

Derivados cannábicos para uso medicinal en niños, niñas y adolescentes: aportes para un uso responsable y seguro.

Autores: Martín Notejane¹, Carlos Zunino², Andrea Rodríguez³, Noelia Speranza⁴, Gustavo Giachetto⁵, Mercedes Bernadá⁶, Gabriel González⁷.

Introducción:

En los últimos años, el uso de cannabis medicinal ha sido propuesto como una opción terapéutica para algunos problemas refractarios a los tratamientos farmacológicos habituales. ⁽¹⁻⁴⁾

En el año 2013, en Uruguay se promulga la Ley 19.172 que regula y controla la importación, producción, adquisición, almacenamiento, comercialización y distribución del cannabis y sus derivados. El artículo quinto autoriza la industrialización y uso farmacéutico, regulado por decreto del Poder Ejecutivo desde el año 2015. La normativa vigente establece que, la dispensación de las distintas especialidades para uso medicinal (vegetales o farmacéuticas) podrá ser realizada únicamente por farmacias de primera y segunda categoría habilitadas por el Ministerio de Salud Pública (MSP) y contra presentación exclusiva de receta oficial realizada por un médico. ^(5, 6)

En esta ley se define cannabis psicoactivo y no psicoactivo. *“Se entiende por cannabis psicoactivo: las sumidades floridas, con o sin fruto, de la planta hembra del cannabis, exceptuando las semillas y las hojas separadas del tallo, cuyo contenido de tetrahidrocannabinol (THC) natural, sea igual o superior al 1% (uno por ciento) en su peso”*. Por cannabis no psicoactivo, *“a las plantas o piezas de la planta de los géneros cannabis, las hojas y las puntas floridas, que no contengan más de 1% de THC en su peso, incluyendo los derivados de tales plantas y piezas de las plantas*.

1- Asistente de Clínica Pediátrica. Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de la República. Integrante del Comité de Farmacología y Terapéutica de la Sociedad Uruguaya de Pediatría.

2- Profesor Adjunto. Pediatría. Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de la República. Integrante del Comité de Farmacología y Terapéutica de la Sociedad Uruguaya de Pediatría.

3- Pediatra. Residente de Cuidados Intensivos Pediátricos. Integrante del Comité de Farmacología y Terapéutica de la Sociedad Uruguaya de Pediatría.

4- Profesora Agregada. Departamento de Farmacología y Terapéutica. Facultad de Medicina. Universidad de la República. Integrante del Comité de Farmacología y Terapéutica de la Sociedad Uruguaya de Pediatría.

5- Profesor de Clínica Pediátrica. Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de la República. Integrante del Comité de Farmacología y Terapéutica de la Sociedad Uruguaya de Pediatría.

6- Profesora Agregada Pediatría. Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de la República. Integrante del Comité de Cuidados Paliativos Pediátricos de la Sociedad Uruguaya de Pediatría.

7- Profesor de Cátedra de Neuropediatría. Facultad de Medicina. Universidad de la República. Integrante del Comité de Farmacología y Terapéutica, Comité de Cuidados Paliativos Pediátricos de la Sociedad Uruguaya de Pediatría, Cátedra de Neuropediatría. Facultad de Medicina. Universidad de la República.

Se entiende por especialidad farmacéutica *“a todo medicamento simple o compuesto a base de cannabis (psicoactivo y no psicoactivo) con nombre registrado en el MSP, de fórmula cuali-cuantitativa declarada, fabricada industrialmente y con propiedades terapéuticas comprobables, que se comercializa en determinadas unidades de venta”*. Por especialidad vegetal: *“a la hierba de cannabis o mezcla de hierbas cannabis (psicoactivo y no psicoactivo) utilizado con fines medicinales”*. ^(5, 6)

En diciembre de 2017, el Instituto de Regulación y Control del Cannabis (IRCCA) y el MSP otorgaron los permisos necesarios para fraccionar y comercializar una primera presentación de cannabis medicinal, efectivizando su disponibilidad en farmacias habilitadas.

Cannabinoides: tipos y relación estructura- actividad.

