

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

Use of medicinal cannabis derivatives in a pediatric population in Uruguay during 2019-2021

Florencia Alvarez¹, Antonella Guido¹, Martina Morandi¹, Valeria Oliveira¹, Germán Rivas¹, Luiggi Vega¹, Florencia Galarraga², Martin Notejane³, Irene Wood⁴, Noelia Speranza⁵

RESUMEN

En Uruguay el uso de derivados de cannabis medicinal (DCM) se enmarca en la Ley 19.172, aprobada en 2013. No existen hasta el momento trabajos publicados a nivel nacional que exploren el perfil de uso de DCM en niños, niñas y adolescentes (NNA). El objetivo fue 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. Se realizó un estudio descriptivo, transversal; mediante encuesta telefónica y revisión de historias clínicas. Se incluyeron 26 NNA, con una media de edad 7,8 años; 18 varones, procedentes de Uruguay 23 y 3 de Argentina; portadores de enfermedades neurológicas severas con epilepsia refractaria (16/26) y trastorno del espectro autista (TEA) 7, 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. 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 de su efectividad y seguridad.

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

ABSTRACT

Medical cannabis use in Uruguay is framed in the law number 19.172, approved in 2013. There are no national works published until this point that explore the usage profile of medical cannabis in children and adolescents (C&A). The objective was to 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. A descriptive, transversal study was carried out through telephone interviews and medical history revision. 26 children were included, with a mean age of 7.8 years; 18 men, 23 from Uruguay and 3 from Argentina, with severe neurological diseases with refractory epilepsy (16/26) and autism spectrum disorder (ASD) 7, with multiple and simultaneous symptoms. The medical cannabis mostly used was Epifractán® (21/26) orally administered. According to the guardians surveyed, 18/26 C&A have had some global symptomatic improvement with medical cannabis; for refractory epilepsy 13/17 reported a decrease in the number and duration of seizures. On C&A

whose indications were ASD symptoms, it was reported there had been improvement in insomnia, language disorders, mood disorders and attention-deficit. Previously to treatment onset, most guardians referred to having expectations of improvements. There were 4/26 adverse effects reported and none required hospitalization. For both indications were corroborated benefits and scarce adverse effects. It'll be important to continue analyzing the medical cannabis usage on other pathologies and execute a long-term tracking of efficiency and security.

Keywords: "Medical cannabis", "Refractory epilepsy", "Cannabidiol", "Adverse Effects", "Pediatric".

INTRODUCCIÓN

A lo largo de la historia y en diferentes culturas, se le han otorgado numerosas utilidades a la planta de cannabis y sus derivados. Se conoce del uso medicinal del cannabis desde el año 2737 A.C. integrado a la medicina china clásica, pero es en los últimos años que su rol terapéutico cobra relevancia⁽¹⁾. Recientemente, diversos estudios internacionales en adultos 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 como 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, principalmente 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 efectos adversos (EA) 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 para los DCM en niños, niñas y adolescentes (NNA), hasta el momento no aprobadas. Entre éstas se

¹Estudiante de Medicina, Ciclo de Metodología Científica II 2021, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay. La contribución en la realización del trabajo fue equivalente a la de los demás estudiantes.

Correo electrónico: flohandball2706@gmail.com, antonellaguidotos@gmail.com, martinamorandi12@gmail.com, oliveiravaleria355@gmail.com, germanrb98@gmail.com, luiggi.o810@gmail.com

²Docente supervisor, Profesora Adjunta del Departamento de Farmacología y Terapéutica, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela, Montevideo, Uruguay.

Correo electrónico: florenciagalarraga@gmail.com

³Docente supervisor, Profesor Adjunto de Clínica Pediátrica "B", Facultad de Medicina, Universidad de la República, Centro Hospitalario Pereira Rossell, Montevideo, Uruguay. Correo electrónico: mnotejane@gmail.com

⁴Docente supervisor, Asistente del Departamento de Farmacología y Terapéutica, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela, Montevideo, Uruguay.

Correo electrónico: ireewood@gmail.com

⁵Docente supervisor, Profesora Agregada del Departamento de Farmacología y Terapéutica, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela, Montevideo, Uruguay.

