



UNIVERSIDAD
DE LA REPÚBLICA
URUGUAY



Centro Hospitalario
PEREIRA ROSSELL
**HOSPITAL
PEDIÁTRICO**

Determinantes de la respuesta al uso de derivados de cannabis medicinal en niños, niñas y adolescentes con epilepsia refractaria.

Subsector público de salud, 2022.

Ciclo de Metodología Científica II - Grupo 15

Br. Gregorini, Valentina¹; Br. Herrera, Rodrigo¹; Br. Moreira, Florencia¹;
Br. Parada, Paulina¹; Br. Prego, Francisco¹; Br. Romero, María Noel¹.

Asist. Dra. PhD. Wood, Irene²; Prof. Adj. Dr. Notejane, Martín³;
Asist. Dra. De Santis, Agustina²; Prof. Adj. Dra. Galarraga Florencia²;
Prof. Agda. Dra. Speranza, Noelia²; Prof. Adj. Dra. Cibils, Lucía⁴.

-
- 1- Ciclo de Metodología Científica II 2022-Facultad de Medicina- Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.
 - 2- Departamento de Farmacología y Terapéutica - Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela, Montevideo, Uruguay.
 - 3- Clínica Pediátrica "B" - Hospital Pediátrico-Centro Hospitalario Pereira Rossell, Montevideo, Uruguay.
 - 4- Clínica Neuropediatría - Hospital Pediátrico-Centro Hospitalario Pereira Rossell, Montevideo, Uruguay.

RESUMEN

Introducción. El uso de derivados de cannabis medicinal (DCM) en Uruguay se regula por la Ley 19.172 vigente desde el año 2013. Estudios internacionales han demostrado evidencia del uso de DCM en niños, niñas y adolescentes (NNA) como alternativa terapéutica para la epilepsia refractaria (ER).

Objetivo. Caracterizar los posibles determinantes de la respuesta terapéutica al uso de DCM en NNA con ER asistidos en el subsector público de salud, durante el período de julio 2021 - agosto 2022.

Metodología. Estudio observacional, descriptivo y transversal; mediante revisión de historias clínicas y encuestas telefónicas a familiares de NNA que otorgaron el consentimiento a participar.

Resultados. Se incluyeron 15 NNA con una media de 8 años, siendo 9 de ellos varones. Presentaban comorbilidades 11/15, siendo la parálisis cerebral la más frecuente. La ER fue la única indicación de DCM en estos pacientes. Epifractán® fue la única presentación industrial utilizada, la misma fue administrada por vía oral; 3 niños utilizaban DCM artesanal. De los familiares encuestados 13/15 reportaron disminución de las crisis epilépticas (CE) y mejoría en la calidad de vida. Presentaron efectos adversos 8/15, ninguno requirió hospitalización. Reportaron dificultades en la accesibilidad al DCM 11/15.

Conclusiones. La mayoría de los pacientes con ER incluidos presentaron buena respuesta al tratamiento con DCM. El perfil de seguridad fue adecuado y similar a reportes previos. Se requieren de nuevos estudios prospectivos de mayor número de NNA que permitan evaluar la respuesta y seguridad de los DCM a largo plazo. La mayor parte de la población estudiada tuvo dificultades en la accesibilidad a DCM que afectaron la efectividad del tratamiento de forma temporal.

Palabras claves. Derivados de cannabis medicinal; epilepsia refractaria; cannabidiol; accesibilidad; pediatría.

ABSTRACT

Introduction. The use of medicinal cannabis derivatives (MCD) in Uruguay is regulated by Law 19.172 in force since 2013. Evidence has been shown on the use of MCD in children and adolescents (C&A) as a therapeutic alternative for refractory epilepsy (RE). In the most recent national investigation, benefits and few adverse effects were found compared to its use in RE.

Goal. To characterize the possible determinants of the therapeutic response to the use of MCD in C&A with RE assisted in the public health subsector, during the period of July 2021 - August 2022.

Methodology. Observational, extensive and transversal study; through review of medical records and telephone surveys to relatives of C&A who gave consent to participate. C&A who received MCD in the established period participated.

Results. 15 C&A with an average of 8 years were included, being 9 of them boys. 11/15 C&A presented comorbidities, the most prevalent being cerebral palsy. RE was the only indication for MCD in these patients. Epifractan® was the only industrial presentation used, it was

administered orally; a minority used artisanal MCD. 13/15 relatives reported a decrease in epileptic seizures (ES) and an improvement in quality of life. 8/15 presented adverse effects, and none of them required hospitalization. 11/15 C&A with difficulties in the accessibility to the MCD were found.

Conclusions. Most of the included RE patients had a good response to treatment. The treatment risk profile is similar to previous reports. Bearing in mind that Uruguay is in a favorable "legal position", it is necessary to continue carrying out studies with a good methodological design. Most of the population studied had difficulties in accessing MCD that temporarily affected the effectiveness of the treatment.

Keywords. Medical cannabis derivatives; refractory epilepsy; cannabidiol; pediatrics; access.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN	4
Cannabis: generalidades y uso medicinal	5
Sistema endocannabinoide	6
Mecanismo de acción de cannabinoides	7
Epilepsia y síndromes epilépticos	7
Efectos terapéuticos asociados al uso de DCM en ER	8
Efectos adversos asociados al uso de DCM en ER	8
OBJETIVOS	9
General	9
Específicos	9
METODOLOGÍA	9
RESULTADOS	11
DISCUSIÓN	19
LIMITACIONES Y FORTALEZAS	23
CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS	23
CONFLICTO DE INTERESES	24
AGRADECIMIENTOS	24
BIBLIOGRAFÍA	25
ANEXO 1	28

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Efectividad del tratamiento con DCM en epilepsia refractaria.	16
Figura 2. Tendencia a la reducción de crisis en cantidad.	17

INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN

El uso medicinal de la planta de cannabis y sus derivados se remonta alrededor de cuatro mil años. A lo largo de la historia ha despertado especial interés por su fin terapéutico debido a sus efectos analgésicos, antieméticos y antiepilépticos ⁽¹⁾.

Actualmente, múltiples estudios internacionales en niños, niñas y adolescentes (NNA) han demostrado evidencia sobre el uso de derivados de cannabis medicinal (DCM) como alternativa terapéutica para la epilepsia refractaria (ER). Estos señalan que el tratamiento reduce significativamente la frecuencia y número de crisis epilépticas (CE), así como mejora la calidad de vida a pesar de sus efectos adversos, siendo los más frecuentes considerados leves a moderados. Si bien se ha visto favorecida dicha terapéutica, se han planteado diferentes limitaciones a la hora de realizar su estudio, sobre todo en los diseños metodológicos, los distintos marcos legales a nivel mundial, así como una inadecuada regulación que garantice su uso ⁽²⁻⁹⁾.

En Uruguay, el uso de DCM se enmarca en la Ley 19.172 vigente desde el año 2013. La misma abarca desde la regulación y control de la producción hasta el uso terapéutico y no terapéutico del cannabis y DCM, a través de la creación del Instituto de Regulación y Control del Cannabis. En esta ley se autoriza la industrialización y uso farmacéutico del cannabis, reglamentado por decreto del Poder Ejecutivo mediante el Ministerio de Salud Pública desde el año 2015 ^(10,11).

A nivel nacional, existe limitada información sobre el uso de DCM en NNA con ER, esto puede deberse a que, hasta la fecha, no existen estudios clínicos publicados que respalden su uso terapéutico. La investigación más reciente realizada por la Facultad de Medicina de la Universidad de la República, en el marco del curso de Metodología Científica II, caracterizó el uso de DCM en NNA encontrando beneficios y escasos efectos adversos a corto plazo de su uso en ER ^(1,11,12).

Dado el contexto legal y normativo actual en Uruguay, los estudios realizados y los datos recogidos hasta el momento, existe un escenario que motiva a continuar profundizando sobre la farmacoterapia con DCM utilizados en pediatría.

Cannabis: generalidades y uso medicinal

El cannabis se usa con fines recreativos por sus propiedades psicoactivas, pero también con fines medicinales, uso que data del año 2737 a.C ⁽¹⁾.

Es una planta que forma parte de la familia Cannabaceae, de la que se destacan tres principales subespecies: *C. sativa*, *C. indica* y *C. ruderalis*; que se diferencian en su composición bioquímica lo cual determina sus diferentes propiedades terapéuticas. Posee aproximadamente 400 compuestos fitocannabinoides, reconocidos por ser los principales del género *Cannabis* debido a sus efectos y usos farmacológicos, que actúan en el organismo mediante diferentes receptores y se detallarán más adelante en este apartado ^(1,4,12,14).