Existen tres subespecies principales de esta planta, conocidas como cannabis sativa, indica y ruderalis, las cuales difieren en la concentración de sustancias psicoactivas. En el año 1964 se descubrió el Δ^9 - tetrahidrocannabinol (9-THC) y luego se identificaron otras moléculas a las cuales se les denominó cannabinoides. Hasta la fecha, se han descrito más de 60 cannabinoides, de un total de 400 compuestos químicos presentes en las plantas de cannabis. Además de 9-THC los principales cannabinoides son: Δ^8 – tetrahidrocannabinol (8-THC), cannabidiol (CBD) y cannabinol (CBN). El 9-THC tiene diez veces mayor potencia psicoactiva que CBD. ^(1-3, 7, 8)

Luego del descubrimiento de los receptores donde actúan estas sustancias (CB1 y CB2) se identificaron tres familias de endocannabinoides o cannabinoides endógenos que actúan en los mismos receptores que los exógenos (sistema endocannabinoide). Estos son anandamida, 2-araquinodil glicerol y el éter 2 araquinodil-gliceril. ^(1-4, 9)

La acción de los cannabinoides es mediada a través de receptores CB1 presentes principalmente en el sistema nervioso central y de receptores CB2 en tracto gastrointestinal, sistema nervioso periférico, bazo y células del sistema inmune.

THC actúa principalmente como agonista parcial de los receptores CB1 y CB2 y se le describen efectos antiinflamatorios, antieméticos, relajante muscular, analgésico y psicogénico. ^(1-3, 9)

CBD puede actuar a través de una variedad de mecanismos, incluyendo agonismo parcial y antagonismo de los receptores cannabinoides, lo que probablemente explica su acción ansiolítica. Se le atribuyen efectos antiinflamatorios, neuromoduladores, antipsicóticos y antiepilépticos. ^(1, 8, 9)

Propiedades farmacocinéticas.

Los derivados cannábicos medicinales se pueden administrar por varias vías y en diferentes formas farmacéuticas, con variable biodisponibilidad.

Los que se administran por vía oral presentan elevada liposolubilidad y absorción lenta y errática. Las máximas concentraciones en plasma se alcanzan a los 60-120 minutos luego de la ingestión. La biodisponibilidad es baja (6%) debido a que sufren metabolismo hepático a través del sistema citocromo P450 (CYP), predominantemente CYP3A y CYP2C. Entre las formas farmacéuticas para uso por vía oral la de mejor biodisponibilidad es el aceite. ^(10, 11)

La elevada liposolubilidad favorece la rápida distribución hacia el cerebro y tejido graso. En este último se acumula y libera lentamente. No está claro si sucede lo mismo en el cerebro. Como consecuencia, presentan considerable volumen de distribución.

El metabolismo de los cannabinoides se lleva a cabo por vía hepática, mediante citocromos P-450 (CYP) y se eliminan principalmente por las heces y por la orina en usuarios crónicos. THC se puede detectar en la orina varios días después de suspendida su administración. La vida media de eliminación de una dosis única en usuarios crónicos es 18-96 horas. ^(1, 10-13)

En la tabla 1 se describen las propiedades farmacocinéticas de los derivados cannábicos de uso medicinal según las vías de administración y formas farmacéuticas.

Tabla 1. Propiedades farmacocinéticas de los derivados cannábicos de uso medicinal según las vías de administración y formas farmacéuticas.

Vía de administración y formas farmacéuticas	Inicio de acción	Pico acción	Duración de acción (hs)	Observaciones
Oral (aceites, cápsulas líquidas)	30-90 min	2-4 horas	8-24	Absorción lenta, baja biodisponibilidad (10-20%).
Inhalatoria (vaporizada)	90 seg	15- 30 minutos	2-4	Efectos inmediatos
Tópica	Desconocido			THC no se absorbe bien. CBD y CBN se absorben 10 veces más
Sublingual (spray)	30-90 min	2-4 horas	8-24	Similar a oral

Fuente: modificado de Australian Government. Department of Health. Therapeutic Goods Administration. Guidance for the use of medicinal cannabis in Australia. Overview Version 1, December 2017.

Uso medicinal de derivados cannábicos en pediatría.