Correo electrónico: noeliasperanza@gmail.com

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 2013. Dicha ley promueve la creación del Instituto de Regularización y Control del Cannabis (IRCCA) para regular y controlar desde la producción hasta el uso terapéutico y no terapéutico del cannabis y DCM. 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⁽¹⁹⁻²²⁾.

Existe escasa información local sobre el uso de DCM en NNA. 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).

En el mundo existen varias formas de presentación de DCM, con diferentes composiciones, posologías y características farmacocinéticas. La mayoría de ellas contienen extractos vegetales de la planta de cannabis - principalmente de la subespecie *cannabis sativa*-, fitocannabinoides aislados de la planta o cannabinoides sintéticos. A priori, se ha postulado que dichos principios activos podrían actuar a nivel de receptores del sistema endocannabinoide, implicado entre otros en la neuro e inmunomodulación, así como en la percepción del dolor. Entre ellos destacan los compuestos vegetales isoméricos tetrahidrocannabinol (THC) con acciones antiemética, antiinflamatoria y analgésica; y cannabidiol (CBD), cuya actividad está relacionada con el control del dolor y la espasticidad^(14, 15, 24-29).

Las presentaciones aprobadas por la Administración de Alimentos y Medicamentos de 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 el fitocannabinoide sintético dronabinol; Epidiolex®, compuesto por CBD de *C. Sativa* y Cesamet® que contiene el cannabinoide aislado CBD y el cannabinoide sintético nabilona. Estos DCM se encuentran aprobados por vía oral para su uso como antieméticos (cannabinoides sintéticos) y/o para el tratamiento de la epilepsia refractaria (CBD)⁽³⁰⁻³⁴⁾.

En Uruguay el primer registro fue en 2017, un extracto

de *C. sativa* cuyo principio activo es CBD, Epifractán® en su presentación oral al 2% y en 2018 se registró al 5%^(14, 23). Reescribir: Recientemente se registraron tres nuevos medicamentos, Xannadiol®, CBD al 5 y 10%, Xalex®, CBD al 10%, que a diferencia de Epifractán® no registran trazas de THC; y Bidiol®, CBD al 3% y 10%.

En Uruguay también se comercializan DCM en forma de aceites artesanales no registrados, que se diferencian de los preparados industriales registrados por su gran variabilidad en la composición debido a la variabilidad genética, climática y a los métodos de elaboración. A este hecho se suma 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⁾.

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 DCM usados.
- Caracterizar indicaciones, efectividad y perfil de seguridad de DCM.
- Explorar según la indicación de 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

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y transversal. 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 otorgó el consentimiento a participar. Se excluyeron los que nunca iniciaron el tratamiento con DCM y los fallecidos.

El contacto con los participantes fue proporcionado por la Farmacia del HP-CHPR y por CEDU. 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 (**Anexo 1**).

De la población incluida se analizó: Edad (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 interdos, duración del tratamiento (meses), medio por el cual obtiene DCM (farmacia comunitaria, farmacia hospitalaria, otros), quién lo prescribe. Se registraron otros tratamientos concomitantes, clasificados en grupos terapéuticos según el sistema de clasificación anatómica-terapéutica-química (del inglés *Anatomical Therapeutic Clinical, ATC*)⁽³⁵⁾.

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 necesidad de reducir dosis por aparición de los mismos.

En los 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 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 el programa Prisma®.

Aspectos éticos: Se resguardó el anonimato y 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 y a los adolescentes su asentimiento. 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. Los motivos para excluir los 10 pacientes restantes se muestran en la **"Figura 1"**.

La media de edad fue 7,8 años (rango 2-17). Dieciocho de los 26 NNA eran de sexo masculino; 23 procedentes

de Uruguay y 3 de Argentina. Todos los residentes en el exterior eran usuarios del medio privado que concurren a CEDU previo a la pandemia.

