/mL (Fórmula farmacéutica) Media: 22,8 mg/kg/día Media: 38 semanas</p>	Seguridad a largo plazo Frecuencia de crisis	<p>92,1%: EA leves a moderados 25,7%: EA graves 7,1%: Estatus epiléptico 1,6%: Crisis 4 muertes* 48% ↓ frecuencia de crisis</p>	<p>26,8%: Diarrea 23,5%: Somnolencia 21,3%: Crisis epilépticas 10,1% ↑ Transaminasas 9,6%: Abandonaron por EA</p>
<p>Huntsman, RJ et al ⁽⁴¹⁾ 2019 Dosage Related Efficacy and Tolerability of Cannabidiol in Children With Treatment-Resistant Epileptic Encephalopathy: Preliminary Results of the CARE-E Study</p>	SD SLG	7 1 a 10 años	<p>Extracto herbal de cannabis a dosis creciente THC:CBD 1:20 Máx: 10 a 12 mg/kg/día de CBD 7 intervalos de 1 mes de duración</p>	Frecuencia de crisis diarias	7/7: ↓ promedio de 74% en frecuencia de crisis diarias	<p>7/7: Somnolencia / letargo 7/7: Irritabilidad Náuseas, vómitos y diarrea ocasionales (no especifica frecuencia)</p>
<p>Mitelpunkt, A et al ⁽⁷¹⁾ 2019 The safety, tolerability, and effectiveness of PTL-101, an oral cannabidiol formulation, in pediatric intractable epilepsy: A phase II, open-label, single-center study</p>	No especifica	16 2 a 15 años	<p>CBD altamente purificado Media: 13,6 mg/kg/día 12 semanas</p>	Frecuencia de crisis mensuales	<p>↓ media en frecuencia de crisis: 73,4% a las 12 semanas 9/16: ↓ >50% frecuencia de crisis 2/16: libres de crisis</p>	<p>Presentes en 11/16: 4/16: Nerviosismo 4/16: Alteraciones del sueño 3/16: Somnolencia 3/16: ↑ de crisis</p>
<p>Gherzi, M et al ⁽⁴²⁾ 2020 Safety and pharmacokinetics of medical cannabis preparation in a monocentric series of young patients with drug resistant epilepsy</p>	EE SD SLG ER	10 2,5 a 23,2 años	<p>CBD:THC 5:3 CBD Media: 72,7 mg/día (0,7-4,4 mg/kg/día) THC Media 46,6 mg/día (0,5-2,8 mg/kg/día) Media de duración: 5,8 meses</p>	Seguridad y parámetros farmacocinéticos	Buen perfil de seguridad	<p>Presentes en 6/10: 5/10: Constipación / vaciado gástrico lento 2/10: Náuseas / vómitos 2/10: Somnolencia / insomnio / trastornos del comportamiento 2/10: Abandonaron el tratamiento por EA y dificultad en la administración</p>