Se han estudiado principalmente tres, Δ 9-tetrahidrocannabinol (Δ 9-THC), que otorga la mayor parte del efecto psicoactivo. En contraste, cannabidiol (CBD), que carece de tal efecto y posee efectos analgésico, antiepiléptico, antiemético, antiinflamatorio, ansiolítico, y en la anorexia asociada a pérdida de peso en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Por último, cannabinol (CBN) que tiene propiedades psicoactivas, pero en menor medida que el THC ^(11,15,16).

Los DCM aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos y por la Agencia Europea de Medicamentos, contienen CBD o cannabinoides sintéticos, los cuales se encuentran aprobados para el uso en la ER ^(17,18).

En Uruguay el primer registro, dentro de la regulación nacional vigente, tuvo lugar en 2017 y fue el de Epifractán[®], extracto de *C. sativa* compuesto por CBD al 2%, y en 2018 se registró la presentación al 5%. Además, ambas formulaciones presentan THC y ácido tetrahidrocannabinólico (THCA) en menos de 0,1% ⁽¹¹⁾.

En los últimos años también se han agregado al mercado uruguayo tres nuevos medicamentos, siendo dos de ellos puros en su composición (fitocannabinoides aislados de la planta): Xannadiol[®], con sus presentaciones de CBD al 5% y 10%; Xalex[®], CBD al 10%, ambos sin trazas de THC. El más recientemente aprobado Bidiol[®] es un extracto vegetal de *C. sativa* producido íntegramente en Uruguay y compuesto por CBD al 3% y 10% ^(1,15,19).

Los DCM en Uruguay se encuentran aprobados únicamente para el tratamiento de la ER en niños, niñas (mayores de 2 años) y adolescentes ⁽²⁰⁾.

En nuestro país también existen preparados artesanales en forma de aceites comercializados que, a diferencia de los preparados industriales registrados, presentan una gran variabilidad en su composición. Por ende, se dificulta definir sus características farmacocinéticas

y farmacodinámicas, y por lo tanto su posología, imposibilitando la estricta monitorización necesaria en estos casos y aumentando la probabilidad de riesgos inadmisibles e impredecibles.

Sistema endocannabinoide

El sistema endocannabinoide (SE) está compuesto por un conjunto de receptores, neurotransmisores endógenos -endocannabinoides, ligandos sintetizados en el interior del organismo- y enzimas encargadas de la síntesis y degradación de endocannabinoides. Estos forman parte del mecanismo de neuromodulación en el sistema nervioso central (SNC) de los mamíferos, de forma que, al activarse los receptores de los neurotransmisores en la membrana plasmática de una neurona postsináptica, ésta produce precursores de endocannabinoides y los escinde para liberar de forma retrógrada a la hendidura sináptica endocannabinoides funcionalmente activos. Los principales endocannabinoides son N-araquidonoiletanolamida (anandamida, AEA) y 2-araquidonilglicerol (2-AG) ⁽²¹⁾.

El SE participa en funciones como la coordinación motora, el aprendizaje, la memoria, el control de las emociones, el desarrollo neuronal, así como procesos a nivel cardiovascular e inmunológico ⁽²²⁾.

El primer hallazgo de un receptor específico para cannabinoide dentro del SNC se estableció alrededor de los años '80, es así como hoy en día conocemos la existencia de dos subtipos, denominados CB1 y CB2, que se encuentran caracterizados molecular y farmacológicamente ^(23,24).

Tanto CB1 como CB2 son proteínas de membrana que integran la principal familia de receptores del organismo, los receptores acoplados a proteína G, los cuales son activados por moléculas endógenas conocidas como endocannabinoides. De esta forma, su activación modula la señalización de vías AMP cíclico, disminuyendo sus concentraciones intracelulares, y como resultado de esta interacción, participan en el control de distintos procesos fisiológicos y patológicos mediados por el SE. La interacción de diferentes ligandos con CB1 y CB2 produce la inhibición de la liberación de otros neurotransmisores y es ejercida tanto por los cannabinoides endógenos como exógenos (fitocannabinoides y cannabinoides sintéticos) ⁽²¹⁾.

Las principales diferencias entre ambos tipos de receptores son la distribución a lo largo del organismo y las moléculas que modulan su función como agonistas y/o antagonistas. Por un lado, el receptor CB1 se localiza casi de manera exclusiva en el SNC, en los ganglios basales, córtex cerebral y ciertas partes del hipocampo, aunque también se ha detectado la presencia periférica en diferentes aparatos y sistemas como el gastrointestinal, circulatorio, respiratorio,

endotelio vascular, hueso, aparato urinario y reproductor. Por otro lado, el receptor CB2 se encuentra presente mayormente en células del sistema inmune ⁽²³⁻²⁵⁾.

Dado que el SE participa en la regulación de diferentes funciones fisiológicas, los compuestos fitocannabinoides tienen un gran potencial terapéutico en el desarrollo de patologías que se asocian a dichas funciones. Es por eso que sus efectos farmacológicos observados tienen una estrecha relación con la distribución de sus receptores ⁽²³⁾.

Mecanismo de acción de cannabinoides

Hasta el momento, es cuestionable que la acción de los fitocannabinoides y cannabinoides sintéticos esté únicamente mediada por los receptores del SE. Se ha estimado, por ejemplo, que los receptores CB1 participan en la actividad anticonvulsivante por su presencia en áreas hipocampales y corticales del SNC, pero no son los únicos partícipes en estos mecanismos, ya que se ha descrito la implicancia de otros receptores acoplados a proteína G (del inglés *GPR18* y *GPR55*), el receptor de potencial transitorio vanilloide subtipo 1 (del inglés *TRPV1*) y los receptores activados por proliferadores de peroxisomas alfa y gamma (del inglés *PPARα* y *PPARγ*) ⁽²³⁻²⁵⁾.

Por lo tanto, los compuestos cannabinoides son moléculas involucradas en procesos de modulación tanto dentro y fuera del SE, lo cual demuestra sus propiedades antiepilépticas, antiinflamatorias, analgésicas y ansiolíticas. En contraste, las propiedades inmunosupresoras de los cannabinoides se explican por la existencia de receptores CB2 en el sistema inmune ⁽²⁵⁾.

Epilepsia y síndromes epilépticos

La epilepsia es una de las enfermedades infantiles crónicas más frecuentes, con una prevalencia cuatro veces superior en la infancia comparado con la población adulta. Esta entidad clínica es considerada de mayor complejidad, ya que esta población se encuentra en pleno desarrollo neurológico, lo que hace que las posibles secuelas sean mayores ⁽²³⁾.

Según la Liga Internacional Contra la Epilepsia (del inglés *International League Against Epilepsy, ILAE*) la CE se puede definir como la “aparición transitoria de signos y/o síntomas provocados por una actividad neuronal excesiva o sincrónica en el cerebro”. A la hora de realizar un diagnóstico, los aspectos clínicos/semiología son de gran importancia, pero también son necesarios estudios complementarios para la orientación del mismo, como son la revisión de filmaciones domésticas de las CE, estudios neurofisiológicos como el electroencefalograma y de neuroimagen (resonancia magnética nuclear cerebral) ^(26,27).

Una de las formas más graves y de más complejidad en el tratamiento es la ER, la cual representa el 20-30% de las epilepsias y se define como aquella entidad clínica en la que existe un fallo de dos fármacos antiepilépticos (AE) correctamente indicados, bien tolerados, pautados a dosis apropiadas y durante el tiempo adecuado⁽¹⁾.

El tratamiento de la ER incluye diversas estrategias, tanto farmacológicas como no farmacológicas. Dentro de las no farmacológicas, se destaca la dieta cetogénica, la cual es un método coadyuvante efectivo que se basa en la administración de alimentos con alto contenido en grasas, muy bajos en hidratos de carbono y proteínas recomendadas según la edad del paciente. Cabe destacar que la misma se presenta como preparados industriales o puede ser elaborada de forma artesanal por los cuidadores, y, además, es individualmente calculada y controlada⁽²⁸⁾.

Un síndrome epiléptico es aquel cuadro clínico caracterizado por una historia natural determinada de las CE, la edad de inicio, el tipo de crisis que presenta el paciente, su etiología, hallazgos neurofisiológicos, anomalías neurológicas asociadas, respuesta al tratamiento y pronóstico⁽²³⁾. Algunos de los principales síndromes que se presentan con ER son el síndrome de Lennox Gastaut (LGS), Dravet (SD) y Doose. En la actualidad se ha investigado la relación entre dichos síndromes epilépticos y su respuesta al tratamiento con DCM^(1,29-32).

Efectos terapéuticos asociados al uso de DCM en ER

La evidencia a nivel internacional apoya el uso de DCM en el tratamiento de la ER. En base a los resultados de diferentes estudios, se concluye que la mayoría de los usuarios de DCM, además de tener una reducción en la cantidad y frecuencia de las CE, presentan mejoras en múltiples aspectos como el comportamiento, estado de alerta y de ánimo, comunicación, nivel cognitivo, motricidad y sueño^(3,7,8).