La evidencia para el uso de derivados de cannabis medicinal en pediatría es escasa y de calidad variable.

La más reciente revisión sistemática publicada en agosto de 2017 analiza 22 ensayos clínicos (n= 795), de los cuales sólo 5 son ensayos clínicos controlados. (9) La mayor evidencia es para su uso como antiemético, analgésico y antiepiléptico. Faltan estudios a largo plazo, prospectivos, controlados, con mayor número de niños para establecer el rol potencial de estos productos en los diferentes tratamientos.

Actualmente sólo dos productos sintéticos derivados del cannabis (dronabinol y nabilona) cuentan con la aprobación de la Food Drug Administration (FDA) de Estados Unidos para el tratamiento de náuseas y vómitos en pacientes oncológicos y anorexia asociada a pacientes con Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), ambos contienen como principal cannabinoide 9-THC. (14, 15)

Existen otras especialidades aún no aprobadas por la FDA que están en fases clínicas avanzadas de investigación (nabiximols, CBD) para el tratamiento del dolor neuropático, esclerosis múltiple, espasticidad y epilepsia. ⁽⁹⁾

Hasta la fecha, en Uruguay la única especialidad farmacéutica aprobada y registrada por el MSP es Epifractán® 2% en solución oral (gotas), que contiene 2 gramos de CBD, menos de 0.1% de THC y ácido tetra hidro canbinólico (THCA) cada 100 mL. Se encuentra registrado únicamente para el tratamiento de la epilepsia refractaria en niños y adolescentes.

Es importante señalar que existen especialidades vegetales y productos naturales derivados del cannabis. Estos productos naturales presentan diferentes y desconocidas concentraciones de cannabinoides (CBD y THC), variables según la planta y formulación. ⁽⁹⁾ Por tanto, el uso de productos sintéticos y naturales no es intercambiable. No es aconsejable el uso de de productos naturales con fines medicinales en niños.

En la tabla 2 se muestran los productos derivados de cannabis naturales y sintéticos y sus usos aprobados por diferentes entes reguladores.

Tabla 2. Productos derivados de cannabis sintéticos y naturales e indicaciones aprobadas.

Producto genérico (marca comercial)	Cannabinoide	Administración y posología	Aprobación por FDA para niños	Indicación	Países que lo aprueban
Dronabinol (Marinol®, Syndros®)	9- THC sintético	Oral (cápsulas o solución) 5-15 mg/m2/dosis hasta 6 dosis día.	SI	Vómitos inducidos por quimioterapia	Estados Unidos, Australia, Alemania, Nueva Zelanda, Sud Africa.
Nabilone (Cesamet®)	9-THC sintético	Oral (Cápsulas) 1-2 mgr/día hasta 6 mg/día (adultos)	SI	Vómitos inducidos por quimioterapia	Estados Unidos, Canadá, Irlanda, México, Reino Unido
Nabiximols (Sativex®)	derivado natural de 9-THC 2,7 mgr y CBD 2,5 mgr	Oral (spray) 1 disparo oro-mucoso/día hasta 12 disparos días (adultos)	No. Fase III	Dolor crónico de tipo neuropático. Espasticidad	Canadá, Republic Checa, Reino Unido, Dinamarca, Alemania, Polonia, España, Suecia.
Canabidiol (Epidiolexl®)	CBD derivado de la planta	Oral (solución) 2-50 mgr/kg/dosis	No. Fase III	Epilepsia refractaria.	Ninguno
Epifractán 2%	CBD 2 gramos y THC + THCA (menos 0.1%)	Solución oral (gotas)	No	Epilepsia refractaria en niños y adolescentes	Uruguay
Productos de la planta cannabis (marihuana y extractos orales)	Variable concentración d derivados de planta de THC y CBD	Fumada Extracto orales	No	No aprobadas	.

Fuente: Modificado de Wong SS, Wilens TE. Medical Cannabinoids in Children and Adolescents: A Systematic Review. Pediatrics. 2017; 140(5):e20171818.

Tratamiento de la epilepsia refractaria.