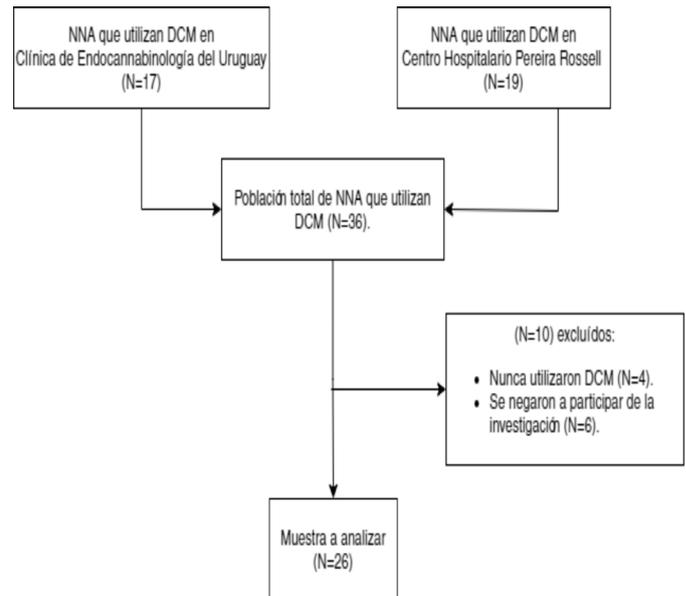


Figura 1. Diagrama de la población analizada.

DCM: Derivado de cannabis medicinal.

Fuente: elaboración propia.

Respecto a la enfermedad o condición de salud de base, 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. (**Tabla 1**).

Respecto al síntoma que motivó la prescripción de DCM, en los niños con 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 predominando alteraciones del lenguaje y el comportamiento. En el portador del neuroblastoma fueron anorexia y afectación del sistema inmunitario. Las características de la población analizada se presentan en la **Tabla 1**.

TRATAMIENTO CON DCM

En cuanto al tipo de DCM utilizado, 23 usaron productos industrializados; siendo la presentación más utilizada Epifractán® 5% (n=21). La vía de administración de DCM fue la oral en todos los pacientes. La dosis media de 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 DCM durante más de un año, de los cuales 11 eran usuarios del HP-CHPR.

La farmacia hospitalaria fue el lugar de obtención de DCM en 13/26 NNA, todos usuarios del prestador público, seguido por 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 niños 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 DCM al momento de la encuesta. Las variables relacionadas con el tratamiento se visualizan en la **Tabla 2**.

Tabla 1. Caracterización de la población, 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	

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

Fuente: elaboración propia.

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). Los más utilizados fueron los antiepilépticos. Los tratamientos concomitantes se presentan en la **Tabla 3**.

Tabla 2. Tratamiento con derivados de cannabis medicinal, 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

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

Fuente: elaboración propia.

EFFECTIVIDAD 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 4**).

Al analizar por cada patología para la que fue indicado 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 encuestados expresaron mejoría para insomnio (n=2), trastornos del lenguaje (n=2), cambios de humor (n=1) y déficit atencional en

(n=1); 1 refirió no haber mejorado ningún síntoma.

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

Tabla 3. Tratamientos farmacológicos asociados Uruguay 2019-2021

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

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

*La mayoría de NNA utilizaba más de un fármaco en forma concomitante a DCM

Fuente: elaboración propia.

Tabla 4. Efectividad del tratamiento, Uruguay 2019-2021

		HP-CHPR (n=16)	CEDU (n=10)	Total (N=26)
Mejoría global	Empeoró	1	0	1
	Ni mejoró ni empeoró	4	2	6
	Mejó	4	2	6
	Mejó poco	1	1	2
	Mejó 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.

Fuente: elaboración propia.

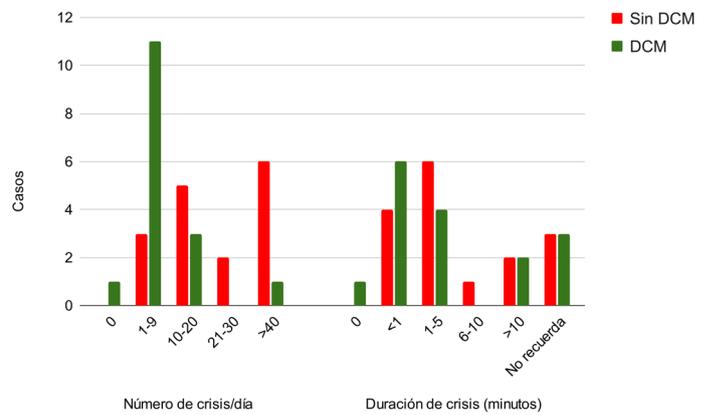


Figura 2. Gráfico de barras de efectividad de tratamiento en epilepsia farmacoresistente.

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

Fuente: elaboración propia.