Más allá de los beneficios encontrados, contemplando que la evidencia aún es escasa y dadas las dificultades de realizar investigaciones en población pediátrica, actualmente son limitadas las referencias respecto al perfil farmacoterapéutico y la farmacovigilancia de DCM. Es necesario enmarcar dichos procedimientos en una correcta regulación que asegure el uso de DCM de calidad⁽¹⁾.

Efectos adversos asociados al uso de DCM en ER

Actualmente se conoce que tanto el uso oral de DCM conteniendo CBD como los extractos con bajos niveles de THC son bien tolerados. Sin embargo, cabe destacar que los

efectos adversos (EA) no son despreciables, siendo los más frecuentes aquellos catalogados como leves a moderados, como somnolencia, sequedad de boca, sedación y gastrointestinales. En un menor porcentaje se han visto EA graves. Por el contrario, los EA a largo plazo, parecen estar vinculados a la concentración de THC, por lo que se recomienda el uso de preparados con bajo índice de THC y mayor concentración de CBD^(1,2,25).

OBJETIVOS

General

Caracterizar los posibles determinantes de la respuesta terapéutica al uso de DCM en NNA con ER asistidos en el subsector público de salud, durante el período de julio 2021 - agosto 2022.

Específicos

- Conocer tipos y posología de DCM usados.
- Caracterizar indicaciones y efectividad.
- Describir los posibles factores asociados a la respuesta terapéutica vinculados con el paciente (sexo, edad, momento del día que lo recibe, ingesta con alimentos u otros medicamentos, enfermedades y tratamientos concomitantes).
- Describir los posibles factores asociados a la respuesta terapéutica vinculados con el medicamento (acceso, dispensación, adherencia, otros).
- Indagar sobre perfil de seguridad de los DCM.

METODOLOGÍA

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

Población estudiada: el contacto con los participantes fue proporcionado por el Departamento de Farmacia del Hospital Pediátrico, Centro Hospitalario Pereira Rossell (HP-CHPR).

Criterios de inclusión y exclusión

Se incluyeron NNA entre 2-18 años, usuarios del HP-CHPR, con diagnóstico de ER bajo tratamiento con DCM durante el período julio 2021 - agosto 2022, cuyos familiares y/o cuidadores otorgaron el consentimiento a participar. Se excluyeron los NNA fallecidos.

Fuente de información

Se realizó revisión de historias clínicas y entrevistas personales o telefónicas a familiares y/o cuidadores. Se utilizó una ficha recolectora de datos elaborada para esta investigación (Anexo 1). El contacto con los participantes fue proporcionado por el Departamento de Farmacia del HP-CHPR.

Se analizaron las siguientes variables:

De la población incluida: edad (en años), sexo, procedencia, cantidad, frecuencia de las CE y tipo de síndrome epiléptico.

De los DCM y su prescripción: indicación, tipo de DCM (industrial o artesanal), nombre comercial, posología: dosis (miligramos/día), intervalo interdosis, inicio y duración del tratamiento (meses), medio de obtención de DCM (farmacia comunitaria, farmacia hospitalaria, otros), acceso a DCM, necesidad de ajuste de dosis en los últimos 3 meses (aumento, disminución), necesidad de cambio de tipo de DCM o de presentación (%).

La efectividad del tratamiento con DCM se analizó en base al número de crisis/día; duración de la crisis (minutos, segundos) antes y después del inicio de la terapéutica.

Se registraron otros factores que influyan en la efectividad: tratamientos concomitantes (anticonvulsivantes, analgésicos, antiespásticos, antieméticos, psicofármacos y otros), enfermedades, ingesta con alimentos e instancia del día en el que se administra.

De la seguridad del uso de DCM se analizó la aparición de EA.

Se buscaron posibles relaciones entre las variables (determinantes, factores) de estudio con el número de crisis (variable de efectividad del tratamiento).

Análisis estadístico

Las variables continuas se describieron mediante media y rangos; y las discretas con frecuencias absolutas y relativas.

Procesamientos de datos

Para procesar los datos se utilizó el programa Microsoft Excel® 2019.

Aspectos éticos

Se resguardó el anonimato y la confidencialidad de la información en todas las etapas de la investigación. Se solicitó consentimiento informado a todos los padres y/o cuidadores y a

los adolescentes su asentimiento. El protocolo de investigación fue evaluado por la Dirección del HP-CHPR y por el Comité de Ética de investigación del CHPR.

RESULTADOS

Características demográficas de la población estudiada

A partir de 21 NNA elegibles para el estudio se incluyeron 15 NNA que recibían DCM. De los 6 NNA excluidos, 5 dejaron de usar DCM antes de julio de 2021 y 1 falleció.

Entre los NNA incluidos, hubo una predominancia del género masculino de 60% (9/15), siendo procedentes del interior del país 73% (11/15), con una media de edad de 8,13 años (rango 2-18 años).

Presentaban comorbilidades asociadas a la ER el 73% (11/15) de NNA, siendo parálisis cerebral 33% (5/15) la más frecuente. Las características de la población se presentan en la **tabla 1**.

Tabla 1. Características de los niños, niñas y adolescentes con epilepsia refractaria en tratamiento con derivados de cannabis medicinal. Hospital Pediátrico, Centro Hospitalario Pereira Rossell, Uruguay 2021- 2022.

Variables		Total (n=15)
Edad (años)	> 5	12
	≤ 5	3
Sexo	Masculino	9
Procedencia	Interior	11
	Montevideo	4
Lugar de asistencia	HP-CHPR*	10
	HP-CHPR + Hospital del interior del país	5
Nivel educativo adulto responsable	Primaria completa	2
	Secundaria incompleta	8
	Secundaria completa	1
	Terciaria completa	4
Comorbilidades	Parálisis cerebral	5
	Déficit intelectual	3
	Trastorno de comportamiento	2
	Trastorno sensorial auditivo/visual	2
	Asma	2
	Trastorno del espectro autista	1
	Trastorno del sueño	1
	Sintomatología psicótica	1
	Complicaciones ortopédicas	1
	Otros (**)	1

* HP-CHPR: Hospital Pediátrico - Centro Hospitalario Pereira Rossell.

**Un paciente presentaba de manera concomitante varias enfermedades crónicas no neurológicas (enfermedad de Crohn, diabetes mellitus, hipotiroidismo, enfermedad por reflujo gastroesofágico).

Tratamiento con DCM

El tipo más frecuente de DCM utilizado fue el industrializado 80% (12/15): 10 utilizaban Epifractán®5% y 2 Epifractán®2%. Tres pacientes utilizaban preparados artesanales.

La vía de administración de DCM fue oral en todos los pacientes. La dosis media de DCM industrial fue 120,8 mg CBD/día (rango 5-360 mg). Respecto a la dosis de los pacientes que estaban en tratamiento con formulaciones artesanales no se pudo estimar la cantidad de mg CBD/día.

El intervalo interdosis más utilizado fue de 12 horas en 73% (11/15). En cuanto a la duración del tratamiento, 73% (11/15) de los casos habían iniciado el tratamiento con DCM hace más de 12 meses, y 20% (3/15) realizaron una administración simultánea de DCM con alimentos.

Dentro de la población estudiada, 33% (5/15) de los NNA requirieron algún cambio en la formulación a lo largo del tratamiento con DCM, entre ellos 2/5 cambiaron de preparado artesanal a formulación industrial, 1/5 cambió de concentración dentro de la misma marca, 1/5 cambió de marca industrial y 1/5 cambió de formulación industrial a preparado artesanal. La razón del cambio en 3/5 fue para lograr accesibilidad a la formulación industrial en la farmacia hospitalaria, mientras que 2/5 requirieron del cambio de preparación por necesidad de aumentar la efectividad del tratamiento, entre ellos uno cambió a preparación industrial y otro a preparado artesanal.

Respecto a la necesidad de ajuste de la dosis, 60% (9/15) de los casos requirió algún ajuste de dosis a lo largo del tratamiento con DCM, 89% (8/9) aumentó de dosis y 1/9 requirió disminución de dosis ya que el médico tratante consideró que era excesiva.

Los aspectos vinculados a la prescripción de DCM se presentan en la **tabla 2**.

Tabla 2. Tratamiento con DCM y posología. Hospital Pediátrico, Centro Hospitalario Pereira Rossell, Uruguay 2021- 2022.

Variables			Total (n=15)	
Tipo de DCM	Industrial (Epifractan®)	5%	10	
		2%	2	
	Artesanal*		3	
Dosis (mg CBD/día)	0 – 50		3	
	51- 100		2	
	101- 150		1	
	> 150		6	
	Sin dato*		3	
Intervalo interdosis (horas)	12		11	
	8		3	
	6		1	
Duración del tratamiento (meses)	> 12		11	
	6 – 12		4	
Cambio de DCM	No		10	
	Si	Cambio a industrial	Accesibilidad	3
			Efectividad	1
		Cambio a artesanal	Efectividad	1

DCM: Derivado de cannabis medicinal; CBD: Cannabidiol.

