



40

Congreso Internacional de Cuidados Paliativos

*"Cuidado paliativo integrativo
e innovador"*

Octubre 4, 5 y 6 de 2018
Plaza Mayor - Palacio de Exposiciones
Medellín - Colombia

5º Encuentro de Residentes Medicina
del Dolor y Cuidado Paliativo

**ACC Paliativos**
Asociación Colombiana
de Cuidados Paliativos



**Juliana Maria
Mendoza Villa**

Especialista en
Anestesiología y
Reanimación

Magister en Bioética

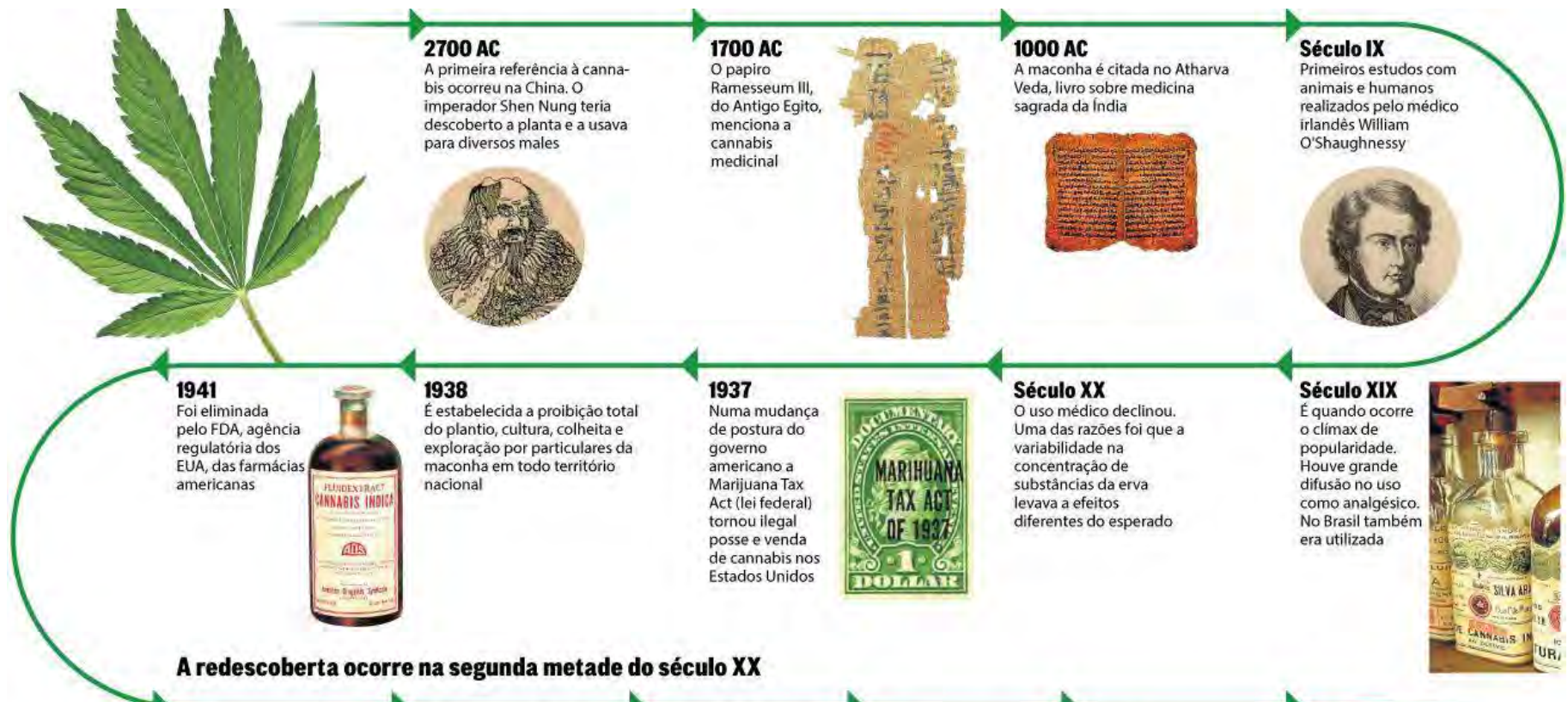
Fellow de Medicina del
dolor UdeA

Derivados medicinales del cannabis en el tratamiento de dolor crónico no oncológico

Controversias sobre seguridad y eficacia

80's: Descubren el sistema cannabinoide endógeno (SEC)

90's: Descubren los objetivos moleculares (rec. CB1 y CB2)



A redescoberta ocorre na segunda metade do século XX

1964
O químico israelense Raphael Mechoulam isolou a estrutura do tetraidrocannabinol (THC), principal princípio ativo da maconha. Esta foi a primeira das 80 substâncias canabinoides hoje descobertas na cannabis

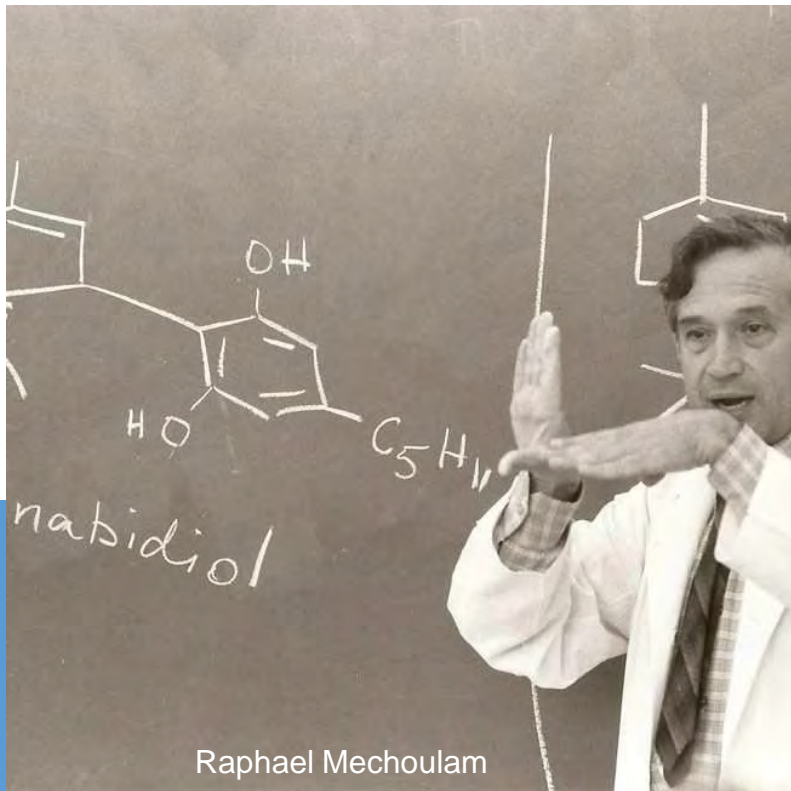
1973
Estudo brasileiro releva efeito anticonvulsivante do CBD (canabidiol). Em 1980, é realizado o primeiro estudo com humanos pelo pesquisador Elisaldo Carlini, da Unifesp

1981
É aprovado nos EUA o primeiro produto à base de uma substância análoga ao THC, usada contra náuseas e enjoo; o Cesamet (nabilone)

1985
Entra no mercado americano o Marinol (dronabinol), com THC sintético, também contra náuseas e enjoo

1990
A partir dos anos 90, o número de publicações científicas começou a crescer exponencialmente. O THC foi a substância mais estudada. Mas cresce também o número de estudos sobre o CBD

2014
Maconha medicinal ganha destaque no Brasil a partir da campanha de pais de crianças com epilepsias graves. Na última quinta-feira, a prescrição por médicos do CBD foi autorizada pelo Conselho Federal de Medicina. A Anvisa, por enquanto, dá autorizações especiais para este grupo, já que as substâncias continuam proibidas no país



Raphael Mechoulam



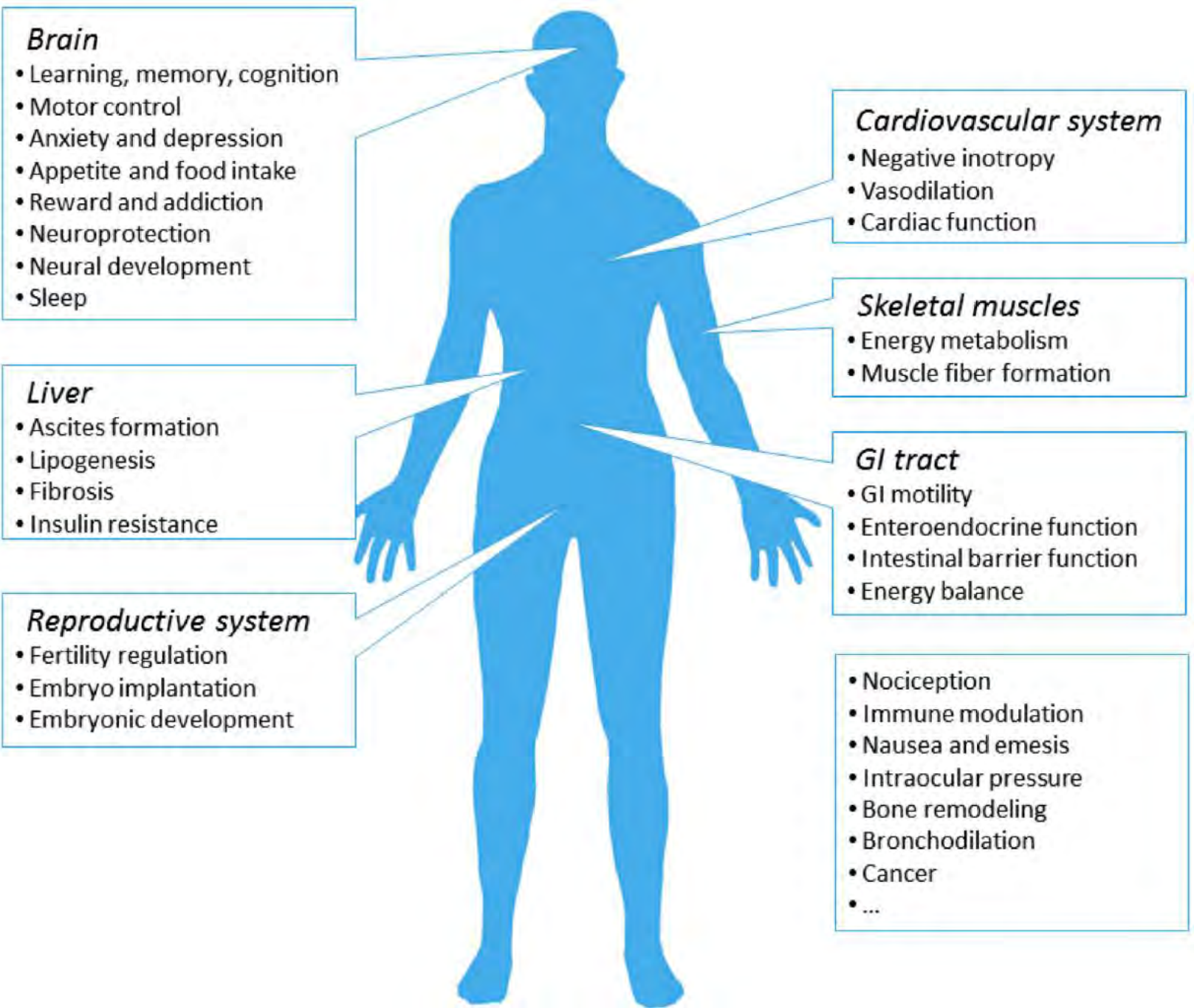
Mechoulam R (2000) A historical overview of chemical research on cannabinoids. Chemistry and physics of lipids. 108 (1-2): 1-13

EL SISTEMA ENDOCANNABINOIDE

Red interna de comunicación y regulación celular conformada por 3 componentes:

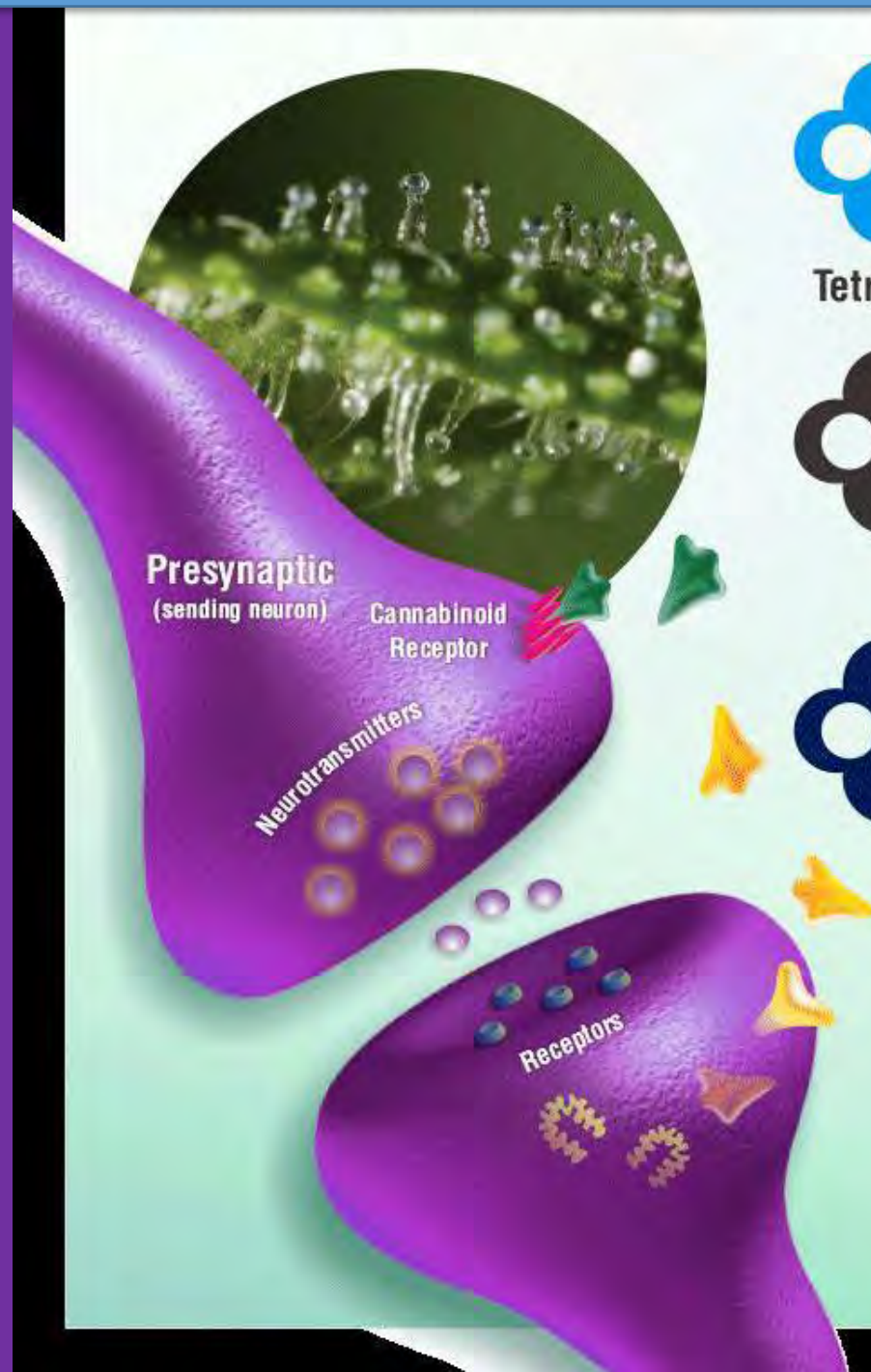
1. Ligandos endógenos (2-AG / anandamida)
2. Receptores cannabinoides (CB1 / CB2)
3. El sistema enzimático de activación y finalización de la respuesta biológica

*Interacción con los receptores serotoninérgicos, *TRPV1, * μ y κ , etc.



Sistema de receptores más grande del cuerpo humano

Se han identificado más de 100 cannabinoides en el cannabis medicinal, la mayoría pertenecen a una de las 5 subclases principales: los tipos cannabigerol (CBG), cannabicromeno (CBC), cannabidiol (CBD), Δ 9-THC y cannabinol (CBN).



THC
Tetrahydrocannabinol



CBD
Cannabidiol



CBN
Cannabinol

CB1 receptors are primarily found in the brain and central nervous system, and to a lesser extent in other tissues.