EFFECTOS ADVERSOS

Presentaron efectos adversos 4/26 NNA. El más frecuente fue somnolencia (n=4) seguido de inyección conjuntival (n=1) y boca seca (n=1). Uno de estos niños presentó los tres efectos en simultáneo. Dos niños debieron reducir la dosis como consecuencia de efectos adversos. 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 de DCM y 6/26 refirieron miedos previos al inicio del tratamiento (Tabla 5).

Tabla 5. Expectativas y miedos previos al tratamiento Uruguay 2019-2021

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

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

*Un adulto refirió 2 motivos de miedo.

Fuente: elaboración propia.

ACCESIBILIDAD A DCM DURANTE LA PANDEMIA COVID 19

Expresaron algún tipo de dificultad para acceder a DCM durante la pandemia 6/26, 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 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. La muestra de este estudio intenta representar a la población de NNA en Uruguay que acceden a DCM 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, 36).

Se encontró predominio de usuarios de sexo masculino, probablemente debido a que las dos principales indicaciones de DCM son patologías más frecuentes en varones^(37, 38).

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 este tipo de terapias emergentes.

La epilepsia refractaria fue la principal indicación de 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 del centro hospitalario público de referencia nacional en donde la asistencia es compartida entre la Administración de los Servicios de Salud del Estado (ASSE) y las Clínicas Pediátricas de la Facultad de Medicina de la UdelaR. En ámbitos de este tipo es infrecuente que se acceda institucionalmente a tratamientos que no cuenten con indicaciones aprobadas, a menos que se enmarque en una investigación clínica. 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^(48, 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 en adultos^(9, 23, 42, 43).

Del análisis de los resultados se desprende que entre los DCM utilizados predominó 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 se está incrementando a nivel mundial y particularmente en Uruguay.

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 en 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 una 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⁽⁴⁴⁾.

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^(14, 15, 40, 41).

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 tras el uso de DCM, mostrando beneficio especialmente en 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, 45).

En general, el tratamiento con DCM fue bien tolerado y solo dos NNA requirieron una disminución en la dosis prescrita. El principal efecto adverso identificado fue la somnolencia al igual que lo reportado en otros estudios clínicos realizados en niños. Al contrastar la frecuencia global de efectos adversos con estudios en adultos, la reportada en este estudio fue igual o menor^(39-41, 43).

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. Los cuatro niños que presentaron efectos adversos, utilizaban concomitantemente al menos una benzodiazepina 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 presentado o si dicho efecto fue atribuible a interacciones medicamentosas con DCM⁽⁴⁶⁾.

Al indagar las expectativas que presentaban los cuidadores antes de comenzar el tratamiento, prácticamente todos refirieron el deseo de que el uso de DCM pudiera aportar una solución que las otras terapias no habían logrado hasta el momento y negaron tener miedo. A diferencia de lo observado respecto a las expectativas y predisposición de los cuidadores, la literatura refiere que las opiniones del personal de salud son heterogéneas. No se encontraron en la bibliografía consultada estudios que evaluaran las expectativas de los usuarios y sus familiares en esta población^(47, 48).

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.

La limitación más relevante de este trabajo es que, dado que se trata de un estudio 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

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 para diversos síntomas vinculados al TEA. Para ambas indicaciones se constataron numerosos beneficios y escasos efectos adversos.

A diferencia de lo que sucedió con otras prestaciones de salud, el acceso a 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 el uso de DCM 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 DCM y los beneficios hallados en varias indicaciones justifican la necesidad de profundizar en la formación de grado y posgrado en su indicación, selección y prescripción y el seguimiento de usuarios.

Agradecimientos:

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

Al Hospital Pediátrico, Centro Hospitalario Pereira Rossell, la Cátedra de Neuropediatría de la Facultad de Medicina de la Universidad de la República 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.