*Sin datos de composición en mg CBD/día.

Tratamientos asociados a DCM

Previo al comienzo de la terapia con DCM, 60% (9/15) de los pacientes recibieron dieta cetogénica como tratamiento coadyuvante para ER, de los cuales 7/9 utilizaron dietas industriales y 2/9 dietas artesanales. La duración de la dieta cetogénica fue variable, entre

menos de 3 meses y más de 6 meses. Entre los encuestados, 6/9 de los cuidadores de NNA que recibieron dieta cetogénica no percibieron una mejoría clínica atribuible a la dieta por la cual decidieron suspenderla.

Previo a iniciar el tratamiento con los DCM, de los NNA incluidos 33% (5/15) utilizaban al menos 2 antiepilépticos (AE) y 60% (9/15) utilizaban más de 3 AE, 1/15 se encuentra actualmente en tratamiento con un único AE como tratamiento concomitante a DCM.

Los AE más utilizados fueron benzodiazepinas, específicamente clobazam, (11/15) y barbitúricos como el fenobarbital (7/15). Los AE que recibían los pacientes se detallan en la **tabla 3**.

Tabla 3. Antiepilépticos utilizados por los niños, niñas y adolescentes con ER. Hospital Pediátrico- Centro Hospitalario Pereira Rossell, Uruguay 2021- 2022.

Antiepilépticos	Total
Benzodiazepinas*	11
Fenobarbital	7
Ácido valproico	6
Levetiracetam	5
Gabapentina	4
Lamotrigina	3
Vigabatrina	3
Carbamazepina	2
Oxcarbamazepina	2
Fenitoína	1
Topiramato	1

*Benzodiazepinas: clobazam, clonazepam, diazepam, lorazepam.

El 73% (11/15) de los NNA utilizaban otros medicamentos, además de AE, en forma crónica de los cuales 3/11 tomaban 2 medicamentos, mientras que 8/11 utilizaban 3 o más. Entre ellos: agonistas de receptores de melatonina 60% (9/15), relajantes musculares y analgésicos 40% (6/15), antipsicóticos 33% (5/15), protectores gástricos (inhibidores de la bomba de protones y antagonistas de los receptores H2) 33% (5/15), aminoácidos (L- carnitina) 27% (4/15) y proquinéticos 7% (1/15).

Efectividad del tratamiento con DCM

De las entrevistas realizadas, 86% (13/15) de los cuidadores reportaron que los NNA tuvieron mejoría clínica de la ER luego del inicio del tratamiento con DCM.

Al indagar sobre la historia de la ER y la presentación de las crisis de cada paciente, 87% (13/15) refirieron una reducción en el número de CE y en su duración posterior al comienzo de la terapia con DCM, 7% (1/15) refirió no haber notado cambios en las CE y 1/15 no supo especificar la cantidad y duración de CE por día (**figura 1**).

Respecto a los efectos sobre las crisis, 40% (6/15) de los entrevistados refirieron que aparecieron al mes de iniciado el tratamiento con DCM, 33% (5/15) luego de los 3 meses y 13% (2/15) antes de completar un mes.

Además del efecto descrito sobre las CE, los entrevistados mencionaron haber observado otros efectos beneficiosos. Entre ellos se destacan la mejoría en la conexión con el entorno 67% (10/15), mayor reactividad 67% (10/15), mejora en la calidad del sueño 40% (6/15) y menor irritabilidad 40% (6/15).

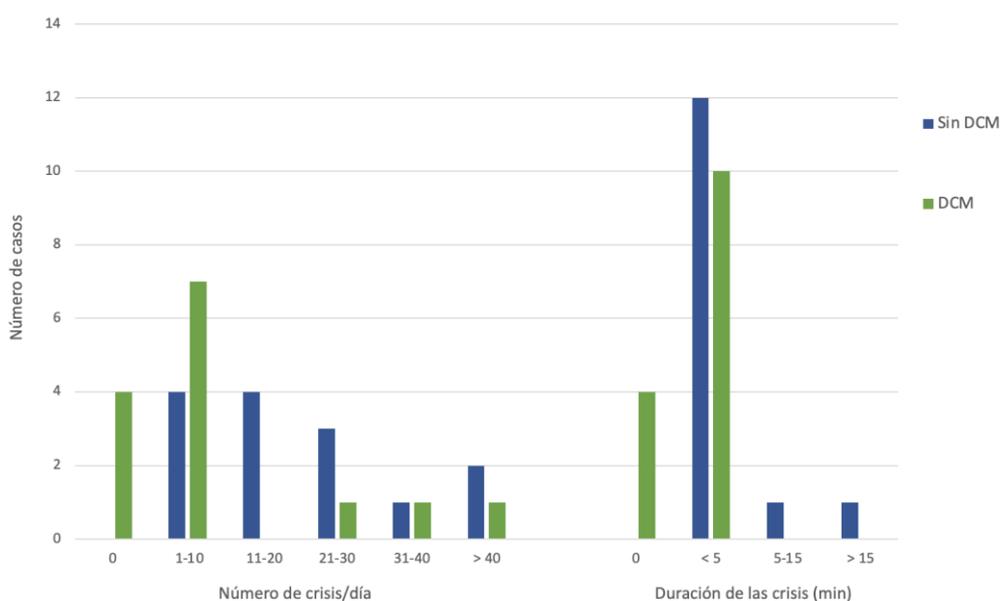


Figura 1. Efectividad del tratamiento con DCM en epilepsia refractaria.

DCM: derivado de cannabis medicinal

Al analizar de manera individual la respuesta al tratamiento con DCM de cada NNA puede observarse una tendencia decreciente en la reducción de las CE en la gran mayoría de los pacientes, la cual se representa en la **figura 2**.

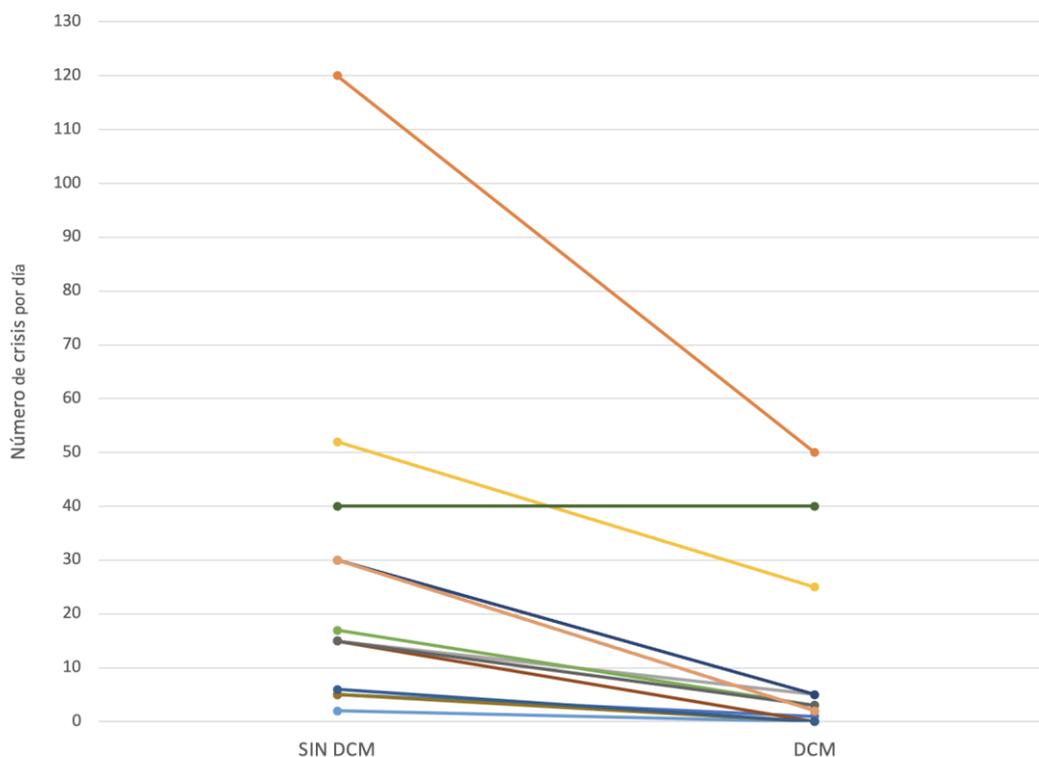


Figura 2. Tendencia a la reducción de crisis en cantidad.