Este es el uso con mayor evidencia científica disponible. En las últimas décadas se han realizado diversas investigaciones, sobre el uso de cannabis en el tratamiento de la epilepsia refractaria en niños, en especial en síndromes epilépticos como Síndrome de Dravet (SD), Doose y Lennoux Gastaut (LGS).⁽¹⁶⁾ La epilepsia refractaria representa 20-30% de las epilepsias, ocurre cuando las crisis no se controlan tras el tratamiento con dos o más fármacos antiepilépticos, adecuadamente seleccionados según el tipo de crisis y síndrome epiléptico, a dosis máxima.⁽¹⁷⁾

Las investigaciones clínicas presentan limitaciones metodológicas relacionadas con el escaso número de niños incluidos, el corto periodo de seguimiento y el diseño metodológico (series de casos, encuestas a padres). Los padres o cuidadores han reportado una reducción entre 57 a 84% en la frecuencia de crisis epilépticas, con mayor impacto en SD y LGS.

En el año 2017, Devinsky y colaboradores realizan el primer ensayo clínico controlado (ECC) en el que incluyen 120 niños y adultos jóvenes con síndrome de Dravet. Se comparó la eficacia de administración de CBD oral a 20 mg/kg versus placebo, sin suspender los fármacos antiepilépticos clásicos que venía recibiendo el paciente. Se observó una reducción estadísticamente significativa en el porcentaje de crisis mensuales en el grupo tratado con CBD.⁽¹⁸⁾

En dos ECC que incluyeron 291 pacientes con epilepsia refractaria (edad media 25,9 años, rango 10-45 años), CBD mostró reducción de convulsiones superior a 50% en comparación con placebo (riesgo relativo [RR] 1,74, IC 95%: 1,24-2,43). El número necesario a tratar (NNT) para que un individuo logre una reducción de 50% de la epilepsia fue 7 en niños y 8 en adultos jóvenes (95% IC: 6-17). Las estimaciones no difieren según el tipo de epilepsia o edad.^(18 - 21)

Tratamiento de los vómitos inducidos por quimioterapia (VIQ)

Algunos estudios han demostrado que nabilona y dronabinol disminuyen la gravedad de las náuseas y la frecuencia de vómitos en comparación con domperidona, proclorperazina o metoclopramida. La limitante continúa siendo el bajo número de niños incluidos y el breve periodo de seguimiento.^(9, 22-24)

Ondansetrón es uno de los fármacos más frecuentemente incluidos y utilizados en los protocolos para la prevención y el tratamiento de las náuseas y VIQ. A la fecha, no existen estudios que comparen la eficacia de CBD con ondansetrón.

De acuerdo a la evidencia científica, en niños con náuseas y/o vómitos inducidos por quimioterapia, el uso de cannabinoides sólo debería considerarse una vez que todas las estrategias farmacológicas y no farmacológicas sugeridas por los protocolos internacionales han sido utilizadas sin resultado.

Ananth et al. refieren que *“el paradigma cambia cuando se está frente a pacientes gravemente enfermos”*. En una encuesta a profesionales que asisten niños con cáncer, se observó que los profesionales son más permisivos para indicar cannabis medicinal en niños con cáncer avanzado y/o en el final de sus vidas que en etapas tempranas, lo cual había sido previamente también admitido por la Academia Americana de Pediatría.⁽²⁵⁾

Tratamiento del dolor crónico neuropático.

Hasta el momento, hay escasa evidencia que avale el uso de cannabinoides para el tratamiento del dolor crónico neuropático en niños. Se han comunicado dos casos de adolescentes con dolor neuropático refractario en el que el tratamiento con dronabinol mostró mejoría sintomática leve - moderada.^(9, 26, 27)

Su uso podría basarse en datos reportados de investigaciones realizadas en adultos, aunque estas presentan importantes limitaciones.⁽²⁸⁾ En su mayoría, incluyen escaso número de pacientes, el período de seguimiento es corto (un año o menos). Se reportan altas tasas de abandono por intolerancia (efectos gastrointestinales, somnolencia) en especial en pacientes no consumidores previos de marihuana. El efecto analgésico de los cannabinoides en el dolor crónico neuropático que se observa con todas las formas farmacéuticas utilizadas es leve a moderado y dependiente de la dosis.⁽²⁸⁻³³⁾

Por tanto, los cannabinoides constituyen una alternativa terapéutica junto a otros tratamientos, cuando todas las estrategias farmacológicas y no farmacológicas propuestas en los protocolos internacionales no han dado resultado.^(29, 31)

Interacciones potenciales de los cannabinoides con medicamentos

Es importante recordar que debido a su metabolización en el sistema citocromo P450 hepático es posible que presenten interacciones con otros medicamentos y productos naturales que inhiben o inducen dicho complejo enzimático.