Stockings, E et al ⁽¹⁸⁾ 2017 Evidence for cannabis and cannabinoids for epilepsy: a systematic review of controlled and observational evidence	SD SLG Sd. Doose Otras	6 ECA n= 555 2 a 49 años Media: 16 ,3 30 estudios observacionales, n=2865 0 a 55 años Media: 15	CBD 100 mg/mL (Fórmula farmacéutica) 20 mg/kg/día	↓>50% frecuencia de crisis	48,5%: ↓ 50% en frecuencia de crisis 8,5%: libre de crisis	Presentes en 50,6%: 22,6%: Somnolencia 17,1%: Ataxia 11,3%: Diarrea 2,2% EA graves
Wong, SS y Wilens TE ⁽⁵⁰⁾ 2017 Medical Cannabinoids in Children and Adolescents: A Systematic Review	SD FIRES Sd. Sturge Weber MMPSI ER	795 Epilepsia: 621 5 ECA 17 ENA	CBD 100 mg/mL (Fórmula farmacéutica)	Frecuencia de crisis	11 estudios sugieren beneficio terapéutico de los cannabinoides sobre crisis de etiologías variadas, incluyendo ER	Somnolencia Diarrea ↓ del apetito
Lattanzi, S et al ⁽⁵¹⁾ 2018 Efficacy and Safety of Cannabidiol in Epilepsy: A Systematic Review and Meta-Analysis	SD SLG	550 4 ECA	CBD 100 mg/mL (Fórmula farmacéutica)	Frecuencia de crisis	↓ media en la frecuencia de crisis: 19,5% en CBD 10 mg vs placebo (IC 95%; 8,1–31,0 p=0,001) ↓ 19,9% en CBD 20 mg vs placebo (IC 95% 11,8–28,1; p<0.001)	Presentes en 87,9% del grupo CBD y 72,2% del grupo placebo (RR 1,22; IC 95%; 1,11–1,33; p<0,001) 24,5%: Somnolencia 20,1%: ↓ del apetito 18,2%: Diarrea 7,5%: Fatiga 16,1%: ↑ Transaminasas 3xLSN 8,9% abandonaron por EA en grupo CBD vs 1,8% en placebo (RR 5,59; IC 95%; 1,87–16,73; p = 0,002)
Elliott, J et al ⁽¹⁴⁾ 2018 Cannabis-based products for pediatric epilepsy: A systematic review	SD SLG TSC Sd. Sturge Weber FIRES	4 ECA, n=550 19 ENA, n= 1115	CBD 100 mg/mL (Fórmula farmacéutica) Placebo Preparados artesanales	Ausencia de crisis	1 ECA: 3/61 (5%) libres de crisis en grupo CBD Ninguno en grupo placebo 14 ENA: 1 a 20% libres de crisis, mayor porcentaje en estudios transversales	Diarrea Vómitos
Carvalho, R et al ⁽⁵²⁾ 2019 Efficacy and adverse event profile of cannabidiol and medicinal cannabis for treatment-resistant epilepsy: Systematic review and meta-analysis	ER SD SLG	13 de 14 estudios incluyeron niños y adolescentes	CBD 100 mg/mL (Fórmula farmacéutica) CBD:THC 20:1 CBD:THC 50:1 CBD cápsulas Dosis máxima incluida: CBD 50 mg/kg/día	↓>50% frecuencia de crisis	CBD tratamiento eficaz vs placebo (OR = 3,09 IC 95%; 2,27–4,21; p=0,00001)	Mayor tendencia a EA en tratamiento a corto plazo en comparación con a largo plazo ↓ del peso Somnolencia Fatiga Diarrea Fiebre THC efectos eufóricos

CDKL5: Síndrome de deficiencia de CDKL5 **Dup15q:** Duplicación del cromosoma 15q11 **EA:** Efectos adversos **ECA:** Ensayo clínico aleatorizado **EE:** Encefalopatía epiléptica. **EHI:** encefalopatía hipóxica isquémica **ENA:** Estudios no aleatorizados **ER:** Epilepsia Refractaria. **FAE:** Fármacos antiepilépticos **FIRES:** Síndrome epiléptico relacionado a infección febril (Febrile Infection Related Epileptic Syndrome) **LSN:** Límite superior normal. **ME:** Malformación. **MFC:** malformación cerebral **MMPSI:** Convulsiones parciales migratorias malignas en la infancia (Malignant Migrating Partial Seizures of Infancy) **PGIC:** Escala Patient Global Impression of Change. **PTZ:** Pentylentetrazol **QOLCE:** escala Quality of Life in Childhood Epilepsy. **SD:** Síndrome de Dravet **SLG:** Síndrome de Lennox-Gastaut **SUDEP:** Muerte Súbita Inesperada en la Epilepsia (Sudden Unexpected Death in Epilepsy) **TEC:** Traumatismo Encéfalo Craneano. **TLE:** Epilepsia de lóbulo temporal (Temporal Lobe epilepsy). **THCA:** Ácido tetrahidrocannabinólico **TSC:** Complejo de esclerosis tuberosa (Tuberous Sclerosis Complex)

Referencias:

- Opinión de expertos
- Revisión narrativa
- Observacional
- Experimental
- Revisiones Sistemáticas

Letra negrita: Ensayos clínicos controlados

Revisiones sistemáticas con metaanálisis

* No relacionado con CBD.

** En pacientes que recibían Valproato.

*** Motoras en SD; “drop seizures” en SLG.

Tabla 2 • Uso de DCM en niños, niñas y adolescentes • Otros síntomas neurológicos o psiquiátricos