DCM: derivado de cannabis medicinal

Seguridad del tratamiento

En cuanto a la seguridad del tratamiento con DCM, 53% (8/15) de los encuestados refirieron la aparición de al menos un efecto adverso, todos fueron leves. Entre estos, se refirió somnolencia en 38% (3/8), boca seca en 25% (2/8), y cambios de apetito, diarrea, ansiedad e incoordinación en 13% (1/8). Un caso presentó más de un efecto adverso.

Accesibilidad a DCM

Respecto a la forma de acceder a DCM, el medio de obtención más habitual fue la farmacia hospitalaria 80% (12/15), mientras que 20% (3/15) de los pacientes accedieron a DCM mediante productor artesanal.

Durante el tratamiento con DCM, 73% (11/15) de los pacientes expresaron no poder acceder al mismo por diversos motivos. Los principales fueron que la farmacia hospitalaria no contaba con el medicamento en 60% (9/15) o problemas burocráticos en 27% (4/15).

Sobre la continuidad del tratamiento, 20% (3/15) de los pacientes debieron suspenderlo, 2/3 por falta de disponibilidad del medicamento en la farmacia hospitalaria y el restante por no notar mejoría.

Dentro del 73% (11/15) de los pacientes que refirieron tener problemas de accesibilidad, 91% (10/11) objetivaron una peoría clínica, en algún momento cuando no estaban bajo tratamiento con DCM, con aumento en la cantidad de crisis por día, 1/11 pacientes no mejoró ni empeoró sus crisis en ese período. La accesibilidad al tratamiento con DCM se resume en la **tabla 4**.

Tabla 4. Accesibilidad a los DCM. Hospital Pediátrico, Centro Hospitalario Pereira Rossell 2021-2022.

Variables				Total
Lugar donde adquiere el DCM	Farmacia hospitalaria			12
	Productor artesanal			3
Dificultades en la accesibilidad	Si	Motivo	Falta de disponibilidad en farmacia hospitalaria	9
			Burocrático *	4
			Imposibilidad económica	1
	No			3
Suspensión del tratamiento	No			12
	Si	Motivo	Falta de disponibilidad en farmacia hospitalaria	2
			No notó mejoría	1
Consecuencia por no acceder a DCM	Aumento de crisis			9
	Sin cambios			1

DCM: Derivado de cannabis medicinal

* Problemas administrativos vinculados a la solicitud del medicamento en la institución.

DISCUSIÓN

Este trabajo pretende continuar con la línea de investigación iniciada en 2021 respecto al estudio descriptivo sobre el uso de DCM en población pediátrica, específicamente en NNA con ER, siendo ésta la única indicación habilitada en Uruguay ⁽²⁰⁾.

La población incluida son NNA en tratamiento con DCM asistidos en el subsector público de Uruguay durante julio 2021 - agosto 2022.

Características demográficas de la población estudiada

Dentro de la población estudiada se encontró un predominio del sexo masculino, esto se puede atribuir a que la epilepsia es más frecuente en varones. La mayoría de los NNA eran de edad escolar, siendo procedentes mayoritariamente del interior del país. Este último hallazgo responde a que el HP-CHPR constituye el centro de referencia nacional para la atención de NNA del subsector público ^(33,34).

Se encontró que los NNA incluidos, presentaban diversas comorbilidades además de la ER; siendo la parálisis cerebral la más frecuente. Este aspecto se respalda con la bibliografía consultada respecto a la relación de NNA con parálisis cerebral y epilepsia con una frecuencia de 52,4% de los casos ⁽³⁵⁾.

Tratamiento con DCM

De los DCM disponibles en Uruguay, el más empleado fue el preparado industrial en presentación oral, siendo a su vez el más utilizado Epifractán[®] 5%, esto coincide con los datos observados en el estudio realizado en 2019-2021. A pesar de que en Uruguay hay una gran diversidad de presentaciones, conteniendo desde 2% a 10% de CBD, en este centro se encontró disponible solo Epifractán[®] 2% y 5%, siendo los primeros productos registrados en el contexto de la regulación nacional vigente desde 2017 y 2018, respectivamente ^(11,12).

Sería interesante analizar las causas de por qué no se accede a preparados de mayor concentración que facilitan la conveniencia de los pacientes como se analiza a continuación.

En cuanto a la posología, a pesar de que el rango de dosis fue muy amplio, se encontró una dosis media de 4,45 mg CBD/kg/día. Esto se compara con estudios realizados previamente, donde la dosis media en mg/Kg fue similar a la obtenida en este estudio. Dado que la vía de administración fue oral en todos los casos, y que los pacientes sólo obtienen presentaciones de baja concentración, requieren de una elevada cantidad de gotas diarias para alcanzar la dosis

óptima. Se podría lograr una mayor conveniencia en la posología si accedieran a presentaciones de mayor concentración, siendo más beneficioso para su adherencia terapéutica ^(36,37).

La mayoría de los pacientes adquirirían Epifractán® mediante la farmacia hospitalaria del HP-CHPR. Al ser brindado sin costo puede justificar que los usuarios no obtengan, de forma extrahospitalaria, otras presentaciones industrializadas disponibles en el mercado uruguayo.

Por último, los datos obtenidos en relación a la duración del tratamiento con DCM concuerdan con estudios previos, donde se observa un seguimiento del tratamiento de al menos 12 meses ^(11,38).

Efectividad del tratamiento con DCM

La respuesta terapéutica a DCM registrada en los NNA incluidos fue buena, observándose una reducción de más del 50% en la cantidad y frecuencia de las CE en la mayoría de los pacientes, de los cuales un tercio reportaron disminución absoluta de las CE; siendo estos datos comparables a los reportados en estudios previos. Esto continúa con la línea del objetivo terapéutico anticonvulsivante para la reducción de las crisis ^(38,39).

Respecto a las edades y el sexo de los NNA que mostraron una mejor respuesta al uso de DCM, no se encontró asociación entre estas variables, esto ya había sido evidenciado por el estudio realizado por Devinsky y colaboradores ⁽⁴⁰⁾.

Estudios previos han evidenciado que pacientes con ER y síndromes epilépticos específicos como Lennox-Gastaut y Dravet presentan una marcada mejoría en la frecuencia de las CE y calidad de conexión con el entorno, sin embargo, en el presente estudio no fue posible encontrar asociación entre síndromes epilépticos y respuesta terapéutica al DCM. Esto pudo deberse, por un lado, al pequeño número de NNA incluidos, y en segundo lugar a que no en todos los casos se habían realizado estudios genéticos y/o metabólicos para caracterizar la etiología de su ER, por lo que al momento del estudio no contaban con diagnóstico de un síndrome específico ^(34,41).

Se ha visto en otros estudios realizados en la región que el uso de DCM conteniendo CBD se asoció a mejoras en las CE. A pesar de los buenos resultados no se pueden obtener conclusiones sólidas, ya que los mismos no son comparables debido a: 1- diferencias entre la composición del DCM, Epifractán® solo se produce y comercializa en Uruguay, 2- la falta de

estudios con una mejor metodología y 3- contar con una legislación que autorice el uso de DCM e informe sobre la eficacia y seguridad de su uso⁽⁴¹⁾.

Determinantes de la respuesta

Habitualmente el abordaje terapéutico de la ER involucra el uso de distintas estrategias no farmacológicas y farmacológicas tales como AE, cirugía, dieta cetogénica y uso de DCM. En este trabajo, más de la mitad de los pacientes utilizaron dieta cetogénica, de los cuales la mayoría no obtuvo una respuesta favorable para la reducción de las CE. Esta diferencia puede atribuirse a que la dieta cetogénica tiene como sesgo la preparación y administración por parte de los cuidadores, además de no ser una variable en seguimiento en este estudio⁽³⁷⁾.

Entre las medidas farmacológicas, el uso de DCM conteniendo CBD tiene efectos beneficiosos en el control de las CE al combinarse con otros fármacos AE, potenciando sus efectos anticonvulsivantes. En este estudio la gran mayoría de los pacientes utilizaban de forma concomitante entre 3 a 4 AE, siendo éstos los más respondedores a la terapia con DCM en la disminución de CE. En particular este efecto se reportó asociando DCM con benzodiazepinas, como fue observado en este trabajo, siendo el más utilizado clobazam, en concordancia con Boudewijn Gunning y colaboradores^(33,38).

Uno de los niños incluidos, se encontraba en tratamiento con un único AE además de DCM. Esto puede explicarse por la buena respuesta obtenida al incorporar el DCM a su esquema terapéutico, motivo por el cual se pudieron haber quitado otros AE utilizados para el control de esta patología⁽³⁸⁾.