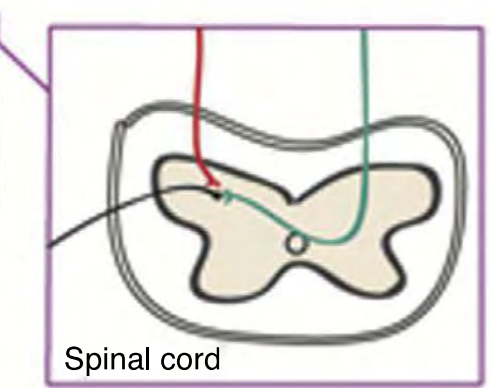
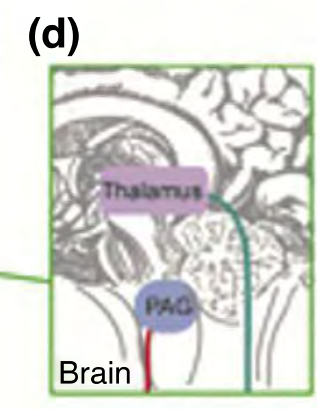
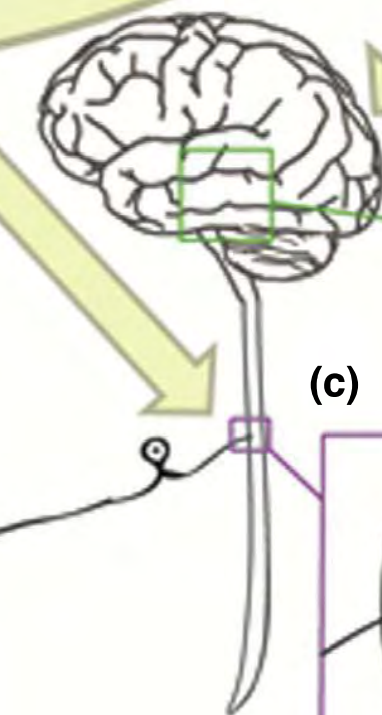
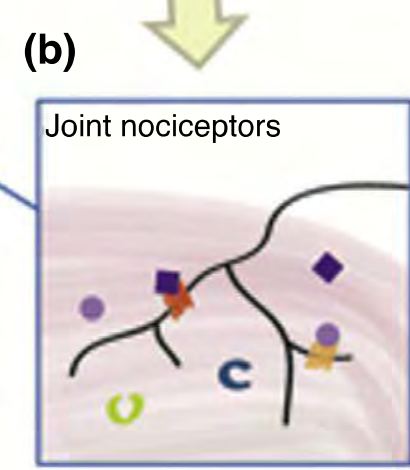
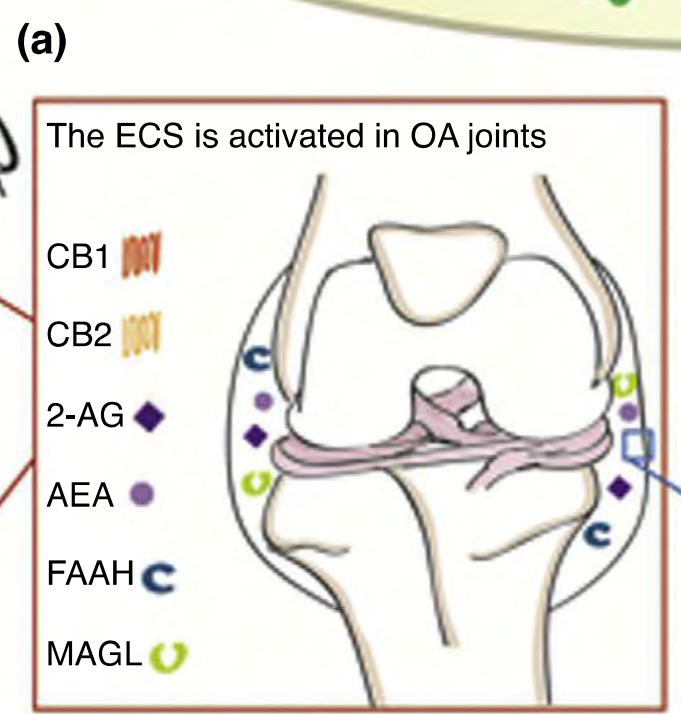
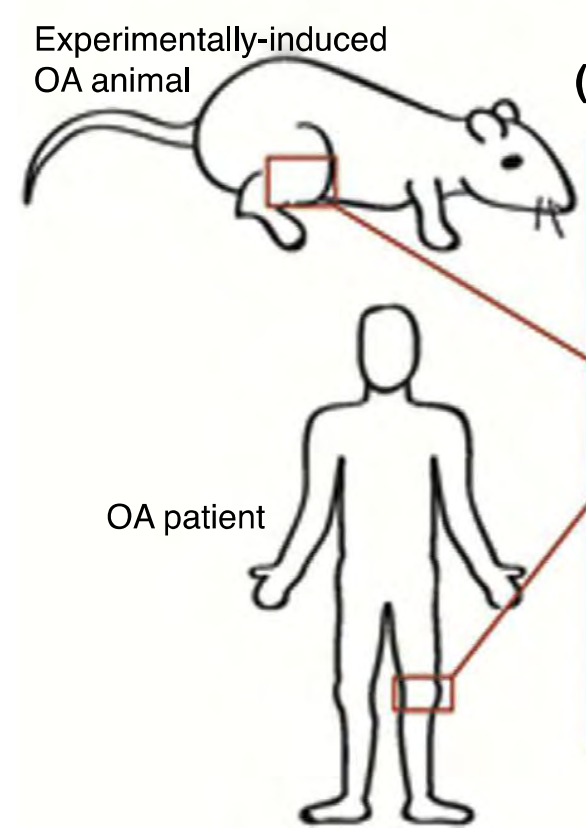
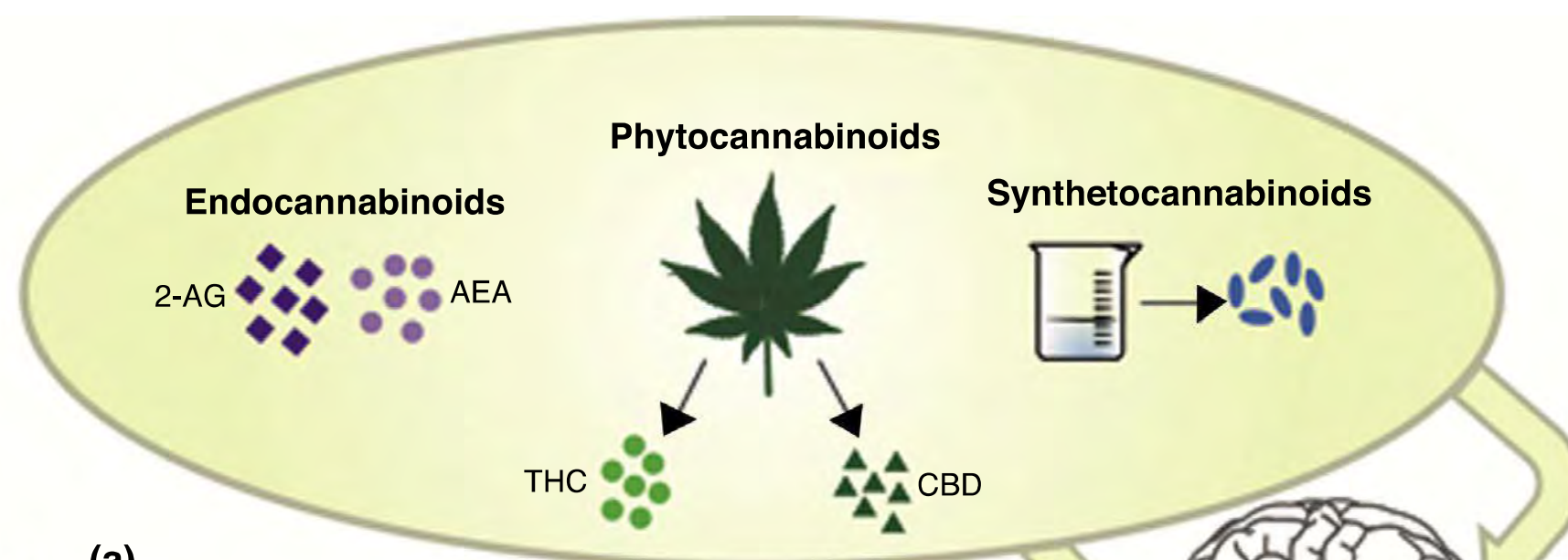
CBD does not directly "fit" CB1 or CB2 receptors but has powerful indirect effects still being studied.



CB2 receptors are mostly in the peripheral organs especially cells associated with the immune system.

Receptors are found on cell surfaces



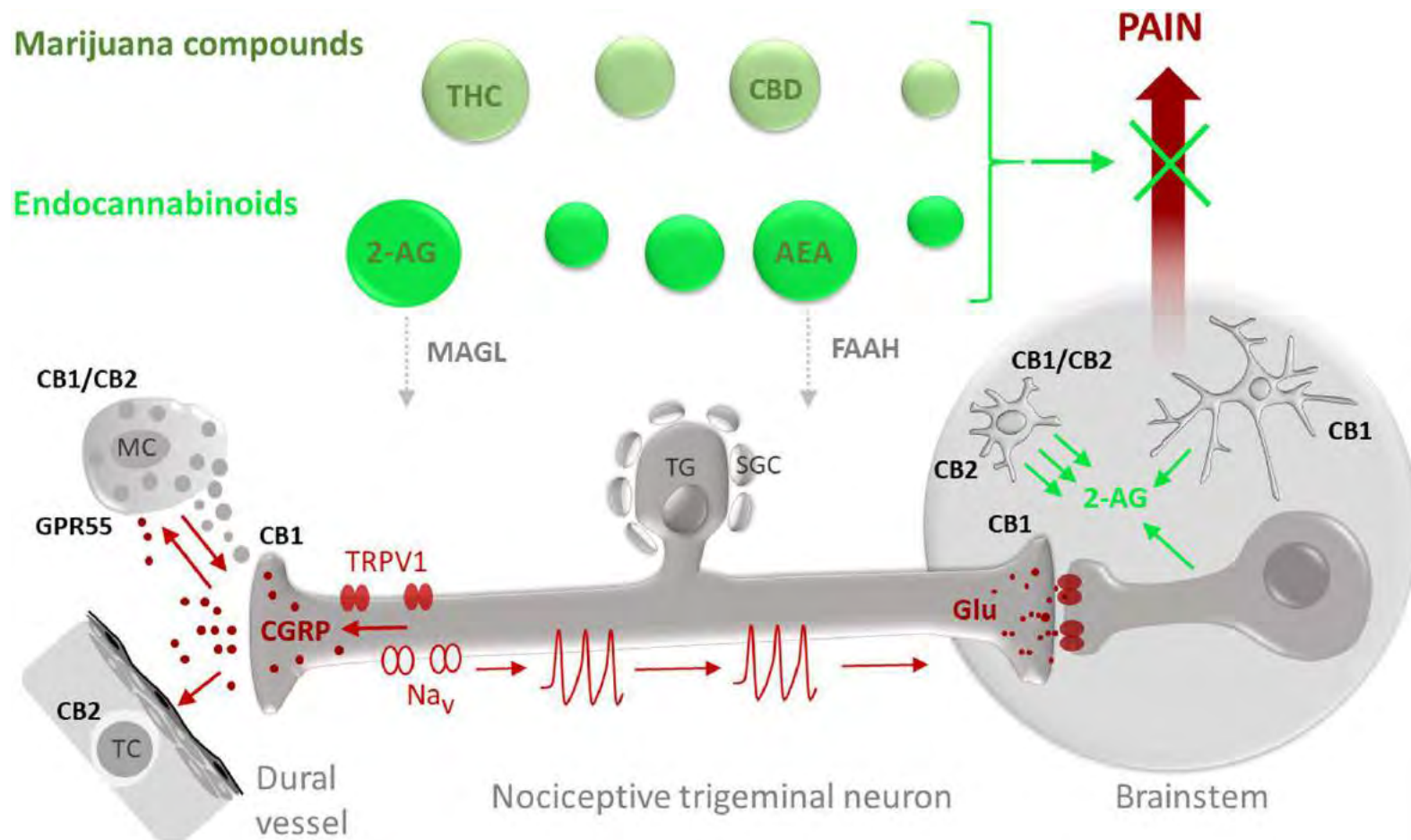


Current Opinion in Pharmacology

Estudios preclínicos han revelado que la SEC desempeña un papel integral en la patogénesis de la OA, la neuropatía articular y el control del dolor.

O'Brien and McDougall (2018) Cannabis and arthritis. *Current Opinion in Pharmacology*, 40:104–9

Huggins JP, *et al* (2012) An efficient randomised, placebo-controlled clinical trial with the irreversible fatty acid amide hydrolase-1 inhibitor PF-04457845, which modulates endocannabinoids but fails to induce effective analgesia in patients with pain due to osteoarthritis of the knee. *Pain*, 153:1837- 46.

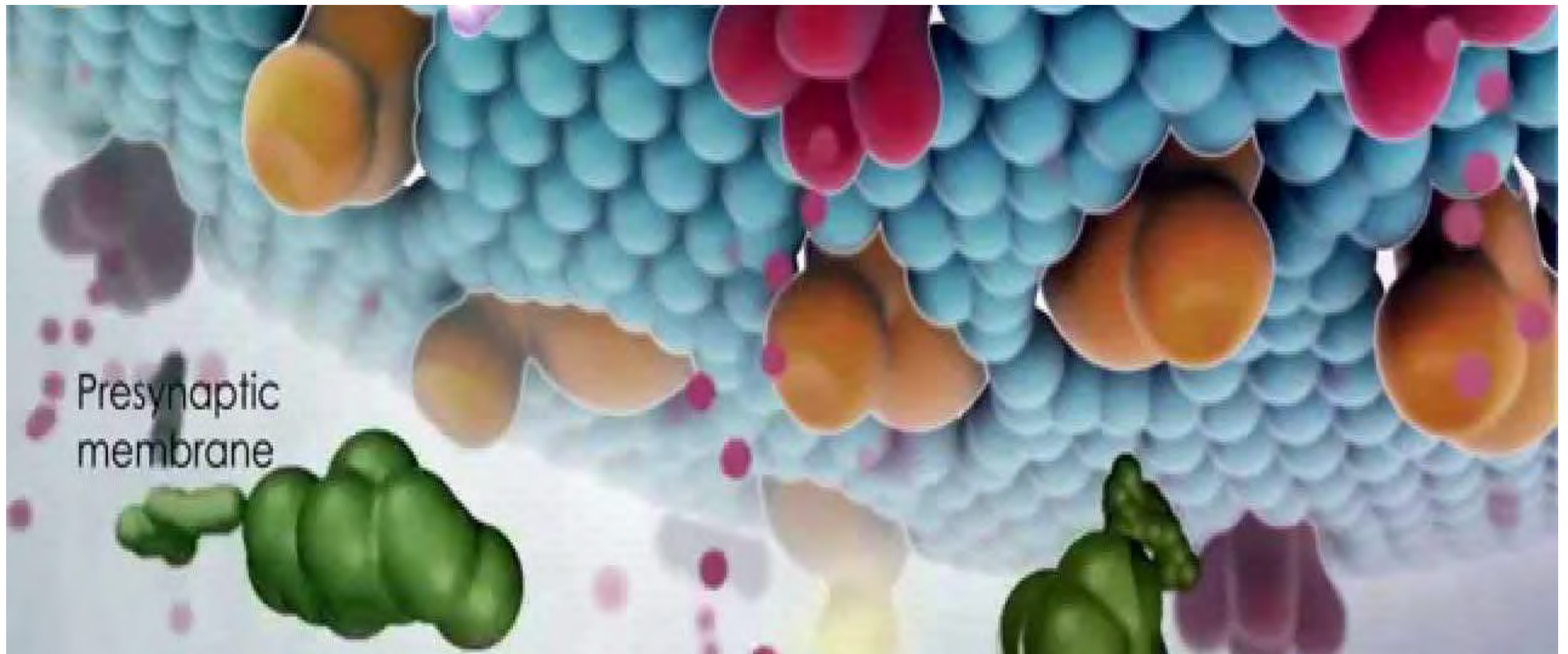


Migraña

Descenso en los niveles séricos de anandamida (+/- 2-AG).

Alivio con cannabinoides mediado por rec TRPV1 - sitios de acción del cannabidiol (CBD)

La activación de receptores pro-nociceptivos TRPV1 en neuronas sensoriales cuyos cuerpos celulares se localizan en el ganglio trigeminal (TG) rodeado por células glía satélite (SGC), da como resultado la liberación del mediador de migraña CGRP que puede desgranular MC y proporcionar un fuerte efecto vasodilatador



Teoría de la “Deficiencia Clínica del SEC”

Fibromialgia, migraña y síndrome del intestino irritable.

Russo Ethan B.. Cannabis and Cannabinoid Research.
July 2016, 1(1): 154-165. doi:10.1089/can.2016.0009.