Autores/ Año/ Título	Población	Uso/Indicación	Intervención	Resultados	Eventos adversos
<p>Nielsen, S et al ⁽⁵⁸⁾ 2018 Cannabinoids for the treatment of spasticity</p>	<p>117 Niños y adultos jóvenes 3 a 27 años Con espasticidad</p>	<p>Enfermedades que cursan con espasticidad</p>	<p>THC CBD THC:CBD Dronabinol Nabilona Cannabis inhalado</p>	<p>18% con dronabinol: ↓ espasticidad 17% con THC:CBD: ↓ espasticidad ↓ distonía ↑ calidad de vida 62% con THC:CBD: tratamiento no eficaz</p>	<p>Efectos cognitivos o conductuales Diarrea Alteración del apetito y peso</p>
<p>Shannon, S et al ⁽⁶⁰⁾ 2016 Effectiveness of Cannabidiol Oil for Pediatric Anxiety and Insomnia as Part of Posttraumatic Stress Disorder: A Case Report.</p>	<p>1 10 años Con estrés post-traumático</p>	<p>Ansiedad Insomnio Ideas de suicidio, Ideas destructivas Comportamiento alterado en clase</p>	<p>Suplementos de CBD 25 mg noche y 6-12 mg en spray sublingual a demanda si presenta ansiedad</p>	<p>↓ ansiedad ↑ cantidad y calidad del sueño Se recomienda DCM para este tipo de trastorno</p>	<p>No se reportaron</p>
<p>Kuhlen, M et al ⁽⁵⁹⁾ 2016 Effective treatment of spasticity using dronabinol in pediatric palliative care</p>	<p>16 Niños , adolescentes y adultos jóvenes Con enfermedades neurológicas complejas y espasticidad</p>	<p>Cuidados paliativos pediátricos</p>	<p>Dronabinol Dosis media: 0,33 mg/kg/día 181 días aproximadamente</p>	<p>12/16: ↓ de la espasticidad 2/12: no se observaron efectos 2/12: tratamiento no eficaz</p>	<p>Al ↑ la dosis: 1/16: Vómitos 1/16: Inquietud</p>
<p>Barchel, D et al ⁽⁵⁵⁾ 2018 Oral cannabidiol Use in Children With Autism Spectrum Disorder to Treat Related Symptoms and Co-morbidities</p>	<p>53 Edad media 11 años Con TEA</p>	<p>Autolesión Hiperactividad Dificultades del sueño Ansiedad</p>	<p>Aceite de cannabis al 30% CBD:THC relación 1:20 Dosis diaria: CBD: 16 mg/kg máximo 600 mg THC: 0,8 mg/kg máximo 40 mg Duración media: 66 días (30 a 588)</p>	<p>Episodios de autolesión y rabia: 36/53: ↓, 5/53: ↑ Hiperactividad: 36/53: ↓, 15/53: sin cambios, 1/53: ↑ Problemas de sueño: 38/53: ↓, 3/53: ↑ Ansiedad: 8/17: ↓, 4/17: ↑ 40/53: Mejoría general 12/53: Ningún cambio 2/53: Peoría</p>	<p>12/53: Somnolencia 6/53: ↓ apetito</p>
<p>Aran, A et al ⁽⁵³⁾ 2018 Brief Report: Cannabidiol-Rich Cannabis in Children with Autism Spectrum Disorder and Severe Behavioral Problems. A Retrospective Feasibility Study</p>	<p>60 5 a 18 años Con TEA y problemas de comportamiento graves</p>	<p>TEA y comportamientos disruptivos</p>	<p>CBD:THC Relación 20:1 2 a 3 veces/día Dosis inicial: 1 mg/kg/día Dosis máxima: 10 mg/kg/día Duración 2 a 4 semanas</p>	<p>17/60: Mejoría comportamiento perturbador 23/60: Mejoría ansiedad 28/60: Mejoría problemas de comunicación Fármacos de uso habitual: 20/60: Redujo la dosis 16/60: Abandonó 5/60: Aumentó</p>	<p>8/60: Trastornos del sueño 5/60: Irritabilidad 5/60: ↓ apetito 1/60:Evento psicótico transitorio (Dosis THC mayor a indicada)</p>