Además de las interacciones farmacodinámicas ya mencionadas, entre AE y DCM conteniendo CBD, podrían producirse interacciones farmacocinéticas. Particularmente, podrían tener lugar interacciones a nivel del metabolismo hepático mediado por las enzimas del complejo citocromo P450, dado que CBD es inhibidor enzimático, mientras que otros AE como carbamazepina, fenitoína y fenobarbital son inductores de dicho complejo. Por lo tanto, aquellos pacientes bajo tratamiento con dichos AE concomitantes a CBD podrían necesitar ajustes de dosis de algunos de estos medicamentos, mientras que aquellos que utilicen en conjunto clobazam no requerirían ajustes por este motivo^(42,43).

Los adultos responsables informaron además de la mejoría de las CE, otros efectos beneficiosos como mejoría en la conexión con el entorno, mayor reactividad, mejoría en la calidad del sueño y reducción de la irritabilidad, aspecto que se ha visto en el estudio realizado por Álvarez y colaboradores ⁽¹²⁾.

Dentro de este estudio, en aquellos pacientes que, a pesar de no encontrar cambios significativos en la disminución de las CE, las familias decidieron continuar el tratamiento con DCM debido a los efectos beneficiosos en otras áreas de la vida.

Seguridad

La literatura refiere que los EA más prevalentes en niños que utilizan DCM son la somnolencia y los efectos gastrointestinales, predominando la diarrea. A la hora de interpretar esta información se debe tener en cuenta que las comorbilidades de los pacientes favorecen una difícil interpretación de los efectos adversos, sobre todo en los NNA con severa afectación neurológica ^(1,3,40).

Accesibilidad a DCM

Respecto a la accesibilidad, más de la mitad de los pacientes encontraron dificultades en el acceso a DCM en algún momento del tratamiento, motivándolos a realizar cambios en la administración de los preparados. Las principales dificultades encontradas fueron la falta de disponibilidad del medicamento en la farmacia hospitalaria y problemas administrativos vinculados a la solicitud y repetición del medicamento.

Durante el período en que los NNA no accedieron al DCM en la mayoría se observó aumento del número de CE, motivando consultas en policlínica, emergencia y hospitalizaciones. Si bien la minoría suspendieron el tratamiento, la falta de disponibilidad en farmacia hospitalaria fue el principal motivo de esta conducta. Este aspecto es uno de los principales hallazgos de este estudio, dentro de lo que se debe destacar el hecho de no contar con información previa para comparar.

La epilepsia, en carácter de ser una enfermedad crónica, y la necesidad de un tratamiento prolongado que esto le confiere, actúa como una limitación en la adherencia al mismo. De esta forma cobra importancia contar con medios que aseguren una correcta accesibilidad y dispensación ⁽⁴⁴⁾.

LIMITACIONES Y FORTALEZAS

Como fortaleza el presente estudio continúa con una línea de trabajos previa sobre el uso de DCM en NNA en Uruguay, permitiendo mejorar el conocimiento sobre la eficacia y seguridad asociadas a su uso a largo plazo, así como mejorar la accesibilidad e identificar los determinantes de la respuesta.

Entre las limitaciones encontradas se destaca el pequeño número de niños incluidos y la forma de recolección de datos, los registros médicos en ocasiones eran incompletos y las llamadas telefónicas a los cuidadores que en algunas oportunidades presentaron dificultades en la comunicación, pudiendo interferir en la calidad de la información. Tampoco se exploraron los motivos o causas del desabastecimiento de los medicamentos por parte de la farmacia de este centro hospitalario.

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

La mayoría de los pacientes con ER incluidos tuvieron buena respuesta al tratamiento con DCM. La edad y sexo del paciente no demostró asociación con mejoría clínica en las CE, así como tampoco la realización de dieta cetogénica.

Epifractán® fue la única presentación industrial utilizada, la misma fue administrada por vía oral; una minoría utilizó DCM artesanal.

La mayoría de los familiares encuestados reportaron disminución de las CE y mejoría en la calidad de vida.

El perfil de seguridad del tratamiento fue adecuado y similar a reportes previos, registrando efectos adversos en cerca de la mitad de los NNA, todos leves.

La inmensa mayoría de los cuidadores reportaron problemas con la accesibilidad al DCM. El acceso al tratamiento y tipo de preparados disponibles podrían ser determinantes de la respuesta terapéutica hallada.

Dado el pequeño tamaño de la población con ER y la reducida información respecto a la caracterización de estos pacientes, sería conveniente contar con una base de datos nacional que facilite el acceso a los mismos, y así poder realizar seguimiento e investigaciones con información de mejor calidad.

Para lograr un mejor conocimiento entre la asociación de las ER y DCM, y teniendo en cuenta que Uruguay se encuentra en un escenario normativo y productivo favorable, es

necesario continuar realizando estudios controlados, aleatorizados con seguimiento de los efectos terapéuticos y adversos a largo plazo.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

No se contó con financiamiento de ninguna institución pública y/o privada; así como de terceros.

AGRADECIMIENTOS

A los familiares de los NNA por brindarnos su tiempo, accediendo a colaborar con la recolección de datos para la investigación.

A los tutores por su paciencia, tiempo y dedicación, especialmente por habernos apoyado y acompañado durante el proceso, siendo un pilar fundamental en nuestro trabajo.

Al Hospital Pediátrico - Centro Hospitalario Pereira Rossell por permitirnos el acceso al contacto y trabajo con los familiares de los pacientes

Al Departamento de Farmacología y Terapéutica, y a la Clínica Pediátrica B del Hospital Pediátrico - Centro Hospitalario Pereira Rossell, ambos pertenecientes a la Facultad de Medicina de la Udelar, por brindar el espacio y los insumos necesarios para realizar este trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

1. De Santis A, Speranza N. Uso de cannabis medicinal en las epilepsias. *Tend En Med* [Internet]. 2019;152-6. Disponible en: https://www.farmacologia.hc.edu.uy/images/De_Santis_A_Speranza_N_-_Cannabis.pdf
2. González Rabelino G. ¿Es útil el cannabis en la epilepsia refractaria? *Pediátrica Panamá* [Internet]. 2017;46(2):132-7. Disponible en: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2017/08/848348/132-137.pdf>
3. Tzadok M, Uliel-Siboni S, Linder I, Kramer U, Epstein O, Menascu S, et al. CBD-enriched medical cannabis for intractable pediatric epilepsy. *Seizure*. 2016;35:41-4. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2016.01.004>
4. Huntsman RJ, Tang-Wai R, Shackelford AE. Cannabis for Pediatric Epilepsy. *J Clin Neurophysiol*. 2020;37(1):2-8. DOI: 10.1097/WNP.0000000000000641
5. Appiani FJ, Duarte JM. Medical cannabis: Risks related to its indication prior to approval. *Arch Argent Pediatr*. 2020;118(1):64-67. DOI: 10.5546/aap.2020.eng.64.
6. Neale M. Efficacy and safety of cannabis for treating children with refractory epilepsy. *Nurs Child Young People*. 2017;29(7):32-7. DOI: 10.7748/ncyp.2017.e907
7. Aguirre-Velázquez CG. Report from a Survey of Parents Regarding the Use of Cannabidiol (*Medicinal cannabis*) in Mexican Children with Refractory Epilepsy. *Neurol Res Int*. 2017;;1-5. DOI: 10.1155/2017/2985729
8. Press CA, Knupp KG, Chapman KE. Parental reporting of response to oral cannabis extracts for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2015;45:49-52. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.02.043>
9. 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;40(7):544-51. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2018.03.013>
10. Ley N° 19172, promulgada por el Poder Ejecutivo [Internet]. ene 7, 2014. Disponible en: <https://www.impo.com.uy/bases/leyes/19172-2013>
11. Notejane M, Zunino C, Rodríguez A, Speranza N, Giachetto G, Bernadá M. Derivados cannábicos para uso medicinal en niños y adolescentes: aportes para un uso responsable y seguro. *Arch Pediatría Urug*. 2018; 89(3):187-193. DOI: <https://doi.org/10.31134/ap.89.3.6>
12. Alvarez F, Guido A, Morandi M, Oliveira V, Rivas G, Vega L, et al. Uso de derivados de cannabis medicinal en una población pediátrica en Uruguay durante 2019-2021 [Internet]. *An Facultad Med (Univ Repúb Urug)* 2022; 2021. Disponible en: <https://revistas.udelar.edu.uy/OJS/index.php/anfamed/article/view/696/657>
13. Cannabis, la verdadera historia [Internet]. Fundación Daya. 2015 [citado 23 de mayo de 2022]. Disponible en: <http://www.fundaciondaya.org/cannabis-la-verdadera-historia/>
14. Baron EP. Comprehensive Review of Medicinal Marijuana, Cannabinoids, and Therapeutic Implications in Medicine and Headache: What a Long Strange Trip It's Been *Headache J Head Face Pain*. 2015;55(6):885-916. DOI: 10.1111/head.12570
15. De Santis A, Speranza N, Galarraga F. Re-Conociendo a los derivados de cannabis medicinal. *Bol Farm*. 2018;9(4). Disponible en: https://www.colibri.udelar.edu.uy/jspui/bitstream/20.500.12008/21098/1/re-conociendo_a_los_derivados_de_cannabis_medicinal.pdf
16. Tamosiunas DG, Pagano E, Artagaveytia P. Una introducción al perfil farmacológico y terapéutico de la marihuana. *Arch Med Interna* [Internet]. 2013;35(3):113-6. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-423X2013000300010