REFERENCIAS

1. **Gazmuri, AM.** Fundación Daya. Cannabis la verdadera historia. Disponible en: <http://www.fundaciondaya.org/>
2. **Inglot 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.* 2020 Nov;54(11):1109-1143. doi: 10.1177/1060028020930189. Epub 2020 Jun 2. PMID: 32483988.
3. **Cannabis-In-Cachexia-Study-Group, 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.* 2006 Jul 20;24(21):3394-400. doi: 10.1200/JCO.2005.05.1847. PMID: 16849753.
4. **Lynch ME, Campbell F.** Cannabinoids for treatment of chronic non-cancer pain: a systematic review of randomized trials. *Br J Clin Pharmacol.* 2011 Nov;72(5):735-44. doi: 10.1111/j.1365-2125.2011.03970.x. PMID: 21426373; PMCID: PMC3243008.
5. **Machado Rocha FC, Stéfano SC, De Cássia Haiek R, Rosa Oliveira LM, 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).* 2008 Sep;17(5):431-43. doi: 10.1111/j.1365-2354.2008.00917.x. Epub 2008 Jul 9. PMID: 18625004.
6. **Abramovici H.** Information for Healthcare Professionals: Cannabis and the Cannabinoids (2013). 2016 may.
7. **Aggarwal SK.** Cannabinergic pain medicine: a concise clinical primer and survey of randomized-controlled trial results. *Clin J Pain.* 2013 Feb;29(2):162-71. doi: 10.1097/AJP.0b013e31824c5e4c. PMID: 22367503.
8. **Katz D, Katz I, Porat-Katz BS, Shoenfeld Y.** Medical cannabis: Another piece in the mosaic of autoimmunity?. *Clin Pharmacol Ther.* 2017 Feb;101(2):230-238. doi: 10.1002/cpt.568. Epub 2016 Dec 20. PMID: 27859024.
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.* 2011 Sep;18(9):1122-31. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03328.x. Epub 2011 Mar 1. PMID: 21362108.
10. **Reddy DS.** The Utility of Cannabidiol in the Treatment of Refractory Epilepsy. *Clin Pharmacol Ther.* 2017 Feb;101(2):182-184. doi: 10.1002/cpt.441. Epub 2016 Sep 29. PMID: 27506704.
11. **O'Connell BK, Gloss D, Devinsky O.** Cannabinoids in treatment-resistant epilepsy: A review. *Epilepsy Behav.* 2017 May;70(Pt B):341-348. doi: 10.1016/j.yebeh.2016.11.012. Epub 2017 Feb 8. PMID: 28188044.
12. **Thompson AJ.** Symptomatic treatment in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol.* 1998 Aug;11(4):305-9. doi: 10.1097/00019052-199808000-00005. PMID: 9725075.
13. **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. doi: 10.1016/j.yebeh.2013.08.037. PMID: 24237632; PMCID: PMC4157067.
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.* 2020 Jan;37(1):2-8. doi: 10.1097/WNP.0000000000000641. PMID: 31895184.
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.* 2016 Feb;35:41-4. doi: 10.1016/j.seizure.2016.01.004. Epub 2016 Jan 6. PMID: 26800377.
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.* 2019 Mar;49(3):1284-1288. doi: 10.1007/s10803-018-3808-2. PMID: 30382443.
18. **Mostafavi M, Gaitanis J.** Autism Spectrum Disorder and Medical Cannabis: Review and Clinical Experience. *Semin Pediatr Neurol.* 2020 Oct;35:100833. doi: 10.1016/j.jspen.2020.100833. Epub 2020 Jul 2. PMID: 32892960.
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 Jan-Feb;60(1):212-215. doi: 10.1016/j.japh.2019.09.012. Epub 2019 Nov 6. PMID: 31706799.
21. **Nascimento AGTP, Dalcin MF.** Uso terapéutico 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).
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 Jun;55(6):885-916. doi: 10.1111/head.12570. Epub 2015 May 25. PMID: 26015168.
25. **Zou S, Kumar U.** Cannabinoid Receptors and the Endocannabinoid System: Signaling and Function in the Central Nervous System. *Int J Mol Sci.* 2018 Mar 13;19(3):833. doi: 10.3390/ijms19030833. PMID: 29533978; PMCID: PMC5877694.
26. **Brejijeh Z, Jubeh B, Bufo SA, Karaman R, Scrano L.** Cannabis: A Toxin-Producing Plant with Potential Therapeutic Uses. *Toxins (Basel).* 2021 Feb 5;13(2):117. doi: 10.3390/toxins13020117. PMID: 33562446; PMCID: PMC7915118.
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. **Fraguas-Sánchez AI, Torres-Suárez AI.** Medical Use of Cannabinoids. *Drugs.* 2018 Nov;78(16):1665-1703. doi: 10.1007/s40265-018-0996-1. PMID: 30374797.
29. **Citti C, Linciano P, Russo F, Luongo L, Iannotta M, Maione S, et al.** A novel phytocannabinoid isolated from Cannabis sativa L. with an in vivo cannabimimetic activity higher than Δ9-tetrahydrocannabinol: Δ9-Tetrahydrocannabiphorol. *Sci Rep.* 2019 Dec 30;9(1):20335. doi: 10.1038/s41598-019-56785-1. PMID: 31889124; PMCID: 31889124.
30. **Dharmapuri S, Miller K, Klein JD.** Marijuana and the Pediatric Population. *Pediatrics.* 2020 Aug;146(2):e20192629. doi: 10.1542/peds.2019-2629. Epub 2020 Jul 13. PMID: 32661188.
31. **Aran A, Cayam-Rand D.** Medical Cannabis in Children. *Rambam Maimonides Med J.* 2020 Jan 30;11(1):e0003. doi: 10.5041/RMMJ.10386. PMID: 32017680; PMCID: PMC7000154.
32. **EMA.** European Medicines Agency decision PIP. 2015;EMA/794178(1901):1-10.
33. **Sonia Uema, María Eugenia Bertotto, Susana Núñez Montoya.** Uso medicinal de la planta de "cannabis" y sus derivados. Centro de Información de Medicamentos. Facultad de Ciencias Químicas, Argentina. Año 2020.
34. **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.
35. **Anatomical Therapeutic Chemical (ATC).** Classification [Internet]. [citado 14 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/tools/atc-ddd-toolkit/atc-classification>
36. **Medic Plast.** Epifractan 5% [Internet]. [citado 13 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://medicplast uy/wp-content/>