<p>Bar-Lev, L et al ⁽⁵⁶⁾ 2019 Real life Experience of MedicalCannabis Treatment in Autism: Analysis of Safety and Efficacy</p>	<p>188 Media de edad: 12,9 años Con TEA</p>	<p>Calidad de vida Estado de ánimo Capacidad para realizar actividades de la vida diaria</p>	<p>Aceite 30% CBD 1,5% de THC <1,5 de CBC 0.5% CBG <0.5% CBDV <0.1% CBN Dosis inicial: 15mg CBD y 0,75mg THC)</p>	<p>30,1%: Mejoría significativa 53,7%: Mejoría moderada 6,4%: Mejoría leve 8,6%: Sin cambios</p>	<p>6,6%: Inquietud 3,3%: Alteración de digestión 3,2%: Somnolencia 2,2%: Sequedad de boca 3,2%: Efecto psicoactivo 3,2%: ↑ apetito 2,2%: ↓ apetito</p>
<p>Fleury, P et al ⁽⁵⁷⁾ 2019 Effects of CBD-Enriched Cannabis sativa Extract on Autism Spectrum Disorder Symptoms: An Observational Study of 18 Participants Undergoing Compassionate Use</p>	<p>18 6 a 17 años Con TEA</p>	<p>TDAH BD DM DEA CSID DC SD SZ</p>	<p>CE sativa enriquecido con CBD estandarizado Relación CBD:THC 75:1 Oral cápsulas 25 o 50 mg de CBD y 0,34 o 0,68 mg de THC</p>	<p>60%: Mejoría en TDAH, DM, CSID, BD, SD y SZ (20% o >) 80%: Mejoría en TDAH, SD, SZ. (30% o >) En los epilépticos, convulsiones: 2/5: reducción total 3/5: reducción del 50%</p>	<p>3/18: Somnolencia 3/18: Irritabilidad 1/18: Diarrea 1/18: ↑ apetito 1/18: Hiperemia conjuntival 1/18: ↑ temperatura 1/18: Nicturia</p>
<p>Mojdeh, M et al ⁽⁵⁴⁾ 2020 Autism Spectrum Disorder and Medical Cannabis: Review & Clinical Experience</p>	<p>32 Con TEA</p>	<p>Agresión Epilepsia</p>	<p>Aceite de marihuana o productos a base de cáñamo Vía oral Dosis variables</p>	<p>29/32 con TEA y epilepsia: mejoría en control de convulsiones 19/32: mejoría en agresión</p>	<p>4/32: ↑ de trastorno obsesivo compulsivo Conductas repetitivas Insomnio Manía</p>

BD: Trastornos del comportamiento CBC: Cannabicromeno CBD: Cannabidiol CBDV: Cannabidivarina CBG: Cannabigerol CBN: Cannabinol CSID: Déficit de comunicación e interacción social DC: Déficit cognitivo DCM: Derivados de Cannabis Medicinal DEA: Déficit de autonomía DM: déficits motores SD: Trastornos del sueño SZ: Convulsiones TDAH: Trastorno por déficit de atención e hiperactividad TEA:Trastorno del Espectro Autista THC: Tetrahidrocannabinol

Referencias:

- Opinión de expertos
- Revisión narrativa
- Observacional
- Experimental
- Revisiones Sistemáticas

Tabla 3 • Uso de DCM en niños, niñas y adolescentes • Síntomas gastrointestinales

Autores/ Año/ Título	Población	Uso/Indicación	Intervención	Resultados	Eventos adversos
Ananth, P et al ⁽⁶¹⁾ 2017 Provider Perspectives on Use of Medical Marijuana in Children With Cancer	288 Proveedores oncológicos pediátricos	Oncología pediátrica	Se envió encuesta a 654 proveedores de oncología pediátrica Se evalúa postura, conocimientos, actitudes, prácticas y barreras en el uso de DCM El 48% respondió y se incluyó en el estudio el 44% (n= 288)	30% recibía más de una solicitud al mes para el uso de DCM en esta patología 92% dispuesto a considerar el uso de DCM en esta población Consideran que la ausencia de una regulación general es una barrera para uso y recomendación	-
Rod Rassekh, S ⁽⁶⁴⁾ 2019 Urgent need for “EBMM” in pediatric oncology: Evidence based medical marijuana	50 Niños y adolescentes	Oncología pediátrica	CBD en aceite, vaporizado e inhalado Duración: 8 años	Son necesarios más estudios de calidad.	La mayoría de los EA fueron con cannabis inhalado
Hoffenberg, EJ et al ⁽⁷⁰⁾ 2016 Cannabis and Pediatric Inflammatory Bowel Disease: Change Blossoms a Mile High	Niños y adolescentes	Enfermedad inflamatoria intestinal	-	30 a 40% prueban DCM informando beneficios de su patología	-
Ananth, P et al ⁽⁶²⁾ 2017 Medical marijuana in pediatric oncology: A review of the evidence and implications for practice	Oncología pediátrica	Antiemesis ↑ del apetito dolor anticonvulsivante potencial antineoplásico	-	Ausencia de evidencia empírica de buena calidad Son necesarios estudios de mejor calidad.	Taquicardia, hipertensión Xerostomía Inyección conjuntival Somnolencia Euforia, ansiedad, paranoia, esquizofrenia, psicosis, depresión, deterioro de la memoria
Halbeijer, N et al ⁽⁶⁶⁾ 2019 Cannabis, a potential treatment option in pediatric IBD? Still a long way to go	Pediátrica	Enfermedad inflamatoria intestinal	-	Podría ser una buena opción terapéutica. Con la evidencia actual no es posible recomendarlo.	-
Hoffenberg, EJ et al ⁽⁶⁵⁾ 2019 Cannabis Oil Use by Adolescents and Young Adults With Inflammatory Bowel Disease	82 13 a 23 años	Enfermedad inflamatoria intestinal	DCM en diferentes concentraciones Marihuana inhalada 15: usaron DCM 67: no usaron Enero 2015 a diciembre 2016	9/15: Mejoría en calidad de sueño, náuseas y apetito 3/15: No reportó cambios	No se reportaron
Ofir, R et al ⁽⁶³⁾ 2019 Medical marijuana use for pediatric oncology patients: single institution experience	50 Niños, adolescentes y adultos jóvenes Con diferentes tipos de cáncer	Náuseas y vómitos ánimo deprimido trastornos del sueño dolor ↓ de peso ↓ de apetito	DCM : 30 a 60%: aceite 22%: cannabis inhalado 12%: combinación de aceite e inhalado 4%: combinación inhalado y vaporizado 4%: cápsulas CBD: 20mg/mes Enero 2010 a diciembre 2017	40/50: Reportaron resultados positivos 33/50: Murieron a causa de su enfermedad	Inhalado: 5/50: Crisis de ansiedad y odinofagia 2/50: Dolor abdominal 1/50: Fatiga extrema y desorientación Aceite: No se reportaron EA