CBD puede ser un potente inhibidor de isoenzimas de CYP, pudiendo modificar los niveles plasmáticos de varios de los antiepilépticos como ácido valproico, clobazam, topiramato, carbamazepina y fenitoína. Se han registrado aumentos de los niveles plasmáticos de topiramato y disminución de clobazam durante el uso concomitante con CBD. ⁽¹⁰⁾

Son también esperables interacciones con inductores potentes de las enzima CYP como carbamazepina, fenobarbital, difenilhidantoína, rifampicina y con Inhibidores potentes como ácido valproico, oxcarbamazepina, claritromicina, sulfadiazina, sulfametoxazol, ketoconazol, fluconazol, voriconazol, metronidazol, lopinavir, ritonavir, efavirenz, verapamilo, fluoxetina, omeprazol y esomeprazol. ⁽¹⁰⁾

Otras interacciones farmacológicas posibles son de tipo farmacodinámico: con fármacos depresores del sistema nervioso central (antiepilépticos, opioides, alcohol), anticolinérgicos y estimulantes del sistema nervioso central. ⁽¹⁰⁾

Efectos adversos

Los efectos adversos a corto plazo derivan principalmente de estudios en población adulta, siendo frecuentes, dosis dependientes y posibles con todas las vías de administración. ⁽³⁰⁾ Los más frecuentes son: sedación, somnolencia, mareo, debilidad, fatiga, síntomas gastrointestinales y ganancia o pérdida de peso. Generalmente son leves a moderados. Menos frecuentemente se describen: ideación suicida, alucinaciones, confusión, convulsiones, cambios de comportamiento. ^(1, 2, 10, 18, 30-33)

Si bien es conocido el impacto en la función cerebral y pulmonar con el uso no medicinal del cannabis, hasta la fecha no se conoce el impacto a largo plazo del uso medicinal. ⁽²⁵⁾ Los efectos a largo plazo sobre las función pulmonar y neurocognitiva no se han determinado. Los estudios disponibles presentan periodos de seguimiento máximos de un año. Se requieren estudios de farmacovigilancia activa para

caracterizar los problemas de seguridad entre los nuevos usuarios de derivados de cannabis medicinales incluyendo niños y adolescentes. ^(32, 34)

Las precauciones para su uso son las enfermedades cardiovasculares severas (arritmias, hipertensión no controlada, falla cardíaca severa), esquizofrenia y otras enfermedades psíquicas, y el embarazo y lactancia. ^(10, 34, 35)

Consideraciones sobre la posología.

Un problema importante para el uso de derivados de cannabis medicinal en niños y adolescentes, es la inexistencia de protocolos, internacionalmente probados, de dosis de administración según edad, peso e indicación específica. Las pautas posológicas no están completamente establecidas para todos los usos ni todos los grupos etarios. Es por ello que se debe tener especial precaución con posibles errores de medicación al momento de la administración y riesgo de sobredosis. Es importante seguir las pautas de dosificación establecidas por el médico. Se debe comenzar con dosis bajas e ir aumentando gradualmente según tolerancia, hasta lograr el efecto buscado con la menor cantidad de efectos adversos posible. En los pacientes que nunca han consumido cannabis, se debe comenzar con la mitad de la dosis inicial de un usuario habitual de cannabis. En los pacientes que ya han consumido cannabis se debe considerar la tolerancia y acumulación de THC en las reservas de grasa. ⁽¹⁰⁾

Recomendaciones para su uso responsable e informado

Antes de iniciar el uso de cannabis medicinal se debe identificar y reconocer el producto que se utilizará, elaborar y acordar un plan de tratamiento que incluya objetivos claros, pautas de dosificación y monitorización.