- “Los cannabinoides presentan un **potencial terapéutico** interesante como antieméticos, estimulantes del apetito en enfermedades debilitantes (cáncer y SIDA) y en el tratamiento de esclerosis múltiple, lesiones de la médula espinal, síndrome de Tourette, epilepsia y glaucoma”.
- “Hay evidencia sobre el beneficio en algunos tipos específicos de dolor crónico, como dolor neuropático asociado a VIH, lesiones medulares, esclerosis múltiple, **trastornos musculoesqueléticos** y dolor de origen oncológico”.

The National Academies of
SCIENCES • ENGINEERING • MEDICINE

REPORT

The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids

THE CURRENT STATE OF EVIDENCE AND
RECOMMENDATIONS FOR RESEARCH

National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. The health effects of cannabis and cannabinoids: the current state of evidence and recommendations for research. (Washington, DC: National Academies, 2017)

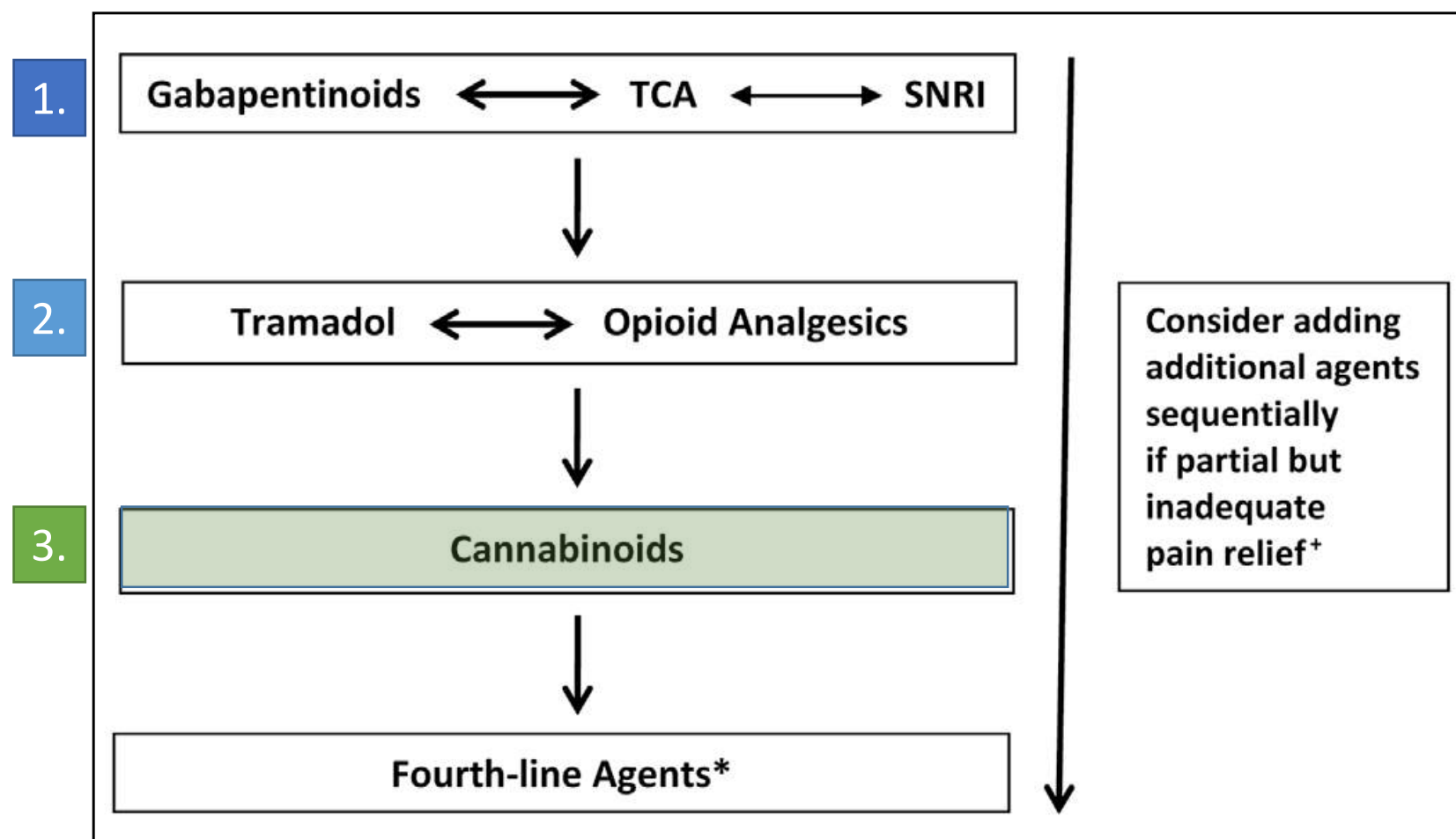
Existe *evidencia concluyente o sustancial* de que el cannabis o los cannabinoides son efectivos en:

- 1) *Tratamiento del dolor crónico en adultos (cannabis). 28 ECAs, n=2454.***
- 2) Tratamiento de la náusea y vómito inducidos por quimioterapia (cannabinoides orales)
- 3) Para mejorar los síntomas de espasticidad de la esclerosis múltiple (cannabinoides orales)

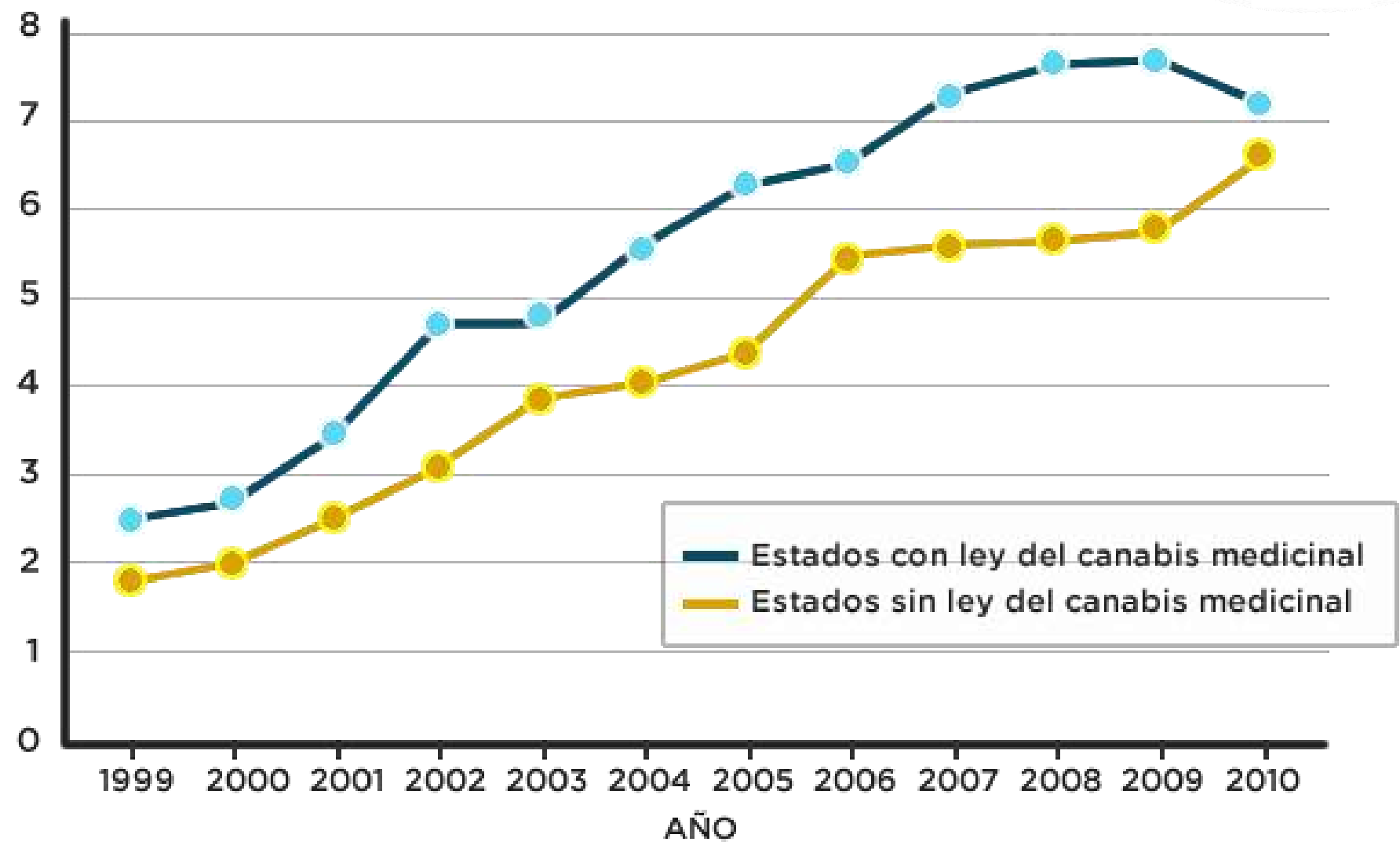
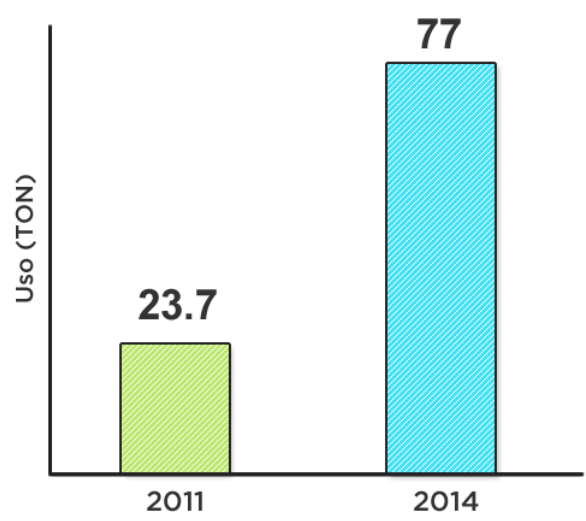
CONSENSUS STATEMENT

Pharmacological management of chronic neuropathic pain: Revised consensus statement from the Canadian Pain Society

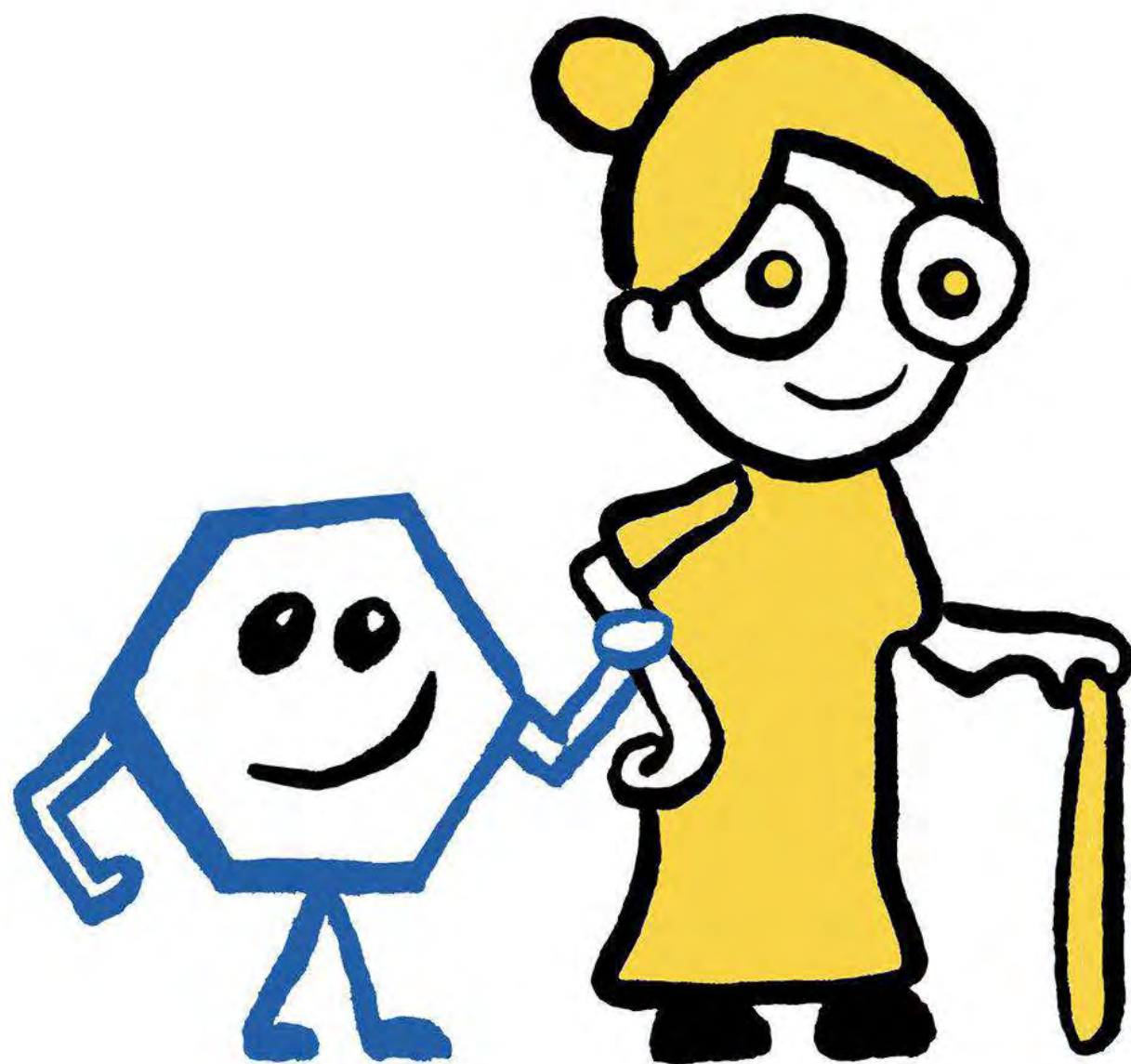
DE Moulin MD, A Boulanger MD, AJ Clark MD, H Clarke MD PhD, T Dao DMD PhD, GA Finley MD, A Furlan MD PhD, I Gilron MD MSc, A Gordon MD, PK Morley-Forster MD, BJ Sessle MDS PhD, P Squire MD, J Stinson RN PhD, P Taenzer PhD, A Velly DDS PhD, MA Ware MD, EL Weinberg MD, OD Williamson MBBS



Uso de la marihuana para fines medicinales en el Mundo



***24 toneladas en 2011 → *77 toneladas en 2014 (OMS)**



En los EE. UU., Canadá, y los Países Bajos, **el dolor crónico no relacionado con el cáncer** es la indicación más comúnmente citada para el uso de cannabinoides con fines médicos.

NAS. The health effects of cannabis and cannabinoids: the current state of evidence and recommendations for research. Washington, DC: The National Academies Press, 2017.
Walsh Z, Callaway R, Belle-Isle L, et al. Cannabis for therapeutic purposes: patient characteristics, access, and reasons for use. *Int J Drug Policy* 2013; **24**: 511–16.
Hazekamp A, Heerdink ER. The prevalence and incidence of medicinal cannabis on prescription in the Netherlands. *Eur J Clin Pharmacol* 2013; **69**: 1575–80.
Abuhasira R, Shbiro L, Landschaft Y. Medical use of cannabis and cannabinoids containing products – regulations in Europe and North America. *Eur J Intern Med* 2018;49:2–6.



“La legalización de la marihuana medicinal, ***ha reducido las muertes por sobredosis de opiáceos en 25%*** (esto por reemplazar estas drogas por marihuana medicinal)”

Bachhuber et al (2014). Medical Cannabis Laws and Opioid Analgesic Overdose Mortality in the United States, 1999-2010. *JAMA Intern Med.* 2014; 174(10):1668-1673.

Marianne Beare Vyas (2018). The use of cannabis in response to the opioid crisis: A review of the literature. *Nurs Outlook* 66 56–65



FOTO: REVISTA THC - MARCELO SOMMA

Actualmente algunos pacientes y sus partidarios promueven con firmeza el uso del cannabis para tratar cualquier tipo de dolor crónico.