17. Abu-Sawwa R, Scutt B, Park Y. Emerging Use of Epidiolex (Cannabidiol) in Epilepsy. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2020;25(6):485-99. DOI: 10.5863/1551-6776-25.6.485. PMID: 32839652; PMCID: PMC7439947.
18. Wise J. European drug agency approves cannabis-based medicine for severe forms of epilepsy. *BMJ.* 2019;366:l5708. DOI: 10.1136/bmj.l5708.
19. Listado Medicamentos [Internet]. [citado 23 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://listadomedicamentos.msp.gub.uy/ListadoMedicamentos/servlet/com.listadomedicamentos.listadomedicamentos>
20. Ministerio de Salud Pública. Cannabis Medicinal - División Sustancias Controladas [Internet]. 2018. Disponible en: https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/sites/ministerio-salud-publica/files/documentos/publicaciones/Informe%20DISCO_cannabis.pdf
21. Breijyeh Z, Jubeh B, Bufo SA, Karaman R, Scranio L. Cannabis: A Toxin-Producing Plant with Potential Therapeutic Uses. *Toxins.* 2021;13(2):117. DOI: <https://doi.org/10.3390/toxins13020117>
22. Guzmán M, Galve-Roperh I. Endocannabinoides: un nuevo sistema de comunicación en el cerebro. *Av en Neurocienc Neurotransmisores y Patol Nerv* [Internet]. 2009;177-94. Disponible en: https://bibliotecavirtual.ranf.com/es/catalogo_imagenes/grupo.do?path=6026660
23. Angel Arevalo M, Baño M. Guía Básica sobre los Cannabinoides - Sociedad Española de Investigación sobre Cannabinoides (SEIC) [Internet]. 2013. Disponible en: <http://www.seic.es/wp-content/uploads/2013/10/guiab%C3%A1sicacannab.pdf>
24. Grotenhermen F. Los cannabinoides y el sistema endocannabinoide. *Med Cannabis Cannabinoids* [Internet]. 2006 [citado 20 de mayo de 2022];1(1):10-4. Disponible en: https://www.cannabis-med.org/data/pdf/es_2006_01_2.pdf
25. Schaiquevich P. Farmacología clínica de cannabidiol en epilepsias refractarias. *Farm Hosp.* 2020;(05):222-9. DOI: <https://dx.doi.org/10.7399/fh.11390>
26. Candela RC, de Álvaro MA. Síndromes epilépticos según la edad. 30 de mayo de 2022;24(7):375-82. Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2020-10/sindromes-epilepticos-segun-la-edad/>
27. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia.* 2017;58(4):512-21. DOI: <https://doi.org/10.1111/epi.13709>
28. Palacio JM, Rojas K. Regulación del uso de cannabis en los niños argentinos con epilepsia refractaria. Una mirada desde el derecho latinoamericano comparado / Regulation of cannabis use in argentinean children with refractory epilepsy. A view from comparative latin american l. *Rev Derecho Salud Univ Blas Pascal.* 2019;(3):91-106. DOI: [https://doi.org/10.37767/2591-3476\(2019\)07](https://doi.org/10.37767/2591-3476(2019)07)
29. Bermúdez Maldonado L, Moreno Avellón AJ. Síndrome de Lennox-Gastaut. *El Resid.* 2019;4(2):56-66.
30. Herrera ML, Burneo JG. Síndrome de Lennox Gastaut. Aproximación diagnóstica y avances terapéuticos: Fármacos antiepilépticos, Canabidiol y otras alternativas. *Rev Neuropsiquiatr.* 2018;81(2):82. DOI: <https://doi.org/10.20453/rnp.v81i2.3337>
31. Appendino JP, Appendino JI. Encefalopatías epilépticas determinadas genéticamente. *Medicina (B. Aires)* [Internet]. Buenos Aires de 2019;79(suppl 3):42-7. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802019000700011
32. Alonso AJP, Desiderio Pozo Lauzán R. Epilepsias y síndromes epilépticos con antecedentes de crisis febriles de evolución desfavorable. *Rev Haban Cienc Méd* [Internet]. 2016;15(3):388-98. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=180446555008>

33. Calleja-Pérez B, Fernández-Jaén, A. El niño epiléptico en atención primaria. *Med Integral Ed Impr* [Internet]. mayo de 2002;39(9):373-82. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-integral-63-articulo-el-nino-epileptico-atencion-primaria-13031702>
34. Página web institucional del HP-CHPR [Internet]. [citado 8 de noviembre de 2022]. Disponible en: <http://www.pereirarossell.gub.uy/#!/-institucional/>
35. Hanci F, Türay S, Dilek M, Kabakuş N. Epilepsy and drug-resistant epilepsy in children with cerebral palsy: A retrospective observational study. *Epilepsy Behav.* 2020;112:107357. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.107357>
36. Alquina DAS, Yupangui LPG. El cannabis: tratamiento alternativo en pacientes pediátricos con epilepsia refractaria. *Rev Científica Conecta Lib ISSN 2661-6904* [Internet]. 26 de abril de 2020 [citado 12 de noviembre de 2022];4(1):32-49. Disponible en: <https://revistaitsl.itslibertad.edu.ec/index.php/ITSL/article/view/123>
37. Berrondo J, Del Campo N, Nuñez AV, Nuñez E, Pereyra C. “¿Es eficaz el cannabis en epilepsia refractaria?: Actualización bibliográfica”. *Monogr Pre Grado Montev URFM 2015* [Internet]. :23. Disponible en: <https://www.colibri.udelar.edu.uy/jspui/handle/20.500.12008/18866>
38. Mp V, Vaudagna M, Vergara G, Paviolo P, Miculan J, Linzoai J, et al. Uso del cannabis en 16 pacientes con epilepsia refractaria. *Methodo Investig Apl Las Cienc Biológicas* [Internet]. 1 de julio de 2018 [citado 12 de noviembre de 2022];3(2). Disponible en: <https://methodo.ucc.edu.ar/index.php/methodo/article/view/69>
39. Wieser HG, Blume WT, Fish D, Goldensohn E, Hufnagel A, King D, et al. Commission on Neurosurgery of the International League Against Epilepsy (ILAE). ILAE Commission Report. Proposal for a new classification of outcome with respect to epileptic seizures following epilepsy surgery. *Epilepsia.* 2001;42(2):282-6. PMID: 11240604.
39. Epilepsy (ILAE) 1997–2001 C on N of the ILA, Wieser HG, Blume WT, Fish D, Goldensohn E, Hufnagel A, et al. Proposal for a New Classification of Outcome with Respect to Epileptic Seizures Following Epilepsy Surgery. *Epilepsia.* 2001 [citado 12 de noviembre de 2022];42(2):282-6. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2001.35100.x>
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;376(21):2011-20. DOI:10.1056/NEJMoa1611618.
41. Kochen S. Uso del cannabis en la Epilepsia. Situación actual a nivel internacional y en nuestro país. 2016;XXVII:457-62. Disponible en: <http://www.polemos.com.ar/docs/vertex/vertex130.pdf>
42. Goodman Gilman A. *Las bases farmacológicas de la terapéutica.* 13.^a ed. 2019.
43. Doohan PT, Oldfield LD, Arnold JC, Anderson LL. Cannabinoid Interactions with Cytochrome P450 Drug Metabolism: a Full-Spectrum Characterization. *AAPS J.* 2021;23(4):91. DOI: 10.1208/s12248-021-00616-7
44. Protocolo de trabajo de psicología médica, Fmed, UdelaR, 2022.