Se debe informar al niño o adolescente y sus familia sobre los beneficios, efectos adversos potenciales a corto y largo plazo y las limitaciones de la evidencia disponible hasta el momento.

Los pacientes y sus familias deben conocer que muchas de las indicaciones se hacen “fuera de prospecto” (“off label”) y por tanto entender lo que ello implica para el tratamiento. En todos los casos, se debe contar con el consentimiento informado

del padre, madre o tutor y el asentimiento del niño cuando corresponda (según edad y competencia del paciente). Podría ser de utilidad contar con formularios de consentimiento informado con tal finalidad sin que esto sustituya la información imprescindible para que las personas puedan decidir.

El uso de cannabis medicinal requiere monitorización clínica estricta y por tanto supervisión del médico tratante. Es importante que los médicos notifiquen la aparición de efectos adversos o tóxicos por las vías correspondientes:

La notificación de la sospecha de efectos adversos se realiza a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia del MSP en: <http://www.msp.gub.uy/noticia/notificaci%C3%B3n-de-sospecha-de-reacci%C3%B3n-adversa-de-medicamentos>.

Para consultas por intoxicaciones dirigirse al Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico (CIAT), del Departamento de Toxicología de la Facultad de Medicina de la Universidad de la República, teléfono: 1722.

Comentarios finales

1. Según la evidencia científica disponible, los Comités de Farmacología y Terapéutica y de Cuidados Paliativos de la Sociedad Uruguaya de Pediatría consideran que la principal indicación de cannabinoides medicinal en niños y adolescentes es el tratamiento de la epilepsia refractaria. Para otras indicaciones como dolor neuropático refractario o náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia, la evidencia disponible sobre eficacia y seguridad es escasa, por lo que su indicación se debería reservar para situaciones en las que las estrategias farmacológicas y no farmacológicas debidamente aplicadas, han sido inefectivas.
2. En caso de epilepsia refractaria es importante tener claro: el tipo/ síndrome epiléptico en cuestión, la etiología del mismo, confirmar que realmente cumpla con los criterios diagnósticos para “epilepsia refractaria” y que se haya valorado la pertinencia y/o posibilidad de realizar dieta cetogénica o cirugía y se hayan descartado o hayan fracasado las mismas. En estos

casos, la prescripción de cannabinoides en niños debería ser realizada en conjunto entre el neuropediatra y el pediatra tratante debido a que son los profesionales que cuentan con el conocimiento integral del niño y la experticia en el manejo del resto de los fármacos en esta población. Para las otras indicaciones, antes de considerar el uso de derivados de cannabis, es necesario que el pediatra en conjunto con los otros subespecialidades tratantes (oncología, cuidados paliativos, etc.) analicen si se indicaron todas las opciones farmacológicas y no farmacológicas posibles y disponibles en forma adecuada. En caso decidir el uso de cannabinoides, la prescripción debería ser realizada por pediatras o subespecialistas pediátricos con experiencia y formación en la temática.

3. En todos los casos, es importante que los médicos que prescriben derivados cannábicos, y los que realizan el seguimiento se encuentren informados, para realizar una farmacovigilancia activa, mediante el registro responsable de los beneficios encontrados y los efectos adversos permitiendo conocer más el perfil de seguridad de estos productos.
4. Es necesario promover la investigación clínico básica sobre el uso de cannabinoides medicinal en niños y adolescentes para generar bases para una prescripción racional basada en evidencias.