*¿Doctora, la marihuana medicinal me
podría ayudar?*



Uso de cannabis/cannabinoides en dolor crónico no oncológico
EVIDENCIA CLÍNICA

Original Investigation

Cannabinoids for Medical Use A Systematic Review and Meta-analysis

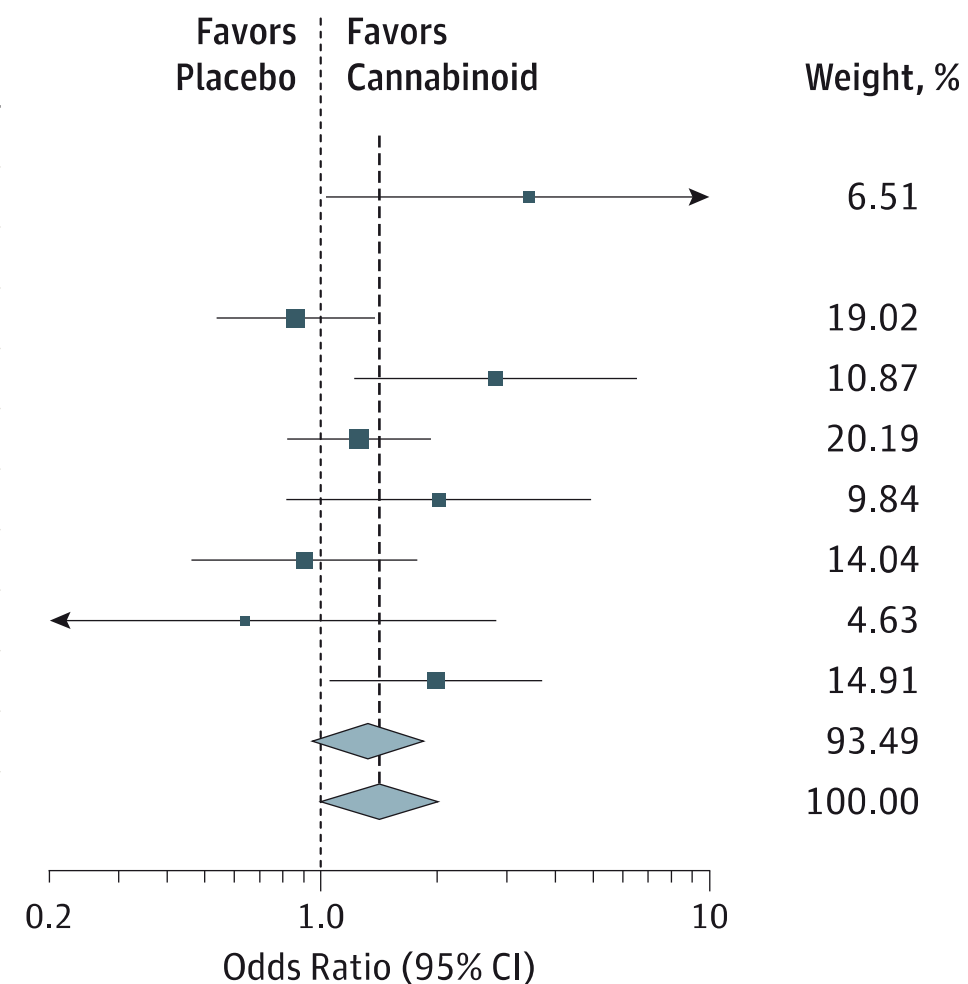
Penny F. Whiting, PhD; Robert F. Wolff, MD; Sohan Deshpande, MSc; Marcello Di Nisio, PhD; Steven Duffy, PgD; Adrian V. Hernandez, MD, PhD; J. Christiaan Keurentjes, MD, PhD; Shona Lang, PhD; Kate Misso, MSc; Steve Ryder, MSc; Simone Schmidtkofer, MSc; Marie Westwood, PhD; Jos Kleijnen, MD, PhD

CONCLUSIONS AND RELEVANCE There was moderate-quality evidence to support the use of cannabinoids for the treatment of chronic pain and spasticity. There was low-quality evidence suggesting that cannabinoids were associated with improvements in nausea and vomiting due to chemotherapy, weight gain in HIV infection, sleep disorders, and Tourette syndrome. Cannabinoids were associated with an increased risk of short-term AEs.

- 79 ECAS (n=6462) vs. *Placebo, tratamiento convencional o no tto.*
- ***28 evalúan dolor** (neuropático, fibromialgia, cáncer, AR, etc.)

JAMA. 2015;313(24):2456-2473

Improvement in Pain With Cannabinoid vs Placebo by Study	Cannabinoid Events		Placebo Events		Odds Ratio (95% CI)
	No.	Total No.	No.	Total No.	
Tetrahydrocannabinol (smoked)					
Abrams et al, ⁷⁷ 2007	13	25	6	25	3.43 (1.03-11.48)
Nabiximols					
GW Pharmaceuticals, ²² 2005	54	149	59	148	0.86 (0.54-1.37)
Johnson et al, ⁶⁹ 2010	23	53	12	56	2.81 (1.22-6.50)
Langford et al, ⁶⁵ 2013	84	167	77	172	1.25 (0.81-1.91)
Nurmikko et al, ⁷⁶ 2007	16	63	9	62	2.00 (0.81-4.96)
Portenoy et al, ⁶⁷ 2012	22	90	24	91	0.90 (0.46-1.76)
Selvarajah et al, ⁷⁰ 2010	8	15	9	14	0.63 (0.14-2.82)
Serpell et al, ⁸⁸ 2014	34	123	19	117	1.97 (1.05-3.70)
Subtotal $I^2 = 44.5\%$, ($P = .0.94$)	241	660	209	660	1.32 (0.94-1.86)
Overall $I^2 = 47.6\%$, ($P = .0.64$)	254	685	215	685	1.41 (0.99-2.00)



• **Reducción del dolor → 37% vs 31%, OR 1.41 [95% CI, 0.9-2.0] (* 1 estudio THC fumada / 7 estudios nabiximol)**

JAMA. 2015;313(24):2456-2473

Shannon M. Nugent, et al. Ann Intern Med. 2017;167(5): 319-331.

The Effects of Cannabis Among Adults With Chronic Pain and an Overview of General Harms: A Systematic Review

- 27 ensayos de dolor crónico (2017)
- “Hay pruebas (*bajo nivel de evidencia) a favor del alivio del dolor neuropático pero no en otros tipos de dolor”.
- De acuerdo con 11 revisiones sistemáticas y 32 estudios primarios en población general, existe un mayor riesgo de accidentes automovilísticos, síntomas psicóticos y deterioro cognitivo a corto plazo.
- ¿Posibles daños físicos a largo plazo?



Lancet Public Health 2018; 3: e341–50

Effect of cannabis use in people with chronic non-cancer pain prescribed opioids: findings from a 4-year prospective cohort study

Gabrielle Campbell, Wayne D Hall, Amy Peacock, Nicholas Lintzeris, Raimondo Bruno, Briony Larance, Suzanne Nielsen, Milton Cohen, Gary Chan, Richard P Mattick, Fiona Blyth, Marian Shanahan, Timothy Dobbins, Michael Farrell, Louisa Degenhardt

Cohorte de POINT (Pain and Opioids IN Treatment), 2012 - 2014

N= 1514 dolor crónico no relacionado con cáncer + uso de opioides.

**Financiación del Consejo Nacional de Salud e Investigación Médica y el Gobierno de Australia.*

Campbell G, et al. Lancet Public Health 2018; 3: e341–50

- 80% completaron el seguimiento a 4 años.
- 62% dolor neuropático
- Media de equivalente de morfina oral:
 - 75 mg/día

	Baseline (n=1514)	1-year follow-up (n=1235)	2-year follow-up (n=1277)	3-year follow-up (n=1211)	4-year follow-up (n=1217)
Demographics					
Age, years	58 (48–67)	58 (49–68)	59 (50–69)	60 (50–69)	60 (50–70)
Sex					
Male	672 (44%)	542 (44%)	555 (43%)	524 (43%)	524 (43%)
Female	842 (56%)	693 (56%)	722 (57%)	687 (57%)	693 (57%)
Pain					
BPI pain severity score	5.1 (1.79)	5.3 (1.9)	5.0 (1.9)	4.9 (1.9)	4.8 (1.9)
BPI pain interference score	5.7 (2.3)	5.7 (2.4)	5.4 (2.4)	5.5 (2.4)	5.4 (2.4)
Prescribed opioid use					
Oral morphine equivalent, mg/day	75 (36–150)	61 (24–135)	6 (25–135)	60 (22–126)	57 (15–125)
Discontinued opioids	..	131 (10.6%)	174 (13.6%)	202 (16.7%)	246 (20.2%)

24% (n=295) uso de cannabis en la primera entrevista
60% (n=723) al cuarto año

Campbell G, et al. Lancet Public Health 2018; 3: e341–50

“Los pacientes que habían consumido cannabis tenían **mayor intensidad e interferencia del dolor, menor autoeficacia (Pain Self-Efficacy Questionnaire) y mayor gravedad del trastorno de ansiedad generalizada** que los pacientes que no habían consumido cannabis”.

“A diferencia de las revisiones recientes que sugirieron un efecto positivo de los cannabinoides sobre el dolor y una reducción en el uso de opioides, **no encontramos evidencia de una relación temporal entre el uso de cannabis y la intensidad del dolor o la interferencia del dolor, y no hay pruebas de que el uso de cannabis reduzca el uso de opioides prescrito o aumente la tasa de la interrupción de opioides**”.

Campbell G, et al. Lancet Public Health 2018; 3: e341–50

- Los análisis de sensibilidad utilizando **transformaciones logarítmicas del equivalente de morfina** oral en categorías (0 mg, 1-20 mg, 21-90 mg, 91-199 mg y ≥ 200 mg) encontraron resultados similares.
- Modelos de efectos mixtos *post hoc* entre los participantes con **dolor neuropático** *no encontraron un efecto significativo* del consumo de cannabis sobre la gravedad del dolor, la interferencia, o el equivalente de consumo de morfina oral.

Campbell G, et al. Lancet Public Health 2018; 3: e341–50

Suspensión del consumo de cannabis:

- 23-28% → Efectos adversos
- 26-18% → Preocupaciones legales*
- 18-20% → Dificultades para obtener el compuesto
- 22-12% → Ineficacia en el alivio del dolor

**El uso medicinal del cannabis y los cannabinoides fue despenalizado en Australia el 30 de Octubre de 2016*

Campbell G, et al. Lancet Public Health 2018; 3: e341–50

“Cannabinoids”, “Cannabis”, “cannab”, “marijuana”, “marinol”, “dronabinol”, “nabilone”, “levonantradol”, “tetrahydrocannabinol”, “cesamet”, “delta-9- THC”, “delta-9-tetrahydrocannabinol”, “nabiximols”, “sativex”, “cannabidiol”, “therapeutic use”, “analgesics”, “medical marijuana”, “medicinal cannabis”, “pain”, “chronic pain”, “Neuralgia”, and “neuropathic pain”.*

91 publicaciones, 104 estudios, 47 ECAS, 57 observacionales, hasta julio 2017.

Cambio en la intensidad de dolor equivalente a 3mm/100mm versus placebo en la VAS (*standardised mean difference -0.14, 95% CI -0.20 to -0.08*)

***NIVEL DE EVIDENCIA MODERADO** (*Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation tool*)



EJP

European Journal of Pain

REVIEW ARTICLE

Efficacy, tolerability and safety of cannabis-based medicines for chronic pain management – An overview of systematic reviews

W. Häuser^{1,2}, F. Petzke³, M.A. Fitzcharles^{4,5}

Significance: We provide an overview of systematic reviews on the efficacy, tolerability and safety of cannabis-based medicines for chronic pain management. There are inconsistent findings of the efficacy of cannabinoids in neuropathic pain and painful spasms in multiple sclerosis. There are inconsistent results on tolerability and safety of cannabis-based medicines for any chronic pain.

Eur J Pain 22 (2018) 455--470



M.-A. Fitzcharles · C. Baerwald · J. Ablin · W. Häuser

Efficacy, tolerability and safety of cannabinoids in chronic pain associated with rheumatic diseases (fibromyalgia syndrome, back pain, osteoarthritis, rheumatoid arthritis). A systematic review of randomized controlled trials

Abstract

Background. In the absence of an ideal treatment for chronic pain associated with rheumatic diseases, there is interest in the potential effects of cannabinoid molecules, particularly in the context of global interest in the legalization of herbal cannabis for medicinal use.

Methods. A systematic search until April 2015 was conducted in Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), PubMed, www.cannabis-med.org and clinicaltrials.gov for randomized controlled trials with a study duration of at least 2 weeks and at least ten patients per treatment arm with herbal cannabis or pharmaceutical cannabinoid products in fibromyalgia syndrome (FMS), osteoarthritis (OA), chronic spinal pain,

and rheumatoid arthritis (RA) pain. Outcomes were reduction of pain, sleep problems, fatigue and limitations of quality of life for efficacy, dropout rates due to adverse events for tolerability, and serious adverse events for safety. The methodology quality of the randomized controlled trials (RCTs) was evaluated by the Cochrane Risk of Bias Tool.

Results. Two RCTs of 2 and 4 weeks duration respectively with nabilone, including 71 FMS patients, one 4-week trial with nabilone, including 30 spinal pain patients, and one 5-week study with tetrahydrocannabinol/cannabidiol, including 58 RA patients were included. One inclusion criterion was pain refractory to conventional treatment in three studies. No RCT with OA patients was found.

The risk of bias was high for three studies. The findings of a superiority of cannabinoids over controls (placebo, amitriptyline) were not consistent. Cannabinoids were generally well tolerated despite some troublesome side effects and safe during the study duration.

Conclusions. Currently, there is insufficient evidence for recommendation for any cannabinoid preparations for symptom management in patients with chronic pain associated with rheumatic diseases.

Keywords

Cannabinoids · Fibromyalgia syndrome · Osteoarthritis · Chronic spinal pain · Rheumatoid arthritis · Systematic review

Review

Opioid-Sparing Effect of Cannabinoids: A Systematic Review and Meta-Analysis

- 2015. Modelos de dolor por cancer y DCNO
- 19 estudios preclínicos proporcionan pruebas contundentes del efecto ahorrador de opioides de los cannabinoides
- 2 ECAS no encontraron ningún efecto de los cannabinoides en los requerimientos de dosis de opioides (Johnson et al, 2010; Seeling et al, 2006).
- Una *serie de casos* proporcionó evidencia de muy baja calidad de una reducción en los requerimientos de dosis de opiáceos con administración conjunta de cannabinoides (Lynch y Clark, 2003).
- ECAS mostraron algunos beneficios clínicos de los cannabinoides; sin embargo, rara vez se informaron cambios en la dosis de opioides



Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults (Review)

Mücke M, Phillips T, Radbruch L, Petzke F, Häuser W

- 16 estudios, 1750 pacientes.
- Nov 2017.
- **Evaluar la eficacia, tolerabilidad y seguridad de los medicamentos basados en el cannabis, en comparación con el placebo o la terapia convencional, para dolor neuropático en adultos.**
- *Dolor neuropático crónico en pacientes adultos, con una duración del tratamiento de al menos dos semanas*

Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 3. Art. No.: CD012182.

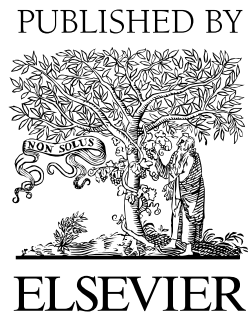
Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults (Review)

Mücke M, Phillips T, Radbruch L, Petzke F, Häuser W

- Alivio del dolor *versus* placebo = **39% versus 33%**; DR 0,09 [IC del 95%: 0,03 a 0,15]; **resultado beneficioso adicional (NNTB) 11** [IC del 95%: 7 a 33]; 1586 participantes, 10 estudios, *evidencia de calidad moderada*.
- **Los fármacos con cannabis pueden aumentar los eventos adversos del sistema nervioso en comparación con placebo**
 - **61% versus 29%**; DR 0,38 [IC del 95%: 0,18 a 0,58]; **NNTD 3** [IC del 95%: 2 a 6]; 1304 participantes, 9 estudios, *evidencia de baja calidad*.
 - **Los trastornos psiquiátricos ocurrieron en el 17%** de los participantes que utilizaron fármacos con cannabis y en el 5% de los que utilizaron placebo
 - DR 0,10 [IC del 95%: 0,06 a 0,15]; **NNTD 10** [IC del 95%: 7 a 16]; 1314 participantes, nueve estudios, *evidencia de baja calidad*.



RESEARCH
EDUCATION
TREATMENT
ADVOCACY



The Journal of Pain, Vol 16, No 12 (December), 2015: pp 1233-1242
Available online at www.jpain.org and www.sciencedirect.com

Original Reports

Cannabis for the Management of Pain: Assessment of Safety Study (COMPASS)

Mark A. Ware,^{*,†} Tongtong Wang,[‡] Stan Shapiro,^{‡,§} and Jean-Paul Collet[¶] for the COMPASS STUDY TEAM¹

*Departments of *Anesthesia, †Family Medicine, ‡Epidemiology, Biostatistics and Occupational Health, McGill University, Montreal, Quebec, Canada.*

§Centre for Clinical Epidemiology, Jewish General Hospital, Montreal, Quebec, Canada.

¶Department of Pediatrics, University of British Columbia; Child and Family Research Institute, Vancouver, British Columbia, Canada.