uploads/2021/02/Epifractan5.pdf

37. **Espinosa E, Mera P, Toledo D.** Trastorno del Espectro Autista: Caracterización clínica en pacientes de dos centros de referencia en Bogotá, Colombia. *Rev Med.* 2018;26(1):34-44.
38. **Lampert -Grassi M.** Trastorno del Espectro Autista. Epidemiología, aspectos psicosociales, y políticas de apoyo en Chile, España y Reino Unido. 2018
39. **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.
40. **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):2011-2020. doi: 10.1056/NEJMoa1611618. PMID: 28538134.
41. **Devinsky O, Patel AD, Cross JH, Villanueva V, Wirrell EC, Privitera M, Greenwood SM, Roberts C, Checketts D, VanLandingham KE, Zuberi SM; GWPCARE3 Study Group.** Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox-Gastaut Syndrome. *N Engl J Med.* 2018 May 17;378(20):1888-1897. doi: 10.1056/NEJMoa1714631. PMID: 29768152.
42. **Frattarelli DA, Galinkin JL, Green TP, Johnson TD, Neville KA, Paul IM, Van Den Anker JN; American Academy of Pediatrics Committee on Drugs.** Off-label use of drugs in children. *Pediatrics.* 2014 Mar;133(3):563-7. doi: 10.1542/peds.2013-4060. Epub 2014 Feb 24. PMID: 24567009.
43. **Galzerano Guida J, Orellana Navone CC, Ríos Pérez MD, Coitiño González AL, Velázquez Ramos PM.** Cannabis medicinal como recurso terapéutico: estudio preliminar. *Rev Méd Urug.* 2019, 35(4), 113-137. Epub 01 de diciembre de 2019. <https://doi.org/10.29193/rmu.35.4.5>.
44. **Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, 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 Jun;51(6):1069-77. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x. Epub 2009 Nov 3. Erratum in: *Epilepsia.* 2010 Sep;51(9):1922. PMID: 19889013.
45. **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.* 2019 Jan 9;9:1521. doi: 10.3389/fphar.2018.01521. PMID: 30687090; PMCID: PMC6333745.
46. **Billakota S, Devinsky O, Marsh E.** Cannabinoid therapy in epilepsy. *Curr Opin Neurol.* 2019 Apr;32(2):220-226. doi: 10.1097/WCO.0000000000000660. PMID: 30676535.
47. **Queirolo R, Sotto B, Álvarez E.** Cannabis medicinal en Uruguay: Estudio sobre la comunidad médica y los desafíos persistentes. 2021;1-54.
48. **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.

ANEXO I

ENCUESTA TELEFÓNICA

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 DCM 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 mejoró 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 "Sí", ¿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