ANEXO 1. Ficha de recolección de datos

Datos patronímicos	Género:
	Fecha de nacimiento:
	Peso actual:
	Departamento de procedencia:
	¿Qué relación de parentesco tiene Ud con el NNA?
	Usted que es el adulto responsable, ¿Cuál es su nivel educativo más alto alcanzado?:
	Patología o síntoma que determina indicación de DCM:
Epilepsia refractaria	<p>¿Podría decirme que tipo de crisis presenta el NNA? (esta información se sacará de la HC del paciente).</p> <p><input type="checkbox"/> Tónicas</p> <p><input type="checkbox"/> Clónicas</p> <p><input type="checkbox"/> Tónico - clónicas</p> <p><input type="checkbox"/> Mioclónicas</p> <p><input type="checkbox"/> Atónicas</p> <p><input type="checkbox"/> Ausencia</p> <p><input type="checkbox"/> Espasmos</p> <p><input type="checkbox"/> Parciales</p> <p><input type="checkbox"/> Múltiples</p> <p><input type="checkbox"/> Otras: : _____</p>
	<p>¿Le realizaron algún diagnóstico de síndrome epiléptico?</p> <p><input type="checkbox"/> Sí</p> <p><input type="checkbox"/> No</p> <p>En caso de si: ¿Cuál?</p> <p><input type="checkbox"/> Driver</p>

	<input type="checkbox"/> Doose <input type="checkbox"/> Lennox - Gastaut <input type="checkbox"/> West <input type="checkbox"/> Otro: _____
Otras patologías	¿El NNA presenta alguna otra enfermedad? <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No En caso de sí, ¿qué otra enfermedad/es presenta? _____
Otros medicamentos	¿El NNA toma otros medicamentos? <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No En caso de sí, ¿podría decirnos cuál o cuáles otros medicamentos toma? _____
Dieta cetogénica	¿En algún momento realizó/realiza dieta cetogénica para el tratamiento de ER? <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No En caso de si, ¿La prepara/ban en su casa de forma artesanal o el hospital les proporciona/ba la leche? <input type="checkbox"/> Industrial <input type="checkbox"/> Artesanal
	¿Hace cuánto tiempo realiza/por cuánto tiempo realizó la dieta? (meses) _____
	¿Notó mejoría? <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Mejoría, pero de manera transitoria

DCM y posología	Lugar donde se asiste: <input type="checkbox"/> CHPR <input type="checkbox"/> CHPR + otro hospital En caso de CHPR + otro hospital, ¿En cuál otro lugar se asiste? _____
	¿El cannabis medicinal es preparado de forma artesanal o se lo administra/ba el hospital/farmacia? <input type="checkbox"/> Industrial <input type="checkbox"/> Artesanal <input type="checkbox"/> Ambos
	¿Cuál es el nombre del medicamento que recibe?: <input type="checkbox"/> Epifractán® (2%) <input type="checkbox"/> Epifractán® (5%) <input type="checkbox"/> Xalex® (10%) <input type="checkbox"/> Xannadiol® (5%) <input type="checkbox"/> Bidiol® (3%) <input type="checkbox"/> Artesanal <input type="checkbox"/> Otro En caso de otro, ¿Cuál? _____
	¿Hace cuánto tiempo está en tratamiento con cannabis medicinal? <input type="checkbox"/> Menos de 6 meses <input type="checkbox"/> Entre 6 meses y 1 año <input type="checkbox"/> Más de 1 año
	Dosis, ¿cuántas gotas al día recibe actualmente su hijo/a? _____
	Intervalo interdosis: ¿cuántas veces al día se lo da? _____
	¿Desde hace cuánto tiempo está con esta dosis? (meses) _____
	¿La medicación la toma junto con alimentos? <input type="checkbox"/> Si

	<input type="checkbox"/> No
	¿Fue necesario en algún momento ajustar la dosis en los últimos 3 meses? <input type="checkbox"/> Aumentar la dosis <input type="checkbox"/> Reducir la dosis ¿Cuál fue el motivo? _____
Cambio de DCM	¿Alguna vez tuvo que cambiar de DCM? <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
	¿A qué formulación cambió? <input type="checkbox"/> Epifractán® (2%) <input type="checkbox"/> Epifractán® (5%) <input type="checkbox"/> Xalex® (10%) <input type="checkbox"/> Xannadiol® (5%) <input type="checkbox"/> Bidiol® (3%) <input type="checkbox"/> Artesanal <input type="checkbox"/> Otro
	¿Cuál fue el motivo? <input type="checkbox"/> Por necesidad de mayor dosis (cambio de presentación) <input type="checkbox"/> Falta de disponibilidad en el hospital <input type="checkbox"/> Concorre a farmacia y había otra marca disponible <input type="checkbox"/> Aparición de efectos adversos <input type="checkbox"/> Económicos <input type="checkbox"/> Otros En caso de OTROS, ¿Cuál/es? _____
	¿Debió suspender el uso de DCM? <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No

<p>Suspensión del DCM</p>	<p>En caso de sí, ¿por qué?</p> <p><input type="checkbox"/> Mala tolerancia por parte del paciente</p> <p><input type="checkbox"/> No notaba efectos de mejoría</p> <p><input type="checkbox"/> Efecto adverso grave</p> <p><input type="checkbox"/> Otros</p> <p>En caso de otros, ¿por qué? _____</p>
<p>Accesibilidad al DCM</p>	<p>¿Por qué medio consigue el DCM?</p> <p><input type="checkbox"/> Farmacia hospitalaria</p> <p><input type="checkbox"/> Farmacia comunitaria</p> <p><input type="checkbox"/> Otro</p> <p>En caso de otro , ¿Cuál? _____</p>
	<p>¿Le ocurrió de no poder acceder al medicamento?</p> <p><input type="checkbox"/> Sí</p> <p><input type="checkbox"/> No</p> <p>En caso de Sí, ¿Por qué?</p> <p><input type="checkbox"/> No podría pagar el precio en farmacia</p> <p><input type="checkbox"/> No tenía transporte para ir a buscarlo</p> <p><input type="checkbox"/> El proveedor particular dejó de producir/cerró</p> <p><input type="checkbox"/> La farmacia hospitalaria no contaba con el fármaco</p> <p><input type="checkbox"/> Otro</p> <p>En caso de OTRO, ¿Por qué? _____</p>
	<p>Cuando no obtuvo el DCM, ¿cómo fueron las crisis?</p> <p><input type="checkbox"/> Mejoraron</p> <p><input type="checkbox"/> Se mantuvieron igual</p> <p><input type="checkbox"/> Empeoraron</p>
	<p>¿Luego de cuánto tiempo de iniciado el tratamiento con DCM notó cambios?</p>

Efectividad	<input type="checkbox"/> Luego de 1 mes <input type="checkbox"/> Luego de 3 meses <input type="checkbox"/> Luego de 6 meses
	¿Cuántas crisis tenía por día antes del DCM? _____
	¿Cuánto duraban las crisis antes del DCM? <input type="checkbox"/> Menos de 5 minutos <input type="checkbox"/> Entre 5 y 15 minutos <input type="checkbox"/> Más de 15 minutos
	¿Cuántas crisis tiene por día desde que toma DCM? _____
	¿Cuánto duran las crisis desde que toma DCM? <input type="checkbox"/> Menos de 5 minutos <input type="checkbox"/> Entre 5 y 15 minutos <input type="checkbox"/> Más de 15 minutos
Otros efectos de beneficio observados	¿Ha notado otros efectos beneficiosos? <input type="checkbox"/> Conexión con el entorno <input type="checkbox"/> Reactividad <input type="checkbox"/> Calidad del sueño <input type="checkbox"/> Irritabilidad <input type="checkbox"/> Dolor <input type="checkbox"/> Otros En caso de otros, ¿Cuáles? _____
	¿Ha notado algún efecto adverso? <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No En caso de no, recordar: somnolencia, mareo, disminución de la atención, aumento o disminución del apetito, sequedad de boca.
	Sistema nervioso <input type="checkbox"/> Astenia

Efectos adversos	<input type="checkbox"/> Insomnio <input type="checkbox"/> Sedación <input type="checkbox"/> Somnolencia <input type="checkbox"/> Sensación de mareo <input type="checkbox"/> Letargia <input type="checkbox"/> Convulsiones <input type="checkbox"/> Catatonia <input type="checkbox"/> Euforia <input type="checkbox"/> Desorientación en tiempo y espacio <input type="checkbox"/> Disminución de la atención o memoria <input type="checkbox"/> Alucinaciones
	Inmunológicos: <input type="checkbox"/> Infecciones (tracto respiratorio superior)
	Psiquiátricos: <input type="checkbox"/> Comportamiento suicida <input type="checkbox"/> Ideación suicida
	Respiratorio: <input type="checkbox"/> Hipoxia <input type="checkbox"/> Fallo respiratorio
	Hepáticos: <input type="checkbox"/> Incremento en las concentraciones de las enzimas
	Cardiovascular: <input type="checkbox"/> Palpitaciones <input type="checkbox"/> Hipotensión postural
	Gastrointestinal: <input type="checkbox"/> Diarrea <input type="checkbox"/> Estreñimiento <input type="checkbox"/> Aumento del apetito <input type="checkbox"/> Disminución del apetito

	<input type="checkbox"/> Sequedad de boca
	Dermatológicos: <input type="checkbox"/> Erupciones <input type="checkbox"/> Sarpullidos
	Otros: ¿Cuáles? _____
	¿Tuvo que reducir la dosis que recibe de DCM por presencia de un efecto adverso? <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No
Hospitalización por efectos adversos	¿En algún momento fue hospitalizado debido a un efecto adverso? <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No En caso de si, ¿cuál? _____