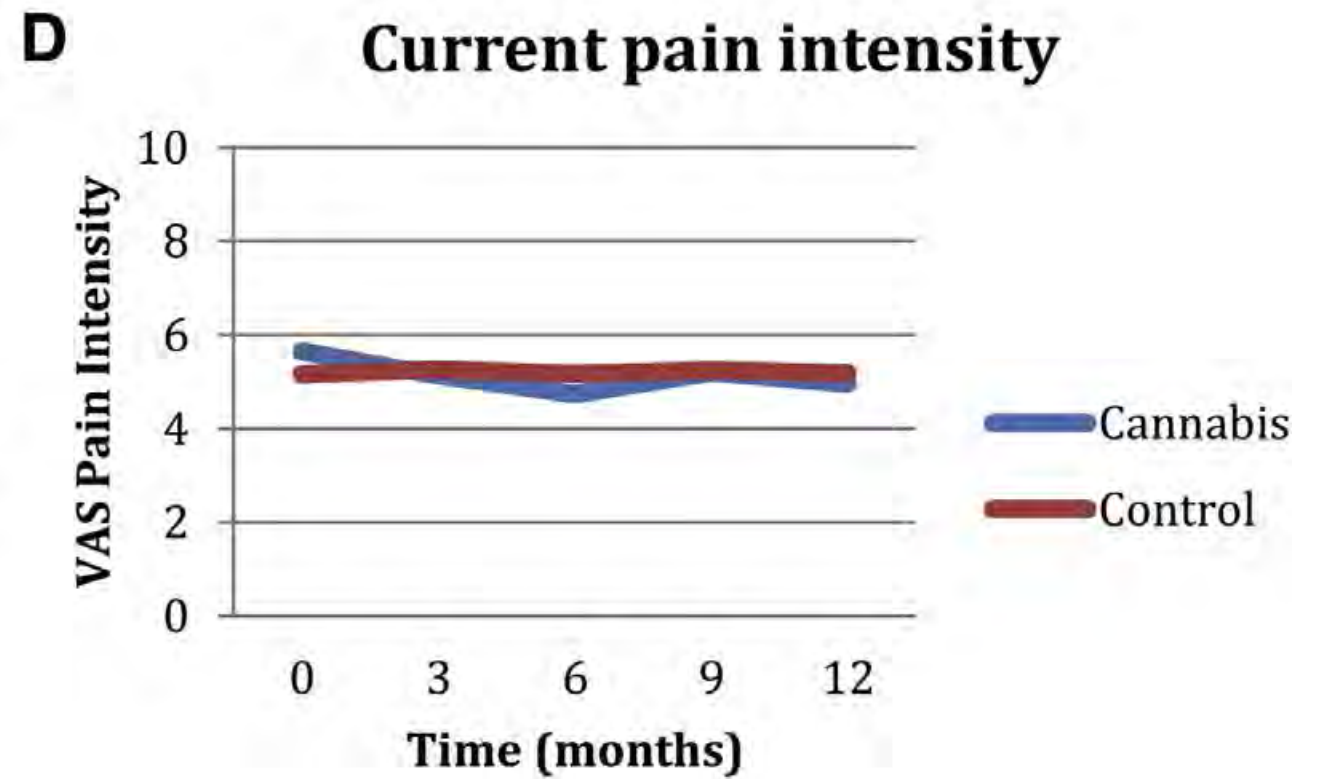
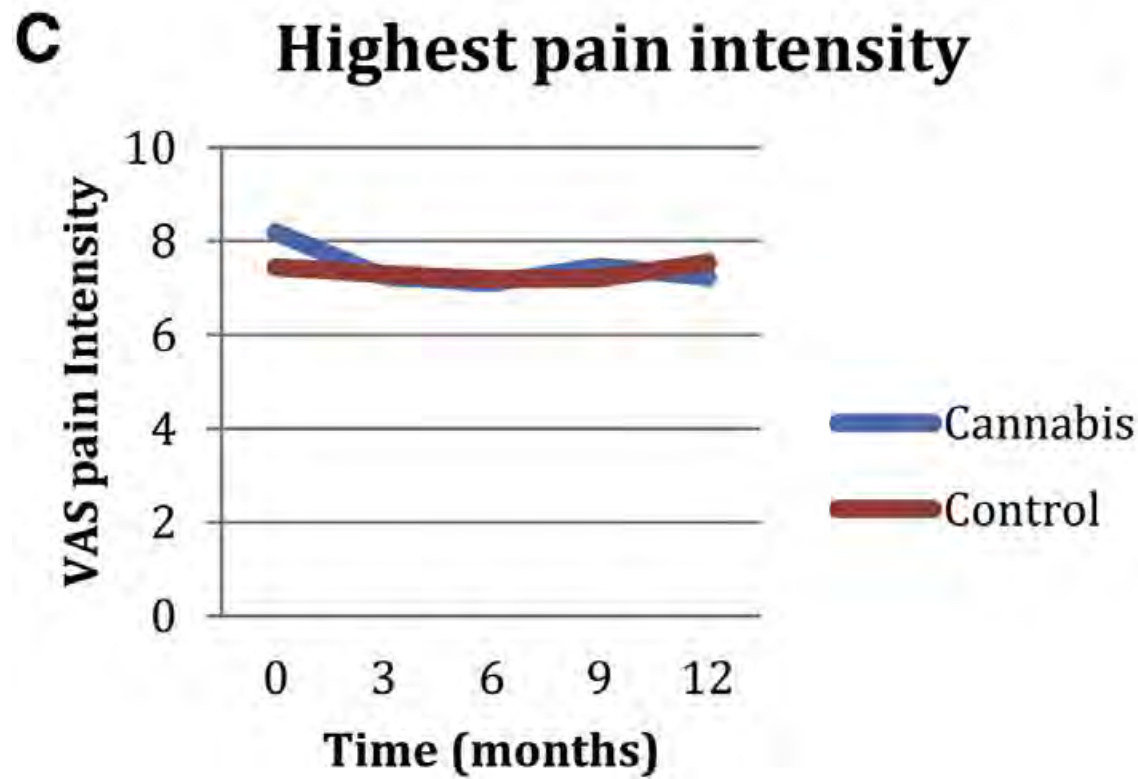
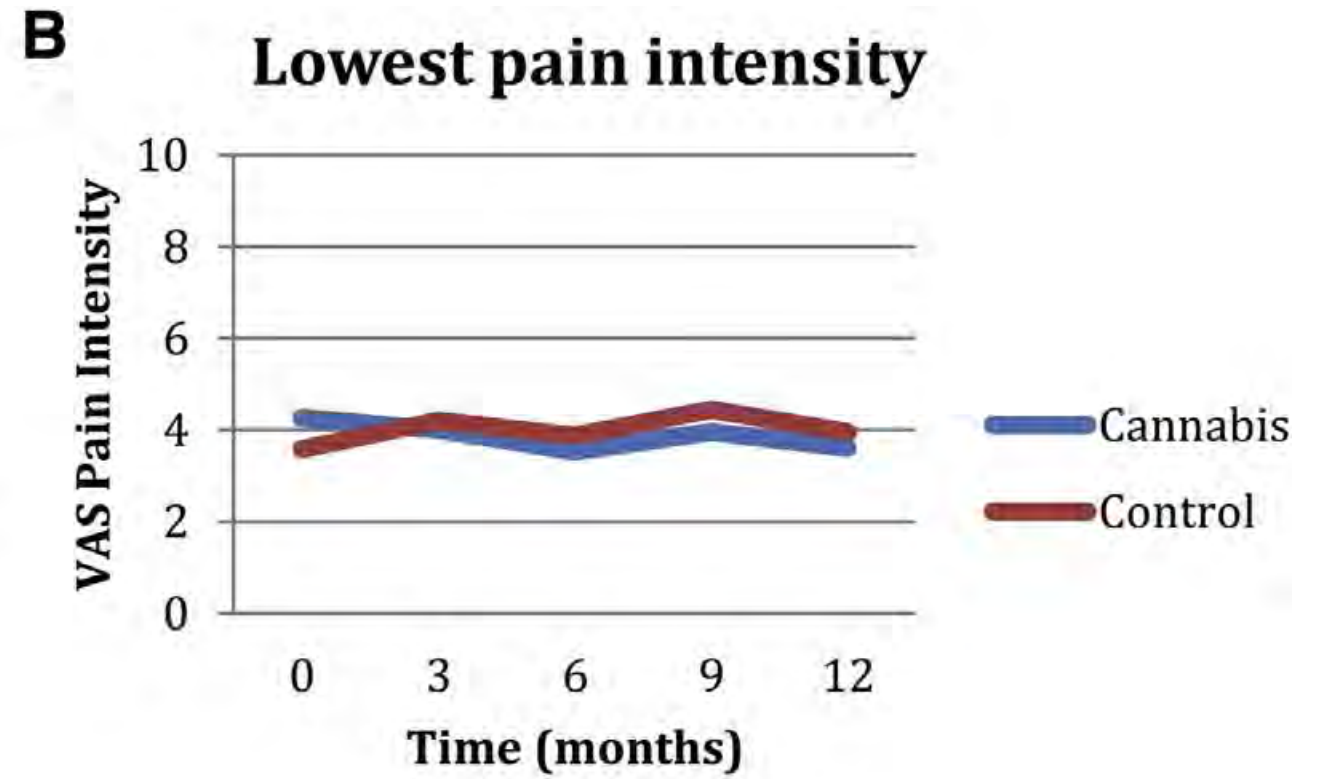
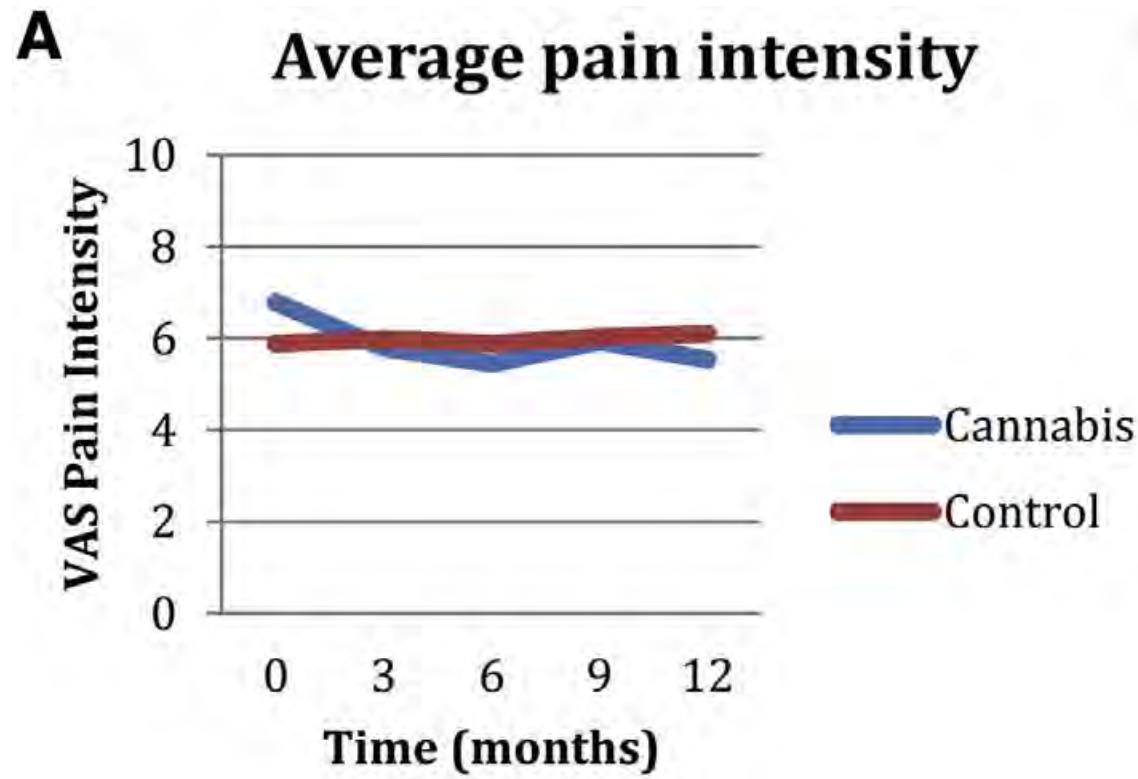




- Estudio prospectivo de cohortes, 7 clínicas.
- **Objetivo: describir los problemas de seguridad entre las personas con dolor crónico no relacionado con el cáncer.**
- **Se dispensó un producto estandarizado (12,5% de THC)** a individuos elegibles por un período de 1 año; los controles fueron individuos con dolor crónico de las mismas clínicas que no consumieron cannabis.
- **El resultado primario consistió en eventos adversos graves y eventos adversos no graves.**
- Los resultados de seguridad secundarios incluyeron función pulmonar y neurocognitiva y hematología estándar, bioquímica, función renal, hepática y endocrina.
- Los parámetros de eficacia secundarios incluyeron **dolor** y otros síntomas, estado de ánimo y calidad de vida.



- N=215 para el grupo de cannabis (141 usuarios nuevos y 58 ex-usuarios) y 216 controles (dolor crónico pero no uso actual de cannabis).
- La mediana de la dosis diaria de cannabis fue de 2.5 g / d.
- No hubo diferencia en el riesgo de eventos adversos graves.
- Los consumidores de cannabis medicinal tenían un mayor riesgo de eventos adversos no graves (psiquiátricos y gastrointestinales) razón de tasa de incidencia ajustada = 1.73, intervalo de confianza del 95% = 1.41-2.13.
- No hubo diferencias en las evaluaciones secundarias de seguridad.
- Se necesita un monitoreo a más largo plazo para los resultados funcionales.



Original Article

Epidemiological characteristics, safety and efficacy of medical cannabis in the elderly

Ran Abuhasira^{a,1}, Lihi Bar-Lev Schleider^{a,b,1}, Raphael Mechoulam^c, Victor Novack^{a,*}

^a Cannabis Clinical Research Institute, Soroka University Medical Center, Faculty of Health Sciences, Ben-Gurion University of the Negev, Be'er-Sheva, Israel

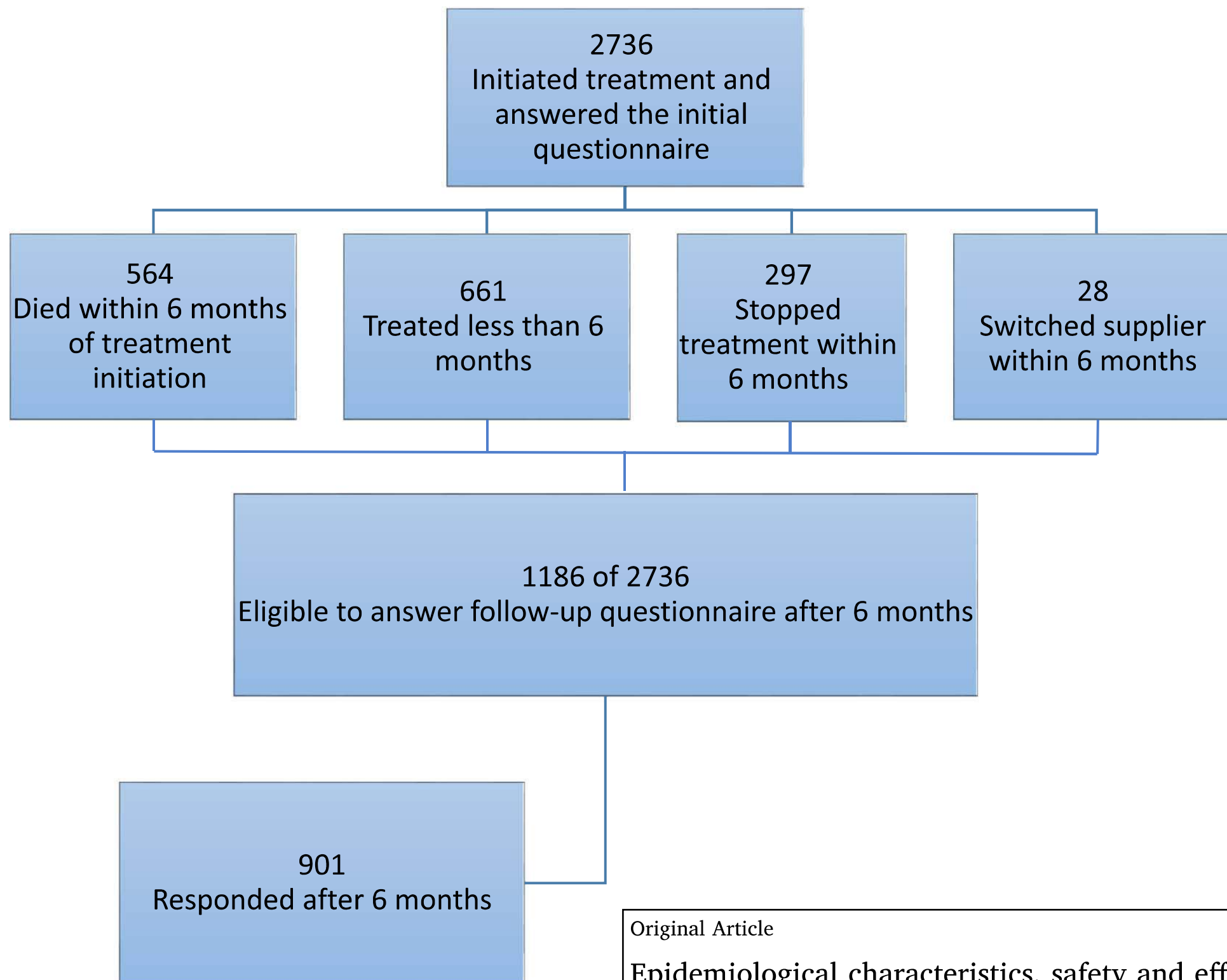
^b Research Department, Tikun Olam LTD, Israel

^c Institute for Drug Research, Medical Faculty, Hebrew University, Jerusalem, Israel

Methods: A prospective study that included all patients above 65 years of age who received medical cannabis from January 2015 to October 2017 in a specialized medical cannabis clinic and were willing to answer the initial questionnaire. Outcomes were pain intensity, quality of life and adverse events at six months.