Referencias bibliográficas:

1. Devilat M, Manterola C, Moya JL. Tratamiento compasivo y de acompañamiento con cannabis en niños con epilepsia resistente. Una presentación de 2 pacientes y revisión de la literatura. *Rev Chil Epilepsia*. 2014; 14(3):6-17.
2. Muñoz E. Cannabis en el tratamiento del dolor crónico no oncológico. [en línea]. *Rev Hosp Clín Univ Chile*. 2015; 26: 138-47. Disponible en: https://www.redclinica.cl/Portals/0/Users/014/14/14/cannabis_en_tratamiento_dolor.pdf. [consulta 21 febrero 2018].
3. Scublinksky D. Uso de la marihuana medicinal en enfermedades reumáticas. *Rev Arg Reumatol*. 2017; 28(3):7-11.
4. Ley 19172. Marihuana y sus derivados. Control y regulación del estado de la importación, producción, adquisición, almacenamiento, comercialización y distribución. Publicada en: Diario Oficial 7 ene/014-N° 28878. Disponible en: <https://www.impo.com.uy/bases/leyes/19172-2013>. [consulta: 21 febrero 2018].
5. Decreto N° 46/015. Reglamentación de la Ley 19.172 relativa a la regulación y control del cannabis. Publicada en: Diario Oficial 10 feb 2015. Disponible en: <https://www.impo.com.uy/bases/decretos/46-2015>. [consulta: 21 febrero 2018].
6. Baron EP. Comprehensive review of medicinal marijuana, cannabinoids, and therapeutic implications in medicine and headache: What a long strange trip it's been ... [en línea]. *Headache*. 2015; 55(6):885–916. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/head.12570>. [consulta: 21 febrero 2018].
7. Pain S. A potted history. *Nature*. 2015;(525):S10–1. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/525S10a.pdf>. [consulta: 21 febrero 2018].
8. Grotenhermen F. Los cannabinoides y el sistema endocannabinoide. [en línea] *Cannabinoids*. 2006; 1(1):10-14. Disponible en: http://www.cannabis-med.org/iacm/data/pdf/es_2006_01_2.pdf. [consulta: 20 febrero 2018].
9. Wong SS, Wilens TE. Medical Cannabinoids in Children and Adolescents: A Systematic Review. *Pediatrics*. 2017; 140 (5): 1 – 16.
10. Australian Government. Department of Health. Therapeutic Goods Administration. Guidance for the use of medicinal cannabis in Australia. Overview Version 1, December 2017. [en línea]. Disponible en: <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/guidance-use-medicinal-cannabis-australia-overview.pdf>. [consulta: 22 febrero 2018].
11. Queensland Health. Clinical Guidance: for the use of medicinal cannabis products in Queensland. March 2017. [en línea]. Disponible en:

https://www.health.qld.gov.au/__data/assets/pdf_file/0023/634163/medcannabis-clinical-guide.pdf. [Consulta: 22 febrero 2018].

12. Sigel E, Baur R, Rácz I, Marazzi J, Smart TG, Zimmer A, et al. The major central endocannabinoid directly acts at GABA(A) receptors. [en línea]. *Proc Natl Acad Sci*. 2011; 108(44):18150–5. Disponible en: <http://www.pnas.org/content/pnas/108/44/18150.full.pdf> [consulta: 21 febrero 2018].
13. Abramovici H. Information for Health Care Professionals: Cannabis (marihuana, marijuana) and the cannabinoids - Health Canada. *Ethics*. 2013; 9:152.
14. US Food and Drug Administration. SYNDROS (dronabinol) FDA Approval. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/205525s000lbl.pdf [consulta: 21 febrero 2018].
15. US Food and Drug Administration. Cesamet (nabilone) FDA Approval. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2006/018677s011lbl.pdf [consulta: 21 febrero 2018].
16. Australian Government. Department of Health. Therapeutic Goods Administration. Guidance for the use of medicinal cannabis in the treatment of Epilepsy in paediatric and young adult patients in Australia. Version 1, December 2017. [en línea]. Disponible en: <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/guidance-use-medicinal-cannabis-treatment-epilepsy-paediatric-and-young-adult-patients-australia.pdf>. [consulta: 21 febrero 2018]
17. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg A, 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; 51: 1069-77.
18. Devinsky O, Cross JH, Laux L, Marsh E, Miller I, Nabbout R, et al. Cannabidiol in Dravet Syndrome Study Group. Trial of cannabidiol for drug-resistant seizures in the Dravet syndrome. *N Engl J Med*. 2017; 376(21):2011-2220.
19. Devinsky O, Marsh E, Friedman D, Thiele E, Laux L, Sullivan J, et al. Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. *Lancet Neurol*. 2016;15(3):270–278.
20. Stockings E, Zagic D, Campbell G, Weier M, D Hall W, Nielsen S, et al. Evidence for cannabis and cannabinoids for epilepsy: a systematic review of controlled and observational evidence. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018; doi:10.1136/jnnp-2017-317168.
21. González G. ¿Es útil el cannabis en la epilepsia refractaria? *Pediatr Panamá* 2017; 46(2):132-137.