CBD: Cannabidiol **DCM:** Derivados de Cannabis Medicinal **EA:** Eventos Adversos

Referencias:

- Opinión de expertos
- Revisión narrativa
- Observacional
- Experimental
- Revisiones Sistemáticas

Tabla 4 • Uso de DCM en niños, niñas y adolescentes • Dolor

Autores/ Año/ Título	Población	Uso/Indicación	Intervención	Resultados	Eventos adversos
<p>Rudich, Z et al ⁽⁶⁷⁾ 2003 Treatment of chronic intractable neuropathic pain with dronabinol: Case report of two adolescents</p>	<p>2 Adolescentes 14 y 15 años Duración: 2 y 5 años Con dolor neuropático</p>	<p>SDRC dolor neuropático depresión refractaria a tratamientos previos.</p>	<p>Dronabinol 5mg/día ↑ 5 mg hasta obtener respuesta clínica deseada Dosis máxima: pte 1: 20 mg/día pte 2: 25 mg/día</p>	<p>1/2 : mejora el dolor a los 4 meses con ↓ gradual del efecto beneficioso al mes 6, 10 y 12 2/2: mejoría en el funcionamiento físico, sueño, actividades de la vida diaria, estado de ánimo, relaciones y desempeño escolar a los 4 meses, con ↓ gradual a los 6, 10 y 12</p>	<p>2/2: ↑ de apetito somnolencia matutina Aturdimiento Disforia</p>
<p>Woo JJ et al ⁽⁶⁸⁾ 2020 Children and Youth Who Use Cannabis for Pain Relief: Benefits, Risks, and Perceptions</p>	<p>Niños y jóvenes 0 a 24 años</p>	<p>Uso más frecuente: 0 a 10 años: crisis epiléptica 11 a 17 años: dolor severo Automedicación en niños: 20 personas (13 a 18 años) 5/20: dolor 77 personas (14 a 19 años) estrés, artritis, dolor, convulsiones, cáncer y enfermedades mentales</p>	<p>Dronabinol CBD y THC en 2 formulaciones Relación CBD:THC 6:1 Relación CBD:THC 20:1</p>	<p>Dronabinol: en 2 adolescentes con dolor neuropático crónico, mejoría en 45% y en trastorno depresivo mayor refractario, no se observó mejoría CBD y THC en 25 ptes de 1 a 17 años con trastornos motores complejos: mejoría en distonía, espasticidad, función motora, calidad de vida, estado de ánimo, apetito y sueño</p>	<p>CBD y THC: 5/25: cambio de comportamiento somnolencia ↑ de crisis epilépticas</p>

CBD: Cannabidiol DMC: Derivados de cannabis medicinal SDRC: Síndrome de Dolor Regional Complejo THC: Tetrahidrocannabinol

Referencias:

- Opinión de expertos
- Revisión narrativa
- Observacional
- Experimental
- Revisiones Sistemáticas