Results: During the study period, 2736 patients above 65 years of age began cannabis treatment and answered the initial questionnaire. The mean age was 74.5 ± 7.5 years. The most common indications for cannabis treatment were pain (66.6%) and cancer (60.8%). After six months of treatment, 93.7% of the respondents reported improvement in their condition and the reported pain level was reduced from a median of 8 on a scale of 0–10 to a median of 4. Most common adverse events were: dizziness (9.7%) and dry mouth (7.1%). After six months, 18.1% stopped using opioid analgesics or reduced their dose.

Conclusion: Our study finds that the therapeutic use of cannabis is safe and efficacious in the elderly population. Cannabis use may decrease the use of other prescription medicines, including opioids. Gathering more evidence-based data, including data from double-blind randomized-controlled trials, in this special population is imperative.



Original Article

Epidemiological characteristics, safety and efficacy of medical cannabis in the elderly

Ran Abuhasira^{a,1}, Lihi Bar-Lev Schleider^{a,b,1}, Raphael Mechoulam^c, Victor Novack^{a,*}

^a Cannabis Clinical Research Institute, Soroka University Medical Center, Faculty of Health Sciences, Ben-Gurion University of the Negev, Be'er-Sheva, Israel

^b Research Department, Tikun Olam LTD, Israel

^c Institute for Drug Research, Medical Faculty, Hebrew University, Jerusalem, Israel



¿La planta mejor?

Los perfiles de tolerabilidad y eficacia de los cannabinoides orales son inferiores en comparación con los de la planta de cannabis en pacientes con dolor crónico.

El THC y el CBD son menos efectivos y menos tolerados que la planta



Romero-Sandoval EA, et al. Cannabis and cannabinoids for chronic pain. *Curr Rheumatol Rep* 2017;11:67
Notcutt W, et al. Clinical experience with nabilone for chronic pain. *Pharm Pharmacol Commun* 1997;11:551-5



¿Estandarización terapéutica?

Extractos
Cannabis inhalada
Dronabinol (THC)
Análogos sintéticos de THC
THC+ CBD (1:1)

Hay más de 60 revisiones sistemáticas y metanálisis que analizan la seguridad, la toxicología, la potencia y el potencial terapéutico de los cannabinoides exógenos.

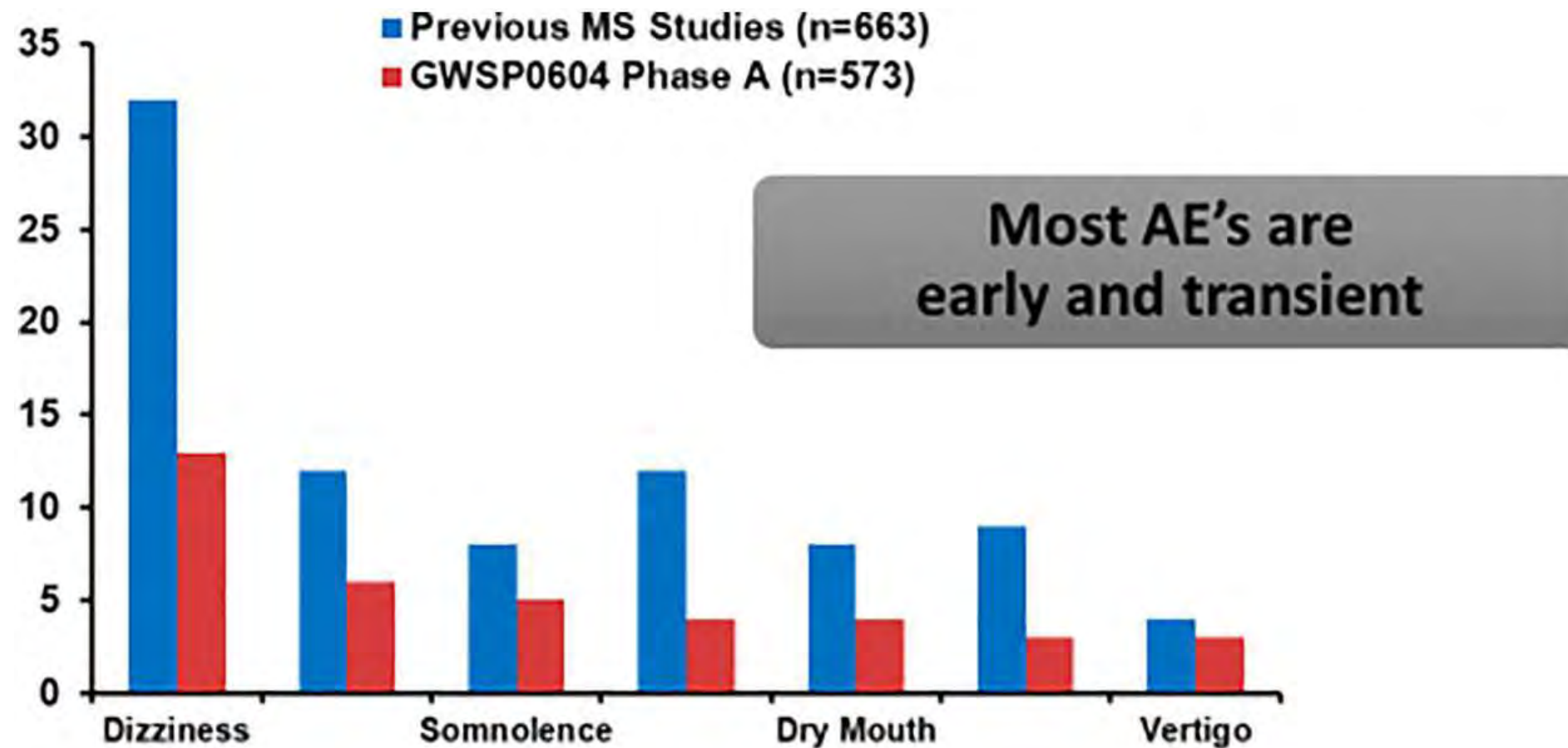
El resultado general es en gran parte mixto y no concluyente.

La incertidumbre en torno a la seguridad y eficacia de los cannabinoides exógenos no es producto de la falta de investigación, sino más bien producto de la **extrema variabilidad en la metodología y la calidad de los estudios.**

Incidencia de eventos adversos



C.A. MacCallum, E.B. Russo



EA de nabiximol (32,4 mg de THC, 30 mg CBD) encontrados en > 3% de los pacientes con esclerosis múltiple con titulación rápida y dosis más altas (azul) en comparación con la titulación más lenta y la dosificación máxima con 12 pulverizaciones por día (rojo)



Los efectos de un medicamento (legal o ilegal) en la salud individual y poblacional están determinados no solo por sus propiedades farmacológicas sino también por su disponibilidad y aceptabilidad social.

"¿Qué tan efectivo es el cannabis medicinal en el tratamiento de sus síntomas o condiciones?": 74.6%



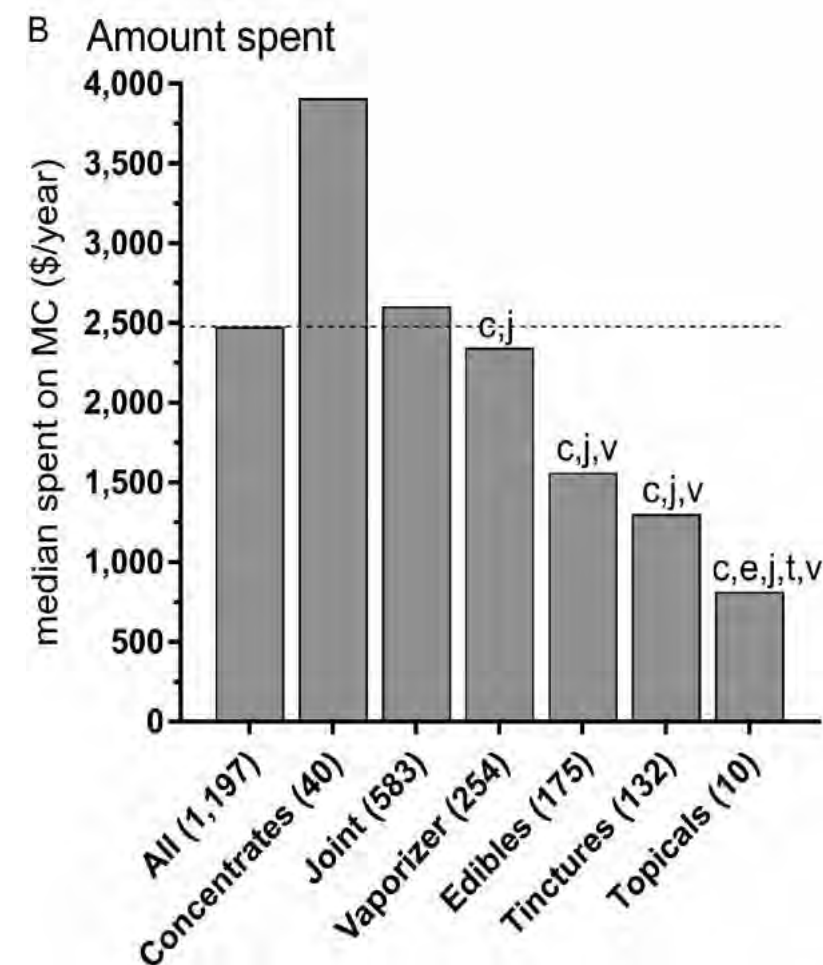
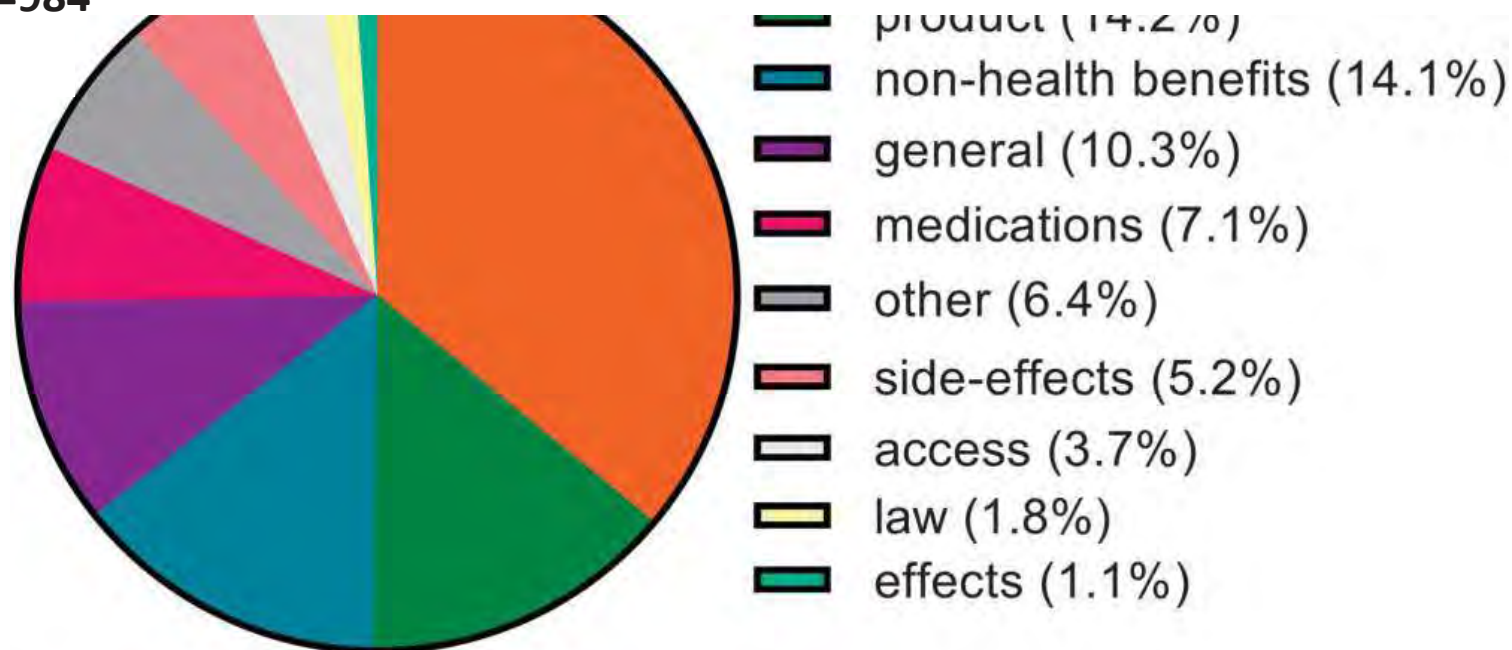
PAIN

Chronic pain patients' perspectives of medical cannabis

Brian J. Piper^{a,*}, Monica L. Beals^b, Alexander T. Abess^c, Stephanie D. Nichols^d, Maurice W. Martin^e, Catherine M. Cobb^f, Rebecca M. DeKeuster^g

"What do you like most about medical cannabis?"

N=984



Pain. 2017 ; 158(7): 1373-1379

Efectos adversos más comunes relacionados con el uso crónico EN PACIENTES CON DOLOR CRÓNICO



- **1:5 pacientes pueden abandonar el tto. x los EA (>cannabinoides).**
- **Sedación, mareos, sequedad de boca, náuseas.**
- **Problemas de coordinación motora, ataxia, dolor de cabeza, ideas paranoides, agitación, disociación, euforia y disforia.**

- ✓ Niveles de THC en sangre de 2-5 ng por mililitro se asocian con un deterioro sustancial de la conducción.
- ✓ El riesgo de accidente automovilístico aumenta en un factor de 2.

Hartman RL, Huestis MA. Cannabis effects on driving skills. *Clin Chem* 2013; 59:478-92.

Pharmacotherapy 2018;38(6):651–662

Romero-Sandoval EA, *et al.* Cannabis and cannabinoids for chronic pain. *Curr Rheumatol Rep* 2017;11:67

- **Alteraciones cognitivas agudas**
 - memoria de trabajo
 - memoria de procedimiento
 - percepción sensorial y función ejecutiva
 - alteraciones en la concentración
- **Crónicas**
 - pérdida de memoria.



Estudios de neuroimagen: Reducciones en el volumen parahipocampal, hipocampal y talámico asociadas con el uso crónico de cannabis en comparación con controles sanos.