22. Chan HS, Correia JA, MacLeod SM. Nabilone versus prochlorperazine for control of cancer chemotherapy induced emesis in children: a doubleblind, crossover trial. *Pediatrics*. 1987;79(6):946–952
23. Dalzell AM, Bartlett H, Lilleyman JS. Nabilone: an alternative antiemetic for cancer chemotherapy. *Arch Dis Child*. 1986; 61(5):502–505
24. Ekert H, Waters KD, Jurk IH, Mobilia J, Loughnan P. Amelioration of cancer chemotherapy induced nausea and vomiting by delta-9-tetrahydrocannabinol. *Med J Aust*. 1979; 2(12):657–659.
25. Rudich Z, Stinson J, Jeavons M, Brown SC. Treatment of chronic intractable neuropathic pain with dronabinol: case report of two adolescents. *Pain Res Manag*. 2003; 8(4):221–224.
26. Ammerman S, Ryan S, Adelman WP; Committee on Substance Abuse, the Committee on Adolescence. The impact of marijuana policies on youth: clinical, research, and legal update. *Pediatrics*. 2015;135(3):769-85.
27. Grégoire MC, Finley A. Drugs for chronic pain in children: A commentary on clinical practice and the absence of evidence. [en línea]. *Pain Res Manag*. 2013; 18 (1): 47-50. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3665437/>. [consulta: 21 febrero 2018].
28. Lynch ME, Campbell F. Cannabinoids for treatment of chronic non-cancer pain; a systematic review of randomized trials. [en línea]. *Br J Clin Pharmacol*. 2011; 72 (5): 735-744. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3243008/pdf/bcp0072-0735.pdf>. [consulta: 21 febrero 2018].
29. Moulin D, Boulanger A, Clark AJ, Clarke H, Dao T, Finley GA, et al. Pharmacological management of chronic neuropathic pain: revised consensus statement from the Canadian Pain Society. [en línea]. *Pain Res Manag*. 2014; 19(6):328-35. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4273712/pdf/prm-19-328.pdf>. [consulta: 21 febrero 2018].
30. Muñoz E. Cannabis en el tratamiento del dolor crónico no oncológico. [en línea]. *Rev Hosp Clín Univ Chile*. 2015; 26: 138-47. Disponible en: https://www.redclinica.cl/Portals/0/Users/014/14/14/cannabis_en_tratamiento_dolor.pdf. [consulta: 21 febrero 2018].
31. Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, Di Nisio M, Duffy S, Hernandez AV, et al. Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2015; 313(24): 2456-73.
32. Ware MA, Wang T, Shapiro S, Collet JP. Cannabis for the Management of Pain: Assessment of Safety Study (COMPASS). [en línea]. *J Pain*. 2015; 16 (12): 1233-1242. Disponible en: [http://www.jpain.org/article/S1526-5900\(15\)00837-8/pdf](http://www.jpain.org/article/S1526-5900(15)00837-8/pdf). [consulta: 22 febrero 2018].

33. Argentina. Ministerio de Salud. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Programa de Evaluación de Tecnología Sanitaria. Informe ultra rápido de evaluación de tecnología sanitaria. Uso terapéutico de cannabinoides. 8 de junio de 2016. [en línea]. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/ets/ETS_Cannabinoides.pdf. [consulta: 21 febrero 2018].
34. Borgelt LM, Franson KL, Nussbaum AM, Wang GS. The pharmacologic and clinical effects of medical cannabis. *Pharmacotherapy*. 2013; 33:195-209.
35. Ananth P, Ma C, Al-Sayegh H, et al. Provider Perspectives on Use of Medical Marijuana in Children With Cancer. *Pediatrics*. 2018; 141(1):e20170559.