**ppl. Población joven*



EFFECTOS mixtos en el sueño

Sedación y la somnolencia

Disminuye el sueño de onda lenta

Dificultad para dormir (síntoma de abstinencia)



4^o Congreso Internacional
de cuidado paliativo
integrativo e innovador

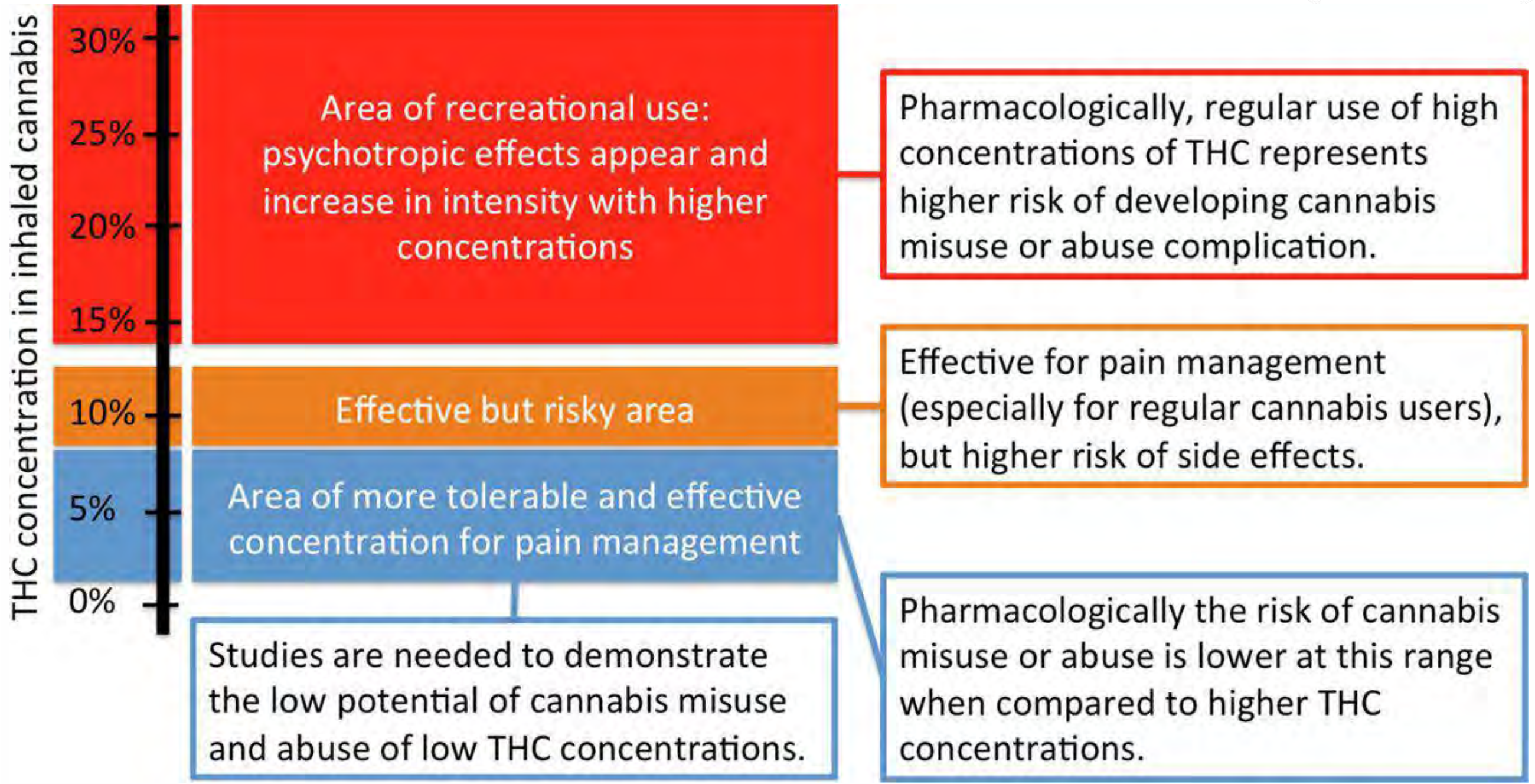




El contenido de cannabinoides y la potencia consiguiente muestra una variabilidad extrema dependiendo de la luz, la temperatura, la humedad y el tipo de suelo durante el cultivo, así como de factores genéticos.

Concentraciones de THC <5% - 37% (90%)

Riesgo de Adicción: 9% de los usuarios en general

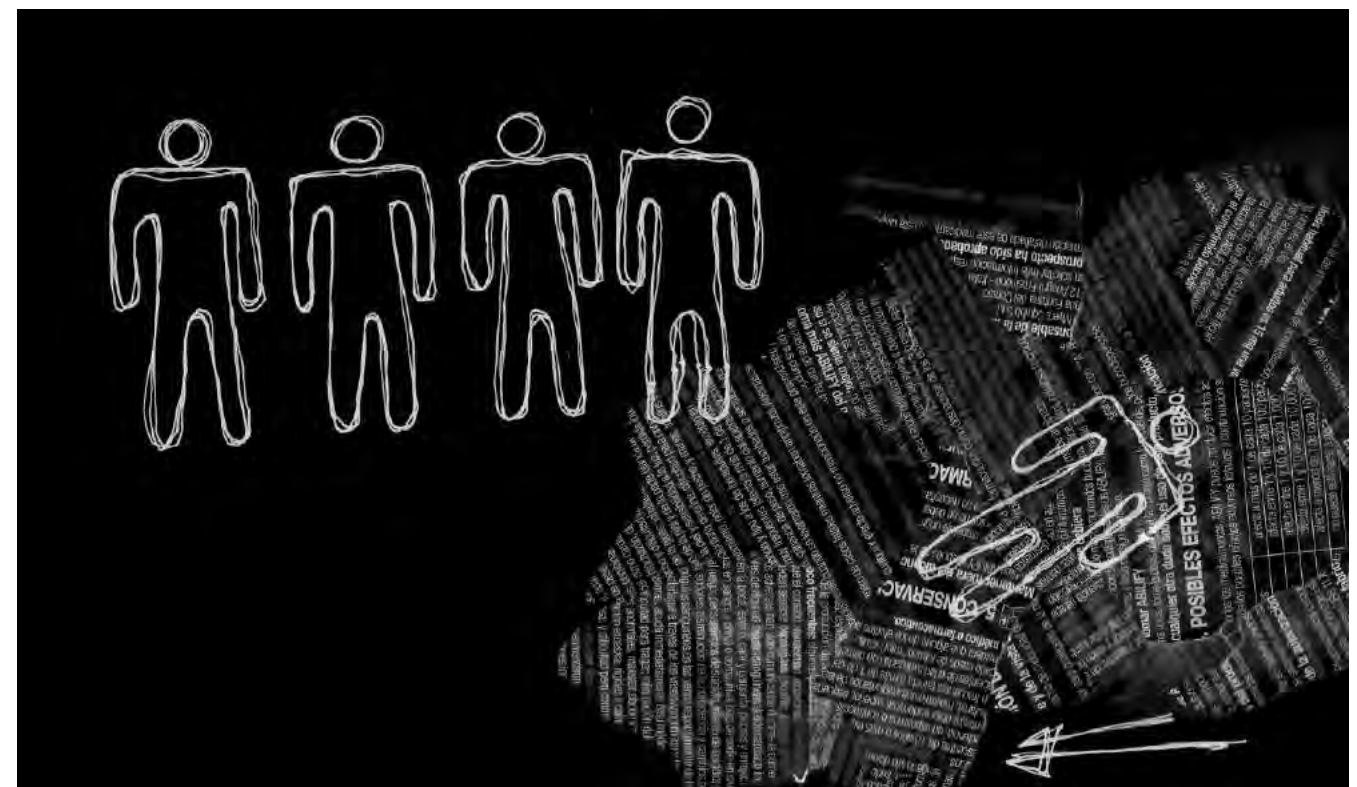


Riesgo de trastorno por uso de sustancias



- El 16% de los que usan cannabis medicinal en la comunidad cumplen criterios de dependencia (Bonn-Miller, 2014)

Entre las personas que buscan obtener la licencia para cannabis medicinal, el 68% informaron el uso de opiáceos con prescripción no médica en los últimos 30 días (Ilgen, 2013)





Motivaciones para el uso de cannabis medicinal

El alivio de la ansiedad y la depresión son las razones más comunes, además del alivio del dolor, para la búsqueda de cannabis.

Bonn-Miller et al., 2014;
Davis et al., 2016;
Metrik et al., 2018;
Reinarman et al., 2011;
Walsh et al., 2017;
Wycoff et al., 2018

Affect and cannabis use in daily life: a review and recommendations for future research

Andrea M. Wycoff^{a,*}, Jane Metrik^{b,c}, Timothy J. Trull^a

^a Department of Psychological Sciences, University of Missouri, Columbia, MO, USA

^b Center for Alcohol and Addiction Studies, Brown University School of Public Health, Providence, RI, USA

^c Providence VA Medical Center, Providence, RI, USA

- 19 estudios
- Los hallazgos muestran predominio de *efectos negativos en el afecto, enojo y hostilidad* para muestras clínicas
- Contrario a lo esperado, el uso de cannabis no se asoció de manera consistente con efectos positivos (EP).
- Evidencia reciente, sugiere que los EP pueden aumentar después del uso en individuos con dependencia (Ross et al., 2018)

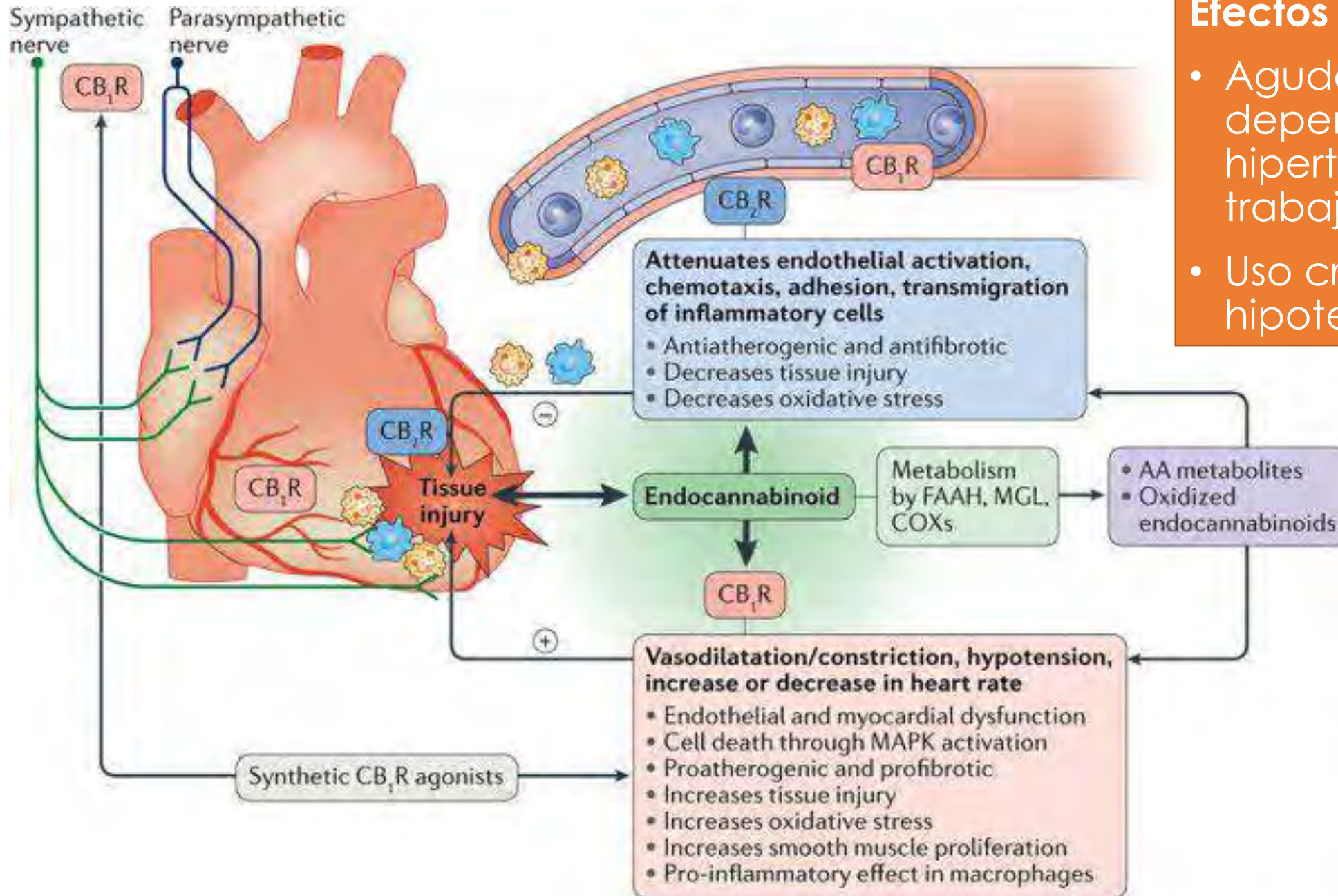


Association Between Cannabis and Psychosis: Epidemiologic Evidence

Suzanne H. Gage, Matthew Hickman, and Stanley Zammit

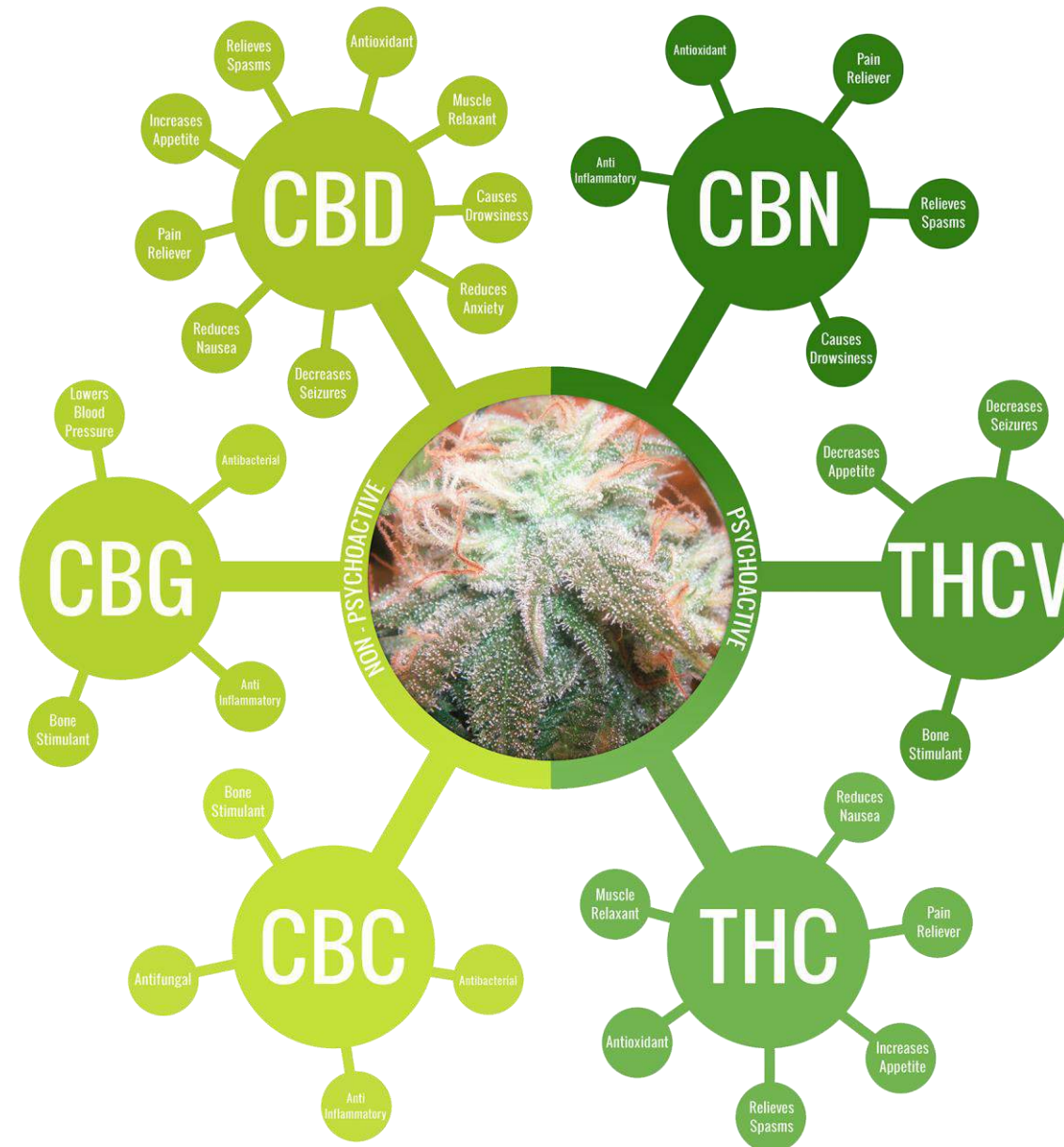
ABSTRACT

Associations between cannabis use and psychotic outcomes are consistently reported, but establishing causality from observational designs can be problematic. We review the evidence from longitudinal studies that have examined this relationship and discuss the epidemiologic evidence for and against interpreting the findings as causal. We also review the evidence identifying groups at particularly high risk of developing psychosis from using cannabis. Overall, evidence from epidemiologic studies provides strong enough evidence to warrant a public health message that cannabis use can increase the risk of psychotic disorders. However, further studies are required to determine the magnitude of this effect, to determine the effect of different strains of cannabis on risk, and to identify high-risk groups particularly susceptible to the effects of cannabis on psychosis. We also discuss complementary epidemiologic methods that can help address these questions.



Efectos Cardiovasculares

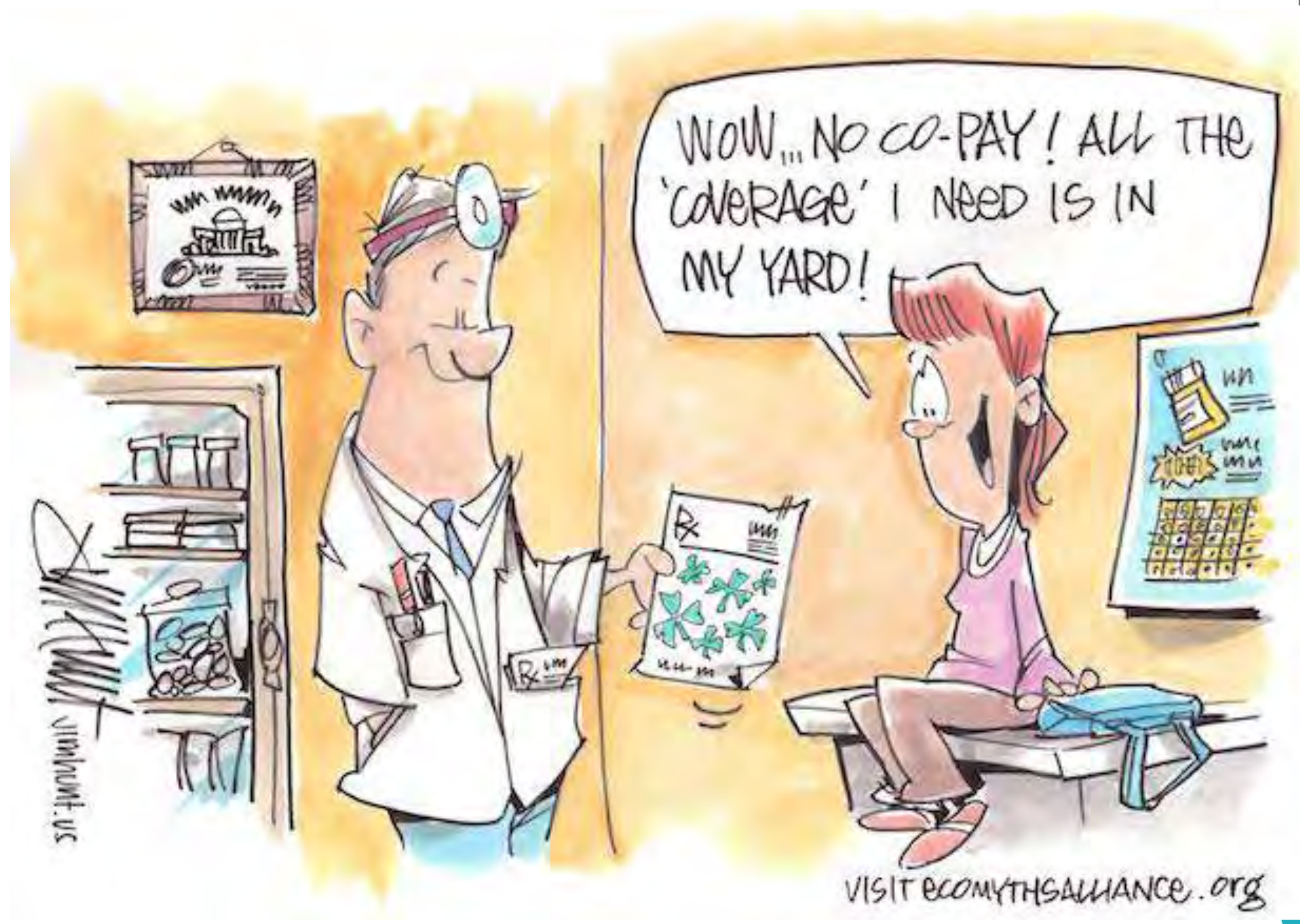
- Agudos dosis dependiente: taquicardia, hipertensión, aumento de trabajo cardíaco
- Uso crónico: bradicardia e hipotensión



No se recomienda el consumo de concentraciones de THC superiores a 10-15% para uso crónico



40 Congreso Internacional
de cuidado paliativo
integrativo e innovador



VISIT ecomythsaliance.org



**El mercado global de
cannabis medicinal
alcanzará los US\$43.000
millones en 2025.**

*Medicinal Marijuana Market
Analysis del Gran View Research*

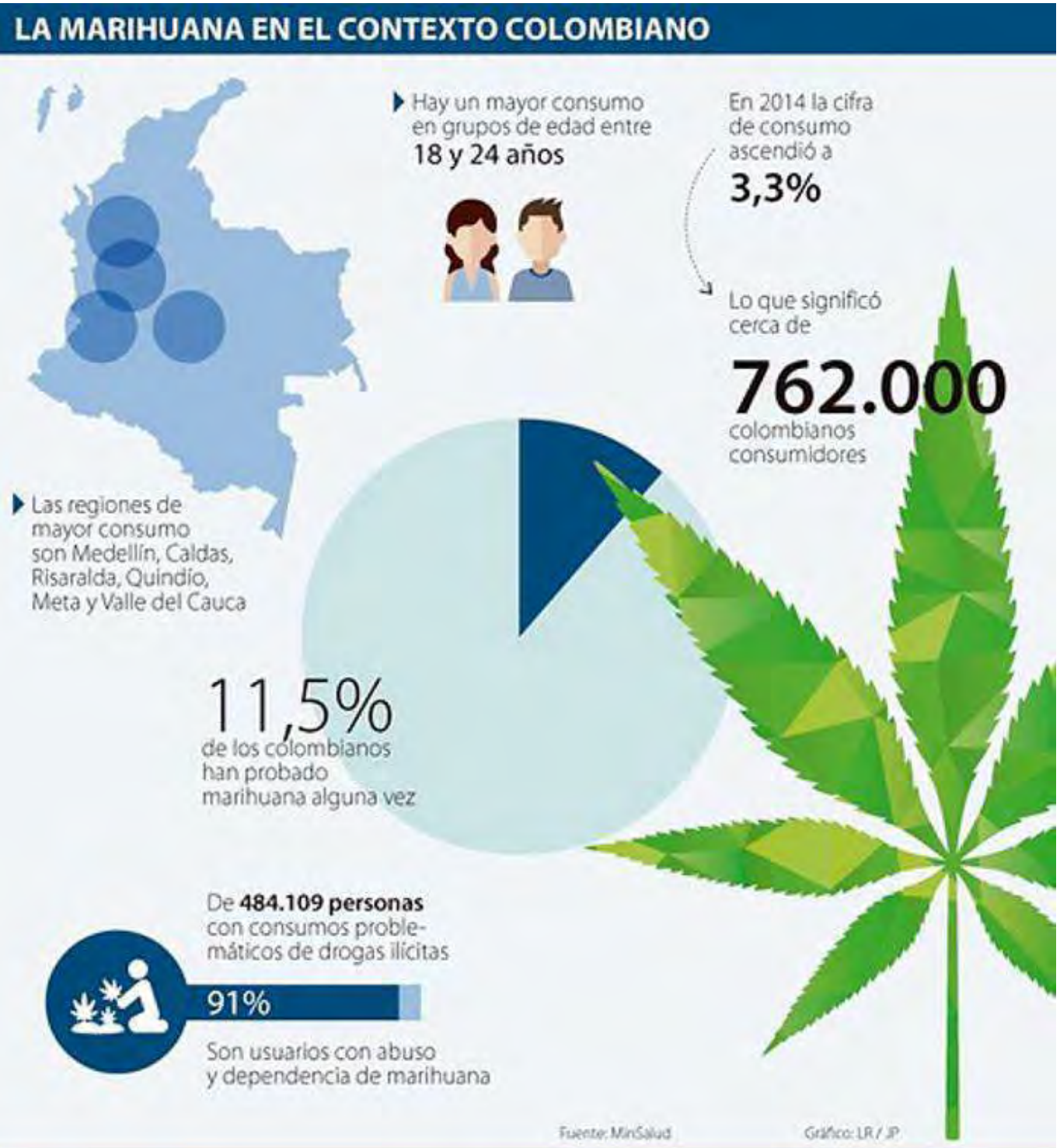
85 negocios en el país bajo el rótulo del cannabis medicinal

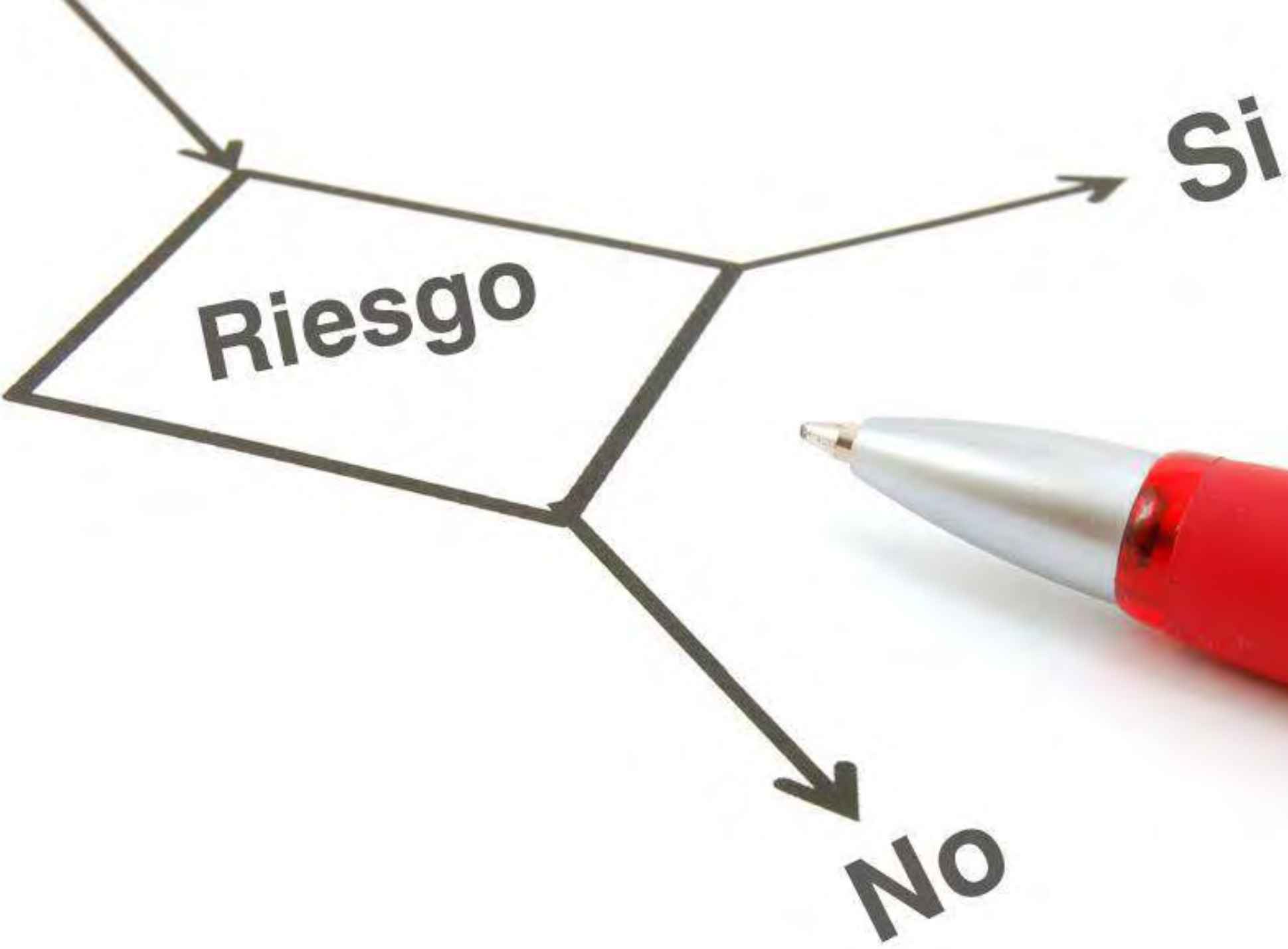
Casas matrices ubican parte de sedes de empresas en Canadá, donde existe mercado especializado.



Colombia

- *Potencialidad de un negocio que en el 2025 movería US\$1.500 millones.*







Nivel de nuestro conocimiento sobre los principios fisiológicos y farmacológicos: *incipiente*



Risk

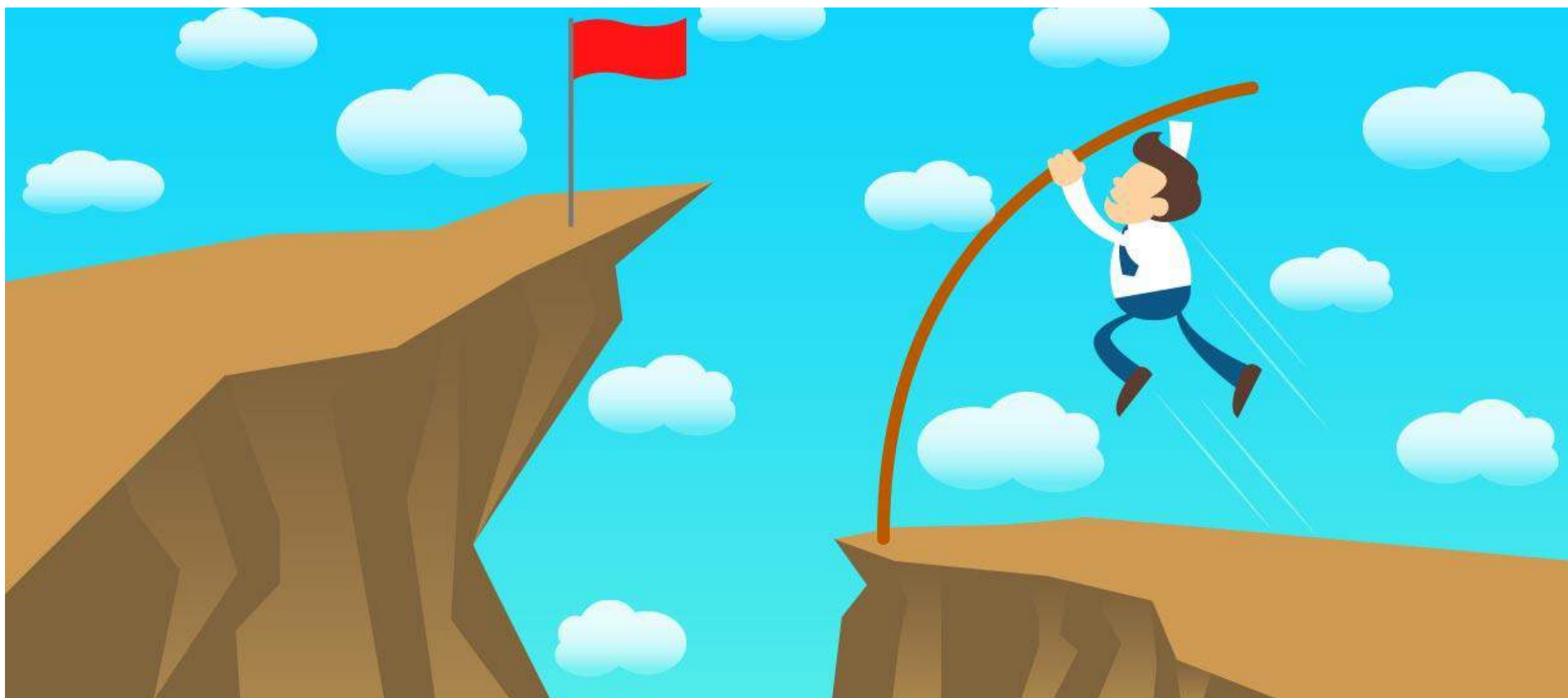
¿Capacidad de gestionar el riesgo?

Magnitud de la amenaza

Potencial de prevención

Disponibilidad de intervenciones costoefectivas

INFORMACIÓN FIABLE



Responsabilidad sobre el
enfoque individual del riesgo

No maleficencia



¿Responsabilidad sobre el enfoque del riesgo en salud pública?

Un análisis prudente exige una visión integral, un horizonte a largo plazo y un criterio basado en pruebas objetivas, así como la información emanada de evaluaciones fiables y comparables de la magnitud de los distintos riesgos sanitarios.





European Journal of Internal Medicine 49 (2018) 12–19



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

European Journal of Internal Medicine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ejim



Review Article

Practical considerations in medical cannabis administration and dosing

Caroline A. MacCallum^{a,*}, Ethan B. Russo^b

^a Faculty of Medicine, University of British Columbia, BC, Canada

^b International Cannabis and Cannabinoids Institute, Prague, Czech Republic





GRACIAS